

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (21) Číslo přihlášky: **1998-2537**
(22) Přihlášeno: **12.02.1997**
(30) Právo přednosti: **13.02.1996 US 1996/600625**
04.02.1997 US 1997/794506
(40) Zveřejněno: **14.07.1999**
(Věstník č. 7/1999)
(47) Uděleno: **30.03.2006**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **17.05.2006**
(Věstník č. 5/2006)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/001936**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/030045**

(11) Číslo dokumentu:

296 660

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/04 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

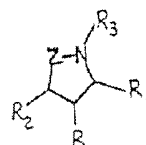
WO 94/02474 A1; WO 93/08799 A1; WO 96/06095 A1; CZ 1998-2536.
Bhagwat S.S. et.al.: Tetrahedron Letters 1996, 37(27) 4627-4630 celý dokument.

(73) Majitel patentu:

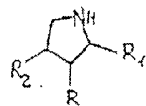
ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US

(72) Původce:

Winn Martin, Deerfield, IL, US
Boyd Steven A., Mundelein, IL, US
Hutchins Charles W., Gurnee, IL, US
Jae Hwan-Soo, Glencoe, IL, US
Tasker Andrew S., Gurnee, IL, US
Von Geldern Thomas W., Richmond, IL, US
Kester Jeffrey A., Deerfield, IL, US
Sorensen Bryan K., Waukegan, IL, US
Szczebankiewicz Bruce G., Gages Lake, IL, US
Henry Kenneth J. Jr., Waukegan, IL, US
Liu Gang, Waukegan, IL, US
Wittenberger Steven J., Mundelein, IL, US
King Steven A., Gurnee, IL, US



(I)



(II)

(74) Zástupce:

Ing. Ivana Jirotková, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Benzo-1,3-dioxolyl- a benzofuranyl-
substituované pyrrolidinové deriváty jako
antagonisté endothelinu**

(57) Anotace:

Benzo-1,3-dioxolyl- a benzofuranyl-substituované pyrrolidinové deriváty vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, farmaceutický prostředek a jejich použití k výrobě léčiva pro antagonizaci endothelinu a léčbě hypertenze, městnavého selhání srdce, aterosklerózy, rakoviny prostaty, atd. Řešení se také týká meziproductů vzorce II.

CZ 296660 B6

Benzo-1,3-dioxolyl- a benzofuranyl-substituované pyrrolidinové deriváty jako antagonisté endothelinu

5 Oblast techniky

Vynález se týká sloučenin, které jsou antagonisty endothelinu, způsobů jejich výroby, syntetických meziproduktů, používaných při těchto způsobech a způsobů a přípravků pro antagonizaci endothelinu.

10

Dosavadní stav techniky

15 Endothelin (ET) je peptid o 21 aminokyselinách, produkovaný endothelovými buňkami. ET je produkován enzymatickým štěpením vazby Trp-Val v prekurzorovém peptidu velkém endothelinu (Big ET). Toto štěpení je vyvoláváno enzymem konvertujícím endothelin (ECE). Ukázalo se, že endothelin stahuje tepny a žíly, zvyšuje střední arteriální krevní tlak, snižuje výkon srdce, zvyšuje kontraktilitu srdce *in vitro*, stimuluje mitogenezi v buňkách vaskulárního hladkého svalstva *in vitro*, stahuje nevasculární hladké svalstvo včetně morčecí průdušnice, proužků lidského
20 močového měchýře a krysí dělohy *in vitro*, zvyšuje odpor dýchacích cest *in vivo*, vyvolává tvorbu žaludečních vředů, stimuluje uvolňování atriálního natriuretického faktoru *in vitro* a *in vivo*, zvyšuje plazmovou hladinu vasopressinu, aldosteronu a katecholaminů, inhibuje uvolňování reninu *in vitro* a stimuluje uvolňování gonadotropinů *in vitro*.

25 Ukázalo se, že vasokonstrikce je způsobena vazbou endothelinu na příslušné receptory na vaskulárním hladkém svalstvu (Nature 332 411 (1988), FEBS Letters 231 440 (1988) a Biochem. Biophys. Res. Commun. 154 868 (1988)). Činidlo, které potlačuje produkci endothelinu, nebo činidlo, které se váže na endothelin nebo které inhibuje vazbu endothelinu na endothelinový receptor, by mělo příznivé účinky v různých terapeutických oblastech. Bylo totiž zjištěno, že
30 protilátka proti endothelinu při intrarenální infuzi zmírňuje nepříznivé účinky renální ischemie na renální vaskulární odpor a rychlost filtrace v glomerulách (Kon, et al., J. Clin. Invest. 83 1762 (1989)). Protilátka proti endothelinu dále zmírňovala nefrotoxické účinky intravenózně podávaného cyklosporinu (Kon, et al., Kidney Int. 37 1487 (1990)) a zmenšovala rozsah infarktu v modelu infarktu myokardu, vyvolaného ligací koronárních tepen (Watanabe, et al., Nature 344, 114
35 (1990)).

Clozel et al. (Nature 365: 759–761 (1993)) uvádějí, že Ro 46–2005, což je nepeptidický antagonist ET-A/B, zabraňuje post-ischemické renální vasokonstrikci u krys, zabraňuje snížení cerebrálního průtoku krve v důsledku subarachnoidální hemorrhagie (SAH) u krys a snižuje MAP při
40 orální aplikaci u kotulů veverkovitých, zbavených sodíku. Nedávno byl rovněž zaznamenán podobný účinek lineárního tripeptidického antagonisty ET-A, BQ-485, na světlost tepen po SAH (S. Itoh, T. Sasaki, K. Ide, K. Ishikawa, M. Nishikibe, a M. Yano, Biochem. Biophys. Res. Comm., 195: 969–75 (1993)). Tyto výsledky naznačují, že činidla, která antagonizují vazbu ET/ET receptor, budou poskytovat terapeutický účinek při uvedených chorobných stavech.

45

Činidla se schopností antagonizovat vazbu ET/ET receptor se ukázala účinnými v různých zvířecích modelech lidských onemocnění. Například Hogaboam et al (EUR. J. Pharmacol. 1996, 309, 261–269), ukázali, že antagonist endothelinového receptoru zmenšuje poškození v krysím modelu kolitidy. Aktan et al (Transplant Int 1996, 9, 201–207) demonstrovali, že podobné činidlo
50 zabraňuje ischemickému a reperfučnímu poškození při transplantaci ledviny. Podobné studie navrhovaly použití antagonistů endothelinu při léčbě angíny, plicní hypertenze, Raynaudovy choroby a migrény. (Ferro a Webb, Drugs 1996, 51, 12–27).

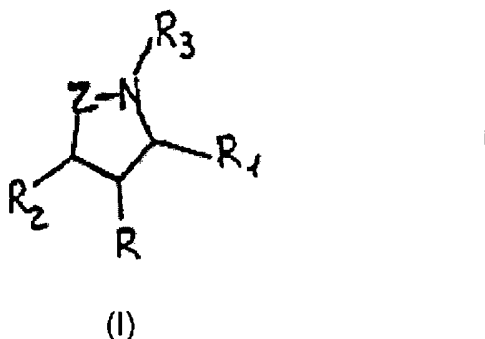
Abnormální hladiny endothelinu endothelinových receptorů se rovněž spojují s různými chorobnými stavy včetně rakoviny prostaty (Nelson et al., Nature Medicine 1995, 1, 944–949), což ukazuje na úlohu endothelinu v patofysiologii těchto onemocnění.

- 5 Wu–Wong et al (Life Sciences 1996, 58, 1839–1847) ukázali, že jak endothelin, tak antagonisté endothelinu se pevně vážou na bílkoviny plazmy, například sérový albumin. Tato vazba na bílkoviny plazmy může snižovat účinnost antagonistů při inhibici působení endothelinu. Antagonisté endothelinu se sníženou vazbou na bílkoviny plazmy tedy mohou být účinnější než jejich pevně se vážící obdoby.

10

Podstata vynálezu

- 15 Předmětem vynálezu jsou benzo-1,3-dioxolyl- a benzofuranyl-substituované pyrrolidinové deriváty obecného vzorce I



kde

- 20 Z je $-C(R_{18})(R_{19})-$ nebo $-C(O)-$, kde R_{18} a R_{19} jsou nezávisle z vodíku a C_1-C_{10} alkylu;

20

R je

- 25 (a) $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, nižší alkyl a arylalkyl,

25

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$, kde E je vodík, C_1-C_{10} alkyl nebo arylalkyl,

30

(d) $-CN$,

(e) $-C(O)NHR_{17}$, kde R_{17} je C_1-C_{10} alkyl,

(f) alkylaminokarbonyl,

35

(g) dialkylaminokarbonyl,

(h) tetrazolyl,

40

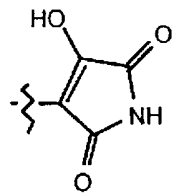
(i) hydroxy,

(j) alkoxy,

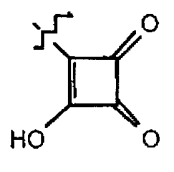
(k) sulfonamido,

(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, kde R_{16} je C_1-C_{10} alkyl, halogenalkyl, fenyln nebo dialkylamino,

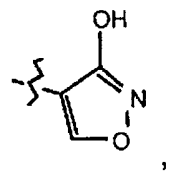
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$, kde R_{16} má výše uvedený význam,



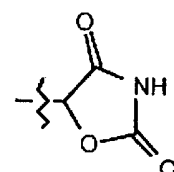
(n) ,



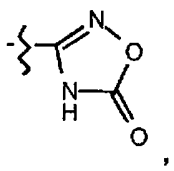
(o) ,



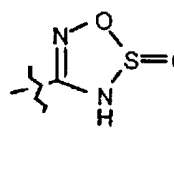
(p) ,



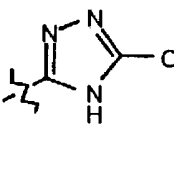
(q) ,



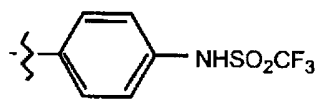
(r) ,



(s) ,



(t) nebo

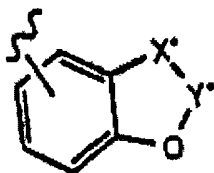


(u) ;

10 R_1 je substituent zvolený ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, aryl,

arylalkoxyalkyl, zbytek heterocyklu a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}-$, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen;

- 5 R_2 je substituent zvolený ze skupiny zahrnující aryl a zbytek heterocyklu, který může být popřípadě substituován, je uvedeno dále, přičemž uvedený heterocyklus je vybrán ze skupiny zahrnující indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizo-
- 10 chinolyl, benzofuryl, benzothienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, izothiazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl a skupiny vzorce



kde X^* je $-CH_2-$ nebo $-O-$ a Y^* je $-C(O)-$ nebo $[-C(R'')_2-]$, kde R'' je vodík nebo C_1-C_4 alkyl a je 1, 2 nebo 3;

- 15 R_3 je

- (a) $R_4-C(O)-R_5-$, $R_6-S(O)_2-R_7-$ nebo $R_{26}-S(O)-R_{27}-$, kde R_5 je (i) kovalentní vazba, (ii) alkylen, (iii) alkenylen, (iv) $-N(R_{20})-R_8-$ nebo $-R_{8a}-N(R_{20})-R_8-$, kde R_8 a R_{8a} jsou nezávisle zvoleny z alkylenů a R_{20} je vodík, C_1-C_{10} alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, nebo (v) $-O-R_9-$ nebo $-R_{9a}-O-R_9-$, kde R_9 a R_{9a} jsou nezávisle zvoleny z alkylenů;
- 20

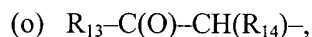
R_7 je (i) kovalentní vazba, (ii) alkylen, (iii) alkenylen nebo (iv) $-N(R_{21})-R_{10}-$, kde R_{10} je alkylen a R_{21} je vodík nebo C_1-C_{10} alkyl;

- 25 R_4 a R_6 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující

- (i) $(R_{11})(R_{12})N-$, kde R_{11} a R_{12} jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující

- (1) vodík,
- 30 (2) C_1-C_{10} alkyl,
- (3) alkoxyalkyl,
- 35 (4) alkenyl,
- (5) alkynyl,
- (6) cykloalkyl,
- 40 (7) cykloalkylalkyl,
- (8) aryl,
- 45 (9) zbytek heterocyklu,
- (10) arylalkyl a
- (11) (heterocyklyl)alkyl,

- (ii) C₁–C₁₀alkyl,
- (iii) alkenyl,
- 5 (iv) alkynyl,
- (v) cykloalkyl,
- 10 (vi) cykloalkylalkyl,
- (vii) aryl,
- (viii) arylalkyl,
- 15 (ix) zbytek heterocyklu,
- (x) (heterocyklyl)alkyl a
- 20 (xi) alkoxyalkyl;
- R₂₆ je (i) C₁–C₁₀alkyl, (ii) halogenalkyl, (iii) alkenyl, (iv) alkynyl, (v) cykloalkyl, (vi) cykloalkylalkyl, (vii) aryl, (viii) arylalkyl, (ix) zbytek heterocyklu, (x) (heterocyklyl)alkyl, (xi) alkoxyalkyl nebo (xii) alkoxy–substituovaný halogenalkyl; a
- 25 R₂₇ je alkylen nebo alkenylen;
- (b) R₂₂–O–C(O)–R₂₃–, kde R₂₂ je chránicí skupina karboxyskupiny nebo zbytek heterocyklu a R₂₃ je (i) kovalentní vazba, (ii) alkylen, (iii) alkenylen nebo (iv) –N(R₂₄)–R₂₅–, kde R₂₅ je alkylen a R₂₄ je vodík nebo C₁–C₁₀alkyl,
- 30 (c) C₁–C₁₀alkyl,
- (d) alkenyl,
- 35 (e) alkynyl,
- (f) cykloalkyl,
- 40 (g) cykloalkylalkyl,
- (h) aryl,
- (i) arylalkyl,
- 45 (j) aryloxyalkyl,
- (k) zbytek heterocyklu,
- 50 (l) (heterocyklyl)alkyl,
- (m) aryloxyalkyl,
- (n) alkoxyalkoxyalkyl nebo
- 55



kde R_{13} je amino, alkylamino nebo dialkylamino a R_{14} je aryl nebo $R_{15}-C(O)-$, kde R_{15} je amino, alkylamino nebo dialkylamino;

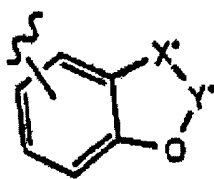
5

kde alkyl jako takový nebo jako součást jiné skupiny může mít 1 až 15 uhlíkových atomů, není-li uvedeno jinak,

aryl jako takový nebo jako součást jiné skupiny je vybrán ze skupiny zahrnující fenylyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl a indenyl a tento aryl může být popřípadě substituován jednou, dvěma nebo třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, halogen, halogenalkyl, halogenalkoxy, alkenyloxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkenyl, (alkoxykarbonyl)thioalkoxy, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl, aminokarbonylalkoxy, alkanoylamino, arylalkoxy, aryloxy, merkpto, nitro, karboxaldehyd, karboxy, karboxyalkenyl, karboxyalkoxy, alkylsulfonilamino, kyanoalkoxy, (heterocyklyl)alkoxy, hydroxy, hydroxyalkoxy a tetrazolylalkoxy, nebo může tímto arylem být tetrafluorfenyl nebo pentafluorfenyl,

cykloalkyl jako takový nebo jako součást jiné skupiny může mít 3 až 10 uhlíkových atomů a 1 až 3 kruhy a může být popřípadě substituován jednou, dvěma nebo třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, halogenalkyl, alkoxy, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxy, halogen, merkpto, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid,

zbytek heterocyklu jako takový nebo jako součást jiné skupiny je vybrán ze skupiny zahrnující indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizochinolyl, dekahydrochinolyl, dekahydroizochinolyl, benzofuryl, benzothienyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyridyl, piperidinyl, homopiperidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, izoxazolyl, izoxazolidinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, izothiazolyl, izothiazolidinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, oxetanyl, furyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, chinuklidinyl a skupiny vzorce



kde X^* je $-CH_2-$ nebo $-O-$ a Y^* je $-C(O)-$ nebo $[-C(R'')_2-]$, kde R'' je vodík nebo C_1-C_4 alkyl a v je 1, 2 nebo 3, přičemž tento heterocyklus může být substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, oxo, C_1-C_{10} alkylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkoxyalkoxy, halogenalkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, $-COOH$, $-SO_3H$ a C_1-C_{10} alkyl nebo dusíkaté heterocykly mohou být N -chráněny,

40

nebo je sloučeninou vzorce I

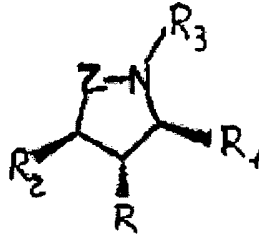
trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N -di(*n*-butyl)aminomethylkarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina nebo

45

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N -propyl- N -(*tert*-butyl)oxykarbonylmethyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodné provedení vynálezu představuje sloučenina vzorce



5 kde R, R₁, R₂, R₃ a Z mají výše uvedený význam.

Jiným výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde Z je -CH₂-.

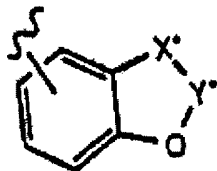
10 Jiným výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde Z je -CH₂- a R₃ je R₄-C(O)-R₅-, R₆-SO₂-R₇- nebo R₂₆-S(O)-R₂₇-, kde R₄, R₅, R₆, R₇, R₂₆ a R₂₇ mají výše uvedený význam.

Jiným výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde Z je -CH₂- a R₃ je alkoxyalkyl nebo alkoxyalkoxyalkyl.

Výhodnějším provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde Z je -CH₂- a R₃ je R₄-C(O)-R₅-, kde R₄ význam (R₁₁)(R₁₂)N-, definovaný v nároku 1, a R₅ je alkylen nebo R₃ je R₆-SO₂-R₇- nebo R₂₆-S(O)-R₂₇-, kde R₇ je alkylen, R₂₇ je alkylen a R₆ a R₂₆ a mají výše uvedený význam.

Jiným výhodnějším provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde Z je -CH₂- a R₃ je R₄-C(O)-N(R₂₀)-R₈- nebo R₆-S(O)₂-N(R₂₁)-R₁₀-, kde R₈ a R₁₀ jsou alkylen a R₄, R₆, R₂₀ a R₂₁ mají výše uvedený význam.

25 Ještě výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je tetrazolyl nebo -C(O)₂-G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, nebo R je -C(O)-NHS(O)₂R₁₆, kde R₁₆ je C₁-C₁₀alkyl nebo aryl, Z je -CH₂-, R₁ je substituent vybraný ze skupiny zahrnující (i) C₁-C₁₀alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) substituovaný aryl, kde aryl je fenyl substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, alkoxy, halogen, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy a (iv) substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek heterocyklu, R₂ je substituent vybraný ze skupiny zahrnující (i) substituovaný aryl, kde arylem je fenyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, alkoxy, halogen, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy a (ii) substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek heterocyklu, kde zbytek heterocyklu je vybrán ze skupiny zahrnující indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizochinolyl, benzofuryl, benzothienyl, pyrrol-yl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, izothiazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, thienyl, triazolyl, tetra-
30 zolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl a skupiny vzorce
35
40



kde X^* je $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{O}-$ a Y^* je $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $[-\text{C}(\text{R}'')_2-]_v$, kde R'' je vodík nebo C_1-C_4 alkyl a v je 1, 2 nebo 3, a R_3 je $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde R_4 je $(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{N}-$, kde R_{11} a R_{12} jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, aryl a arylalkyl a R_5 je alkylen; nebo R_3 je $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{20})-\text{R}_8-$ nebo $\text{R}_6-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{10}-$, kde R_4 je C_1-C_{10} alkyl, aryl, alkoxy, alkylamino, aryloxy nebo arylalkoxy a R_6 je C_1-C_{10} alkyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, aryl nebo arylalkyl, R_8 a R_{10} jsou alkylen a R_{20} a R_{21} jsou C_1-C_{10} alkyl; nebo R_3 je $\text{R}_6-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_7-$ nebo $\text{R}_{26}-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{27}-$, kde R_6 je C_1-C_{10} alkyl, R_7 je alkylen, R_{26} je C_1-C_{10} alkyl a R_{27} je alkylen.

Dalším výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je $-\text{C}(\text{O})_2-\text{G}$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-\text{CH}_2-$, R_1 je (i) C_1-C_{10} alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) fenyl, (iv) pyridyl, (v) furanyl nebo (vi) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*terc*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxolyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxolyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující nižší alkyl, alkoxy a halogen, a R_3 je $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{20})-\text{R}_8-$ nebo $\text{R}_6-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{10}-$, kde R_8 a R_{10} jsou alkylen, R_{20} a R_{21} jsou C_1-C_{10} alkyl, R_4 je C_1-C_{10} alkyl, aryl, alkoxy, alkylamino, aryloxy nebo arylalkoxy a R_6 je C_1-C_{10} alkyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, aryl nebo arylalkyl.

Dalším výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je $-\text{C}(\text{O})_2-\text{G}$, G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybrané ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-\text{CH}_2-$, R_1 je (i) C_1-C_{10} alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) fenyl, (iv) pyridyl, (v) furanyl nebo (vi) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*terc*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl, nebo difluorfenyl a R_3 je $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde R_5 je alkylen a R_4 je $(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{N}-$, kde R_{11} a R_{12} jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, aryl a arylalkyl.

Dalším výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je $-\text{C}(\text{O})_2-\text{G}$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-\text{CH}_2-$, R_1 je substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*terc*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl a R_3 je $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde R_5 je alkylen a R_4 je $(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{N}-$, kde R_{11} a R_{12} jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl, aryl a arylalkyl.

Dalším výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je $-\text{C}(\text{O})_2-\text{G}$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-\text{CH}_2-$, R_1 je substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*terc*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl a R_3 je $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, kde R_5 je alkylen a R_4 je $(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{N}-$, kde R_{11} a R_{12} jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující C_1-C_{10} alkyl.

Velmi výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je $-\text{C}(\text{O})_2-\text{G}$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-\text{CH}_2-$, R_1 je (i) fenyl nebo (ii) substituovaný nebo nesubsti-

tuovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuran-
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

Dalším velmi výhodným provedením vynálezu je sloučenina jednoho z výše uvedených vzorců, kde R je $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-CH_2-$, R₁ je substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuran-
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55

Vynález se rovněž týká použití sloučenin podle vynálezu k výrobě léčiva pro antagonizaci endothelinu u savce (přednostně člověka).

Vynález dále zahrnuje přípravky antagonizující endothelin, které zahrnují farmaceutický nosič a terapeutický nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu obsahují dva nebo více asymetricky substituovaných uhlíkových atomů. V důsledku toho zahrnuje vynález racemické směsi, směsi diastereomerů, stejně jako jednotlivé diastereomery sloučenin podle vynálezu. Označení konfigurace „S“ a „R“ se používá v souladu s IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13 – 30.

Zde používaný výraz „chránicí skupina karboxyskupiny“ se vztahuje na esterovou skupinu, chránicí karboxylovou kyselinu, používanou pro blokování nebo ochranu funkční skupiny karboxylové kyseliny při provádění reakcí, jichž se účastní jiná funkční místa sloučeniny. Chránicí skupiny pro karboxyskupinu jsou popsány v Greene, „Protective Groups in Organic Synthesis“ pp. 152–186 (1981), na kteroužto práci se zde tímto odkazuje. Navíc může být chránicí skupina karboxyskupiny použita jako prekurzor léčiva, přičemž snadným odštěpením chránicí skupina *in vivo*, například enzymatickou hydrolyzou, se uvolní příslušná biologicky účinná látka. Zevrubná diskuze problému prekurzorů léčiv je provedena v T. Higuchi a V. Stella, „Pro-drugs as Novel Delivery Systems“, sv. 14 A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975), na kteroužto práci se zde tímto odkazuje. Takové chránicí skupiny pro karboxyskupinu jsou odborníkům dobře známy a široce se používají při ochraně karboxylových skupin v oblasti penicilinů a cefalosporinů, jak se uvádí v U.S. patentech 3,840,556 a 3,719,667, na něž se zde tímto odkazuje. Příklady esterů, použitelných jako prekurzory léčiv obsahujících karboxylové skupiny, lze nalézt na str. 14–21 „Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory a Application“, ed. E. B. Roche, Pergamon Press, New York (1987), na kteroužto práci se zde tímto odkazuje. Příklady chránicích skupin pro karboxyskupinu jsou C₁ až C₈ alkyl (například methyl, ethyl nebo terciární butyl apod.); haloalkyl; alkenyl; cykloalkyl a jejich substituované deriváty, jako je cyklohexyl, cyklopentyl apod.; cykloalkylalkyl a jeho substituované deriváty, jako je cyklohexylmethyl, cyklopentylmethyl apod.; arylalkyl, například fenethyl nebo benzyl a jeho substituované deriváty, jako je alkoxybenzylová nebo nitrobenzylová skupina apod.; arylalkenyl, například fenylethenyl apod.; aryl a jeho substituované deriváty, například 5-indanyl apod.; dialkylaminoalkyl (například dimethylaminoethyl apod.); alkanoyloxyalkylové skupiny, jako je acetoxymethyl, butyryloxymethyl, valeryloxymethyl, izobutyryloxymethyl, izovaleryloxymethyl, 1-(propionyloxy)-1-ethyl, 1-(pivaloyloxy)-1-ethyl, 1-methyl-1-(propionyloxy)-1-ethyl, pivaloyloxymethyl, propionyloxymethyl apod.; cykloalkanoyloxyalkylové skupiny, jako je cyklopropylkarbonyloxy-methyl, cyklobutylkarbonyloxymethyl, cyklopentylkarbonyloxymethyl, cyklohexylkarbonyloxy-

methyl apod.; aroyloxyalkyl, jako je benzoyloxyethyl, benzoyloxyethyl apod.; arylalkylkarbonyloxyalkyl, jako je benzyloxyethyl, 2-benzyloxyethyl apod.; alkoxykarbonylalkyl, jako je methoxykarbonylmethyl, cyklohexyloxykarbonylmethyl, 1-methoxykarbonyl-1-ethyl, apod.; alkoxykarbonyloxyalkyl, jako je methoxykarbonyloxyethyl, *t*-butyloxykarbonyloxyethyl, 1-ethoxykarbonyloxy-1-ethyl, 1-cyklohexyloxykarbonyloxy-1-ethyl apod.; alkoxykarbonylaminoalkyl, jako je *t*-butyloxykarbonylaminoethyl apod.; alkylaminokarbonylaminoalkyl, jako je methylaminokarbonylaminoethyl apod.; alkanoylaminoalkyl, jako je acetylaminoethyl apod.; heterocyklylkarbonyloxyalkyl, jako je 4-methylpiperazinylkarbonyloxyethyl apod.; dialkylaminokarbonylalkyl, jako je dimethylaminokarbonylmethyl, diethylaminokarbonylmethyl apod.; (5-(nižší alkyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkyl, jako je (5-*t*-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl apod.; a (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkyl, jako je (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl apod.

Zde používané výrazy „N-chránicí skupina“ nebo „N-chráněný“ se vztahují na skupiny, určené pro ochranu A-konce aminokyseliny nebo peptidu nebo pro ochranu aminoskupiny před nežádoucími reakcemi během syntetických postupů. Běžně používané A-chránicí skupiny jsou popsány v Greene, „Protective Groups In Organic Synthesis,“ (John Wiley & Sons, New York (1981)), na kteroužto práci se zde tímto odkazuje. N-chránicí skupiny zahrnují acylové skupiny, jako je formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl, *t*-butylacetyl, 2-chloracetyl, 2-bromacetyl, trifluoracetyl, trichloracetyl, ftalyl, *o*-nitrofenoxyacetyl, α -chlorbutyryl, benzoyl, 4-chlorbenzoyl, 4-brombenzoyl, 4-nitrobenzoyl apod.; sulfonylové skupiny, jako je benzensulfonyl, *p*-toluensulfonyl apod.; skupiny tvořící karbamáty, jako je benzyloxykarbonyl, *p*-chlorbenzyloxykarbonyl, *p*-methoxybenzyloxykarbonyl, *p*-nitrobenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl, *p*-brombenzyloxykarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitro-4,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 3,4,5-trimethoxybenzyloxykarbonyl, 1-(*p*-bifenylyl)-1-methylethoxykarbonyl, α,α -dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonyl, benzhydryloxykarbonyl, *t*-butyloxykarbonyl, diizopropylmethoxykarbonyl, izopropyloxykarbonyl, ethoxykarbonyl, methoxykarbonyl, allyloxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, fenoxycarbonyl, 4-nitrofenoxycarbonyl, fluorenyl-9-methoxykarbonyl, cyklopentyloxykarbonyl, adamantyloxykarbonyl, cyklohexyloxykarbonyl, fenylthiokarbonyl apod.; alkylové skupiny, jako je benzyloxyethyl, trifenylmethyl, benzyloxyethyl apod.; a silylové skupiny, jako je trimethylsilyl apod. Výhodné N-chránicí skupiny jsou formy, acetyl, benzoyl, pivaloyl, *t*-butylacetyl, fenylsulfonyl, benzyloxyethyl, *t*-butyloxykarbonyl (Boc) a benzyloxykarbonyl (Cbz).

Zde používaný výraz „alkanoyl“ se vztahuje na výše definovanou alkylovou skupinu, navázanou na sloučeninu přes karbonylovou ($-C(O)-$) skupinu. Příklady alkanoylových skupin zahrnují acetyl, propionyl apod.

Zde používaný výraz „alkanoylamino“ se vztahuje na výše definovanou alkanoylovou skupinu, navázanou na aminoskupinu. Příklady alkanoylaminoskupin zahrnují acetamido, propionylamido apod.

Zde používaný výraz „alkanoylaminoalkyl“ se vztahuje na skupinu $R_{43}-NH-R_{44}-$, kde R_{43} je alkanoylová skupina a R_{44} je alkylenová skupina.

Zde používaný výraz „alkanoyloxyalkyl“ se vztahuje na skupinu $R_{30}-O-R_{31}-$, kde R_{30} je alkanoylová skupina a R_{31} je alkylenová skupina. Příklady alkanoyloxyalkylových skupin zahrnují acetoxymethyl, acetoxylethyl apod.

Zde používaný výraz „alkenyl“ se vztahuje na uhlovodíkový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 2 až 15 uhlíkové atomy a dále obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Alkenylové skupiny zahrnují například vinyl (ethenyl), allyl (propenyl), butenyl, 1-methyl-2-buten-1-yl apod.

- Zde používaný výraz „alkenylen“ označuje dvojnásobnou skupinu, odvozenou od uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem s 2 až 15 uhlíkovými atomy, obsahující alespoň jednu dvojnásobnou vazbu uhlík–uhlík. Příklady alkenylenových skupin zahrnují $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, apod.
- 5 Zde používaný výraz „alkenyloxy“ označuje výše definovanou alkenylovou skupinu, navázanou na hlavní molekulu přes kyslíkovou vazbu ($-\text{O}-$). Příklady alkenyloxyskupin zahrnují allyloxy, butenyloxy apod.
- 10 Zde používaný výraz „alkoxy“ označuje skupinu $\text{R}_{41}\text{O}-$, kde R_{41} je výše definovaná nižší alkylová skupina. Příklady alkoxykupin zahrnují, avšak bez omezení, ethoxy, *tert*-butoxy apod.
- Zde používaný výraz „alkoxyalkoxy“ označuje skupinu $\text{R}_{80}\text{O}-\text{R}_{81}\text{O}-$, kde R_{80} je výše definovaný nižší alkyl a R_{81} je alkylen. Příklad alkoxyalkoxykupin zahrnují methoxymethoxy, ethoxy-methoxy, *t*-butoxymethoxy apod.
- 15 Zde používaný výraz „alkoxyalkoxyalkyl“ označuje výše definovanou alkoxyalkoxykupinu, navázanou na alkylový radikál. Příklady alkoxyalkoxyalkylových skupin zahrnují methoxyethoxyethyl, methoxymethoxymethyl apod.
- 20 Zde používaný výraz „alkoxyalkyl“ označuje výše definovanou alkoxykupinu, navázanou na výše definovaný alkylový radikál. Příklady alkoxyalkylových skupin zahrnují, avšak neomezují se na methoxymethyl, methoxyethyl, izopropoxymethyl apod.
- 25 Zde používaný výraz „alkoxykarbonyl“ označuje výše definovanou alkoxylovou skupinu, navázanou na hlavní molekulu přes karbonylovou skupinu. Příklady alkoxykarbonylů zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl apod.
- Zde používaný výraz „alkoxykarbonylalkenyl“ označuje výše definovanou alkoxykarbonylovou skupinu, navázanou na alkenylový radikál. Příklady alkoxykarbonylalkenylů zahrnují methoxykarbonylethenyl, ethoxykarbonylethenyl apod.
- 30 Zde používaný výraz „alkoxykarbonylalkyl“ označuje skupinu $\text{R}_{34}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{35}-$, kde R_{34} je alkoxykupina a R_{35} je alkylenová skupina. Příklady alkoxykarbonylalkylů zahrnují methoxykarbonylmethyl, methoxykarbonylethyl, ethoxykarbonylmethyl apod.
- 35 Zde používaný výraz „alkoxykarbonylaminoalkyl“ označuje skupinu $\text{R}_{38}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_{39}-$, kde R_{38} je alkoxykupina a R_{39} je alkylenová skupina.
- 40 Zde používaný výraz „alkoxykarbonyloxyalkyl“ označuje skupinu $\text{R}_{36}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{37}-$, kde R_{36} je alkoxykupina a R_{37} je alkylenová skupina.
- Zde používaný výraz „(alkoxykarbonyl)thioalkoxy“ označuje výše definovanou alkoxykarbonylovou skupinu, navázanou na thioalkoxyradikál. Příklady (alkoxykarbonyl)thioalkoxykupin zahrnují methoxykarbonylthiomethoxy, ethoxykarbonylthiomethoxy apod.
- 45 Zde používaný výraz „alkoxyhaloalkyl“ označuje haloalkylový radikál, na nějž je navázána alkoxykupina.
- 50 Zde používané výrazy „alkyl“ a „nižší alkyl“ označují alkylové radikály s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 15 uhlíkových atomů, zahrnující, aniž by se na ně omezovaly, methyl, ethyl, *n*-propyl, izo-propyl, *n*-butyl, izo-butyl, *sek*-butyl, *t*-butyl, *n*-pentyl, 1-methylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, *n*-hexyl apod.

- Zde používaný výraz „(N–alkanoyl–N–alkyl)aminoalkyl“ označuje skupinu $R_{85}C(O)N(R_{86})R_{87}$ –, kde R_{85} je výše definovaný alkanoyl, R_{86} je nižší alkyl a R_{87} je alkylen.
- 5 Zde používaný výraz „alkylamino“ označuje skupinu $R_{51}NH$ –, kde R_{51} je nižší alkylová skupina, například ethylamino, butylamino apod.
- Zde používaný výraz „alkylaminoalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána alkylaminoskupina.
- 10 Zde používaný výraz „alkylaminokarbonyl“ označuje výše definovanou alkylaminoskupinu, navázanou na hlavní molekulu přes karbonylovou vazbu ($-C(O)-$). Příklady alkylaminokarbonylů zahrnují methylaminokarbonyl, ethylaminokarbonyl, izopropylaminokarbonyl apod.
- Zde používaný výraz „alkylaminokarbonylalkenyl“ označuje alkenylový radikál, na nějž je navázána alkylaminokarbonylová skupina.
- 15 Zde používaný výraz „alkylaminokarbonylalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána alkylaminokarbonylová skupina.
- 20 Zde používaný výraz „alkylaminokarbonylaminoalkyl“ označuje skupinu $R_{40}C(O)-NH-R_{41}$ –, kde R_{40} je alkylaminoskupina a R_{41} je alkylenová skupina.
- Zde používaný výraz „alkylen“ označuje dvojjaznou skupinu, odvozenou od nasyceného uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem, majícího 1 až 15 uhlíkových atomů, odstraněním dvou vodíkových atomů, například $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ apod.
- 25 Zde používaný výraz „alkylsulfonylamidoalkyl“ označuje skupinu $R_{88}S(O)_2NHR_{89}$ –, kde R_{88} je nižší alkyl a R_{89} je alkylen.
- 30 Zde používaný výraz „alkylsulfonylamino“ označuje výše definovanou alkylovou skupinu, navázanou na hlavní molekulu přes sulfonylaminoskupinu ($-S(O)_2-NH-$). Příklady alkylsulfonylaminoskupin zahrnují methylsulfonylamino, ethylsulfonylamino, izopropylsulfonylamino apod.
- 35 Zde používaný výraz „alkynyl“ označuje přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový radikál s 2 až 15 uhlíkovými atomy, obsahující alespoň jednu trojnou vazbu uhlík–uhlík. Příklady alkynylů zahrnují $-C\equiv C-H$, $H-C\equiv C-CH_2-$, $H-C\equiv C-CH(CH_3)-$ apod.
- Zde používaný výraz „alkynylen“ označuje dvojjaznou skupinu, odvozenou odstraněním dvou vodíkových atomů z přímé nebo rozvětvené acyklické uhlovodíkové skupiny s 2 až 15 uhlíkovými atomy, obsahující trojnou vazbu uhlík–uhlík. Příklady alkynylenů zahrnují $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ apod.
- 40 Zde používaný výraz „aminoalkyl“ označuje skupinu $-NH_2$, alkylamino nebo dialkylamino, navázanou na hlavní molekulu přes alkylen.
- 45 Zde používaný výraz „aminokarbonyl“ označuje skupinu $H_2N-C(O)-$.
- Zde používaný výraz „aminokarbonylalkenyl“ označuje alkenylový radikál, na nějž je navázána aminokarbonylová skupina ($NH_2C(O)-$).
- 50 Zde používaný výraz „aminokarbonylalkoxy“ označuje skupinu $H_2N-C(O)-$, navázanou na výše definovanou alkoxykupinu. Příklady aminokarbonylalkoxykupin zahrnují aminokarbonyl-methoxy, aminokarbonylethoxy apod.
- 55

Zde používaný výraz „aminokarbonylalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána aminokarbonylová skupina ($\text{NH}_2\text{C}(\text{O})-$).

5 Zde používaný výraz „trialkylaminoalkyl“ označuje skupinu $(\text{R}_{90})(\text{R}_{91})(\text{R}_{92})\text{N}(\text{R}_{93})-$, kde R_{90} , R_{91} a R_{92} jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující nižší alkyly a R_{93} je alkylen.

10 Zde používaný výraz „aryloxyalkyl“ označuje skupinu $\text{R}_{32}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_{33}-$, kde R_{32} je arylová skupina a R_{33} je alkylénová skupina. Příklady aryloxyalkylů zahrnují benzyloxymethyl, benzyloxyethyl apod.

15 Zde používaný výraz „aryl“ označuje mono- nebo bicyklický karbocyklický kruhový systém s jedním nebo dvěma aromatickými kruhy, zahrnující, avšak neomezuující se na fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl, indenyl apod. Arylové skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující nižší alkyl, halogen, halogenalkyl, halogenalkoxy, hydroxyalkyl, alkenyloxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkenyl, (alkoxykarbonyl)thioalkoxy, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminoalkyl, trialkylaminoalkyl, aminokarbonyl, aminokarbonylalkoxy, alkanoylamino, arylalkoxy, aryloxy, merkpto, kyan, nitro, karboxaldehyd, karboxy, karboxyalkenyl, karboxyalkoxy, alkylsulfonilamino, kyanalkoxy (heterocyklyl)alkoxy, hydroxy, hydroxyalkoxy, fenyl a tetrazolylalkoxy. Dále substituované arylové skupiny zahrnují tetrafluorfenyl a pentafluorenyl.

25 Zde používaný výraz „arylalkenyl“ označuje alkenylový radikál, na nějž je navázána arylová skupina, například fenylethenyl apod.

Zde používaný výraz „arylalkoxy“ označuje skupinu $\text{R}_{42}\text{O}-$, kde R_{42} je arylalkylová skupina, například benzyloxy apod.

30 Zde používaný výraz „arylalkoxyalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána arylalkoxyskupina, například benzyloxymethyl apod.

Zde používaný výraz „arylalkyl“ označuje výše definovanou arylovou skupinu, navázanou na nižší alkylový radikál, například benzyl apod.

35 Zde používaný výraz „aryloxy“ označuje skupinu $\text{R}_{45}\text{O}-$, kde R_{45} je arylová skupina, například fenoxi apod.

40 Zde používaný výraz „arylalkylkarbonyloxyalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána arylalkylkarbonyloxyskupina (tj., $\text{R}_{62}\text{C}(\text{O})\text{O}-$, kde R_{62} je arylalkylová skupina).

Zde používaný výraz „aryloxyalkyl“ označuje výše definovanou aryloxyskupinu, navázanou na alkylový radikál. Příklady aryloxyalkylů zahrnují fenoxymethyl, 2-fenoxiethyl apod.

45 Zde používaný výraz „karboxaldehyd“ označuje formaldehydový radikál, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

Zde používaný výraz „karboxy“ označuje radikál karboxylové kyseliny, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

50 Zde používaný výraz „karboxyalkenyl“ označuje výše definovanou karboxyskupinu, navázanou na výše definovaný alkenylový radikál. Příklady karboxyalkenylů zahrnují 2-karboxyethenyl, 3-karboxy-1-ethenyl apod.

55 Zde používaný výraz „karboxyalkoxy“ označuje výše definovanou karboxyskupinu, navázanou na výše definovaný alkoxyradikál. Příklady karboxyalkoxyskupin zahrnují karboxymethoxy, karboxyethoxy apod.

Zde používaný výraz „kyanalkoxy“ označuje výše definovaný alkoxyradikál, na nějž je navázána kyanoskupina ($-\text{CN}$). Příklady kyanalkoxyskupin zahrnují 3–kyanpropoxy, 4–kyanbutoxy apod.

5 Zde používaný výraz „cykloalkanoyloxyalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána cykloalkanoyloxyskupina (tj. $\text{R}_{60}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, kde R_{60} je cykloalkylová skupina).

10 Zde používaný výraz „cykloalkyl“ označuje alifatický kruhový systém s 3 až 10 uhlíkovými atomy a 1 až 3 kruhy, zahrnující, aniž by se na ně omezoval, cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, norbornyl, adamantyl apod. Cykloalkylové skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované jedním, dvěma nebo třemi substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující nižší alkyl, halogenalkyl, alkoxy, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxy, halogen, merkpto, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid.

15 Zde používaný výraz „cykloalkylalkyl“ označuje cykloalkylovou skupinu, navázanou na nižší alkylový radikál, zahrnující, avšak neomezující se na cyklohexylmethyl.

Zde používaný výraz „dialkylamino“ označuje skupinu $\text{R}_{56}\text{R}_{57}\text{N}-$, kde R_{56} a R_{57} jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující nižší alkyly, například diethylamino, methyl propylamino apod.

20 Zde používaný výraz „dialkylaminoalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána dialkylaminoskupina.

25 Zde používaný výraz „dialkylaminokarbonyl“ označuje výše definovanou dialkylaminoskupinu, napojenou na hlavní molekulární skupinu přes karbonylovou vazbu ($-\text{C}(\text{O})-$). Příklady dialkylaminokarbonylů zahrnují dimethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl apod.

Zde používaný výraz „dialkylaminokarbonylalkenyl“ označuje alkenylový radikál, na nějž je navázána dialkylaminokarbonylová skupina.

30 Zde používaný výraz „dialkylaminokarbonylalkyl“ označuje skupinu $\text{R}_{50}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{51}-$, kde R_{50} je dialkylaminoskupina a R_{51} je alkylenová skupina.

Zde používané výrazy „halogen“ označují I, Br, Cl nebo F.

35 Zde používaný výraz „halogenalkenyl“ označuje alkenylový radikál, na nějž je navázán alespoň jeden halogenovaný substituent.

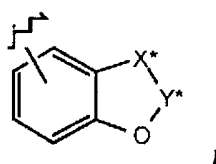
40 Zde používaný výraz „halogenalkoxy“ označuje výše definovaný alkoxyradikál, nesoucí alespoň jeden halogenový substituent, například 2–fluorethoxy, 2,2,2–trifluorethoxy, trifluormethoxy, 2,2,3,3,3–pentafluorpropoxy apod.

Zde používaný výraz „halogenalkoxyalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána halogenalkoxyskupina.

45 Zde používaný výraz „halogenalkyl“ označuje výše definovaný nižší alkylový radikál, na nějž je navázán alespoň jeden halogenový substituent, například chlormethyl, fluorethyl, trifluormethyl nebo pentafluorethyl apod.

50 Zde používaný výraz „heterocyklický kruh“ nebo „heterocyklyl“ nebo „heterocyklus“ označuje jakýkoli 3– nebo 4–členný kruh, obsahující heteroatom zvolený z kyslíku, dusíku a síry; nebo 5–, 6– nebo 7–členný kruh, obsahující jeden, dva nebo tři dusíkové atomy; jeden kyslíkový atom; jeden atom síry; jeden atom dusíku a jeden atom síry; jeden dusíkový a jeden kyslíkový atom; dva kyslíkové atomy v nesousední poloze; nebo dva atomy síry v nesousední poloze. Pětičlenný kruh má 0 až 2 dvojně vazby a 6– a 7–členný kruh má 0 až 3 dvojně vazby. Dusíkové heteroatomy mohou být popřípadě kvarternizovány. Výraz „heterocyklus“ zahrnuje rovněž bicyklické

skupiny, v nichž je kterýkoli z výše uvedených heterocyklických kruhů kondenzován s benzenovým nebo cyklohexanovým nebo jiným heterocyklickým kruhem (například indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizochinolyl, dekahydrochinolyl, dekahydroizochinolyl, benzofuryl, dihydrobenzofuryl nebo benzothienyl apod.). Heterocyklyly zahrnují: aziridinyl, azetidiny, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyridyl, piperidinyl, homopiperidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, izoxazolyl, izoxazolidinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, izothiazolyl, izothiazolidinyl, indolyl, chinoliny, izochinoliny, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, oxetanyl, furyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, thiazolidinyl, izothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, izoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyrimidyl a benzothienyl. Heterocyklyly zahrnují dále sloučeniny vzorce,



kde X^* je $-CH_2-$ nebo $-O-$ a Y^* je $-C(O)-$ nebo $[-C(R'')_2-]_v$, kde R'' je vodík nebo C_1-C_4 -alkyl a v je 1, 2 nebo 3, jako je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl apod. Heterocyklyly zahrnují dále bicyklické kruhy, jako je chinuklidinyl apod.

Heterocyklyly mohou být nesubstituované nebo monosubstituované nebo disubstituované substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, oxo ($=O$), alkylimino ($R^*N=$, kde R^* je nižší alkylová skupina), amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkoxyalkoxy, aminoalkyl, trialkylaminoalkyl, halogenalkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, $-COOH$, $-SO_3H$, alkoxykarbonyl, nitro, kyan a nižší alkyl. Dusíkové heterocykly mohou být navíc N-chráněny.

Zde používaný výraz „(heterocyklyl)alkoxy“ označuje výše definovanou heterocyklylovou skupinu, navázanou na výše definovaný alkoxyradikál. Příklady (heterocyklyl)alkoxyskupin zahrnují 4-pyridylmethoxy, 2-pyridylmethoxy apod.

Zde používaný výraz „(heterocyklyl)alkyl“ označuje výše definovanou heterocyklylovou skupinu, navázanou na výše definovaný nižší alkylový radikál.

Zde používaný výraz „heterocyklylkarbonyloxyalkyl“ označuje skupinu $R_{46}-C(O)-O-R_{47}$, kde R_{46} je heterocyklylová skupina a R_{47} je alkylénová skupina.

Zde používaný výraz „hydroxy“ označuje skupinu $-OH$.

Zde používaný výraz „hydroxyalkenyl“ označuje alkenylový radikál, na nějž je navázána hydroxyskupina.

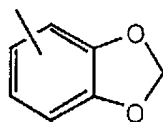
Zde používaný výraz „hydroxyalkoxy“ označuje dříve definovaný alkoxyradikál, na nějž je navázána hydroxyskupina ($-OH$). Příklady hydroxyalkoxyskupin zahrnují 3-hydroxypropoxy, 4-hydroxybutoxy apod.

Zde používaný výraz „hydroxyalkyl“ označuje nižší alkylový radikál, na nějž je navázána hydroxyskupina.

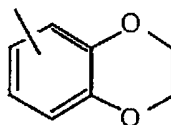
Zde používaný výraz „odstupující skupina“ označuje halogenid (například Cl, Br nebo I) nebo sulfonát (například mesylát, tosylát, triflát apod.).

Zde používaný výraz „merkpto“ označuje skupinu $-SH$.

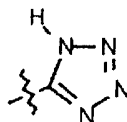
- 5 Zde používané výrazy „methyendioxy“ a „ethyendioxy“ označují řetězce s jedním nebo dvěma uhlíky, navázané na hlavní molekulu přes dva kyslíkové atomy. V případě skupiny methyendioxy vznikne kondenzovaný 5-členný kruh. V případě skupiny ethyendioxy, vznikne kondenzovaný 6-členný kruh. Skupina methyendioxy, substituovaná na fenylový kruh, vytvoří benzodioxolylový radikál.



Skupina ethyendioxy, substituovaná na fenylový kruh, vytvoří benzodioxanylový radikál



- 10 Zde používaný výraz „v podstatě čistý“ znamená 95% nebo více specifikované sloučeniny.
Zde používaný výraz „tetrazolyl“ označuje radikál vzorce



nebo jeho tautomer.

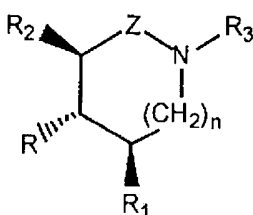
- 15 Zde používaný výraz „tetrazolylalkoxy“ označuje výše definovaný tetrazolylový radikál, navázaný na výše definovanou alkoxykupinu. Příklady tetrazolylalkoxykupin zahrnují tetrazolylmethoxy, tetrazolylethoxy apod.

- 20 Zde používaný výraz „thioalkoxy“ označuje skupinu $R_{70}S-$, kde R_{70} je nižší alkyl. Příklady thioalkoxykupin zahrnují, aniž by se na ně omezovaly, methylthio, ethylthio apod.

- 25 Zde používaný výraz „thioalkoxyalkoxy“ označuje skupinu $R_{80}S-R_{81}O-$, kde R_{80} je výše definovaný nižší alkyl a R_{81} je alkylen. Reprezentativní příklady alkoxyalkoxykupin zahrnují CH_3SCH_2O- , $EtSCH_2O-$, $t-BuSCH_2O-$ apod.

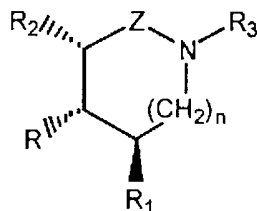
- Zde používaný výraz „thioalkoxyalkoxyalkyl“ označuje thioalkoxyalkoxykupinu, navázanou na alkylový radikál. Reprezentativní příklady alkoxyalkoxyalkylových skupin zahrnují $CH_3SCH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $CH_3SCH_2OCH_2-$ apod.

- 30 Zde používaný výraz „*trans,trans*“ označuje tuto orientaci substituentů (R_1 a R_2) vzhledem k centrálnímu substituentu R:

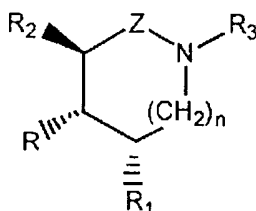


Zde používaný výraz „*trans,cis*“ označuje tuto orientaci substituentů (R_1 a R_2) vzhledem k centrálnímu substituentu R:

5



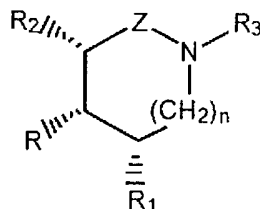
nebo



- 10 Tato definice zahrnuje jak případ, kdy R a R_2 jsou *cis* a R a R_1 jsou *trans*, tak případ, kdy R_2 a R jsou *trans* a R a R_1 jsou *cis*.

Zde používaný výraz „*cis,cis*“ označuje tuto orientaci substituentů (R_1 a R_2) vzhledem k centrálnímu substituentu R:

15



Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

trans-trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[3-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)propyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

20

trans,trans-2-(4-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-(2-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

25

trans,trans-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(3,4-dimethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-n-hexansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

30

trans,trans-2-(4-propoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

- trans,trans*-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methylpyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 5 *trans,trans*-2-(3,4-difluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-*n*-pentansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-*n*-hexansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 10 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-(3-chlorpropansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-izobutyl-N-(3-chlorpropansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 15 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methylbutansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(4-methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*n*-pentansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 20 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluorpropoxyethansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 25 *trans,trans*-2-(1,4-benzodioxan-6-yl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*n*-pentansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-izobutyl-N-(pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu);
- 30 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-(2-methoxyethyl)-N-(3-chlorpropansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-(2-methoxyethyl)-N-(pentansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 35 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-((2,2,2-trifluorethoxyethan)sulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 40 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-(2-methoxyethyl)-N-(butansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu);
- trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2-methylpropansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 45 *trans,trans*-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-izobutyl-N-(butansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu);
- trans,trans*-2-(2-methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 50 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

- trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxo-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 5 *trans,trans*-2-(2-(2-tetrahydro-2*H*-pyran)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2,2,4-trimethyl-3-pentenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 10 *trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxo-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[N-4-heptyl-N-(2-methyl-3-fluorfenyl)]aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 15 *trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-((2-methoxyfenoxy)methyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 20 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 25 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 30 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 35 *trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 40 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-3-(*E*)-pentenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 45 *trans,trans*-2-(2-(2-pyridyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- (2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 50 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

5 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylamino-butyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

10 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N-butyl-N-(4-dimethyl-amino)butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

15 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N-butyl-N-(4-dimethylamino)butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

20 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2-dimethylpent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N-butyl-N-(4-dimethylamino)butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

25 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N,N-di-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2-dimethylpent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

30 *trans,trans*-2-(2,2-dimethylpent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N-butyl-N-(4-dimethylamino)butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

35 *trans,trans*-2-(2,2,4-trimethylpent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2,4-trimethylpent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N-butyl-N-(4-dimethylamino)butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

40 *trans,trans*-2-(2,2,4-trimethylpent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N,N-dibutyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2,4-trimethylpent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

45 *trans,trans*-2-(2,2,4-trimethylpent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N-butyl-N-(4-dimethylamino)butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

50 *trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

- trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 5 *trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 10 *trans,trans*-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 15 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 20 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 25 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 30 *trans,trans*-2-((2-methoxyfenyl)methyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-((2-methoxyfenyl)methyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 35 *trans,trans*-2-((2-methoxyfenyl)methyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-((2-methoxyfenyl)methyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 40 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)methyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 45 *trans,trans*-2-(2-(2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopyridin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 50 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyridin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopyridin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 55

- trans,trans*-2-(2-(2-oxopyridin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 5 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyridin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-dibutyl-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 10 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 15 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N,N-dibutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 20 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopiperidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 25 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(propoxy)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 30 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(4-trimethylamoniumbutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 35 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 40 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 45 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(propoxy)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 50 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-trimethylamoniumbutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

5 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

10 *trans,trans*-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

15 *trans,trans*-2-(2-(3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

20 *trans,trans*-2-(2-(3,3-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

25 *trans,trans*-2-(2-(4,4-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

30 *trans,trans*-2-(2-(4,4-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(4,4-dimethyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

35 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

40 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

45 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(propoxy)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

50 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

55 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

- trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 5 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 10 *trans,trans*-2-(2-(1-propansultamyl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 15 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-butyl-N-(propoxy)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 20 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 25 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 30 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 35 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 40 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 45 *trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 50 *trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(propoxy)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 55

- trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 5 *trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 10 *trans,trans*-2-(2-(oxazol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(5-methyloxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 15 *trans,trans*-2-(2-(5-methyloxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(5-methyloxazol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 20 *trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 25 *trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 30 *trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(propoxy)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 35 *trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 40 *trans,trans*-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 45 *trans,trans*-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- trans,trans*-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(propoxy)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 50 *trans,trans*-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;
- 55

trans,trans-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

5 *trans,trans*-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

10 *trans,trans*-2-(2-(pyrimidin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(pyrimidin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

15 *trans,trans*-2-(2-(pyrimidin-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

20 *trans,trans*-2-(2-(1,3-benzodioxol-4-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(1,3-benzodioxol-4-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu a

25 *trans,trans*-2-(2-(1,3-benzodioxol-4-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl.

30 Nejvýhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou vybrány ze skupiny zahrnující:

trans,trans-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

35 *trans,trans*-2-(2-(1,3-dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-[[N-4-heptyl-N-(2-methyl-3-fluorfenyl)]aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

40 *trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

45 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenoxy)methyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

50 *trans,trans*-2-(2-(1,3-dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

55

trans,trans-2-(2,2-dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

5 *trans,trans*-2-(2-(2-methoxyfenyl)-ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

trans,trans-2-(2,2-dimethyl-3-(E)-pentenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

10 *trans,trans*-2-(2-(2-pyridyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

(2S, 3R, 4S)-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

15 (2S, 3R, 4S)-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

20 *trans,trans*-2-(2-(1-pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu a

(2S 3R, 4S)-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-propyl-N-pentansulfonyl)amino]ethyl]pyrrolidin-3-karboxylovou kyselinu;

25 nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

Způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu jsou znázorněny na schématech I až XV.

Schéma I ilustruje obecný postup pro přípravu sloučenin podle vynálezu, kde n a m jsou O, Z je -CH₂- a W je -CO₂H. β-Ketoester 1, kde E je nižší alkyl nebo chránicí skupina karboxyskupiny, se nechá reagovat s nitrovinylsloučeninou 2 v přítomnosti báze (například 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) nebo ethoxidu sodného nebo hydridu sodného apod.) v inertním rozpouštědle, jako je toluen, benzen, tetrahydrofuran nebo ethanol apod. Kondenzační produkt 3 se redukuje (například hydrogenací s použitím Raneyova niklu nebo platinového katalyzátoru). Vzniklý amin cyklizuje za vzniku dihydropyrrolu 4. Redukcí 4 (například kyanborohydridem sodným nebo katalytickou hydrogenací apod.) v protickém rozpouštědle jako je ethanol nebo methanol apod. se získá pyrrolidin 5 jako směs produktů *cis-cis*, *trans,trans* a *cis,trans*. Chromatografickým dělením se odstraní *cis-cis* izomer a zůstane směs *trans,trans* a *cis,trans* izomerů, která se dále zpracovává. Izomer *cis-cis* může být epimerizován (například s použitím ethoxidu sodného v ethanolu) za vzniku *trans,trans* izomeru a pak zpracován dále uvedeným způsobem. Pyrrolidinový dusík se (1) acyluje nebo sulfonyluje pomocí R₃-X (R₃ je R₄-C(O)- nebo R₆-S(O)₂- a X je a odstupující skupina, jako je halid (výhodný je Cl), nebo X společně s R₄-C(O)- nebo R₆-S(O)₂- tvoří aktivní ester včetně esterů nebo anhydridů odvozených od kyseliny mravenčí, octové apod., alkoxykarbonylhalidů, N-hydroxysukcinimidu, N-hydroxyftalimidu, N-hydroxybenzotriazolu, N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboxamidu, 2,4,5-trichlorfenolu apod.) nebo (2) alkyluje pomocí R₃-X, kde X je odstupující skupina (X je například halid (například Cl, Br nebo I) nebo X je odstupující skupina, jako je sulfonát (například mesylát, tosylát, triflát apod.)) v přítomnosti báze, jako je diizopropylethylamin nebo triethylamin apod., za vzniku N-derivatizovaného pyrrolidinu 6, který je stále směsí *trans,trans* a *cis,trans* izomeru. Hydrolyza esteru 6 (například s použitím báze, jako je hydroxid sodný v EtOH/H₂O) selektivně hydrolyzuje *trans,trans* ester na směs 7 a 8, která se snadno rozdělí.

Schéma II ilustruje obecný postup pro přípravu sloučenin podle vynálezu, kde n je 1, m je O, Z je -CH₂- a W je -CO₂H. Substituovaný benzylchlorid 9 se nechá reagovat s lithiodithianem 10 v inertním rozpouštědle jako je THF nebo dimethoxyethan za vzniku alkylovaného aduktu 11.

Vytvoří se anion sloučeniny 11 s použitím báze, jako je *n*-butyllithium, a nechá se reagovat s R_1-CH_2-X' , kde X' je odstupující skupina, jako je halid nebo sulfonát, za vzniku sloučeniny 12. Dithianová chránicí skupina se odštěpí (například použitím rtuťnaté soli ve vodě) a vznikne keto-sloučenina 13. Reakcí ketonu 13 s benzylaminem a formaldehydem se získá ketopiperidinová sloučenina 14. Zpracováním sloučeniny 14 aktivním nitrilem jako je trimethylsilylkyanid a dehydratačním činidlem jako je oxychlorid fosforitý vzniknou izomerní ennitrily 15. Redukcí dvojných vazeb (například s použitím borohydridu sodného) se získá piperidinylnitril 16. Hydrolyza nitrilu pomocí kyseliny chlorovodíkové v přítomnosti karboxy-chránicího činidla (například alkylalkoholu) poskytne ester 17 (kde E je chránicí skupina karboxyskupiny). Debenzylací katalytickou hydrogenací za kyselých podmínek se získá piperidinosloučenina 18. Sloučenina 18 se dále zpracuje postupem uvedeným ve schématu I pro sloučeninu 5 na konečný produkt, kterým je sloučenina 19.

Schéma III ilustruje obecný postup pro přípravu sloučenin podle vynálezu, kde m a n jsou 0, Z je $-C(O)-$ a W je $-CO_2H$. β -Ketoester 20 (kde E je nižší alkyl nebo chránicí skupina karboxyskupiny) se nechá reagovat s α -halogenesterem 21 (kde J je nižší alkyl nebo chránicí skupina karboxyskupiny a halogen je brom, jod nebo chlor) v přítomnosti báze jako je NaH nebo *tert*-butoxid draselný nebo diizopropylamid lithný v inertním rozpouštědle jako je THF nebo dimethoxyethan za vzniku diesteru 22. Reakcí sloučeniny 22 s R_3-NH_2 a zahříváním v kyselině octové vznikne cyklická sloučenina 23. Dvojná vazba se redukuje (například katalytickou hydrogenací pomocí palladia na uhlí nebo redukcí kyanborohydridem sodným) na pyrrolidon 24. Epimerizací ethoxidem sodným v ethanolu za vzniku požadované konfigurace *trans,trans* s následnou hydrolyzou esteru hydroxidem sodným se získá požadovaná *trans,trans* karboxylová kyselina 25.

Schéma IV ilustruje obecný postup pro přípravu sloučenin podle vynálezu, kde n je 0, m je 1, Z je $-CH_2-$ a W je $-CO_2H$. *trans,trans* Sloučenina 7, připravená podle schématu I, se homogenizuje Arndt-Eistertovou syntézou. Karboxykonec se aktivuje (například vytvořením chloridu kyseliny pomocí thionylchloridu) za vzniku sloučeniny 52, kde L je odstupující skupina (v případě chloridu kyseliny L je Cl). Na sloučeninu 52 se působí diazomethanem za vzniku diazoketonu 53. Přesmykem sloučeniny 53 (například pomocí vody nebo alkoholu a oxidu stříbrného nebo benzoátu stříbrného a triethylaminu nebo zahříváním nebo fotolýzou v přítomnosti vody nebo alkoholu) vznikne sloučenina kyseliny octové 54 nebo ester, který může být hydrolyzován. Sloučeniny, kde m je 2 až 6, mohou být získány opakováním výše uvedeného postupu.

Výhodné provedení je znázorněno na schématech V a VI. Benzoylacetát 26 se nechá reagovat s nitrovinylnitrobenzodioxolylsloučeninu 27 s použitím 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) jako báze v toluenu za vzniku sloučeniny 28. Katalytická hydrogenace pomocí Raneyova niklu vede k redukcí nitroskupiny amin a následné cyklizaci na dihydropyrrol 29. Dvojná vazba se redukuje kyanborohydridem sodným za vzniku pyrrolidinové sloučeniny 30 jako směsi *cis-cis*, *trans-trans* a *cis,trans* izomeru. Chromatografií se oddělí *cis-cis* izomer a zbude směs *trans,trans* a *cis,trans* izomeru (31).

Schéma VI ilustruje další zpracování *trans,trans* izomeru. Směs (31) *trans,trans* a *cis,trans* pyrrolidinu, znázorněná na schématu IV, se nechá reagovat s N-propylbromacetamidem v acetonitrilu v přítomnosti ethyldiizopropylaminu za vzniku alkylované pyrrolidinové sloučeniny 32, stále jako směsi *trans,trans* a *cis,trans* izomeru. Hydroxid sodný ve směsi ethanol-voda hydrolyzuje ethylester *trans,trans* sloučeniny, ale zanechává neporušený ethylester *cis,trans* sloučeniny, takže umožňuje oddělení *trans,trans* karboxylové kyseliny 33 od *cis,trans* esteru 34.

Schéma VII ilustruje přípravu konkrétní piperidinové sloučeniny. Benzodioxolylmethylchlorid 35 se nechá reagovat s lithiodithianem 36 za vzniku alkylované sloučeniny 37. Zpracováním sloučeniny 37 4-methoxybenzylchloridem v přítomnosti lithiumdiizopropylamidu se získá sloučenina 38. Odštěpením dithianové chránicí skupiny pomocí rtuťnaté soli ve vodném roztoku vznikne keton 39. Zpracováním 39 benzylaminem a formaldehydem vzniká ketopiperidin 40.

Zpracování sloučeniny 40 trimethylsilylkyanidem a pak fosforoxychloridem poskytuje ennitril jako směs izomerů 41. Redukcí dvojně vazby borohydridem sodným vzniká piperidinylitril 42. Hydrolýzou kyselinou chlorovodíkovou v přítomnosti ethanolu vzniká ethylester 43. N-Benzyl chránicí skupina se odstraní katalytickou hydrogenací za vzniku volné piperidinové sloučeniny 44. Sloučenina 44 se dále zpracuje postupy uvedenými ve schématu V pro sloučeninu 31 za vzniku N-derivatizované karboxylové kyseliny 45.

Výhodné provedení postupu podle schématu III je znázorněno na schématu VIII. 4-Methoxybenzoylacetát 46 (kde E je nižší alkyl nebo chránicí skupina karboxyskupiny) se nechá reagovat s benzodioxyl- α -bromacetát 47 (kde E je nižší alkyl nebo chránicí skupina karboxyskupiny) v přítomnosti NaH v THF za vzniku diesteru 48. Zpracování sloučeniny 48 ethoxypropylaminem a zahříváním v kyselině octové poskytuje cyklickou sloučeninu 49. Dvojná vazba se redukuje katalytickou hydrogenací pomocí palladia na uhlí a získá se pyrrolidin 50. Epimerizací ethoxidem sodným v ethanolu se získá požadovaná *trans,trans* konfigurace, načež se ester hydrolyzuje hydroxidem sodným za vzniku požadované *trans,trans* karboxylové kyseliny 51.

Schéma IX ilustruje přípravu sloučenin, kde n je O, Z je $-\text{CH}_2-$ a W je jiné než karboxylová kyselina. Sloučenina 55, která může být připravena postupy podle schématu IV, se převede (například za podmínek kondenzace peptidů, například pomocí N-methylmorpholinu, EDCI a HOBt v přítomnosti amoniaku nebo jinými reakcemi vzniku amidů) na karboxamid 56. Karboxamid se dehydratuje (například s použitím fosforoxychloridu v pyridinu) na nitril 57. Nitril 57 se nechá reagovat za standardních podmínek tvorby tetrazolu (azid sodný a triethylaminhydrochlorid nebo trimethylsilylazid a oxid cínu) za vzniku tetrazol 58. Alternativně se nitril 57 nechá reagovat s hydroxylaminhydrochloridem v přítomnosti báze (například uhličitanu draselného, uhličitanu sodného, hydroxidu sodného, triethylaminu, methoxidu sodného nebo NaH) v rozpouštědle jako je DMF, DMSO nebo dimethylacetamid za vzniku amidoximu 59. Amidoxim 59 se nechá reagovat s methyl- nebo ethylchlorformiátem v běžném organickém rozpouštědle (jako je chloroform, methylenchlorid, dioxan, THF, acetonitril nebo pyridin) v přítomnosti báze (například triethylaminu, pyridinu, uhličitanu draselného a uhličitanu sodného) za vzniku O-acylové sloučeniny. Zahříváním O-acylamidoximu v inertním rozpouštědle (jako je benzen, toluen, xylen, dioxan, THF, dichlorethan nebo chloroform apod.) dojde k cyklizaci na sloučeninu 60. Alternativně se reakcí amidoximu 59 s thionylchloridem v inertním rozpouštědle (například chloroformu, dichlormethanu, dioxanu a THF apod.) získá oxathiadiazol 61.

Schéma X ilustruje přípravu sloučenin, kde R_3 je acylmethylenová skupina. Karboxylová kyselina 62 (kde R_4 má výše uvedený význam) se nechá reagovat s oxalylchloridem v roztoku methylenchlorid obsahujícím katalytické množství N,N-dimethylformamidu za vzniku chloridu kyseliny. Zpracování chloridu kyseliny s přebytkem etherického diazomethanu vznikne diazoketon a následným zpracováním bezvodou HCl v dioxanu vznikne α -chlorketon 63. Pyrrolidinový ester 5, kde E je nižší alkyl nebo chránicí skupina karboxyskupiny, připravený podle schématu I, se alkyluje α -chlorketonem 63 za vzniku alkylovaného pyrrolidinu 64. Sejmutím chránicí skupiny karboxyskupiny (například hydrolýzou alkyl esteru s použitím hydroxidu lithného nebo sodného ve směsi ethanol-voda) se získá alkylovaná pyrrolidinová kyselina 65.

Schéma XI ilustruje přípravu „obrácených amidů a sulfonamidů“. Pyrrolidin s chráněnou karboxyskupinou 5, připravený podle schématu I, se nechá reagovat s difunkcionalizovanou sloučeninou $\text{X}-\text{R}_8-\text{X}$, kde R_8 je alkylen a X je odstupující skupina (například halid, přičemž výhodný je Br) za vzniku N-alkylované sloučeniny 66. Zpracováním 66 s aminem (R_{20}NH_2) se získá sekundární amin 67. Tento amin (67) se může nechat reagovat s aktivní acylovou sloučeninou (například $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$) a pak sejmout chránicí skupinu karboxyskupiny (například hydrolýzou esteru nebo hydrogenací benzylové skupiny) za vzniku amidu 68. Alternativně se může amin 67 nechat reagovat s aktivní sulfonylsloučeninou (například $\text{R}_6-\text{S}(\text{O})_2-\text{Cl}$) a pak odejmout chránicí skupinu karboxyskupiny (například hydrolýzou esteru nebo hydrogenací benzylové skupiny) za vzniku sulfonamidu 69.

55

Schéma XII ilustruje způsob syntézy pyrrolidinů [3+2]-cykloadicí azomethinylidového typu na akrylát. Je známo, že obecné struktury jako je sloučenina 70 se adují na nenasycené estery jako je 71 za vzniku pyrrolidinů jako je sloučenina 72 (O. Tsuge, S. Kanemasa, K. Matsuda, Chem. Lett. 1131–4 (1983), O. Tsuge, S. Kanemasa, T. Yamada, K. Matsuda, J. Org. Chem. 52 2523–30 (1987), a S. Kanemasa, K. Skamoto, O. Tsuge, Bull. Chem. Soc. Jpn. 62 1960–68 (1989)). Na schématu XII je rovněž znázorněn konkrétní příklad. Silylimin 73 reaguje s akrylátem 74 v přítomnosti trimethylsilyltriflátu a tetrabutylamoniumfluoridu za vzniku požadovaného pyrrolidinu 75 jako směsi izomerů. Tato metoda může být modifikována tak, aby poskytovala N-acetamido-deriváty přímo reakcí 73 a 74 s příslušným bromacetamidem (například dibutylbromacetamidem) v přítomnosti tetrabutylamoniumjodidu a cesiumfluoridu za vzniku sloučeniny 76.

Schéma XIII ilustruje způsob získání enantiomerně čistého pyrrolidinu 80, který může být dále zpracován na pyrrolidinovém dusíku. Racemický pyrrolidinester 77 jako meziprodukt (přípravený například postupem znázorněným na schématu V) se na dusíku chrání Boc (například působením Boc_2O) a pak se hydrolyzuje (například pomocí hydroxidu sodného nebo lithného v ethanolu a vodě) na *t*-butylkarbamoylpyrrolidinkarboxylovou kyselinu 78. Tato karboxylová kyselina se převede na (+)-cinchoninovou sůl, která může být rekrystalizována (například z ethylacetátu a hexanu nebo chloroformu a hexanu) za vzniku diastereomerně čisté soli. Tato diastereomerně čistá sůl může být neutralizována (například uhličitánem sodným nebo kyselinou citronovou) na enantiomerně čistou karboxylovou kyselinu 79. Z pyrrolidinového dusíku může být sejmuta chránicí skupina (například pomocí trifluoroctové kyseliny) a znovu vytvořen ester použitím ethanolické kyseliny chlorovodíkové za vzniku soli 80. Alternativně je možno k odštěpení chránicí skupiny použít ethanol-HCl a vytvořit ester v jednom stupni. Pyrrolidinový dusík může být dále zpracován (například působením dibutylamidu nebo bromacetamidu v acetonitrilu v přítomnosti diizopropylethylaminu) za vzniku opticky aktivní sloučeniny 81. Použitím (–)-cinchoninu se získá opačný enantiomer.

Schéma XIV popisuje jiný způsob přípravy pyrrolidinů. Pyrrolidiny je možno syntetizovat s použitím azomethinylidové cykloadice na akrylátový derivát, jak popisují Cottrell, I. F. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 5: 1091–97 (1991). Azomethinylidový prekurzor 82 (kde R_{55} je vodík nebo methyl) se kondenzuje se substituovaným akrylátem 83 (kde R_2 má zde popizovaný význam a R_{56} je nižší alkyl) za kyselých podmínek za vzniku substituovaného pyrrolidinu 84. N-chránicí skupinu je možno sejmut (například hydrogenolýzou N-benzylové skupiny) a získat 85, který může být alkylován za výše uvedených podmínek na N-substituovaný pyrrolidin 86. Standardní hydrolyza esteru 86 požadovanou pyrrolidinkarboxylovou kyselinu 87.

Výhodný postup je znázorněn na schématu XV. Nitrovinylsloučenina (88) se nechá reagovat s beta-ketoesterem 89 v přítomnosti báze jako je ethoxid sodný apod. nebo trialkylaminem jako je triethylamin nebo diizopropylethylamin apod. nebo amidinem jako je DBU apod. v inertním rozpouštědle jako je THF, toluen, DMF, acetonitril, ethylacetát, izopropylacetát nebo methylenchlorid apod. při teplotě asi 0 až asi 100 °C pod dobu asi 15 min až přes noc za vzniku sloučeniny 90. Redukce nitroskupiny s následnou cyklizací byla provedena například katalytickou hydrogenací sloučeniny 90 při tlaku vodíku od asi atmosférického tlaku do 2,07 MPa (300 p.s.i.) po dobu asi 1 h až asi 1 dne v inertním rozpouštědle jako je THF, ethylacetát, toluen, ethanol, izopropanol, DMF nebo acetonitril apod., s použitím hydrogenačního katalyzátoru jako je Raneyův nikl, palladium na uhlí, platinového katalyzátoru, jako je oxid platičitý, platina na uhlí nebo platina na alumině apod., nebo rhodiového katalyzátoru, jako je rhodium na uhlí nebo rhodium na aluminu apod., poskytuje jako meziprodukt nitron 91a nebo směs nitronu 91a a iminu 91b. Na reakční směs obsahující nitron nebo směs nitron/imin se působí kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová nebo octová nebo sírová nebo fosforečná nebo methansulfonová apod., a pokračuje se v hydrogenaci za vzniku pyrrolidinové sloučeniny 92 jako *cis,cis*-izomeru. Epimerizace na C-3 se provede působením báze na sloučeninu 92, jako je ethoxid sodný, *t*-butoxid draselný, *t*-butoxid lithný nebo *t*-amyloxid draselný apod., nebo trialkylaminu jako je triethylamin nebo diizopropylethylamin apod. nebo amidinu jako je DBU apod. v inertním rozpouštědle jako je ethanol, ethylacetát, izopropylacetát, THF, toluen nebo DMF apod. při teplotě asi –20 až asi 120 °C za vzniku

trans,trans sloučeniny 93. Sloučeninu 93 je možno popřípadě rozštěpit na enantiomery a pak nechat reagovat s $X-R_3$. V podstatě čistý (tj. alespoň 95% požadovaného izomeru) opticky aktivní (+)-izomer sloučeniny 93 se získá zpracováním směsi (+)-izomeru a (-)-izomeru 93 kyselinou S-(+)-mandlovou, D-vinnou nebo D-dibenzoylvinnou apod. v rozpouštědle jako je
5 acetonitril, ethylacetát, izopropylacetát, ethanol nebo izopropanol apod. (+)-izomer 93, selektivně krystaluje jako sůl a zanechává (-)-izomer 93 v roztoku. Alternativně je možno v podstatě čistý (tj. alespoň 95% požadovaného izomeru) opticky aktivní (-)-izomer sloučeniny 93 selektivně vykrytalovat reakcí směsi (+)-izomeru a (-)-izomeru 93 s kyselinou L-vinnou, L-dibenzoylvinnou nebo L-pyroglyutamovou apod., přičemž požadovaný (+)-izomer sloučeniny 93
10 zůstane v roztoku.

Sloučenina 93 (racemická nebo opticky aktivní) se nechá reagovat s $X-R_3$ (kde X je odstupující skupina (například halid nebo sulfonát) a R_3 má výše uvedený význam) s použitím báze jako je diizopropylethylamin, triethylamin, bikarbonát sodný nebo draselný apod. v inertním rozpouštědle jako je acetonitril, THF, toluen, DMF nebo ethanol apod. při teplotě asi 0 až asi 100 °C za
15 vzniku esteru 94 jako meziprojektu. Ester může být izolován nebo převeden *in situ* na karboxylovou kyselinu (95) za podmínek hydrolyzy jako je báze jako je hydroxid sodný nebo lithný nebo draselný apod. v rozpouštědle jako je ethanol-voda nebo THF-ethanol apod.

Schéma I

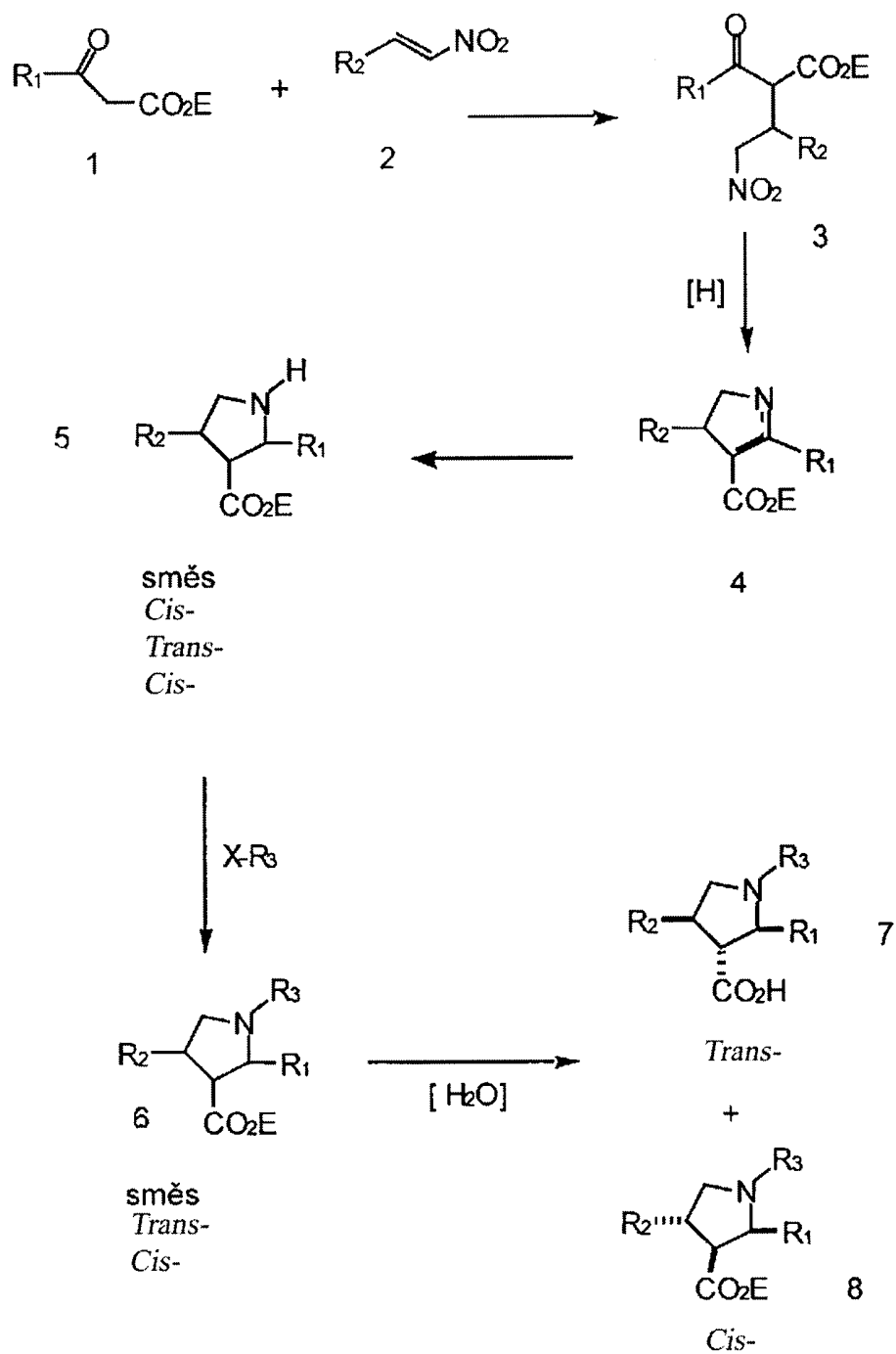


Schéma II

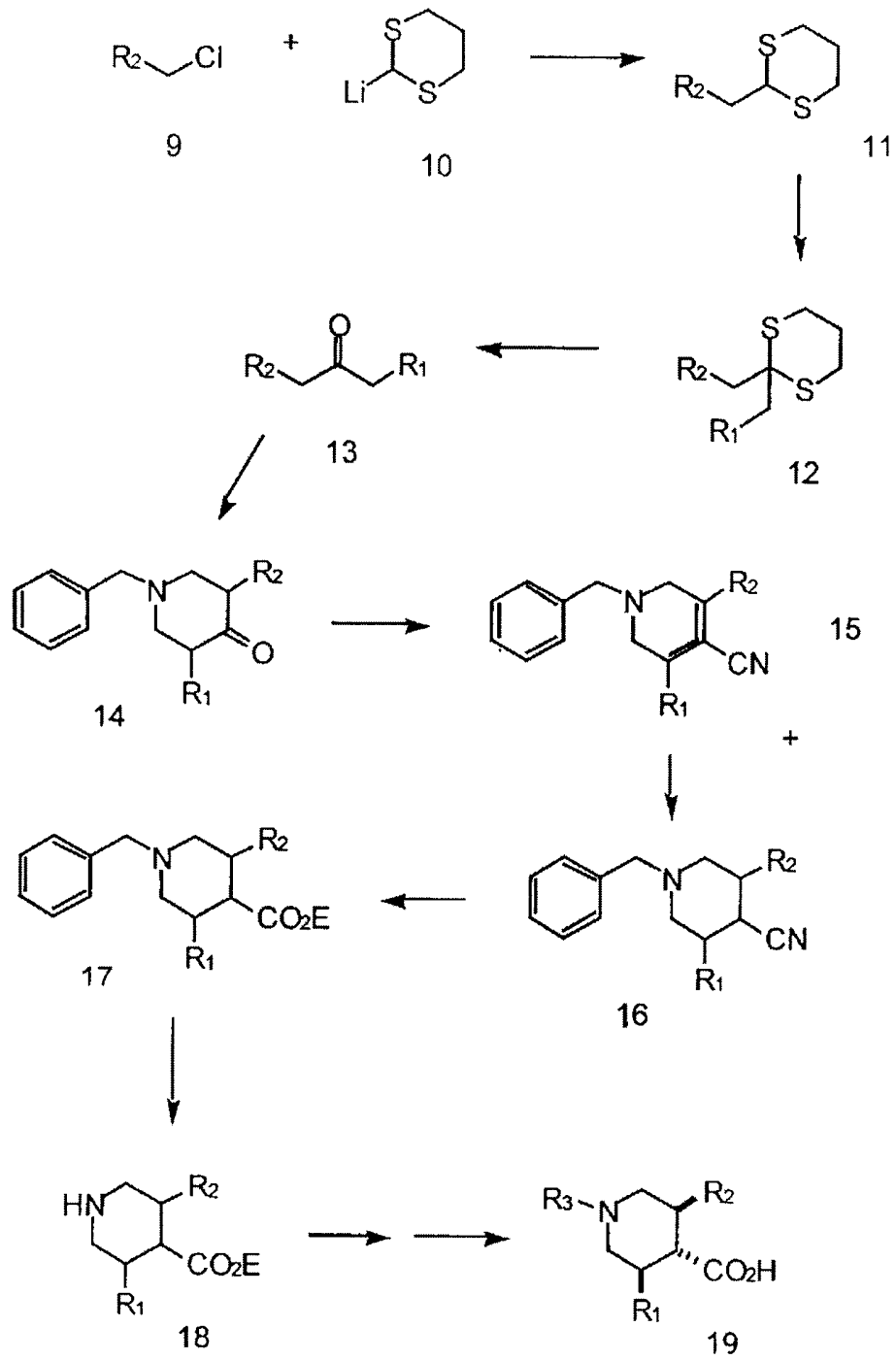
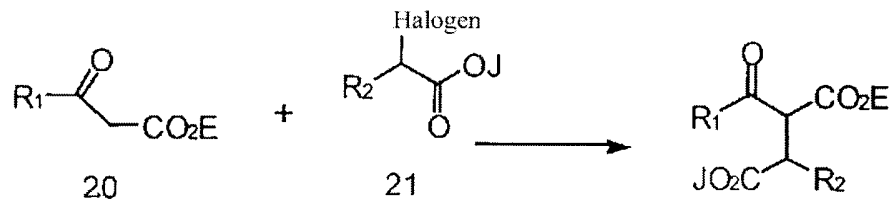
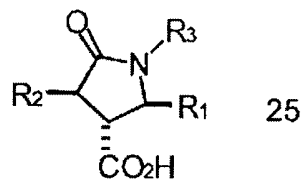
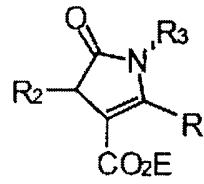
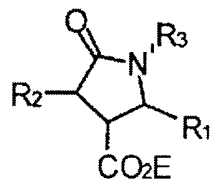


Schéma III



Halogen = Cl, Br nebo I



Trans-

Schéma IV

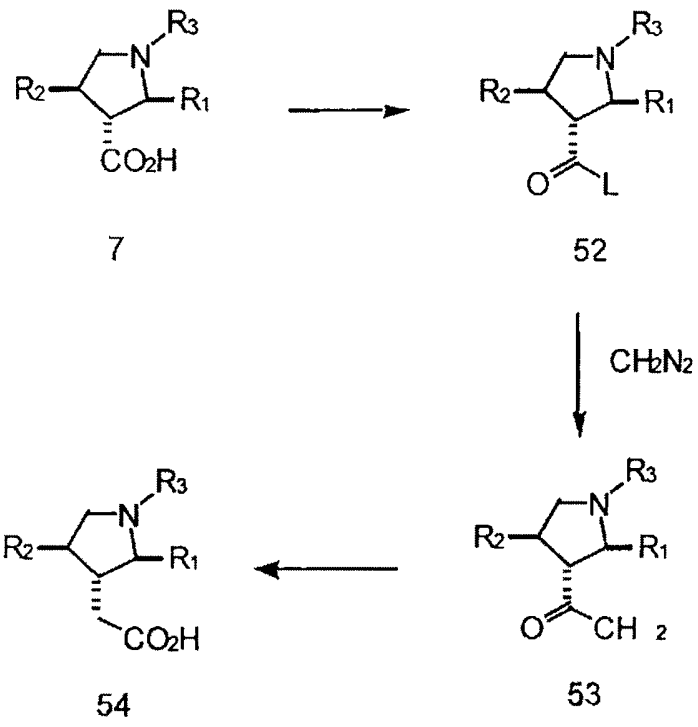


Schéma V

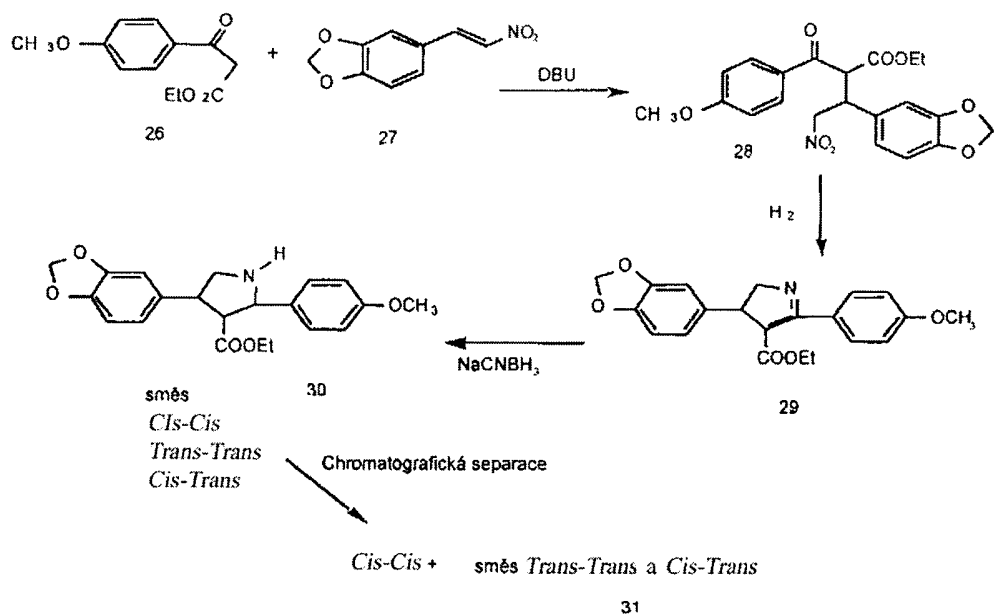


Schéma VI

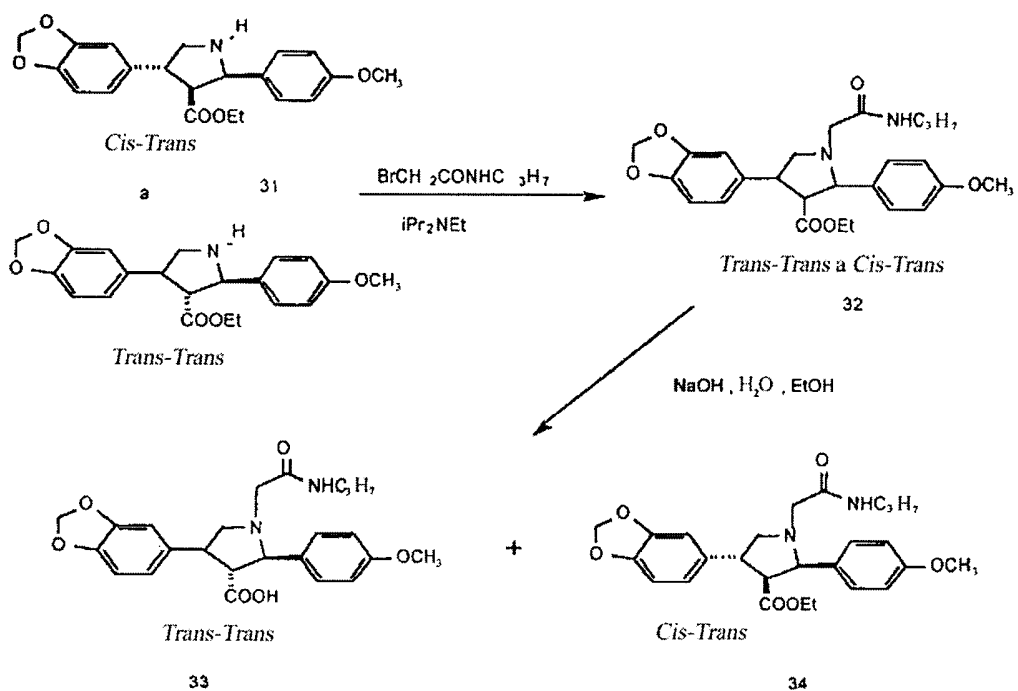


Schéma VII

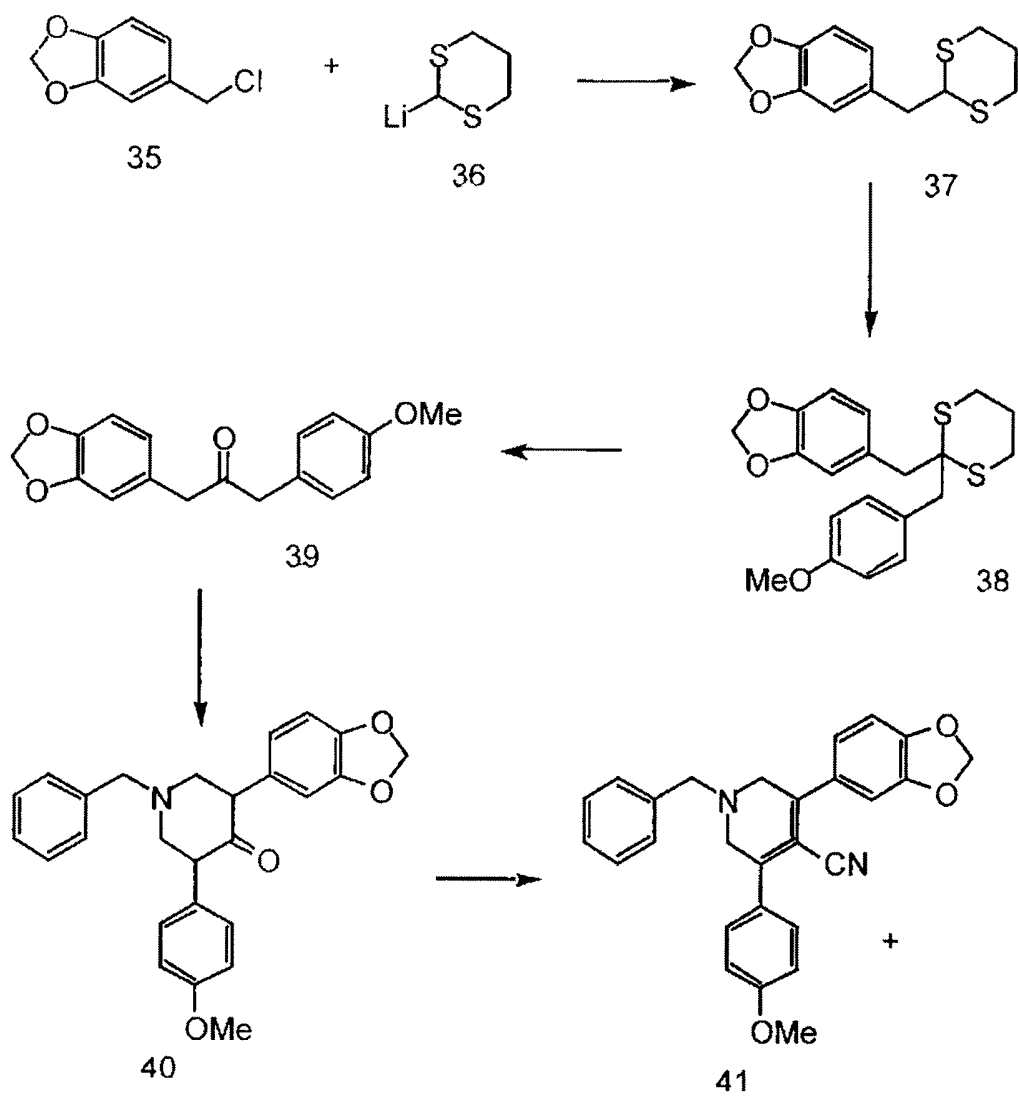


Schéma VII - pokrač.

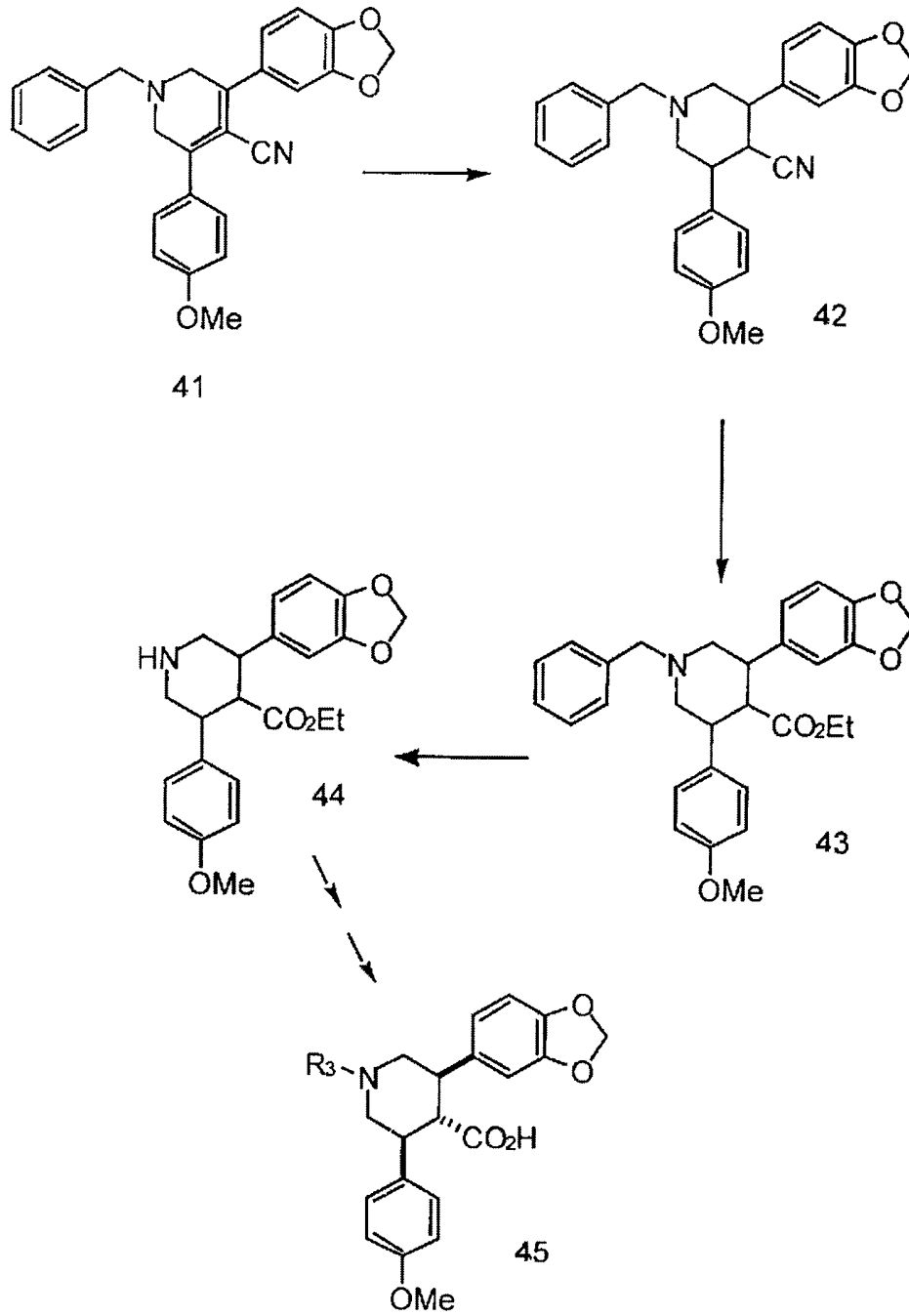


Schéma VIII

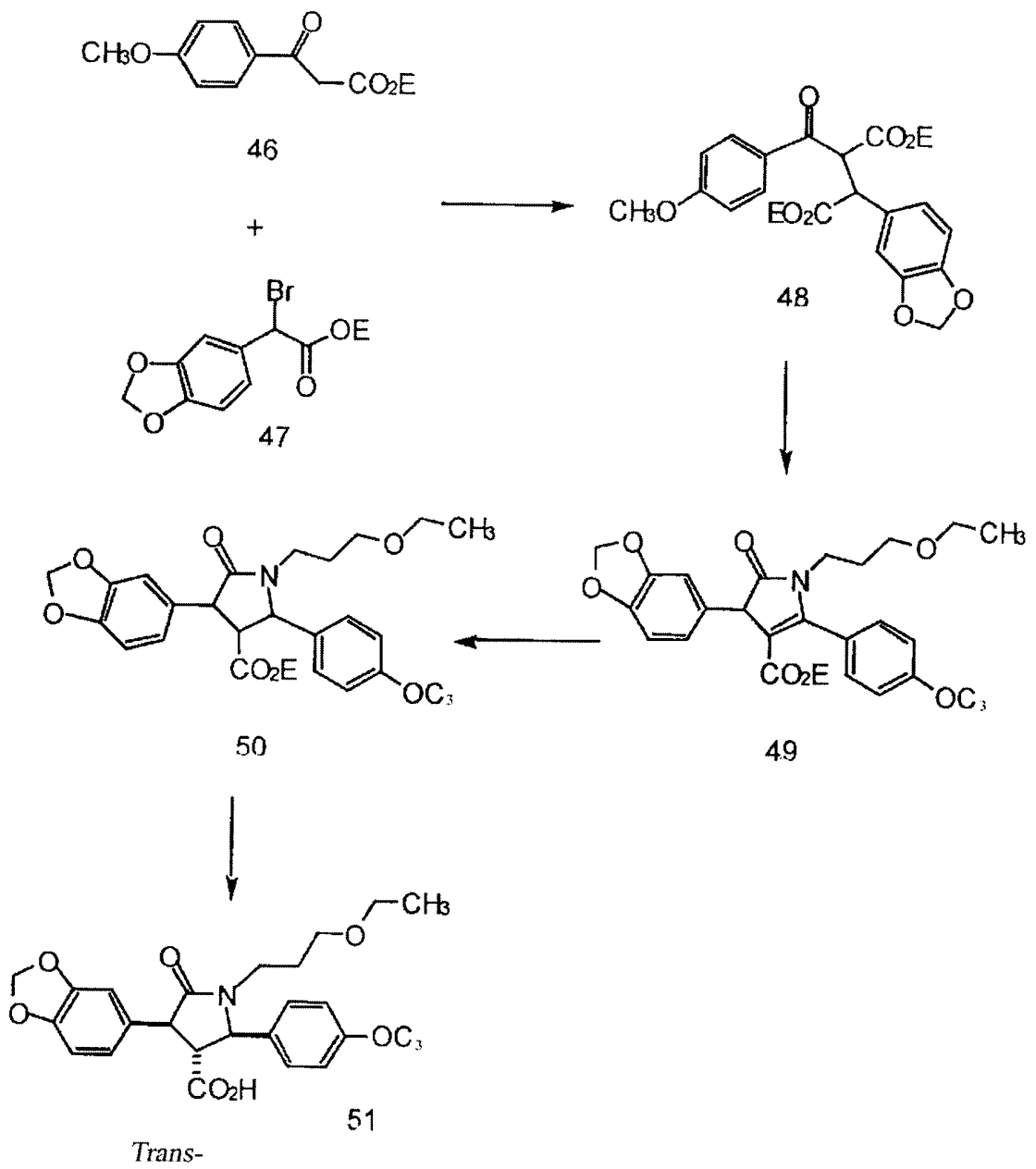


Schéma IX

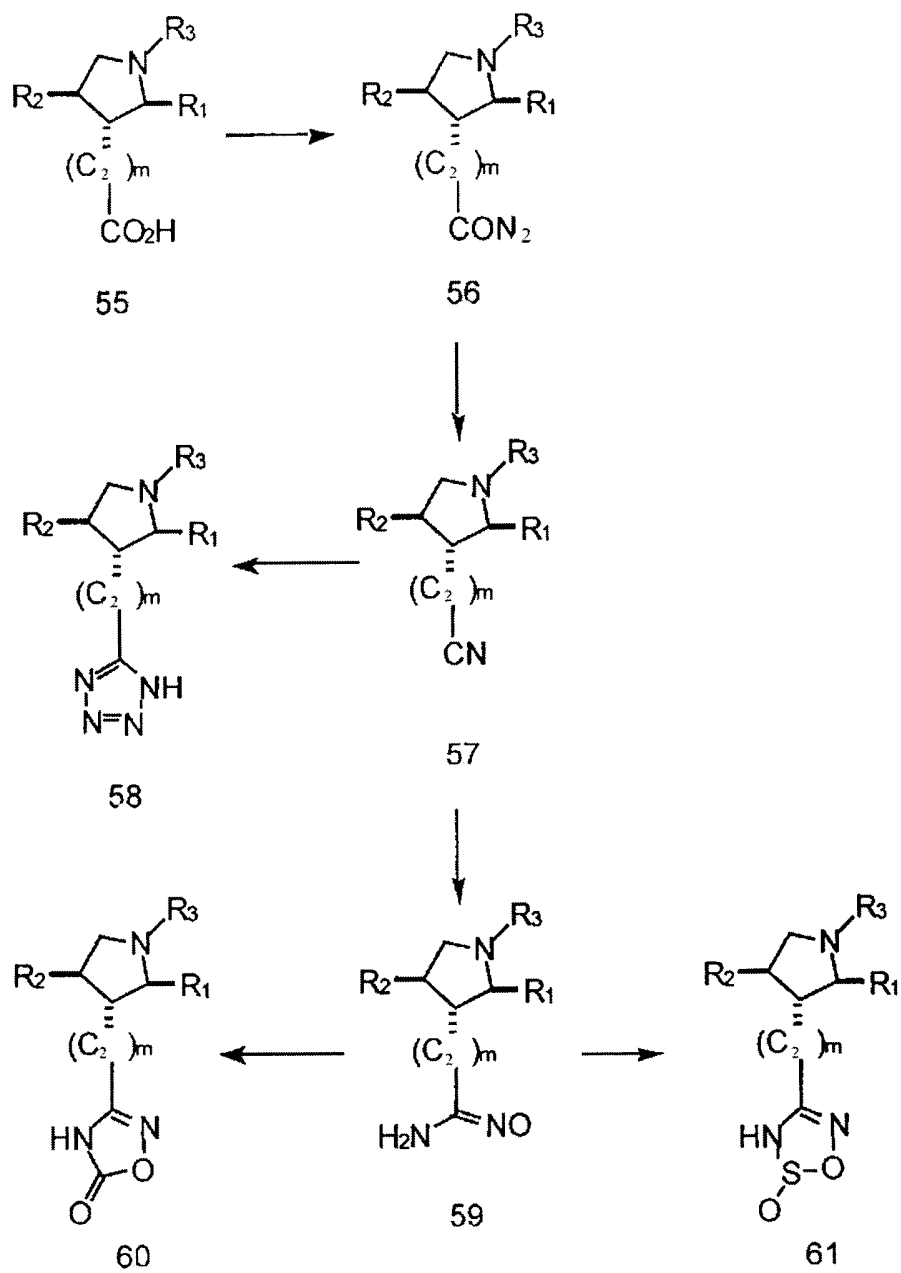


Schéma X

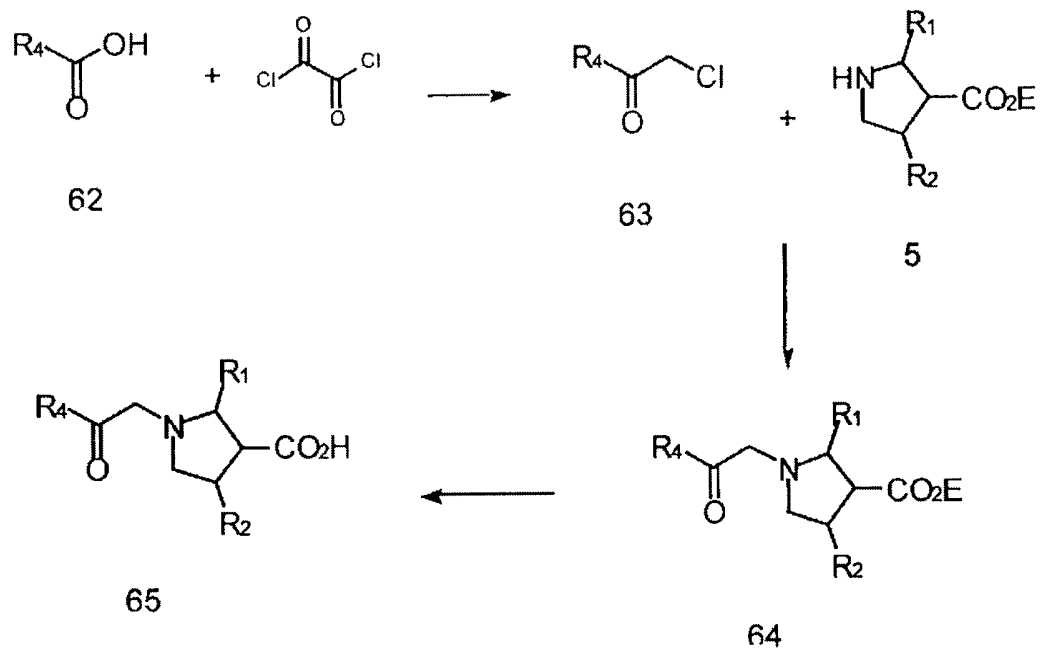
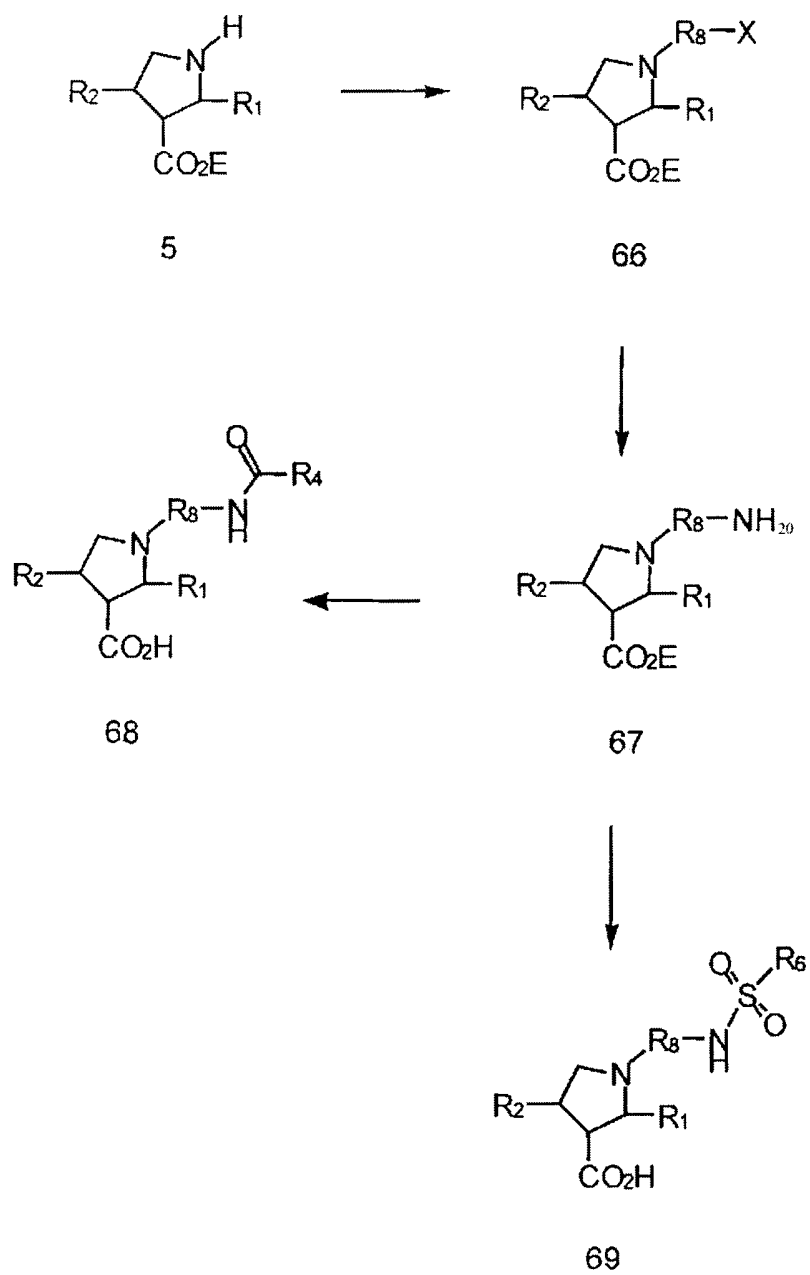
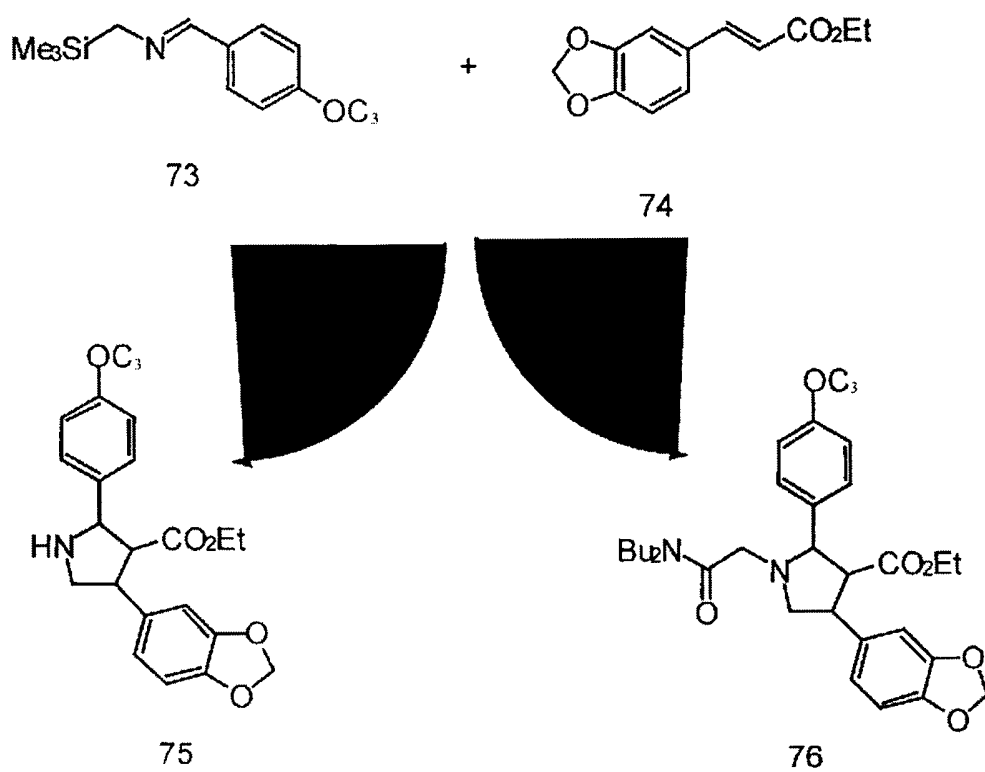
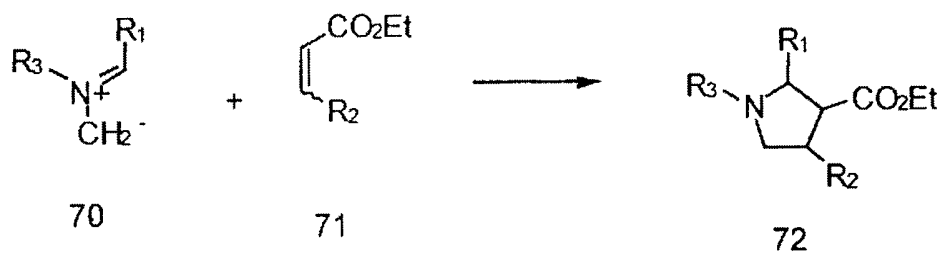


Schéma XI



Schema XII



Schema XIII

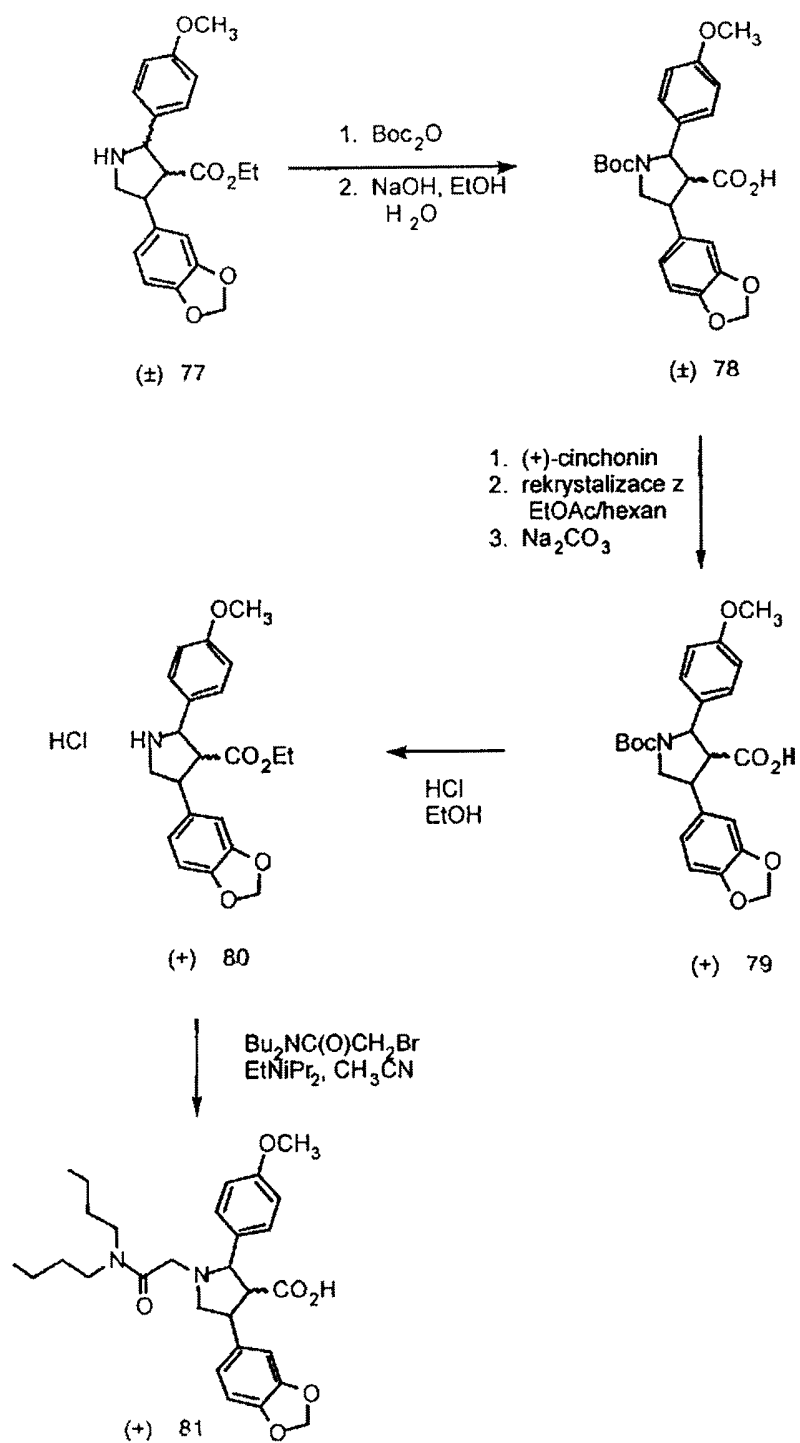


Schéma XIV

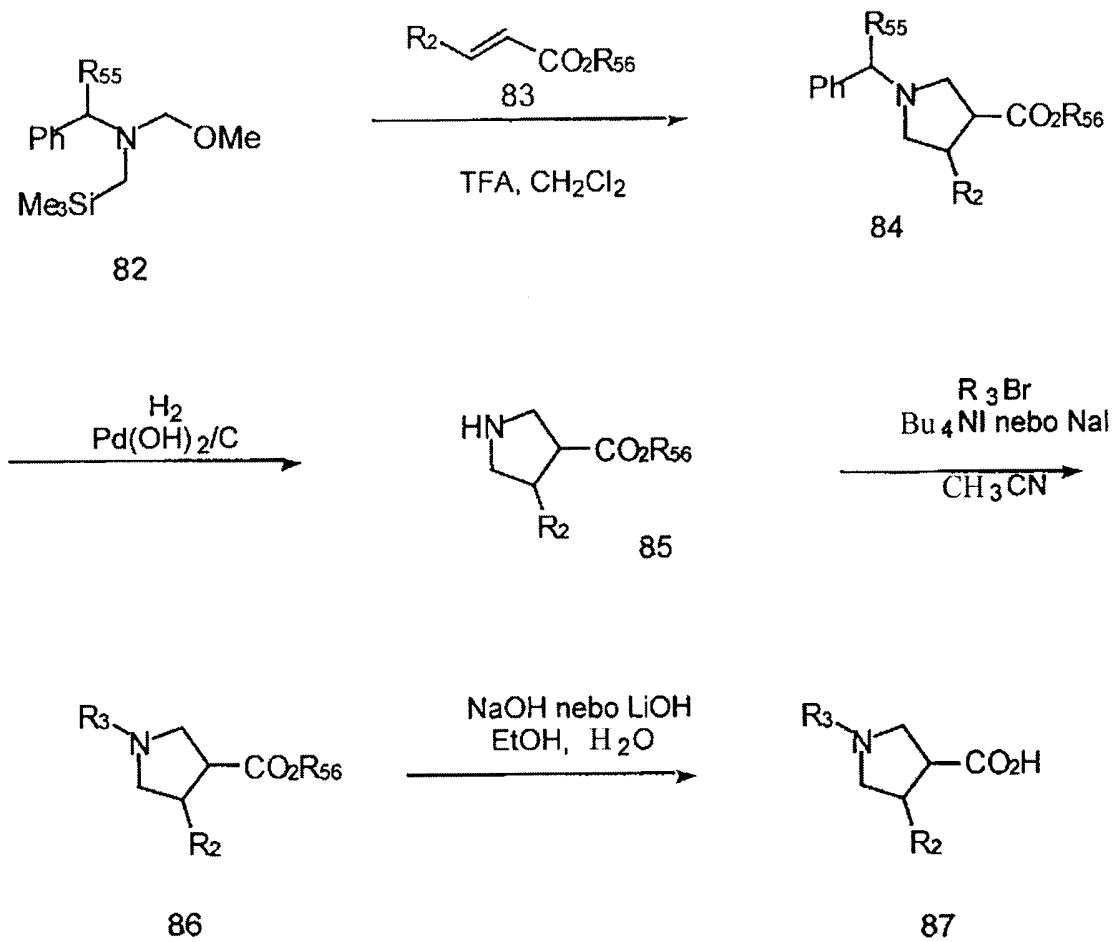
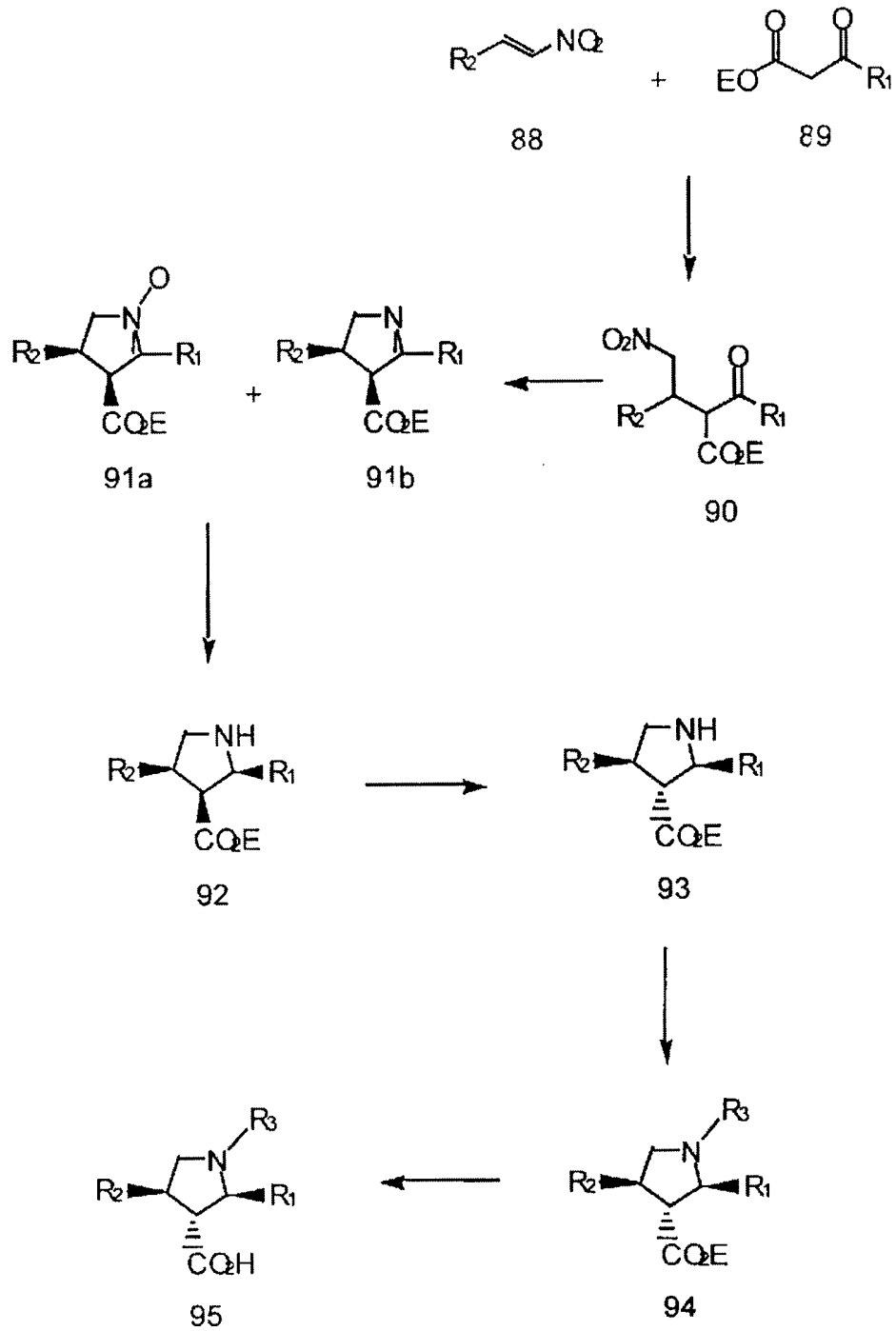
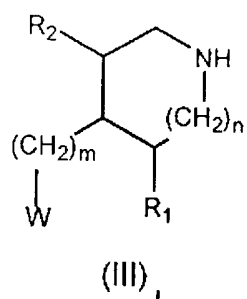


Schéma XV



Sloučeniny, použitelné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin podle vynálezu, jsou:



kde n je 0 nebo 1;

5

m je 0 až 6;

W je (a) $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

10

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$ kde E je vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

(d) $-CN$,

15

(e) $-C(O)NHR_{17}$ kde R_{17} je nižší alkyl,

(f) alkylaminokarbonyl,

20

(g) dialkylaminokarbonyl,

(h) tetrazolyl,

(i) hydroxy,

25

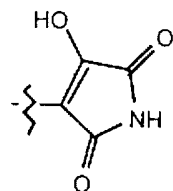
(j) alkoxy,

(k) sulfonamido,

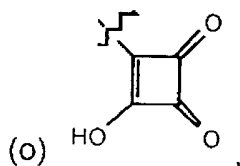
30

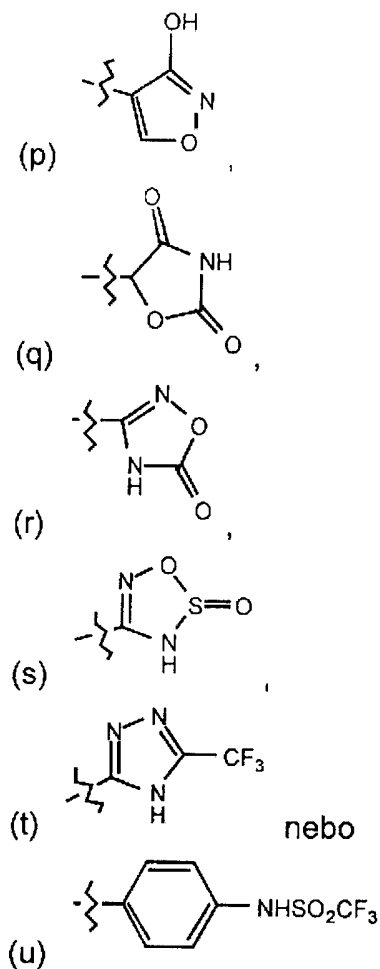
(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, kde R_{16} je nižší alkyl, halogenalkyl, fenylo nebo dialkylamino,

(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



(o),

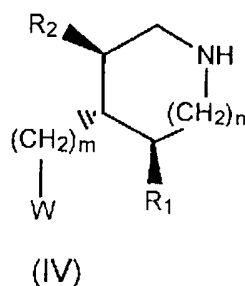




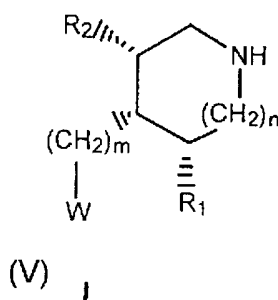
R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, halogenalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, ary, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonamidalkyl, heterocyklus, (heterocyklyl)alkyl a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen, s podmínkou, že význam alespoň jednoho z R_1 a R_2 je jiný než vodík;

nebo jejich sůl;

nebo sloučenina v zorce:



nebo



15

kde n je 0 nebo 1;

m je 0 až 6;

W je (a) $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

5 (b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$ kde E je vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

(d) $-CN$,

10

(e) $-C(O)NHR_{17}$ kde R_{17} je nižší alkyl,

(f) alkylaminokarbonyl,

15

(g) dialkylaminokarbonyl,

(h) tetrazolyl,

(i) hydroxy,

20

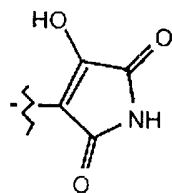
(j) alkoxy,

(k) sulfonamido,

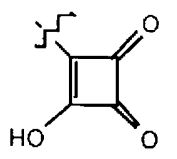
25

(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, kde R_{16} je nižší alkyl, halogenalkyl, fenylolebo dialkylamino,

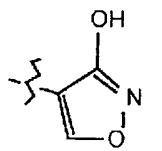
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



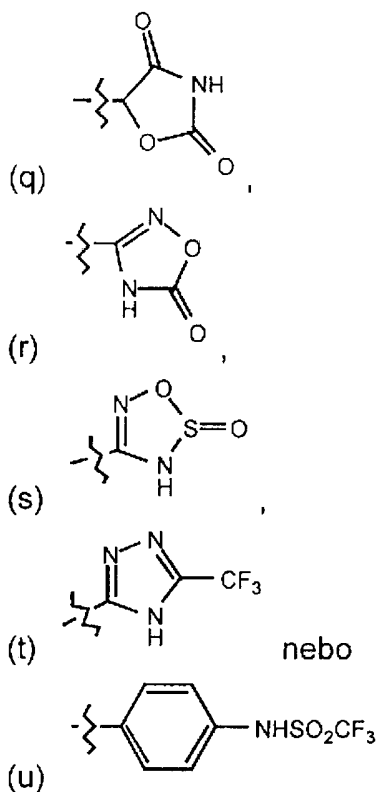
(n)



(o)



(p)



R₁ a R₂ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, halogenalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonamidoalkyl, heterocyclus, (heterocyklyl)alkyl a (R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen, s podmínkou, že význam alespoň jednoho z R₁ a R₂ je jiný než vodík;

nebo její sůl.

Výhodné meziprodukty zahrnují sloučeniny vzorce III, IV a V, kde

m je nula nebo 1;

W je -CO₂-G kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

a R₁ a R₂ mají výše uvedený význam; nebo

v jejich podstatě čisté (+)- nebo (-)-izomery.

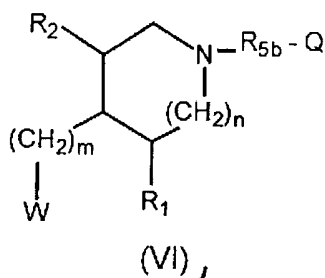
Zvlášť výhodné meziprodukty jsou sloučeniny vzorce (III), (IV) a (V) kde n a m jsou rovny 0;

W je -CO₂-G kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny;

a R₁ je (i) nižší alkyl, (ii) alkenyl, (iii) alkoxyalkyl, (iv) cykloalkyl, (v) fenyl, (vi) pyridyl, (vii) furanyl nebo (viii) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-ethylfenyl, 4-methylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-pentafluorethylfenyl, 3-fluor-4-methoxyfenyl, 3-fluor-4-ethoxyfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*t*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofura-

nyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkyl, haloalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, (ix) arylalkyl, (x) aryloxyalkyl, (xi) heterocyklyl(alkyl), (xii) (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl a (xiii) alkylsulfonamidoalkyl, a R_2 je substituovaný nebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-methoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-methoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkyl, alkoxy a halogen; nebo jejich v podstatě čisté (+)- nebo (-)-izomery.

10 Dalšími sloučeninami, vhodnými jako meziprodukty pro přípravu sloučenin podle vynálezu, jsou:



kde n 0 nebo 1;

m je 0 až 6;

15

R_{5b} je alkylen;

Q je odstupující skupina;

20

W je (a) $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránící skupina karboxyskupiny,

(b) $-PO_3H_2$,

(c) $-P(O)(OH)E$ kde E je vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

25

(d) $-CN$,

(e) $-C(O)NHR_{17}$ kde R_{17} je nižší alkyl,

30

(f) alkylaminokarbonyl,

(g) dialkylaminokarbonyl,

(h) tetrazolyl,

35

(i) hydroxy,

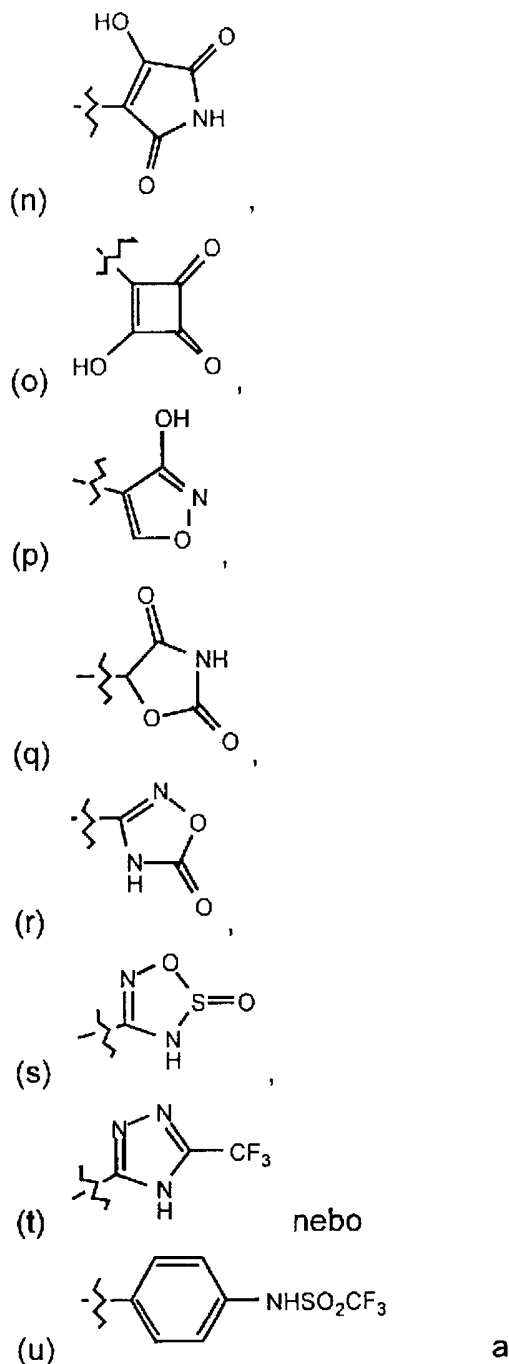
(j) alkoxy,

40

(k) sulfonamido,

(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, kde R_{16} je nižší alkyl, halogenalkyl, fenyl nebo dialkylamino,

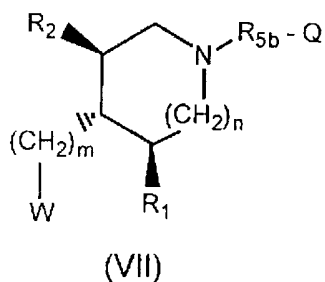
(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



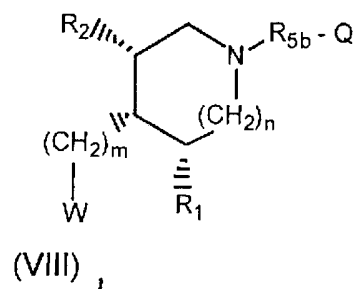
R₁ a R₂ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, halogenalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonamidoalkyl, heterocyklus, (heterocyklyl)alkyl a (R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen, s podmínkou, že význam alespoň jednoho z R₁ a R₂ je jiný než vodík;

nebo jejich soli;

nebo sloučenina vzorce:



nebo



kde n je 0 nebo 1;

5 m je 0 až 6;

R_{5b} je alkylen;

Q je odstupující skupina;

10

W je (a) $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránící skupina karboxyskupiny,

(b) $-PO_3H_2$,

15

(c) $-P(O)(OH)E$ kde E je vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

(d) $-CN$,

(e) $-C(O)NHR_{17}$ kde R_{17} je nižší alkyl,

20

(f) alkylaminokarbonyl,

(g) dialkylaminokarbonyl,

25

(h) tetrazolyl,

(i) hydroxy,

(j) alkoxy,

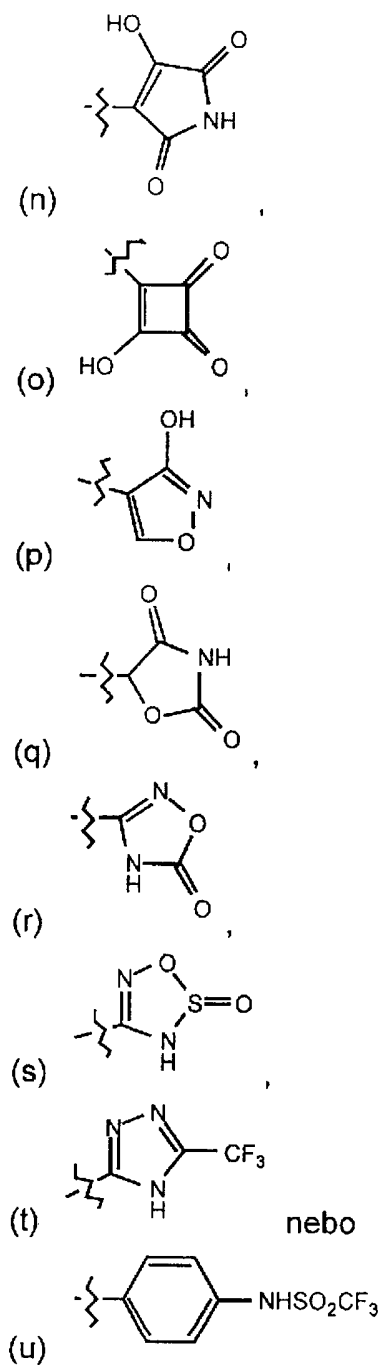
30

(k) sulfonamido,

(l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, kde R_{16} je nižší alkyl, halogenalkyl, fenyl nebo dialkylamino,

35

(m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$,



5 R₁ a R₂ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, halogenalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, ary, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonlamidoalkyl, heterocyklus, (heterocyklyl)alkyl a (R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}⁻, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen, s podmínkou, že význam alespoň jednoho z R₁ a R₂ je jiný než vodík;

10

nebo její sůl.

Výhodné meziprodukty zahrnují sloučeniny vzorce VI, VII a VIII, kde

m je nula nebo 1;

5 R_{5b} je alkylen;

Q je odstupující skupina;

W je $-\text{CO}_2-\text{G}$, kde G je vodík, nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

10

a R_1 a R_2 mají výše uvedený význam; nebo

jejich v podstatě čistý (+)- nebo (-)-izomer.

15 Zvlášť výhodné meziprodukty jsou sloučeniny vzorce VI, VII a VIII, kde

n a m jsou oba 0;

R_{5b} je alkylen;

20

Q je odstupující skupina;

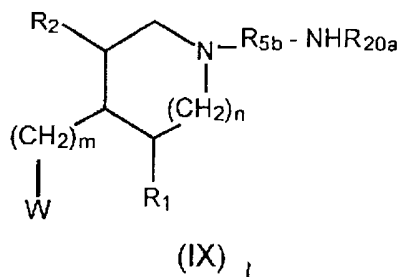
W je $-\text{CO}_2-\text{G}$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny;

25 a R_1 je (i) nižší alkyl, (ii) alkenyl, (iii) alkoxyalkyl, (iv) cykloalkyl, (v) fenyl, (vi) pyridyl, (vii) furanyl nebo (viii) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 4-ethoxyfenyl, 4-ethylfenyl, 4-methylfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 4-pentafluorethylfenyl, 3-fluor-4-methoxyfenyl, 3-fluor-4-ethoxyfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*t*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkyl, halogenalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, (ix) arylalkyl, (x) aryloxyalkyl, (xi) heterocyklyl (alkyl), (xii) (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, a (xiii) alkylsulfonlamidoalkyl, a R_2 je substituovaný nebo nesubstituovaný 1,3-benzodioxolyl, 7-methoxy-1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, 8-methoxy-1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkyl, alkoxy a halogen; nebo jejich v podstatě čistý (+)- nebo (-)-izomer.

30

35

Další sloučeniny, vhodné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin podle vynálezu, jsou:



40 kde n je 0 nebo 1;

m je 0 až 6;

R_{5b} je alkylen;

45

R_{20a} je vodík, nižší alkyl, alkenyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, halogenalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl nebo arylalkyl;

W je (a) -C(O)₂-G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

5

(b) -PO₃H₂,

(c) -P(O)(OH)E kde E je vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

10

(d) -CN,

(e) -C(O)NHR₁₇ kde R₁₇ je nižší alkyl,

(f) alkylaminokarbonyl,

15

(g) dialkylaminokarbonyl,

(h) tetrazolyl,

20

(i) hydroxy,

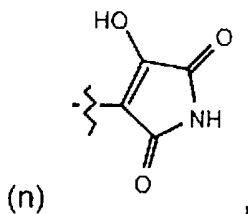
(j) alkoxy,

(k) sulfonamido,

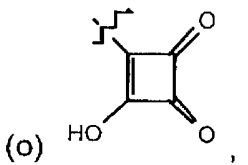
25

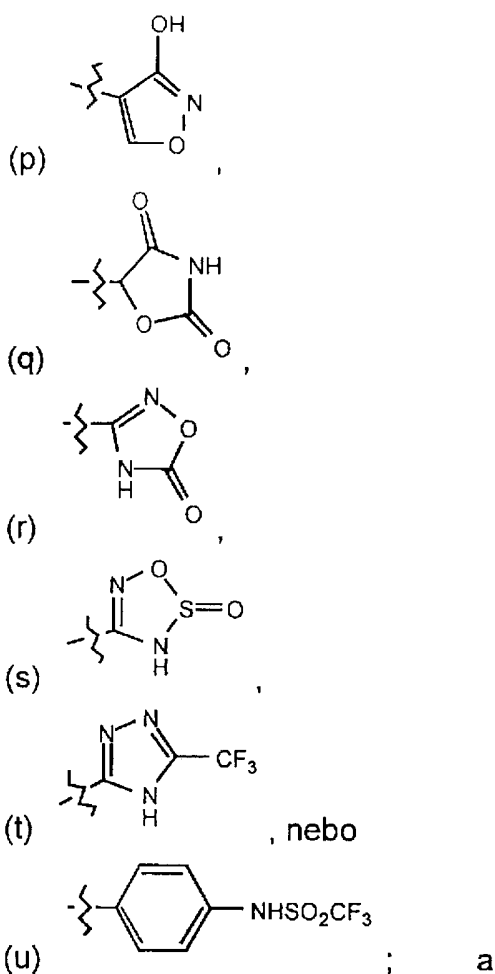
(l) -C(O)NHS(O)₂R₁₆, kde R₁₆ je nižší alkyl, halogenalkyl, fenyl nebo dialkylamino,

(m) -S(O)₂NHC(O)R₁₆,



30



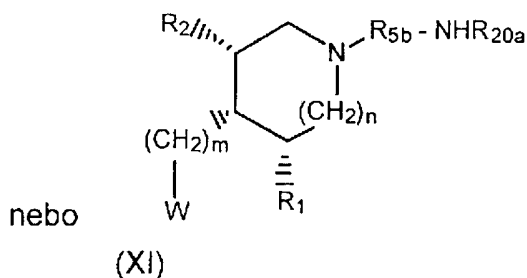
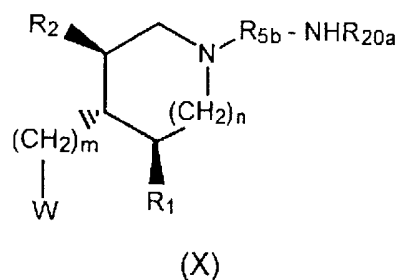


5 R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxy-alkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, halogenalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonyl-alkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkyl-aminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonamidalkyl, heterocyklus, (heterocyklyl)alkyl a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen, s podmínkou, že význam alespoň jednoho z R_1 a R_2 je jiný než vodík;

10

nebo jejich sůl;

nebo sloučenina vzorce:



15

kde n je 0 nebo 1;

m je 0 až 6;

R_{5b} je alkylen;

5 R_{20a} je vodík, nižší alkyl, alkenyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, halogenalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl nebo arylalkyl;

W je (a) -C(O)₂-G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

10 (b) -PO₃H₂,

(c) -P(O)(OH)E kde E je vodík, nižší alkyl nebo arylalkyl,

(d) -CN,

15

(e) -C(O)NHR₁₇ kde R₁₇ je nižší alkyl,

(f) alkylaminokarbonyl,

20

(g) dialkylaminokarbonyl,

(h) tetrazolyl,

(i) hydroxy,

25

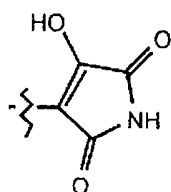
(j) alkoxy,

(k) sulfonamido,

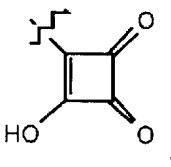
30

(l) -C(O)NHS(O)₂R₁₆, kde R₁₆ je nižší alkyl, halogenalkyl, fenylní nebo dialkylamino,

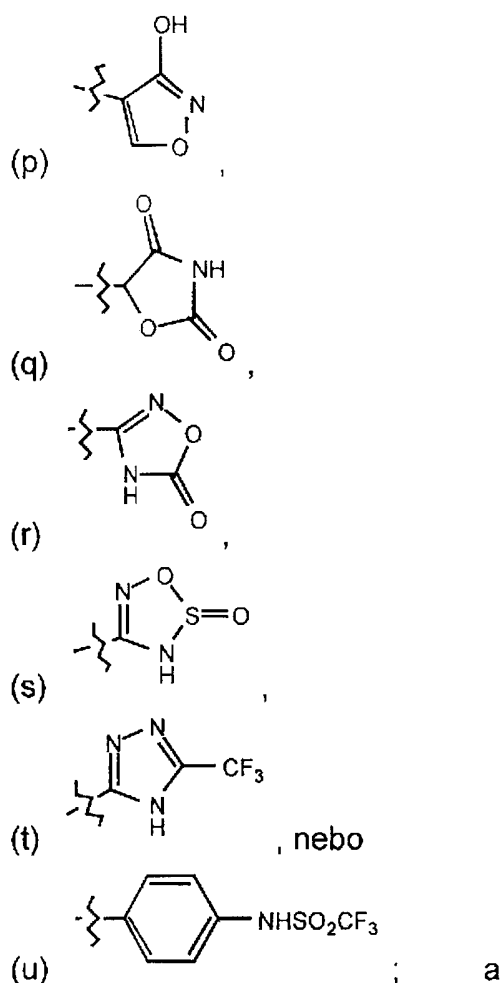
(m) -S(O)₂NHC(O)R₁₆,



(n)



(o)



R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, nižší alkyl, alkenyl, alkinyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, halogenalkyl, halogenalkoxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonylalkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, aryl, arylalkyl, aryloxyalkyl, arylalkoxyalkyl, (N-alkanoyl-N-alkyl)aminoalkyl, alkylsulfonylamidoalkyl, heterocyklus, (heterocyklyl)alkyl a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen, s podmínkou, že význam alespoň jednoho z R_1 a R_2 je jiný než vodík;

nebo jejich sůl.

Výhodné meziprodukty zahrnují sloučeniny vzorce IX, X a XI, kde

m je nula nebo 1;

R_{5b} je alkylen;

R_{20a} je vodík, nižší alkyl, alkenyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, halogenalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl nebo arylalkyl;

W je $-CO_2-G$ kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny,

a R_1 a R_2 mají výše uvedený význam; nebo

jejich v podstatě čistý (+)– nebo (–)–izomer.

Zvláště výhodnými meziprodukty jsou sloučeniny vzorce IX, X a XI, kde

5 n a m jsou oba 0;

R_{5b} je alkylen;

10 R_{20a} je vodík, nižší alkyl, alkenyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, halogenalkoxyalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl nebo arylalkyl;

W je –CO₂–G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny;

15 a R₁ je (i) nižší alkyl, (ii) alkenyl, (iii) alkoxyalkyl, (iv) cykloalkyl, (v) fenyl, (vi) pyridyl, (vii) furanyl nebo (viii) substituovaný nebo nesubstituovaný 4–methoxyfenyl, 4–fluorfenyl, 3–fluorfenyl, 4–ethoxyfenyl, 4–ethylfenyl, 4–methylfenyl, 4–trifluormethylfenyl, 4–pentafluorethylfenyl, 3–fluor–4–methoxyfenyl, 3–fluor–4–ethoxyfenyl, 2–fluorfenyl, 4–methoxymethoxyfenyl, 4–hydroxyfenyl, 4–*t*–butylfenyl, 1,3–benzodioxolyl, 1,4–benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuran-
20 nyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkyl, halogenalkyl, alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, (ix) arylalkyl, (x) aryloxyalkyl, (xi) heterocyklyl (alkyl), (xii) (N–alkanoyl–N–alkyl)aminoalkyl, a (xiii) alkylsulfonylamidoalkyl, a R₂ je substituovaný nebo nesubstituovaný 1,3–benzodioxolyl, 7–methoxy–1,3–benzodioxolyl, 1,4–benzodioxanyl, 8–methoxy–1,4–benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, benzofuranyl, 4–methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující nižší alkyl,
25 alkoxy a halogen; nebo

jejich v podstatě čistý (+)– nebo (–)–izomer.

30 Příklady provedení vynálezu

Vynález je blíže osvětlen pomocí dále uvedených příkladů provedení, které však nemají omezovat jeho rozsah. Jsou použity tyto zkratky: Boc – *tert*–butyloxykarbonyl, Cbz – benzyloxykarbonyl, DBU – 1,8–diazabicyklo[5.4.0]undec–7–en, EDCI – 1–(3–dimethylaminopropyl–3–ethylkarbodiimidhydrochlorid, EtOAc – ethylacetát, EtOH – ethanol, HOBt – 1–hydroxybenzotriazol, Et₃N – triethylamin, TFA – kyselina trifluoroctová a THF – tetrahydrofuran.

40 Příklad 1

trans,trans–2–(4–Methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)–1–(propylaminokarbonylmethyl)–pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

45 Příklad 1A

Ethyl 2–(4–methoxybenzoyl)–4–nitromethyl–3–(1,3–benzodioxol–5–yl)butyrát

50 K ethyl(4–methoxybenzoyl)acetátu (23,0 g, 0,104 mol), připravenému metodou podle Krapcho *et al.*, Org. Syn. 47, 20 (1967), a 5–(2–nitrovinyl)–1,3–benzodioxolu (17,0 g, 0,088 mol) rozpuštěnému ve 180 ml toluenu a zahřívávanému na 80 °C byl za míchání přidán 1,8–diazabicyklo[5,4,0]undec–7–en (DBU, 0,65 g). Směs byla míchána, dokud se nerozpustila všechna výchozí nitrosloučenina. Roztok byl 30 min míchán bez zahřívání a pak bylo přidáno dalších 0,65 g DBU. Po dalších 45 min míchání ukázala tenkovrstvá chromatografie (5% ethylacetát v methylenchloridu) nepřítomnost výchozí nitrosloučeniny. Byl přidán toluen (200 ml) a organoc-

ká fáze byla promyta zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a roztokem NaCl. Organická fáze byla vysušena nad síranem sodným a pak zkoncentrována za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:1 hexan–ethylacetát a poskytl 21,22 g požadovaného produktu jako směsi izomerů a 9,98 g regenerovaného ethyl (4–methoxybenzoyl)-
5 acetátu.

Příklad 1B

10 Ethyl 2–(4–methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)–4,5–dihydro–3H–pyrrol–3–karboxylát

Sloučenina získaná v příkladu 1A (21 g) v 500 ml ethanolu byla hydrogenována pod tlakem vodíku 4 atm (405,3 kPa) s použitím Raneyova niku 2800 jako katalyzátoru (51 g). (Raneyův nikl byl před použitím třikrát promyt ethanolem). Katalyzátor byl odfiltrován a roztok byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu selucí směsí 8,5 % ethylacetátu v methylenchloridu a poskytl 12,34 g požadovaného produktu.
15

Příklad 1C

20 Ethyl 2–(4–methoxyfenyl–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)pyrrolidin–3–karboxylát) jako směs *cis–cis*; *trans,trans*; a *cis,trans*–izomerů

Sloučenina získaná v příkladu 1B (11,89 g, 0,324 mol) byla rozpuštěna v 27 ml tetrahydrofuranu a 54 ml ethanolu. Byl přidán kyanborohydrid sodný (2,35 g, 0,374 mol) a 5 mg bromkresolové zeleně. K tomuto modrému roztoku byl po kapkách přidáván roztok 1:2 koncentrované HCl v ethanolu takovou rychlostí, aby byla barva udržována jako světle zelenožlutá. Poté, co žlutá barva přetrvávala bez přídavku HCl, byl roztok ještě 20 min míchán. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a pak rozdělen mezi chloroform a vodný roztok hydrogenuhličitanu draselného. Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí směsí 85:15 ethylacetát–hexan a poskytl 5,96 g směsi 64% sloučeniny *trans,trans* a 34% sloučeniny *cis,trans*. Další elucí čistým ethylacetátem bylo získáno 0,505 g neznámé pevné látky a pak 3,044 g čisté sloučeniny *cis,cis*.
25
30

35

Příklad 1D

40 *trans,trans*–2–(4–Methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)–1–(propylaminokarbonylmethyl)–pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

Směs 64% *trans,trans*– a 34% *cis,trans*–pyrrolidinu (získaná podle příkladu 1C) (5,72 g, 15,50 mmol), ethyldiizopropylaminu (4,20 g, 32,56 mmol) a N–propylbromacetamidu (3,42 g, 19,0 mmol), připravená způsobem, který popsali Weaver, W. E. a Whaley, W. M., J. Amer. Chem. Soc., 69: 515 (1947), ve 30 ml acetonitrilu byla 1 h zahřívána na 50 °C. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu, vytřepán s roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vysušen nad síranem sodným a zkoncentrován ve vakuu a poskytl 7,16 g produktu jako směsi *trans,trans*– a *cis,trans*–ethylsteru.
45

Tato směs byla rozpuštěna v roztoku 50 ml ethanolu a 15 ml vody, obsahujícím 5,00 g hydroxidu sodného, a míchána 3 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a bylo přidáno 60 ml vody. Směs byla extrahována etherem pro odstranění nezreagovaného *cis,trans*–ethylsteru. K vodné fázi byla přidávána kyselina chlorovodíková do vzniku lehkého zákalu. Pak byla dále neutralizována kyselinou octovou a poskytla surovou kyselinu. Tento surový produkt byl přefiltrován a přečištěn rozpuštěním v tetrahydrofuranu, vysušením nad síranem sodným, zkoncentrováním ve vakuu a překrytlováním z etheru a poskytl 3,230 g titulní sloučeniny; t.t. 151–
55

153 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,49 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,95 – 3,20 (m, 4H), 3,20 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,34 – 3,42 (m, 1H), 3,58–3,66 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H).

5

Příklad 2

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-aminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Způsobem popsaným v příkladu 1D bylo 300 mg směsi 64% *trans,trans*- a 34% *cis,trans*-pyrrolidinu (získané podle příkladu 1C), 220 mg diizopropylethylaminu a 184 mg jodacetamidu podrobena reakci při 45 °C v 1 ml acetonitrilu a bylo získáno 291 mg směsi *trans,trans*- a *cis,trans*-N-alkylovaného esteru. Část (270 mg) byla hydrolyzována 200 mg NaOH v 1 ml vody a 3 ml ethanolu; k odstranění nezreagovaného *cis,trans*-ethylesteru byla použita extrakce chloroformem. Byla použita metoda izolace a čištění popsaná v příkladu 1D a poskytl a 134 mg titulní sloučeniny; t.t. 246–248 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,90 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,25 – 3,35 (m, 1H), 3,45 – 3,55 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 2H).

15

20

Příklad 3

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-fluorbenzyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Způsobem popsaným v příkladu 1D bylo 300 mg směsi 64% *trans,trans*- a 34% *cis,trans*-pyrrolidinu (získané podle příkladu 1C), 220 mg diizopropylethylaminu a 185 mg 4-fluorbenzylbromidu podrobena reakci po dobu 3 h při teplotě místnosti v 1 ml acetonitrilu a bylo získáno 387 mg směsi *trans,trans*- a *cis,trans*-N-alkylovaného esteru. Část (360 mg) byla hydrolyzována 250 mg NaOH v 1 ml vody a 4 ml ethanolu a poskytl a 160 mg titulní sloučeniny jako amorfního prášku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,74 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 14, 1H), 3,07 (dd, J = 9 Hz, 1 Hz, 1H), 3,42 – 3,53 (m, 1H), 3,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 14, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,94 – 7,00 (m, 3H), 7,20 – 7,25 (m, 1H), 7,44 (d, J = 9 Hz, 2H).

35

40

Příklad 4

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-ethoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Způsobem popsaným v příkladu 1D bylo 300 mg směsi 64% *trans,trans*- a 34% *cis,trans*-pyrrolidinu (získané podle příkladu 1C), 220 mg diizopropylethylaminu a 152 mg 2-bromethyletheru refluxováno 3 h v 1,5 ml acetonitrilu (teplota lázně 95 °C) a bylo získáno 346 mg směsi *trans,trans*- a *cis,trans*-esteru. Hydrolyzou 250 mg NaOH v 1 ml vody a 3 ml ethanolu bylo získáno 140 mg titulní sloučeniny; t.t. 88 – 90 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,21 – 2,32 (m, 1H), 2,70 – 2,80 (m, 1H), 2,85 – 2,94 (m, 2H), 3,38 – 3,55 (m, 6H), 3,67 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H).

50

Příklad 5

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Způsobem popsaným v příkladu 1D bylo 520 mg směsi získané podle příkladu 1C, 364 mg diizopropylethylaminu, 50 mg jodidu draselného a 350 mg 2-chlorethylpropyletheru podrobena reakci při 125 °C v 0,5 ml acetonitrilu po dobu 4 h a bylo získáno 517 mg směsi *trans,trans*- a *cis,trans*-esteru. Část (500 mg) byla hydrolyzována 315 mg NaOH v 1 ml vody a 4 ml ethanolu a bylo získáno 225 mg titulní sloučeniny jako amorfni prášek. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,53 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,28 – 2,41 (m, 1H), 2,71 – 2,83 (m, 1H), 2,92 – 3,08 (m, 2H), 3,30 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,40 – 3,60 (m, 4H), 3,72 – 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,74 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 6,71 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9 Hz, 2H).

10

15

Příklad 6

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 6A

Ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

25

K čisté sloučenině *cis,cis*, získané podle příkladu 1C (3,02 g), rozpuštěné v 10 ml ethanolu, bylo přidáno 20 kapek roztoku 21% ethoxidu sodného v ethanolu. Reakční směs byla přes noc refluxována, načež tenkovrstvá chromatografie v ethylacetátu ukázala absenci výchozí látky. NaOEt byl neutralizován pomocí HCl v ethanolu a roztok byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl vyjmut do toluenu a extrahován hydrogenuhličitanem draselným ve vodě. Toluenový roztok byl vysušen nad síranem sodným a zkoncentrován za sníženého tlaku a poskytl 2,775 titulní sloučeniny, která byla podle TLC (ethylacetát) čistá.

30

35

Příklad 6B

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Způsobem popsaným v příkladu 1D bylo 250 mg sloučeniny získané v příkladu 6A, 150 mg 2-(2-methoxyethoxy)ethylbromidu a 175 mg diizopropylethylaminu v 1 ml acetonitrilu zahříváno 3 h na 100 °C a bylo získáno 229 mg *trans,trans*-esteru. Část (200 mg) byla hydrolyzována 125 mg NaOH v 1 ml vody a 2 ml ethanolu a poskytla 151 mg titulní sloučeniny jako amorfni prášek. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,9 – 3,9 (m, 13H), 3,81 (s, 3H), 4,49 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9 Hz, 2H).

45

Příklad 7

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2-pyridyl)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Sloučenina získaná podle příkladu 6A (250 mg), 2-vinylpyridin (355 mg) a jedna kapka kyseliny octové byla rozpuštěna v 2-methoxyethanolu a směs byla míchána 2,5 h při 100 °C. Byl přidán toluen a roztok byl promyt roztokem hydrogenuhličitanu draselného. Roztok byl vysušen nad uhlíčanem draselným a zkoncentrován ve vakuu. Byl přidán toluen a roztok byl znovu zkoncentrován. To bylo prováděno, dokud nezmizel pach 2-vinylpyridinu. Zbytek vyjmut do horkého heptanu, malé množství nerozpustných nečistot bylo odfiltrováno a roztok byl zkoncentrován ve vakuu a poskytl 225 mg esteru jako meziprojektu. Tento ester byl hydrolyzován způsobem popsáním v příkladu 1D a poskytl 202 mg titulní sloučeniny jako dihydrát; t.t. 77–80 °C.

15 ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,8 – 3,3 (m, 6H), 3,55 – 3,70 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,99 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 1 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz), 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,20 – 7,32 (m, 2H), 7,70 – 7,80 (m, 2H), 8,40 (d, J = 4 Hz, 1H).

20

Příklad 8

25 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(morfolin-4-ylkarbonyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ke sloučenině, získané podle příkladu 6A (300 mg), a 164 mg triethylaminu rozpuštěného ve 2 ml methylenchloridu a chlazeného na ledové lázni bylo přidáno 146 mg 1-morfolinkarbonylchloridu. Směs byla míchána 3 h při teplotě místnosti. Byl přidán toluen a roztok byl promyt roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vysušen nad síranem sodným a zkoncentrován ve vakuu a poskytl ester jako meziprojekt. Tento ester byl hydrolyzován způsobem popsáním v příkladu 1D a poskytl 288 mg titulní sloučeniny; t.t. 244–246 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,96 (dd, J = 12 Hz, 13 Hz, 1H), 3,03 – 3,13 (m, 2H), 3,20 – 3,30 (m, 2H), 3,40 – 3,60 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,70 – 3,85 (m, 3H), 5,10 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1 Hz, 2H), 6,80 – 6,90 (m, 2H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,25 (d, J = 9 Hz, 2H).

35

Příklad 9

40 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(butylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ke sloučenině, získané podle příkladu 6A (300 mg), rozpuštěné ve 2 ml tetrahydrofuranu a chlazené na ledové lázni, bylo přidáno 88 mg butylizokyanátu. Po 40 min při teplotě místnosti byl přidán toluen a roztok byl zkoncentrován ve vakuu a poskytl ester jako meziprojekt. Tento ester byl hydrolyzován způsobem popsáním v příkladu 1D a poskytl 232 mg titulní sloučeniny; t.t. 220–221 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,22 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,78 – 3,05 (m, 3H), 3,40 – 3,56 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,95 – 4,05 (m, 1H), 4,93 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,80 (t, široký, J = 7 Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 6,78 – 6,86 (m, 2H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9 Hz, 2H).

50

Příklad 10

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-methoxyfenylamino-karbonyl)-3-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Ke sloučenině, získané podle příkladu 6A (300 mg), bylo postupem popsaným v příkladu 9 přidáno 133 mg 4-methoxyfenylizokyanátu. Vzniklý ester byl způsobem popsaným v příkladu 1D hydrolyzován NaOH a poskytl 279 mg titulní sloučeniny; t.t. 185–187 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3,23 (dd, J = 12 Hz, 13 Hz, 1H), 3,55 – 3,68 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,50 – 4,65 (m, 1H), 5,06 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 6,72 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,7 – 6,8 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H).

10

Příklad 11

15

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-acetylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Ke sloučenině, získané podle příkladu 6A (250 mg), v 0,5 ml toluenu bylo přidáno 200 mg acetanhydridu. Po 2 h míchání při teplotě místnosti byla přidána voda a kyselina octová byla neutralizována hydrogenuhlíčanem draselným. Směs byla extrahována toluenem a poskytla 273 mg ester jako meziprodukt. Část esteru (200 mg) byla hydrolyzována způsobem podle příkladu 1D a poskytla 211 mg titulní sloučeniny; t.t. 248 – 250 °C. Podle NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,55 a 2,00 (s, 3H), 2,94 a 3,03 (dd, J = 12 Hz, 13 Hz, 1H), 3,3 – 3,6 (m, 2H), 3,72 a 3,76 (s, 3H), 4,12 a 4,28 (dd, J = 12 Hz, 7 Hz, 1H), 4,95 a 5,04 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,75 – 6,87 (m, 3H), 6,95 a 7,04 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,18 a 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H).

25

Příklad 12

30

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-furoyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Ke sloučenině, získané podle příkladu 6A (300 mg), a 164 mg triethylaminu rozpuštěného ve 2 ml methylenchloridu a chlazeného na ledové lázni bylo přidáno 138 mg 2-furoylchloridu. Směs byla míchána 30 min při teplotě místnosti a pak zpracována postupy popsanými v příkladu 8 a poskytla ester jako meziprodukt. Tento ester byl hydrolyzován způsobem popsaným v příkladu 1D a poskytl 269 mg titulní sloučeniny jako amorfní prášek. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,06 (dd, J = 12 Hz, 13 Hz, 1H), 3,3 – 3,6 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 5,19 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,67,4 (m, 8H), 7,8 – 7,9 (m, 1H).

40

Příklad 13

45

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(fenylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50

Titulní sloučenina byla připravena s použitím sloučeniny získané podle příkladu 6A, fenylizokyanátu a postupů popsaných v příkladu 9; t.t. 209–211 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 3,03 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,13 (d, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,88 (m, 5H), 7,07 – 7,20 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 8,20 (bs, 1H).

Příklad 14

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(allylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladu 1; t.t. 138–140 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,84 (d, 1H), 2,90 – 3,10 (dt, 2H), 3,28 (d, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,72 – 3,97 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,13 (bd, 2H), 5,80 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,74 – 6,97 (m, 5H), 7,38 (d, 2H).

10

Příklad 15

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*n*-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladu 1; t.t. 105–107 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 2,80 (d, 1H), 2,87 – 3,35 (m, 6H), 3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,97 (s, 2H), 6,75 – 6,92 (m, 5H), 7,28 (d, 2H).

20

Příklad 16

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N*-(*n*-propyl)-*N*-methylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni pevná látka s použitím postupů popsaných v příkladu 1. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,73, 0,84 (2t, 3H), 1,49 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,85 (2s, 3H), 2,95 – 3,20 (m, 3H), 3,20 – 3,40 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,32 (d, 2H).

30

Příklad 17

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni pevná látka s použitím postupů popsaných v příkladu 1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 1,40 – 1,70 (m, 6H), 2,80 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,24 – 3,43 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 7,30 (d, 2H).

40

Příklad 18

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(izobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladu 1; t.t. 175–177 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,87 (dd, 6H), 1,75 (septet, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,90 – 3,10 (m, 4H), 3,23 (d, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,58 – 3,67 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (d, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,40 (d, 2H).

50

55

Příklad 19

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(cyklopentylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladu 1. t.t. 137–139 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 1,34 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,76 (d, 1H), 2,90 (t, 1H), 3,04 (dd, 1H), 3,22 (d, 1H), 3,28 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,97 (d, 2H), 6,75 – 6,95 (m, 5H), 7,27 (m, 2H).

10

Příklad 20

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(morfolin-4-ylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni pevná látka s použitím postupů popsaných v příkladu 1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 2,82 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,30 – 3,52 (m, 4H), 3,52 – 3,75 (m, 8H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,84 (d, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,28 (d, 2H).

20

Příklad 21

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-fenoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni pevná látka s použitím postupů popsaných v příkladu 4. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 2,82 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,51 – 3,70 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (d, 1H), 4,07 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,80 – 6,95 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 7,22 (dd, 2H), 7,39 (d, 2H).

30

Příklad 22

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-methoxyethylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladu 1; t.t. 107–109 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 2,82 (d, 1H), 2,97 (q, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,38 (d, 2H).

40

Příklad 23

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-butoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladu 4; t.t. 53–55 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,50 (pentet, J = 7 Hz, 2H), 2,27 (tt, J = 6 Hz, 6 Hz, 1H), 2,92 (q, J = 10 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,42 – 3,56 (m, 4H), 3,68 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,82 – 6,87 (m, 1H), 7,06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H). MS m/e 442 (M+H)⁺.

55

Příklad 24

5 *trans,trans*-2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Titulní sloučenina byla získána postupy popsány v příkladu 1 a s použitím ethyl (1,3-benzodioxol-5-ylkarbonyl)acetátu místo ethyl (4-methoxybenzoyl)acetátu a 4-(2-nitrovinyl)anizolu místo 5-(2-nitrovinyl)-1,3-benzodioxolu; t.t. 97–99 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,39 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,72 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 10 Hz, 1H), 2,80 – 3,10 (m, 4H), 3,26 – 3,38 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,80 (t, J = 6 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 441 (M+H)⁺.

15 Příklad 25

trans,trans-2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-(2-propoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Titulní sloučenina byla získána postupy popsány v příkladu 5 a s použitím ethyl (1,3-benzodioxol-5-ylkarbonyl)acetátu místo ethyl (4-methoxybenzoyl)acetátu a 4-(2-nitrovinyl)anizolu místo 5-(2-nitrovinyl)-1,3-benzodioxolu; t.t. 67–69 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,56 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,78 – 3,00 (m, 3H), 3,32 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,45 – 3,57 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 428 (M+H)⁺.

Příklad 26

30 *trans,trans*-2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Titulní sloučenina byla získána postupy popsány v příkladu 4 a s použitím výchozích látek popsanych v příkladu 25 a 2-(2-methoxyethoxy)ethylbromidu pro alkylaci pyrrolidinového dusíku; t.t. 85–86 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3,18 – 3,90 (m, 15H), 3,79 (s, 3H), 4,57 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 444 (M+H)⁺.

40 Příklad 27

trans,trans-2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(4-methoxyfenyl)-1-(butoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Titulní sloučenina byla získána postupy popsány v příkladu 4 a s použitím výchozích látek popsanych v příkladu 25 a 2-ethoxyethylbromidu pro alkylaci pyrrolidinového dusíku; t.t. 54–56 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,44 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,52 (pentet, J = 7 Hz, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,74 – 2,98 (m, 3H), 3,46 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,42 – 3,56 (m, 4H), 3,68 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,93 (dd, J = 6 Hz, 1H, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 9 Hz, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H).

Příklad 28

trans,trans-2-(Methoxyfenyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla získána postupy popsány v příkladu 1 a s použitím 6-(2-nitrovinyl)-1,4-benzodioxanu místo 5-(2-nitrovinyl)-1,3-benzodioxolu; t.t. 80–81 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,49 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,05 – 3,43 (m, 5H), 3,24 (d, J = 16 Hz, 1H), 3,52 – 3,62 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 6,74 – 6,93 (m, 5H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 455 (M+H)⁺.

10

Příklad 29

15

trans,trans-2-(Methoxyfenyl)-4-(1,4-benzodioxan-6-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla získána postupy popsány v příkladu 1 a s použitím 6-(2-nitrovinyl)-1,4-benzodioxanu místo 5-(2-nitrovinyl)-1,3-benzodioxolu a alkylací pyrrolidinového dusíku N-methyl-N-propylbromacetamidem; t.t. 74–76 °C. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,73, 0,83 (2t, J = 7 Hz, 3H), 1,48 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,85 (2s, 3H), 2,96 – 3,15 (m, 3H), 3,27 – 3,42 (m, 3H), 3,52 – 3,60 (m, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,22 (s, 4H), 6,80 – 6,98 (m, 5H), 7,32 (d, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 469 (M+H)⁺.

20

25

Příklad 30

trans,trans-2-(Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,86 (2t, 3H), 1,04 – 1,50 (m, 4H), 2,85 (2s, 3H), 2,93 – 3,20 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,52 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,83 – 6,95 (m, 3H), 7,03 (dd, 1H), 7,35 (dd, 2H).

35

Příklad 31

trans,trans-2-(Methoxy-2-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Příklad 31A

45

Ethyl-2-(4-methoxy-2-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

Postupy popsány v příkladech 1A a 1B a s použitím ethyl (4-methoxy-2-methoxymethoxybenzoyl)acetátu místo ethyl (4-methoxybenzoyl)acetátu byl získán ethyl 2-(4-methoxy-2-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4,5-dihydro-3H-pyrrol-3-karboxylát.

50

Tento dihydropyrrolkarboxylát (3,0 g, 7,0 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml methanolu, bylo přidáno 500 mg 10% Pd/C a směs byla vložena na 32 h do vodíkové atmosféry. Katalyzátor byl odfiltro-

ván a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku a chromatografován na silikagelu s elucí ethylacetátem, přičemž byla získána titulní sloučenina (1,9 g, 63%) jako *cis-cis* izomer.

5 Příklad 31B

trans,trans-2-(Methoxy-2-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 10 Sloučenina, získaná podle příkladu 31A, byla epimerizována postupem popsaným v příkladu 6A. Vzniklá *trans,trans* sloučenina (100 mg, 0,23 mmol) pak byla postupy popsanými v příkladu 1D podrobena reakci s použitím N-methyl-N-butyl-bromacetamidu místo N-propylbromacetamidu a poskytla titulní sloučeninu (75 mg, 62 %); t.t. 65–67 °C. V NMR jsou patrné rotační izomery.
- 15 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) d, 0,64, 0,68 (2t, J = 7 Hz, 3H), 1,14, 1,12 (2 sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,40 – 1,48 (m, 2H), 2,86, 2,89 (2s, 3H), 2,95 – 3,42 (m, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,43 – 3,65 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,09 (q, J = 7 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 3 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,85 (2t, J = 1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 1 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 3 Hz, 1H).

20 Příklad 32

trans,trans-2-(Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3-ethoxypropyl)-pyrrolidin-5-on-3-karboxylová kyselina

25

Příklad 32A

Ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)-3-karbomethoxy-1,3-benzodioxol-5-propionát

- 30 K ethyl-(4-methoxybenzoyl)acetátu (4,44 g, 0,02 mmol), rozpuštěnému ve 20 ml bezvodého THF, bylo po částech přidáno 480 mg NaH. Směs byla míchána 30 min pod dusíkem při teplotě místnosti. Byl přidán methyl-(1,3-benzodioxol-5-yl)bromacetát (5,46 g, 0,02 mol) v 5 ml THF. Směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti, zředěna 200 ml EtOAc a promyta vodou a solankou. Organická fáze byla vysušena nad síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu
- 35 poskytla titulní sloučeninu (7,67 g, 92 %), která byla použita bez dalšího čištění.

Příklad 32B

- 40 Ethyl 1-(3-ethoxypropyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrrol-3-karboxylát

- Směs sloučeniny získané podle příkladu 32A (700 mg, 1,69 mmol), 3-ethoxypropylaminu (348 mg, 3,38 mmol) a 1 ml kyseliny octové v zatavené zkumavce byla 18 h zahřívána na
- 45 125 °C. Po ochlazení obsahu zkumavky na okolní teplotu bylo přidáno 5 ml vody a směs byla extrahována ethylacetátem (2x100 ml). Spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a solankou, vysušeny nad síranem sodným a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí směsí 3:2 hexan-ethylacetát a poskytl 330 mg (42 %) titulní sloučeniny.

50

Příklad 32C

Ethyl-1-(3-ethoxypropyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-5-on-3-karboxylát

5

Sloučenina získaná podle příkladu 32B (300 mg, 0,64 mmol) v 15 ml methanolu byla redukována 100 mg 10% Pd/C pod vodíkem po dobu 3 h při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku a poskytl titulní sloučeninu.

10

Příklad 32D

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3-ethoxypropyl)pyrrolidin-5-on-3-karboxylová kyselina

15

Ke sloučenině získané podle příkladu 32C (100 mg, 0,21 mmol), rozpuštěné v 1 ml ethanolu, byly přidány 3 kapky roztoku 21% ethoxidu sodného v ethanolu. Směs byla 3 h zahřívána na 70 až 80 °C, pak byl přidán roztok hydroxidu sodného (100 mg) v 1 ml vody a v zahřívání se ještě 1 h pokračovalo. Reakční směs byla ochlazená na teplotu místnosti, ethanol odstraněn za sníženého tlaku a ke zbytku byla přidána voda a promyto etherem. Vodná vrstva byla neutralizována 3 M HCl a ponechána stát přes noc. Bílá krystalická látka byla odfiltrována a poskytla titulní sloučeninu (60 mg, 64 %). t.t. 134–140 °C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ 1,04 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,55 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,48 – 2,56 (m, 1H), 2,93 (dd, J = 9 Hz, 1H), 3,25 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,28 – 3,40 (m, 2H), 3,48 – 3,57 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 10 Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 8 Hz, 1H, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 442 (M+H)⁺.

20

25

Příklad 33

30

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3-methoxybenzyl)pyrrolidin-5-on-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 32 a s použitím 3-methoxybenzylaminu místo 3-ethoxypropylaminu byla získána titulní sloučeninu (123 mg, 65 %). t.t. 150–152 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,96 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,06 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,92 (q, J = 16 Hz, 2H), 5,92 (s, 2H), 6,55 – 6,63 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 4H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,15 – 7,22 (m, 3H). MS (DCI/NH₃) m/e 475 (M+H)⁺.

40

Příklad 34

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-diizoamylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,70 – 0,90 (m, 12H), 1,10 – 1,60 (m, 10H), 2,75 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 – 3,10 (m, 4H), 3,15 – 3,30 (m, 2H), 3,40 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,40 – 3,52 (m, 2H), 3,55 – 3,62 (m, 1H), 3,75 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (dd, J = 1 Hz, 3 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 – 6,90 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H).

50

Příklad 35

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dipentylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 6H), 0,95 – 1,03 (m, 2H), 1,10 – 1,30 (m, 8H), 1,40 – 1,51 (m, 2H), 2,72 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 – 3,08 (m, 4H), 3,25 – 3,50 (m, 3H), 3,37 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,52 – 3,60 (m, 1H), 3,70 (J = 10 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,92 (dd, J = 2 Hz, 5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,88 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H).

10

Příklad 36

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(2-methoxyethyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t. 120–122 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,82 (d, J = 13, 1H), 2,94 – 3,08 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,20 – 3,70 (m, 11H), 3,73 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,92 (dd, J = 2 Hz, 2 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,04 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H).

20

Příklad 37

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-hexynyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

S použitím postupů popsáných v příkladu 4 a 200 mg čistého *trans,trans* izomeru byla sloučenina získána podle příkladu 6A podrobena reakci 1 h při 55 °C se 109 mg 1-brom-2-hexanu, připraveného metodou popsanou v Perkin I., 2004 (1987), a bylo získáno 226 mg esterového meziprojektu. Tento ester byl hydrolyzován 3 h při okolní teplotě pomocí NaOH ve směsi ethanol-voda a poskytl 175 mg titulní sloučeniny. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,00 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,54 (m, 2H), 2,14 – 2,22 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 7 Hz, 13 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 18 Hz, 2 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,36 (dd, J = 18 Hz, 2 Hz, 1H), 3,47 – 3,55 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,88 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,88 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9 Hz, 2H).

30

35

Příklad 38

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-cyklopropylmethyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t. 167–169 °C. V NMR byly patrné rotační izomery. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ -0,1 (m), 0,05 (m), 0,12 – 0,25 (m), 0,32 – 0,51 (m), 0,67 a 0,74 (2 triplety, 3H), 0,90 – 1,00 (m), 1,20 – 1,55 (m), 2,72 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,85 – 3,29 (m, 4H), 3,30 – 3,50 (m, 3H), 3,52 – 3,62 (m, 1H), 3,65 – 3,73 (2 dublety, J = 10 Hz, 2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,95 (2 singlety, 2H), 6,72 (2 dublety, 2H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,00 a 7,05 (2 dublety, J = 9 Hz, 2H).

45

50

Příklad 39

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-pentylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. V NMR byly patrné rotační izomery. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,00 – 1,08 (m), 1,13 – 1,32 (m), 1,35 – 1,50 (m), 2,72 – 2,82 (2 dublety, J = 13 Hz, 1H), 2,83 a 2,86 (2 singlety, 3H), 2,92 – 3,20 (m, 3H), 3,22 – 3,45 (m, 3H), 3,52 – 3,62 (m, 1H), 3,72 (2 dublety, 1H), 3,75 a 3,76 (2 singlety, 3H), 5,92 (2 singlety, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,87 (m, 3H), 7,03 (2 dublety, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H).

10

Příklad 40

15

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-diizobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t. 141–143 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,54 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,70 – 0,90 (3 dublety, J = 7 Hz, 9H), 1,60 – 1,75 (m, 1H), 1,90 – 2,02 (m, 1H), 2,67 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 6 Hz, 15 Hz, 1H), 2,96 – 3,06 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 9 Hz, 15 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 2 Hz, 10 Hz, 1H), 3,44 – 3,60 (m, 4H), 3,70 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,94 (dd, J = 2 Hz, 2 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,82 – 6,90 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 9 Hz, 2H).

25

Příklad 41

30

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(2-propinyl)-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. V NMR byly patrné rotační izomery. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,09 a 2,32 (2 triplety, J = 2 Hz, 1H), 2,80 – 3,10 (m, 3H), 2,90 a 2,99 (2 singlety 3H), 3,35 – 3,50 (m, 2H), 3,52 – 3,62 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,03 (d, J = 13 Hz, 1H), 4,00 – 4,30 (m, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (2 dublety, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,02 a 7,11 (2 dublety, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (2 dublety, J = 9 Hz, 2H).

Příklad 42

40

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(n-hexyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85 (2 triplety, J = 7 Hz, 3H), 1,00 – 1,50 (m, 8H), 2,72 – 2,82 (2 dublety, J = 13 Hz, 1H), 2,81 a 2,86 (2 singlety, 3H), 2,92 – 3,20 (m, 3H), 3,22 – 3,45 (m, 3H), 3,52 – 3,62 (m, 1H), 3,72 (2 dublety, 1H), 3,75 a 3,76 (2 singlety, 3H), 5,94 (2 singlety, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,87 (m, 3H), 7,03 (2 dublety, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H).

50

Příklad 43

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t. 123–125 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,00 – 1,50 (m, 8H), 2,74 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 – 3,09 (m, 4H), 3,23 – 3,50 (m, 3H), 3,38 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,52 – 3,62 (m, 1H), 3,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,93 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81 – 6,89 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 511 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₆: C, 68,21; H, 7,50; N, 5,49. Nalezeno: C, 68,07; H, 7,47; N, 5,40.

10

15 Příklad 44

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-diethylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t. 132–134 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,98 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,95 – 3,20 (m, 4H), 3,30 – 3,50 (m, 4H), 3,55 – 3,65 (m, 1H), 3,76 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H).

25

Příklad 45

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N*-methyl-*N*-fenylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,75 – 2,85 (m, 2H), 3,05 – 3,13 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,40 – 3,58 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75 – 6,85 (m, 3H), 7,00 – 7,12 (m, 5H), 7,82 – 7,92 (m, 3H).

35

Příklad 46

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N*-methyl-*N*-cyklohexylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. V NMR byly patrné rotační izomery. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,00 – 1,85 (m, 10H), 2,72 a 2,78 (2 singlety, 3H), 2,75 – 2,82 (2 dublety, J = 12 Hz, 1H), 2,96 – 3,22 (m, 3H), 3,40 – 3,65 (m, 3H), 3,68 a 3,82 (2 dublety, J = 10 Hz, 1H), 3,77 a 3,78 (2 singlety, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,72 (2 dublety, J = 8 Hz, 1H), 6,82 – 6,88 (m, 3H), 7,02 (2 dublety, J = 2 Hz, 1H), 7,30 – 7,40 (2 dublety, J = 9 Hz, 2H).

45

50

Příklad 47

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-propyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t. 170–172 °C. ¹H NMR (CD₃Cl, 300 MHz) δ 0,69 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20 – 1,55 (m, 4H), 2,72 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 – 3,10 (m, 4H), 3,25 – 3,47 (m, 4H), 3,35 – 3,62 (m, 1H), 3,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,72 (d, d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H).

10

Příklad 48

15 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-izobutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena jako amorfni látka postupy popsány v příkladu 1. V NMR byly patrné rotační izomery. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,65 – 0,85 (4 dublety, J = 7 Hz, 6H), 1,75 – 1,95 (m, 1H), 2,80 a 2,90 (2 singlety, 3H), 2,90 – 3,10 (m, 4H), 3,10 – 3,65 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,81 a 3,88 (2 dublety, J = 10 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,02 (2 dublety, J = 2 Hz, 1H), 7,80 – 7,90 (2 dublety, J = 9 Hz, 2H).

20

25 Příklad 49

Alternativní příprava

Ethyl-2-(4-methoxybenzoyl)-4-nitromethyl-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)butyrátu

30

Příklad 49A

E-2-(3,4-Methylenedioxyfenyl)-1-nitroethen

35

K míchanému roztoku piperonalu (75 g, 500 mmol) v methanolu (120 ml) o teplotě 10 °C byl přidán nitromethan (27,1 ml, 500 mmol, 1 ekv.) a pak za udržování teploty na 10 až 15 °C po kapkách hydroxid sodný (21 g, 525 mmol, 1,05 ekv.) v dostatečném množství vody pro získání celkového objemu 50 ml. Reakční směs se zakalila a změnila se v hustou pastu. Po dokončení 40 přidavku byla reakční směs 30 min míchána a pak zředěna vodou s ledem (~350 ml) do rozpuštění za udržování teploty pod 5 °C. Vzniklý roztok byl tenkým proudem (tak, aby se právě nerozpadal na kapky) do rychle míchaného roztoku 36% kyseliny chlorovodíkové (100 ml) ve vodě (150 ml). Vznikla žlutá sraženina (nitrostyren), která byla odfiltrována a promyta vodou (1,5 l) do neutrální reakce filtrátu. Filtrační koláč byl vysušen na vzduchu a pak překrystalován z horkého ethanolu (3 l) a poskytl *E*-2-(3,4-methylenedioxy)nitrostyren jako žluté jehličky (53 g, 55 %). 45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,5 & 2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,06 (2H, s). MS (DCI/NH₃) m/e 194 (M+H)⁺, 211 (M+H+NH₃)⁺.

50

Příklad 49B

Ethyl-2-(4-methoxyfenyl)oxo-4-nitro-3-(3,4-methylenedioxyfenyl)butyrát

5 K míchanému roztoku nitrostyrenu, vzniklého v příkladu 49A (14,17 g, 73,34 mmol, 1,2 ekv.), ve směsi propan-2-olu (75 ml) a tetrahydrofuranu (175 ml) o teplotě místnosti byl postupně přidán roztok ethyl-(4-methoxybenzoyl)acetátu (11,5 g, 51,7 mmol) v THF (50 ml) a pak 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU), (0,45 ml, 3,0 mmol, 0,55 ekv.). Vzniklá směs byla 1 h míchána při teplotě místnosti, načež byl přidán další DBU (0,45 ml, 3,0 mmol, 0,05 ekv.). Směs byla 10 míchána další 1 h, načež byl ve vakuu odstraněn těkavý podíl a zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na 500 g silikagelu, s elucí směsí 20% ethylacetát-hexany změněnou v průběhu eluce produktu na 25% ethylacetát-hexany. Odstraněním rozpouštědel ve vakuu byl získán nitro-ketoester (19,36 g, 76 %) jako viskózní olej. V NMR byly patrné diastereomery. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,89 (2H, d, J = 9 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 9 Hz, 3H), 6,73 (1H, d, J = 9 Hz), 6,65 (1H, d, J = 3 Hz), 5,95 (2H, s), 5,89 (1H, d, J = 4 Hz), 5,88 (1H, d, J = 4 Hz), 4,90 – 4,60 (3H, m), 4,39 (1H, m), 4,18 (2H, q, J = 7 Hz), 3,94 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,78 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7 Hz), 0,99 (3H, t, J = 7 Hz), MS (DCI/NH₃) m/e 416 (M+H)⁺, 433 (M+H+NH₃)⁺.

20

Příklad 50

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*t*-butyloxykarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

K míchanému roztoku sloučeniny vzniklé v příkladu 1C (100 mg, 0,27 mmol) v acetonitrilu (2 ml) byl postupně přidán diizopropylethylamin (70 μl, 0,40 mmol, 1,5 ekv.) a *t*-butylbromacetát (48 μl, 0,29 mmol, 1,1 ekv.). Směs byla 2 h míchána a odstraněním rozpouštědla ve vakuu poskytla surový diester. K míchanému roztoku diesteru v ethanolu (1 ml) o teplotě místnosti byl 30 přidán 50% hm/hm roztok hydroxidu sodného (300 mg, 3,75 mmol) ve vodě. Směs byla 2 h míchána, načež byl ve vakuu odstraněn těkavý podíl. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (5 ml) a roztok byl promyt etherem. Vodná fáze byla okyselena kyselinou octovou (300 μl) a pak extrahována ethylacetátem (2x). Spojené organické extrakty byly vysušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a zkoncentrovány a poskytly titulní sloučeninu (74 mg, 60 %) jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3 Hz), 6,90 (1H, dt, J = 3 Hz, 8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8 Hz), 5,96 (2H, s), 3,96 (1H, d, J = 9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,58 (1H, ddd, J = 12, 10 Hz, 3 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 3,32 (1H, d, J = 17 Hz), 3,08 (1H, t, J = 10 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 9 Hz, 7 Hz), 2,83 (1H, d, J = 17 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 456 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₂₉NO₇ · 0,3 H₂O: C, 65,07; H, 6,48; N, 3,04. Nalezeno: C, 40 65,02; H, 6,42; N, 2,93.

Příklad 51

45

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1-naftyl)-1-(*N*-methyl-*N*-propyl)aminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladu 1 a 49 náhradou piperonalu v příkladu 49A naftalen-1-karboxaldehydem. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (1H, bd, J = 8 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8 Hz), 7,49 (3H, m), 7,34 (2H, dd, J = 3 Hz, 9 Hz), 6,83 (2H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 4,50 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 9 Hz, Hz), 3,78 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,49 (1H, d, J = 14 Hz), 3,40 – 2,93 (5H, m), 2,91, 2,83 (3H, s), 1,48 (2H, sept, J = 7 Hz), 0,83, 0,77 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 461 (M+H)⁺.

Analýza: vypočteno pro $C_{29}H_{29}NO_7 \cdot 0,5 HOAc$: C, 71,00; H, 6,99; N, 5,71. Nalezeno: C, 70,95; H, 7,00; N, 5,46.

5 Příklad 52

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(N-methyl-N-propyl)-aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Příklad 52A

2,3-Dihydrobenzofuran-5-karboxaldehyd

15 K míchanému roztoku α,α -dichlormethylmethyletheru (2,15 g, 19 mmol, 1,35 ekv.) methylenchloridu (30 ml) o teplotě $-40\text{ }^\circ\text{C}$ byl postupně přidán chlorid cínčitý (1,65 g, 17 mmol, 1,2 ekv.) a po 15 min roztok 2,3-dihydrobenzofuranu (1,68 g, 14 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml) za udržování teploty na nebo pod $-35\text{ }^\circ\text{C}$. Směs byla zahřáta na $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h míchána, pak nalita do směsi ledu a vody a míchána dalších 30 min. Pak byla směs zředěna etherem a byly rozděleny fáze. Organic-
20 ká fáze byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek přečištěním vakuovou destilací poskytl titulní sloučeninu (1,25 g, 60 %) jako bezbarvou kapalinu, t.v. $119\text{--}121\text{ }^\circ\text{C}$ při 0,3 mm Hg. (39,997 Pa).

Příklad 52B

25

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(N-methyl-N-propyl)-aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49 s náhradou piperonalu v příkladu 49A sloučeninou vzniklou v příkladu 52A. V NMR jsou patrné rotační izomery. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,28 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,87 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4,56 (1H, t, $J = 8$ Hz), 3,83 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,80 (3H, s), 3,63 (1H, m), 3,4 – 3,0 (9H, m), 2,87, 2,84 (3H, s), 1,51 (2H, septet, $J = 7$ Hz), 0,88, 0,78 (3H, t, $J = 7$ Hz). MS (DCI/NH_3) m/e 453 ($M+H$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $C_{26}H_{32}N_2O_5 \cdot 0,25 H_2O$:
35 C, 68,33; H, 7,17; N, 6,13. Nalezeno: C, 68,60; H, 6,88; N, 5,80.

Příklad 53

40 *trans,trans*-2,4-Bis(4-methoxyfenyl)-1-(N-methyl-N-propyl)aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49 s náhradou piperonalu v příkladu 49A 4-methoxybenzaldehydem. V NMR jsou patrné rotační izomery. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 7,32 (2H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,86 (4H, m), 3,83 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,64 (1H, m), 3,48 – 2,97 (6H, m), 2,87, 2,83 (3H, s), 2,85 (1H, m), 1,45 (2H, m), 0,84, 0,74 (3H, t, $J = 7,5$ Hz). MS (DCI/NH_3) m/e 441 ($M+H$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $C_{25}H_{32}N_2O_5 \cdot 0,5 H_2O$: C, 66,80; H, 7,40; N, 6,23. Nalezeno: C, 67,15; H, 7,31; N, 6,00.

50

Příklad 54

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(3,4-dimethoxyfenyl)-1-(N-methyl-N-propyl)amino-karboxymethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49 s náhradou piperonalu v příkladu 49A 3,4-dimethoxybenzaldehydem. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,98 (1H, m), 6,85 (1H, d, 7,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,83 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,64 (1H, m), 3,50 – 2,95 (6H, m), 2,87 (1H, m), 2,85, 2,83 (3H, s), 1,45 (2H, m), 0,84, 0,74 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 471 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₄N₂O₆ · 0,5 H₂O: C, 65,12; H, 7,36; N, 5,84. Nalezeno: C, 65,22; H, 7,27; N, 5,59.

15

Příklad 55

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(3-methoxyfenyl)-1-(N-methyl-N-propyl)aminokarboxymethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49 s náhradou piperonalu v příkladu 49A 3-methoxybenzaldehydem. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,05 (2H, m), 6,85 (2H, dd, J = 7,5 & 2 Hz), 6,76 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,64 (1H, m), 3,48 – 2,97 (6H, m), 2,87, 2,83 (3H, s), 2,85 (1H, m), 1,45 (2H, m), 0,84, 0,74 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 441 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₃₂N₂O₅ · 0,5 H₂O: C, 66,80; H, 7,40; N, 6,23. Nalezeno: C, 66,76; H, 7,36; N, 6,05.

25

Příklad 56

30

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(2-naftyl)-1-(N-methyl-N-propyl)aminokarboxymethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49 s náhradou piperonalu v příkladu 49A naftalen-2-karboxaldehydem. V NMR jsou patrné rotační izomery. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (4H, m), 7,69 (1H, m), 7,47 (2H, m), 7,37 (2H, dd, J = 7,5 & 2 Hz), 6,85 (2H, dd, J = 7,5 & 2 Hz), 3,90 (1H, d, J = 8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,57 (1H, m), 3,52 – 2,97 (6H, m), 2,93, 2,85 (3H, s), 2,90 (1H, m), 1,52 (2H, m), 0,86, 0,76 (3H, t, J = 7,5 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 461 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₂N₂O₄ · 0,5 H₂O: C, 71,62; H, 7,08; N, 5,97. Nalezeno: C, 71,58; H, 7,11; N, 6,01.

40

Příklad 57

45

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-ethylsulfinyl)ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ke sloučenině vzniklé v příkladu 1C (100 mg, 0,27 mmol) a 2-chlorethylethylsulfidu (67,5 mg, 0,5 mmol, 2 ekv.), rozpuštěným v 6 ml acetonitrilu, bylo přidáno 10 mg KI a 0,5 ml diizopropylethylaminu. Směs byla 4 h refluxována a pak zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 4:1 hexan-ethylacetát a bylo získáno 93 mg (75 %) ethylthioethylsloučeniny.

50

K sulfidu (90 mg, 0,2 mmol), rozpuštěnému v 5 ml CH₂Cl₂ na ledové lázni bylo přidáno 68 mg 3-chlorperoxybenzoové kyseliny. Směs byla míchána 40 min na ledové lázni a 3 h při teplotě místnosti. Byl přidán 10% roztok hydroxidu sodného (2 ml) a směs byla extrahována EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou a solankou, vysušeny nad síranem sodným a zkoncentrovány ve vakuu. Získaný zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí EtOAc a 10% MeOH v CH₂Cl₂, která poskytla sulfoxid (62 mg, 65 %).

Ethylester byl hydrolyzován postupem popsaným v příkladu 1D a poskytl titulní sloučeninu jako směs diastereomerů. t.t. 61–63 °C. MS (DCI/NH₃) m/e 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,25, 1,32 (t, J = 9 Hz, 3H), 2,45 – 2,75 (m, 4H), 2,84 – 2,96 (m, 3H), 3,02 – 3,08 (m, 1H), 3,32, 3,36 (d, J = 3 Hz, 1H), 3,47 – 3,58 (m, 2H), 3,65, 3,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,76, 3,80 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,84 – 3,89 (m, 3H), 7,02 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,30, 7,34 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

Příklad 58

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(izopropylsulfonylamino)-ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

K 2-bromethylaminhydrobromidu (1 mmol), suspendovanému v bezvodém CH₃CN, byl přidán 1 ekvivalent Et₃N. Směs byla 30 min míchána a pak byl přidán 1 ekvivalent izopropylsulfonylchloridu a 1 ekvivalent Et₃N. Vzniklá směs byla míchána 2 h při teplotě místnosti a pak přidána k roztoku sloučeniny vzniklé v příkladu 1C (185 mg, 0,5 mmol) ve 3 ml CH₃CN. Směs byla 2 h zahřívána na 50 až 60 °C, ochlazená na teplotu místnosti, zředěna vodou a extrahována EtOAc. Spojené organické extrakty byly promyty vodou a solným roztokem, vysušeny a zkoncentrovány ve vakuu. Získaný zbytek byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:2 hexan-EtOAc a poskytl 195 mg (75 %) ethylesteru. Ethylester (160 mg, 0,31 mmol) byl hydrolyzován postupem popsaným v příkladu 1D a poskytl titulní sloučeninu (133 mg, 88 %). t.t. 94–96 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,26 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,97 (s, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,14 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e (M+H)⁺.

Příklad 59

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(izobutoxy)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladu 1D ze sloučeniny vzniklé v příkladu 1C a 2-(izobutoxy)ethylbromidu, t.t. 68–70 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,88 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,82 (kvintet, J = 6 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,72 – 2,79 (m, 1H), 2,86 – 2,95 (m, 2H), 3,13 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,45 – 3,56 (m, 4H), 3,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9 Hz, 7,5 Hz, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 442 (M+H)⁺.

Příklad 60

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(butylsulfonyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ke 100 mg (0,271 mmol) sloučeniny vzniklé v příkladu 1C, rozpuštěné v 10 ml THF, byl přidán 1-butansulfonylchlorid (46,7 mg, 1,1 ekvivalentu) a diizopropylethylamin (53 mg, 1,5 ekvivalen-

tu). Vzniklá směs byla míchána 2,5 h při teplotě místnosti a pak bylo odpařeno rozpouštědlo. Surový produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:2 hexan-EtOAc a poskytl 120 mg (90 %) ethylesteru.

5 Ester (120 mg, 0,244 mmol) byl rozpuštěn v 1 ml EtOH, a byl přidán roztok 100 mg NaOH v 1 ml vody. Směs byla míchána 3 h při teplotě místnosti a pak zkoncentrována za sníženého tlaku. Byla přidána voda (5 ml) a roztok byl promyt etherem k odstranění nehydrolyzovaného *trans-cis* izomeru. Vodný roztok byl okyselen kyselinou octovou na pH~6 a pak extrahován EtOAc (2 x 50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty solankou, vysušeny nad síranem sodným a zkoncentrovány za sníženého tlaku a poskytl čistou titulní sloučeninu (60 mg, 53 %) jako bílou pevnou látku. t.t. 67–69 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,20 – 1,33 (m, 2H), 1,58 – 1,68 (m, 2H), 2,48 – 2,69 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 9 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 12 Hz, 1H), 3,65 (dd, J = 12 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,32 (dd, J = 12 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 9 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,70 – 6,78 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 462 (M+H)⁺.

Příklad 61

20 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-izopropyl-karbonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 61A

25 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-bromethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethyl ester

30 Ke směsi *cis,trans* a *trans,trans* pyrrolidinu, vzniklé v příkladu 1C (400 mg), rozpuštěné v 9 ml 1,2-dibromethanu, bylo přidáno 0,7 ml diizopropylethylaminu a 30 mg jodidu sodného. Vzniklá směs byla 1 h zahřívána na 100 °C a pak byla ve vakuu odstraněna rozpouštědla. Zbytek byl vyjmut do EtOAc a promyt postupně vodou a solankou, vysušen a zkoncentrován za sníženého tlaku. Surový produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 4:1 hexan-EtOAc a poskytl 470 mg titulního produktu.

Příklad 61B

40 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(methylamino)ethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethyl ester

45 Ke sloučenině, vzniklé v příkladu 61A (450 mg), rozpuštěné v 10 ml EtOH, bylo přidáno 0,5 ml 40% vodného methylaminu a 50 mg jodidu sodného. Směs byla zahřívána 1 h na 80 °C a pak byla ve vakuu odstraněna rozpouštědla. Zbytek byl vyjmut do EtOAc a promyt postupně vodou a solankou, vysušen a zkoncentrován ve vakuu. Vzniklý produkt byl použit dále bez dalšího čištění.

Příklad 61C

50 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-izobutyrylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

55 Ke sloučenině vzniklé v příkladu 61B (~150 mg), rozpuštěné v 5 ml 1,2-dichlorethanu, bylo přidáno 0,3 ml diizopropylethylaminu. Roztok byl ochlazen na -40 °C, byl přidán izobutyrylchlorid

(0,17 ml), lázeň byla odstraněna a roztok byl po samovolném ohřátí na teplotu místnosti míchán 15 h. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu; zbytek byl vyjmut do EtOAc a pomyt postupně roztokem 1:1 hydrogenuhličitan sodný/voda a solankou, vysušen a zkoncentrován ve vakuu. Produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí gradientem 1:1 EtOAc–hexany s přechodem na EtOAc a nakonec s použitím 10% MeOH–EtOAc. Ester byl rozpuštěn v 1,5 ml EtOH; bylo přidáno 0,75 ml 17% vodného roztoku NaOH a vzniklá směs byla 3 h míchána při teplotě místnosti. Rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu; zbytek byl vyjmut do vody a promyt etherem. Vodná fáze byla okyselena 1 N H₃PO₄ na pH 3 a extrahována dvakrát etherem. Spojené organické extrakty byly promyty solankou a vysušeny nad Na₂SO₄. Odpařením rozpouštědel ve vakuu bylo získáno 82 mg titulní sloučeniny jako bílá pěna. V NMR byly patrné rotamery. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) většinového rotameru δ 1,06 (d, 3H, J = 10 Hz), 1,12 (d, 3H, J = 10 Hz), 2,15 (m, 1H), 2,5 – 3,0 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,75 – 6,9 (m, 4H), 6,96 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,29 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 469 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₂N₂O₆ · 0,3 TFA: C, 63,55; H, 6,48; N, 5,57. Nalezeno: C, 63,44; H, 6,71; N, 5,24.

Příklad 62

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-propionyl-amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61 s náhradou izobutyrylchloridu v příkladu 61C propionylchloridem. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) převažujícího rotameru δ 1,13 (t, 3H, J = 8 Hz), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,65 – 3,0 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,25 – 3,4 (m, 2H), 3,5 – 3,7 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,75 – 6,9 (m, 4H), 7,00 (bd s, 1H), 7,29 (bd, s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/z 455 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₃₀N₂O₆ · 1,0 H₂O: C, 63,55; H, 6,83; N, 5,93. Nalezeno: C, 63,55; H, 6,52; N, 5,73.

Příklad 63

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-benzylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) převažujícího rotameru δ 2,79 (s, 3H), 2,8 – 3,2 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 4,3 – 4,5 (m, 2H), 5,95 (d, 2H, J = 2 Hz), 6,7 – 6,9 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 7,15 – 7,35 (m, 7H). MS (FAB/NBA) m/z 503 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₀N₂O₆ · 0,5 H₂O: C, 68,36; H, 5,74; N, 5,50. Nalezeno: C, 68,41; H, 5,74; N, 5,36.

Příklad 64

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-butylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) převažujícího rotameru δ 0,88 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,06 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,27 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 2,8 – 3,6 (m, 11H), 3,79 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 5,92 (bd s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,03 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/z 483 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₄N₂O₆ · 0,5 HOAc: C, 65,61; H, 7,08; N, 5,46. Nalezeno: C, 65,51; H, 6,70; N, 5,66.

Příklad 65

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(2,2-dimethylpropyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) převažujícího rotameru δ 0,90 (s, 9H), 2,8 – 3,1 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,3 – 3,5 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 5,94 (bd s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,87 (m, 1H), 7,03 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/z 483 (M+H)⁺.

10

Příklad 66

15 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-butylsulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ke sloučenině získané podle příkladu 61B (60 mg, 0,13 mmol), rozpuštěné v 5 ml CH₃CN, bylo přidáno 0,2 ml of Et₃N a 22 mg (0,143 mmol, 1,1 ekvivalentu) 1-butansulfonylchloridu. Směs byla míchána 1 h při teplotě místnosti a pak zkoncentrována ve vakuu. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 1:1 EtOAc-hexan a poskytl 64 mg (90%) esteru.

20

Hydrolýzou esteru postupem popsaným v příkladu 1D byla získána titulní sloučenina. t.t. 64–66 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,39 (hexáda, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68 – 1,76 (m, 2H), 2,16 – 2,25 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,75 – 2,92 (m, 5H), 3,12 – 3,20 (m, 1H), 3,25 – 3,34 (m, 1H), 3,46 – 3,55 (m, 2H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,5 Hz, 3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 519 (M+H)⁺.

25

30

Příklad 67

35 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-propylsulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladu 66 s náhradou 1-butansulfonylchloridu 1-propansulfonylchloridem. t.t. 69–70 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,02 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,78 (hexáda, J = 7,5 Hz, 2H), 2,18 – 2,26 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,75 – 2,95 (m, 6H), 3,13 – 3,22 (m, 1H), 3,25 – 3,35 (m, 1H), 3,47 – 3,58 (m, 2H), 3,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (d,d, J = 7,5 Hz, 3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 505 (M+H)⁺.

40

45 Příklad 68

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(propylsulfonyl)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 K 1-propanthiolu (3,5 g, 46,05 mmol), rozpuštěnému v 10 ml bezvodého THF, bylo v dusíkové atmosféře po částech přidáno 632 mg (26,32 mmol) NaH. Směs byla 1 h zahřívána na 60–70 °C. K této směsi byla přidána sloučenina získaná podle příkladu 61 (180 mg, 0,38 mmol) ve 2 ml THF. V zahřívání na 60–70 °C se pokračovalo ještě 2 h, načež byl za sníženého tlaku odstraněn těkavý podíl. Surový propylthioethylový adukt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:2 hexan-EtOAc a poskytl 170 mg (95 %).

55

K roztoku 170 mg (0,36 mmol) sulfidu a 93 mg (0,8 mmol) N-methylmorfolin N-oxidu (NMO) ve směsi 20 ml acetonu a 5 ml H₂O byl přidán roztok oxidu osmičelého (10 mg) v 0,3 ml *t*-butanolu. Vzniklá směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti a pak zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi EtOAc a H₂O. Organická fáze byla promyta solankou, vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Rychlou chromatografií se získalo 177 mg (98 %) ethylesteru, který byl hydrolyzován postupy popsanými v příkladu 1D a poskytl titulní sloučeninu. t.t. 73–75 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,78 (hexáda, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 – 2,66 (m, 1H), 2,84 – 3,08 (m, 7H), 3,43 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 3,53 – 3,60 (m, 1H), 3,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 7,5 Hz, 3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 476 (M+H)⁺.

15 Příklad 69

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-N-((*trans*-5-methylhex-2-enyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 69A

trans-5-Methylhex-2-enová kyselina, ethylester

25 Olejová disperze hydridu sodného (0,85 g) byla promyta hexany a suspendována v THF (20 ml), načež byla směs ochlazená na ledové lázni na 0 °C. Pomalu byl přidán diizopropyl(ethoxykarbonylmethyl)fosfonát (5,0 ml) a směs byla míchána 20 min při 0 °C. V průběhu 5 min byl po kapkách přidán izovaleraldehyd (2,0 ml) v THF (5 ml). Ledová lázeň byla odstraněna a směs byla míchána 18 h při teplotě místnosti. Byl přidán nasycený roztok chloridu amonného (50 ml) a směs byla extrahována diethyletherem (3 x 50 ml). Etherové extrakty byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄, odpařeny a poskytly bezbarvý olej, který byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí hexanů. Titulní sloučenina byla izolována jako bezbarvý olej (2,1 g).

35 Příklad 69B

trans-5-Methylhex-2-en-1-ol

40 Sloučenina získaná podle příkladu 69A (2,0 g) byla rozpuštěna v toluenu a ochlazená na ledové lázni na 0 °C. Po kapkách byl přidán diizobutylaluminiumhydrid (1,5 N v toluenu, 20 ml) a roztok byl míchán 2 h při 0 °C. K ochlazenému roztoku byl velmi pomalu přidán roztok kyseliny citronové (25 ml). Vzniklá směs byla míchána 18 h při teplotě místnosti. Byl přidán diethylether (50 ml), odfiltrován pevný podíl a promyt dalším etherem (2 x 25 ml). Filtrát byl extrahován etherem (2 x 25 ml). Etherové extrakty a filtráty byly spojeny, vysušeny a odpařeny a poskytly bezbarvý olej, který byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 25% EtOAc-hexany. Titulní sloučenina byla izolována jako bezbarvý olej (1,25 g).

50 Příklad 69C

trans-1-Brom-5-methylhex-2-en

55 Sloučenina získaná podle příkladu 69B (1,0 g) byla rozpuštěna v diethyletheru a ochlazená na ledové lázni na 0 °C. Po kapkách byl přidán bromid fosforitý (2,5 g, 0,87 ml) a roztok byl míchán 2 h při 0 °C. Roztok byl nalit na led, odděleny vrstvy a vodná vrstva byla extrahována dalším

etherem (3 x 25 ml). Etherové vrstvy byly spojeny, vysušeny a odpařeny a poskytly bezbarvý olej, který byl použit bez dalšího čištění (0,95 g).

5 Příklad 69D

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-N-(*trans*-5-methylhex-2-enyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 10 Titulní sloučenina byla syntetizována postupy podrobně popsány v příkladu 1D, avšak s náhradou N-propylbromacetamidu sloučeninou získanou podle příkladu 69C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,84 (d, 6H, J = 8 Hz), 1,57 (heptet, 1H, J = 8 Hz), 1,87 (t, 2H, J = 6 Hz), 2,60 (dd, 1H, J = 8 Hz, 14 Hz), 2,86 (t, 1H, J = 10 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 8 Hz, 10 Hz), 3,20 (dd, 1H, J = 5 Hz, 14 Hz), 3,29 (dd, 1H, J = 3 Hz, 10 Hz), 3,50 (m, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 10 Hz), 3,78 (s, 3H),
15 5,47 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,71 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,83 (d, 3H, J = 9 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 9 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 438 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₁NO₅: C, 71,37; H, 7,14; N, 3,20. Nalezeno: C, 71,16; H, 7,24; N, 3,17.

20 Příklad 70

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-N-(*trans*-3,5-dimethylhex-2-enyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 25 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 69, avšak s náhradou izovaleraldehydu v příkladu 60A 4-methyl-2-pentanonem, přičemž byla získána ~7:1 směs olefinů *trans/cis*. Surový produkt byl přečištěn preparativní HPLC (Vydac μC18) s elucí gradientem 10–70% CH₃CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt (a jeho diastereomer) jako bílou pevnou látku. ¹H NMR převažujícího (*trans*) izomeru: (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,83 (d, 6H, J = 8 Hz), 1,56 (s, 3H), 1,74 (m, 1H), 1,92 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,3 – 3,5 (m, 3H), 3,6 – 3,8 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,9 – 4,0 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,90 (d, 2H, J = 12 Hz), 6,63 (m, 1H), 6,78 (m, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,45 (d, 3H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 438 (M+H)⁺.
30 Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₃NO₅ · 1,0 TFA: C, 61,59; H, 6,06; N, 2,48. Nalezeno: C, 61,36; H, 6,10; N, 2,34.

35

Příklad 71

- 40 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-heptylkarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 71A

- 45 1-Chlor-3-propyl-2-hexanon

- Ke kyselině 2-propylpentanové (156,6 μl, 1,00 mmol), rozpuštěné v bezvodém dichlormethanu (2 ml), byl přidán DMF (3 μl, 4 mol. %), a roztok byl v dusíkové atmosféře ochlazen na 0 °C. K roztoku byl během několika minut po kapkách přidán oxalylechlorid (94,3 μl, 1,08 mmol).
50 Reakční směs byla 18 h míchána za oteplování na teplotu místnosti. Pak byla směs ochlazená na 0 °C a byl přidán přebytek ~0,3 M etherického roztoku diazomethanu. Reakční směs byla 18 h míchána za oteplování na teplotu místnosti. Pak byla reakční směs promyta 1 M vodným roztokem uhličitanu sodného (30 ml), vysušena nad bezvodým síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v etheru (2 ml) a ochlazen v dusíkové

atmosféře na 0 °C. Během několika min byl přidán chlorovodík jako 4 N roztok v dioxanu (275 µl, 1,10 mmol). Reakční směs byla 18 h míchána za oteplování na teplotu místnosti. Pak byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku a vzniklý olej byl použit v příštím stupni bez dalšího čištění.

5

Příklad 71B

trans,trans-Ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-heptylkarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylát

10

K sloučenině získané podle příkladu 71A (1,00 mmol, maximální teoretický výtěžek) byl přidán roztok *trans,trans* ethylkarboxylát z příkladu 1C (295 mg, 0,80 mmol, jako 50 % roztok v toluenu), diizopropylethylamin (700 µl, 4,00 mmol) a acetonitril (4 ml). K vzniklému roztoku byl přidán jodid sodný (12 mg, 10 mol. %), a reakční směs byla 18 h míchána při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře. Poté byl přidán další jodid sodný (24 mg, 20 mol. %) a acetonitril (4 ml) a reakční směs byla za míchání 18 h udržována na 45 až 50 °C. Pak byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí směsí 1:9 ethylacetát-hexan a poskytl 237 mg (46%) titulní sloučeniny jako žlutý olej.

15

20

Příklad 71C

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-heptylkarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Ke sloučenině získané podle příkladu 71B (231 mg, 0,4532 mmol), rozpuštěné v ethanolu (10 ml), byl přidán roztok hydroxidu lithného (38 mg, 0,9065 mmol) ve vodě (2,5 ml). Roztok byl 18 h zahříván v dusíkové atmosféře, byl přidán další hydroxid lithný (19 mg, 0,4532 mmol) ve vodě (0,5 ml) a v míchání se pokračovalo 24 h. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku k odstranění ethanolu a vodný zbytek byl zředěn vodou (45 ml) a promyt etherem (50 ml). Vodná vrstva byla neutralizována 1 N kyselinou chlorovodíkovou do zákalu a pak byla přidána 10% vodná kyselina citronová pro úpravu pH na ~5. Tento roztok byl pak extrahován 10% ethanolom v chloroformu (4 x 25 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny nad bezvodým síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí preparativní TLC na silikagelu s elucí směsí 1:1 ethylacetát-hexan a poskytl 86 mg (39 %) titulní sloučeniny jako špinavě bílého prášku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,73 – 0,97 (m, 6H), 1,03 – 1,33 (m, 6H), 1,36 – 1,58 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,80 – 2,98 (m, 3H), 3,38 – 3,64 (m, 3H), 3,85 – 3,90 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,75 (d, 1 H), 6,86 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,32 (d, 2H). MS (FAB) m/e 482 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₅NO₆: C, 69,83; H, 7,32; N, 2,91. Nalezeno: C, 69,57; H, 7,41; N, 2,73.

30

35

40

Příklad 72

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(valerylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 72A

1-Chlor-2-hexanon

10

Postupem popsaným v příkladu 71A a s náhradou 2-propylpentanové kyseliny kyselinou penta-
novou byla získána titulní sloučenina jako olej, který byl použit v příštím stupni bez dalšího čištění.

15

Příklad 72B

trans,trans-Ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(valerylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

20

S náhradou 1-chlor-3-propyl-2-hexanonu sloučeninou získanou v příkladu 72A a postupem
popsaným v příkladu 71B, avšak s vynecháním prvního přídavku jodidu sodného, mícháním po
dobu 18 h při teplotě místnosti a čištěním chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:17 ethyl-
acetát-hexan byla získána titulní sloučenina 305 mg (65%) jako žlutý olej.

25

Příklad 72C

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(valerylmethyl)-pyrrolidin-3-
karboxylová kyselina

30

Náhradou *trans,trans*-ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-heptylkarbo-
nylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylátu sloučeninou získanou v příkladu 72B a postupem popsaným
v příkladu 71C, přičemž však byl přidán pouze jeden roztok hydroxidu lithného (81,5 mg,
1,942 mmol) ve vodě (3,5 ml) a následovalo míchání po dobu 18 h, byla získána titulní slouče-
ni-
na 130 mg (46%) jako špinavě bílý prášek. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,87 (t, 3H), 1,26 (m,
2H), 1,49 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,79 – 2,98 (m, 3H), 3,31 – 3,49 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,77,
3,79, (d, s, 4H), 5,94 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,81 – 6,93 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,33 (d, 2H). MS
(FAB) m/e 440 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₉NO₆: C, 68,32; H, 6,65; N, 3,19. Nalez-
no: C, 67,95; H, 6,64; N, 3,05.

40

Příklad 73

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-
methylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Příklad 73A

50

trans,trans- a *cis,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((3,4-dimethoxy-
benzyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

Postupem podle příkladu 1D, odstavec 1, a s náhradou dipropylbromacetamidu 3,4-dimethoxy-
benzylbromacetamidem byl požadovaný produkt získán jako bílá pěna s 81% výtěžkem.

55

Příklad 73B

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-methylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

Získaný produkt z příkladu 73A (220 mg, 0,404 mmol) byl rozpuštěn v 2 ml suchého THF a v argonové atmosféře po kapkách přidán k míchané chlazené (0 °C) suspenzi hydridu sodného (23 mg, 60 hmotn. % suspenze v minerálním oleji, 16,5 mg, 0,69 mmol) v 0,2 ml THF. Vzniklá směs byla 1 h míchána při 0 °C, pak byl přidán methyljodid (28 µl, 64 mg, 0,45 mmol). Reakční směs byla míchána 45 min při 0 °C. TLC (Et₂O) ukázala neúplné zreagování. Byla přidána další část methyljodidu (28 µl, 64 mg, 0,45 mmol) a suchý 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (50 µl, 0,41 mmol). Reakční směs byla míchána 2 dny při teplotě místnosti. Reakční směs byla nalita do 25 ml 0,5 M vodné kyseliny citronové a extrahována 2 x 25 ml EtOAc. Spojené organické extrakty byly promyty postupně 30 ml vody a 30 ml solanky, pak vysušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku 270 mg surové látky. Rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí Et₂O byly získány titulní sloučeniny jako nedělitelná směs s výtěžkem 43 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,79 (s) a 2,81 (s), pro signály N-CH₃. MS m/z 591 (M+H)⁺.

Příklad 73C

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-methylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ke vzniklé sloučenině z příkladu 73B (98 mg, 0,17 mmol) rozpuštěné v 1 ml EtOH a chlazené na 0 °C byl přidán roztok monohydroxidu hydroxidu lithného (17 mg, 0,41 mmol) v 0,5 ml H₂O. Vzniklý roztok byl 16 h míchán v dusíkové atmosféře. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi 15 ml H₂O a 15 ml Et₂O. Vodná fáze byla extrahována 5 ml Et₂O, pak byla vodná fáze okyselena 10% vodnou kyselinou citronovou. Okyselená vodná fáze byla nasycena NaCl a extrahována 3 x 15 ml EtOAc. Extrakty EtOAc byly spojeny, vysušeny (Na₂SO₄), pak přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu a poskytly 40 mg (42%) titulní sloučeniny jako bílá pěna. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, dvě rotamerní formy) δ 2,85 (s, 3H), 2,94 – 3,25 (br m, 3H), 3,35 – 3,70 (br m) a 3,64 (s, 4 H celkem), 3,70 – 3,97 (br m), 3,74 (s), 3,76 (s), 3,78 (s), 3,79 (s), 3,81 (s) a 4,03 (br d, J = 14 Hz, 8H celkem), 4,43 (AB, 1H), 5,91 (s) a 5,93 (s, 2H celkem), 6,50 – 6,60 (m, 1H), 6,67 – 7,02 (br m, 6H), 7,29 (br d) a 7,35 (br d, 2H celkem). HRMS vypočteno pro C₃₁H₃₅N₂O₈ (M+H)⁺: 563,2393. Nalezeno: 563,2385.

Příklad 74

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Byl použit postup podle příkladu 73C s náhradou vzniklé sloučeniny z příkladu 73B vzniklou sloučeninou z příkladu 73A a byla získána titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,85 (d, J = 16 Hz, 1H), 2,92 (br t, J = 9 Hz, 1H), 2,98 (br t, J = 10 Hz, 1H), 3,32 – 3,39 (br m, 2H), 3,54 – 3,65 (br m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (d, J = 10 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 15 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75 – 6,95 (m, 7H), 7,33 – 7,40 (m, 2H). HRMS vypočteno pro C₃₀H₃₂N₂O₈ (M+H)⁺: 549,2237. Nalezeno: 549,2224.

Příklad 75

(2R,3R,4R)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 75A

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(benzyloxykarbonyl)-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

10

Byl přizpůsoben postup podle Fung, et al., J. Med. Chem., 35(10): 1722-34 (1992). Vzniklá sloučenina z příkladu 6A (103 mg, 0,279 mmol) byla rozpuštěna v 0,7 ml nitromethanu a bylo přidáno 0,7 ml H₂O, uhličitán amonný (34 mg, 0,35 mmol) a (2S)-benzyl 2-brompentanoát (78 mg, 0,30 mmol). Reakční směs byla 24 h refluxována. Reakční směs byla rozdělena mezi 15 ml 1 M vodného Na₂CO₃ a 25 ml CH₂Cl₂. Vodná fáze byla extrahována 2 x 10 ml CH₂Cl₂ a spojené organické fáze byly promyty 15 ml solanky, vysušeny (Na₂SO₄), pak přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku na hnědý olej (169 mg). Surový produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:1 CH₂Cl₂-hexan a poskytl 106 mg (68 %) titulní sloučeniny jako voskovitou pevnou látku. ¹H NMR ukázala přítomnost dvou diastereomerních produktů.

15

20

Příklad 75B

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

25

Vzniklá sloučenina z příkladu 75A (101 mg, 0,180 mmol) a 30 mg 10% palladia na uhlí byly 4 h míchány ve 2 ml EtOAc pod tlakem 1 atmosféry H₂. Reakční směs byla přefiltrována přes vrstvu Celitu s promytím katalyzátoru pomocí 15 ml MeOH. Spojené filtráty byly zkoncentrovány ve vakuu a poskytl 81,4 mg (96 %) surové kyseliny jako bílou pevnou látku.

30

Tato surová kyselina byla spojena s hydrátem HOBt (41 mg, 0,27 mmol), dipropylaminem, (26 mg, 0,26 mmol) a 4-methylmorfolinem (37 mg, 0,37 mmol) ve 2 ml suchého DMF. Roztok byl ochlazen na -15 °C, pak byl přidán 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid (44 mg, 0,23 mmol). Směs byla míchána při -15 °C a ponechána přes noc se pomalu ohřát na teplotu místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno destilací za sníženého tlaku a zbytek byl rozdělen mezi 20 ml EtOAc a 10 ml 1 M vodného Na₂CO₃. Organická fáze byla promyta 10 ml solanky, vysušena (Na₂SO₄), pak přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Surový produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu, s elucí směsí 1:2 Et₂O-hexan. Dalším přečištěním překrývajících se frakcí pomocí preparativní TLC s elucí směsí 1:2 Et₂O-hexan bylo získáno 32 mg (34%) méně polárního produktu a 44 mg (46 %) polárnějšího produktu.

35

40

Příklad 75C

(2R,3R,4R)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Bylo postupováno podle příkladu 73C, přičemž byl získaný produkt z příkladu 73B nahrazen méně polárním izomerem z příkladu 75B, a byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 94 %. [α]_D = -52° (c = 0,235, CH₃OH). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,55 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7 Hz) a 0,87 - 0,94 (m, 6H celkem), 1,03 - 1,25 (br m, 2H), 1,25 - 1,68 (br m, 4H), 1,90 - 2,07 (br m, 1H), 2,75 - 2,94 (br m, 2H), 2,94 - 3,02 (br m, 2H), 3,20 - 3,40 (m, překrývající se signálem CD₂HOD), 3,40 - 3,60 (br m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,04 (br d, J = 9 Hz, 1H), 5,92 (dd, J =

55

3,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,5, 8 Hz, 1H), 6,92 – 6,98 (br m, 3H), 7,29 – 7,39 (m, 2H). MS m/z 525 (M+H)⁺.

5 Příklad 76

(2S,3S,4S)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 10 Bylo postupováno podle příkladu 73C, přičemž získaný produkt z příkladu 73B byl nahrazen polárnějším izomerem z příkladu 75B, a byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 88 %. [α]_D = +58° (c = 0,37, CH₃OH). ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,57 (br t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 – 0,98 (m, 6H), 1,08 – 1,35 (br m, 2H), 1,35 – 1,68 (br m, 4H), 1,75 – 1,90 (br m, 1H), 2,75 – 2,86 (br m, 2H), 3,10 – 3,30 (br m, 2H), 3,51 – 3,65 (br m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,03 – 4,16 (br m, 2H), 5,91
15 (s, 2H), 6,71 – 6,83 (m, 2H), 6,86 – 6,97 (m, 3H), 7,32 (br d, J = 9 Hz, 2H). MS m/z 525 (M+H)⁺.

Příklad 77

- 20 (2S,3S,4S)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1S)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 77A

- 25 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1S)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

- 30 (2R)-N,N-Dipropyl-2-hydroxypentanamid (106 mg, 0,528 mmol, získaný standardním postupem) byl v argonové atmosféře rozpuštěn v 2 ml THF, byl přidán diizopropylethylamin (75 mg, 0,58 mmol), pak byl roztok ochlazen na -20 °C. K chlazenému roztoku byl během 1 min přidán anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (95 μl, 159 mg, 0,565 mmol) a reakční směs byla 1 h míchána při -20 °C a pak ještě 1 h při teplotě místnosti. Vzniklá suspenze byla znovu ochlazená na 0 °C a byl přidán roztok vzniklé sloučeniny z příkladu 6A (195 mg, 0,528 mmol) a diizopropylethylaminu (101 μl, 75 mg, 0,58 mmol) ve 3 ml CH₂Cl₂. Reakční směs byla míchána 3 h
35 při 0 °C a pak ještě 2 dny při teplotě místnosti. TLC (Et₂O-hexan 1:2) ukázala zbývající výchozí látku, a tak byla směs po dobu 4 h zahřívána k refluxu. Reakční směs byla ochlazená, pak rozdělena mezi 30 ml EtOAc a 15 ml 1 M vodného Na₂CO₃. Vodná fáze byla extrahována 15 ml EtOAc, pak byly spojené organické fáze promyty 20 ml solanky, vysušeny (Na₂SO₄), přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu na nažloutlý olej. Přečištěním rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 1:2 Et₂O-hexan bylo získáno 19,9 mg (7 %) méně polárního produktu a 20,1 mg (7 %) polárnějšího produktu. ¹H NMR spektra a MS byly stejné jako v příkladu 76B.

45 Příklad 77B

(2S,3S,4S)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1S)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 50 Bylo postupováno podle příkladu 73C, přičemž získaný produkt z příkladu 73B byl nahrazen méně polárním izomerem z příkladu 77A, a byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 100 %. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) a MS byly identické jako v příkladu 75C.

Příklad 78

(2R,3R,4R)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1S)-1-(N,N-dipropylamino-karbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Bylo postupováno podle příkladu 73C, přičemž získaný produkt z příkladu 73B byl nahrazen polárnějším izomerem z příkladu 77A, a byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 88 %. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) a MS byly identické jako v příkladu 76.

Příklad 79

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)-3-(5-tetrazolyl)pyrrolidin

Karbonyldiimidazol (510 mg, 3,148 mmol) byl přidán k 1,020 g (2,00 mmol) sloučeniny vzniklé v příkladu 43 v 2,7 ml THF a směs byla 40 min zahřívána na 50 °C. Reakční směs byla ochlazená na ledové lázni a byl přidán 25% roztok amoniaku v methanolu. Po 30 min byla odfiltrována pevná látka, která se vytvořila, promyta ethanolem a nakonec etherem a poskytla 850 mg (83%) 3-karboxamidové sloučeniny. t.t. 194–196 °C.

K tomuto amidu v 7 ml pyridinu byl přidán fosforoxychlorid (1,06 g) a směs byla 1 h míchána při teplotě místnosti. Přidán dichlormethan, roztok byl promyt roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vysušen nad síranem sodným a zkoncentrován. Zbytek byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí směsí 2:1 hexan-ethylacetát a poskytl 790 mg (96 %) 3-karbonitrilové sloučeniny.

K tomuto nitrilu v 5 ml toluenu bylo přidáno 385 mg trimethylcínchloridu a 126 mg azidu sodného. Směs byla 20 h zahřívána na 125 °C (teplota lázně). Po ochlazení byl přidán methanol (5 ml) a roztok byl zkoncentrován ve vakuu. Ke vzniklému zbytku bylo přidáno 6 ml methanolu a 6 ml vody obsahující 0,2 g kyseliny fosforečné. Po 1 h míchání při teplotě byla přidána voda a směs byla extrahována dichlormethanem. Spojené organické extrakty byly vysušeny a zkoncentrovány a získaný zbytek po překrytlování z etheru poskytl pevnou látku. Tato látka byla rozpuštěna v roztoku hydroxidu sodného, odfiltrována od nerozpustného podílu a okyselená kyselinou octovou; bylo získáno 532 mg (62 %) titulní sloučeniny. t.t 165–167 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10 – 1,50 (m, 8H), 3,0 – 3,6 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,7 – 3,8 (m, 1H), 3,90 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,86 (s, 2H), 6,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,65 – 6,73 (m, 3H), 6,95 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 2H).

Příklad 80

trans,trans-2-(4-Fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina jako amorfni pevná látka z methyl-(4-fluorbenzoyl)u a 5-(2-nitrovinyl)-1,3-benzodioxolu s použitím postupů popsaných v příkladech 1 a 43. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,0 – 1,55 (m, 8H), 2,81 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 – 3,10 (m, 4H), 3,15 – 3,30 (m, 1H), 3,32 – 3,45 (m, 3H), 3,55 – 3,65 (m, 1H), 3,86 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,95 – 7,07 (m, 3H), 7,32 – 7,45 (m, 2H).

Příklad 81

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminomethyl-karbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 K N,N-dibutylglycinu (150 mg, 0,813 mmol), připraveného metodou podle Bowman, R. E., J. Chem. Soc. 1346 (1950), v 0,7 ml THF bylo přidáno 138 mg (0,852 mmol) karbonyldimidazolu a směs byla 30 min udržována na 50 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti bylo přidáno 250 mg (0,678 mmol) ethyl-*trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátu, sloučeniny získané podle příkladu 6A, a směs byla 30 min zahřívána na 45 °C. Produkt byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí směsí 1:1 hexan-ethylacetát a poskytl 306 mg ethylesteru jako meziprojektu.

15 Ester byl hydrolyzován hydroxidem sodným ve vodě a ethanolu a poskytl 265 mg titulní sloučeniny jako bílý prášek. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ rotační izomery - 0,75 a 0,85 (2 t, J = 7 Hz, 3H), 1,05 - 1,5 (m, 8H), 2,65 - 3,20 (m, 6H), 3,43 - 3,70 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,87 (d, J = 15 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 12 Hz, 6 Hz), a 5,23 (dd, J = 12 Hz, 8 Hz), 2H, 5,90 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 2H), 6,63 - 6,78 (m, 3H), 6,86 a 7,04 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 9 Hz, 2H).

20

Příklad 82

25 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-*n*-butyl)-N-(*n*-propyl)-aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. t.t 160-162 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) rotační izomery δ 0,69, 0,80, 0,84, 0,87 (čtyři triplety, J = 7 Hz, 6H), 1,00 - 1,52 (m, 6H), 2,63 a 2,66 (dva dublety, J = 13 Hz, 1H), 2,90 - 3,10 (m, 4H), 3,23 - 3,61 (m, 5H), 3,71 a 3,75 (dva dublety, J = 10 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,92 - 5,96 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 3H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 9 Hz, 2H).

Příklad 83

35 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N,N-di(*n*-propyl)aminokarbonyl)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Sloučenina získaná podle příkladu 6A (250 mg, 0,677 mmol), 205 mg (1,36 mmol) diallylakrylamidu (Polysciences, Inc.), a 10 mg kyseliny octové bylo po dobu 1 h zahříváno v 0,75 ml methoxyethanolu na 85 °C. Byl přidán toluen a roztok byl promyt roztokem bikarbonátu, vysušen a zkoncentrován. Chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:1 hexan-ethylacetát bylo získáno 283 mg (80%) diallyl-sloučeniny.

45 Diallyl-sloučenina byla hydrogenována s použitím katalyzátoru 10% Pd/C (27 mg) v ethylacetátu (25 ml) ve vodíkové atmosféře. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován a poskytl ethylester dipropylamidu s výtěžkem 100 %.

50 Tento ester byl hydrolyzován na titulní sloučeninu postupem podle příkladu 1D s výtěžkem 83 %. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 a 0,83 (dva triplety, J = 7 Hz, 6H), 1,39 - 1,54 (m, 4H), 2,35 - 2,60 (m, 3H), 2,80 - 3,07 (m, 5H), 3,14 - 3,21 (m, 2H), 3,31 - 3,38 (m, 1H), 3,51 - 3,61 (m, 1H), 3,73 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,79 - 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J = 2 Hz, 1H) < 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H).

55

Příklad 84

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 8 s použitím dibutylkarbamoylchloridu, připraveného metodou podle Hoshino *et al.*, Syn. Comm., 17: 1887–1892 (1987), jako výchozí látky. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,86 (t, J = 7 Hz, 6H), 1,14 – 1,28 (m, 4H), 1,35 – 1,48 (m, 4H), 2,81 – 2,94 (m, 2H), 3,11 (t, J = 12 Hz, 1H), 3,30 – 3,41 (m, 2H), 3,59 – 3,68 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,78 – 3,85 (m, 1H), 5,81 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,73 – 6,86 (m, 5H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H).

10

Příklad 85

15

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, sodná sůl

20

Ke sloučenině získané podle příkladu 43 (610 mg, 1,196 mmol) v 5 ml MeOH byl přidán hydroxid sodný (48,2 mg čistoty 98,3 %, 1,184 mmol) ve 2 ml MeOH. Roztok byl zkoncentrován do sucha a vzniklý prášek byl rozmíchán s heptanem. Heptan byl odstraněn ve vakuu a poskytl prášek, který byl 2 h sušen ve vakuové sušárně při 60 °C a poskytl 627,5 mg titulní sloučeniny.

25

Příklad 86

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N,N-di(*n*-butyl)amino)-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Roztok bromethyl-sloučeniny, vzniklé v příkladu 61A (150 mg), dibutylaminu (150 mg) a jodidu sodného (18 mg) v 0,75 ml ethanolu byl 1 h zahříván na 80 °C. Po ochlazení byl přidán toluen a roztok byl promyt roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vysušen nad Na₂SO₄ a zkoncentrován. Byl přidán další toluen a roztok byl znovu zkoncentrován pro odstranění přebytečného dibutylaminu. Zbytek byl rozpuštěn v teplém heptanu a odfiltrován od malého množství nerozpustného podílu. Heptan byl odstraněn ve vakuu a bylo získáno 143 mg (87 %) ethylesterového meziprojektu.

35

Tento ester byl hydrolyzován postupem podle příkladu 1D a poskytl titulní sloučeninu jako bílý prášek. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,89 (t, J = 7 Hz, 6H), 1,16 – 1,30 (m, 4H), 1,44 – 1,56 (m, 4H), 2,48 – 2,57 (m, 1H), 2,80 – 3,08 (m, 8H), 3,14 – 3,25 (m, 1H), 3,31 – 3,38 (m, 1H), 3,59 – 3,60 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 10 Hz, 2H).

40

45

Příklad 87

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-{2-[N-(N-di(*n*-butyl)amino-karbonyl)-N-methylamino]ethyl}pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50

Dibutylkarbamoylchlorid (135 mg) byl přidán ke sloučenině získané podle příkladu 61B (250 mg) a 150 mg triethylaminu v 1 ml dichlormethanu. Po 1 h míchání při teplotě místnosti byl přidán toluen a roztok byl promyt roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vysušen nad Na₂SO₄ a zkoncentrován. Zbytek byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí směsí 38% EtOAc a 62% hexanu a poskytl 194 mg ethylesterového meziprojektu.

55

Ester byl hydrolyzován způsobem podle příkladu 1D a poskytl 141 mg titulní sloučeniny. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,92 (t, J = 7 Hz, 6H), 1,21 – 1,32 (m, 4H), 1,42 – 1,53 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,65 – 2,76 (m, 1H), 3,00 – 3,20 (m, 8H), 3,44 – 3,55 (m, 1H), 3,62 – 3,78 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 10 Hz, 2H).

Příklad 88

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonyl)methylpyrrolidin-3-(N-methansulfonyl)karboxamid

Karbonyldiimidazol (75 mg, 0,463 mmol) byl přidán k 150 mg (0,294 mmol) sloučeniny vzniklé v příkladu 43 v 0,4 ml tetrahydrofuranu a roztok byl 2 h míchán při 60 °C. Po ochlazení bylo přidáno 50 mg (0,526 mmol) methansulfonamidu a 68 mg (0,447 mmol) DBU v 0,3 ml THF. Směs byla 2 h míchána při 45 °C. Rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn ve vodě. Bylo přidáno několik kapek kyseliny octové, roztok byl lyofilizován a poskytl 121 mg (70%) titulní sloučeniny. t.t. 170–173 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,05 – 1,51 (m, 8H), 2,75 – 2,86 (m, 2H), 2,83 – 3,25 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,32 – 3,50 (m, 3H), 3,70 – 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,96 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 10 Hz, 2H).

Příklad 89

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonyl)methylpyrrolidin-3-(N-benzensulfonyl)karboxamid

Sloučenina získaná podle příkladu 43 byla přeměněna na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 88 s náhradou methansulfonamidu benzensulfonamidem. t.t. 169–171 °C pro vzorek překrytý z acetonitrilu. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,02 – 1,50 (m, 8H), 2,65 – 2,80 (m, 2H), 2,90 – 3,25 (m, 4H), 3,80 – 3,95 (m, 3H), 3,50 – 3,60 (m, 1H), 3,65 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,81 – 6,90 (m, 3H), 7,17 (d, J = 10 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 7 Hz, 2H).

Příklad 90

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(*n*-butyl)aminosulfonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Chlormethylsulfenylchlorid, připravený postupem podle Brintzinger et al., Chem. Ber. 85: 455–457 (1952), se postupem podle E. Vilsmaiera, popsáném v Liebigs Ann. Chem. 1055–1063 (1980), nechá reagovat s dibutylaminem a poskytne N,N-dibutylchlormethylsulfenylchlorid. Alternativně se nechá dimethyl(methylthio)sulfoniumtetrafluoroborát reagovat s dibutylaminem a poskytne N,N-dibutylmethylsulfenylchlorid, který se chloruje N-chlorsukcinimidem a poskytne chlormethylsulfenylchlorid postupem podle E. Vilsmaiera, popsáným ve výše citovaném odkazu.

N,N-Dibutylchlormethylsulfenylchlorid se nechá reagovat se sloučeninou získanou podle příkladu 6A a poskytne ethyl-*trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(*n*-butyl)aminosulfonylmethyl]-pyrrolidin-3-karboxylát. Ten se oxiduje oxidem osmičelým

a N-methylmorpholin-N-oxidem postupem podle S. Kaldor a M. Hammond, Tet. Lett. 32: 5043–5045 (1991) a po hydrolyze ethylesteru poskytnete titulní sloučeninu.

5 Příklad 91

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-dibutylamino)karbonyl]-
-(*RS*)-ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Příklad 91A

(±)-Dibutyl-2-brompropanamid

15 2-Brompropanová kyselina (510 mg, 3,33 mmol) a 4-methylmorpholin (0,74 ml, 6,73 mmol) byly
rozpuštěny v 10 ml CH₂Cl₂, roztok byl v atmosféře N₂ ochlazen na °C a pak byl po kapkách
přidán izobutylchlorformiát (0,45 ml, 3,5 mmol). Po 10 min při 0 °C byl přidán dibutylamin
(0,57 ml, 3,4 mmol). Reakční směs byla 1 h míchána při 0 °C a dalších 16 h při teplotě místnosti.
20 Směs byla rozdělena pomocí 25 ml 1,0 M vodného roztoku Na₂CO₃, pak byla organická fáze
promyta postupně 25 ml 1 M vodného NaHSO₄ a 25 ml solanky, vysušena (Na₂SO₄), přefiltrová-
na a zkoncentrována za sníženého tlaku a poskytla 698 mg (2,64 mmol, 79 %) surového brom-
amidu jako bezbarvého oleje. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, J = 7 Hz) a 0,97 (t, J =
7,5 Hz, 6H celk.), 1,26 – 1,60 (m, 7H), 1,60 – 1,78 (m, 1H), 1,82 (d, J = 6 Hz, 3H), 3,04 – 3,27
(m, 2H), 3,42 – 3,64 (m, 2H), 4,54 (q, J = 7 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 264 a 266 (M+H)⁺.

25

Příklad 91B

30 *trans,trans*- a *cis,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-dibutyl-
amino)karbonyl]-1-(*RS*)-ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

K roztoku vzniklé směsi *trans,trans* a *cis,trans* sloučenin z příkladu 1C (232 mg, 0,628 mmol)
a vzniklé sloučeniny z příkladu 91A (183 mg, 0,693 mmol) ve 2 ml CH₃CN byl přidán diizo-
propylethylamin (0,22 ml, 1,3 mmol). Roztok byl 16 h v atmosféře N₂ míchán při 60 až 80 °C.
35 Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku, pak byl zbytek rozdělen mezi 30 ml Et₂O
a 10 ml 1 M vodného roztoku Na₂CO₃. Organická fáze byla promyta 20 ml vody a 20 ml solanky,
vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku a poskytla surový
aminoamid jako hnědý olej (339 mg, surový 98%). Produkt byl získán rychlou chromatografií na
silikagelu s elucí směsí 20% EtOAc-hexan a poskytl 224 mg (70 %) titulních sloučenin jako
40 směs 4 diastereomerů. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,66 – 1,55 (několik m, 19H), 2,63 – 3,00
(m, 3H), 3,05 – 3,39 (m, 2H), 3,40 – 3,76 (m, 4H), 3,78 – 3,80 (4 s, 3H), 3,84 – 4,25 (m, 2,6H),
4,38 (d, J = 10,5 Hz, 0,2H) a 4,58 (d, J = 10,5 Hz, 0,2H), 5,90 – 5,97 (m, 2H), 6,68 – 6,96 (m,
5H), 7,38 – 7,43 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 553 (M+H)⁺.

45

Příklad 91C

50 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-dibutylamino)karbonyl]-
1-(*RS*)-ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Byl použit postup podle příkladu 73C s náhradou vzniklé sloučeniny z příkladu 73B vzniklou
sloučeninou z příkladu 91B a byla získána titulní sloučenina s výtěžkem 61%. ¹H NMR (CD₃OD,
300 MHz) δ 0,70 – 1,05 (několik m, 8H), 1,14 (d, J = 6 Hz, 2H), 1,17 – 1,55 (m, 6H), 2,79 – 3,03
(m, 3,5H), 3,20 – 3,65 (br m, 4,6H plus CD₂HOD), 3,70 – 3,78 (m, 0,4H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (d,
55 J = 8 Hz, 0,6H), 4,06 (t, J = 7,5 Hz, 0,4H), 4,25 (d, J = 8 Hz, 0,4H), 5,92 (s) a 5,94 (s, 2H celk.)

6H), 6,73 (d, J = 2,5 Hz) a 6,75 (d, J = 3 Hz, 1H celk.), 6,78 – 6,85 (m, 1H), 6,91 – 7,00 (m, 3H), 7,30 – 7,38 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 525 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₆ · 0,5H₂O: C, 67,52; H, 7,74; N, 5,25. Nalezeno: C, 67,63; H, 7,65; N, 5,21.

5

Příklad 92

trans,trans-2-(Pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Příklad 92A

Methyl 2-(4-hexenoyl)-4-nitro-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)butyrát

15

Roztok methyl-3-oxo-6-oktenoátu (502 mg, 2,95 mmol) v 10 ml izopropanolu byl přidán k roztoku 5-(2-nitrovinyloxy)-1,3-benzodioxolu (712 mg, 3,69 mmol) v 10 ml THF a pak byl přidán DBU (22 µl, 0,15 mmol). Vzniklý načervenalý roztok byl uchováván 20 min při teplotě místnosti. TLC (ethylacetát-hexan, 1:3) ukázala úplné spotřebování ketoesteru. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a podroben rychlé chromatografii na silikagelu s elucí směsí 18% ethylacetátu v hexanu a poskytl 879 mg (2,42 mmol, 82%) titulní sloučeniny jako směsi diastereomerů v poměru 1:1. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,55 – 1,66 (m, 3H), 2,02 – 2,17 (br m, 1H), 2,20 – 2,37 (m, 1,5H), 2,49 – 2,76 (m, 1,5H), 3,57 (s, 1,5H), 3,74 (s, 1,5H), 3,97 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H) a 4,05 (d, J = 8 Hz, 0,5H), 4,10 – 4,20 (m, 1H), 4,68 – 4,82 (m, 2H), 5,06 – 5,52 (m, 2H), 5,95 (2s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,75 (d, 7,5 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 381 (M+NH₄)⁺. Analýza: vypočteno pro C₁₈H₂₁NO₇: C, 59,50; H, 5,82; N, 3,85. Nalezeno: C, 59,32; H, 5,71; N, 3,72.

20

25

Příklad 92B

30

Methyl *trans,trans*-2-(pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

35

40

45

Bylo postupováno podle příkladů 1B a 1C, přičemž vzniklá sloučenina z příkladu 1A byla nahrazena vzniklou sloučeninou z příkladu 92A a vzniklá sloučenina z příkladu 1B byla nahrazena takto vzniklou sloučeninou, a byla získána titulní sloučenina v surové formě jako žlutý olej. Tato surová sloučenina byla epimerizována za následujících podmínek. K roztoku surové sloučeniny (660 mg, 2,07 mmol) ve 3 ml methanol byl přidán roztok methoxidu sodného (získaného přidávkem kovového sodíku (14 mg, 0,61 mmol) k 1 ml methanolu). Vzniklý roztok byl 18 h zahříván při teplotě varu. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl rozdělen mezi 25 ml nasyceného NaHCO₃ zředěného 10 ml vody a 30 ml CH₂Cl₂. Vodná fáze byla extrahována (2 x 30 ml CH₂Cl₂), pak byly spojené organické fáze promyty 20 ml solanky, vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku a poskytl surový produkt. Přečištěním rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3,5% methanol v CH₂Cl₂ vzniklo 336 mg (57%) titulní sloučeniny jako žlutý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,90 (br t, 3H), 1,25 – 1,70 (br m, 8H), 1,83 – 2,02 (br s, 2H), 2,58 (dd, J = 8,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 8,14 Hz, 1H), 3,34 – 3,45 (m, 2H), 3,53 (q, J = 9 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,65 – 6,75 (m, 3H). MS (DCI/NH₃) m/e 320 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₁₈H₂₅NO₄: C, 67,69; H, 7,89; N, 4,39. Nalezeno: C, 67,39; H, 7,84; N, 4,37.

50

Příklad 92C

5 *trans,trans*-2-(Pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Byly použity postupy podle příkladů 1B-1D, přičemž vzniklá sloučenina z příkladu 1B byla nahrazena vzniklou sloučeninou z příkladu 92A a byla získána titulní sloučenina jako bílá pěna. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,87 (br t) a 0,89 (br t, 6H celk.), 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,21 – 1,42 (br m, 10), 1,43 – 1,78 (br m, 6H), 2,76 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,02 – 3,30 (br m, 6H), 3,40 – 3,60 (m, 3H), 3,73 (d, J = 14 Hz, 1H), 5,98 (AB, 2H), 6,70 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,5, 7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 475 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₄₂N₂O₅·0,5H₂O: C, 67,05; H, 8,96; N, 5,79. Nalezeno: C, 67,30; H, 8,77; N, 5,68.

15

Příklad 93

20 *trans,trans*-2-(Pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-propylsulfonylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 93A

25 Methyl *trans,trans*-2-(pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-bromethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

Byl použit postup podle příkladu 61A, přičemž byla vzniklá sloučenina z příkladu 1C nahrazena vzniklou sloučeninou z příkladu 92B, a byla získána titulní sloučenina jako žlutý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,89 (br t, J = 7 Hz, 3H), 1,24 – 1,40 (br m, 6H), 1,60 – 1,80 (br m, 2H), 2,61 – 2,75 (m, 2H), 2,76 – 2,91 (m, 2H), 3,10 – 3,22 (m, 2H), 3,36 – 3,47 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,69 – 6,77 (m, 2H), 6,90 – 6,94 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 426, 428 (M+H)⁺.

30

Příklad 93B

35

Methyl *trans,trans*-2-(pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-propylsulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylát

K roztoku vzniklé sloučeniny z příkladu 93A (102 mg, 0,24 mmol) a tetrabutylamoniumjodidu (6 mg, 16 μmol) v 1 ml EtOH byl přidán propylamin (60 μl, 0,73 mmol). Roztok byl podoben 4 h zahříván na 80 °C. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku, pak byl zbytek rozpuštěn v 35 ml ethylacetátu a extrahován 2 x 15 ml 1 M vodného Na₂CO₃. Organická fáze byla promyta 15 ml solanky, pak vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku, přičemž byl získán surový sekundární amin jako žlutý olej (94,2 mg). Surový amin byl rozpuštěn v 1 ml CH₂Cl₂, byl přidán diizopropylethylamin (65 μl, 0,373 mmol) a pak propylsulfonylchlorid (29 μl, 0,26 mmol). Roztok byl po dobu 4 h míchán při teplotě místnosti. K reakční směsi byla přidána 10% vodná kyselina citronová (do pH 4) a směs byla extrahována 2 x 3 ml CH₂Cl₂. Spojené organické extrakty byly promyty 2 ml solanky, pak vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Přečištěním rychlou chromatografií s elucí směsí 20% ethylacetát v hexanu bylo získáno 65,0 mg (53%) titulní sloučeniny jako voskovitá pevná látka. R_f = 0,17 (20% EtOAc-hexan). MS (DCI/NH₃) m/e 511 (M+H)⁺.

50

Příklad 93C

trans,trans-2-(Pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-propylsulfonylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Bylo postupováno podle příkladu 71C, přičemž byla vzniklá sloučenina z příkladu 71B nahrazena vzniklou sloučeninou z příkladu 93B, a byla získána titulní sloučenina jako bílá pěna (47 mg, 80 %), $R_f = 0,14$ (5% MeOH-CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,88 (br t) a 0,92 (t, J = 7 Hz, 6H celk.), 1,22 – 1,52 (br m, 6H), 1,63 (sextet, J = 8 Hz, 2H), 1,75 – 2,10 (br m, 4H), 2,89 – 2,98 (m, 2H), 3,05 (br t, J = 9 Hz, 1H), 3,10 – 3,30 (m, 3H), 3,30 – 3,80 (br m, 7H), 5,94 (s, 2H), 6,71 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,5, 8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 497 (M+H)⁺.

Příklad 94

trans,trans-2-(Propyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 94A

Ethyl 2-(4-butanoyl)-4-nitro-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)butyrát

Bylo postupováno podle příkladu 92A, přičemž byl methyl-3-oxo-6-oktenoát nahrazen ethyl butyrylacetátem, a byla získána titulní sloučenina jako směs *trans* a *cis* izomeru (47 mg, 80 %), $R_f = 0,28$ (25 % EtOAc-hexan). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,74 (t, J = 7,5 Hz) a 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H celk.), 1,08 (t, J = 7 Hz) a 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H celk.), 1,45 (sextet, J = 7 Hz, 1,5H), 1,63 (sextet, J = 7 Hz, přibl. 1,5H), 2,17 (t, J = 7 Hz) a 2,24 (t, J = 7 Hz, 0,5H celk.), 2,40 – 2,54 (m, 1H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz) a 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 0,5H celk.), 3,93 – 4,09 (m, 2H), 4,10 – 4,20 (br m, 1H), 4,23 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,67 – 4,85 (9m, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,62 – 6,75 (m, 3H). MS (DCI/NH₃) m/e 369 (M+NH₄)⁺. Analýza: vypočteno pro C₁₇H₂₁NO₇: C, 58,11; H, 6,02; N, 3,99. Nalezeno: C, 58,21; H, 5,98; N, 3,81.

Příklad 94B

Ethyl *trans,trans*-2-(propyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

Bylo postupováno podle příkladu 92B, přičemž byla vzniklá sloučenina z příkladu 92A nahrazena vzniklou sloučeninou z příkladu 94A, a poskytla titulní sloučeninu. MS (DCI/NH₃) m/e 306 (M+H)⁺.

Příklad 94C

trans,trans-2-(Propyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((N,N-dibutylamino)karbonyl)methylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Bylo postupováno podle příkladu 92C, přičemž byl získaný produkt z příkladu 92B nahrazen získaným produktem z příkladu 94B, a poskytl titulní sloučeninu. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,89 (t, J = 7,5 Hz), 0,92 (t, J = 7,5 Hz) a 0,97 (t, J = 7,5 Hz, 9H celk.), 1,22 – 1,80 (br m, 12H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 3,40 – 3,55 (br m, 2H), 3,55 – 3,68 (m, 1H), 3,78 (d, J = 15 Hz, 1H), 5,92 (q, J = 1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1 Hz,

H). MS (DCI/NH₃) m/e 447 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₃₈N₂O₅·0,5 H₂O: C, 65,91; H, 8,63; N, 6,15. Nalezeno: C, 65,91; H, 8,68; N, 5,94.

5 Příklad 95

(2R,3R,4S)-(+)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*tert*-butyloxykarbonylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Příklad 95A

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-([*tert*-butyloxykarbonylamino-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Směs 64% *trans,trans*- a *cis,trans*- pyrrolidinu, získaná v příkladu 1C (3,01 g, 8,15 mmol), byla rozpuštěna v 50 ml methylenchloridu. Po kapkách byl pod dusíkovou atmosférou přidán roztok di-*tert*-butyldikarbonátu (1,96 g, 8,97 mmol) ve 20 ml methylenchloridu a vzniklý roztok byl míchán po dobu 30 min, načež TLC (ethylacetát:hexan, 1:1) ukázala, že všechna výchozí látka
20 byla spotřebována. Zkoncentrováním reakční směsi a vysušením ve vysokém vakuu poskytla 3,94 g ethylesteru jako žlutohnědý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,99, 1,07 (br t, br t, J = 7 Hz, 3H), 1,11 – 1,62 (několik br m, 9H), 3,05 (br m, 1H), 3,44 – 3,95 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7 Hz, 1H), 4,14 – 4,28 (br m, 1H), 4,89 – 5,24 (br m, 1H), 5,94 (d, J = 3 Hz, 2H), 6,69 – 6,90 (m, 5H), 7,06 – 7,20 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 470 (M+H)⁺.

25

K ethylesteru rozpuštěnému v 170 ml ethanolu byl přidán roztok hydroxidu lithného (1,06 g, 25,17 mmol) v 60 ml vody. Reakční směs byla intenzivně míchána v dusíkové atmosféře po dobu 18 h. Pak byla reakční směs zkoncentrována k odstranění ethanolu, zředěna 250 ml vody a extrahována třikrát 250 ml etheru. Organická fáze byla okyselena 1 N kyselinou chlorovodíkovou do
30 lehkého zákalu (pH ~7), pak 10 % kyselinou citronovou do pH 4 a extrahována 5 % ethanolu v methylenchloridu (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (Na₂SO₄), a přefiltrováním, zkoncentrováním a vysušením za vysokého vakuu poskytly titulní sloučeninu jako bílou pěnu (2,19 g, 60 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,16 (v br s, 9H), 3,11 (br m, 1H), 3,50 – 3,64 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,24 (br m, 1H), 4,96 (br m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,71 – 6,79 (m, 3H), 6,84 –
35 6,91 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 442 (M+H)⁺.

Příklad 95B

40

(2R,3R,4S)-(+)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*tert*-butyloxykarbonylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Sloučenina získaná podle příkladu 95A (2,15 g, 4,86 mmol) a (+)-cinchonin (1,43 g, 4,86 mmol) byly přidány do 100 ml methylenchloridu; tato suspenze byla za zahřívání rozvířována pro rozpuštění veškerého pevného podílu. Roztok byl pak zkoncentrován a vysušen za vysokého vakuu na bílou pěnu. Tato látka byla překrystalována ze směsi vroucího chloroformu (64 ml) a hexanu (360 ml). Získané krystaly byly izolovány filtrací a překrystalovány ještě sedmkrát za stejných podmínek. Pokaždé byly vznikající krystaly a filtrát monitorovány pomocí ¹H NMR a chirální HPLC. Množství (2S,3S,4R)-(-) enantiomeru klesalo nejprve v krystalech a pak ve filtrátu, přičemž
50 koncový bod byl předem stanoven tak, že ve filtrátu již nelze detekovat (2S,3S,4R)-(-) enantiomer. Takto získaný čistý (2R,3R,4S)-(+)-enantiomer byl rozdělen mezi 100 ml 10% kyseliny citronové a 100 ml etheru. Vodná vrstva byla dále extrahována dvakrát 100 ml etheru. Spojené etherové vrstvy byly promyty solankou, vysušeny (Na₂SO₄) a po přefiltrování, zkoncentrování a vysušení za vysokého vakuu poskytly bílý prášek (550 mg, 55 % teoretického maxima
55 50 %, >99,5 ee). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,05 – 1,50 (br m, 9H), 3,12 (br m, 1H), 3,50 –

3,65 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 4,96 (br m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,70 – 6,79 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 442 (M+H)⁺.

5 Příklad 95C

(2R,3R,4S)–(+)-Ethyl 2–(4-methoxyfenyl)–4–(1,3-benzodioxol–5-yl)pyrrolidin–3–karboxylát

10 Sloučenina získaná podle příkladu 95B (251 mg, 0,568 mmol) byla rozpuštěna v 20 ml nasyceného roztoku bezvodé HCl(g) v bezvodém ethanolu. Vzniklý roztok byl po dobu 18 h za míchání zahříván na 50 °C, po kteréžto době se rozpustila všechny vysrážená pevná látka. Reakční směs byla zkoncentrována na pevnou látku, která byla rozdělena mezi 0,8 M vodný uhličitán sodný (50 ml) a methylenchlorid (50 ml). Vodná vrstva byl dále extrahována methylenchloridem (2 x 15 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (Na₂SO₄) a přefiltrováním, zkoncentrováním a vysušením za vysokého vakua poskytly titulní sloučeninu jako téměř bezbarvý olej (158 mg, 69 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,18 (v br s, 1H), 2,93 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,19 – 3,22 (dd, J = 7 Hz, 1H), 3,50 – 3,69 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,07 (q, J = 7 Hz, 2H), 4,49 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, J = 2 Hz, 2H), 6,81 – 6,92 (m, 3H), 7,34 – 7,41 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 370 (M+H)⁺.

20

Příklad 95D

25 (2R,3R,4S)–(+)-2–(4-Methoxyfenyl)–4–(1,3-benzodioxol–5-yl)–1–(terc-butylloxykarbonyl-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

Ke sloučenině získané podle příkladu 95C (131 mg, 0,355 mmol) byl přidán diizopropylethylamin (137 mg, 185 ml, 1,06 mmol), acetonitril (2 ml), N,N-di-(n-butyl)bromacetamid (133 mg, 0,531 mmol) a směs byla po dobu 1,5 h zahřívána na 50 °C. Reakční směs byla zkoncentrována 30 na pevnou látku, vysušena za vysokého vakua a chromatografií na silikagelu s elucí směsí 1:3 ethylacetát–hexan poskytla čistý ester jako bezbarvý olej. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,00 – 1,52 (m, 8H), 2,78 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,89 – 3,10 (m, 4H), 3,23 – 3,61 (m, 5H), 3,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,04 (q, J = 7 Hz, 2H), 5,94 (dd, J = 1,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,83 – 6,90 (m, 3H), 7,03 (d, 35 J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 539 (M+H)⁺.

K ethylesteru, rozpuštěnému v 7 ml ethanolu, byl přidán roztok hydroxidu lithného (45 mg, 1,06 mmol) ve vodě (2,5 ml). Směs byla míchána 1 h při teplotě místnosti a pak byla pomalu 40 zahřívána po dobu 2,5 h na 40 °C, po kteréžto době byla spotřebována veškerá výchozí látka. Reakční směs byla zkoncentrována k odstranění ethanolu, zředěna 60 ml vody a extrahována etherem (3 x 40 ml). K vodnému roztoku byla do zákalu přidávána 1 N vodná kyselina chlorovodíková a pak bylo pH upraveno na ~4–5 10% vodnou kyselinou citronovou. Tato směs byla extrahována směsí 1:19 ethanol–methylenchlorid (3 x 50 ml). Spojené extrakty byly vysušeny (Na₂SO₄) a po přefiltrování, zkoncentrování a vysušení za vysokého vakua poskytla titulní sloučeninu jako bílou pěnu (150 mg, 83%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,08 (m, 2H), 1,28 (m, 3H), 1,44 (m, 3H), 2,70 – 3,77 (svr br m, 12H), 3,79 (s, 3H), 5,95 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (br d, J = 8 Hz, 3H), 7,05 (br s, 1H), 7,33 (v br s, 2H). MS (CDI/NH₃) m/e 511 (M+H)⁺. [α]²² = +74,42°. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₆·0,5 H₂O: C, 67,03; H, 7,56; N, 5,39. Nalezeno: C, 67,03; H, 7,59; N, 5,33.

50

Příklad 95E

5 Alternativní příprava (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*terc*-butyloxykarbonylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylové kyseliny

10 Produkt podle příkladu 95A (2,858 g) byl suspendován v 10 ml EtOAc. Bylo přidáno 0,7833 g R (+) alfa-methylbenzylaminu ve 3 ml ethylacetátu. Rozvřením se rozpustil veškerý pevný podíl. Ethylacetát byl odstraněn pomocí vakua. Ke zbytku byl přidán ether (13 ml). Jakmile se veškerý zbytek rozpustil, bylo přidáno 5 mg krystalů pro naočkování a tyto krystaly byly rozdrobeny kovovým tloučkem za chlazení na ledu. Produkt krystalizoval velmi pomalu. Po 1 h byla odfiltrována pevná látka a promyta etherem, čímž se získalo 1,4213 g látky o t.t. 163–167 °C. Zkoncentrováním filtrátu, ochlazením a seškrábáním špachtlí bylo získáno 0,1313 g druhého podílu o t.t. 164–168 °C. Poté, co byl filtrát znovu zkoncentrován, umístěn do lednice a ponechán v ní v klidu přes noc, bylo získáno 1,6906 g o t.t. 102–110 °C. (Pomocí HPLC bylo zjištěno 20 % požadovaného a 80% nežádoucího enantiomeru).

20 První dvě šarže krystalické látky byly spojeny a suspendovány ve 20 ml dichlormethanu (Pozn.: nežádoucí izomer je rozpustnější v dichlormethanu) a míchány po dobu 2 min. Směs byla zkoncentrována, ale ne k suchu, a byl přidán ether (10 ml). Po několika minutách míchání byly odfiltrovány krystaly. Výtěžek: 1,401 g, t.t. 164–172 °C.

25 Zpracováním produktu pomocí 10% kyseliny citronové a etheru postupem popsaným v příkladu 95B byla získána titulní sloučenina.

25

Příklad 96

30 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-butyrylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen butyrylchloridem. Produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC (Vydac μ C18) s elucí 10–70% gradientem CH_3CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,80 (m, 3H), 0,90 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,42 (m, 2H), 1,58 (heptet, 2H, J = 8 Hz), 2,20 (t, 3H, J = 8 Hz), 2,94 (br m, 2H), 3,10 (br m, 2H), 3,48 (br m, 4H), 3,76 (br m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,30 (br s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH_3) m/e 497 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1,0$ TFA: C, 58,82; H, 6,42; N, 4,57. Nalezeno: C, 58,77; H, 6,30; N, 4,42.

Příklad 97

45

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(ethylamino-karbonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen ethylizokyanátem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether–hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH_3CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) směr rotamerů δ 0,80 (t, J = 8 Hz) a 1,05 (t, J = 8 Hz) a 1,20 (m) a 1,42 (m) celkem 8H pro čtyři píky, 2,35 (br s, 1H), 2,70 (m, 1H), 3,0 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 3,25 (dq, 1H, J = 1,8 Hz), 3,42 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,8 (br s, 1H),

55

5,95 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,85 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 498 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₅N₃O₆ · 0,75 H₂O: C, 63,45; H, 7,20; N, 8,22. Nalezeno: C, 63,38; H, 7,29; N, 8,44.

5

Příklad 98

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-butyrylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen butylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen butyrylchloridem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether-hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (m, 3H), 0,90 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,45 (m, 4H), 1,6 (m, 2H), 2,20 (t, 3H, J = 8 Hz), 2,94 (br m, 2H), 3,10 (br m, 2H), 3,5 (br m, 4H), 3,80 (br m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,30 (br s, 1), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 511 (M+H)⁺. HRMS vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₆: 511,2808. Nalezeno: 511,2809.

20

Příklad 99

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-ethoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen ethylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether-hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,05 (m, 2H), 1,22 (m, 3H), 1,45 (m, 3H), 2,08 (br s, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,88 (br q, 2H, J = 8 Hz), 3,08 (br m, 2H), 3,27 (br m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H, J = 1,8 Hz), 3,63 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,78 (s, 3H), 4,02 (br d, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,81 (dd, 1H, J = 1,8 Hz), 6,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 499 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₄N₂O₇ · 0,5 H₂O: C, 63,89; H, 6,95; N, 5,52. Nalezeno: C, 64,03; H, 6,71; N, 5,30.

35

Příklad 100

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-methyl-N-(2-ethyl-butyryl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Ke sloučenině získané podle příkladu 61B (190 mg) rozpuštěné v THF (2 ml) byl přidán HOBt (60 mg), EDCI (85 mg), N-methylmorpholin (50 ml) a DMF (2 ml). Byla přidána 2-ethylmásečná kyselina a roztok byl přes noc míchán při teplotě místnosti. Byla přidána voda (10 ml) a směs byla extrahována EtOAc (2 x 25 ml). Spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem bikarbonátu sodného, 1 N H₃PO₄ a solankou, vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařením poskytly olej, který byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 1:3 EtOAc-hexan. Vzniklý ethylester byl zmýdelněn postupem popsáným v příkladu 61C. Surový produkt byl rozpuštěn v CH₃CN a vodě a lyofilizován a poskytl produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) (směs rotamerů) δ 0,66, 0,74, 0,80, 0,88 (vše triplety, celkem 6H, J = 8 Hz), 1,05 (m, 2H), 1,25 – 1,75 (m, 5H), 2,16 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,86, 2,94 (s, celkem 3H), 2,95 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,94, 5,96 (s, celkem 2H), 6,73 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 6,97 (m, 1H), 7,30 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e

50

55

497 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₆ · 0,25 H₂O: C, 67,11; H, 7,34; N, 5,59. Nalezeno: C, 67,13; H, 7,24; N, 5,56.

5 Příklad 101

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-methyl-N-(2-propylvaleryl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Titulní sloučenina byla připravena postupem popsáním v příkladu 100, avšak 2-ethylmásečná kyselina byla nahrazena 2-propylpentanovou kyselinou. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC (Vydac μC18) s elucí gradientem 10–70% CH₃CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, 3H, J = 8 Hz), 0,82 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,10 (m, 4H), 1,2 – 1,5 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,15 (br m, 1H), 3,32 (br m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,65 (br d, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 525 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₆ · 1,25 TFA: C, 58,51; H, 6,23; N, 4,20. Nalezeno: C, 58,52; H, 6,28; N, 4,33.

20

Příklad 102

25 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*tert*-butyl-oxykarbonylmethyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen *tert*-butylbromacetátem. Surový produkt byl přečištěn triturací se směsí 1:1 diethylether–hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,18 (m, 2H), 1,19 (s, 9H), 2,12 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,70 (m, 3H), 2,85 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,40 (dd, 1H, J = 2,8 Hz), 3,50 (dt, 1H, J = 2,8 Hz), 3,62 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,78 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 1H), 6,85 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,05 (s, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 541 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₇ · 1,0 H₂O: C, 64,50; H, 7,58; N, 5,01. Nalezeno: C, 64,75; H, 7,35; N, 4,86.

35

Příklad 103

40

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*n*-propylaminokarbonylmethyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen N-propylbromacetamidem. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC (Vydac μC18) s elucí 10–70% gradientem CH₃CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (t, 3H, J = 8 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 8 Hz), 1,45 (m, 2H), 1,48 (m, 3H, J = 8 Hz), 2,55 – 2,7 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 3,15 (m, 3H), 3,28 (t, 1H, J = 8 Hz), 3,45 (t, 1H, J = 8 Hz), 3,60 (m, 2H), 3,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 3,75 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,25 (d, 1H, J = 8 Hz), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,86 (dt, 1H, J = 1,8 Hz), 6,88 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 526 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₉N₃O₆ · 1,85 TFA: C, 53,32; H, 5,59; N, 5,70. Nalezeno: C, 53,45; H, 5,62; N, 5,63.

50

Příklad 104

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methoxy-fenoxykarbonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen 4-methoxy-fenylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether-hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) směr rotamerů δ 0,88 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 2,45 (br s) a 2,60 (br s, celkem 1H), 2,90 – 3,15 (m, 4H), 3,42 – 3,7 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (m) a 4,0 (m, celkem 1H), 5,95 (s) a 5,98 (s, celkem 2H), 6,63 (m, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,81 (m, 2H), 6,93 (m, 5H), 7,40 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 577 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₈ · 1,0 H₂O: C, 64,63; H, 6,44; N, 4,71. Nalezeno: C, 64,70; H, 6,38; N, 4,63.

Příklad 105

20 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methoxy-benzoyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen anizoylchloridem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether-hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) směr rotamerů δ 0,78 (m) a 0,98 (t, J = 8 Hz) celkem 3H, 1,47 (m) a 1,52 (q, J = 8 Hz) celkem 2H, 2,25 (br s, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,90 (br t, 2H), 3,12 – 3,68 (m, 7H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,83 (m, 5H), 6,94 (m, 1H), 7,22 (m, 4H). MS (FAB) m/e 561 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₇ · 0,75 H₂O: C, 66,94; H, 6,58; N, 4,88. Nalezeno: C, 67,00; H, 6,38; N, 4,59.

Příklad 106

35 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(benzoyl-amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen benzoylchloridem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether-hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) směr rotamerů δ 0,65 a 0,9 (m, celkem 3H), 1,4 a 1,55 (m, celkem 2H), 2,05 a 2,15 (m, celkem 1H), 2,6 – 3,6 (m, 8H), 5,92 (s, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,82 (m, 4H), 7,2 – 7,4 (m, 6H). MS (DCI/NH₃) m/e 531 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₄N₂O₆ · 0,3 H₂O: C, 69,46; H, 6,51; N, 5,23. Nalezeno: C, 69,48; H, 6,19; N, 4,84.

Příklad 107

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(benzoyloxy-karbonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen benzylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC (Vydac μ C18) s elucí 10–70% gradientem CH_3CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,8 (m, 3H), 1,45 (m, 2H), 2,20 (br m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,00 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,82 (m, 3H), 7,0 (br d, 1H, $J = 15$ Hz), 7,2 (s, 4H), 7,30 (m, 3H). MS (FAB) m/e 561 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 1,0$ TFA: C, 60,53; H, 5,53; N, 4,15. Nalezeno: C, 60,66; H, 5,34; N, 4,28.

Příklad 108

20 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methoxybenzoyloxykarbonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B se nahradí propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C se nahradí 4-methoxybenzylchlorformiátem.

Příklad 109

30 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-ethoxykarbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen butylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen ethylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC (Vydac μ C18) s elucí 10–70% gradientem CH_3CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,82 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 1,20 (m, 5H), 1,34 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,06 (q, 2H, $J = 8$ Hz), 4,35 (br s, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,76 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6,92 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,03 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,7 (br s, 2H). MS (FAB) m/e 513 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0,5$ TFA: C, 61,15; H, 6,46; N, 4,92. Nalezeno: C, 60,99; H, 6,80; N, 4,93.

Příklad 110

45 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-propoxykarbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen butylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen propylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether–hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH_3CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,80 (br s, 1H), 0,85 (t, 3H, $J = 8$ Hz), 0,92 (br s, 1H), 1,22 (m, 3H), 1,40 (m, 3H), 1,62 (br m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,1–3,45

(m, 5H), 3,55 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, J = 8 Hz), 3,79 (s, 3H), 3,88 (br s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,85 (m, 3H), 7,0 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (FAB) m/e 527 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₇ · 0,15 H₂O: C, 65,80; H, 7,29; N, 5,29. Nalezeno: C, 65,79; H, 7,30; N, 5,21.

5

Příklad 111

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-propoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen propylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether-hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, 3H, J = 8 Hz), 0,93 (m, 3H), 1,43 (m, 3H), 1,62 (m, 1H), 2,15 (br s, 1H), 2,68 – 3,45 (m, 8H), 3,54 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,94 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,82 (m, 1H), 6,84 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,00 (br s, 1H), 7,33 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 513 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₇ · 0,15 H₂O: C, 65,26; H, 7,10; N, 5,44. Nalezeno: C, 65,22; H, 6,74; N, 5,06.

15

20

Příklad 112

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-2,4-di(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ethyl (3,4-methylendioxybenzoyl)acetát, připravený způsobem podle Krapcho *et al.*, Org. Syn. 47, 20 (1967) s použitím 3,4-methylendioxyacetofenonu jako výchozí látky místo 4-methoxyacetofenonu, byl podroben reakcím postupy popsány v příkladu 1 a poskytl titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku. t.t. 58–60 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,87 (kvintet, J = 6 Hz, 6H), 1,12 (sextet, J = 6 Hz, 2H), 1,24 – 1,51 (m, 6H), 2,80 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,94 – 3,12 (m, 4H), 3,28 – 3,50 (m, 4H), 3,58 – 3,62 (m, 1H), 3,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,95 (s, 4H), 6,73 (dd, J = 8 Hz, 3 Hz, 2H), 6,84 – 6,89 (m, 2H), 6,62 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 525 (M+H)⁺.

30

35

Příklad 113

trans,trans-1-(2-(N-(*n*-Butyl)-N-propylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 64–65 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,12 – 1,25 (m, 2H), 1,32 – 1,41 (m, 2H), 1,75 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,23 – 2,31 (m, 2H), 2,72 – 3,22 (m, 8H), 3,43 (dd, J = 9 Hz, 3 Hz, 1H), 3,53 – 3,59 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8 Hz, 1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 547 (M+H)⁺.

45

50

Příklad 114

trans,trans-1-(N,N-Di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladech 28 a 43 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 74–76 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, J = 6 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,08 (sextet, J = 8 Hz, 2H), 1,21 – 1,48 (m, 6H), 2,75 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,95 – 3,09 (m, 4H), 3,26 – 3,59 (m, 5H), 3,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,28 (s, 4H), 6,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,61 (d,d, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 525 (M+H)⁺.

Příklad 115

trans,trans-1-(2-(N-Propyl-N-propylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 72–73 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, J = 8 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,43 (sextet, J = 8 Hz, 2H), 1,75 (sextet, J = 8 Hz, 2H), 2,22 – 2,32 (m, 1H), 2,69 – 3,22 (m, 9H), 3,42 (dd, J = 3 Hz, 12 Hz, 1H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,64 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 11 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, 11 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 11 Hz, 2H), 7,0 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 533 (M+H)⁺.

Příklad 116

trans,trans-1-(2-(N-Butyl-N-butylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 62–63 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 6 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,20 (sextet, J = 6 Hz, 2H), 1,33 – 1,42 (m, 4H), 1,68 (kvintet, J = 6 Hz, 3H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 2,70 – 3,28 (m, 9H), 3,41 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 561 (M+H)⁺.

Příklad 117

trans,trans-1-(2-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

4-Hydroxyacetofenon byl podroben působení chlormethylmethyletheru a triethylaminu v THF při teplotě místnosti a poskytl ethyl 4-methoxymethoxybenzoylacetát, který byl zpracován postupy popsány v příkladu 1 a poskytl titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku. t.t. 48–49 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,06 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,20 – 1,35 (m, 4H), 1,44 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,94 – 3,10 (m, 4H), 3,25 – 3,25 (m, 1H), 3,40 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,43 – 3,52 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,55 – 3,62 (m, 1H), 3,77 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,94 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 7,0 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 541 (M+H)⁺.

Příklad 118

5 *trans,trans*-1-(2-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina hydrochlorid salt

Sloučenina získaná podle příkladu 116 byla podrobena působení koncentrované HCl v 1:1 THF-izopropanolu a poskytla titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku. t.t. 211–212 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,90 (t, J = 8 Hz, 6H), 1,12 – 1,27 (m, 6H), 1,36 – 1,45 (m, 2H), 3,04 (bs, 1H), 3,14 – 3,25 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (bs, 3H), 4,27 (d, J = 15 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,82 – 6,63 (m, 4H), 7,03 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,42 (bs, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 497 (M+H)⁺.

Příklad 119

15 *trans,trans*-1-(2-(N-Izobutyl-N-propylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 73–74 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (d, J = 6 Hz, 6H), 0,98 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,62 (sextet, J = 6 Hz, 1H), 1,74 (sextet, J = 8 Hz, 2H), 2,23 – 2,34 (m, 1H), 2,68 – 2,98 (m, 7H), 3,08 – 3,18 (m, 1H), 3,26 – 3,42 (m, 2H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 547 (M+H)⁺.

Příklad 120

30 *trans,trans*-1-(2-(N-Benzensulfonyl-N-propylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 89–91 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,74 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,33 (sextet, J = 6 Hz, 2H), 2,20 – 2,30 (m, 1H), 2,62 – 2,72 (m, 1H), 2,85 – 3,05 (m, 4H), 3,12 – 3,22 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,49 – 3,57 (m, 1H), 3,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,39 – 7,54 (m, 3H), 7,70 (d, J = 7 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 567 (M+H)⁺.

Příklad 121

trans,trans-1-(2-(N-(4-Methoxybensulfonyl)-N-propylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 96–97 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,73 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,34 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,20 – 2,30 (m, 1H), 2,62 – 2,71 (m, 1H), 2,82 – 3,03 (m, 4H), 3,08 – 3,18 (m, 2H), 3,28 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,48 – 3,56 (m, 1H), 3,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81 – 6,89 (m, 5H), 7,01 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 597 (M+H)⁺.

Příklad 122

5 *trans,trans*-1-(N,N-Di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-2-(2-methoxyethoxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

2-Hydroxy-5-methoxyacetofenon byl podroben působení hydridu sodného a bromethylmethyl-
etheru v THF při 70 °C a poskytl ethyl-2-methoxyethoxy-4-methoxybenzoylacetát, který zpracováním
10 postupy popsanými v příkladu 1 poskytl titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku. t.t. 63–65 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,84 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,16 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,28 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,45 – 1,52 (m, 4H), 2,87 – 2,94 (m, 2H), 3,00 – 3,16 (m, 3H), 3,26 – 3,26 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,47 – 3,54 (m, 3H), 3,66 – 3,72 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 – 3,94 (m, 1H), 4,02 – 4,20 (m, 2H), 4,25 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,40 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 585 (M+H)⁺,

Příklad 123

20 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(2,4-dimethylbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 88–
90 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,69 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,12 –
2,20 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,62 – 2,69 (m, 1H), 2,78 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,89 (dd, J =
8 Hz, 1H), 3,02 (sextet, J = 9 Hz, 2H), 3,15 – 3,22 (m, 3H), 3,46 – 3,55 (m, 1H), 3,60 (d, J =
9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,72 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1 Hz, 9 Hz, 1H), 6,86
(d, J = 9 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,03 (bs, 2H), 7,29 (d, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃)
30 m/e 595 (M+H)⁺.

Příklad 124

35 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(3-chlorpropylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 75–
76 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,45 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,15 –
2,31 (m, 3H), 2,70 – 2,80 (m, 1H), 2,85 – 3,10 (m, 6H), 3,23 – 3,21 (m, 2H), 3,43 (bd, J = 9 Hz,
40 1H), 3,55 – 3,66 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz,
1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 567 (M+H)⁺.

Příklad 125

45 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(2-methoxyethylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(vinylsulfo-
50 nyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová ky-
selina. Esterovou hydrolýzou s použitím vodného hydroxidu sodného v methanolu byla získána
titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 62–64 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (t, J =
7 Hz, 3H), 1,42 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 2,72 – 2,79 (m, 1H), 2,86 – 3,05 (m,
4H), 3,10 – 3,27 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,53 – 3,58 (m, 1H), 3,65
55 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,69 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82

(dd, J = 1 Hz, 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 549 (M+H)⁺.

5 Příklad 126

trans,trans-1-(2-(N-Propyl-N-(2-ethoxyethylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 58–60 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,24 – 2,33 (m, 1H), 2,70 – 2,80 (m, 1H), 2,87 – 3,05 (m, 4H), 3,13 – 3,20 (m, 2H), 3,22 – 3,22 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 3,46 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 563 (M+H)⁺.

20 Příklad 127

trans,trans-1-(2-(N-Propyl-N-(5-dimethoxyamino-1-naftylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako žlutý pevná látka. t.t. 102–104 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,62 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,28 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,12 – 2,20 (m, 1H), 2,78 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,72 – 2,89 (m, 1H), 3,05 – 3,12 (m, 2H), 3,26 – 3,45 (m, 3H), 3,45 – 3,52 (m, 1H), 3,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,42 – 7,50 (m, 2H), 8,08 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 660 (M+H)⁺.

30 Příklad 128

35 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(ethylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 70–72 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, J = 8 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (q, J = 8 Hz, 2H), 2,22 – 2,30 (m, 1H), 2,71 – 2,80 (m, 1H), 2,82 – 3,10 (m, 6H), 3,18 – 3,22 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,53 – 3,60 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 519 (M+H)⁺.

45 Příklad 129

trans,trans-1-(2-(N-Propyl-N-(4-methylbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 78–79 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,73 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,33 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,20 – 2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,61 – 2,72 (m, 1H), 2,83 – 3,05 (m, 4H), 3,08 – 3,19 (m, 2H), 3,48 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,49 – 3,57 (m, 1H), 3,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 581 (M+H)⁺.

Příklad 130

5 *trans,trans*-1-(N,N-Di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-2-(3-pyridyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Methylnikotinoylacetát byl připraven metodou podle Wenkerta, et al., J. Org. Chem. 48: 5006 (1983) a zpracován postupy popsanými v příkladu 1 na titulní sloučeninu jako bílou pevnou látku. t.t. 167–168 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,14 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,23 – 1,48 (m, 6H), 2,86 – 3,20 (m, 6H), 3,24 – 3,43 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 3 Hz, 9 Hz, 1H), 3,75 – 3,93 (m, 1H), 4,08 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4 Hz, 8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 482 (M+H)⁺.

15

Příklad 131

20 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(*n*-butylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 65–66 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,31 – 1,46 (m, 4H), 1,68 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,21 – 2,32 (m, 1H), 2,70 – 3,08 (m, 7H), 3,12 – 3,23 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,64 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,72 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 547 (M+H)⁺.

25

Příklad 132

30

trans,trans-1-(2-(N-Propyl-N-(4-chlorbensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 105–106 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,72 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,34 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,56 – 2,62 (m, 1H), 2,78 – 2,86 (m, 1H), 2,96 – 3,03 (m, 3H), 3,13 – 3,26 (m, 3H), 3,51 (dd, J = 5 Hz, 9 Hz, 1H), 3,62 – 3,68 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,94 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 601 (M+H)⁺.

40

Příklad 133

45 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(benzylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 88–89 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,72 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,06 – 2,16 (m, 1H), 2,56 – 2,67 (m, 1H), 2,75 – 3,10 (m, 6H), 3,20 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1 Hz, 7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,27 – 7,35 (m, 7H). MS (DCI/NH₃) m/e 581 (M+H)⁺.

50

Příklad 134

5 *trans,trans*-1-(2-(N-Propyl-N-(4-fluorbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 91–93 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,73 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,44 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,18 – 2,27 (m, 1H), 2,56 – 2,67 (m, 1H), 2,78 – 2,87 (m, 2H), 2,97 (septet, J = 8 Hz, 2H), 3,11 – 3,16
10 (m, 2H), 3,23 (dd, J = 2 Hz, 9 Hz, 1H), 3,43 – 3,50 (m, 1H), 3,57 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 5 Hz, 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 585 (M+H)⁺.

15 Příklad 135

trans,trans-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonyl)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-benzofuran)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 135A

Benzofuran-4-karboxaldehyd

25 K suspenzi 60% hydridu sodného v minerálním oleji (4,00 g, 100 mmol, 1,25 ekv.) v DMF (60 ml) o teplotě 0 °C byl přidán roztok 3-bromfenolu (13,8 g, 80 mmol) v DMF (5 ml). Po 10 min byl přidán diethylacetal bromacetaldehydu (14,9 ml, 96,6 mmol, 1,24 ekv.) a vzniklá směs byla pak 2,5 h zahřívána na 120 °C. Směs byla ochlazena na teplotu místnosti a nalita do vody a pak jednou extrahována etherem. Organický roztok byl vysušen nad MgSO₄, zfiltrován,
30 odpařen a vakuově predestilován a poskytl bezbarvou kapalinu (17,1 g, 74 %), t.v. 160–163 °C při 0,4 mm Hg.

K teplé polyfosforečné kyselině (15,3 g) byl přidán roztok výše uvedené sloučeniny (17,1 g, 59,3 mmol) v benzenu (0 ml). Vzniklá směs byla 4 h zahřívána za refluxu a za intenzivního
35 míchání, načež byla benzenová vrstva pečlivě dekantována a spodní vrstva byla jednou promyta hexany. Spojené organické roztoky byly zkoncentrovány ve vakuu a pak vakuově odpařeny a poskytly tak bezbarvou kapalinu (8,13 g, 70 %), t.v. 62–72 °C při 0,6 mm Hg (79,993 Pa).

40 K roztoku výše uvedených sloučenin (8,11 g, 41,5 mmol) v etheru (80 ml) o teplotě –78 °C bylo přidáno 1,7 M *tert*-butyllithium (48,8 ml, 83 mmol, 2 ekv.) tak, aby teplota nepřekročila –70 °C. Po 15 min míchání byl přidán roztok DMF (6,5 ml, 83 mmol, 2 ekv.) v etheru (20 ml) a směs byla ponechána během 2 h ohřát na teplotu místnosti. Směs byla nalita do vody a rozdělena fází. Organický roztok byl vysušen nad MgSO₄ a zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn
45 rychlou chromatografií na silikagelu s elucí 10% etherem v hexanech a poskytl benzofuran-6-karboxaldehyd (1,22 g) a benzofuran-4-karboxaldehyd (1,86 g); oba ve formě bezbarvého oleje.

Příklad 135B

50 *trans,trans*-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-benzofuran)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsáných v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen sloučeninou vzniklou podle příkladu 135A. ¹H NMR
55 (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 7,59 (1H, t, J = 3 Hz), 7,4 – 7,2 (6H, m), 6,8 (2H, d, J =

8 Hz), 4,03 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 8 Hz, 3 Hz), 3,77 (3H, s), 3,61 (1H, dd, J = 8 Hz, 7.3 Hz), 3,42 (1H, dd, J = 11 Hz, 5 Hz), 3,40 – 2,90 (5H, m), 2,82 (2,81) (3H, s), 1,50 (2H, septet, J = 7 Hz), 0,82 (0,75) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 541 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₀N₂O₅ · AcOH: C, 65,87; H, 6,71; N, 5,49. Nalezeno: C, 66,04; H, 6,42; N, 5,60.

5

Příklad 136

trans,trans-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena s použitím postupů popsaných v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen benzofuran-6-karboxaldehydem, připraveným podle příkladu 135A. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 7,65 (1H, bd), 7,60 (1H, d, J = 2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,35 (3H, m), 6,85 (2H, dd, J = 8 Hz, 3 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 3 Hz, 2 Hz), 3,83 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,60 – 3,0 (7H, m), 2,91 (2,83) (s, 3H), 1,51 (2H, septet, J = 7 Hz), 0,83 (0,78) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 451 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₀N₂O₅ · 0,5 H₂O: C, 67,96; H, 6,80; N, 6,10. Nalezeno: C, 67,90; H, 6,71; N, 6,07.

20

Příklad 137

trans,trans-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-benzofuran-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena katalytickou hydrogenací (4 atmosféry H₂ (405,3 kPa) v AcOH, poté preparativní HPLC sloučeniny získané podle příkladu 136. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 7,49 (7,47) (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 7,00 (1H, m), 7,82 (3H, m), 5,40 (1H, dd, J = 11 Hz, 7 Hz), 4,58 (2H, t, J = 8 Hz), 4,18 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,19 (2H, t, J = 8 Hz), 3,00 (4H, m), 2,91 (2,78) (s, 3H), 1,53 (1,40) (2H, septet, J = 7 Hz), 0,88 (0,78) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 453 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₂N₂O₅ · 1,25 TFA: C, 57,33; H, 5,63; N, 4,71. Nalezeno: C, 57,68; H, 5,68; N, 4,70.

35

Příklad 138

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-benzofuranyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen benzofuran-4-karboxaldehydem a N-methyl-N-propylbromacetamid byl nahrazen N,N-dibutylbromacetamidem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (1H, d, J = 3 Hz), 7,39 (1H, dt, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,34 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8 Hz), 4,02 (1H, ddd, J = 8, 6 Hz, 4 Hz), 3,89 (1H, d, J = 9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,67 (1H, dd, J = 10 Hz, 3 Hz), 3,44 (2H, m), 3,35 – 3,15 (3H, m), 3,00 (2H, m), 2,84 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,08 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,82 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 507 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₈N₂O₅: C, 71,12; H, 7,56; N, 5,53. Nalezeno: C, 70,86; H, 7,45; N, 5,24.

50

Příklad 139

5 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-benzofuranyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen benzofuran-55-karboxaldehydem, připraveným podle příkladu 135A s náhradou 3-bromfenolu 4-bromfenolem, a N-methyl-N-propylbromacetamid byl nahrazen N,N-dibutylbromacetamidem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (1H, bd), 7,59 (1H, d, J = 2 Hz), 7,43 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 3 Hz, 1 Hz), 3,82 (1H, d, J = 11 Hz), 3,89 (1H, d, J = 9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J = 10 Hz, 3 Hz), 3,44 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,20 – 2,95 (5H, m), 2,82 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,08 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,82 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 507 (M+H)⁺.
15 Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₈N₂O₅: C, 71,12; H, 7,56; N, 5,53. Nalezeno: C, 70,73; H, 7,45; N, 5,29.

Příklad 140

20 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-benzofuranyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen benzofuran-6-karboxaldehydem a N-methyl-N-propylbromacetamid byl nahrazen N,N-dibutylbromacetamidem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (1H, bd), 7,59 (1H, d, J = 2 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36 (3H, m), 6,85 (2H, d, J = 8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 3 Hz, 1 Hz), 3,82 (1H, d, J = 11 Hz), 3,89 (1H, d, J = 9 Hz), 3,79 (3H, s), 3,53 (1H, dd, J = 10 Hz, 3 Hz), 3,44 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,20 – 2,95 (5H, m), 2,80 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (3H, m), 1,23 (3H, m), 1,08 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,82 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 507 (M+H). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₈N₂O₅ · 0,75 H₂O: C, 69,28; H, 7,65; N, 5,39. Nalezeno: C, 69,11; H, 7,33; N, 5,32.

Příklad 141

35 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-benzo-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Titulní sloučenina byla připravena katalytickou hydrogenací sloučeniny vzniklé podle příkladu 140 (4 atmosféry H₂ (405,3 kPa) v AcOH, následováno preparativní HPLC. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 6,89 (3H, m), 5,90 (1H, bs), 4,57 (2H, t, J = 9 Hz), 4,93 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,70 – 3,58 (2H, m), 3,40 (1H, m), 3,30 – 2,90 (8H, m), 1,40 (2H, m), 1,29 (3H, m), 1,08 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz),
45 0,82 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 509 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₅ · 0,85 TFA: C, 62,88; H, 6,80; N, 4,63. Nalezeno: C, 63,04; H, 6,66; N, 4,60.

Příklad 142

5 *trans,trans*-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-indanyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 142A

10 Indan-5-karboxaldehyd

Indan-5-karboxaldehyd byl připraven formylací indanu za podmínek uvedených pro 2,3-dihydrobenzofuran v příkladu 52A. Vzniklá směs 4- a 5-karboxaldehydu byla čištěna takto: ke směsi 6:1 indan-4-karboxaldehydu a indan-5-karboxaldehydu (3,46 g, 23 mmol) byl přidán anilin (2,20 g, 23 mmol, 1 ekv.). Vzniklý roztok pomalu ztuhl na směs iminů, která překrystalováním z horkého acetonitrilu poskytla 5-aldimin jako bílou pevnou látku. Tento aldimin (2,65 g) byl suspendován ve vodě (6 ml) a byl přidán 4 N hydrochlorid dioxanu (10 ml). Směs byla po dobu 1 h podrobena varu, ochlazená na teplotu místnosti a nalita do etheru. Organický roztok byl vysušen nad MgSO₄, zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Vakuovou destilací zbytku byl získán indan-5-karboxaldehyd (1,54 g, 88 %) jako bezbarvá kapalina, t.v. 88–90 °C při 0,9 mm Hg (119,99 Pa).

Příklad 142B

25

trans,trans-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-indanyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen indan-5-karboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 7,25 – 7,1 (5H, m), 6,78 (2H, d, J = 8 Hz), 3,89 (1H, d, J = 8 Hz), 3,75 (3H, s), 3,50 – 2,90 (6H, m), 2,88 (6H, t, J = 6 Hz), 2,82 (2,80) (3H, s), 2,04 (2H, t, J = 8 Hz), 1,48 (2H, septet, J = 7 Hz), 0,83 (0,73) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 451 (M+H)⁺, 473 (M+Na)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₄N₂O₄ · 2,5 H₂O: C, 65,44; H, 7,93; N, 5,65. Nalezeno: C, 65,36; H, 7,45; N, 5,53.

35

Příklad 143

40 *trans,trans*-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-indolyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen indol-6-karboxaldehydem, připraveným postupem, který popsal Rapoport, J. Org. Chem. 51: 5106 (1986). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 8,43 (1H, brs), 7,57 (1H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, s), 7,31 (2H, dd, J = 6 Hz, 3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1 (1H, t, J = 3 Hz), 6,78 (2H, dd, J = 6 Hz, 3 Hz), 6,45 (1H, m), 3,93 (1H, dd, J = 6 Hz, 3 Hz), 3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,60 – 2,90 (6H, m), 2,86 (2,82) (3H, s), 1,47 (2H, septet, J = 7 Hz), 0,83 (0,73) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 450 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₁N₃O₄ · 0,75 H₂O: C, 67,44; H, 7,07; N, 9,07. Nalezeno: C, 67,42; H, 7,09; N, 8,91.

50

Příklad 144

5 *trans,trans*-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-difluor-fenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 3,4-difluorbenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 7,60 – 7,3 (4H, m), 7,13 (1H, q, J = 9 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8 Hz), 3,90 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,60 – 2,95 (6H, m), 2,92 (2,78) (3H, s), 1,55 (2H, septet, J = 7 Hz), 0,88 (0,73) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 447 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₄H₂₈F₂N₂O₄ · 1,80 H₂O: C, 60,19; H, 6,65; N, 5,85. Nalezeno: C, 60,13; H, 6,34; N, 5,84.

15 Příklad 145

trans,trans-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(fenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen benzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (minoritní rotamer) δ 7,53 (4H, d, J = 6 Hz), 7,40 – 7,20 (3H, m), 6,88 (2H, d, J = 8 Hz), 3,90 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,70 – 2,95 (8H, m), 2,90 (2,79) (3H, s), 1,50 (2H, sept, J = 7 Hz), 0,87 (0,72) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 411 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₄H₃₀N₂O₄ · 2,00 H₂O: C, 64,55; H, 7,67; N, 6,27. Nalezeno: C, 64,37; H, 7,43; N, 6,29.

Příklad 146

30 *trans,trans*-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-hydroxy-fenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 4-hydroxybenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-CD₃OD) (minoritní rotamer) δ 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,90 (2H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8 Hz), 3,81 (3H, s), 3,65 (1H, d, J = 8 Hz), 3,70 – 3,00 (8H, m), 2,92 (2,83) (3H, s), 1,50 (2H, septet, J = 7 Hz), 0,87 (0,77) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 427 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₄H₃₀N₂O₅ · 1,00 H₂O: C, 64,85; H, 7,26; N, 6,30. Nalezeno: C, 64,82; H, 7,39; N, 6,46.

40

Příklad 147

45 *trans,trans*-1-(N-Methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(2,4-dimethoxyfenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,4-dimethoxybenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃-CD₃OD) (minoritní rotamer) δ 7,61 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 3 Hz), 3,90 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,70 – 2,90 (8H, m), 2,85 (3H, s), 1,50 (2H, sept, J = 7 Hz), 0,87 (0,77) (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 471 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₄N₂O₆ · 0,75 H₂O: C, 64,51; H, 7,39; N, 5,79. Nalezeno: C, 64,65; H, 7,07; N, 5,75.

50

Příklad 148

trans,trans-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuran-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,3-dihydrobenzofuran-5-karboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8 Hz), 4,56 (2H, t, J = 7 Hz), 3,78 (3H, s), 3,62 (1H, m), 3,50 – 3,25 (4H, m), 3,17 (2H, t, J = 7 Hz), 3,15 – 2,90 (5H, m), 2,79 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (3H, m), 1,26 (3H, m), 1,08 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,81 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 509 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₅ · 0,25 H₂O: C, 70,22; H, 7,95; N, 5,46. Nalezeno: C, 70,21; H, 7,92; N, 5,36.

Příklad 149

trans,trans-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-methoxyfenyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 4-methoxybenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8 Hz), 6,87 (4H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,63 (1H, m), 3,50 – 3,20 (4H, m), 3,15 – 2,90 (5H, m), 2,78 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (3H, m), 1,27 (3H, m), 1,09 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,81 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 497 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₀N₂O₅: C, 70,13; H, 8,12; N, 5,64. Nalezeno: C, 69,78; H, 8,10; N, 5,54.

Příklad 150

trans,trans-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 3,4-difluorbenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (1H, m), 7,30 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 – 7,00 (2H, m), 6,87 (2H, d, J = 8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,79 (1H, m), 3,62 (1H, m), 3,50 – 3,30 (3H, m), 3,23 (1H, m), 3,15 – 2,90 (4H, m), 2,78 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (2H, m), 1,27 (4H, m), 1,08 (2H, m), 0,85 (3H, t, J = 7 Hz), 0,80 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 503 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₆F₂N₂O₄ · 1 H₂O: C, 64,60; H, 7,36; N, 5,38. Nalezeno: C, 64,59; H, 7,20; N, 5,35.

Příklad 151

trans,trans-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(2,4-dimethoxyfenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,4-dimethoxybenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 5,35 (1H, d, J = 8 Hz), 4,20 (3H, m), 4,10 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,75 (3H, m), 3,17 (2H, hep, J = 7 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7 Hz), 1,30 (4H, m), 1,07 (4H, m), 0,87

(3H, t, J = 7 Hz), 0,80 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 527 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₂N₂O₆ · 1,30 TFA: C, 58,02; H, 6,47; N, 4,15. Nalezeno: C, 57,92; H, 6,43; N, 4,07.

5 Příklad 152

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-fenyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethylbenzoylacetát. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 – 7,25 (5H, m), 7,04 (1H, d, J = 3 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8 Hz), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 3,85 (1H, d, J = 8 Hz), 3,64 (1H, m), 3,42 (3H, m), 3,27 (2H, m), 3,20 – 2,90 (5H, m), 2,81 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (2H, m), 1,27 (4H, m), 1,05 (2H, m), 0,85 (3H, t, J = 7 Hz), 0,80 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 481 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₅: C, 69,98; H, 7,55; N, 5,83. Nalezeno: C, 69,69; H, 7,63; N, 5,71.

20 Příklad 153

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-fenyl-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuran-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethylbenzoylacetát a piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,3-dihydrobenzofuran-5-karboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (2H, m), 7,40 (4H, m), 7,13 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10 Hz), 4,56 (2H, t, J = 8 Hz), 4,18 (1H, d, J = 14 Hz), 4,07 (2H, m), 3,79 (2H, m), 3,48 (1H, d, J = 14 Hz), 3,35 (1H, m), 3,28 (3H, m), 2,95 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,28 (4H, m), 1,10 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 479 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₄ · 1,10 TFA: C, 62,04; H, 6,52; N, 4,64. Nalezeno: C, 61,89; H, 6,44; N, 4,57.

35 Příklad 154

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-*t*-butylfenyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuran-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit *tert*-butylbenzoylacetát, připravený způsobem, který popsal Krapcho et al., Org. Syn. 47:20 (1967), z 4-*t*-butylacetofenonu, a piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,3-dihydrobenzofuran-5-karboxaldehyd. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 – 7,30 (6H, m), 6,90 (1H, m), 4,50 (2H, m), 3,95 (1H, m), 3,85 – 2,95 (11H, m), 2,90 (1H, d, J = 14 Hz), 1,58 (2H, m), 1,50 (7H, m), 1,41 (6H, s), 1,10 (2H, m), 1,00 (3H, t, J = 7 Hz), 0,90 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 535 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₄₆N₂O₄ · 0,25 H₂O: C, 73,50; H, 8,69; N, 5,19. Nalezeno: C, 73,57; H, 8,58; N, 5,14.

Příklad 155

5 *trans,trans*-2-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-fluorfenyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 4-fluorbenzaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (3H, t, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 3,83 (1H, m), 3,8 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,47 (3H, m), 3,30 – 2,90 (5H, m), 2,82 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (2H, m), 1,28 (4H, m), 1,08 (2H, m), 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 0,82 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 485 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₇FN₂O₄: C, 69,40; H, 7,70; N, 5,78. Nalezeno: C, 69,03; H, 8,00; N, 5,74.

15

Příklad 156

20 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-furyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit β-oxo-3-furanpropionát. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 3 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8 Hz), 6,42 (1H, s), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 3,90 (1H, m), 3,70 – 3,25 (5H, m), 3,20 – 2,90 (4H, m), 2,85 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (2H, m), 1,40 – 1,05 (6H, m), 0,90 (6H, m). MS (DCI/NH₃) m/e 471 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₄N₂O₆: C, 66,36; H, 7,28; N, 5,95. Nalezeno: C, 66,09; H, 7,24; N, 5,87.

30 Příklad 157

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(izopropyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethylizobutyrylacetát. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (1H, d, J = 2 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8 Hz), 5,92 (2H, s), 3,75 (1H, d, J = 14 Hz), 3,66 (1H, q, J = 7 Hz), 3,42 (3H, m), 3,25 (3H, m), 3,11 (2H, m), 2,83 (1H, t, J = 7 Hz), 1,88 (1H, m), 1,55 (4H, m), 1,32 (4H, m), 0,92 (12H, m). MS (DCI/NH₃) m/e 447 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₃₈N₂O₅ · 0,50 H₂O: C, 65,91; H, 8,63; N, 6,15. Nalezeno: C, 66,07; H, 8,10; N, 6,03.

Příklad 158

45 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-*t*-butylfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethyl-4-*terc*-butylbenzoylacetát, připravený postupem, který popsal Krapcho et al., Org. Syn. 47: 20 (1967), z 4-*t*-butylacetofenonu. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (4H, d, J = 3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8 Hz, 3 Hz), 6,74 (1H, d, J = 9 Hz), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 3,77 (1H, d, J = 14 Hz), 3,65 – 3,25 (5H, m), 3,15 – 2,85 (4H, m), 2,73 (1H, d, J = 14 Hz), 1,45 (2H, m), 1,29 (13H, s), 1,00 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 7 Hz), 0,76 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 537 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₄₄N₂O₅: C, 71,61; H, 8,26; N, 5,22. Nalezeno: C, 71,43; H, 8,09; N, 5,11.

55

Příklad 159

5 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-*t*-butylfenyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuran-5-karboxaldehyd)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethylizobutyrylacétát a piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,3-dihydrobenzofuran-5-karboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8 Hz), 4,68 (2H, t, J = 8 Hz), 4,48 (1H, s), 3,19 (3H, m), 3,80 (3H, m), 3,48 (2H, m), 3,3 (5H, m), 2,41 (1H, m), 1,65 (4H, m), 1,44 (4H, m), 1,21 (3H, d, J = 5 Hz), 1,17 (3H, d, J = 5 Hz), 1,05 (6H, m). MS (DCI/NH₃) m/e 445 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₄₀N₂O₄ · 1,2 TFA: C, 58,67; H, 7,14; N, 4,82 Nalezeno: C, 58,54; H, 7,25; N, 4,74.

15

Příklad 160

20 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(anti-4-methoxycyklohexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 160A

25 *syn* a *anti* Ethyl 4-methoxycyklohexanoacetát

25

syn, *anti*-4-Methoxycyklohexanokarboxylová kyselina (5,00 g, 31,6 mmol) a karbonyldiimidazol (6,15 g, 37,9 mmol, 1,2 ekv.) byly míchány v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) po dobu 6 h při teplotě místnosti. Současně byl v bezvodém tetrahydrofuranu (75 ml) míchán chlorid hořečnatý (3,01 g, 31,6 mmol) a draselná sůl ethylmalonátu (7,52 g, 44,2 mmol, 1,4 ekv.) po dobu 6 h při 30 50 °C. Směs byla ochlazená na teplotu místnosti a byla k ní přidána směs imidazol-kyselina. Reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a zbytek byl vyjmut do směsi chloroform/voda. Organická fáze byla promyta 5% bisulfátem draselným, vodou a solankou, vysušena síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na 175 g silikagelu s elucí 20% ethylacetátem v hexanech. Byly získány čisté frakce *syn* a *anti* methoxycyklohexyl β-ketoesterů. Rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a byl získán *trans*-4-methoxycyklohexyl β-ketoester (914 mg) jako bezbarvý olej a *cis*-4-methoxycyklohexyl β-ketoester (1,07 g) jako bezbarvý olej.

40

Příklad 160B

45 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(anti-4-methoxycyklohexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byla použita *anti*-sloučenina, vzniklá podle příkladu 160A. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (1H, d, J = 2 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8 Hz), 5,92 (2H, s), 3,69 (2H, m), 3,50 – 3,27 (5H, m), 3,26 (3H, s), 3,25 – 3,00 (3H, m), 2,88 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,62 (7H, m), 1,33 (9H, m), 0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 517 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₄N₂O₆ · 0,50 H₂O: C, 66,26; H, 8,63; N, 5,33. Nalezeno: C, 66,27; H, 8,50; N, 5,13.

50

Příklad 161

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(syn-4-methoxycyklohexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byla použita syn-sloučenina, vzniklá podle příkladu 160A. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,84 (1H, d, J = 2 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 6 Hz, 2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8 Hz), 5,92 (2H, s), 3,65 (2H, m), 3,42 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,30 – 3,00 (6H, m), 2,82 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,52 (6H, m), 1,33 (4H, m), 1,20 – 1,00 (4H, m), 0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 517 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₄N₂O₆ · 0,30 H₂O: C, 66,72; H, 8,61; N, 5,37. Nalezeno: C, 66,76; H, 8,65; N, 5,28.

15 Příklad 162

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2,4-di(5-benzo-2,3-dihydrofuran-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 162A

5-Acetyl-2,3-dihydrobenzofuran

25 K roztoku acetylchloridu (1,64 ml, 23,0 mmol, 1,3 ekv.) v methylenchloridu (30 ml) o teplotě 0 °C byl přidán chlorid cíničitý (2,49 ml, 21,3 mmol, 1,2 ekv.), přičemž byla teplota udržována pod 5 °C. Roztok byl míchán 15 min při 0 °C a pak byl po kapkách za udržování teploty pod 8 °C přidán roztok 2,3-dihydrofuran (2,00 ml, 17,7 mmol) v methylenchloridu (5 ml). Tmavě červený roztok byl míchán 1 h při 2 °C a pak nalit do 50 ml ledová voda. Směs byla míchána dalších 30 min a pak byly odděleny fáze. Organická vrstva byla promyta vodou a vodným bikarbonátem sodným, vysušena nad síranem hořečnatým, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na 150 g silikagelu s elucí směsí 18% ethylacetátu v hexanech. Rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a byla získána titulní sloučenina (2,68 g, 93 %) jako žlutá pevná látka.

35

Příklad 162B

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2,4-di(5-benzo-2,3-dihydrofuran-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byla použita sloučenina vzniklá podle příkladu 162A a piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,3-dihydrobenzofuran-5-karboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,06 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 6 Hz), 5,40 (1H, d, J = 9 Hz), 4,58 (4H, q, J = 7 Hz), 4,16 (1H, d, J = 14 Hz), 4,09 (2H, m), 3,82 (2H, m), 3,57 (1H, d, J = 14 Hz), 3,38 (1H, m), 3,30 – 3,05 (6H, m), 2,95 (2H, q, J = 6 Hz), 1,50 (2H, m), 1,30 (4H, m), 1,15 (2H, m), 0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 0,83 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 521 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₄₀N₂O₅ · 1,25 TFA: C, 60,67; H, 6,27; N, 4,22. Nalezeno: C, 60,49; H, 6,18; N, 4,13.

50

Příklad 163

5 *trans,trans*-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-furyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydro-furanyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit β -oxo-3-furanpropionát a piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 2,3-dihydro-benzofuran-5-karboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,16 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8 Hz), 6,41 (1H, m), 4,57 (2H, t, J = 7 Hz), 3,95 (1H, d, J = 8 Hz), 3,63 (1H, m), 3,55 (1H, d, J = 14), 3,50 – 3,25 (4H, m), 3,18 (2H, t, J = 6 Hz), 3,15 – 2,95 (3H, m), 2,87 (1H, d, J = 14 Hz), 1,45 (4H, m), 1,35 – 1,10 (4H, m), 0,85 (6H, m). MS (DCI/NH₃) m/e 469 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₆N₂O₅ · 0,25 H₂O: C, 68,55; H, 7,78; N, 5,92. Nalezeno: C, 68,62; H, 7,68; N, 5,82.

15

Příklad 164

20 *trans,trans*-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3-fluorfenyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 3-fluorbenzenkarboxaldehydem. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (2H, m), 6,91 (1H, m), 6,86 (2H, d, J = 8 Hz), 3,79 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,68 (1H, m), 3,55 – 3,37 (3H, m), 3,29 (1H, m), 3,15 – 2,90 (5H, m), 2,78 (1H, d, J = 14 Hz), 1,43 (2H, m), 1,25 (4H, m), 1,07 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,80 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 485 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₇FN₂O₄ · 0,25 H₂O: C, 68,76; H, 7,73; N, 5,73. Nalezeno: C, 68,87; H, 7,69; N, 5,67.

30

Příklad 165

35 *trans,trans*-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3-pyridyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž piperonal v příkladu 49A byl nahrazen 3-pyridinkarboxaldehyd. Nitrostyren byl připraven způsobem, který popsal Bourguignon, et al., Can. J. Chem. 63:2354 (1985). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (1H, bs), 8,73 (1H, bd, J = 9 Hz), 8,62 (1H, bd, J = 7 Hz), 7,78 (1H, bdd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,38 (2H, d, J = 10 Hz), 6,90 (2H, d, J = 10 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12 Hz), 3,95 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,79 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 18 Hz), 3,50 – 3,30 (3H, m), 3,25 – 2,90 (6H, m), 1,47 (2H, m), 1,31 (4H, m), 1,20 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 0,83 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 468 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₇N₃O₄ · 1,65 TFA: C, 55,50; H, 5,94; N, 6,41. Nalezeno: C, 55,53; H, 5,90; N, 6,27.

45

Příklad 166

50 *trans,trans*-1-(*N,N*-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(2-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethyl-2-fluorbenzoylacetát. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (1H, dt, J = 7 Hz, 3 Hz), 7,25 (1H, m), 7,13 (1H, dt, J = 7 Hz, 3 Hz), 7,02 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 7 Hz, 3 Hz),

6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 4,25 (1H, d, J = 9 Hz), 3,68 (1H, m), 3,42 (3H, m), 3,39 (1H, m), 3,20 – 2,95 (4H, m), 2,91 (1H, d, J = 14 Hz), 1,45 (3H, m), 1,26 (3H, m), 1,08 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,81 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 499 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₅FN₂O₅ · 0,25 H₂O: C, 66,85; H, 7,11; N, 5,57. Nalezeno: C, 66,51; H, 6,67; N, 5,18.

Příklad 167

10 *trans,trans*-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v příkladu 49B byl použit ethyl-3-fluorbenzoylacetát. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 7 Hz), 7,15 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 2 Hz), 6,95 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8 Hz), 5,93 (1H, d, J = 4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 3,94 (1H, d, J = 14 Hz), 3,63 (1H, m), 3,42 (3H, m), 3,35 – 2,95 (5H, m), 2,87 (1H, d, J = 14 Hz), 1,44 (3H, m), 1,27 (3H, m), 1,10 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 0,81 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 499 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₅FN₂O₅: C, 67,45; H, 7,08; N, 5,62. Nalezeno: C, 67,32; H, 7,05; N, 5,40.

Příklad 168

25 *trans,trans*-1-(4-N,N-Dibutylaminofenyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

4-Nitro-1-fluorbenzen, ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylát (sloučenina vzniklá podle příkladu 6A) a diizopropylethylamin se zahřívají v dioxanu za vzniku ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-nitrofenyl)pyrrolidin-3-karboxylátu. Nitrosloučenína se hydrogenuje na odpovídající aminofenylsloučeninu. Aminofenylsloučenina se nechá reagovat s butyraldehydem a kyanoborohydridem sodným způsobem, který popsal Borch, J. Am. Chem. Soc. 93: 2897 (1971), a získá se odpovídající N,N-dibutylaminofenylsloučenina. Hydrolyzou hydroxidem sodným způsobem podle příkladu 1D se získá titulní sloučenina.

Příklad 169

40 *trans,trans*-1-(2-N,N-Dibutylaminopyrimidin-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

2-(Dibutylamino)-4-chlorpyrimidin se připraví z 2,4-dichlorpyrimidinu způsobem, který popsal Gershon, J. Heterocyclic Chem. 24: 205 (1987), a nechá se reagovat s ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylátem (sloučenina vzniklá podle příkladu 6A) a diizopropylethylaminem za zahřívání v dioxanu za vzniku ethylesterového mezi-
 45 produktu, který se hydrolyzuje hydroxidem sodným způsobem podle příkladu 1D na titulní sloučeninu.

Příklad 170–266

Postupy popsány v příkladech 1, 4, 5, 7, 8 a 9 a na schématu X mohou být připraveny tyto sloučeniny.

55

příklad	Název
170	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(izopropylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
171	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(ethylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
172	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(1-methylpropylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
173	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(fenylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
174	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(piperidinylkarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
175	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(1-(propylaminokarbonyl)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
176	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(α -(propylaminokarbonyl)benzyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
177	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(bis-(propylaminokarbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
178	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(propylaminokarbonyl)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
179	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminosulfonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
180	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-fenethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
181	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(pentanoylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
182	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(benzoylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
183	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(hexyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
184	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-hexynyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
185	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propoxymethylkarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
186	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(fenylacetyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
187	<i>trans,trans</i> -2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(anilinylnylkarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

- 188 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-acetylaminoethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 189 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-fenoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 190 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-benzodioxanylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 191 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-tetrahydrofuranylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 192 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(propylaminokarbonylamino)ethenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 193 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(propylaminokarbonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 194 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3-oxohex-1-enyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 195 *trans,trans*-2-(2,4-dimethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 196 *trans,trans*-2-(2-karboxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 197 *trans,trans*-2-(2-Aminokarbonyl-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 198 *trans,trans*-2-(2-methansulfonamido-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 199 *trans,trans*-2-(2-aminokarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 200 *trans,trans*-2-(2-methoxyethoxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 201 *trans,trans*-2-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 202 *trans,trans*-2-(4-methoxy-2-tetrazolylmethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 203 *trans,trans*-2-(2-allyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 204 *trans,trans* 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 205 *trans,trans* 2,4-bis(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

- 206 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 207 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-butylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 208 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(4-methoxyfenyl)aminokarbonyl)-3-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 209 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-fenylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 210 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-allylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 211 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 212 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-izobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 213 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-cyklopentylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 214 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(2-methoxyethyl)aminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 215 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-butoxyethylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 216 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 217 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 218 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-izopropylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 219 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-ethylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 220 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(1-methylpropyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 221 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-fenylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 222 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonyl)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 223 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(α -(N-methyl-N-propylaminokarbonyl)benzyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

- 224 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 225 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-butylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 226 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-(4-methoxyfenyl)aminokarbonyl)-3-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 227 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-fenylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 228 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-allylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 229 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-izobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 230 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-cyklopentylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 231 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-methoxyethylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 232 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-butoxyethylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 233 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 234 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 235 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-izopropylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 236 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-diethylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 237 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-(1-methylpropyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 238 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-fenylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 239 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-propylaminokarbonyl)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 240 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(α -(N-ethyl-N-propylaminokarbonyl)benzyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 241 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-izobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

- 242 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-cyklohexylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 243 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dipropylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 244 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(izobutyloxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 245 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(butylsulfonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 246 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(izopropylsulfonylaminoethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 247 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(ethoxymethylkarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 248 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-ethylbutyrylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 249 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 250 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(1R)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonyl)butyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 251 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(1S)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonyl)butyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 252 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3-izopropoxypropyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 253 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(5-methylhexyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 254 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(5-methyl-2-hexenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 255 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(5-methyl-4-hexenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 256 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3,5-dimethyl-2-hexenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 257 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-izobutyrylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 258 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(2,2-dimethylpropyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 259 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

- 260 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-benzylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 261 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-indanyl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 262 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 263 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1-methylindol-5-yl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 264 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(2-naftyl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 265 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,2-dimethoxy-4-fenyl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 266 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1-methoxy-3-fenyl)-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina.

Příklad 267–288

- 5 Postupy popsanými v příkladu 1 a na schématu II mohou být připraveny tyto sloučeniny.

- 267 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 268 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(aminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 269 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-fluorbenzyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 270 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-ethoxyethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 271 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 272 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 273 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2-pyridyl)ethyl]piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 274 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(morfolin-4-ylkarbonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 275 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(butylaminokarbonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;

- 276 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-methoxyfenylaminokarbonyl)-3-piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 277 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-acetyl-piperidin-3-karboxylová kyselina;
- 278 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-furoyl)piperidin-3-karboxylová kyselina;
- 279 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(fenylaminokarbonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 280 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(allylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 281 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*n*-butylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 282 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N*-*n*-butyl-*N*-methylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 283 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(pyrrolidin-1-ylkarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 284 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(izobutylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 285 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(cyklopentylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 286 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(morfolin-4-ylaminokarbonylmethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 287 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-fenoxyethyl)piperidin-4-karboxylová kyselina;
- 288 *trans,trans*-3-(4-methoxyfenyl)-5-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(methoxyethylaminokarbonyl)piperidin-4-karboxylová kyselina.

Příklad 289

- 5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-dibutylaminofenyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

4-Nitrofluorbenzen, ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát (příklad 6A) a di-izopropyl ethylamin se zahřívají v dioxanu za vzniku ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(4-nitrofenyl)pyrrolidin-3-karboxylátu. Nitrosloučenina se hydrogenuje na odpovídající aminofenylsloučeninu. Ta se nechá reagovat s butyraldehydem a kyanborohydridem sodným způsobem, který popsal Borch (J. Am. Chem. Soc., 93, 2897, 1971), a získá se odpovídající *N,N*-dibutylaminofenylsloučenina, která se hydrolyzuje hydroxidem sodným způsobem podle příkladu 1D a poskytne titulní sloučeninu.

15

Příklad 290

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-dibutylaminopyrimidin-4-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

2-(Dibutylamino)-4-chlorpyrimidin se připraví z 2-4-dichlorpyrimidinu způsobem, který popsal Gershon (J. Heterocyclic Chem. 24, 205, 1987). Tato sloučenina se spolu s ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátem (příklad 6A) a di-izopropylethylaminem zahřívá v dioxanu za vzniku ethylesterového meziprojektu, který se hydrolyzuje hydroxidem sodným způsobem podle příkladu 1D a poskytne titulní sloučeninu.

Příklad 291

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-butyl-N-fenylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena obecným postupem podle příkladu 1. ¹H NMR (CD₃OD): δ 0,87 (t, 3H, J = 8); 1,2 – 1,35 (m, 2H); 1,35 – 1,5 (m, 2H); 2,78 (m, 2H); 3,10 (t, 1H, J = 9); 3,26 (d, 1H, J = 15); 3,44 (dd, 1H, J = 5,10); 3,5 – 3,7 (m, 3H); 3,77 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 5,93 (s, 2H); 6,7 – 6,9 (m, 4H); 7,0 – 7,2 (m, 5H); 7,4 (m, 3H). MS (DCI/NH₃): m/e 531 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₄N₂O₆: C, 70,17; H, 6,46; N, 5,28. Nalezeno: C, 70,36; H, 6,52; N, 4,99.

Příklad 292

Sodná sůl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylátu

Příklad 292A

Ethyl-3-(4-methoxyfenyl)-3-oxopropionát

Reakce byly prováděny současně v reaktorech o objemu 65 a 35 l, které sdílejí společný refluxní systém. V obou byla udržována dusíková atmosféra. Do reaktorů bylo při teplotě místnosti předloženo 4,0 kg (100 mol) 60% hydridu sodného v minerálním oleji a 32 l toluenu. Směs byla 5 min míchána a ponechána se usadit. Bylo odsáto 20 l toluenového roztoku. Pak bylo přidáno 28 l toluenu, směs byla 5 min míchána, ponechána usadit a bylo odsáto 28 l toluenového roztoku. Poté bylo přidáno 68 l toluenu a 8,4 l (69,7 mol) diethylkarbonátu. Bylo zapnuto míchání a do plášťů reaktorů byl uváděn Syltherm (Note 4). Během 20 min byl přidán roztok 5,0 kg (33,3 mol) 4-methoxyacetofenonu v 12 l toluenu. Po ukončení přidávek byla teplota plášťů snížena na 10 °C a v míchání se pokračovalo 16 h. Stejnou rychlostí, jaká byla předtím použita pro roztok acetofenonu, byl přidáván roztok 6,7 l (117 mol) ledové kyseliny octové ve 23 l deionizované vody. Po ukončení přidávku bylo zastaveno míchání a rozděleny vrstvy. Vodná vrstva byla promyta jednou 13 l toluenu. Spojené organické vrstvy byly promyty dvakrát vždy 6,7 l 7% (w:w) vodného bikarbonátu sodného. Toluenový roztok byl promyt jednou 6,7 l 23% (w:w) vodného chloridu sodného. Organický roztok byl vysušen nad 10 kg síranu sodného, zfiltrován a odpařením rozpouštědla v rotační odparce byl získán požadovaný produkt.

Příklad 292B

3,4-Methylendioxy-1-(2-nitroethenyl)benzen

5

V kryogenním reaktoru o objemu 45 l s profilovým kotvovým míchadlem bylo rozpuštěno 5,537 kg (36,9 mol) piperonalu v 9 l methanolu a 2,252 kg (36,9 mol) nitromethanu při 15–20 °C. Teplota pláště byla nastavena na –5 °C a reakční roztok byl ochlazen na +3,5 °C. Byl přičerpán roztok 3,10 kg (38,8 mol) 50% (w:w) vodného hydroxidu sodného o teplotě 21 °C, zředěný 3,7 l vody. Reakční teplota byla udržována mezi 10–15 °C. Po ukončení přídatku byla teplota pláště znovu upravena na 1 °C v míchání se pokračovalo 30 min. Byla přidána směs 7 kg ledu v 19 l vody pro rozpuštění většiny pevného podílu. Reakční směs byla přefiltrována přes plátno a pak přes filtr 27R10SV Honeycomb. Zfiltrovaný roztok byl odměřen do směsi 7,4 l koncentrované kyseliny chlorovodíkové v 11,1 l deionizované vody o teplotě 21 °C. Konečná reakční teplota byla 26 °C. Vzniklý produkt byl odstředěn a promýván a promýván, dokud pH filtrátu nestouplo na alespoň 6 (indikačním papírkem). Surový produkt byl rozpuštěn v 92 l dichlormethanu a byly rozděleny vrstvy. Vodná vrstva byla promyta jednou 8 l dichlormethanu. Spojené organické podíly byly vysušeny nad 1,32 kg síranu hořečnatého a zfiltrvány přes papír Whatman #1. Objem byl snížen na 20 % a roztok byl ochlazen na 4 °C. Filtrací přes papír Whatman #1 a následným sušením při okolní teplotě ve vakuu s únikem vzduchu bylo získáno 1,584 kg (22 %) prvního podílu. Zkoncentrováním MLS na 25 % a podobným ochlazením, filtrací a sušením bylo získáno 0,262 kg (4 %) druhého podílu. Žlutý produkt stáním na světle a vzduchu tmaví.

25 Příklad 292C

Ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4-nitrobutanoát

Do míchaného reaktoru o objemu 45 l bylo při teplotě místnosti předloženo 5,819 kg (30,1 mol) 3,4-methylendioxy-1-(2-nitroethenyl)benzenu a 24 l ethylacetátu. Byl přidán roztok 5,355 kg (24,1 mol) ethyl-3-(4-methoxyfenyl)-3-oxopropionátu v 16 l ethylacetátu. V průběhu 2,5 h bylo ve čtyřech stejných dílech přidáno 280 g (275 ml, 1,84 mol) 1,8-diaza-bicyklo[5,4,0]undec-7-enu. Reakční směs byla zfiltrována přes dicalite a vzniklý filtrát byl použit v dalším stupni bez dalšího čištění.

35

Příklad 292D

Ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-4,5-dihydro-3H-pyrrol-3-karboxylát

40

Produkt z příkladu 292C (1316 ml roztoku tvořeného 300 g ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)-3-(3,4-methylendioxyfenyl)-4-nitrobutanoátu v ethylacetátu) byl přidán do skleněného reaktoru obsahujícího RaNi # 28 (300 g). Reakční směs byla 18 h třepána v prostředí 4 atm vodíku (405,3 kPa) při teplotě místnosti a přefiltrována přes millipore nylon 0,20 micron 47 mm.

45

Filtrát byl zkoncentrován na 1,4 kg temného roztoku a přečištěna chromatografií s normálními fázemi na silikagelu s elucí směsí 85:15 hexany:ethylacetát. Čisté frakce byly spojeny a zkoncentrovány (výše uvedeným způsobem) do vzniku krystalů. Roztok byl ochlazen na 0 °C a zfiltrován. Pevná látka byla promyta 2 l směsí 85:15 hexan:ethylacetát (0 °C). Pevný podíl byl vysušen ve vakuu při 50 °C do konstantní hmotnosti 193,4 g (výtěžek 21 %, teplota tání 80–81 °C) titulní sloučeniny. Dalších 200 g (výtěžek 23 %) produktu bylo získáno z matečných louhů.

50

Příklad 292E

Ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin 3-karboxylát

5

Do baňky o objemu 12 l, vybavené magnetickým mícháním, kapací nálevkou, teplotní sondou a přívodem dusíku bylo předloženo 0,460 kg ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-methylendioxyfenyl)-4,5-dihydro-3H-pyrrole-3-karboxylátu (1,25 mol). Reakční nádoba byla odplyněna dusíkem. Bylo přidáno 3,7 l absolutního ethanolu a 1,12 l THF. Pak bylo přidáno 31 mg bromkresolové zeleně a 94,26 g kyanborohydridu sodného (1,5 mol). Poté byl přidán roztok obsahující 400 ml absolutního ethanolu a 200 ml 12 M HCl. Po ukončení přidavku byla reakční směs míchána 30 min. Po spotřebování výchozí látky bylo přidáno 0,5 l 7% vodného NaHCO₃. Reakční směs byla zkoncentrována a zředěna 5 l ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta dvakrát 2 l 7% vodného NaHCO₃ a jednou 2,5 l 23% vodného NaCl, zbytek byl vysušen nad 15 190 g MgSO₄, zfiltrován a zkoncentrován a poskytl 447 g titulní sloučeniny jako hustého žlutého oleje.

Příklad 292F

20

Ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin 3-karboxylát

25

Do baňky o objemu 22 l, vybavené visutým mícháním, přívodem dusíku a chladičem, byl předložen ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-methylendioxyfenyl)pyrrolidin-3-karboxylát (2,223 kg, 6,02 mol). Reakční nádoba byla odplyněna dusíkem. Bylo přidáno 13,2 l acetonitrilu, 3,66 l diizopropylethylaminu (2,71 kg, 20,9 mol) a 1,567 kg dibutylamidomethylbromidu (6,26 mol). Směs byla refluxována po dobu 17 h při 78 °C. Po vymizení výchozí látky byla směs zkoncentrována do vzniku krystalů. Pevný podíl byl odfiltrován a promyt 4 l ethylacetátu (0 °C). V koncentrování filtrátu se pokračovalo výše uvedeným způsobem do odstranění těkavého podílu. Zbytek byl zředěn 40 l ethylacetátu a promyt 20 l deionizované vody. Organická vrstva byla promyta 8 l 23% vodného NaCl a vysušena nad 0,399 kg MgSO₄ a zfiltrována. Koncentrací výše uvedeným způsobem se získalo 3,112 kg (výtěžek 96 %) titulní sloučeniny jako tmavého oleje.

35

Příklad 292G

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin 3-karboxylát a příprava ethylesteru *trans,trans* 2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-dioxyfenyl)pyrrolidin-3-karboxylové kyseliny

40

Do reaktoru o objemu 35 l, vybaveného visutým mícháním, přívodem dusíku a chladičem bylo předloženo 3,112 kg ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-methylendioxyfenyl)pyrrolidin 3-karboxylátu (5,78 mol). Bylo přidáno 16,4 l absolutního ethanolu a reakční směs byla odplyněna dusíkem. Bylo přidáno 0,115 kg ethoxidu sodného (1,69 mol) a směs byla 1 h refluxována při 79 °C. Směs byla ochlazená na 15 °C a bylo přidáno 5 l 7,6 M roztoku NaOH (38,1 mol). Směs byla míchána 18 h při 15 °C. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl rozpuštěn v 15,8 l deionizované vody a extrahován 28 l etheru. Etherový roztok byl promyt 9,5 l deionizované vody. Vodný filtrát byl extrahován 3 l etheru. K vodné vrstvě bylo přidáno 0,340 l 12 M HCl. Vodná vrstva byla extrahována 24 l ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta 9 l 23% vodného NaCl, vysušena 0,298 kg MgSO₄, zfiltrována a zkoncentrována a poskytla 2,132 kg tmavého oleje. Olej byl triturován s 18 l ether. Nežádoucí pevný podíl byl odfiltrován a uschován pro pozdější použití. Zkoncentrováním matečných louhů bylo získáno 1,102 kg světlé pěny. Pěna byla rozpuštěna v 5,5 l ethylacetátu za zahřívání na 65 °C. Pomalu, tak, aby byl roztok udržován v refluxu, bylo přidáno 14 l hexanu. Reakční směs byla ochlazená na 10 °C a zfiltrována. Krystaly byly promyty

55

2 l etheru (0 °C) a vysušeny ve vakuu při 50 °C do konstantní hmotnosti, což poskytlo 0,846 kg (výtěžek 43 %, teplota tání 119–120 °C) surového produktu, který byl dále přečištěn chromatografií s normálním fázemi na silikagelu.

5

Příklad 292H

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát sodný

10

Do baňky o objemu 20 l byla předložena *trans,trans* 2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-methylen-dioxyfenyl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina (0,927 kg, 1,819 mol). Byl přidán roztok 0,0720 kg NaOH (1,80 mol), rozpuštěného v 4,65 l methanolu. Reakční směs byla zkoncentrována na olej. Byl přidán pentan (4 l) a roztok znovu zkoncentrován. Znovu byl přidán pentan (4 l) a zkoncentrováním tohoto roztoku byla získána světle hnědý pěna. Pěna byla vysušena ve vakuu při 50 °C do konstantní hmotnosti 0,937 kg (výtěžek 97 %) titulní sloučeniny.

15

20

Příklad 293

tran-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[dekahydroizochinolin-2-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) ukazuje směs izomerů. MS (DCI/NH₃) m/z 521. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₆N₂O₆ · 1,3 TFA: C, 58,54; H, 6,62; N, 4,19. Nalezeno: C, 58,34; H, 5,58; N, 4,00.

30

Příklad 294

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[3,3-dimethylpiperidinyl-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) indikuje přítomnost rotamerů. δ 0,84 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 1,35 – 1,6 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 8), 6,90 (dd, 1H, J = 1,8), 7,01 (d, 2H, J = 9), 7,03 (s, 1H), 7,47 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 495. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₄N₂O₆ · 1,4 TFA: C, 56,55; H, 5,45; N, 4,28. Nalezeno: C, 56,52; H, 5,83; N, 4,26.

40

Příklad 295

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-izobutoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak s náhradou methylaminu v příkladu 61B propylaminem a izobutyrylchloridu v příkladu 61C izobutylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn tritací směsí 1:1 diethylether/hexan. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována na produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, 3H, J = 7), 0,92 (m, 3H), 1,43 (h, 2H, J = 7 Hz), 1,7 – 1,9 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,7 – 3,9 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,82 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,30 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 527 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₆ · 0,5 H₂O: C, 65,03; H, 7,34; N, 5,23. Nalezeno: C, 65,13; H, 6,96; N, 4,95.

55

Příklad 296

5 *trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[1,2,3,4-tetrahydroizochinolin-2-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina*

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) indikuje přítomnost rotamerů. δ 2,97 (m, 2H), 4,68 (s, 3H), 5,97 (s, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 8), 6,9 – 7,0 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J = 2), 7,1 – 7,3 (m, 4H), 7,4 – 7,5 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/z 515.

Příklad 297

15 *trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-dimethylaminokarbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina*

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak s náhradou methylaminu v příkladu 61B propylaminem a izobutyrylchloridu v příkladu 61C dimethylkarbamoylchloridem. Surový produkt byl přečištěn preparativní HPLC (Vydac μ C18) s elucí 10–70 % gradientem CH₃CN v 0,1% TFA. Požadované frakce byly lyofilizovány a poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,70 (t, 3H, J = 7), 1,28 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 3,1 – 3,45 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,72 (m, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,87 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 498 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₅N₃O₆ · 1,25 TFA: C, 55,35; H, 5,71; N, 6,56. Nalezeno: C, 55,41; H, 5,71; N, 6,41.

Příklad 298

30 *trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-(4-nitrobenzensulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina*

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako žlutá pevná látka. t.t. 85–87 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,38 (sextet, J = 7,5 Hz, 2H), 2,20 – 2,29 (m, 1H), 2,57 – 2,66 (m, 1H), 2,82 – 3,15 (m, 4H), 3,22 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,49 – 3,57 (m, 1H), 3,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 612 (M+H)⁺.

Příklad 299

45 *trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina*

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 59–61 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 6 Hz, 3H), 1,26 – 1,32 (m, 4H), 1,43 (sextet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,67 – 1,76 (m, 2H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 2,70 – 3,08 (m, 7H), 3,15 – 3,32 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,52 – 3,57 (m, 1H), 3,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 561 (M+H)⁺.

Příklad 300

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-(4-trifluoromethoxybenzonsulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 122–124 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,75 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26 – 1,45 (m, 2H), 2,96 – 3,08 (m, 2H), 3,23 (bs, 2H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 3,52 (t, J = 10 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 9 Hz, 2H), 10 3,86 (s, 3H), 3,92 (t, J = 9 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 7,06 – 7,08 (m, 3H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 651 (M+H)⁺.

15 Příklad 301

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-(2-methyl-2-propensulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 69–71 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,93 (sextet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 (s, 3H), 2,25 – 2,35 (m, 1H), 2,68 – 2,77 (m, 1H), 2,85 – 3,28 (m, 7H), 3,40 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,52 – 3,68 (m, 2H), 3,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,92 (s, 1H), 5,07 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 25 6,74 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,82 – 6,89 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃), m/e 545 (M+H)⁺.

Příklad 302

30 *trans-trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2-ethylpiperidinyln-karbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) ukazuje směs izomerů. δ 0,75 (t, 3H, J = 7), 1,4 – 1,7 (m, 8H), 3,84 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,83 (d, 1H, J = 8), 6,91 (d, 1H, J = 8), 7,0 – 7,1 (m, 3H), 7,52 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 495. 35 Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₄N₂O₆ · 1,6 TFA: C, 55,35; H, 5,30; N, 4,14. Nalezeno: C, 55,26; H, 5,37; N, 4,01.

40 Příklad 303

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-(2-methyl-propansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 72–73 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,44 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,15 – 2,33 (m, 2H), 2,57 – 2,75 (m, 2H), 2,84 – 3,08 (m, 3H), 3,12 – 3,21 (m, 1H), 3,23 – 3,45 (m, 1H), 3,43 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,55 – 3,62 (m, 1H), 3,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, J = 9 Hz, 1H), 6,87 (d, 50 J = 9 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 547 (M+H)⁺.

Příklad 304

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-heptansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 58–59 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,23 – 1,36 (m, 8H), 1,94 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,71 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 2,70 – 3,09 (m, 7H), 3,13 – 3,32 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,52 – 3,58 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1 Hz, J = 7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 589 (M+H)⁺.

Příklad 305

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-ethyl-N-ethoxykarbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak s náhradou methylaminu v příkladu 61B ethylaminem a izobutyrylchloridu v příkladu 61C ethylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn preparativní HPLC (Vydac μC18) s elucí 10–70% gradientem CH₃CN v 0,1% TFA. Požadované frakce lyofilizací poskytly produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,90 (t, 3H, J = 7), 1,22 (m, 3H), 3,0 – 3,2 (m, 4H), 3,42 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 4,10 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,5 (br s, 1H), 5,97 (dd, 2H, J = 1,7 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,42 (d, 2H, J = 8 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 485 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₃₂N₂O₇ · 1,2 TFA: C, 54,90; H, 5,39; N, 4,51. Nalezeno: C, 55,01; H, 5,36; N, 4,56.

Příklad 306

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-hexansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina jako bílá pevná látka. t.t. 59–60 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,25 – 1,36 (m, 6H), 1,53 (sextet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,72 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,23 – 2,32 (m, 1H), 2,72 – 3,08 (m, 7H), 3,15 – 3,32 (m, 2H), 3,43 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,55 – 3,62 (m, 1H), 3,65 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃), m/e 575 (M+H)⁺.

Příklad 307

trans-trans-2-(4-Ethylfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladech 1 a 49, přičemž v postupu 49B byl použit 4-ethylbenzoylacetát (připravený metodou, kterou popsal Krapcho et al., Org. Syn. 47, 20 (1967), z výchozího 4'-ethylacetofenonu). NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8 & 3 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9 Hz), 5,94 (1H, d, J = 4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 3,77 (1H, d, J = 9 Hz), 3,60 (1H, m),

3,53 – 3,23 (5H, m), 3,13 – 2,90 (4H, m), 2,73 (1H, d, J = 14 Hz), 2,62 (2H, q, J = 9 Hz), 1,45 (2H, m), 1,40 – 1,10 (6H, m), 1,02 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7 Hz). m/e (DCI, NH₃) 509 (MH⁺) Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₅ C 70,84, H, 7,93, N 5,51. Nalezeno: C 70,80, H 7,85, N 5,25.

5

Příklad 308

10 *trans-trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2-chlor-ethoxy)karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak s náhradou methylaminu v příkladu 61B propylaminem a izobutyrylchloridu v příkladu 61C 2-chlorethylchlorformiátem. Surový produkt byl přečištěn triturací směsí 1:1 diethylether/hexan. Vzniklá pevná
15 látka byla rozpuštěna v CH₃CN a vodě a lyofilizována a poskytla produkt jako bílou pevnou látku. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,80 (t, 3H, J = 7), 1,22 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,1 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,5 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,18 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,82 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 7,30 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 533 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₃N₂O₇Cl: C, 60,84; H, 6,24; N, 5,26.
20 Nalezeno: C, 60,48; H, 6,04; N, 5,10.

Příklad 309

25 *trans-trans*-2-(2-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1, avšak s náhradou ethyl-4-methoxybenzoylacetátu v příkladu 1A 5-methoxy-3-oxopentanoátem. Titulní sloučenina je žlutá
30 pěna. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,91 (t, J = 7 Hz) a 0,95 (t, J = 7 Hz, celkem 6H), 1,28 – 1,41 (br m, 4H), 1,45 – 1,63 (br m, 4H), 2,00 – 2,20 (br m, 2H), 3,06 (br t, J = 9 Hz, 1H), 3,30 (s) a 3,20 – 3,68 (br m, celkem 11H), 3,72 – 4,10 (br m, 4H), 5,92 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,5 Hz, 1H); MS (FAB) m/e 463 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₅H₃₈N₂O₅·H₂O: C, 62,48; H, 8,39; N, 5,83. Nalezeno: C, 62,13; H, 8,15; N, 5,69.

35

Příklad 310

40 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-ethyl-N-*n*-pentan-sulfonylamino)ethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla titulní sloučenina připravena jako bílá pevná látka. t.t. 57–58 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,26 – 1,37 (m, 4H), 1,72 (kvintet, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 – 2,32 (m, 1H), 2,71 – 2,96 (m, 5H), 3,08 – 3,30 (m, 4H), 3,95 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,53 – 3,60 (m, 1H), 3,67 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,73 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (CDI/NH₃) m/e 547 (M+H)⁺.

45

Příklad 311

5 *trans-trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-dicyklohexylamino-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1,0 – 2,0 (m, 20H), 3,0 – 3,1 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8), 6,86 (dd, 1H, J = 2,8), 6,95 (d, 2H, J = 9), 7,04 (d, 1H, J = 2), 7,38 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 563.
10 Analýza: vypočteno pro C₃₃H₄₂N₂O₆ · 0,5 H₂O: C, 69,33; H, 7,58; N, 4,90. Nalezeno: C, 69,42; H, 7,29; N, 4,78.

Příklad 312

15

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-*tert*-butoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 61, avšak s náhradou vodného
20 methylaminu v příkladu 61B propylaminem a izobutyrylchloridu v příkladu 61C *diterc*-butyldi-karbonátem. NMR (CD₃OD, 300 MHz) indikuje přítomnost rotamerů δ 0,81 (t, 3H, J = 7), 1,2 – 1,5 (m, 11H), 3,78 (s, 3H), 5,92 (dd, 2H, J = 1,2), 6,74 (d, 1H, J = 8), 6,84 (dd, 1H, J = 2,8), 6,92 (d, 2H, J = 9), 6,99 (bd s, 1H), 7,35 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 527. Analýza: vypočteno
25 pro C₂₉H₃₈N₂O₇: C, 66,14; H, 7,27; N, 5,32. Nalezeno: C, 66,05; H, 7,36; N, 5,15.

Příklad 313

30 *trans-trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1 a 43, s použitím 4-methoxy-3-fluoracetofenonu místo 4-methoxyacetofenonu. t.t. 142–143 °C. NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,03 – 1,50 (m, 8H), 2,82 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90 – 3,13 (m, 4H), 3,20 – 3,50 (m, 3H), 3,39 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,55 – 3,65 (m, 1H), 3,82 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,91 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 – 6,91 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H). Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₇N₂O₆F: C, 65,89; H, 7,06; N, 5,30. Nalezeno: C, 65,82; H, 7,13; N, 5,29.

40

Příklad 314

45 *trans,trans*-2-(Propyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-pentansulfonylamino)-ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 314A

Propil pentansulfonamid

50

Pentansulfonylchlorid (687 mg, 4,03 mmol) byl rozpuštěn v 5 ml CH₂Cl₂ a přidán v dusíkové atmosféře do ledem chlazeného roztoku *n*-propylaminu (0,40 ml, 4,82 mmol) a ethyldiizopropylaminu (0,85 ml, 4,88 mmol) v 5 ml CH₂Cl₂. Reakční směs byla míchána 30 min při 0 °C a pak 4 h při 25 °C. Roztok byl rozdělen mezi 20 ml 1,0 M vodného NaHSO₄ a 25 ml CH₂Cl₂. Organická fáze byla promyta postupně 25 ml H₂O a 25 ml solanky, pak vysušena (Na₂SO₄), zfiltró-
55

vána a zkoncentrována ve vakuu na 739 mg (3,83 mmol, 95 %) titulní sloučeniny jako bílé pevné látky. TLC (25% EtOAc–hexan) R_f 0,23; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,97 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,28 – 1,50 (br m, 4H), 1,52 – 1,68 (m, 2H), 1,75 – 1,90 (br m, 2H), 2,98 – 3,06 (m, 2H), 3,08 (q, $J = 6$ Hz, 2H), 4,10 – 4,23 (br m, 1H); MS (DCI/NH_3) m/e 211 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

5

Příklad 314B

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-bromomethyl)-2-propylpyrrolidin-3-karboxylát

10

Titulní sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 61A s náhradou pyrrolidinové směsi sloučeninou podle příkladu 94B.

15 Příklad 314C

Ethyl *trans,trans*-2-(propyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(*N*-propylpentansulfonylamino)-ethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

20 K roztoku sloučeniny vzniklé podle příkladu 314A (6,6 mg, 34 μmol) v 0,1 ml DMF byl přidán hydrid sodný (2 mg, 60% disperze v oleji, 1,2 mg NaH, 50 μmol). Vzniklá směs byla míchána 15 min při teplotě místnosti, pak byl přidán roztok sloučeniny podle příkladu 189B (9,0 mg, 22 μmol) v 0,1 ml DMF a pak 0,5 mg tetra-*n*-butylamoniumjodidu. Reakční směs byla uzavřena pod argonem a míchána přes noc při 60 °C. Pak byla reakční směs zkoncentrována za vysokého
25 vakua a zbytek byl rozdělen mezi 2 ml nasyceného vodného NaHCO_3 , 1 ml vody a 5 ml EtOAc. Organická fáze byla promyta 1 ml solanky, vysušena průchodem vrstvou Na_2SO_4 a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu na olej. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní TLC (silika-gel, 8 x 20 cm, tloušťka 0,25 mm, eluce směsí 20% EtOAc–hexan) a poskytl 8,4 mg (73%) titulní
30 sloučeniny ve formě vosku.

30

Příklad 314D

35 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(propyl)-1-(2-(*N*-propylpentansulfonylamino)-ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 71C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,88 – 1,00 (m, 9H), 1,20 – 1,55 (br m, 6H), 1,55 – 1,68 (m, 3H), 1,70 – 1,85 (br m, 2H), 1,90 – 2,16 (br m, 2H), 2,84 – 3,26 (br m, 6H), 3,26 – 3,90 (br m, 6H), 5,95 (s, 2H), 6,76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,93 (br s, 1H); HRMS (FAB) vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 497,2685, nalezeno 497,2679.

40

Příklad 315

45

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(*N*-propyl-*N*-dimethylsulfamoylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupem popsáním v příkladu 66 byla titulní sloučenina připravena jako bílá pevná látka. t.t. 50 59–61 °C. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,79 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,45 (sextet, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,22 – 2,31 (m, 1H), 2,65 (s, 6H), 2,70 – 2,79 (m, 1H), 2,85 – 3,04 (m, 4H), 3,09 – 3,32 (m, 2H), 3,40 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,55 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,75 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 9$ Hz, 2H). MS (DCI/NH_3) m/e 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50

Příklad 316

5 *trans-trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-[4-methoxyfenyl]sulfonylamino)propyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 316A

10 Ethyl *trans-trans* a *cis-trans* 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3-bromopropyl)pyrrolidin-3-karboxylát

15 Směs 2:1 *trans-trans* a *cis-trans* ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodiox-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátu (4,00 g; připravená podle příkladu 1C), 32 ml dibrompropanu a 200 mg jodidu sodného se zahřívalo 1,25 h při 100 °C. Přebytek dibrompropanu byl odstraněn ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn v toluenu. Po protřepání s bikarbonátem sodným byl roztok vysušen (Na₂SO₄) a zkoncentrován. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí směsí 5:1 hexan:EtOAc a poskytl 5,22 (98 %) titulní sloučeniny.

20

Příklad 316B

25 Ethyl *trans-trans* a *cis-trans* 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodiox-5-yl)-1-(3-propylamino-propyl)pyrrolidin-3-karboxylát

25

30 Sloučenina popsaná v příkladu 316A (5,22 g) byla zahřívána 2 h při 80 °C s 35 ml ethanolu, 2,5 g propylaminu a 35 mg jodidu sodného. Rozpuštědla byla odstraněna ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v toluenu, protřepán s roztokem bikarbonátu draselného a vysušen (Na₂SO₄). Zkoncentrováním roztoku ve vakuu bylo získáno 4,96 g titulní sloučeniny jako oranžového oleje. Ten byl použit bez čištění v dalším stupni.

Příklad 316C

35 *trans-trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-[4-methoxyfenyl]sulfonylamino)propyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Postupem popsaným v příkladu 66 byla sloučenina připravená v příkladu 316B podrobena reakci s 4-methoxybenzensulfonylchloridem v acetonitrilu obsahujícím diizopropylethylamin. Vzniklý produkt byl podroben chromatografii na silikagelu (30% EtOAc v hexanu) a hydrolyzován na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 1D. NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,40 – 1,52 (m, 2H), 1,56 – 1,70 (m, 2H), 2,00 – 2,11 (m, 1H), 2,40 – 2,51 (m, 1H), 2,69 – 2,78 (m, 1H), 2,84 – 3,03 (m, 4H), 3,19 – 3,34 (m, 2H), 3,48 – 3,59 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 3H), 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 2H). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₈N₂O₈S: C, 62,93; H, 6,27; N, 4,59. Nalezeno: C, 62,97; H, 6,39; N, 4,45.

45

Příklad 317

50

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-propylsulfonylamino)propyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

55 Postupem popsaným v příkladu 66 byla propylaminosloučenina připravená v příkladu 316B podrobena reakci s propansulfonylchloridem v acetonitrilu obsahujícím diizopropylethylamin.

Vzniklý produkt byl podroben chromatografii na silikagelu (30% EtOAc v hexanu) a hydrolyzován na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 1D. NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,47 – 1,60 (m, 2H), 1,65 – 1,85 (m, 4H), 2,04 – 2,16 (m, 1H), 2,42 – 2,57 (m, 1H), 2,72 – 3,11 (m, 5H), 3,25 – 3,41 (m, 2H), 3,50 – 3,62 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 – 6,90 (m, 3H), 7,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 9 Hz, 2H). Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₈N₂O₇S: C, 61,52; H, 7,01; N, 5,12. Nalezeno: C, 61,32; H, 7,01; N, 5,01.

10 Příklad 318

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-pentansulfonylamino)ethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15 S použitím postupů popsaných v příkladech 313 a 66 byla titulní sloučenina připravena jako bílá pevná látka, t.t. 66–68 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,26 – 1,35 (m, 4H), 1,45 (sextet, J = 7,5 Hz, 2H), 1,68 – 1,76 (m, 2H), 2,25 – 2,33 (m, 1H), 2,72 – 2,92 (m, 5H), 2,97 – 3,12 (m, 2H), 3,16 – 3,33 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,53 – 3,60 (m, 1H), 3,66 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, 20 J = 8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1 H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 1 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 579 (M+H)⁺.

25 Příklad 319

trans-trans-2-(4-Pyridinyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(n-butyl)aminokarbonylmethyl]-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladech 1 a 43 s použitím methyl-3-oxo-3-(4-pyridyl)propanoátu (J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 11705) místo ethyl (4-methoxybenzoyl)acetátu, t.t. 131–132 °C. NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J+7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,05 – 1,50 (m, 8H), 2,90 (dd, J = 7 Hz, 9 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,00 – 3,25 (m, 4H), 3,32 (m, 1H), 3,39 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,45 – 3,52 (m, 1H), 3,67 – 3,78 (m, 1H), 4,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 2 Hz, 4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 9 Hz, 2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 8 Hz, 2H). Analýza: 35 vypočteno pro C₂₇H₃₅N₃O₅: C, 67,34; H, 7,33; N, 8,73. Nalezeno: C, 67,39; H, 7,45; N, 8,61.

40 Příklad 320

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-diethylaminokarbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Titulní sloučenina byla připravena postupy popsanými v příkladu 61, přičemž vodný methylamin v příkladu 61B byl nahrazen propylaminem a izobutyrylchlorid v příkladu 61C byl nahrazen diethylkarbamoylchloridem. NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,74 (t, 3H, J = 7), 1,09 (t, 6H, J = 7), 1,33 (m, 2H), 3,17 (q, 4H, J = 7), 3,78 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 8), 7,06 (dd, 1H, J = 2,8), 6,94 (d, 2H, J = 9), 7,04 (d, 1H, J = 2), 7,40 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 526. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₉N₃O₆ · 0,1 TFA: C, 65,31; H, 7,34; N, 7,82. Nalezeno: 50 C, 65,33; H, 7,43; N, 8,14.

Příklad 321

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[3,5-dimethylpiperidinyl-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) ukazuje směs izomerů. δ 0,88 (d, 3H, J = 7), 0,93 (d, 3H, J = 7), 3,82 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,82 (d, 1H, J = 8), 6,89 (dd, 1H, J = 1,8), 7,00 (d, 2H, J = 9), 7,03 (m, 1H), 7,47 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 495.

10

Příklad 322

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(s-butyl)amino-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) indikuje směs izomerů. δ 0,83 (t, 6H, J = 8), 1,27 (d, 6H, J = 7), 1,6 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8), 6,86 (d, 1H, J = 8), 6,94 (d, 2H, J = 9), 7,03 (d, 1H, J = 2), 7,35 (d, 2H, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/z 511.

20

Příklad 323

trans-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N-[2-Methylfenyl]-N-butyl-aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. MS (DCI/NH₃) m/z 545. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₆ · 0,9 H₂O: C, 68,53; H, 6,79; N, 4,99. Nalezeno: C, 68,56; H, 6,62; N, 4,71.

30

Příklad 324

tran-trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N-[3-Methylfenyl]-N-butyl-aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Titulní sloučenina byla připravena postupy popsány v příkladu 1. NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,88 (t, 3H, J = 7), 1,2 – 1,5 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,14 (t, 1H, J = 10), 3,3 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H, J = 5, 10), 3,53 (m, 1H), 3,60 (t, 2H, J = 7), 3,79 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8), 6,8 – 6,9 (m, 5H), 7,06 (d, 1H, J = 2), 7,09 (d, 2H, J = 9), 7,18 (d, 1H, J = 7), 7,27 (t, 1H, J = 7). MS (DCI/NH₃) m/z 545. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₆ · 0,8 H₂O: C, 68,75; H, 6,78; N, 5,01. Nalezeno: C, 68,70; H, 6,67; N, 4,85.

40

45

Příklad 325

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(benzyloxymethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 325A

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(benzyloxymethyl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Postupovalo se podle příkladu 1A-1D, přičemž 4-methoxybenzoylacetát v příkladu 1A byl nahrazen ethyl-4-benzyloxy-3-oxobutyrátem, a titulní sloučenina byla získána jako bezbarvý olej. TLC (30% EtOAc-hexan) R_f 0,18; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 6H), 1,17 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,20 - 1,34 (br m, 4H), 1,40 - 1,56 (br m, 3H), 2,85 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,98 - 3,30 (m, 5H), 3,39 - 3,60 (m, 3H), 3,64 - 3,75 (m, 2H), 3,92 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4,10 (dva překrývající se q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,91 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 1,5, 9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); MS (DCI/NH_3) m/e 553 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15

20

Příklad 325B

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(benzyloxymethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 71C jako bezbarvé sklo. TLC (5% MeOH- CH_2Cl_2) R_f 0,13; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,86 (t, $J = 7$ Hz), a 0,90 (t, $J = 7$ Hz, celkem 6H), 1,15 - 1,52 (br m, 8H), 2,96 - 3,35 (br m, 5H), 3,50 - 3,75 (br m, 2H), 3,80 (dd, $J = 3, 13$ Hz, 1H), 3,88 - 4,40 (br m, 6H), 4,45 (AB, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 5H); MS (DCI/NH_3) m/e 524 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

Příklad 326

35

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(hydroxymethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Příklad 326A

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(hydroxymethyl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Produkt vzniklý podle příkladu 325A (128 mg, 0,232 mmol) byl spolu s 25 mg 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ na uhlí v 7 ml EtOH míchán 48 h při 1 atm vodíku. Směs byla přefiltrována přes vrstvu celitu a katalyzátor byl promyt 2 x 10 ml EtOH, pak byly spojené filtráty zkoncentrovány za sníženého tlaku na surový produkt. Přečištěním rychlou chromatografií (40% EtOAc-hexan) byla získána titulní sloučenina.

50

Příklad 326B

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(hydroxymethyl)-1-((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina byla připravena postupem podle příkladu 71C.

Příklad 327

10

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(N-methylpropanamid-3-yl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15 Příklad 327A

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(formyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylát

20

Titulní sloučenina byla získána selektivní oxidací (například Swernovou oxidací pomocí DMSO, oxalylechloridu, ethyldiizopropylaminu nebo s použitím Dess-Martinova jodistanu) sloučeniny podle příkladu 326A.

25 Příklad 327B

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(O-*tert*-butylpropenoat-3-yl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

30

Titulní sloučenina se získá kondenzací sloučeniny podle příkladu 327A s *tert*-butyltrifenylfosforanylidinacetátem v roztoku CH₂Cl₂.

Příklad 327C

35

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(propanová kyselina-3-yl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

40

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 327B s trifluoroctovou kyselinou v CH₂Cl₂ (1:1).

Příklad 327D

45

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(N-methylpropanamid-3-yl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

50

Titulní sloučenina se získá kondenzací sloučeniny podle příkladu 327C s methylaminhydrochloridem v přítomnosti karbodiimidu (například N-ethyl-N-(3-dimethylamino)propylkarbodiimidu, DCC).

Příklad 327E

trans,trans-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(N-methylpropenamid-3-yl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 327D s lithiumhydroxidem postupem podle příkladu 71C.

10 Příklad 328

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-hydroxy-2-propen-3-yl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Příklad 328A

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(1-hydroxy-2-propen-3-yl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylát

20

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 327C s komplexem boran-methylsulfid.

25 Příklad 328B

trans,trans-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(1-hydroxy-2-propen-3-yl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Titulní sloučenina se získá kondenzací sloučeniny podle příkladu 328A s lithiumhydroxidem postupem podle příkladu 71C.

Příklad 329

35

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(N,N-benzylaminomethyl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Příklad 329A

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(N-benzylaminomethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

45

Titulní sloučenina se získá kondenzací sloučeniny podle příkladu 327A s benzylaminem v přítomnosti kyanborohydridu sodného v ethanolu.

Příklad 329B

50

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(N-benzylaminomethyl)-1-((N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

55

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 329A s lithiumhydroxidem postupem podle příkladu 71C.

Příklad 330

5 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(N-acetyl-N-benzylaminomethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 330A

10 Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(N-acetyl-N-benzylaminomethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 329A s acetanhydridem v přítomnosti pyridinu nebo triethylaminu.

15

Příklad 330B

20 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(N-acetyl-N-benzylaminomethyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 330A s lithiumhydroxidem postupem podle příkladu 71C.

25

Příklad 331

30 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(ethynyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Příklad 331A

35 Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(ethynyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

Titulní sloučenina se získá postupem, který popsal Corey a Fuchs (Tetrahedron Lett, 1972, 3769-72). S použitím sloučeniny podle příkladu 327A.

40

Příklad 331B

45 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(ethynyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 331A s lithiumhydridem postupem podle příkladu 71C.

Příklad 332

trans,trans-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(1-pentynyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 332A

Ethyl *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(pentynyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

10

Titulní sloučenina se získá palladiem katalyzovanou kondenzací sloučeniny podle příkladu 26A a propyljodidu s použitím postupem, který popsal Taylor, et al. (J. Org. Chem. 1989, 54(15), 3618-24).

15

Příklad 332B

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(1-pentynyl)-1-((N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Titulní sloučenina se získá reakcí sloučeniny podle příkladu 332A s lithiumhydroxidem postupem podle příkladu 71C.

25

Příklad 333

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(2,6-dioxopiperidinyl)-ethyl]-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Sloučenina podle příkladu 61A se přidá k roztoku sodné soli glutarimidu v dimethylformamidu. Po 24 h míchání se přidá voda a směs se extrahuje etherem. Vzniklý glutarimid se hydrolyzuje na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 1D.

35

Příklad 334

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-difenylaminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Titulní sloučenina se připraví postupy popsányými v příkladu 1. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,83 (dd, 1, J = 8,1, 9,7), 2,99 (D, 1, J = 15,4), 3,19 (t, 1, J = 9,5), 3,49 (d, 1, J = 15,3), 3,51 (dd, 1, J = 4,6, 9,5), 3,57 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (d, 1, J = 9,5), 5,90 (s, 2H), 6,71 (d, 1, J = 8,0), 6,84 (m, 3), 7,04 (d, 1, J = 1,6), 7,14-7,16 m, 6H), 7,19-7,34 (m, 6H); MS (DCI/MH₃) m/z 551; Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₀N₂O₆ · 0,65H₂O · 0,35C₂H₅OCOCH₃: C, 69,77; H, 5,77, N, 4,76. Nalezeno: C, 69,75, H, 5,55, N, 4,64.

45

Příklad 335

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-diizopropylamino-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Titulní sloučenina se připraví postupy popsány v příkladu 1. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,95 (d, 3, $J = 6,5$), 1,24 (d, 3, $J = 6,4$), 1,30 (d, 6, $J = 6,8$, 2,85 (d, 1, $J = 12,5$), 3,04 (dd, 1, $J = 8,1$, 9,8), 3,14 (t, 1, $J = 9,7$), 3,32–3,55 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,75 (d, 1, $J = 8,1$), 6,85 (dd, 1, $J = 1,7$, 8,1), 6,93 (m, 2H), 7,02 (d, 1, $J = 1,7$), 7,35 (m, 2). MS (DCI/ NH_3) m/z 483. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$. 0,65 Et OAc: C, 65,86, H, 7,32, N, 5,19. Nalezeno: C, 5,74, H, 7,26, N, 5,52.

10

Příklad 336

15

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-N-propyl-N-butan-sulfonylamino)ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

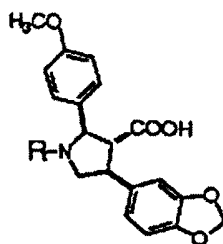
S použitím postupů podle příkladu 313 a 66 byla titulní sloučenina připravena jako bílá pevná látka. t.t. 65–66 °C. ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,34–1,52 (m, 4H), 1,72 (kvintet, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,25–2,35 (m, 1H), 2,72–2,94 (m, 5H), 2,97–3,12 (m, 2H), 3,19–3,46 (m, 2H), 3,44 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,53–3,60 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 12$ Hz, 1H). MS (DCI/ NH_3) m/e 565 (M+H) $^+$.

25

Příklad 337

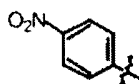
30

S použitím způsobů popsáných ve výše uvedených příkladech mohou být připraveny sloučeniny uvedené v tabulce 1.



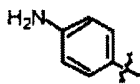
Tabulka 1

R



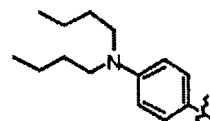
(1)

R



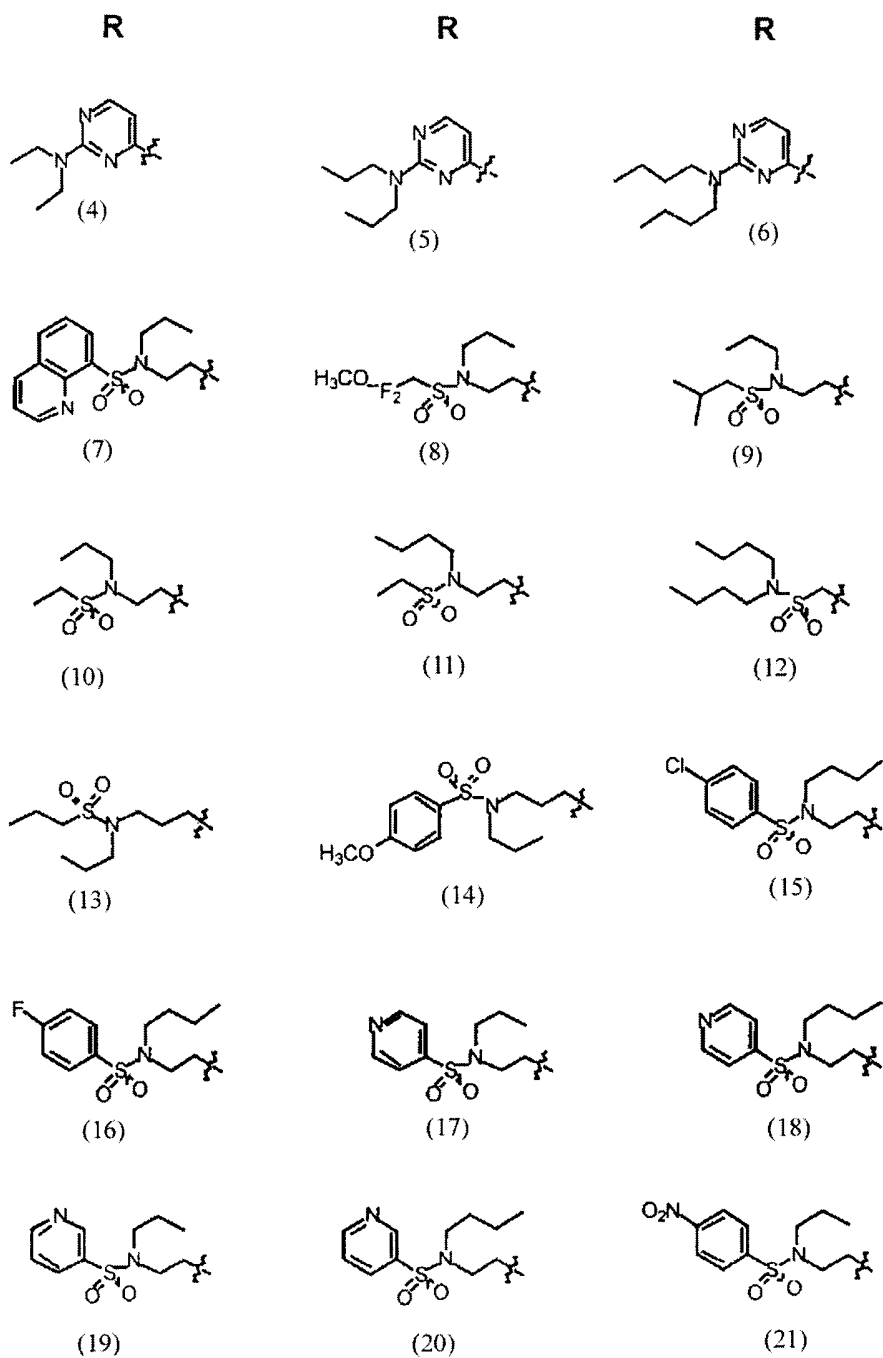
(2)

R

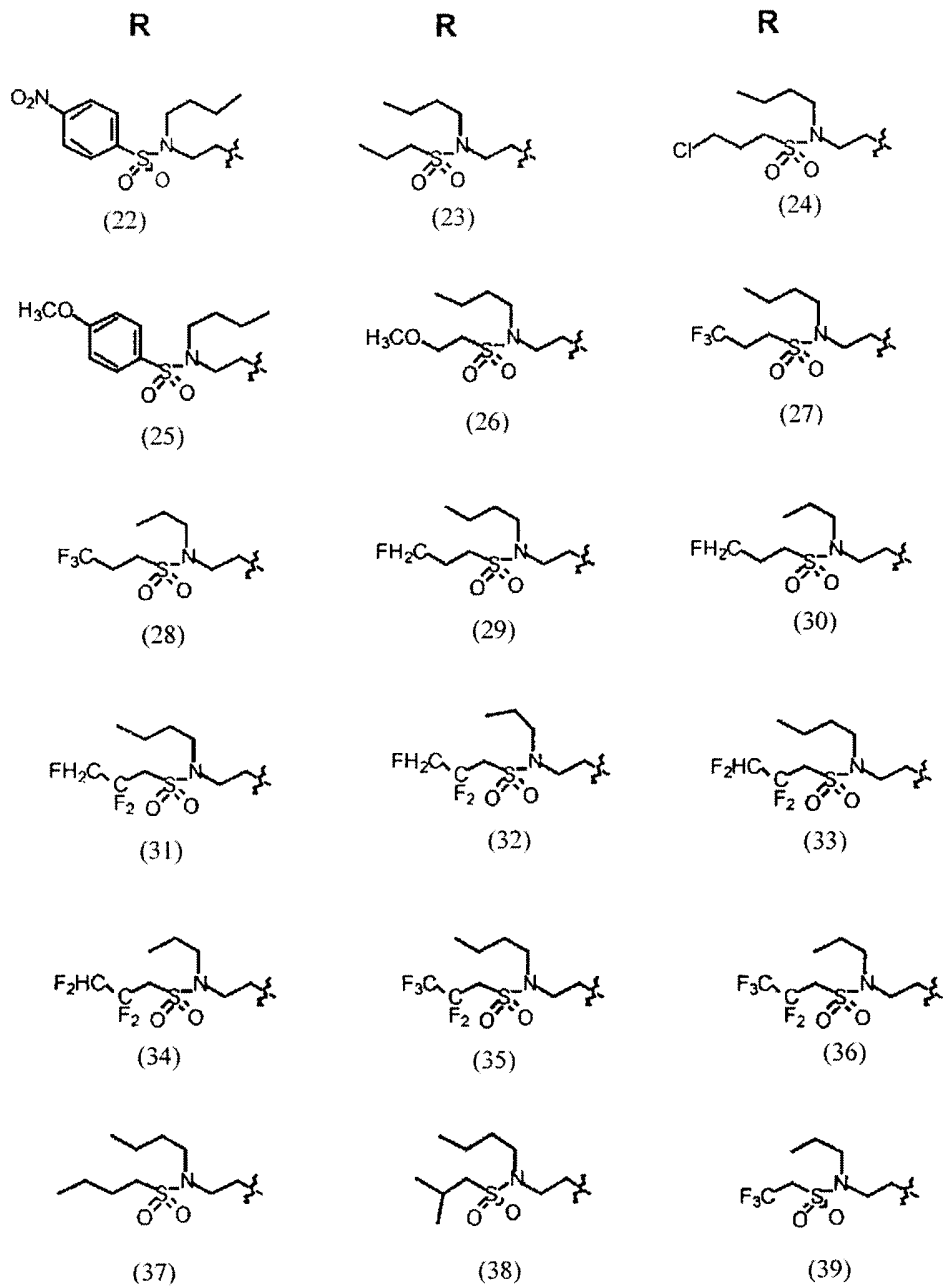


(3)

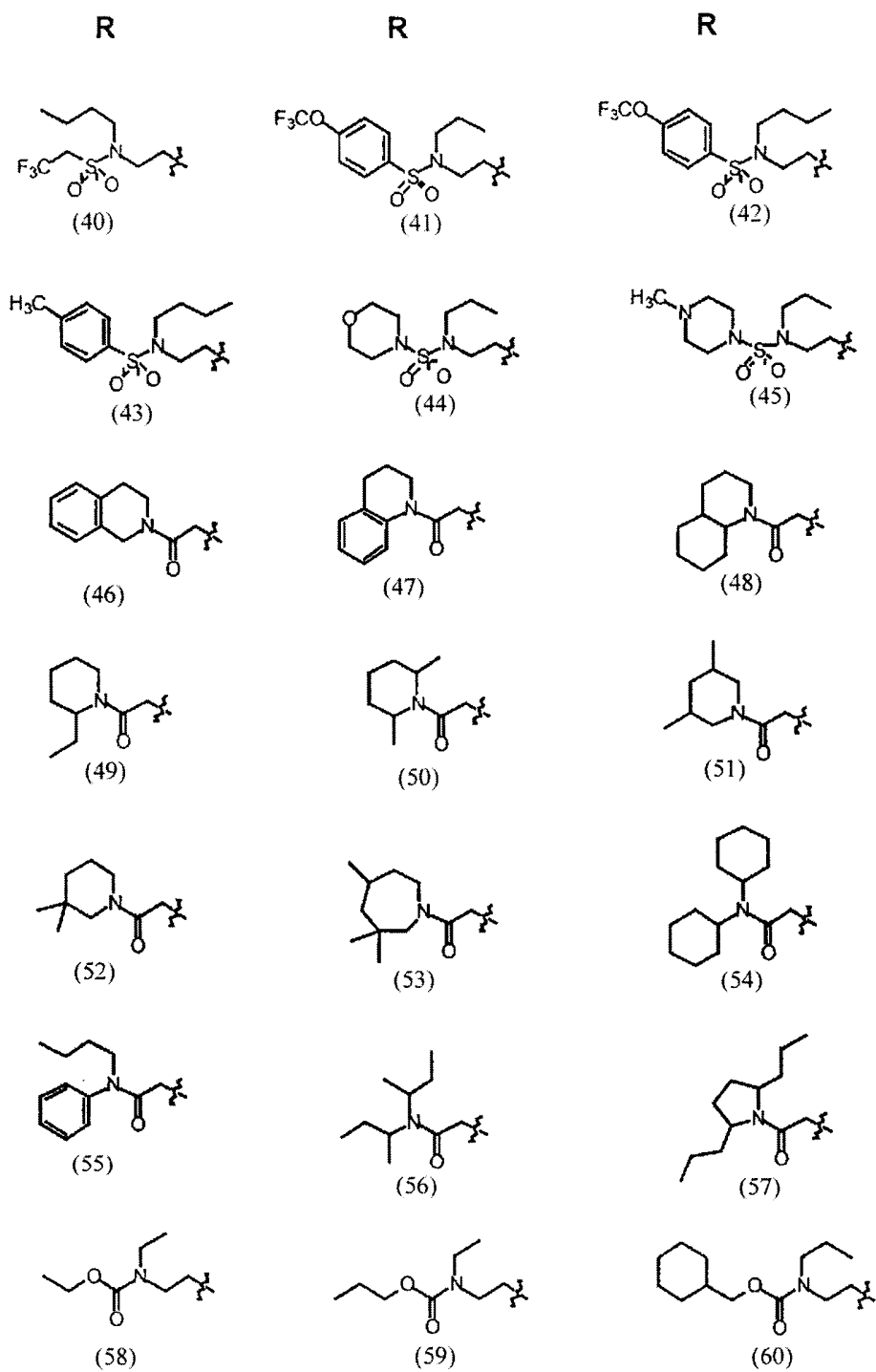
Tabulka 1 - pokračování



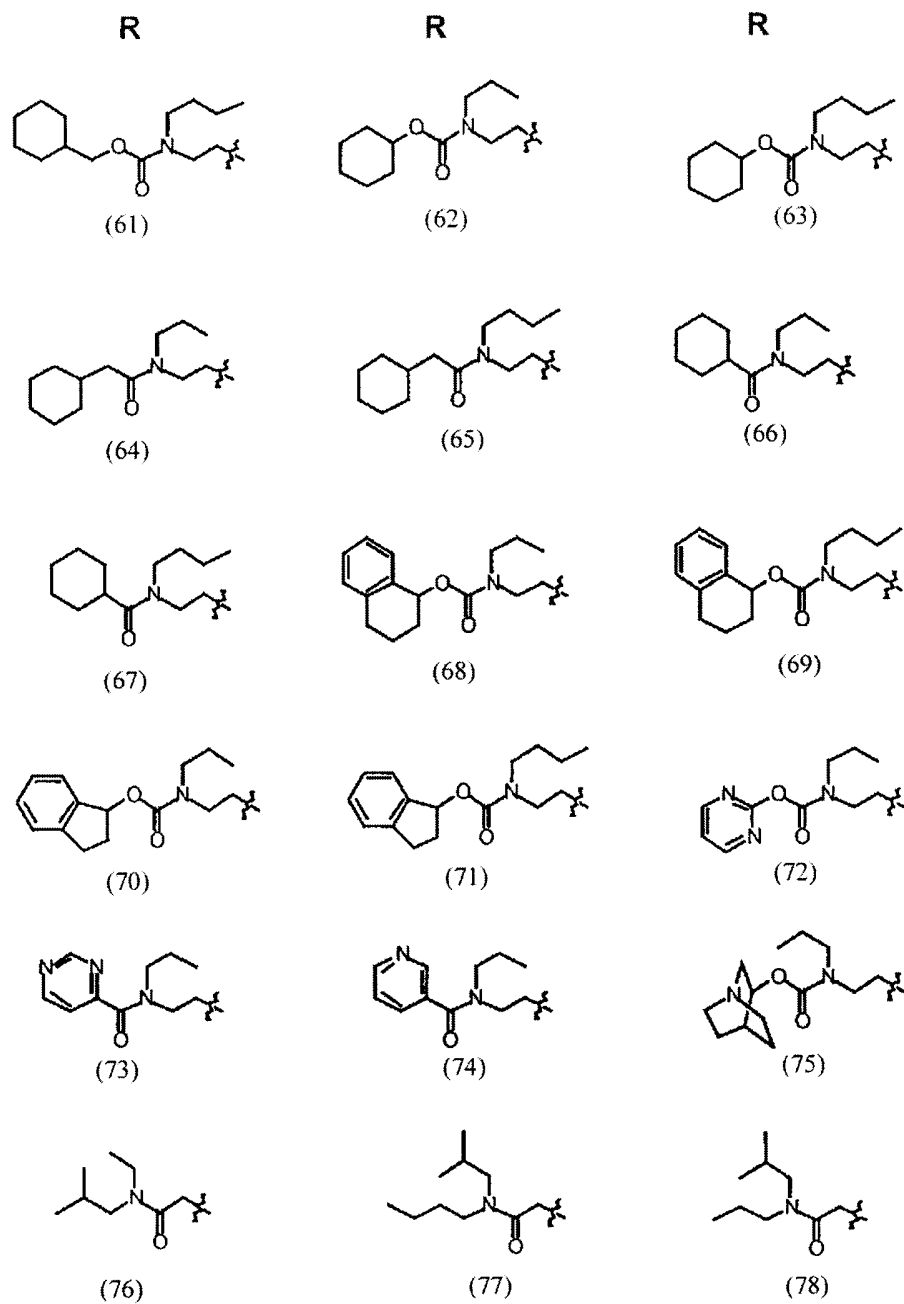
Tabulka 1 - pokračování



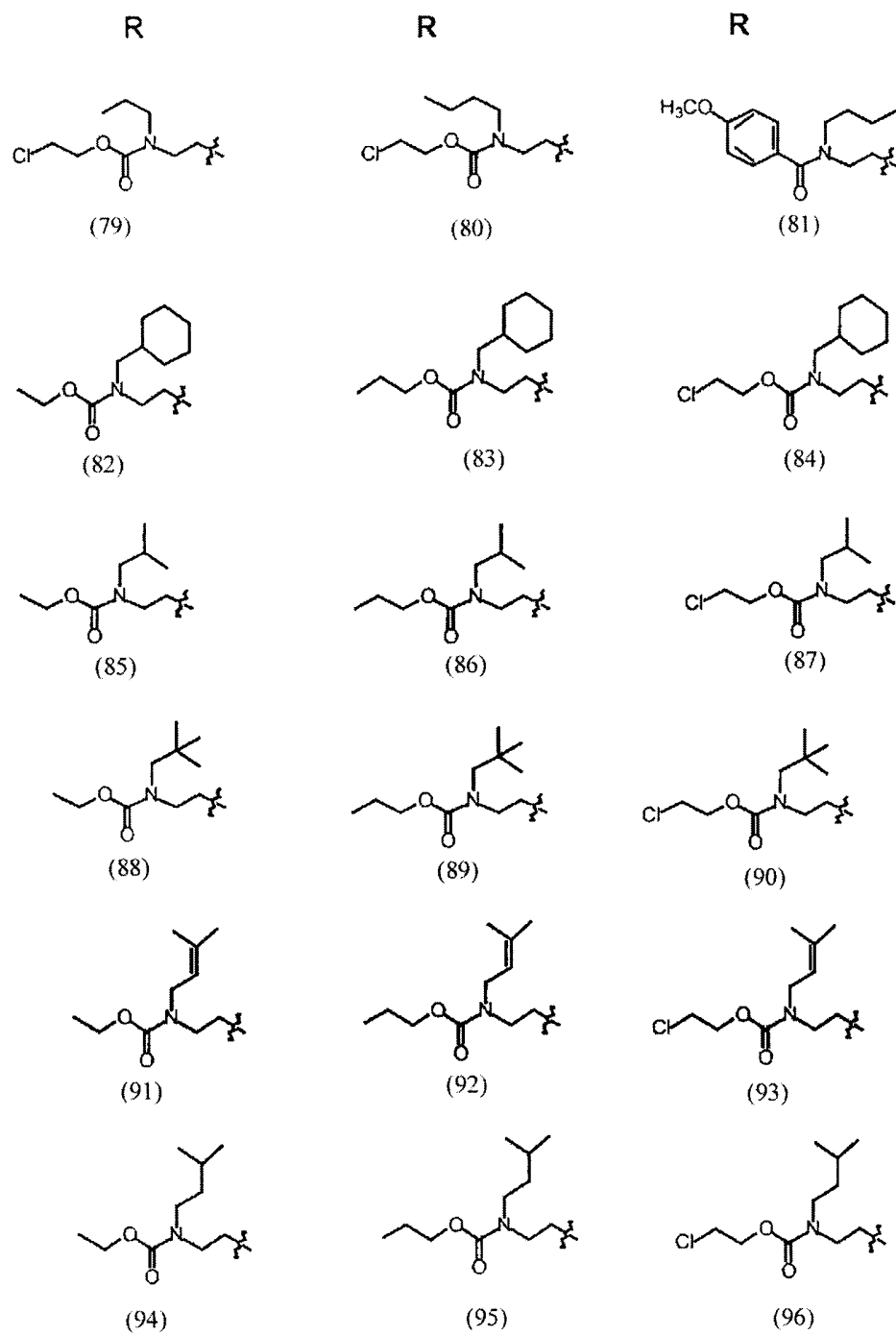
Tabulka 1 - pokračování



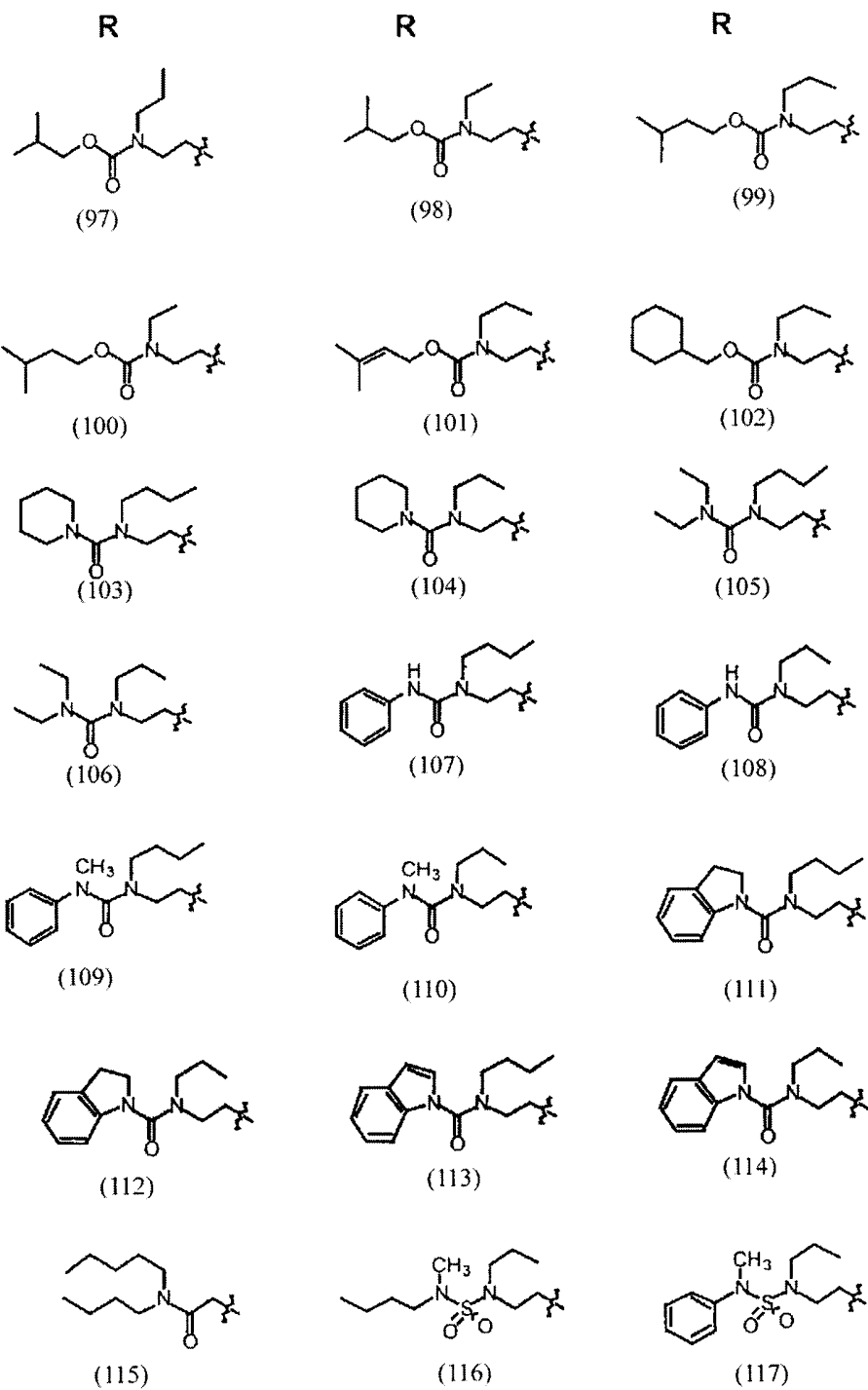
Tabulka 1 - pokračování



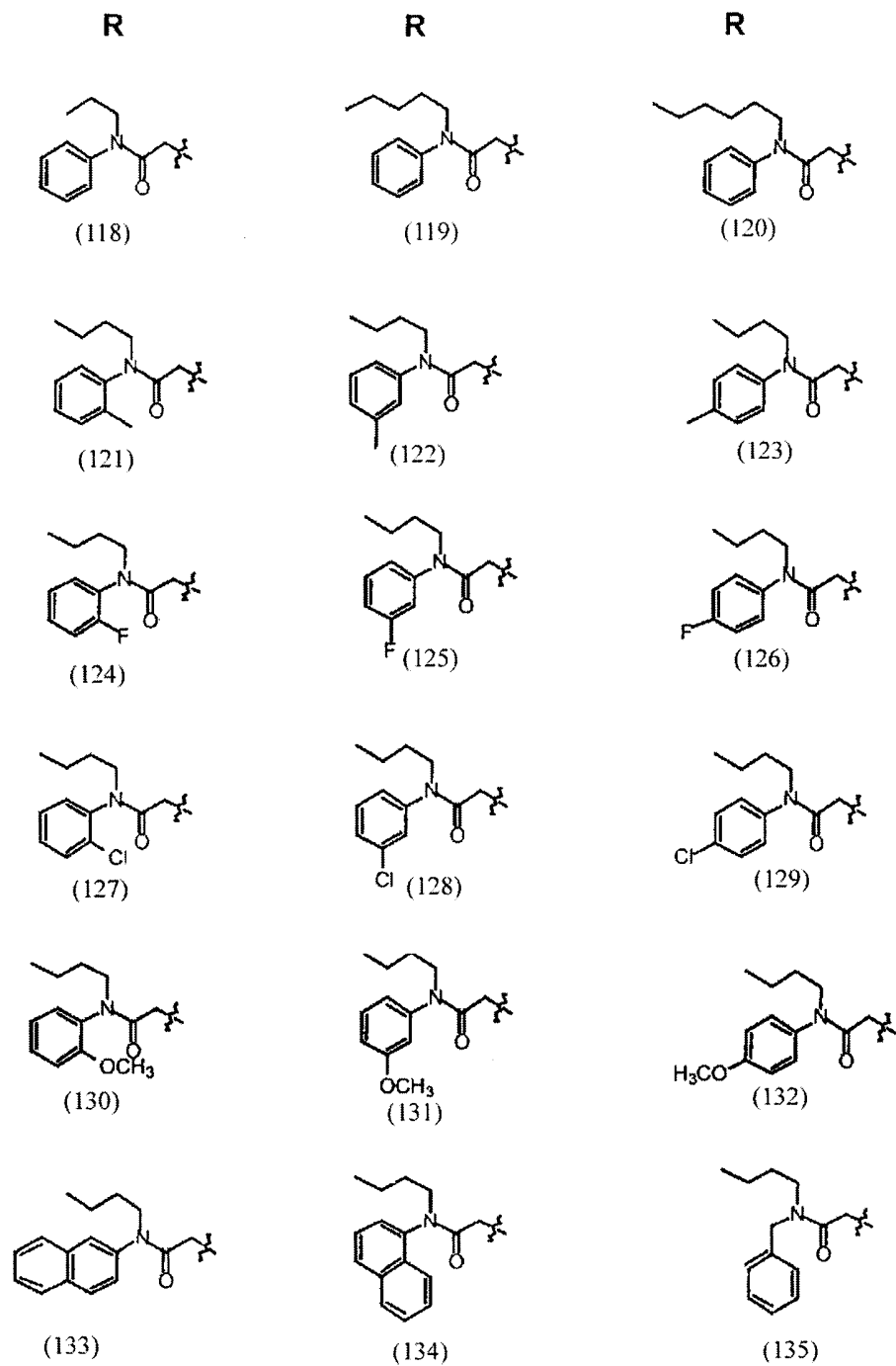
Tabulka 1 - pokračování



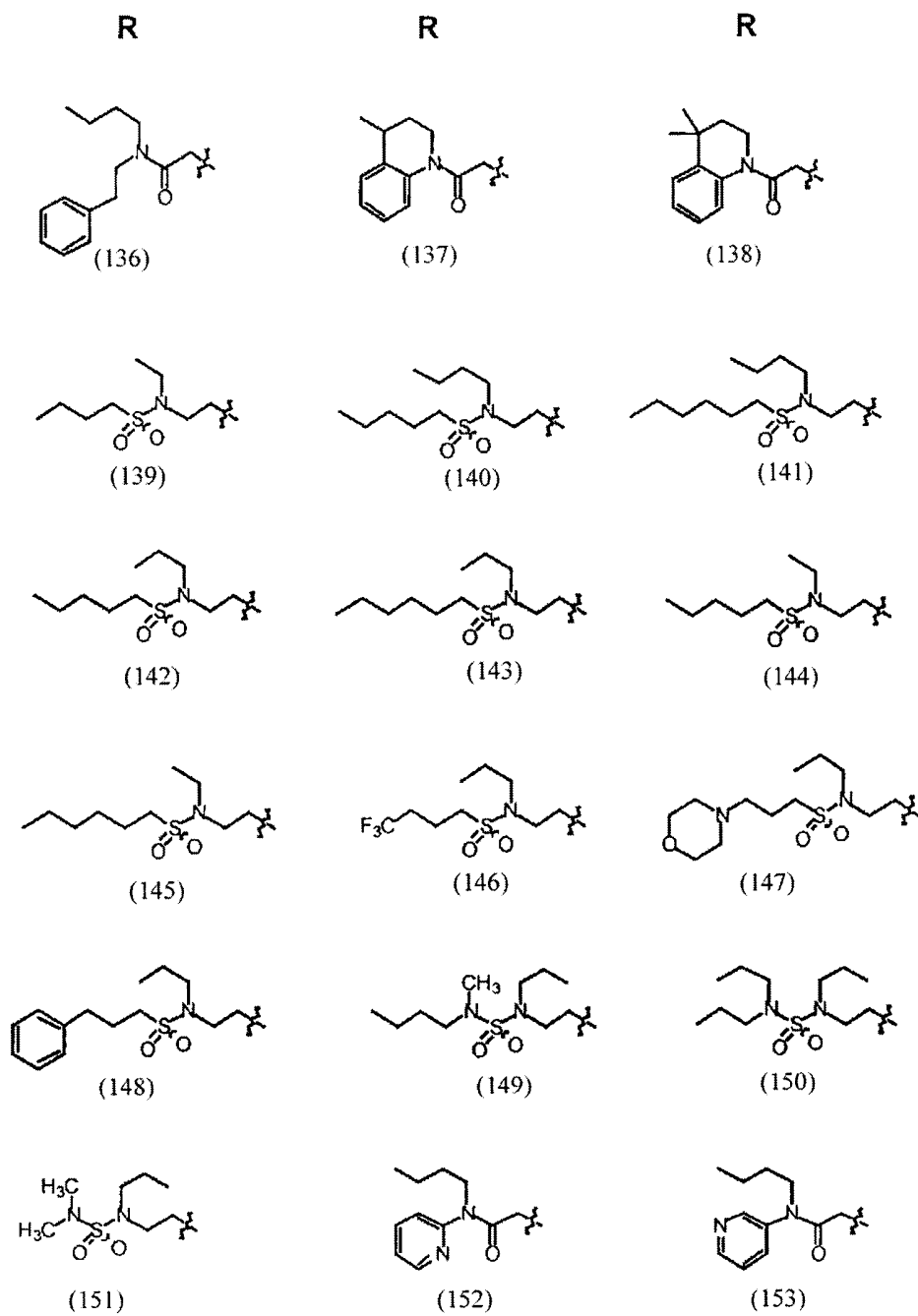
Tabulka 1 - pokračování



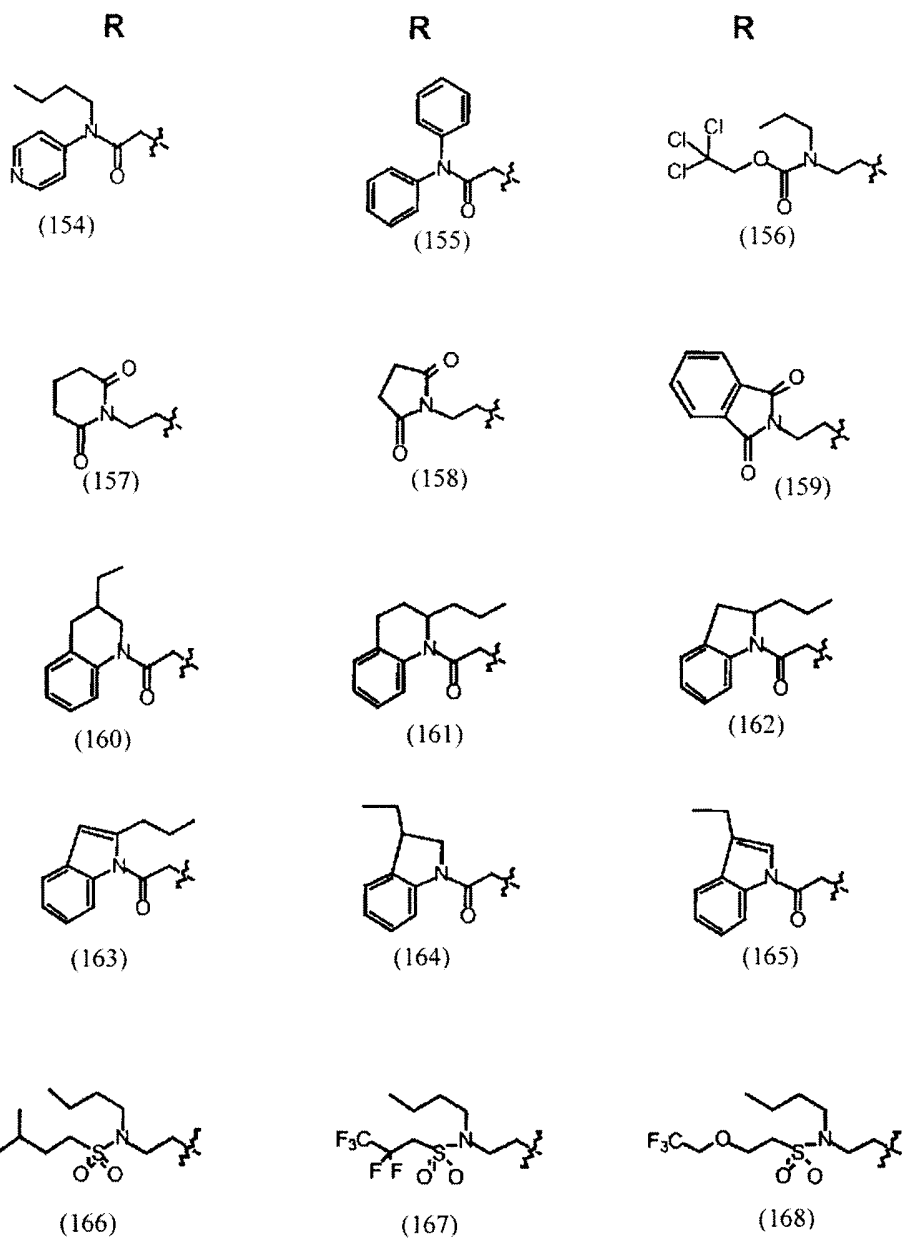
Tabulka 1 - pokračování



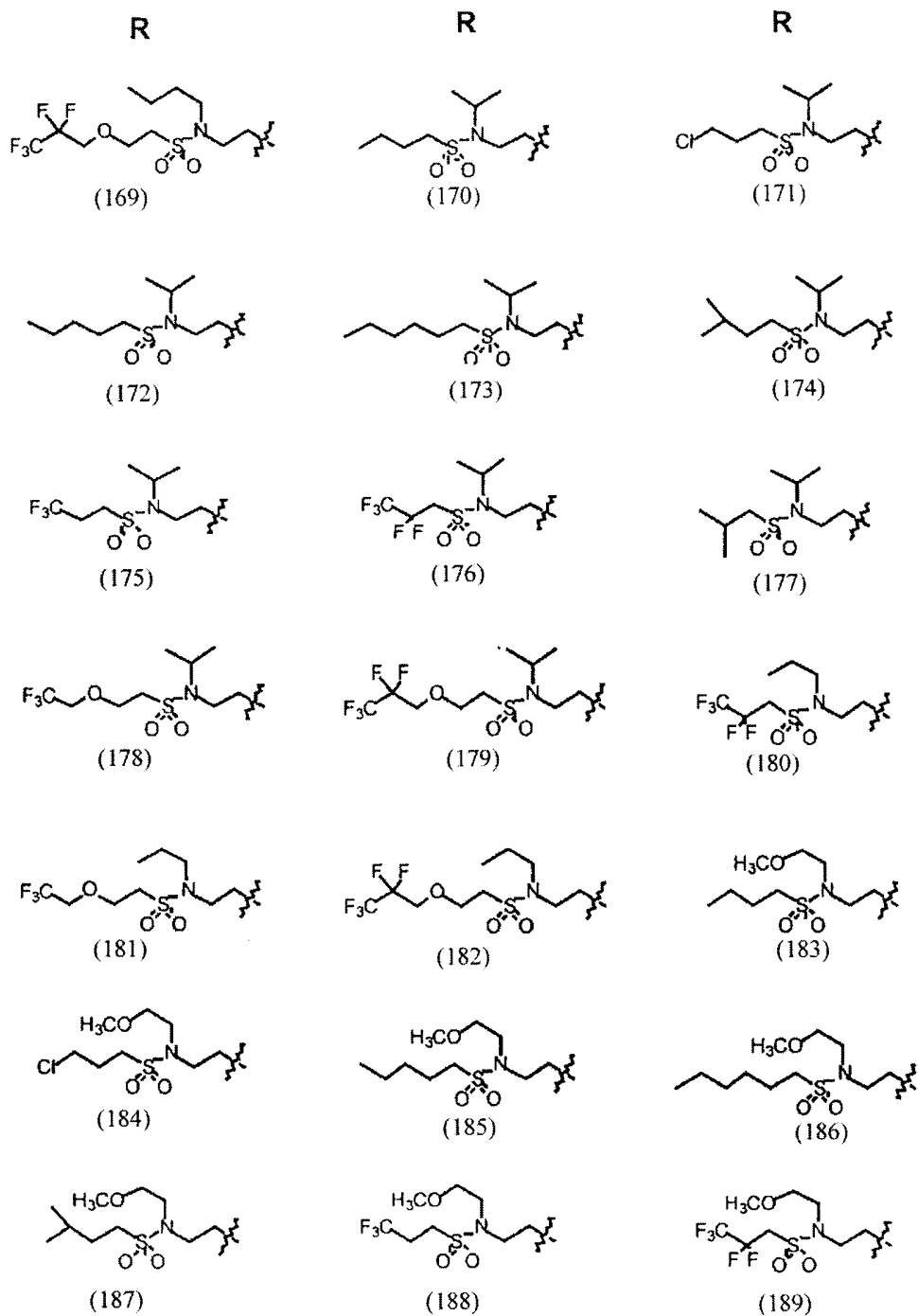
Tabulka 1 - pokračování



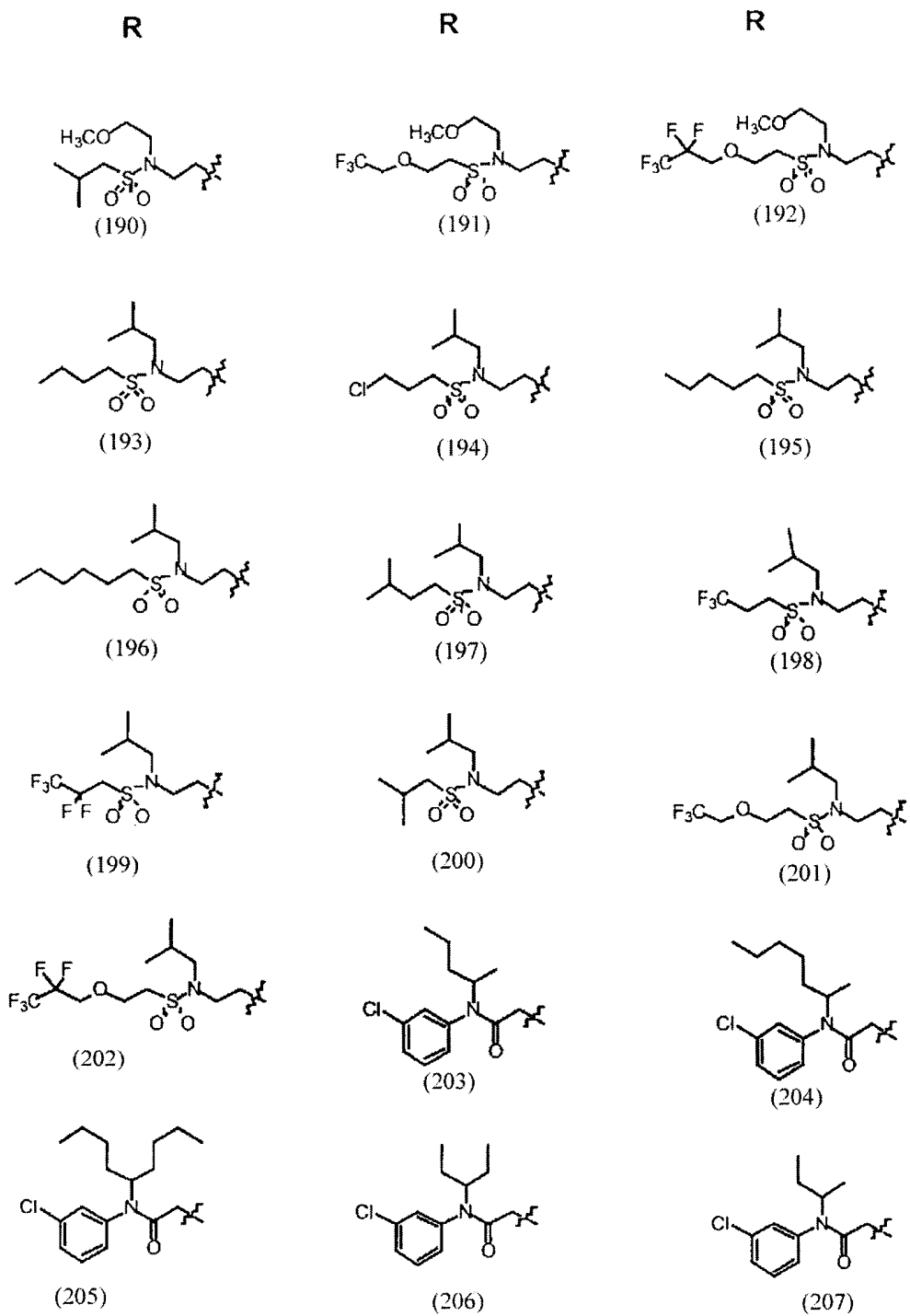
Tabulka 1 - pokračování



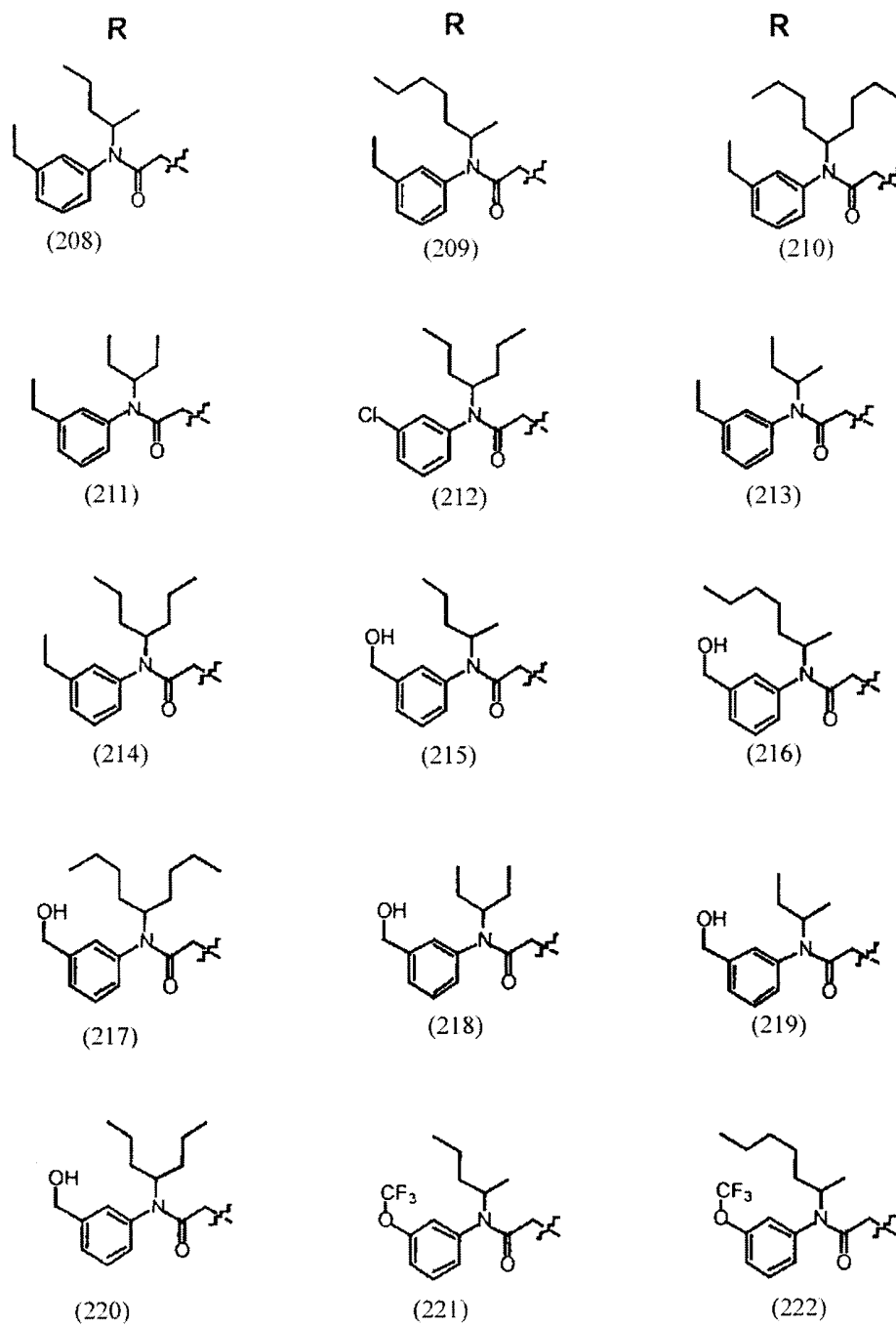
Tabulka 1 - pokračování



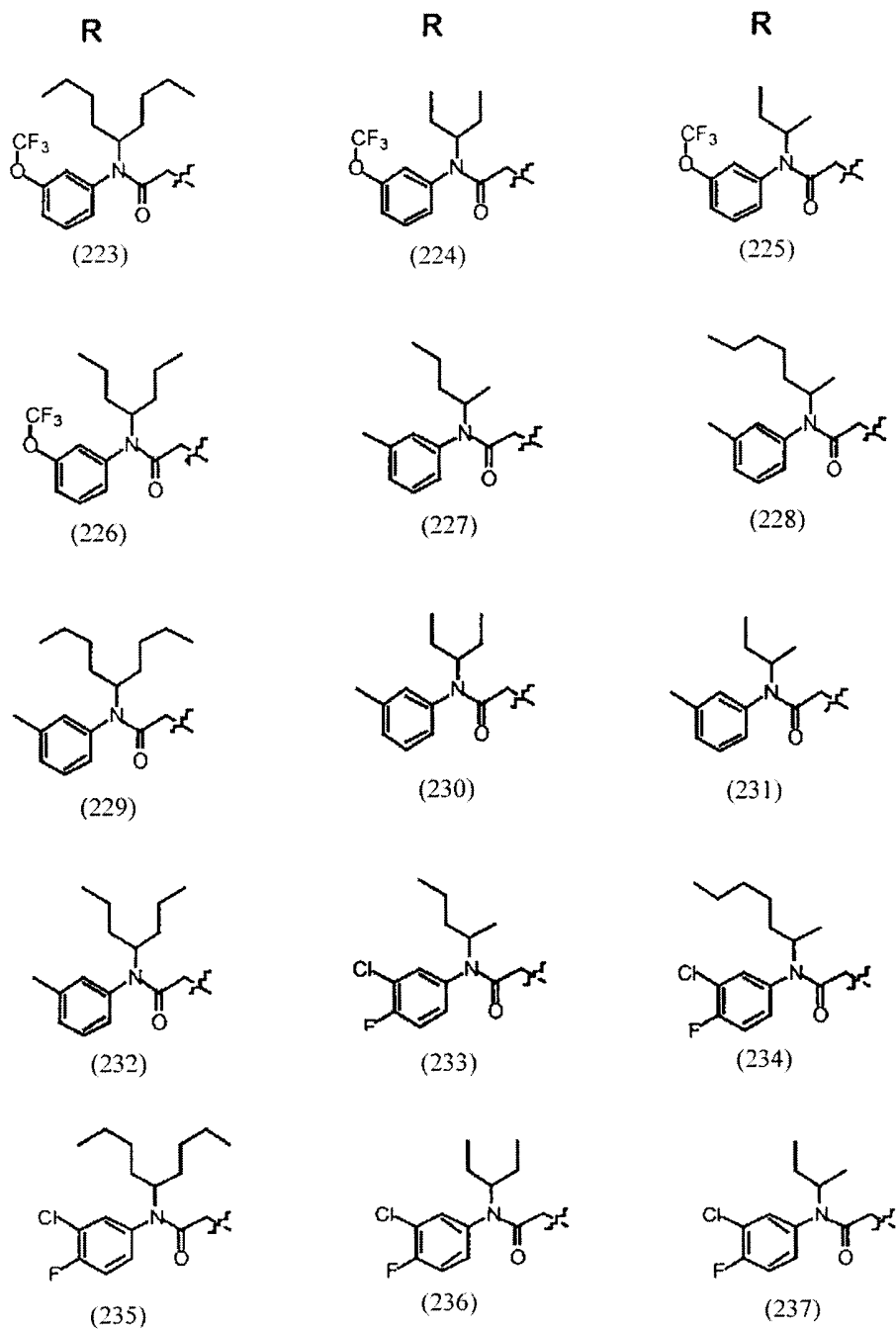
Tabulka 1 - pokračování



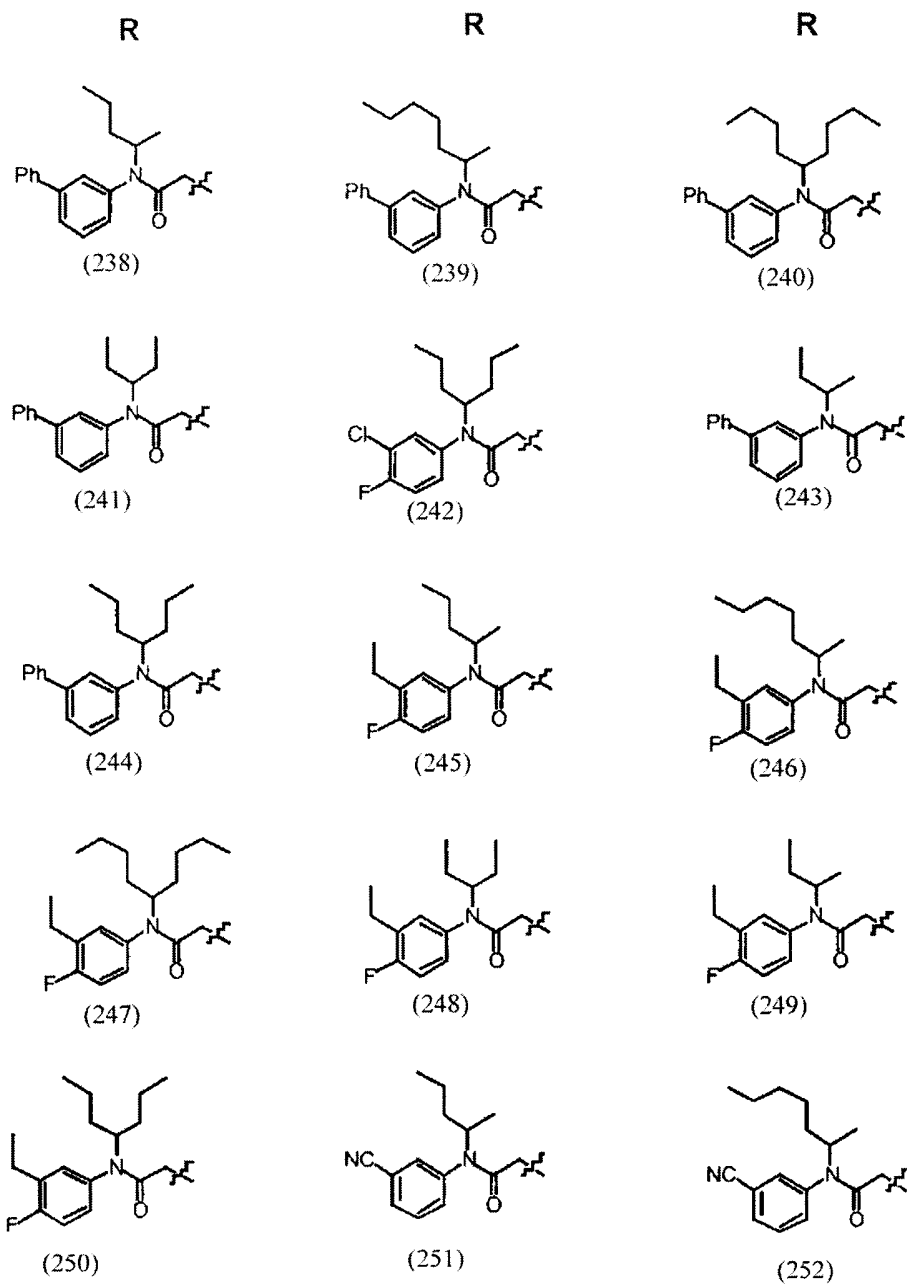
Tabulka 1 - pokračování



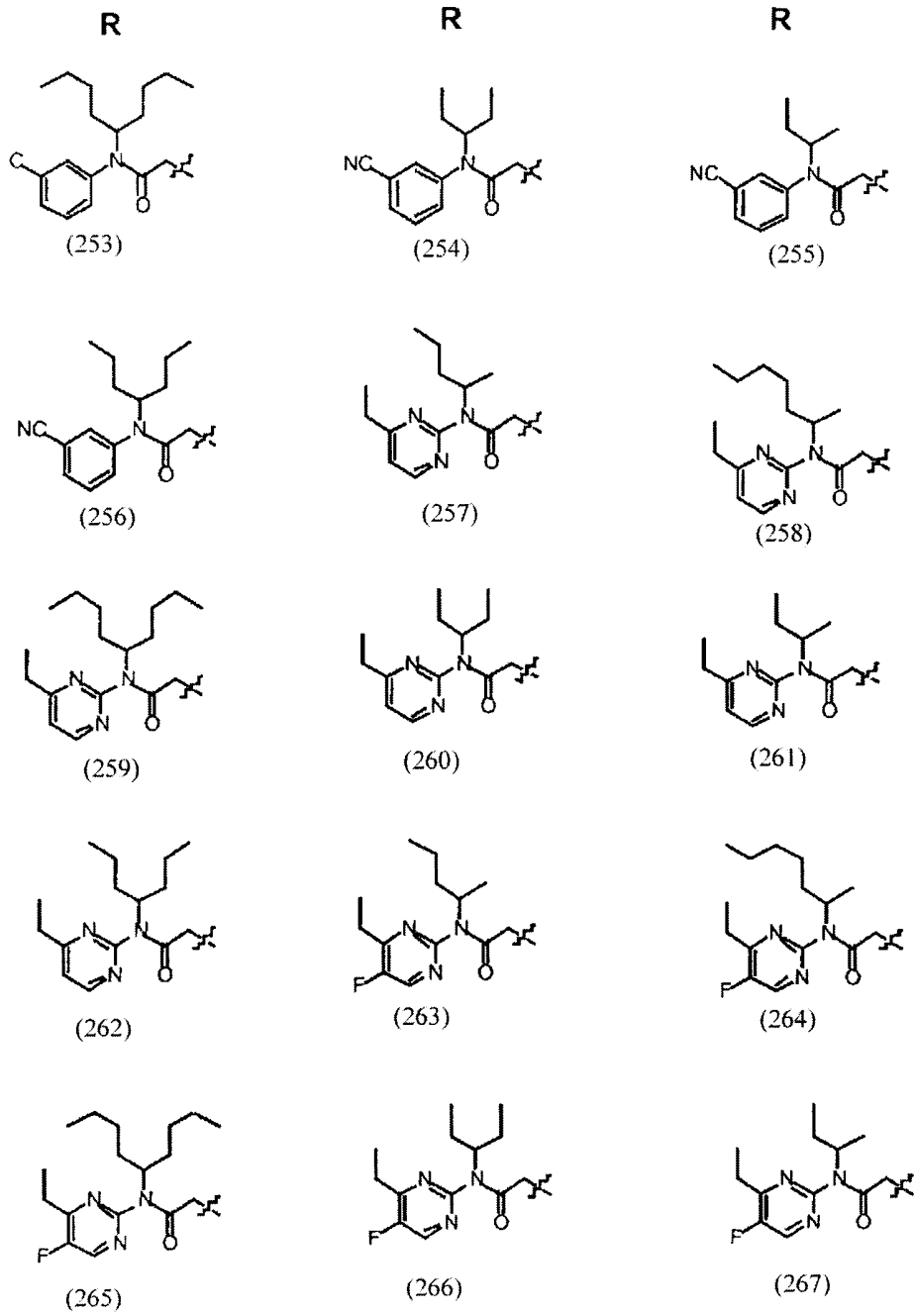
Tabulka 1 - pokračování



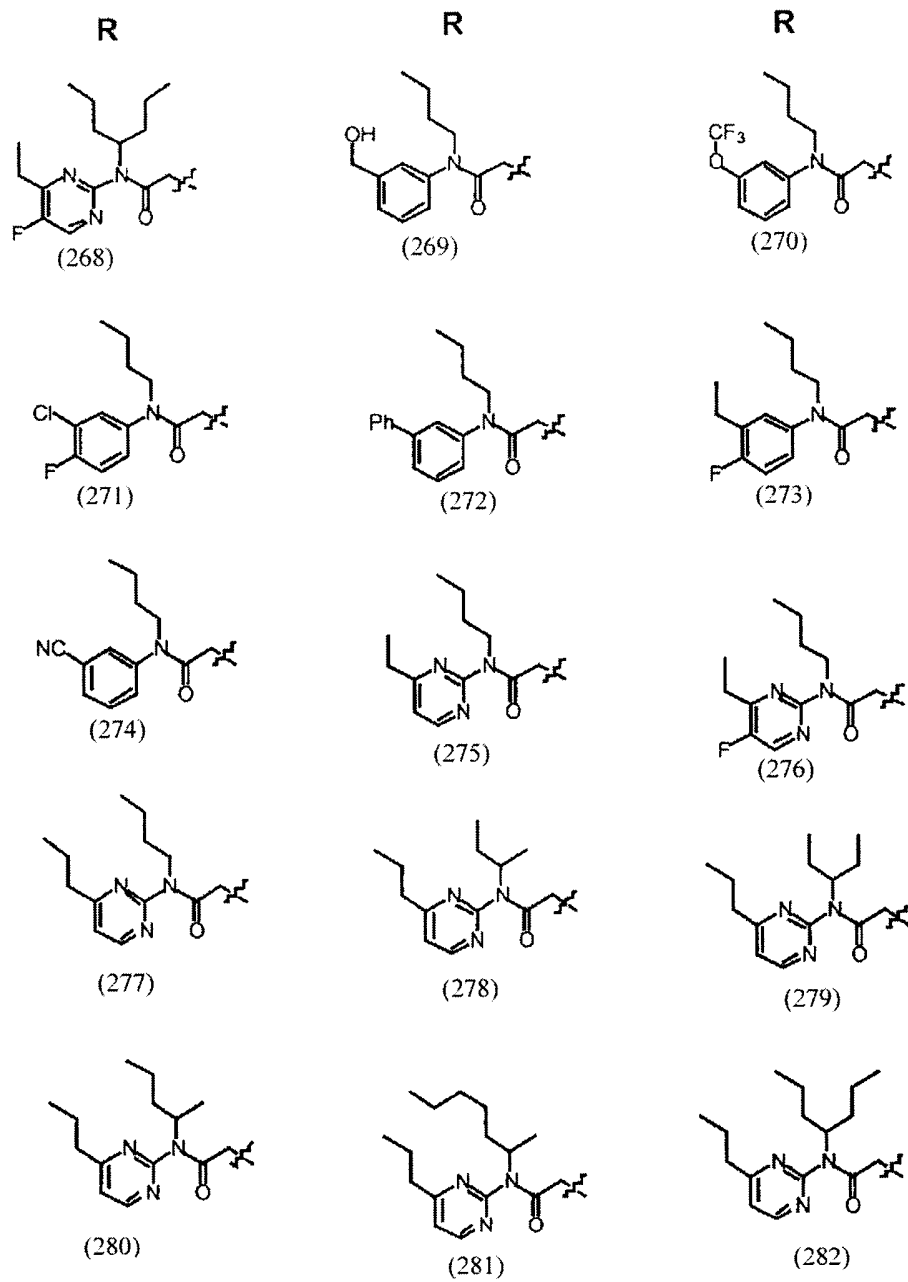
Tabulka 1 - pokračování



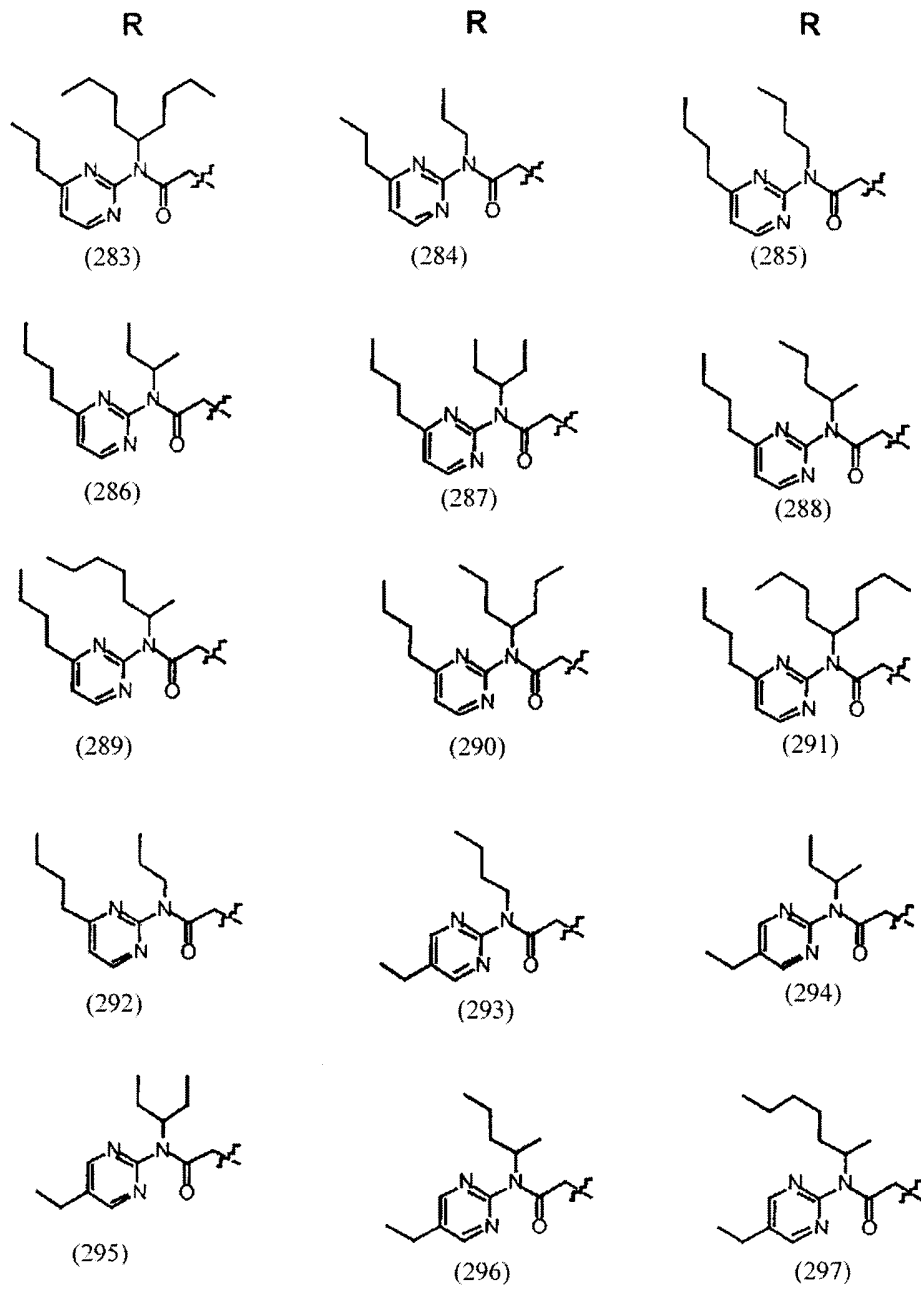
Tabulka 1 - pokračování



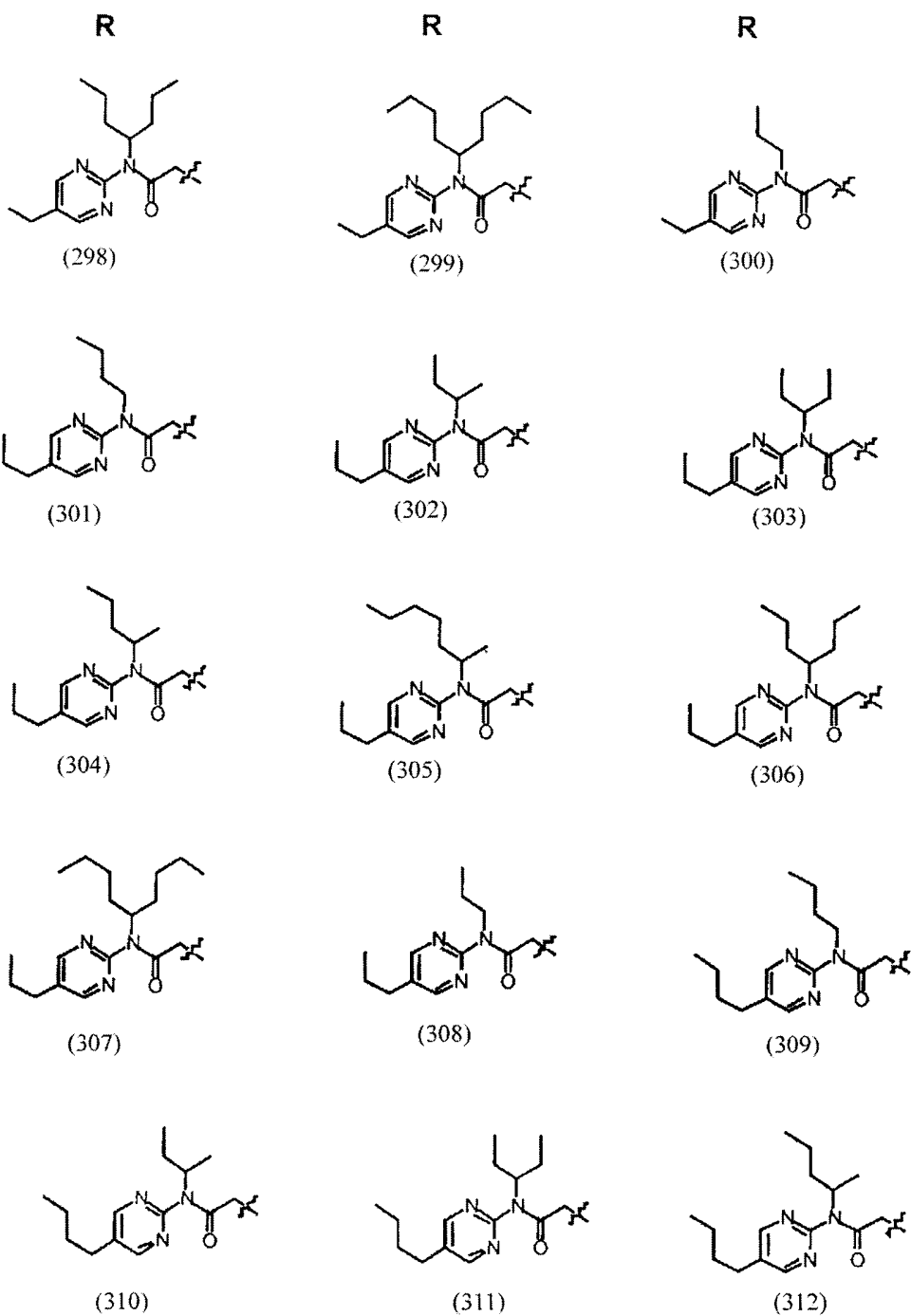
Tabulka 1 - pokračování



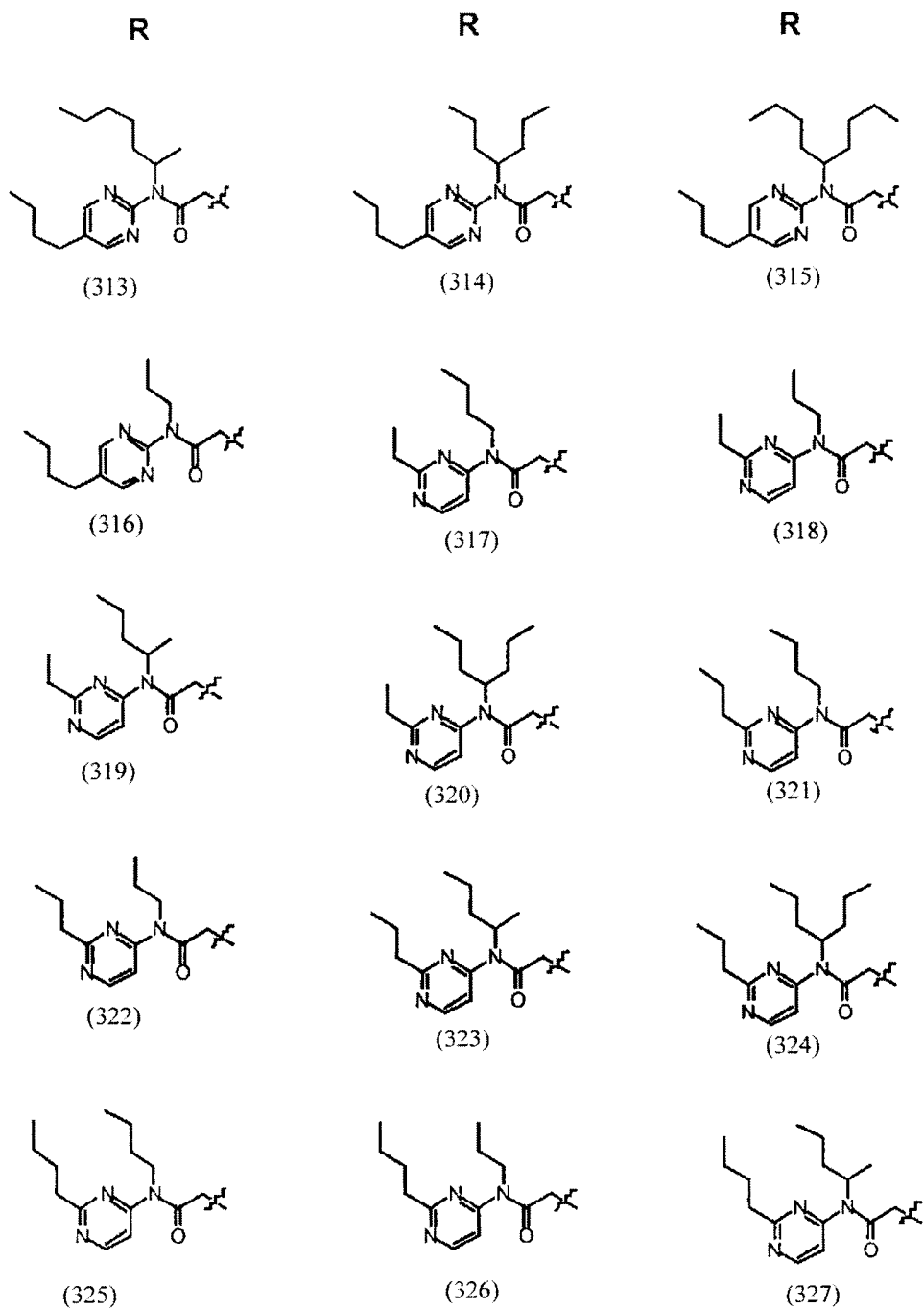
Tabulka 1 - pokračování



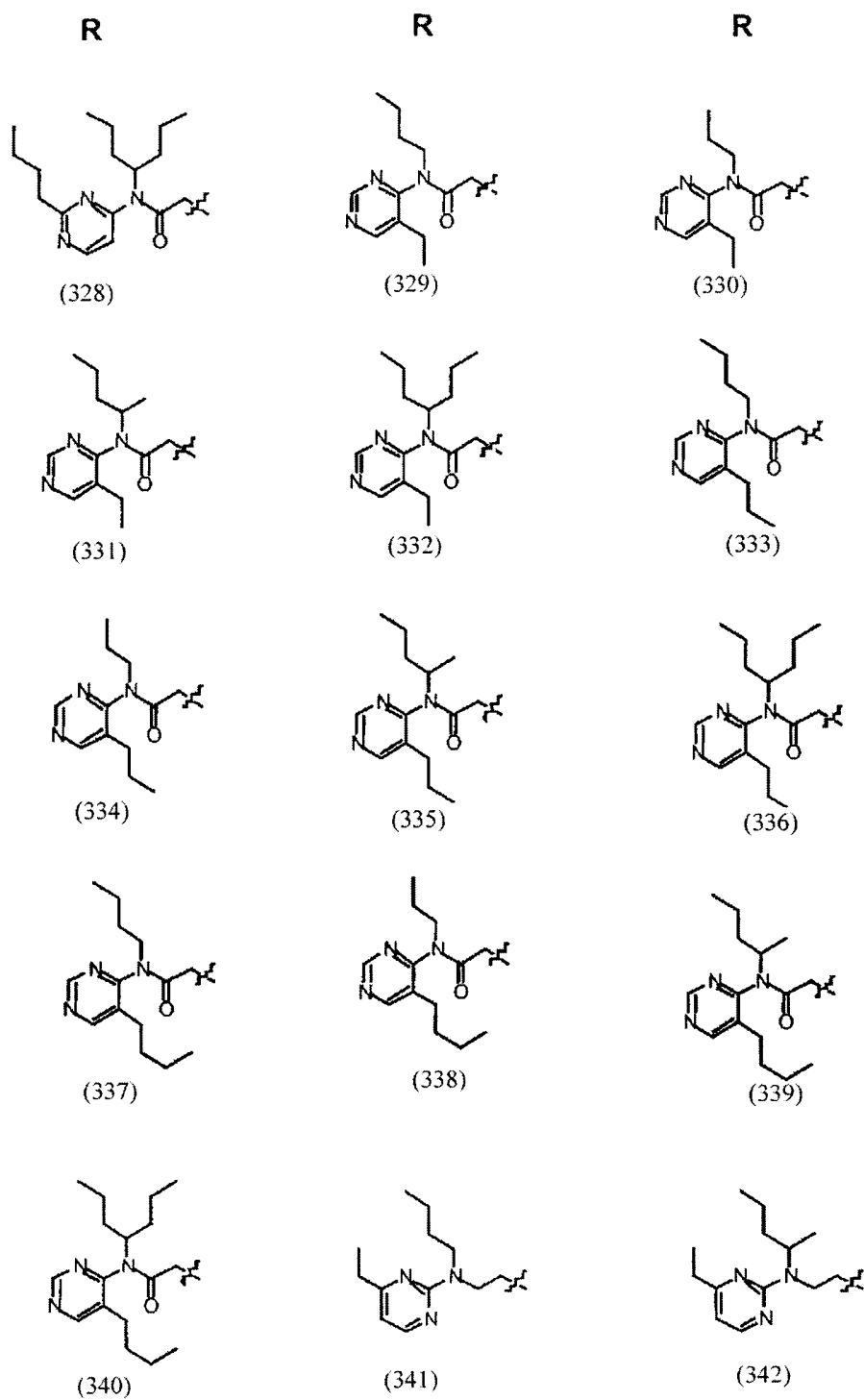
Tabulka 1 - pokračování



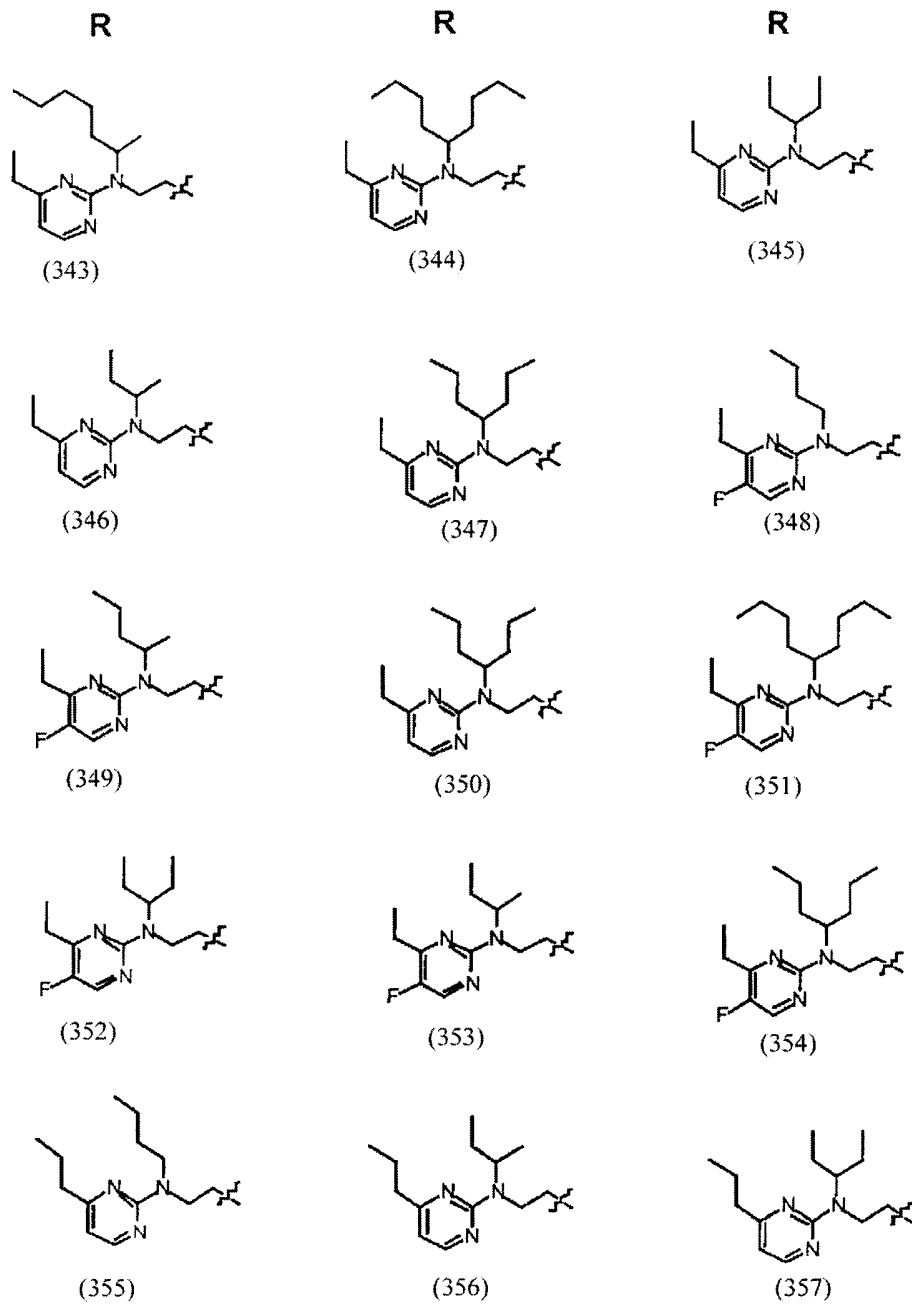
Tabulka 1 - pokračování



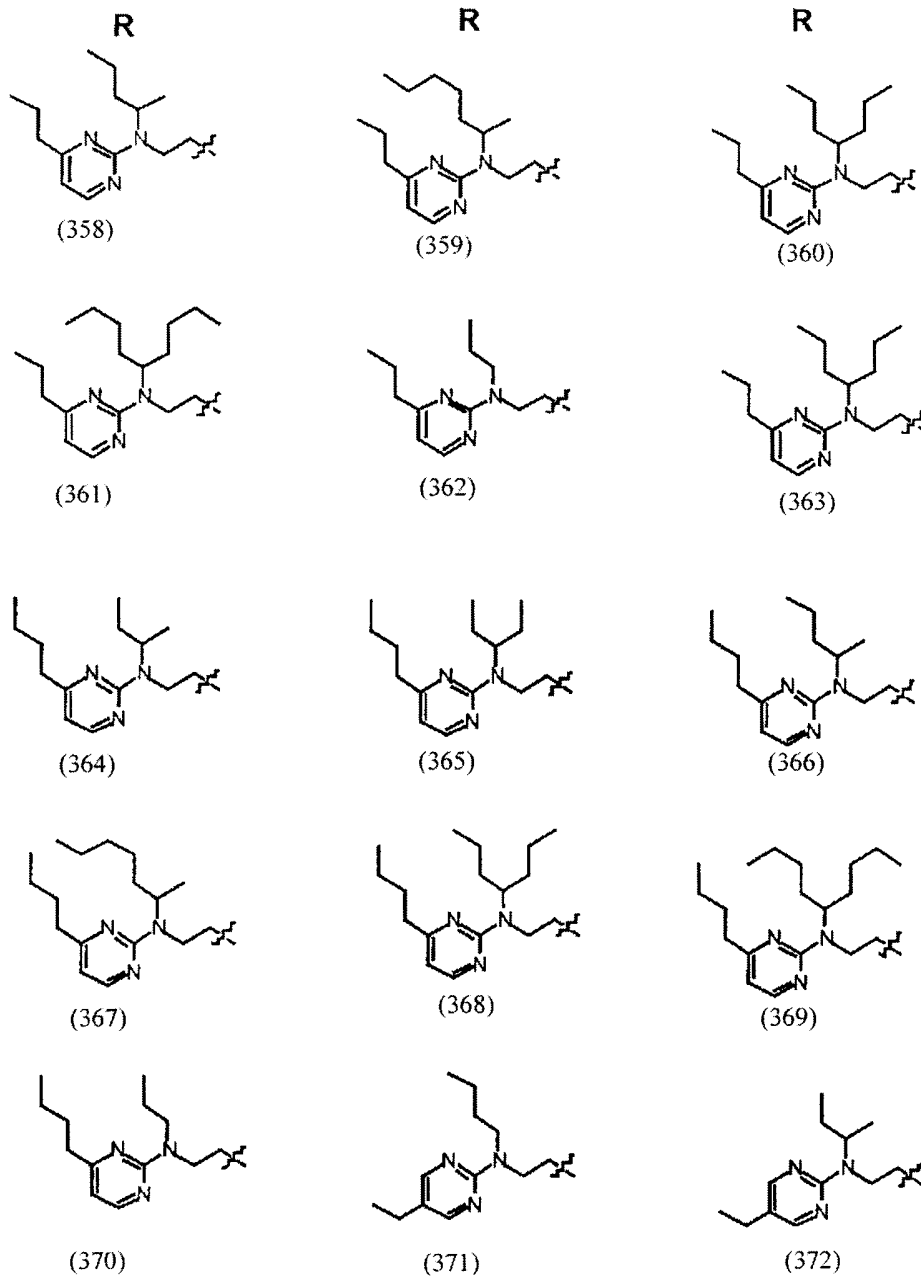
Tabulka 1 - pokračování



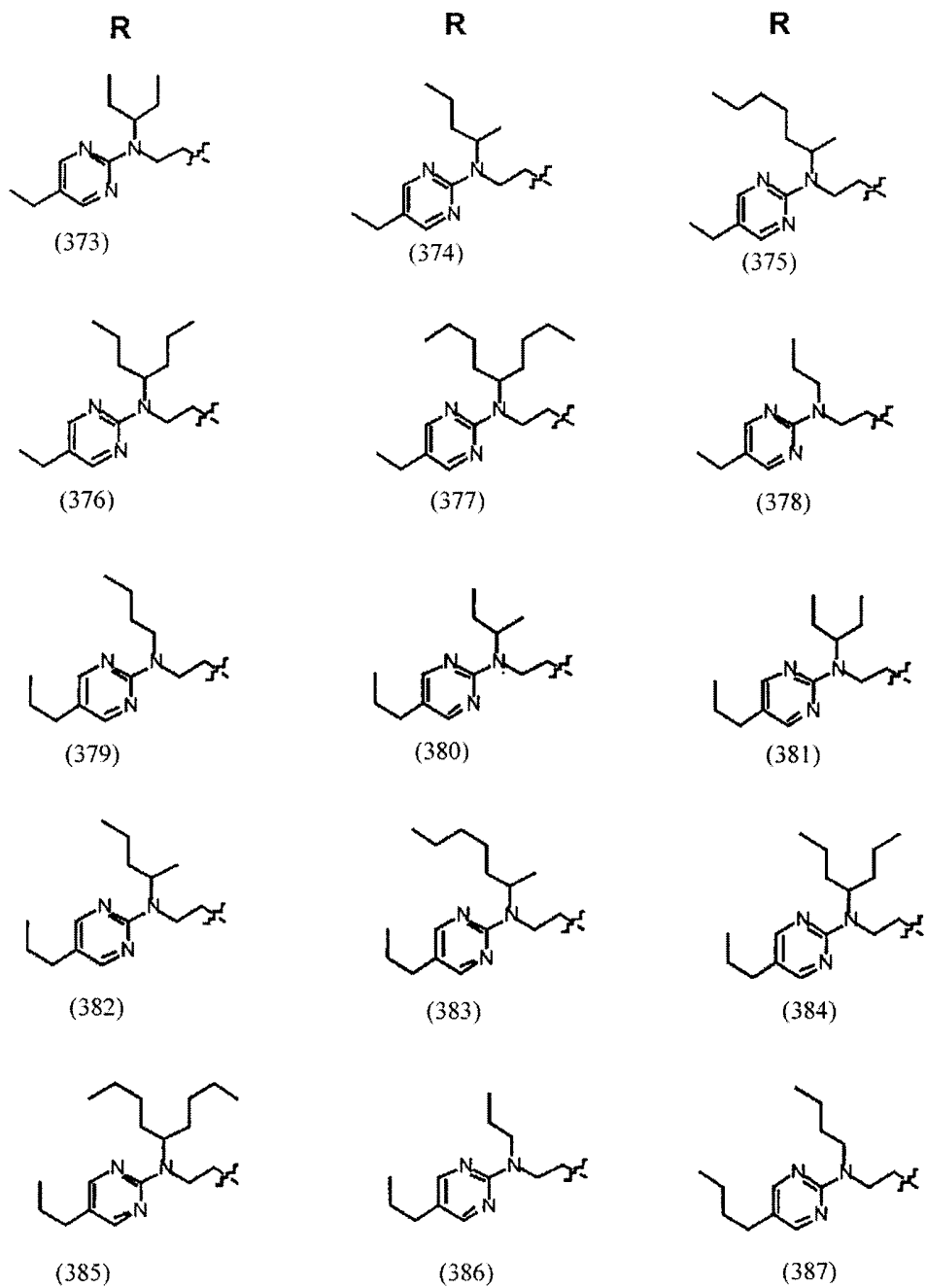
Tabulka 1 - pokračování



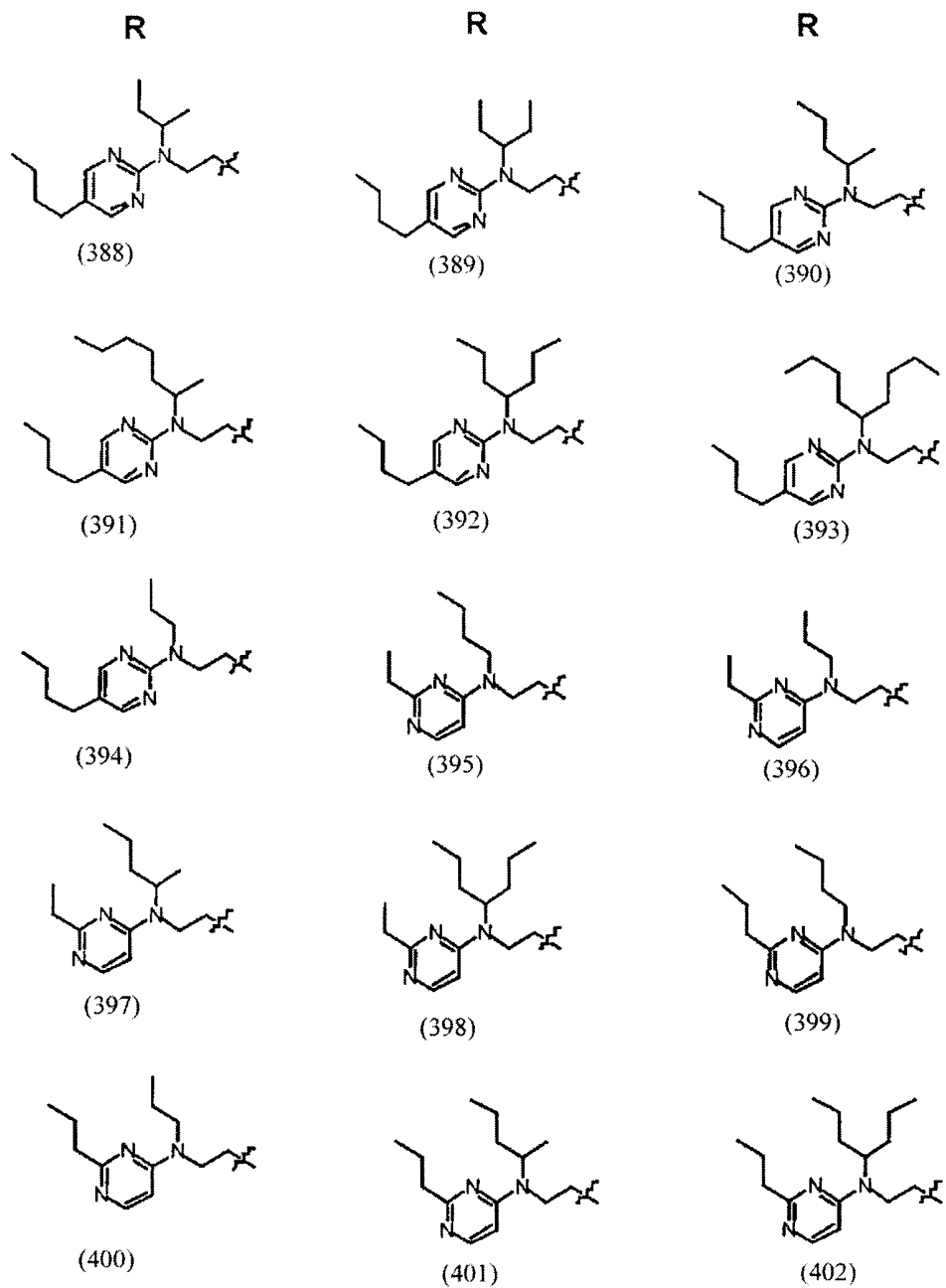
Tabulka 1 - pokračování



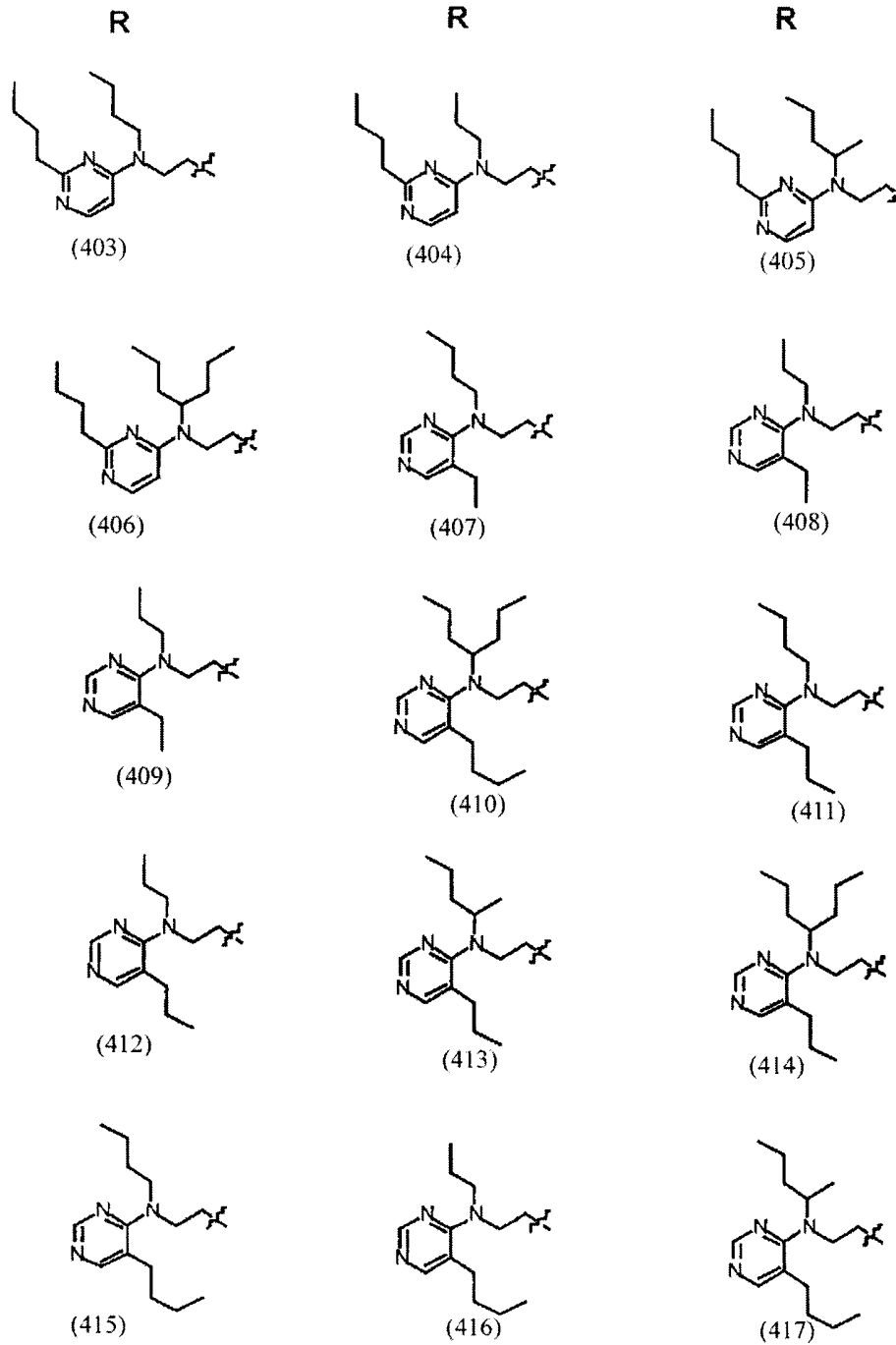
Tabulka 1 - pokračování



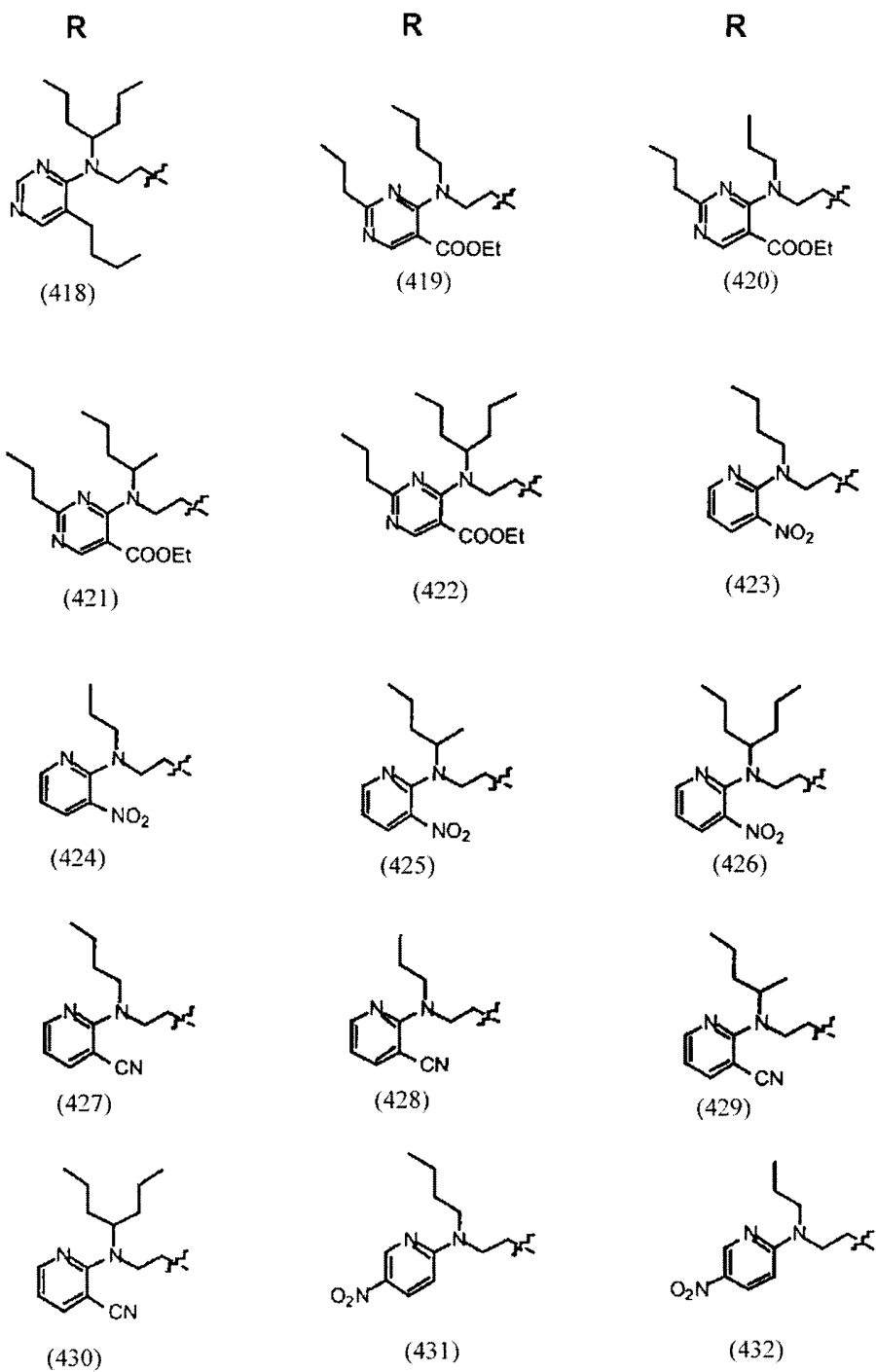
Tabulka 1 - pokračování



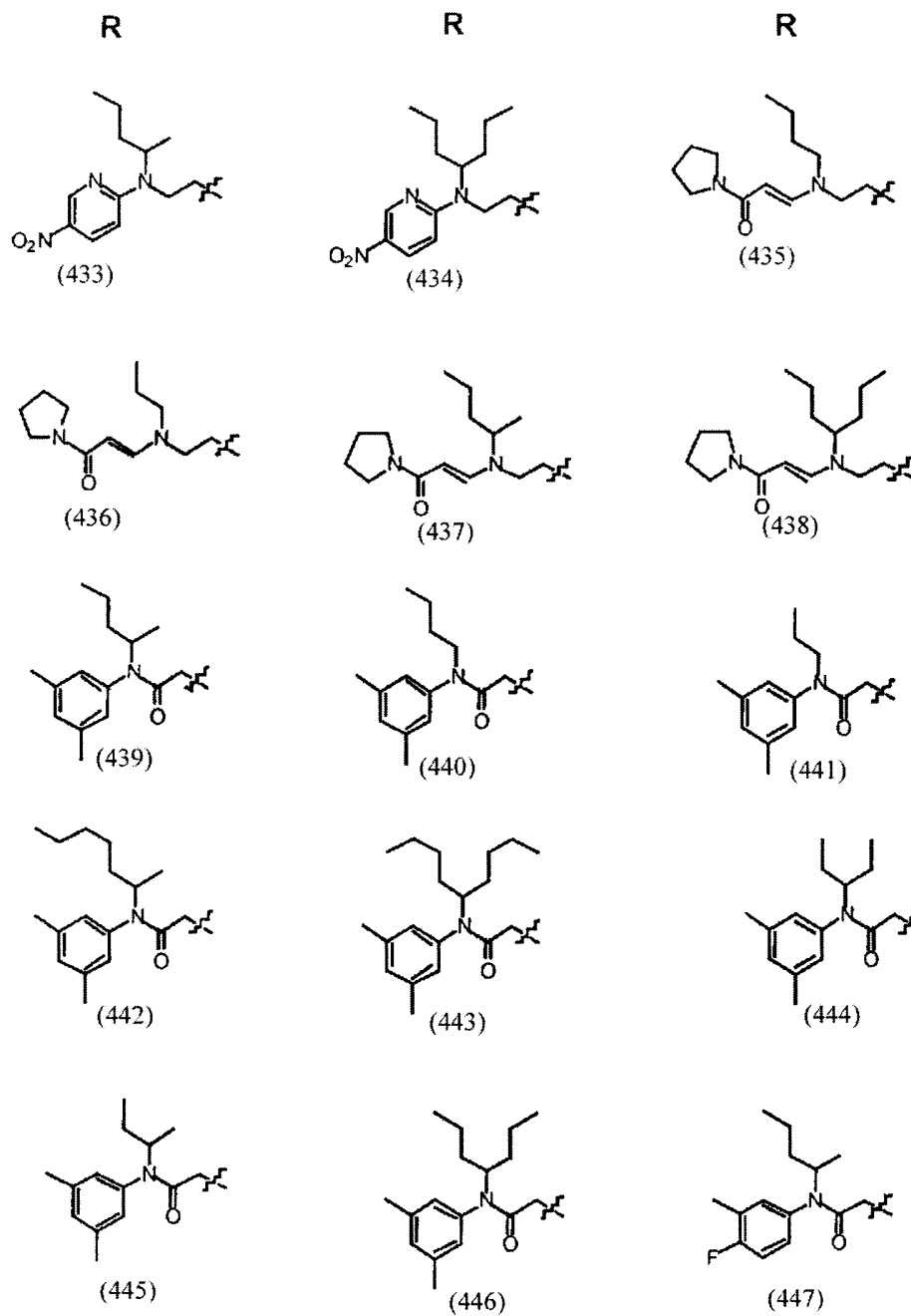
Tabulka 1 - pokračování



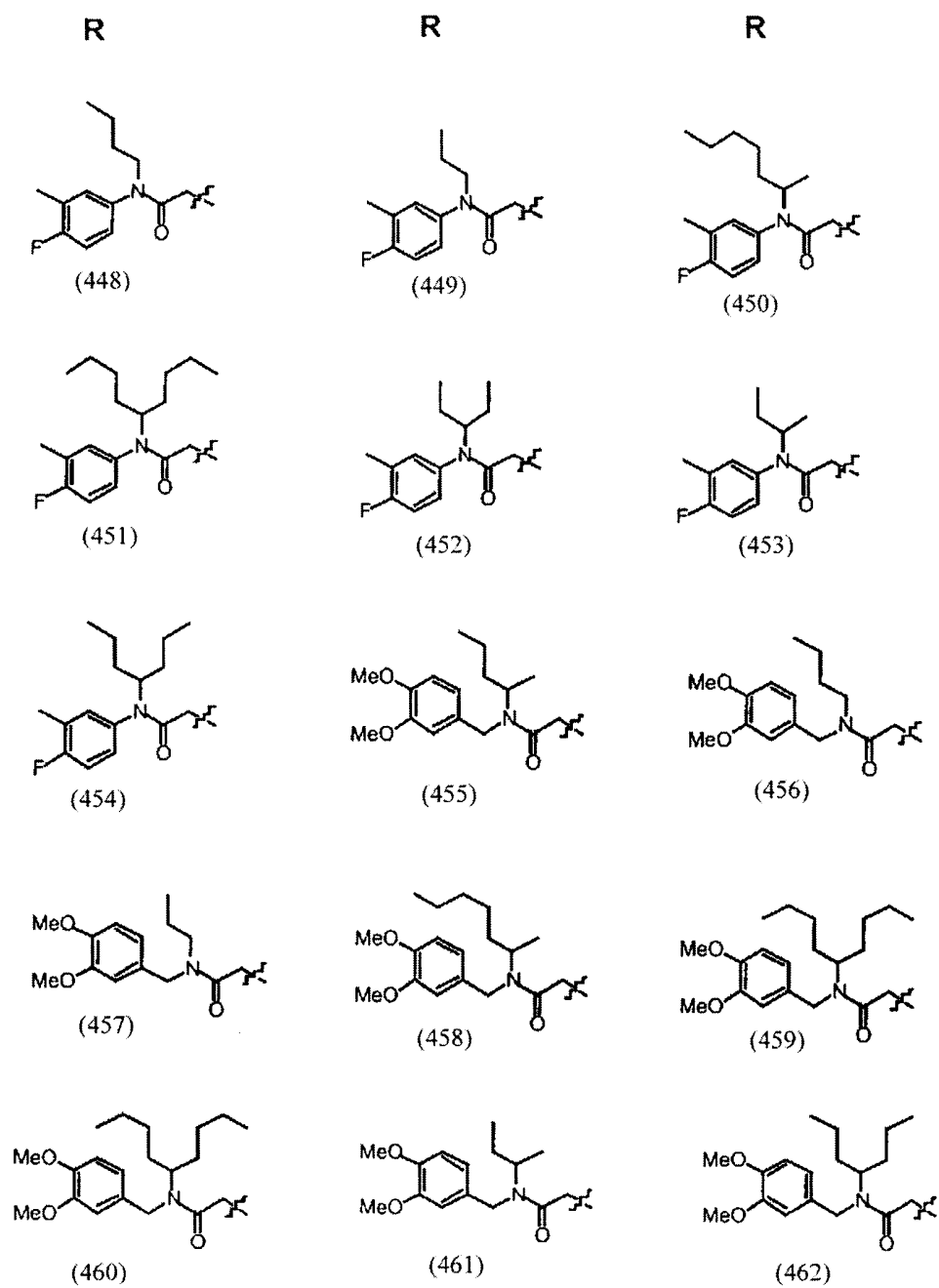
Tabulka 1 - pokračování



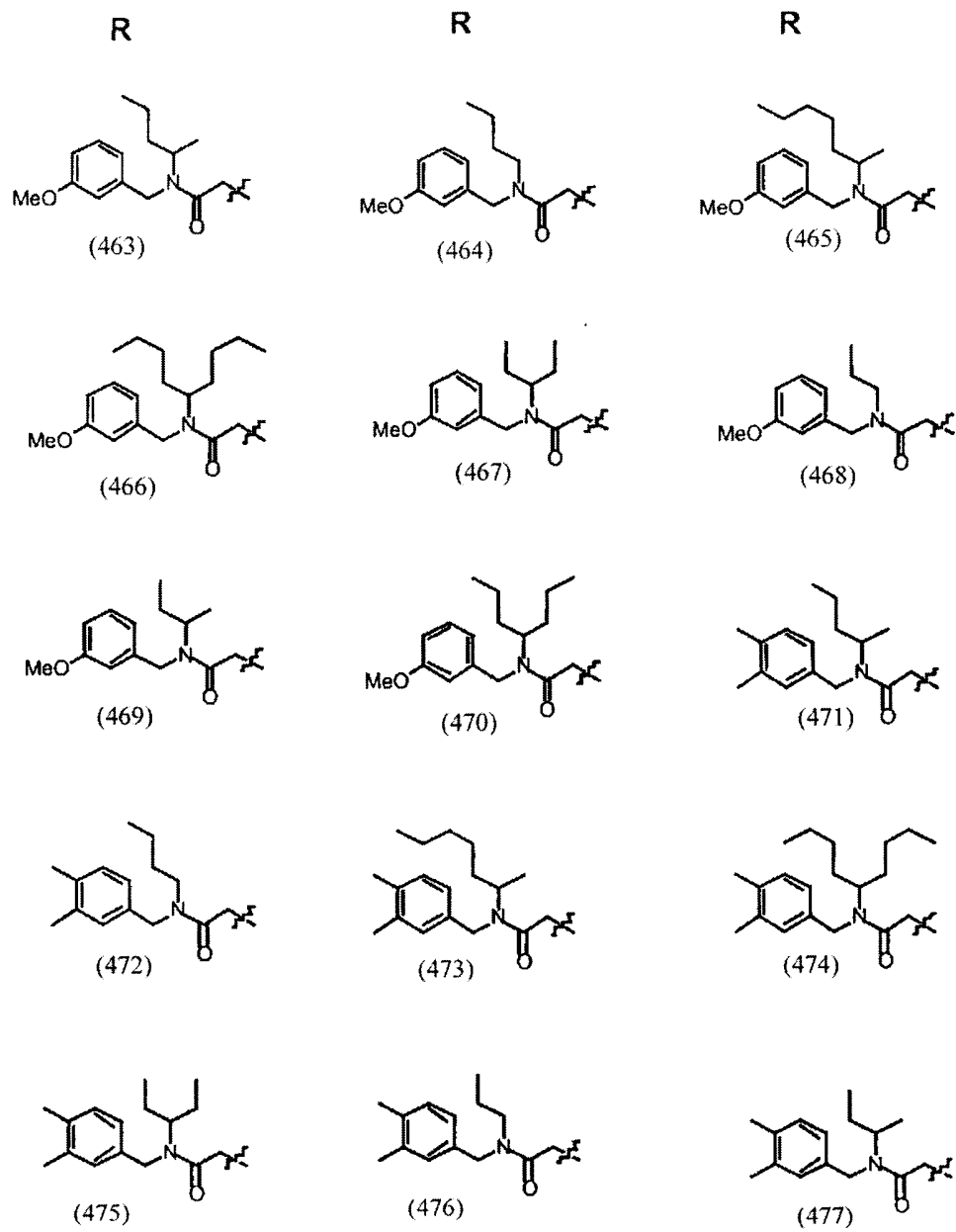
Tabulka 1 - pokračování



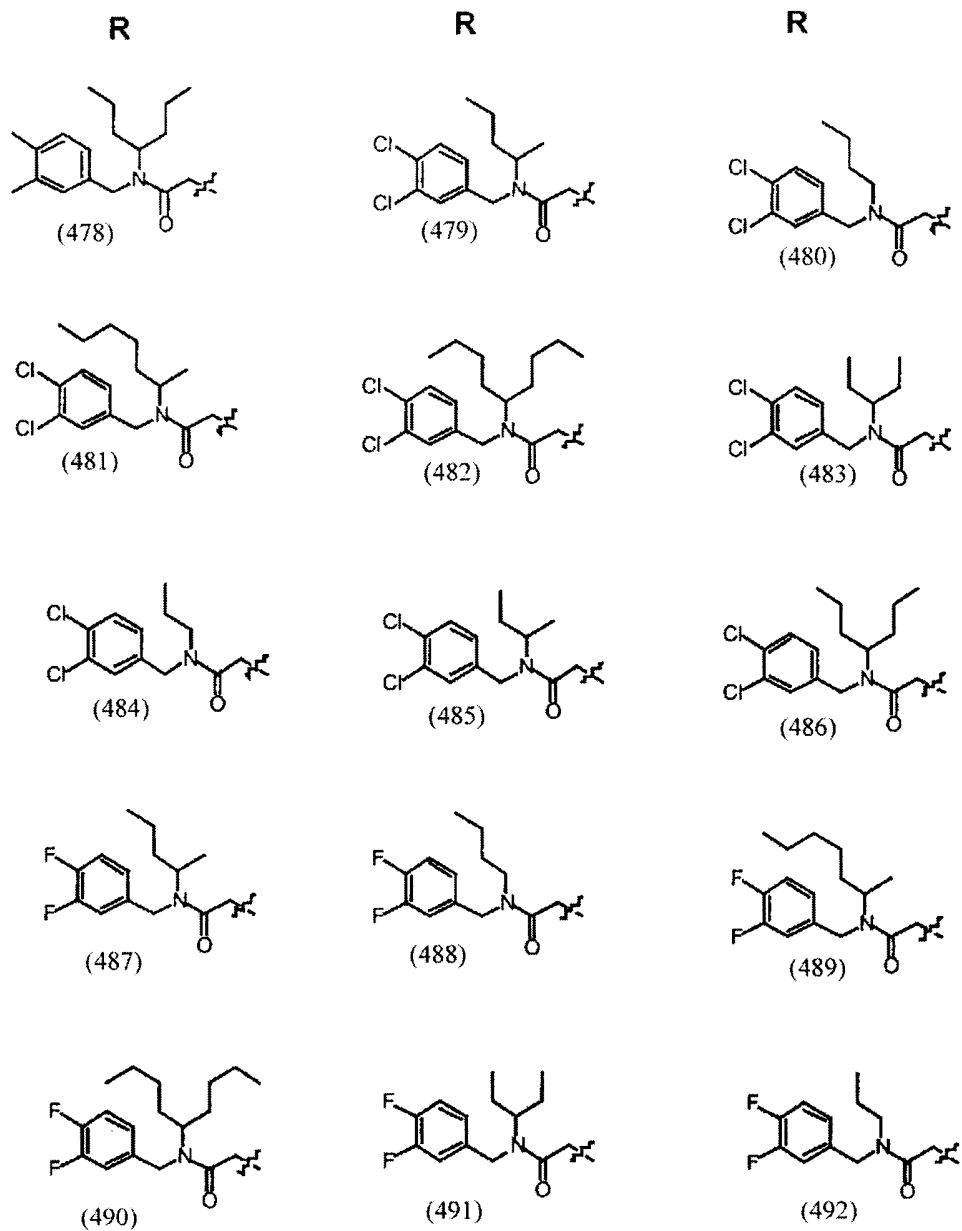
Tabulka 1 - pokračování



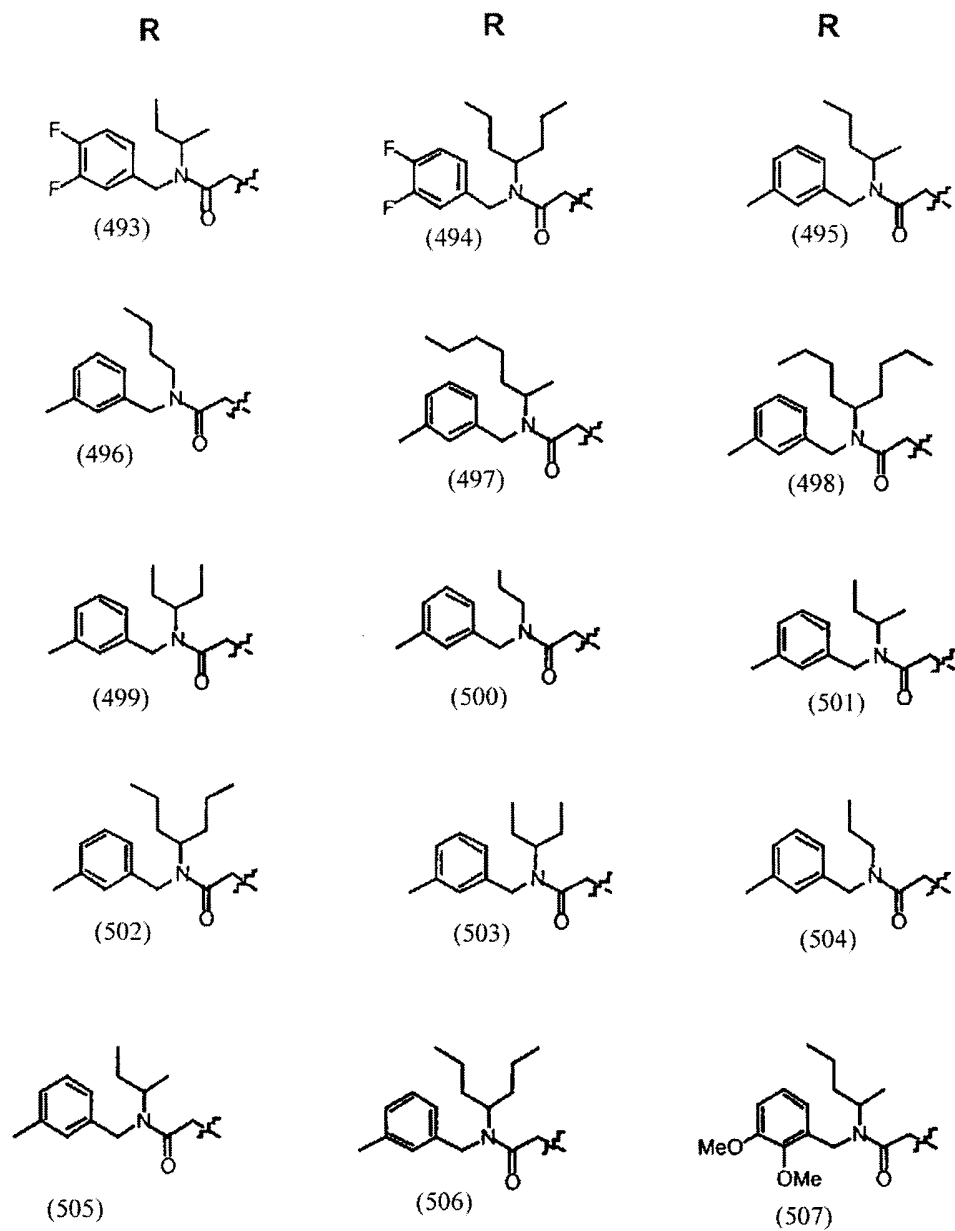
Tabulka 1 - pokračování



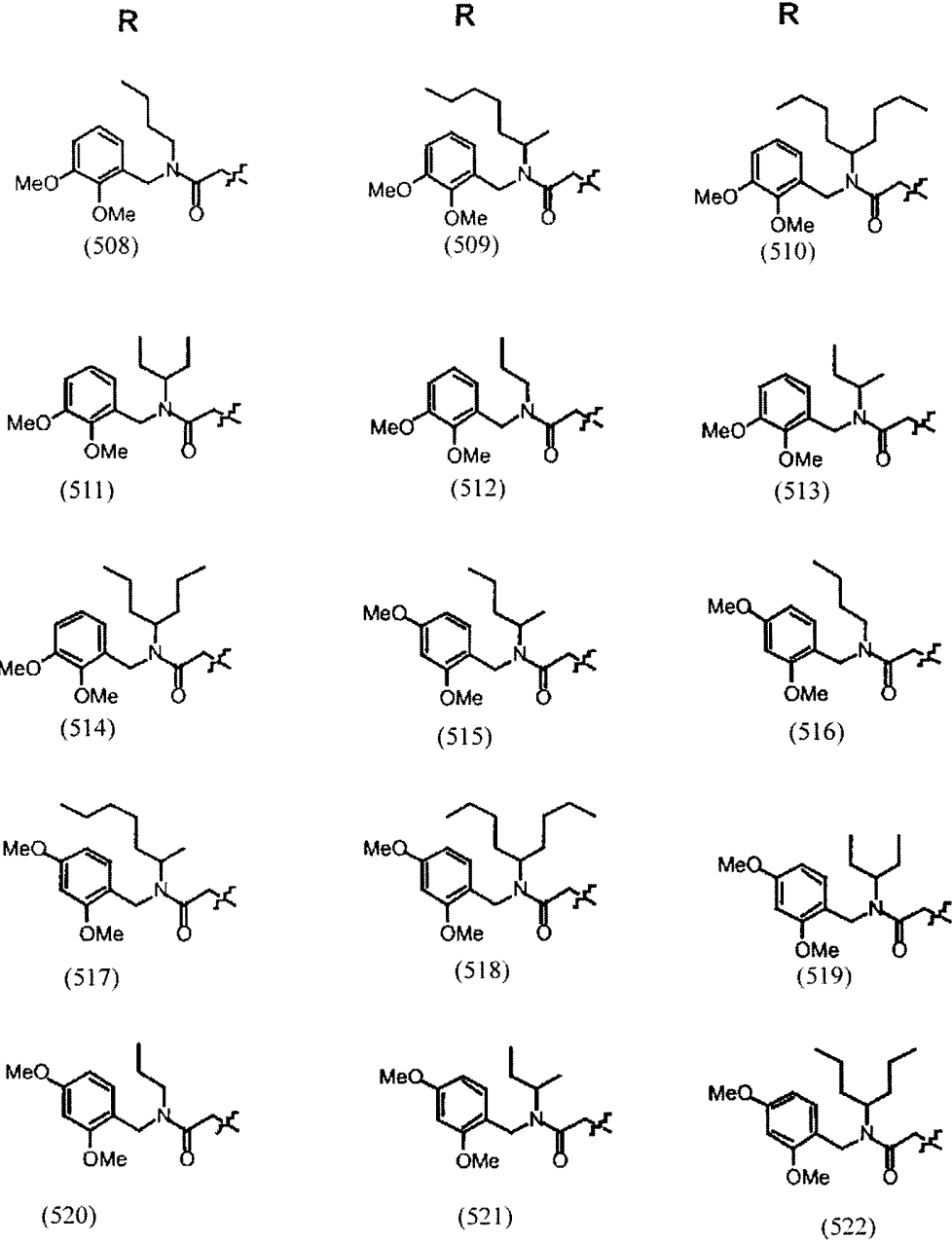
Tabulka 1 - pokračování



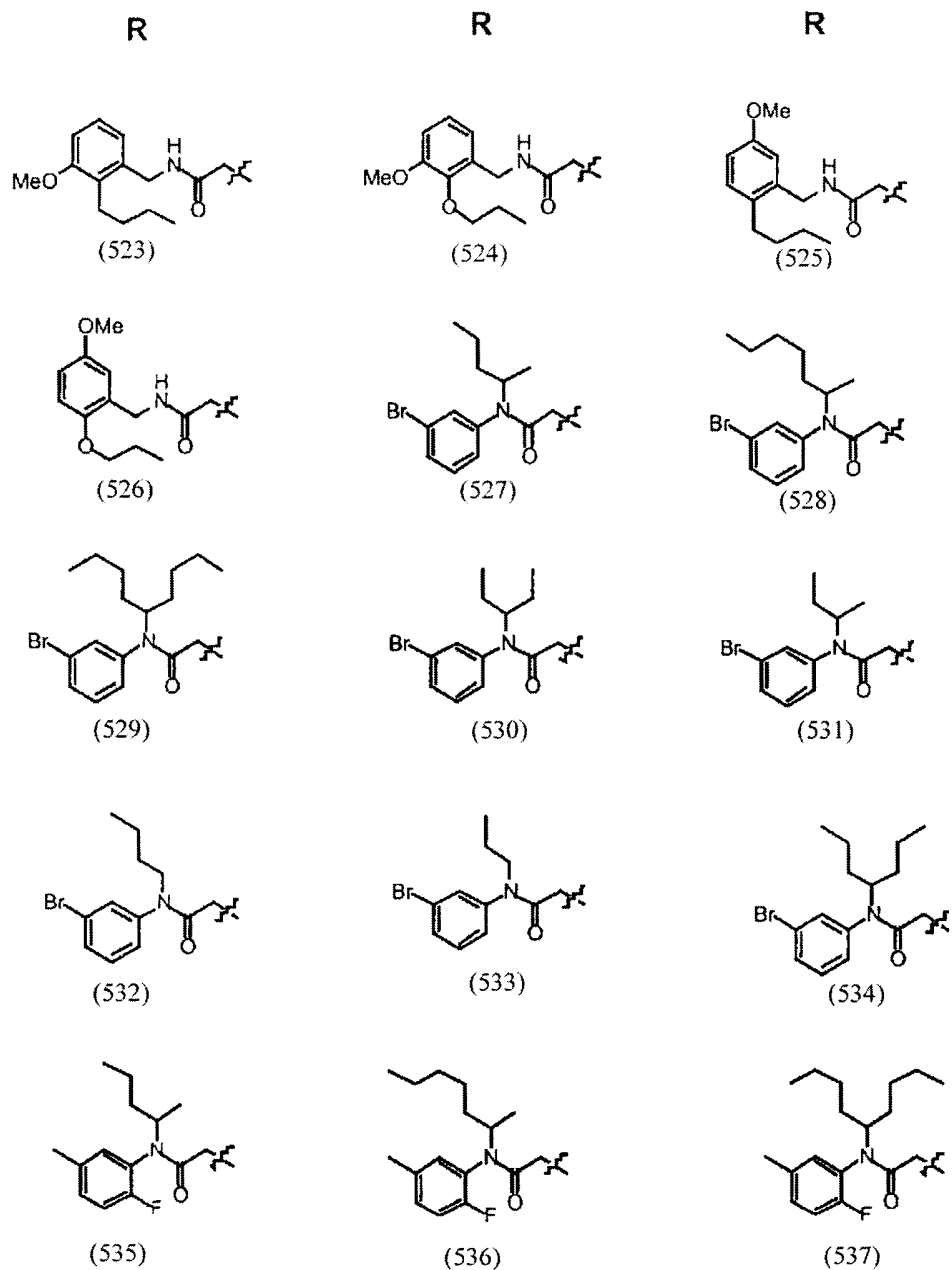
Tabulka 1 - pokračování



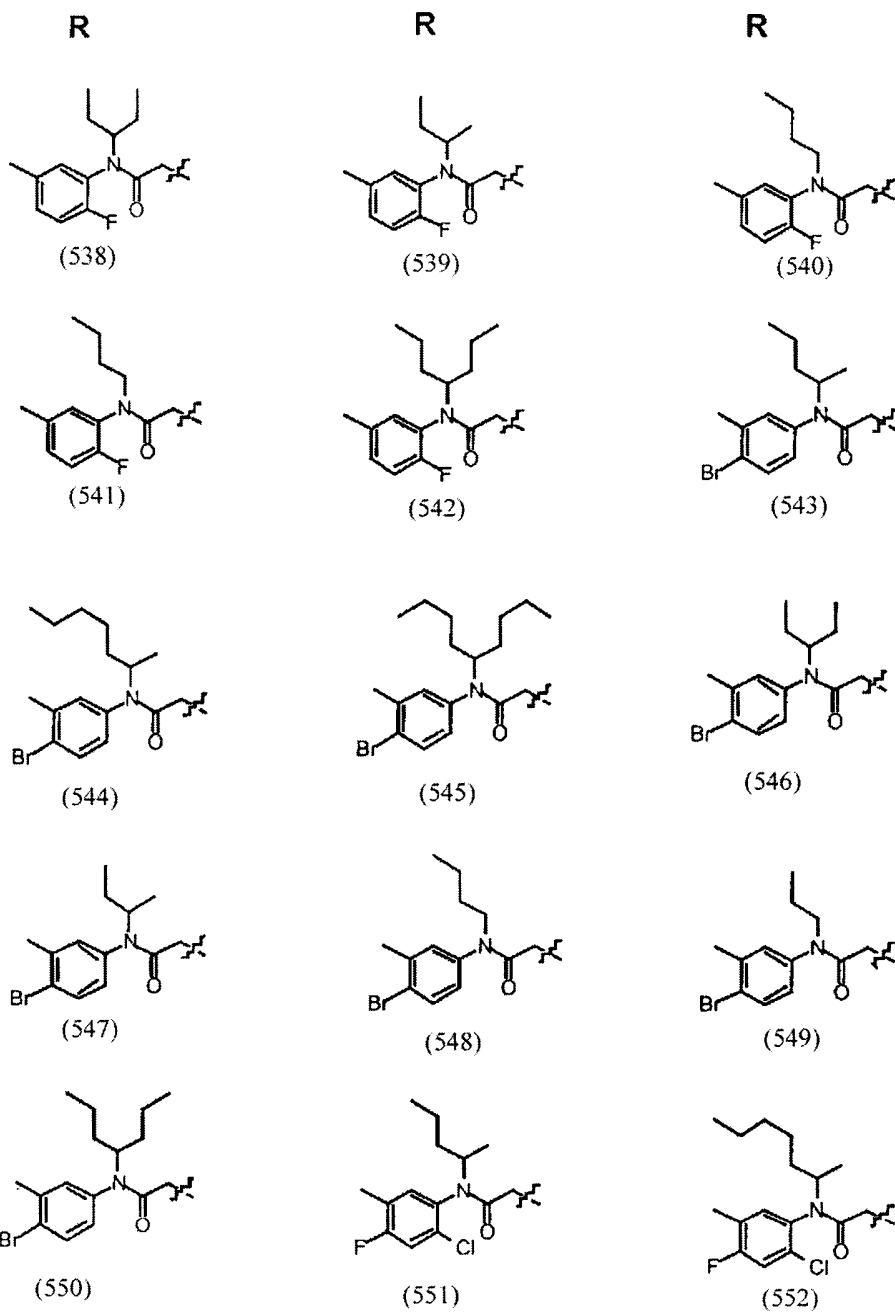
Tabulka 1 - pokračování



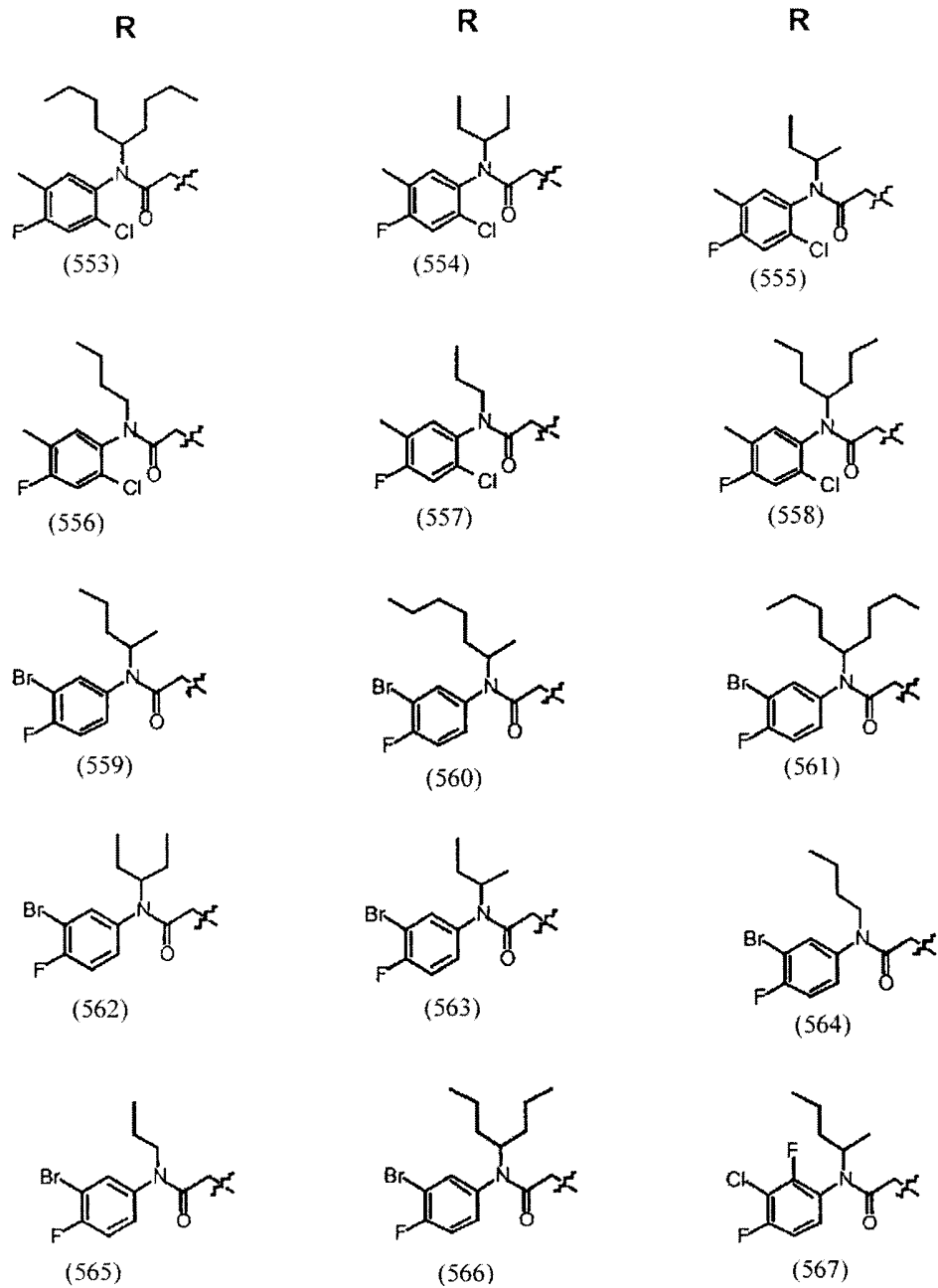
Tabulka 1 - pokračování



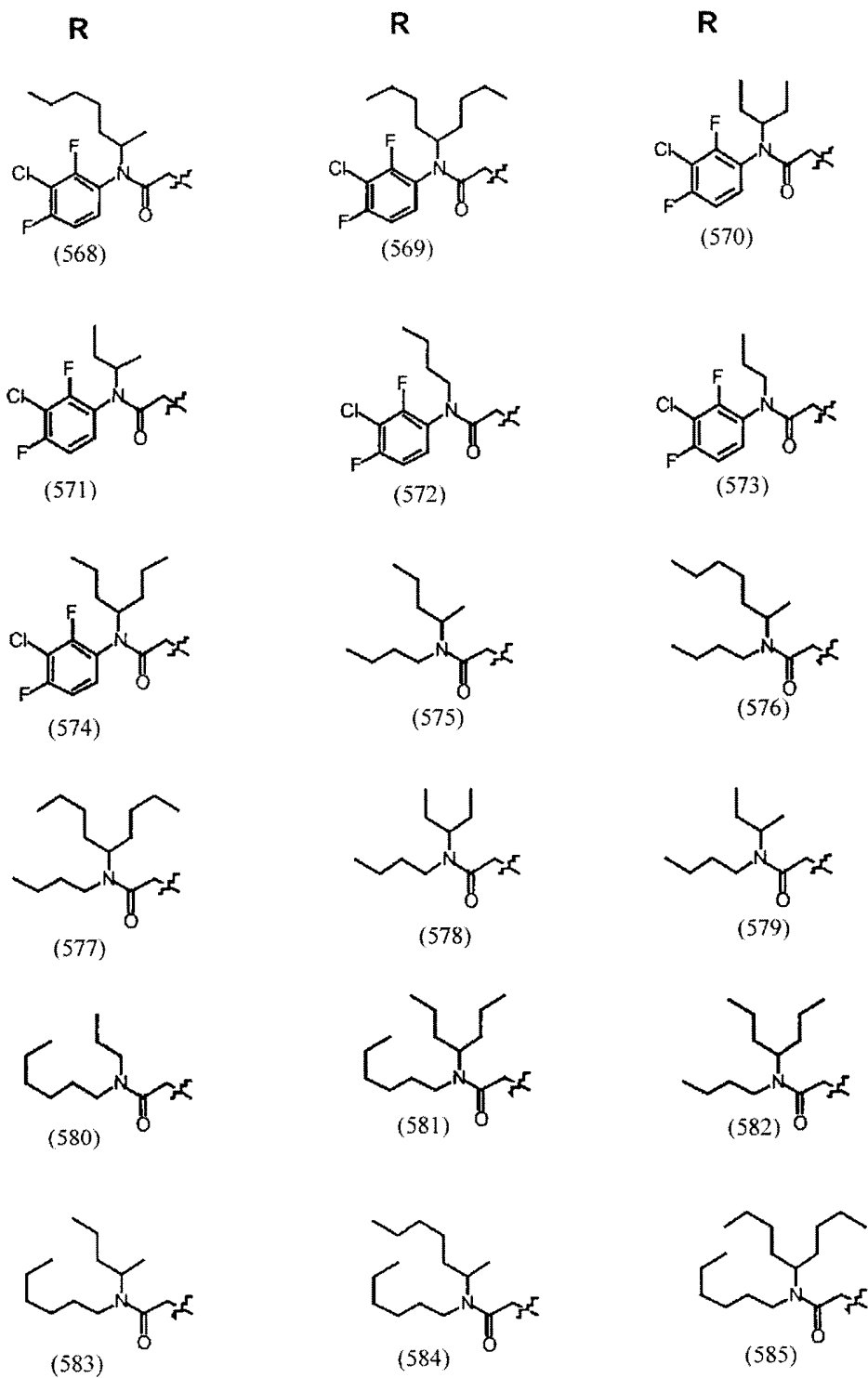
Tabulka 1 - pokračování



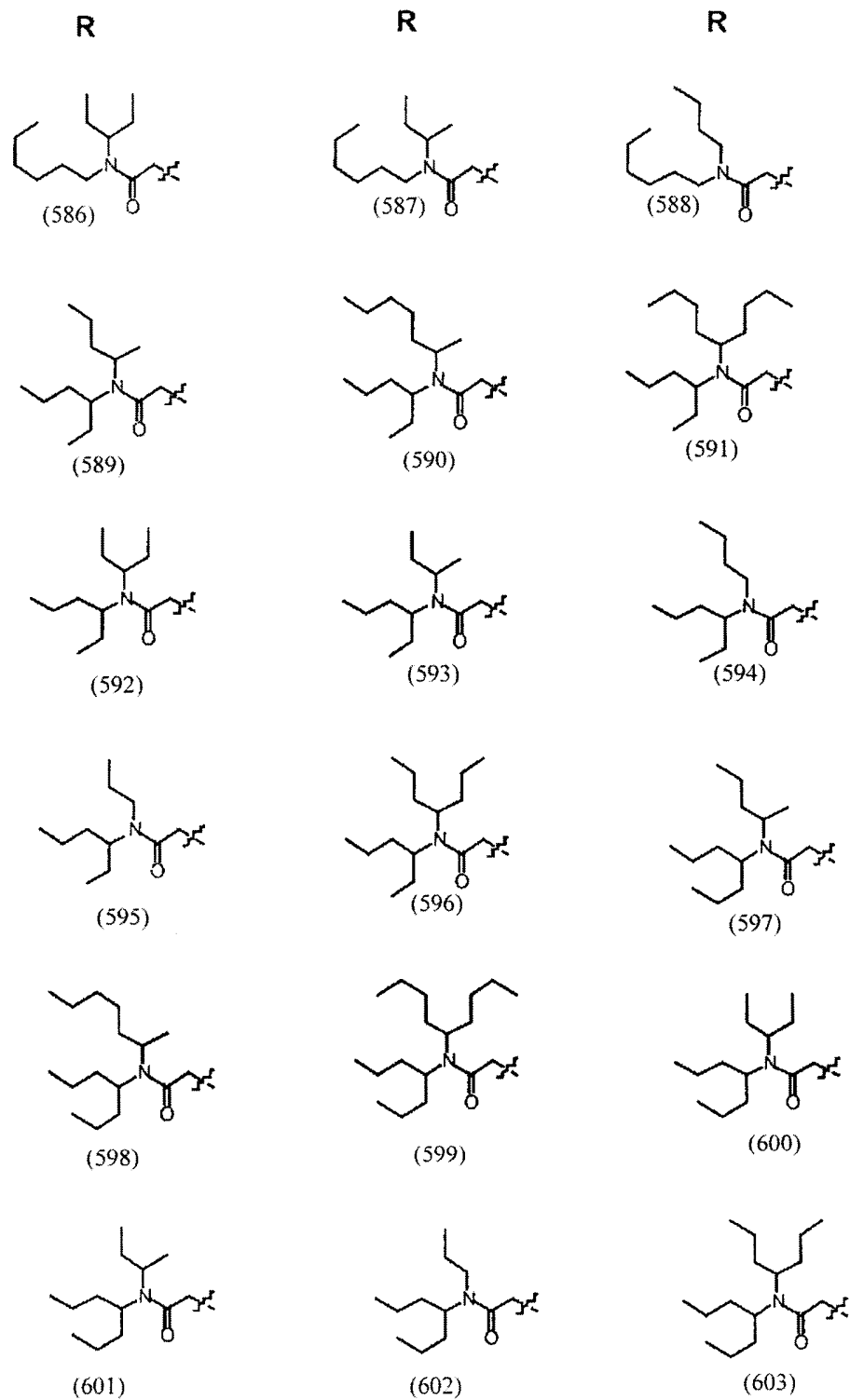
Tabulka 1 - pokračování



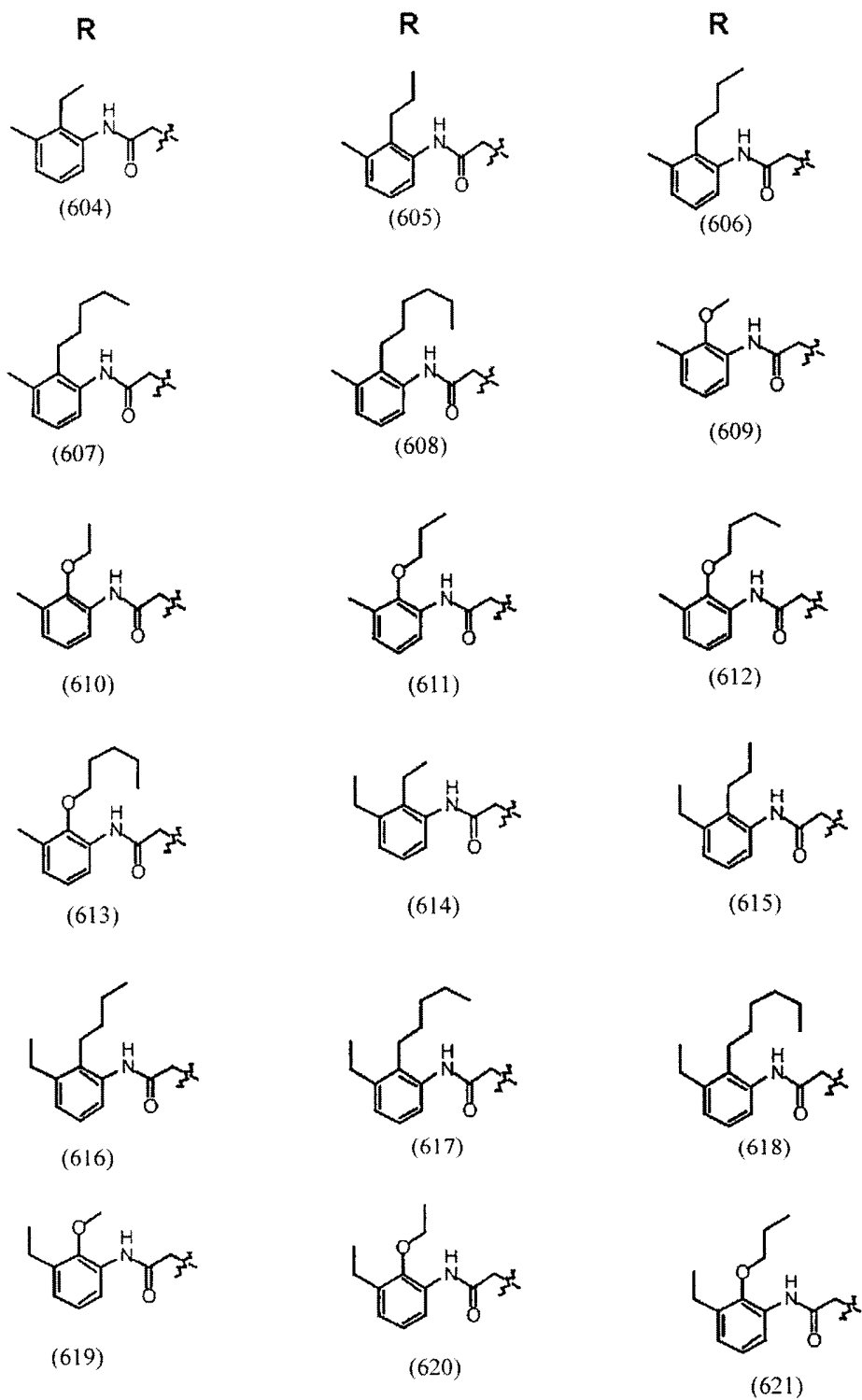
Tabulka 1 - pokračování



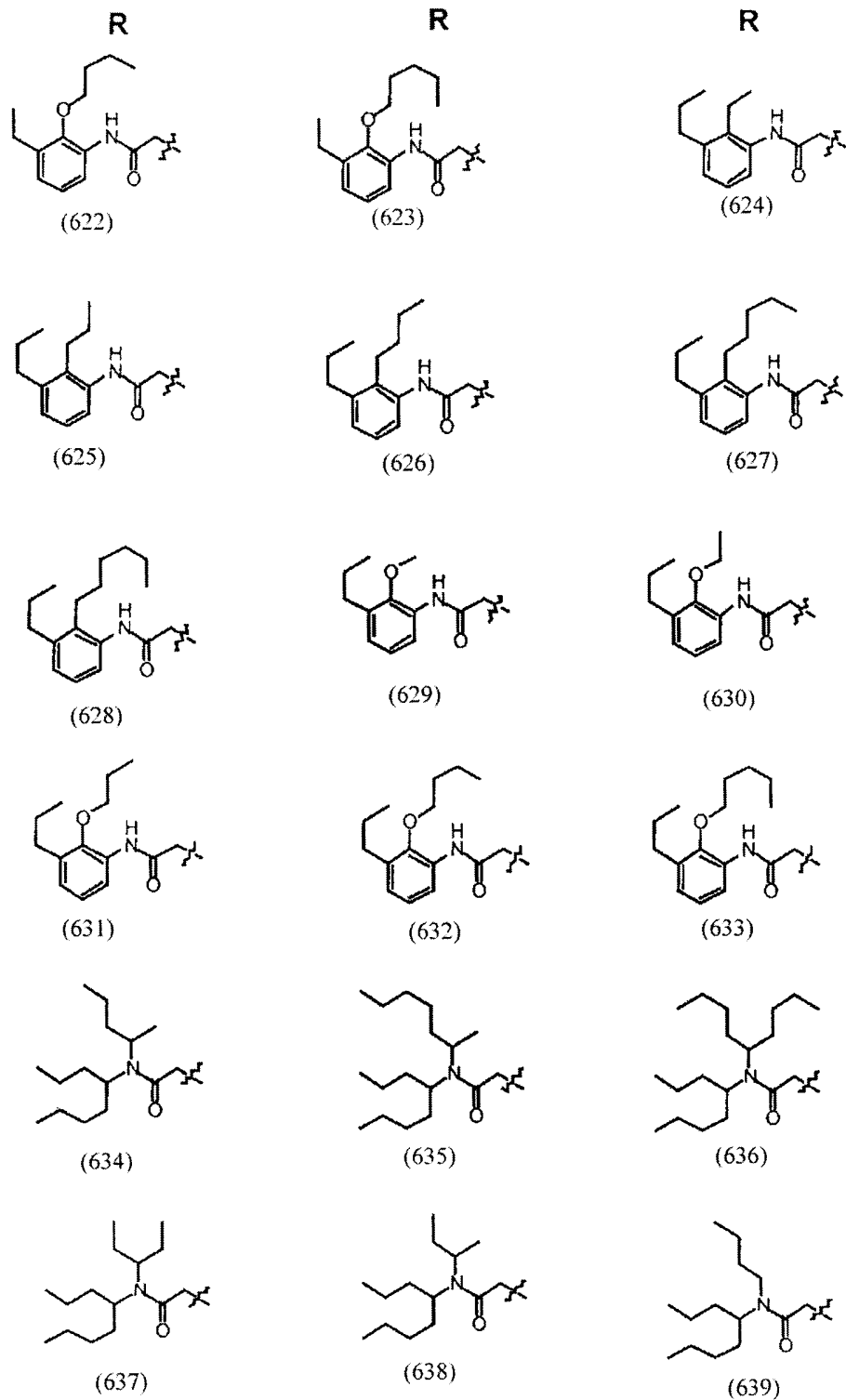
Tabulka 1 - pokračování



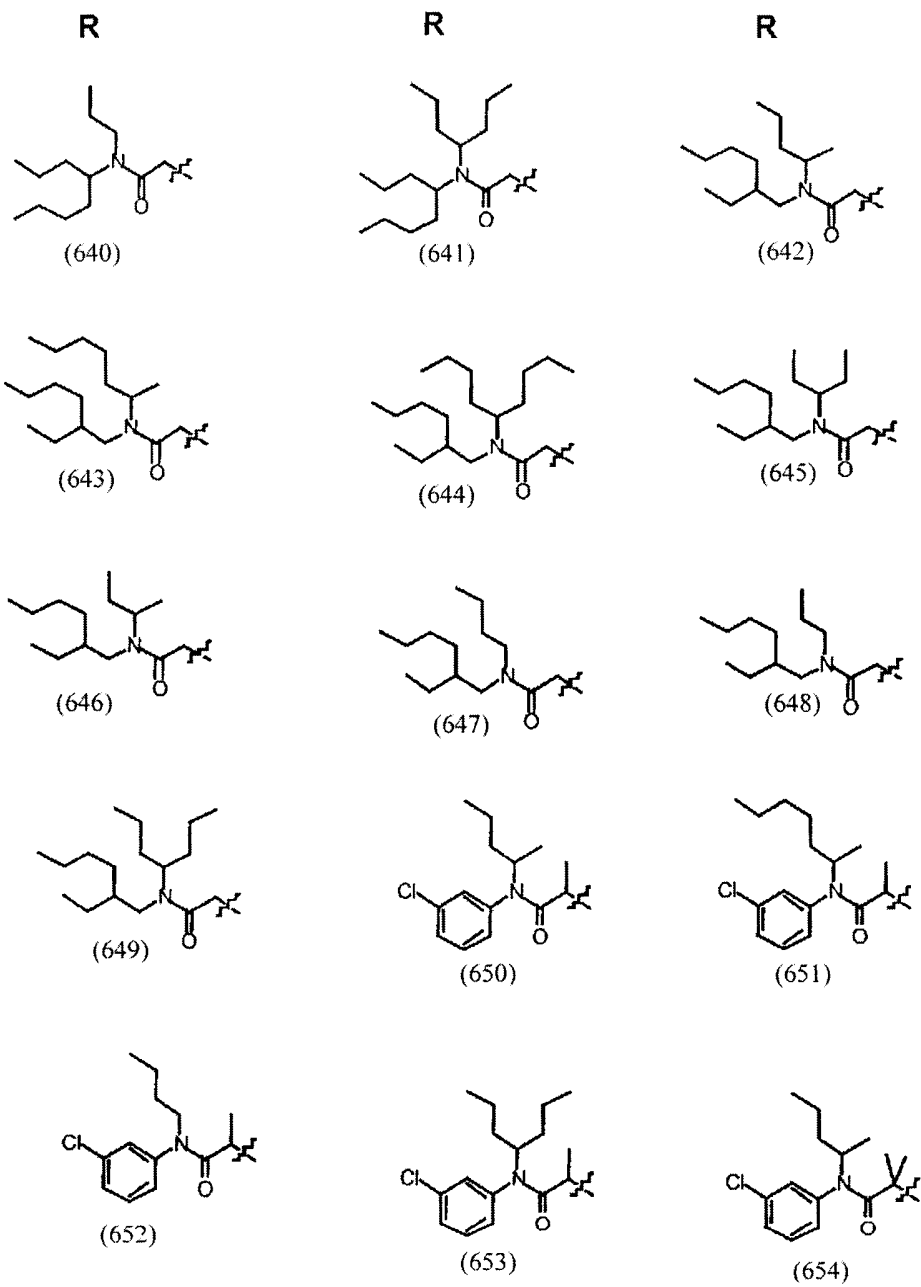
Tabulka 1 - pokračování



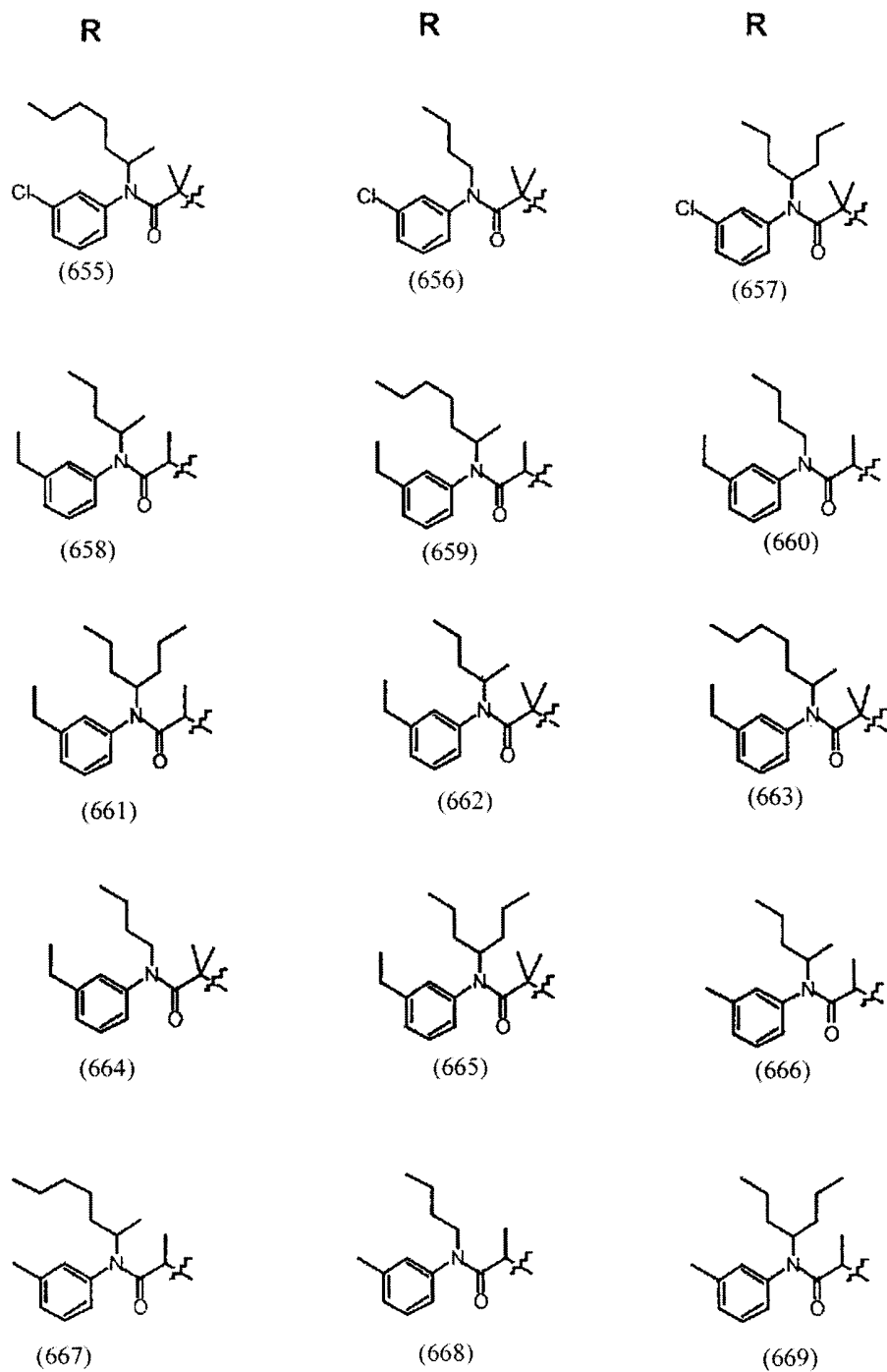
Tabulka 1 - pokračování



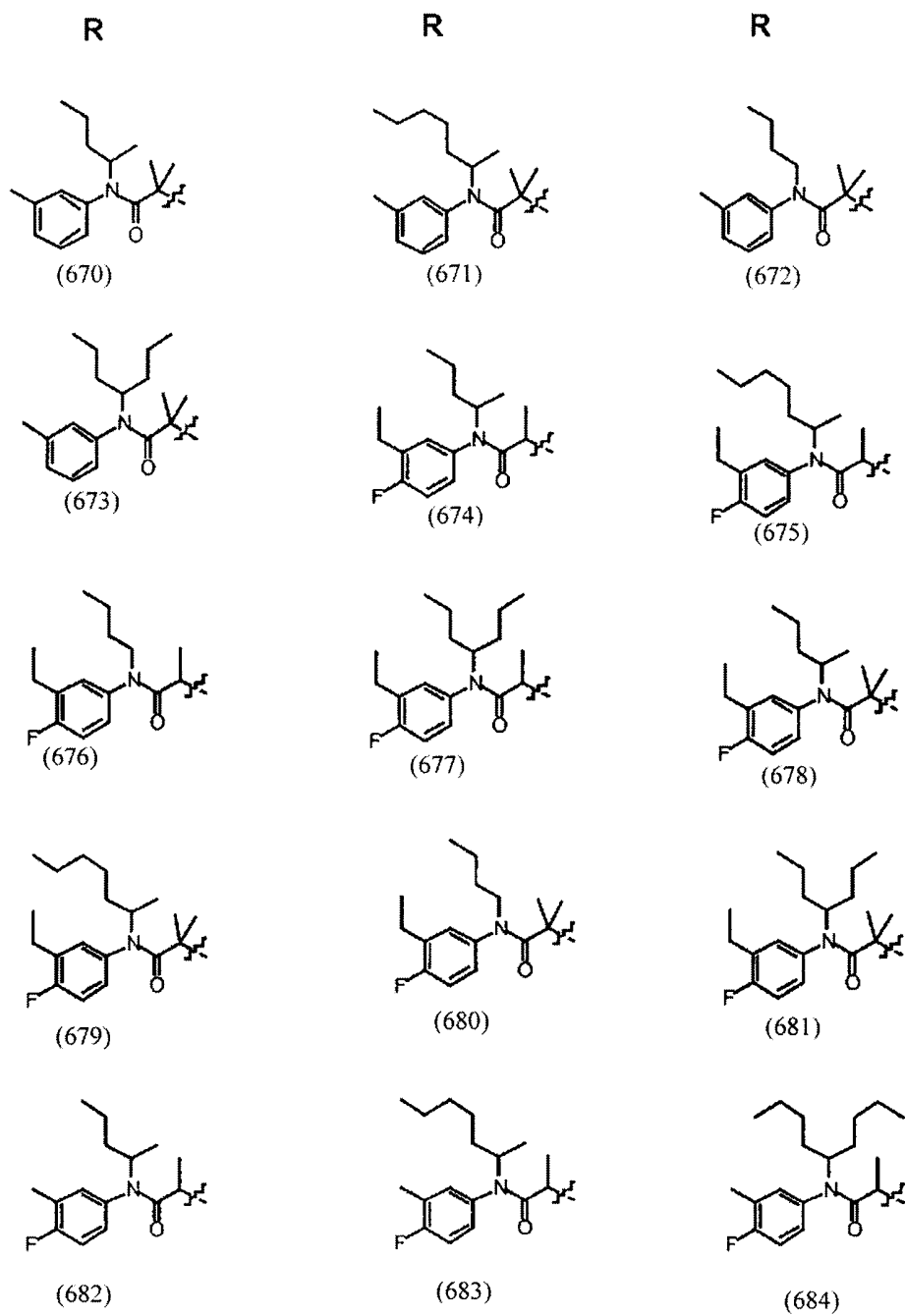
Tabulka 1 - pokračování



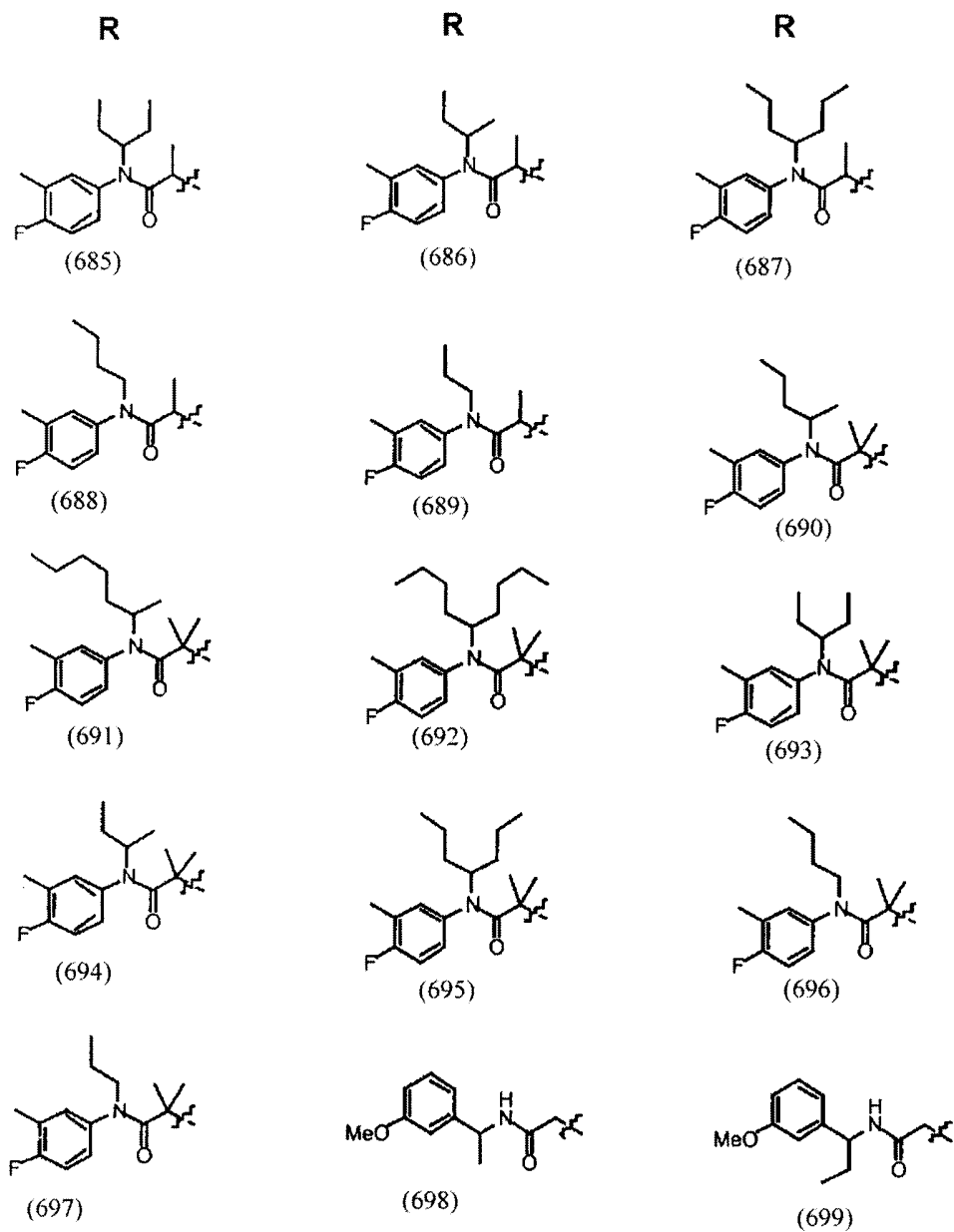
Tabulka 1 - pokračování



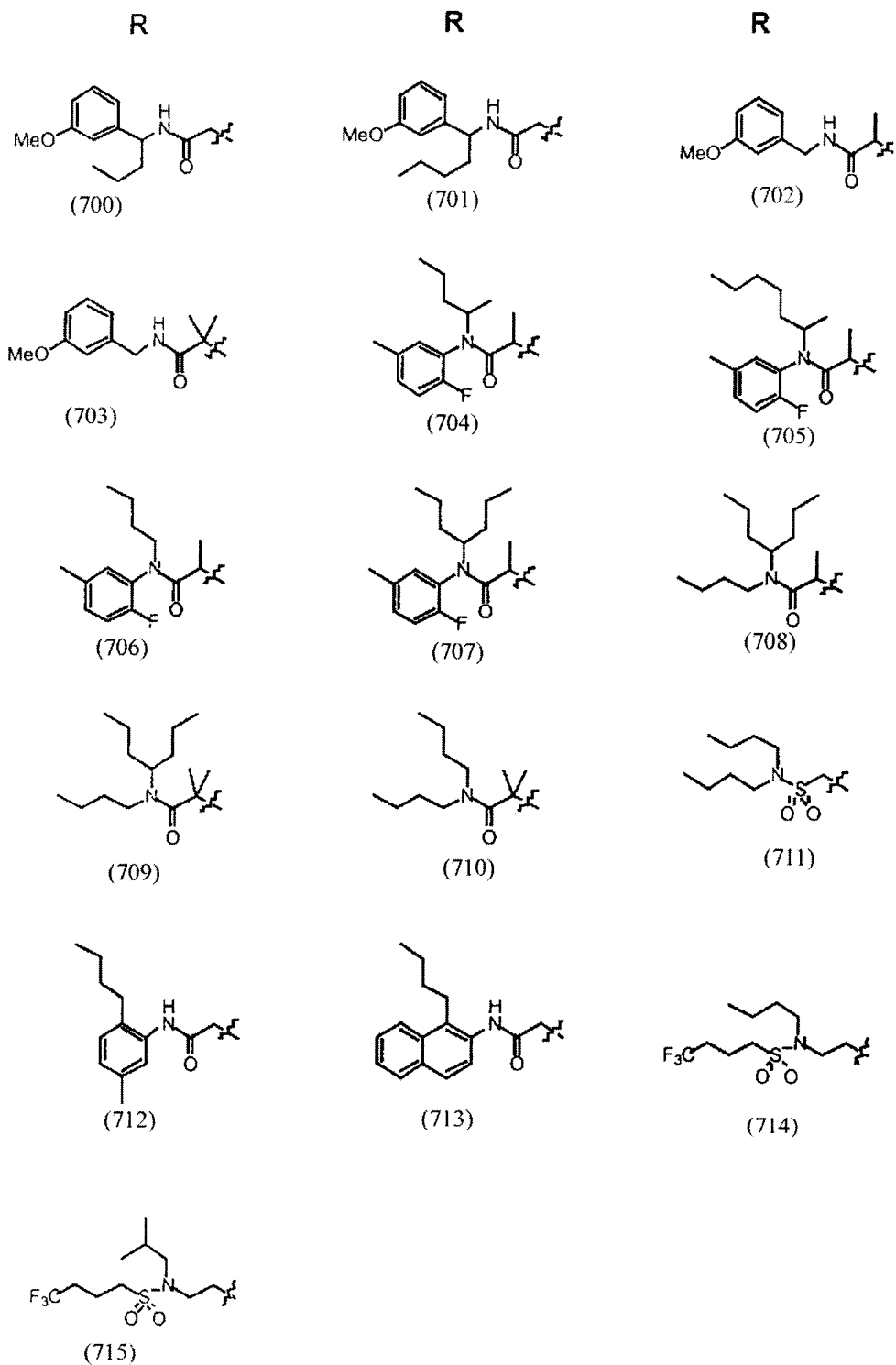
Tabulka 1 - pokračování



Tabulka 1 - pokračování



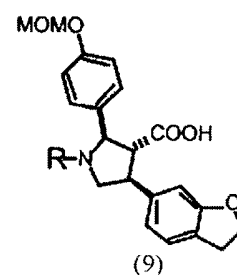
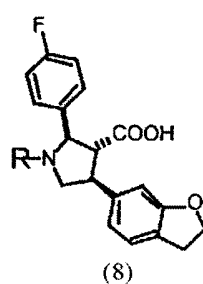
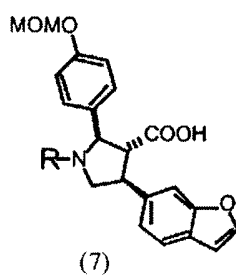
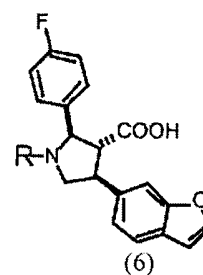
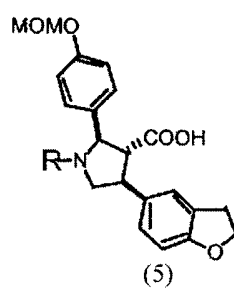
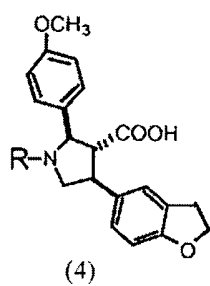
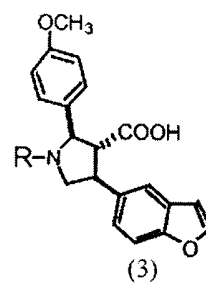
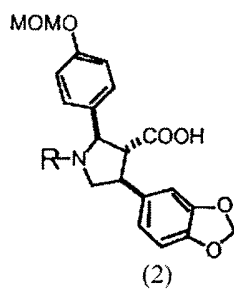
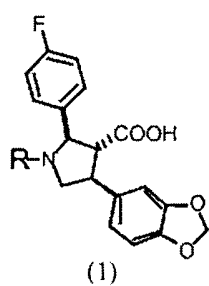
Tabulka 1 - pokračování



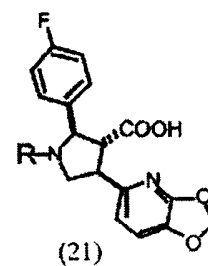
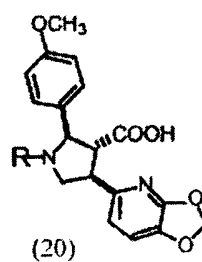
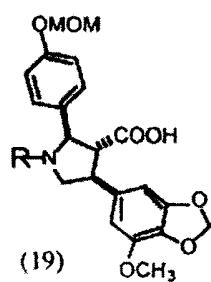
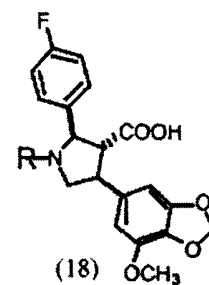
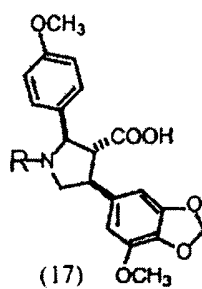
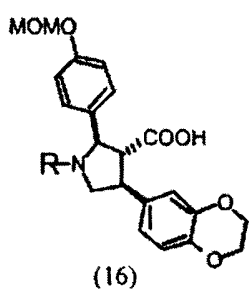
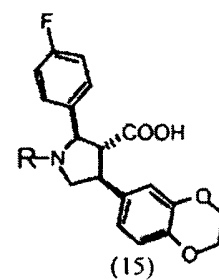
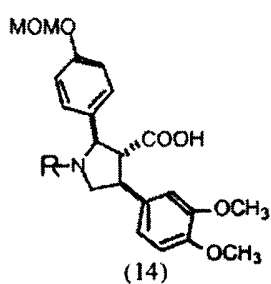
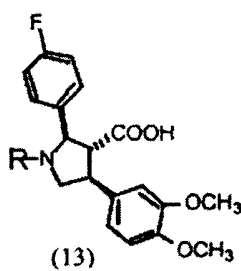
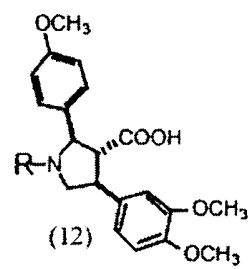
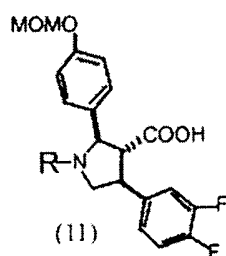
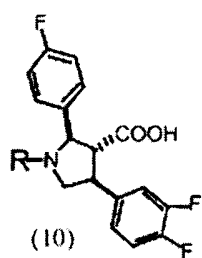
Příklad 338

Postupy popsanými ve výše uvedených příkladech je možno připravit sloučeniny se základní strukturou vybranou ze struktur uvedených v tabulce 2A a se substituentem R vybraným ze substituentem R vybraným ze substituentů uvedených v tabulce 2B.

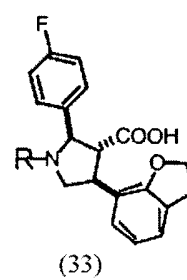
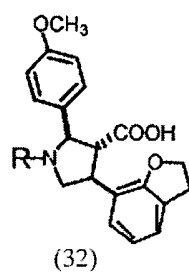
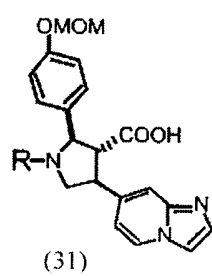
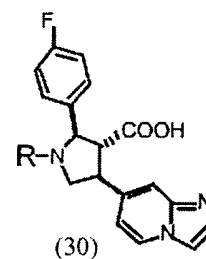
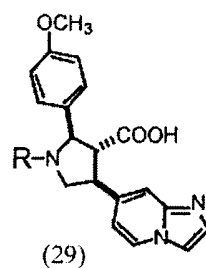
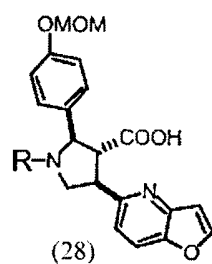
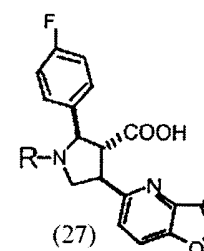
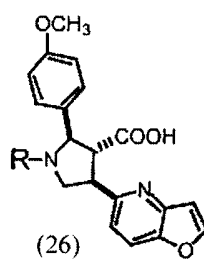
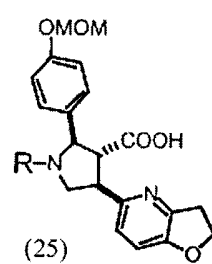
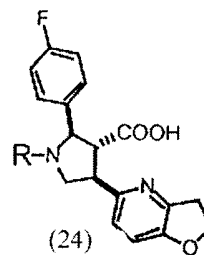
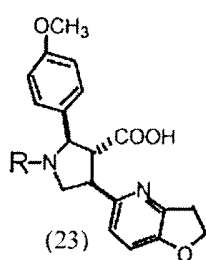
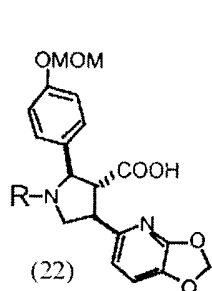
Tabulka 2A



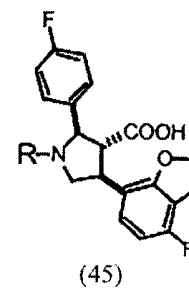
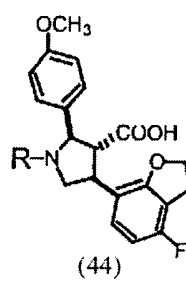
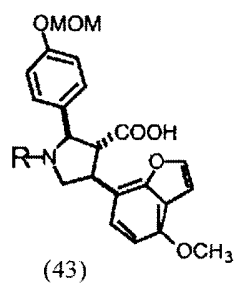
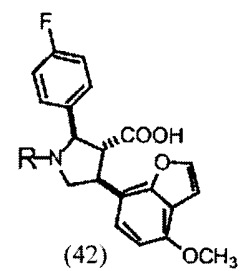
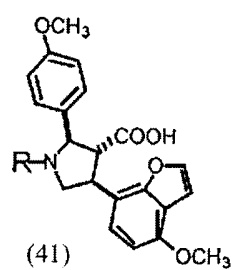
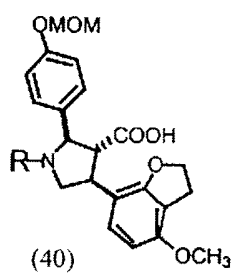
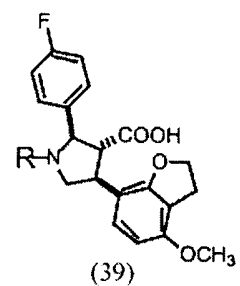
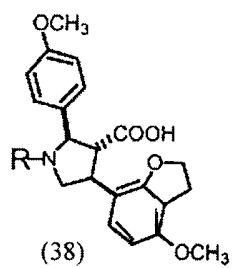
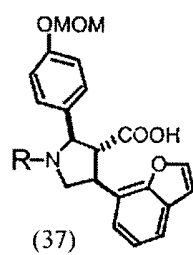
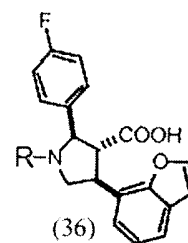
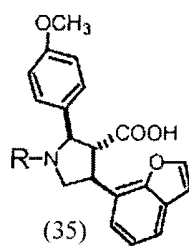
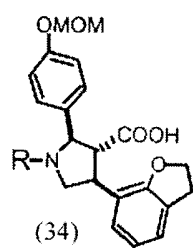
Tabulka 2A - pokračování



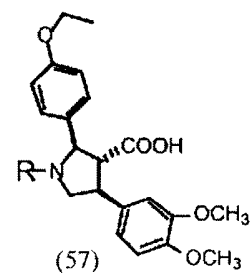
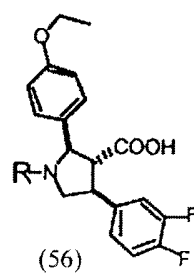
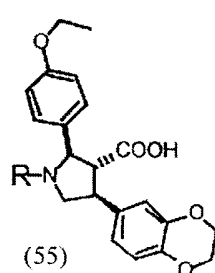
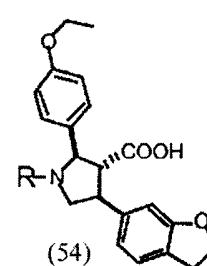
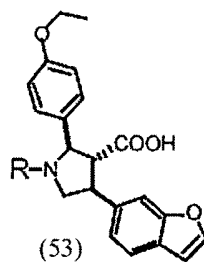
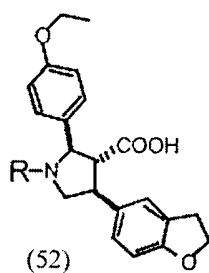
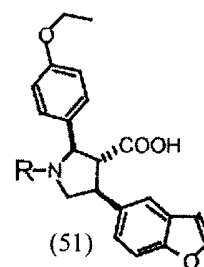
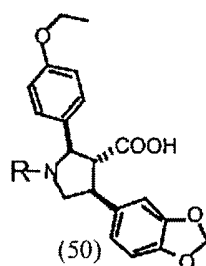
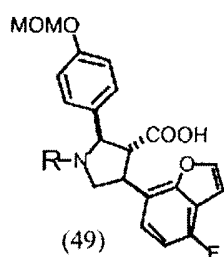
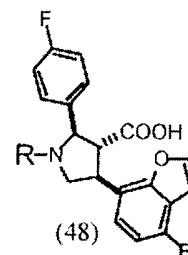
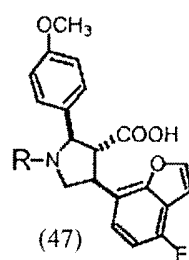
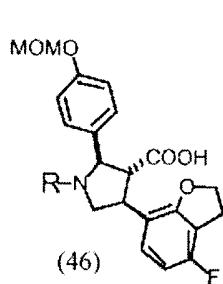
Tabulka 2A - pokračování



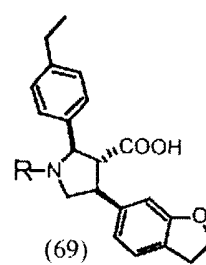
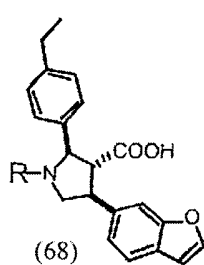
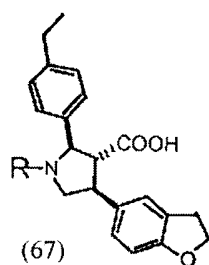
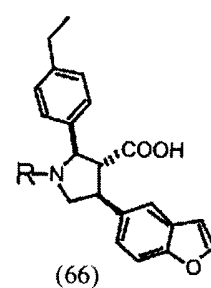
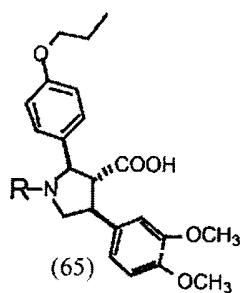
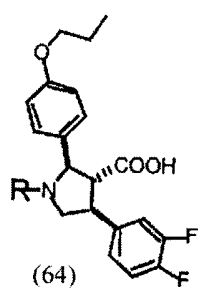
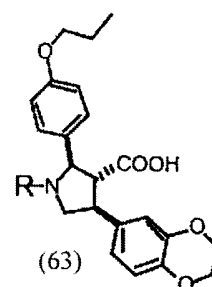
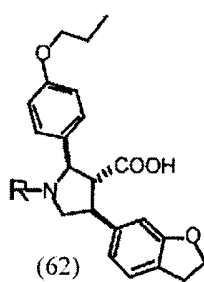
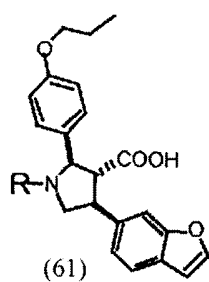
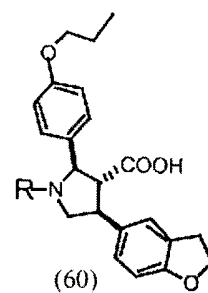
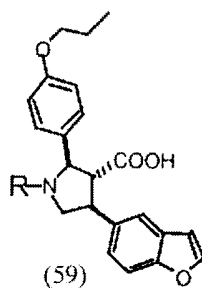
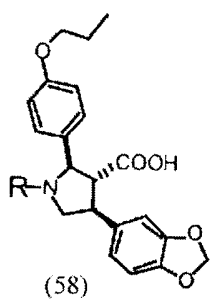
Tabulka 2A - pokračování



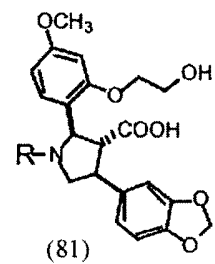
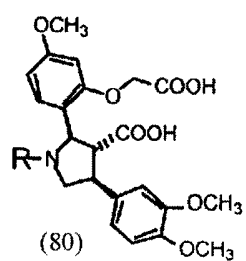
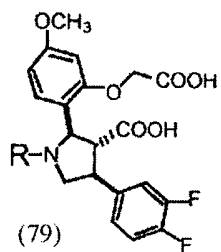
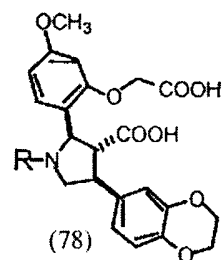
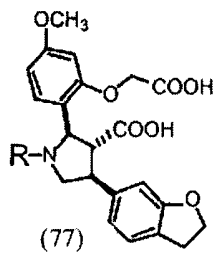
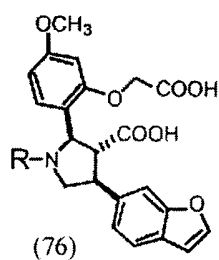
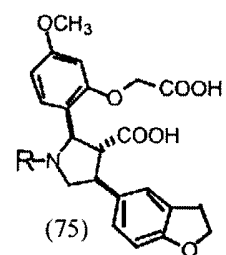
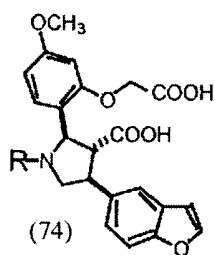
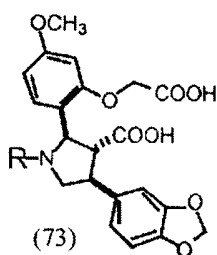
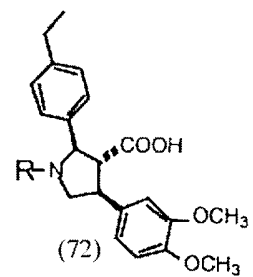
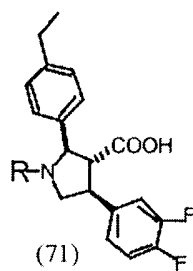
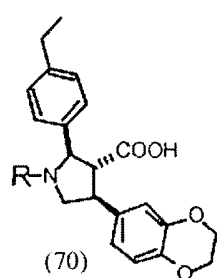
Tabulka 2A - pokračování



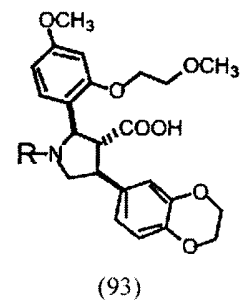
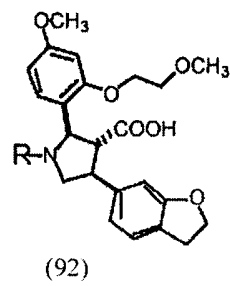
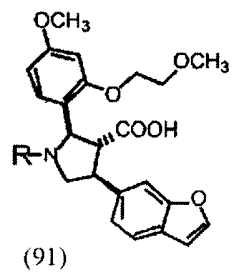
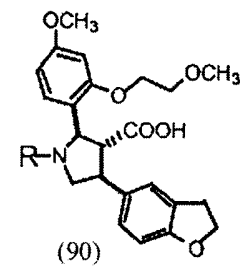
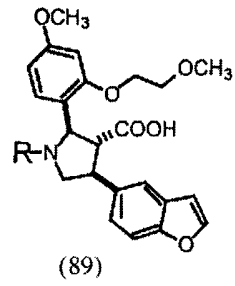
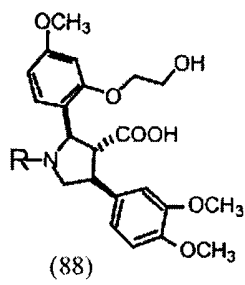
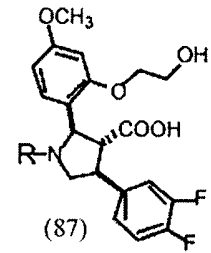
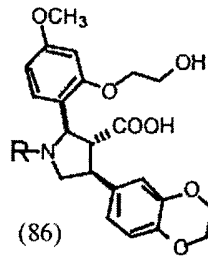
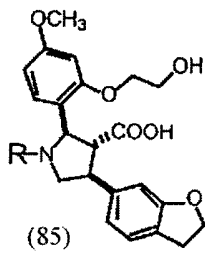
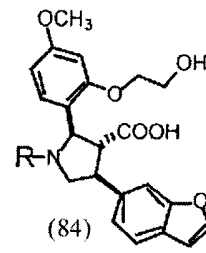
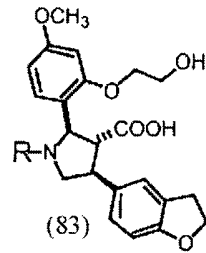
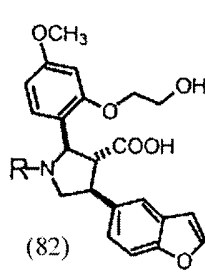
Tabulka 2A - pokračování



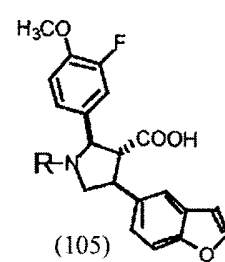
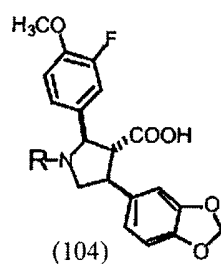
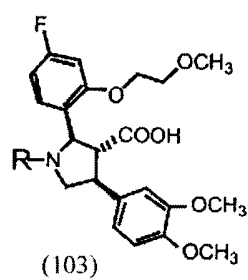
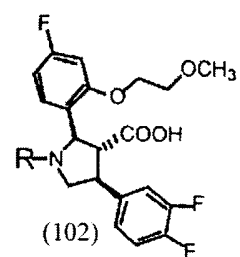
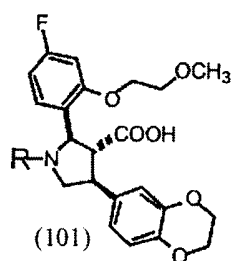
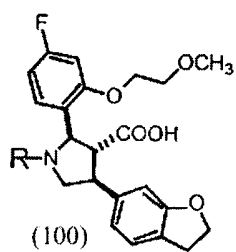
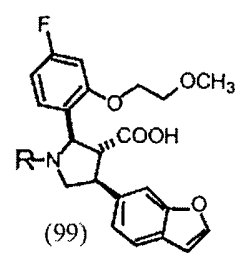
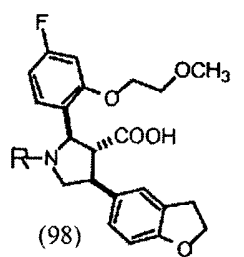
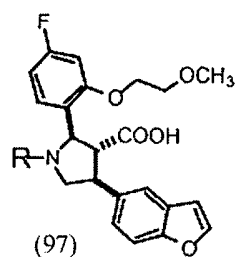
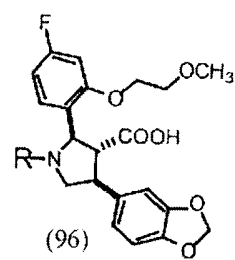
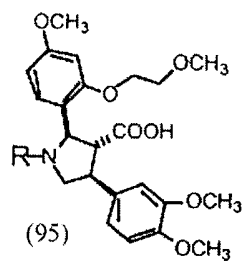
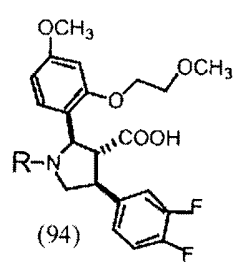
Tabulka 2A - pokračování



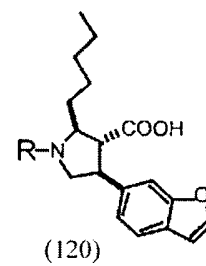
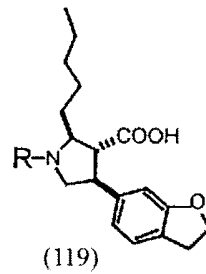
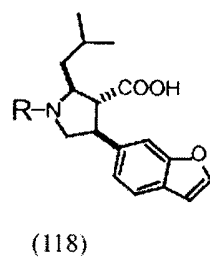
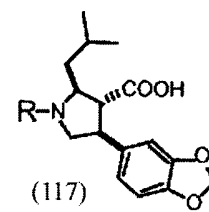
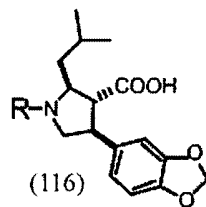
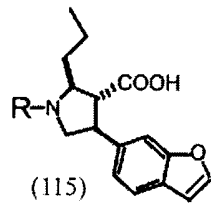
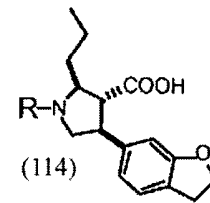
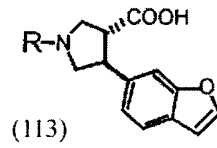
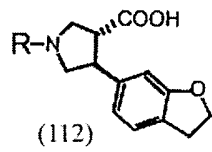
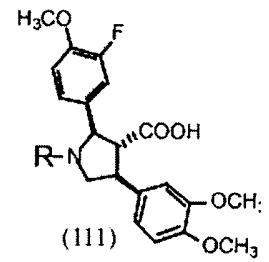
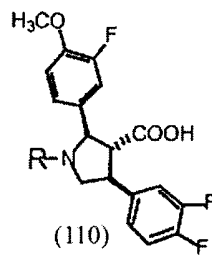
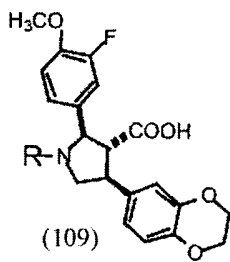
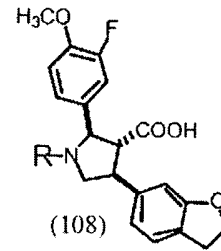
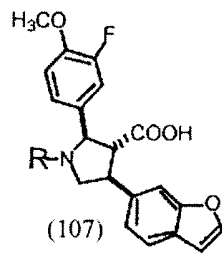
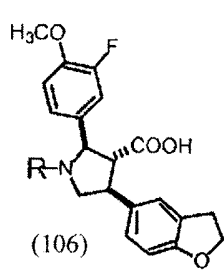
Tabulka 2A - pokračování



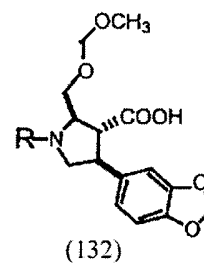
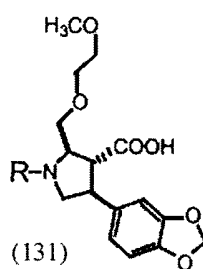
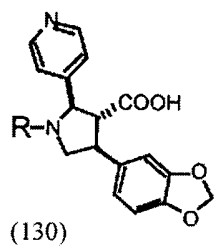
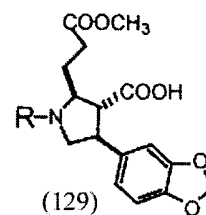
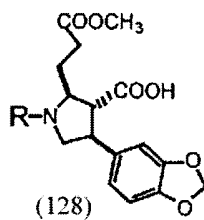
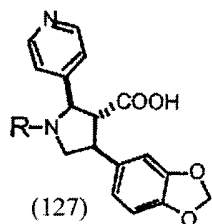
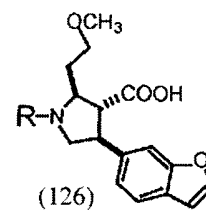
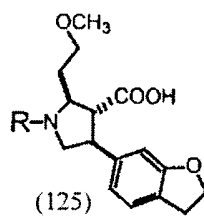
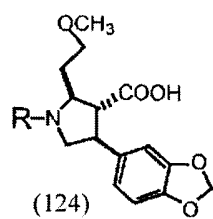
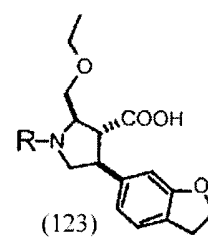
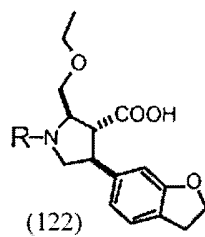
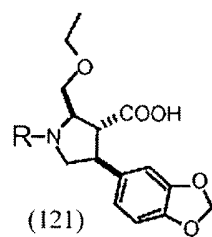
Tabulka 2A - pokračování



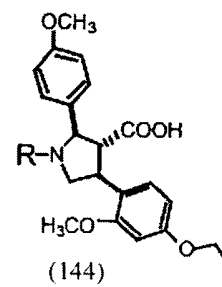
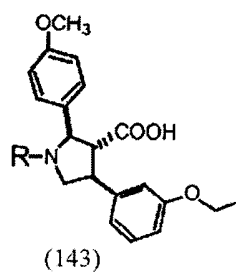
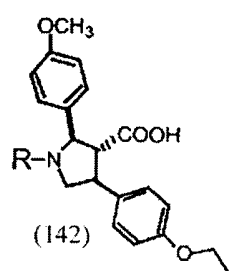
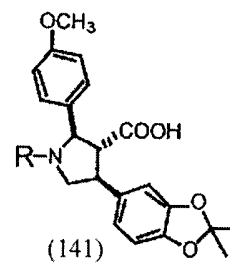
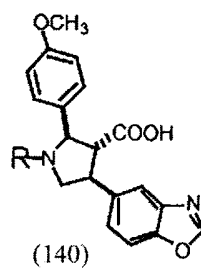
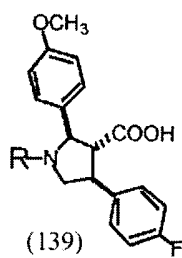
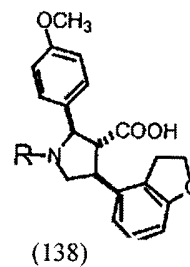
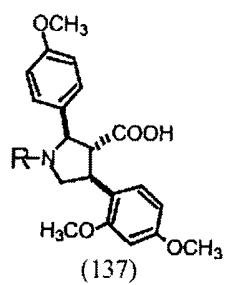
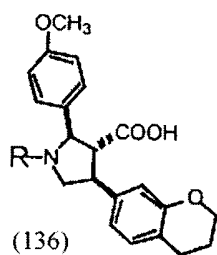
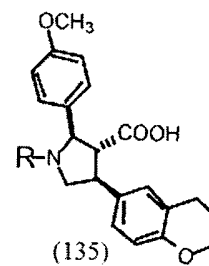
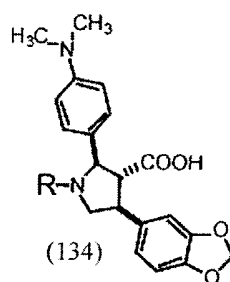
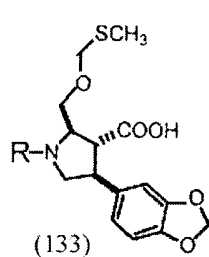
Tabulka 2A - pokračování



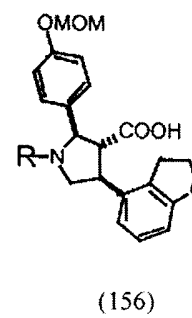
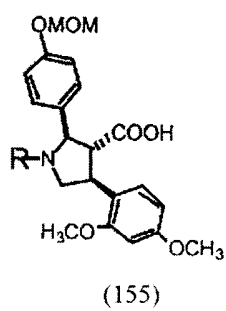
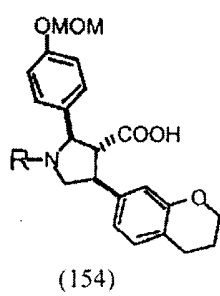
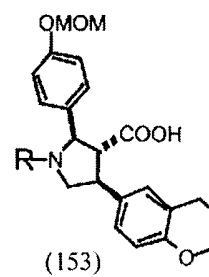
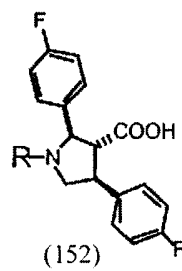
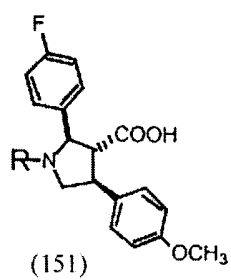
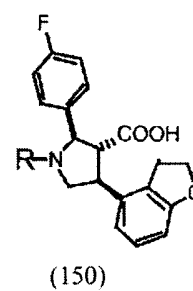
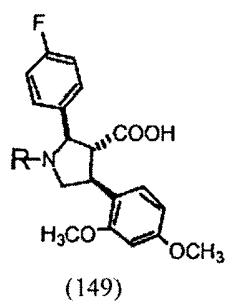
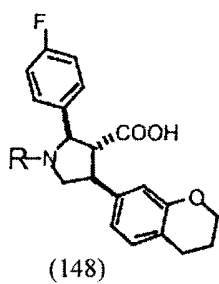
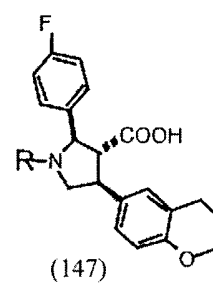
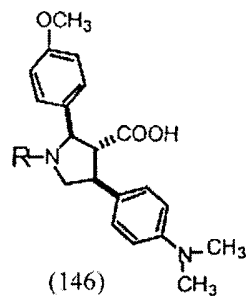
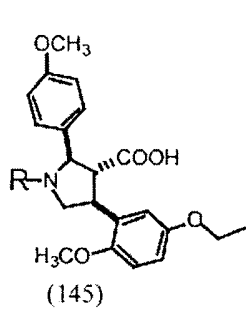
Tabulka 2A - pokračování



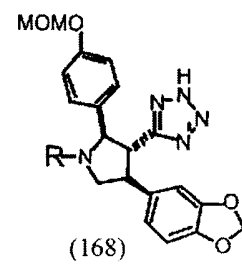
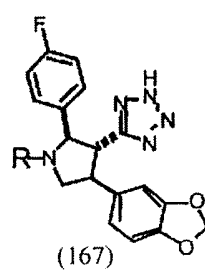
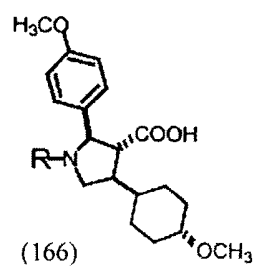
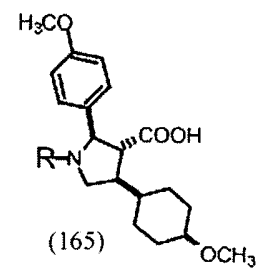
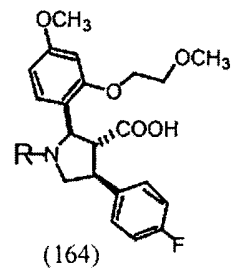
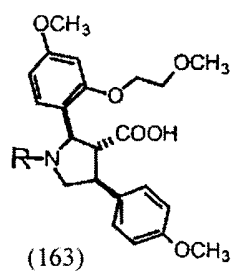
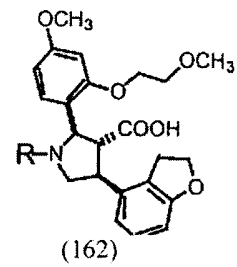
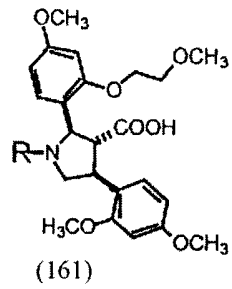
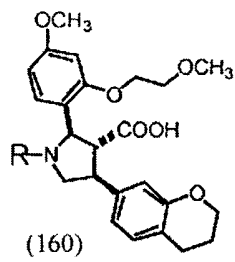
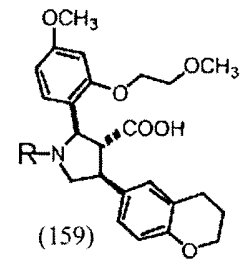
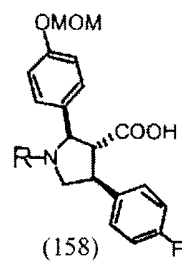
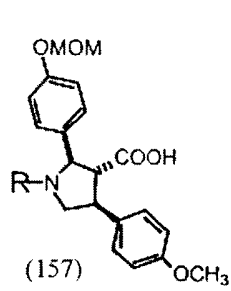
Tabulka 2A - pokračování



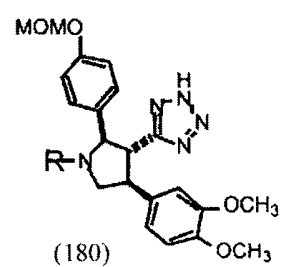
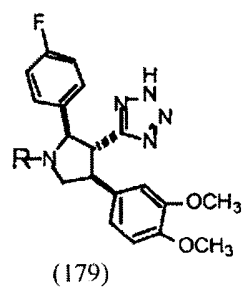
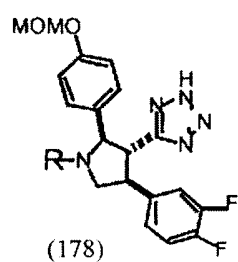
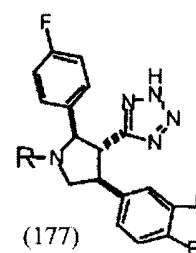
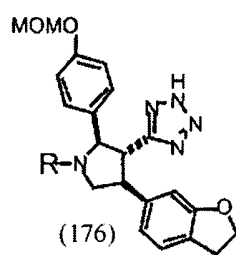
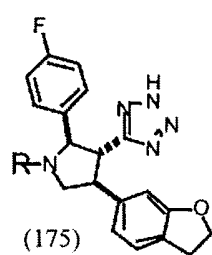
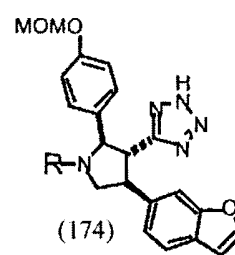
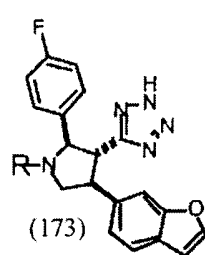
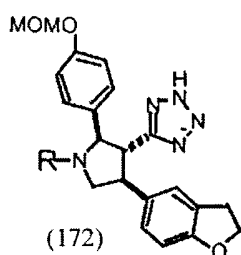
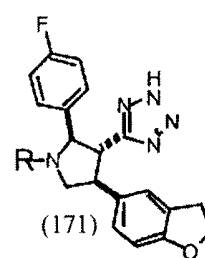
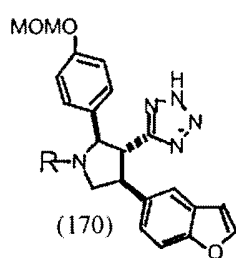
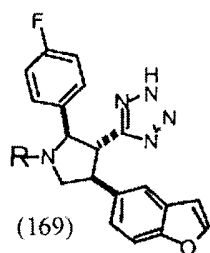
Tabulka 2A - pokračování



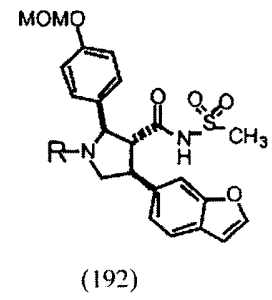
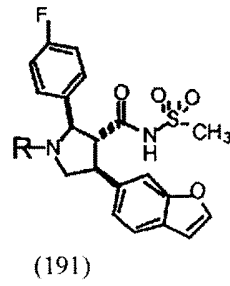
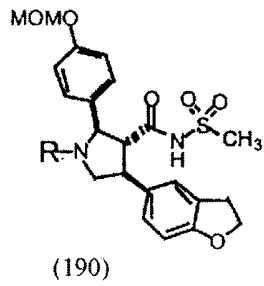
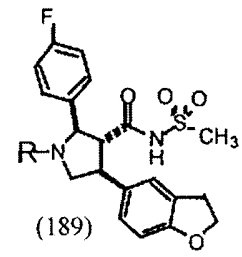
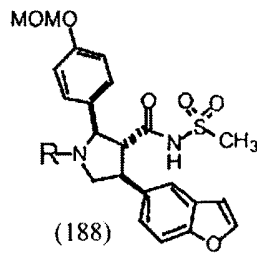
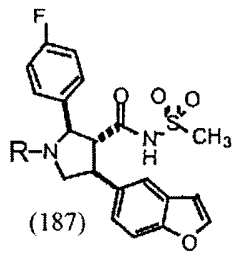
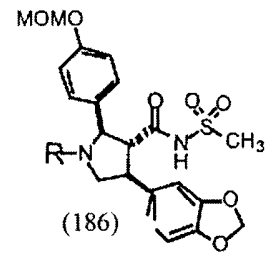
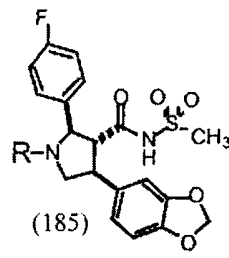
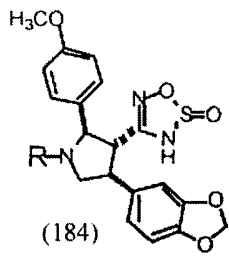
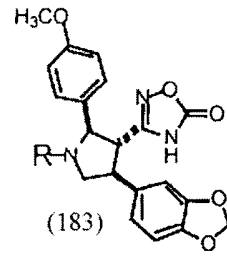
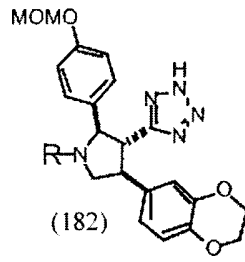
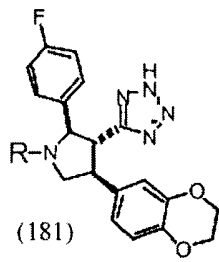
Tabulka 2A - pokračování



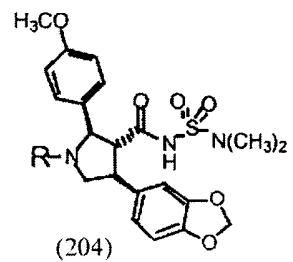
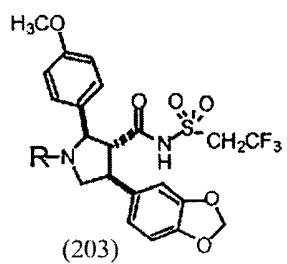
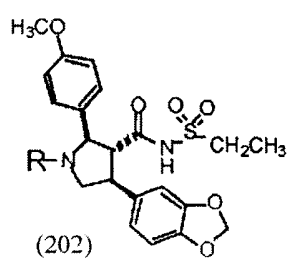
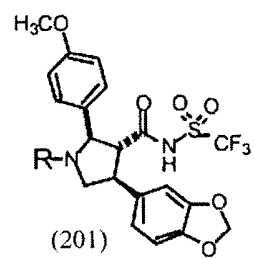
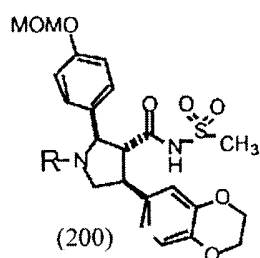
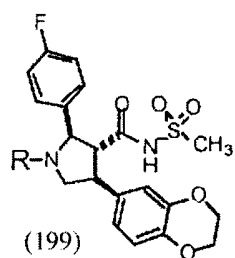
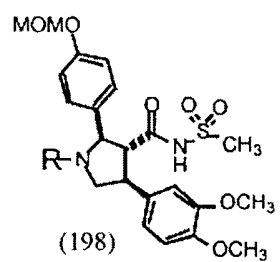
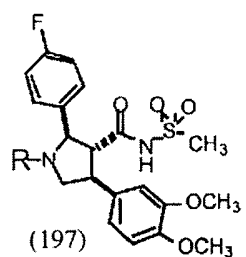
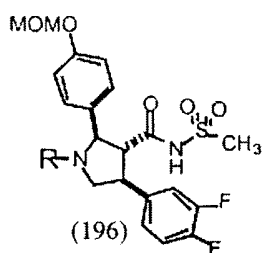
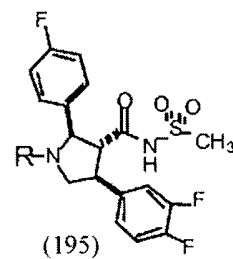
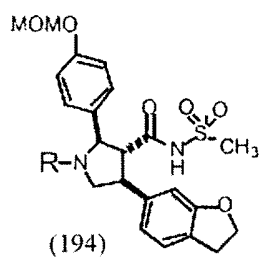
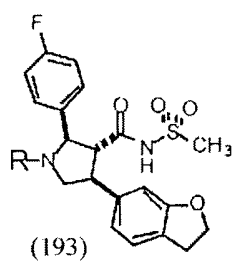
Tabulka 2A - pokračování



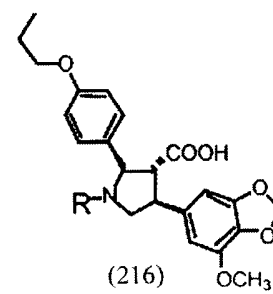
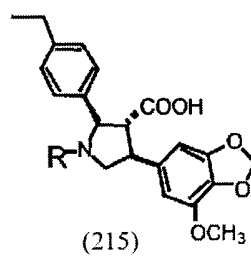
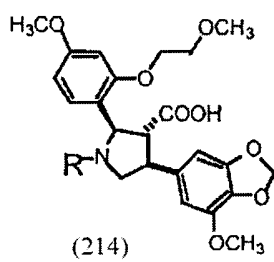
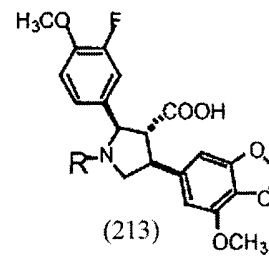
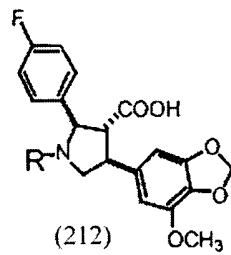
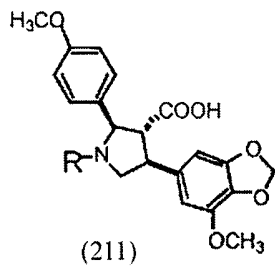
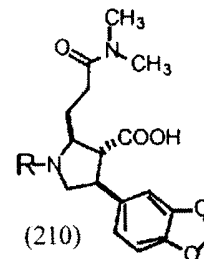
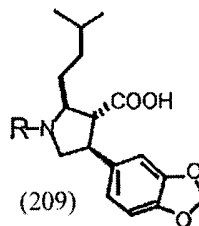
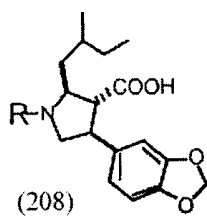
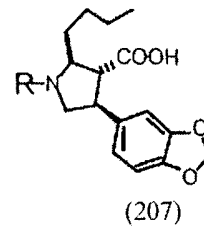
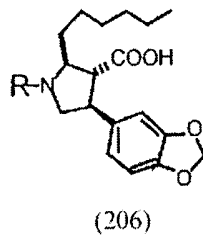
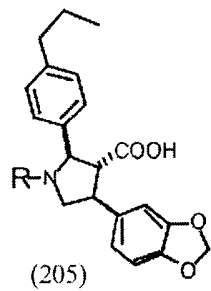
Tabulka 2A - pokračování



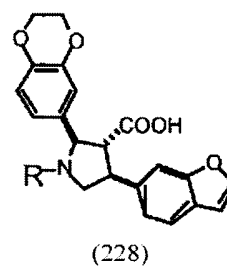
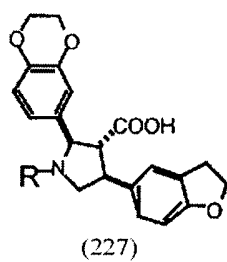
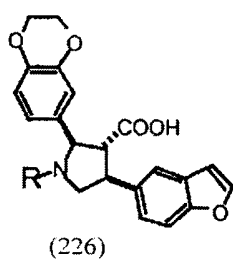
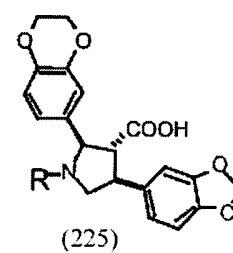
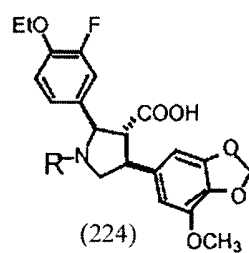
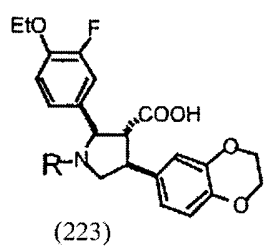
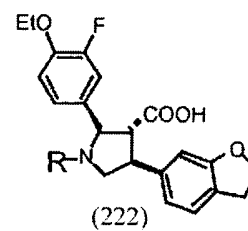
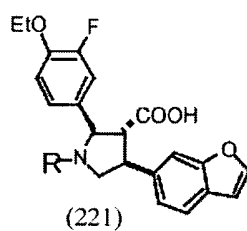
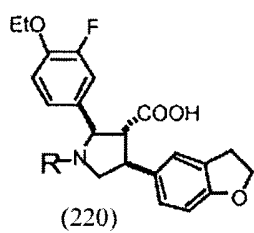
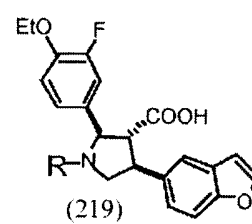
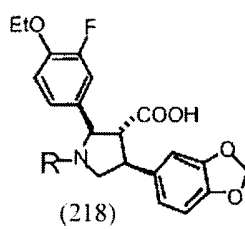
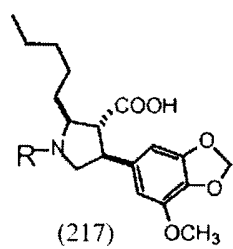
Tabulka 2A - pokračování



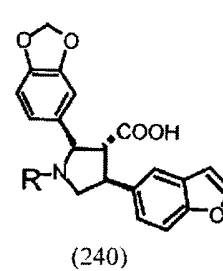
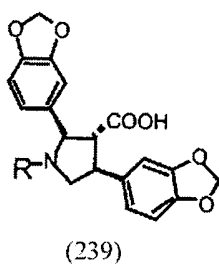
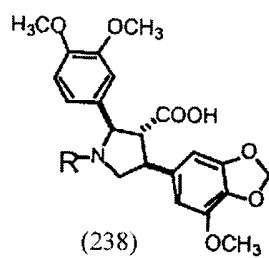
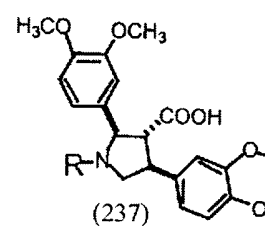
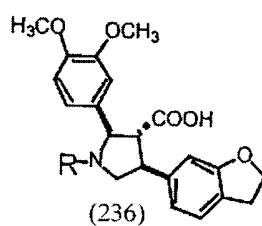
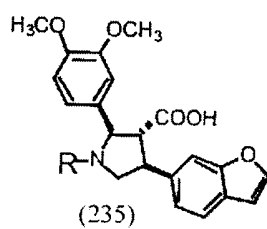
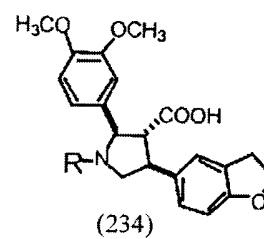
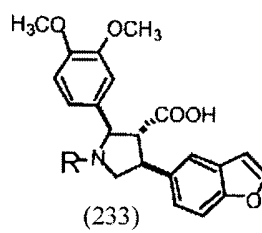
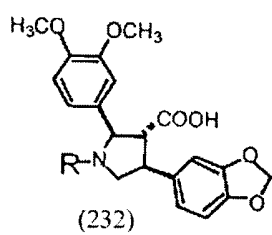
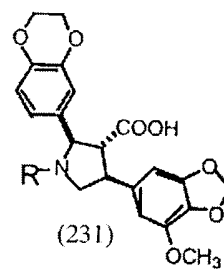
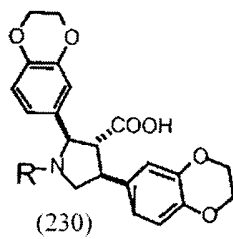
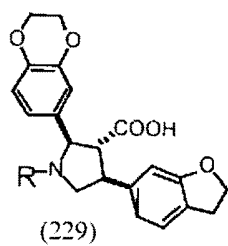
Tabulka 2A - pokračování



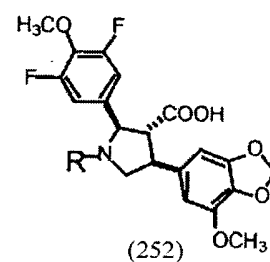
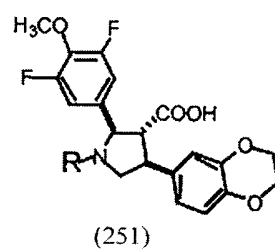
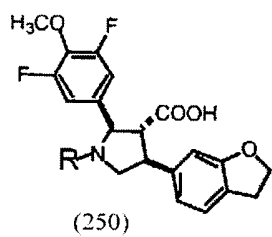
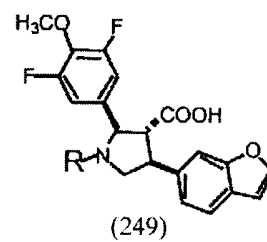
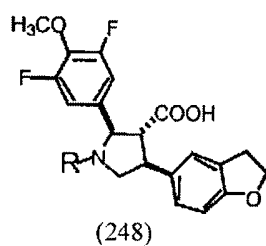
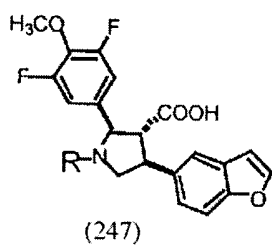
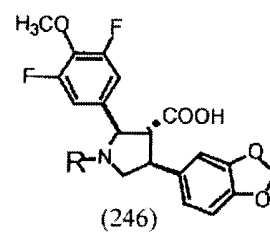
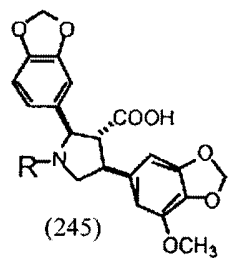
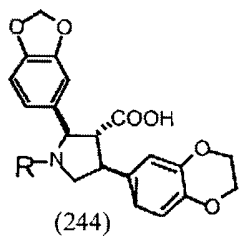
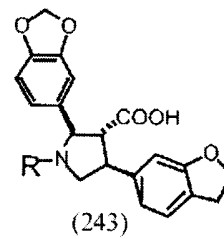
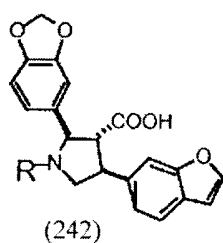
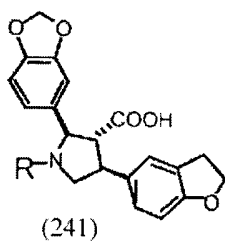
Tabulka 2A - pokračování



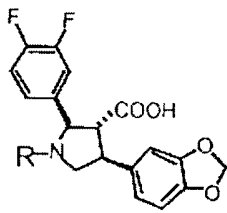
Tabulka 2A - pokračování



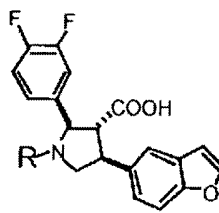
Tabulka 2A - pokračování



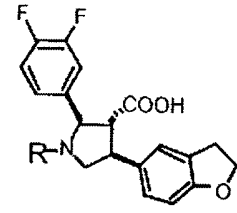
Tabulka 2A - pokračování



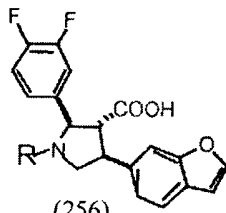
(253)



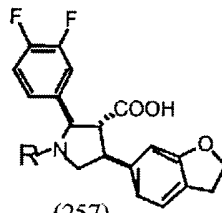
(254)



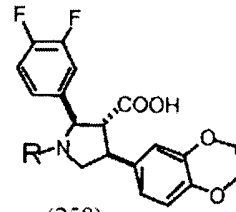
(255)



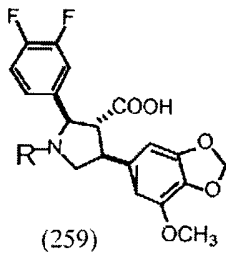
(256)



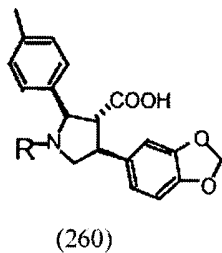
(257)



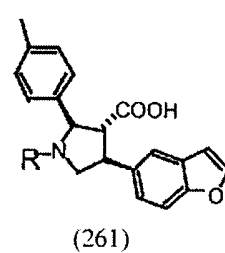
(258)



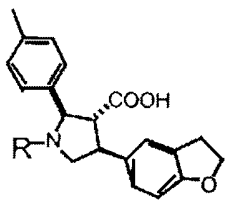
(259)



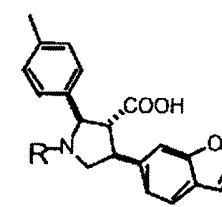
(260)



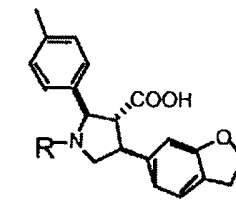
(261)



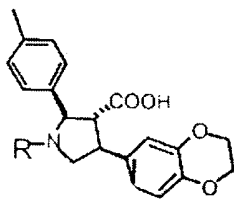
(262)



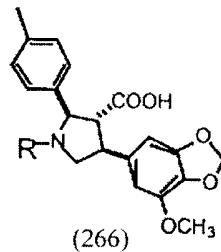
(263)



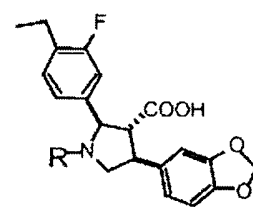
(264)



(265)

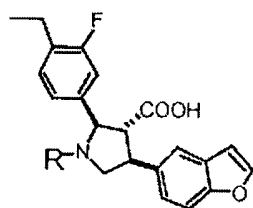


(266)

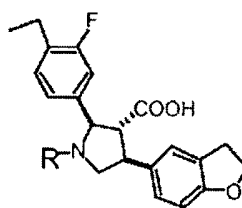


(267)

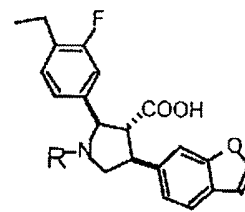
Tabulka 2A - pokračování



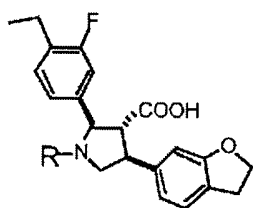
(268)



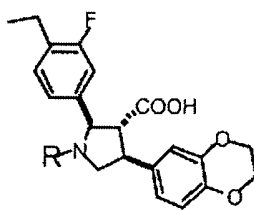
(269)



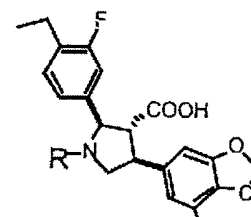
(270)



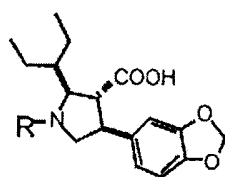
(271)



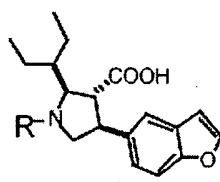
(272)



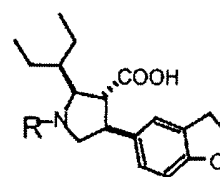
(273)



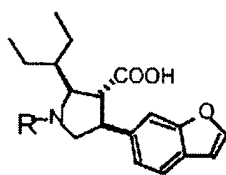
(274)



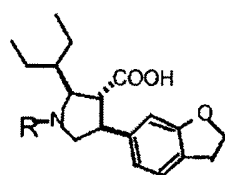
(275)



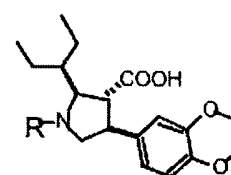
(276)



(277)

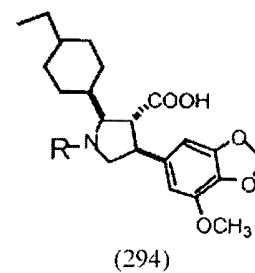
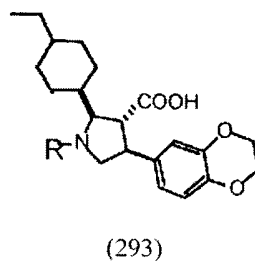
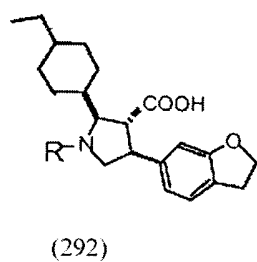
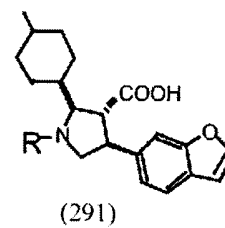
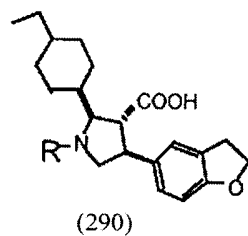
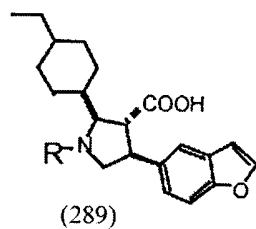
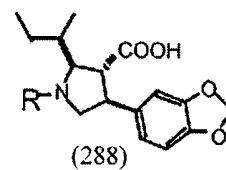
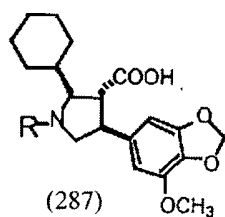
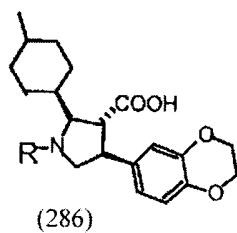
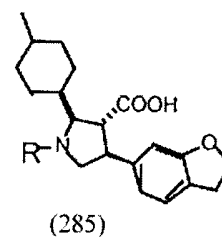
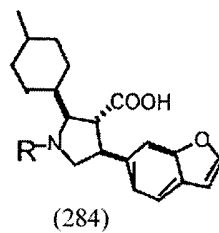
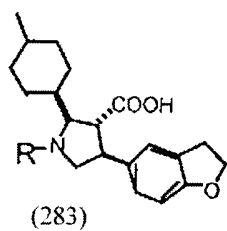
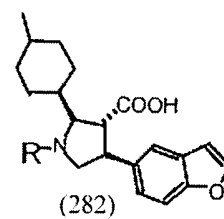
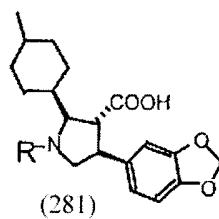
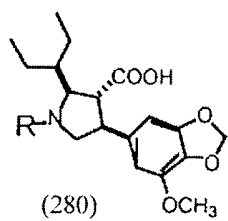


(278)

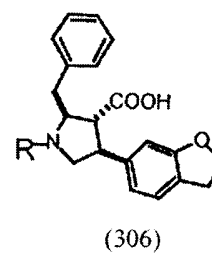
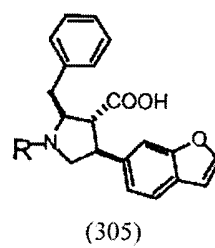
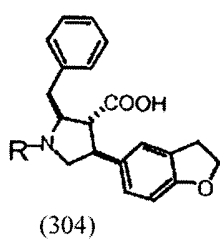
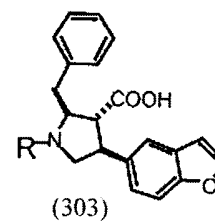
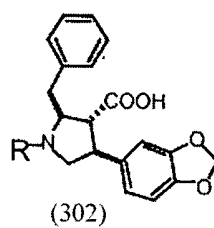
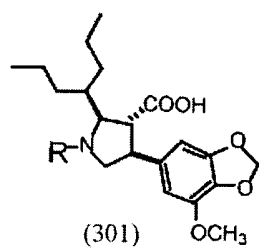
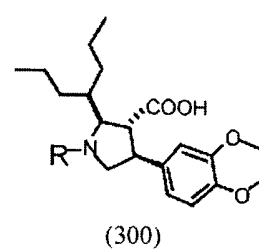
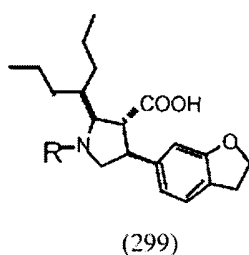
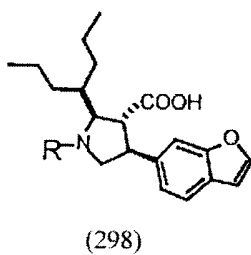
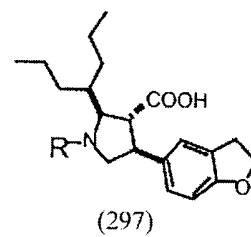
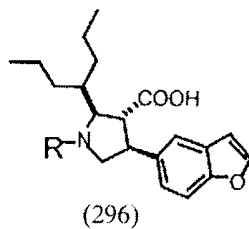
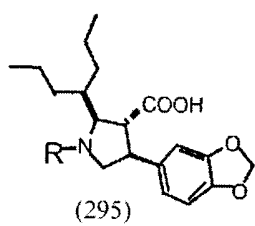


(279)

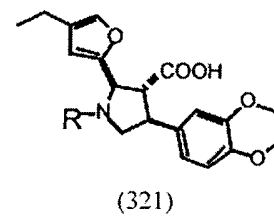
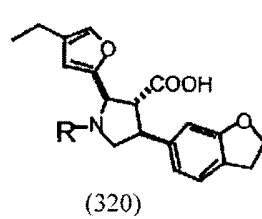
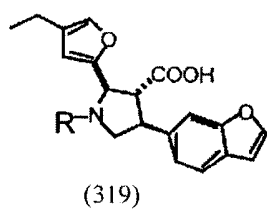
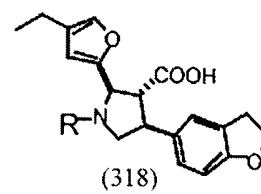
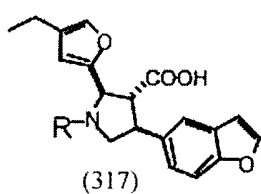
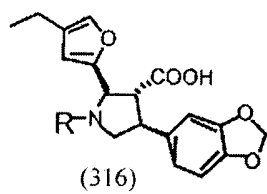
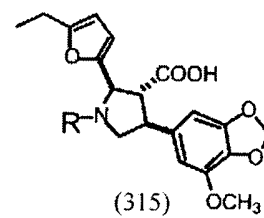
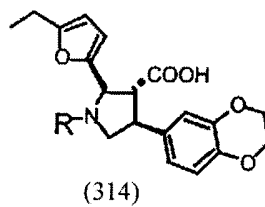
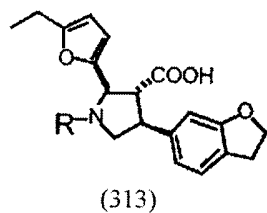
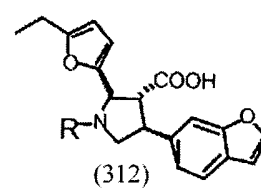
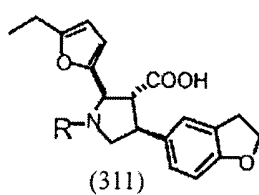
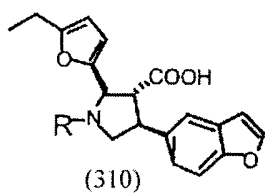
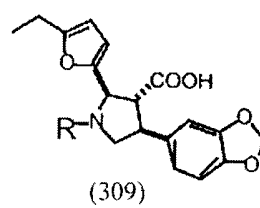
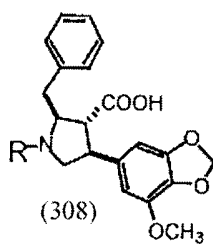
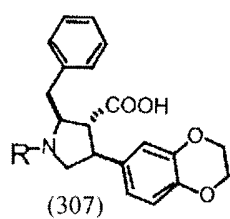
Tabulka 2A - pokračování



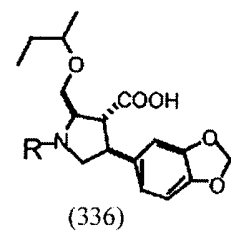
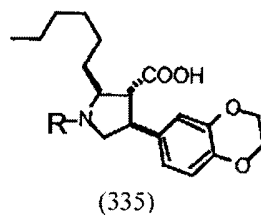
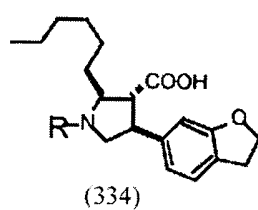
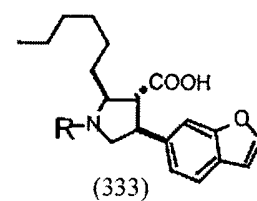
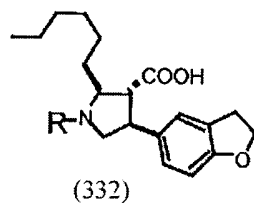
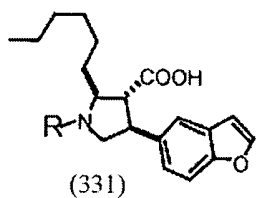
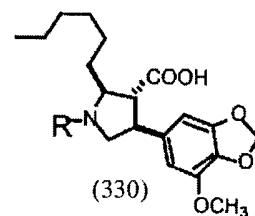
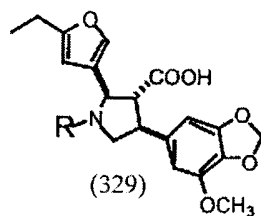
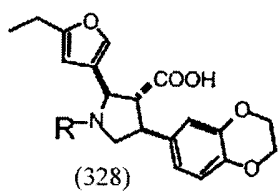
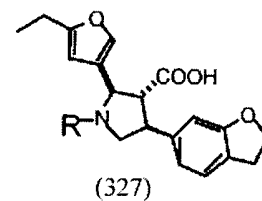
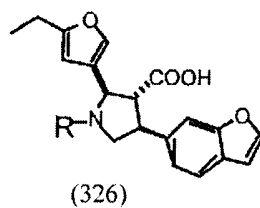
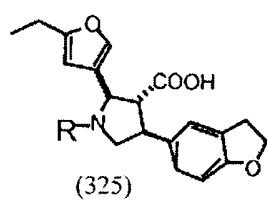
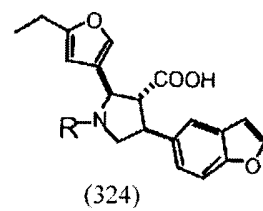
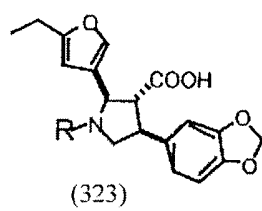
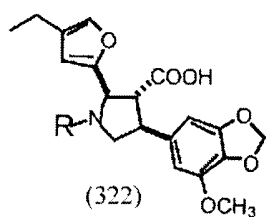
Tabulka 2A - pokračování



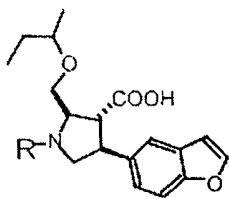
Tabulka 2A - pokračování



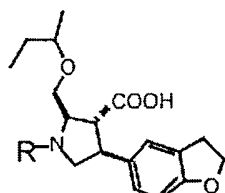
Tabulka 2A - pokračování



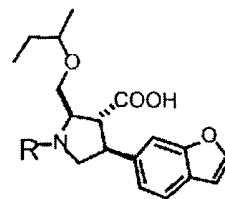
Tabulka 2A - pokračování



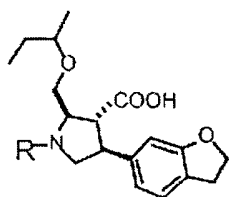
(337)



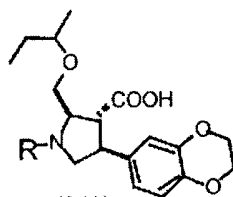
(338)



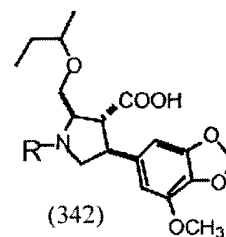
(339)



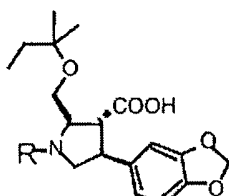
(340)



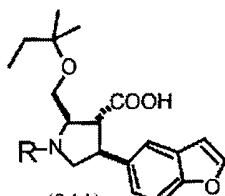
(341)



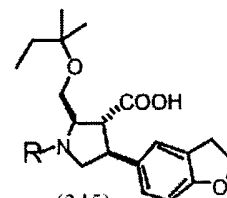
(342)



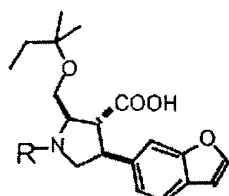
(343)



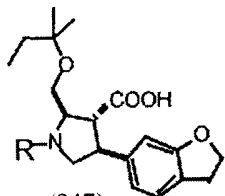
(344)



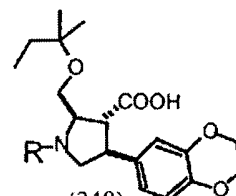
(345)



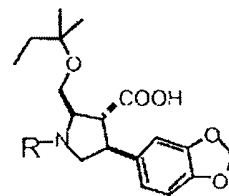
(346)



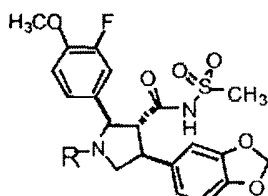
(347)



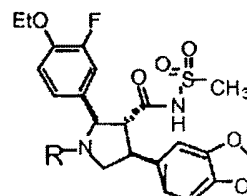
(348)



(349)

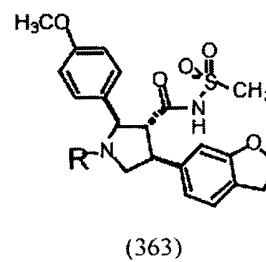
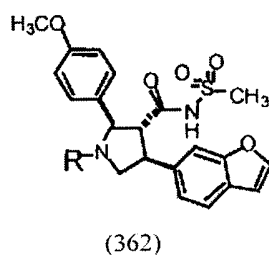
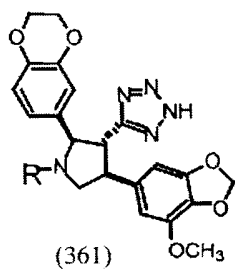
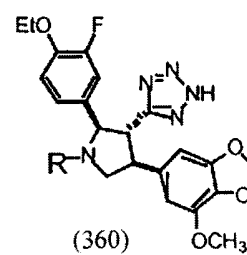
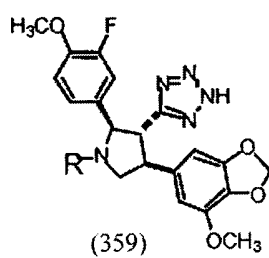
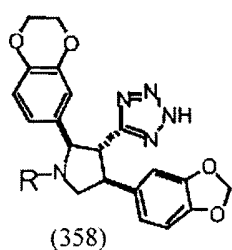
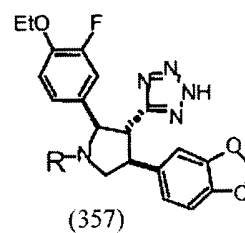
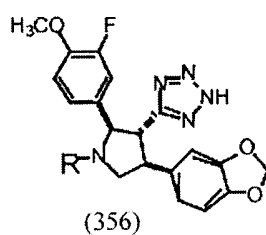
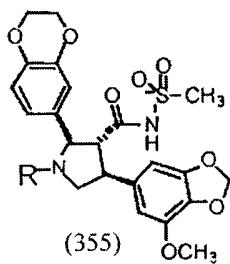
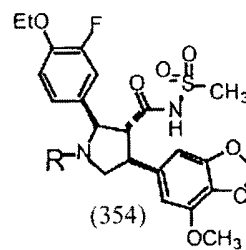
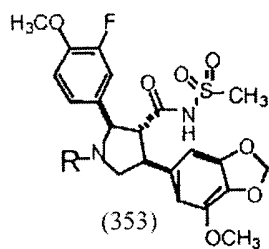
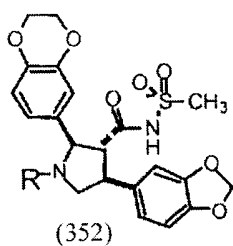


(350)

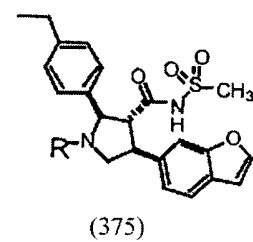
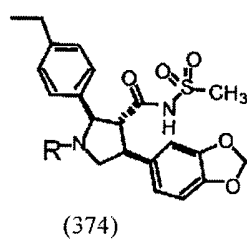
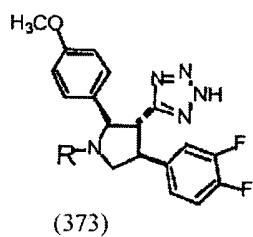
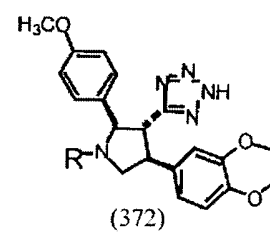
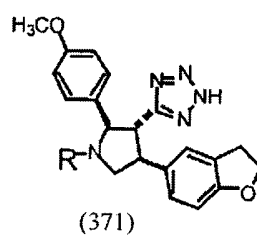
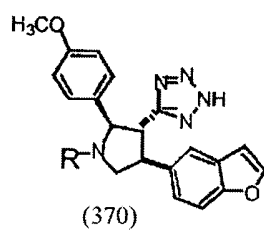
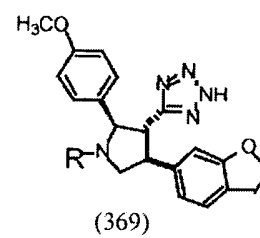
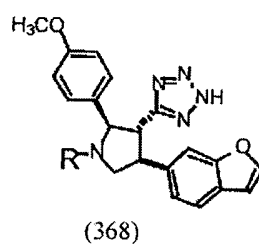
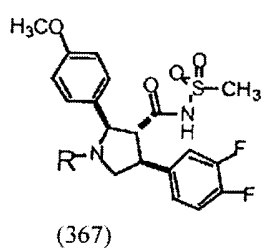
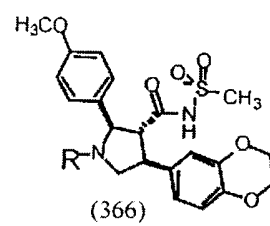
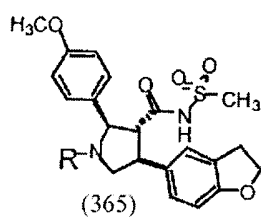
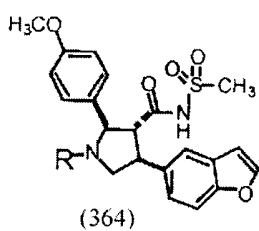


(351)

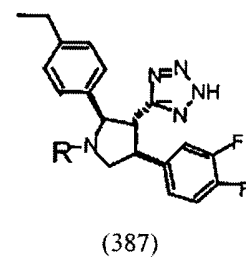
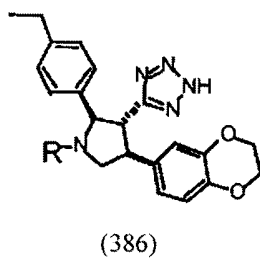
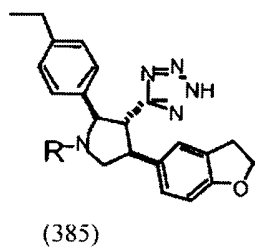
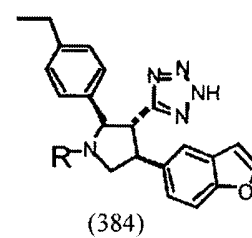
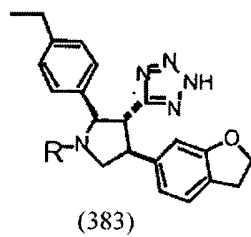
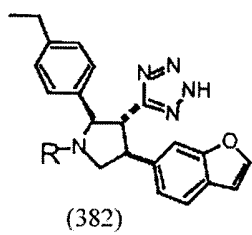
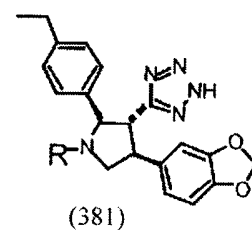
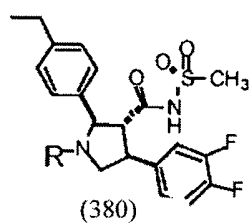
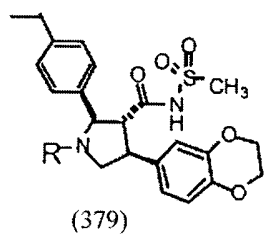
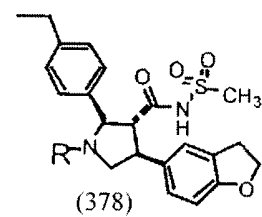
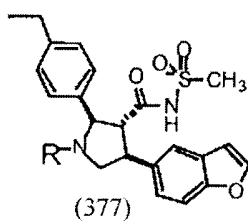
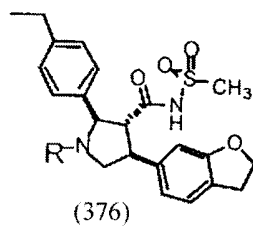
Tabulka 2A - pokračování



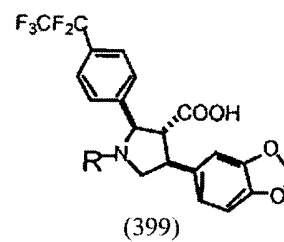
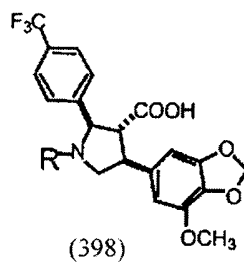
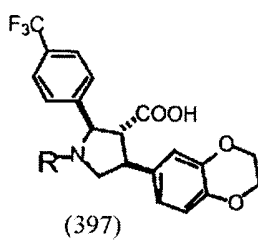
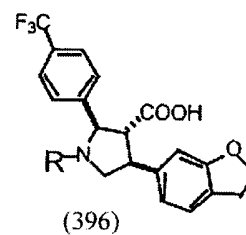
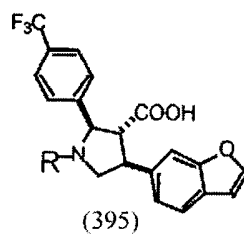
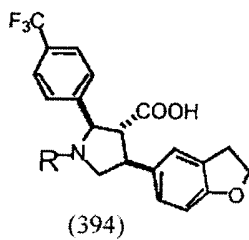
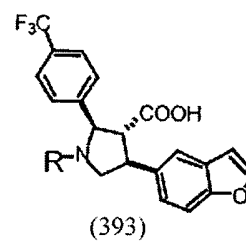
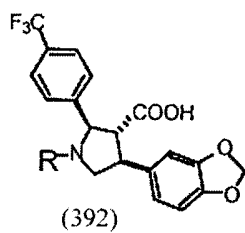
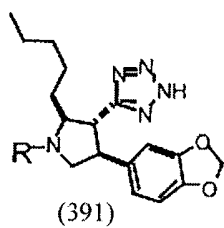
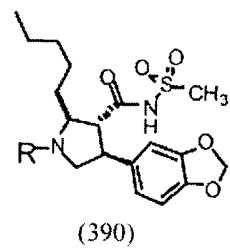
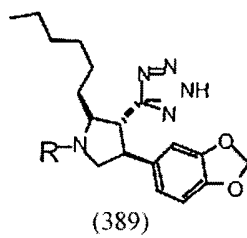
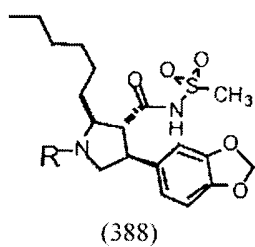
Tabulka 2A - pokračování



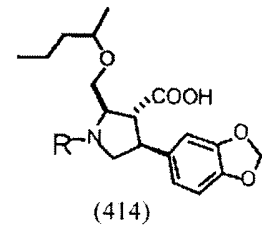
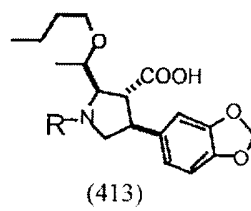
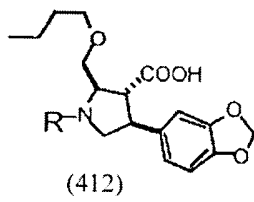
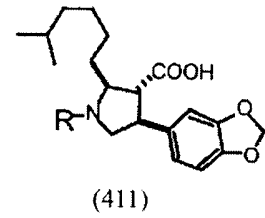
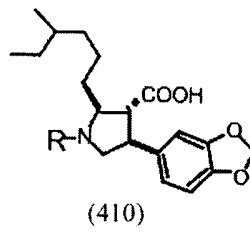
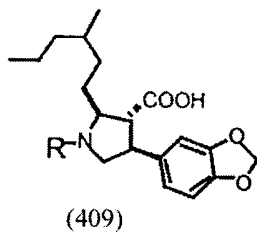
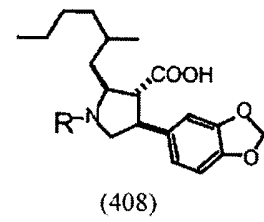
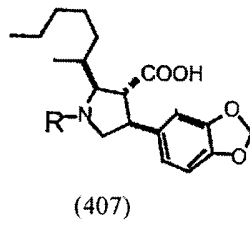
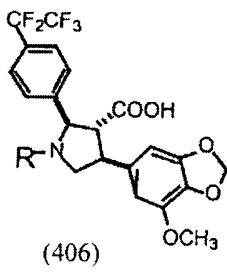
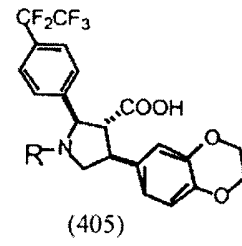
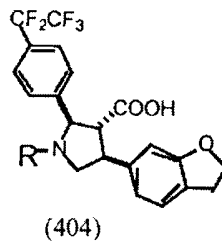
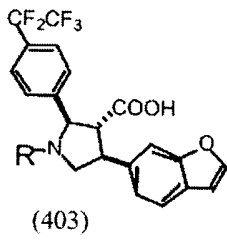
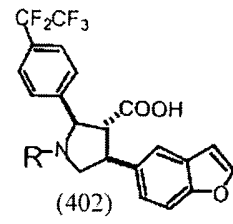
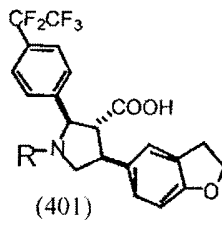
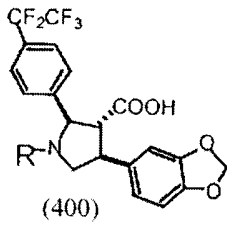
Tabulka 2A - pokračování



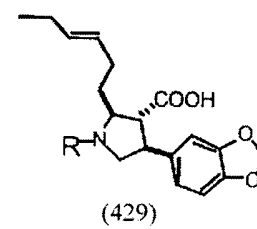
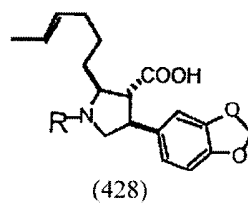
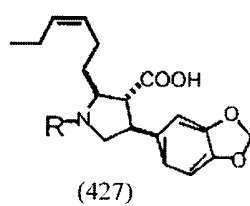
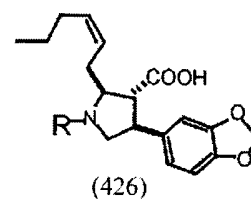
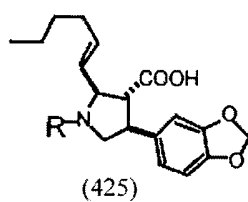
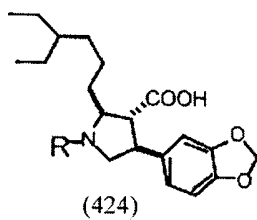
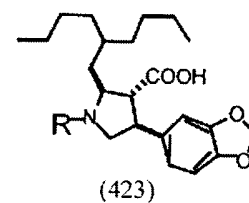
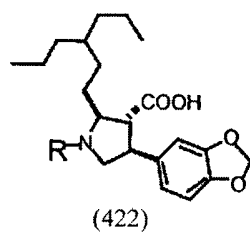
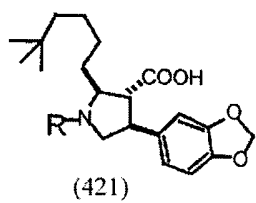
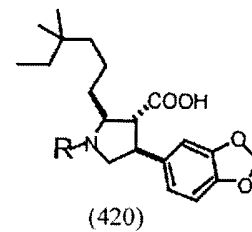
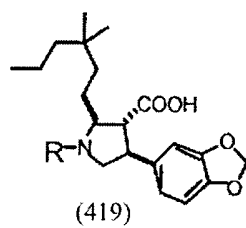
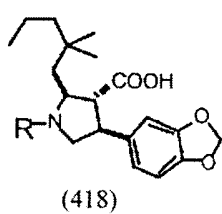
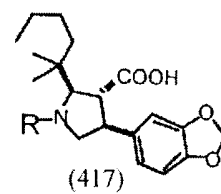
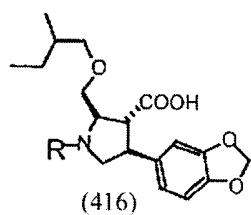
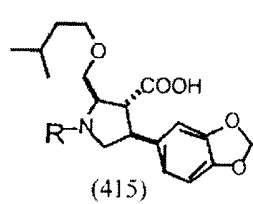
Tabulka 2A - pokračování



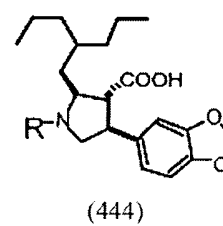
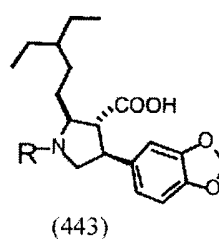
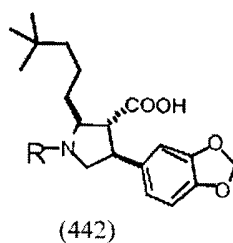
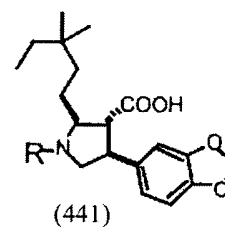
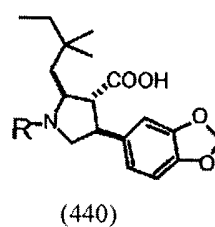
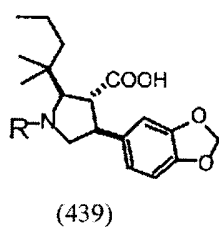
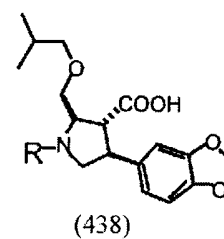
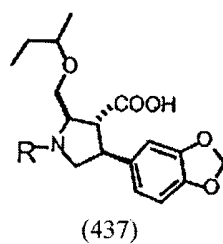
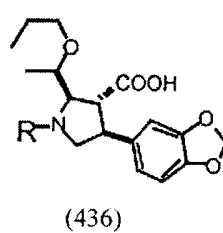
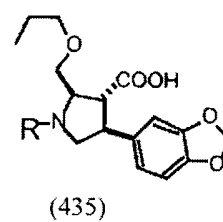
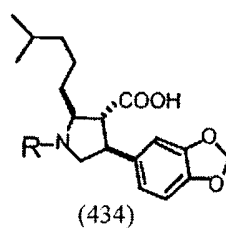
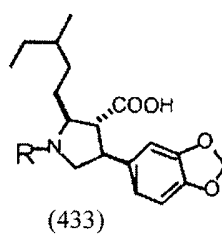
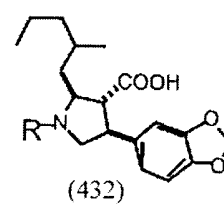
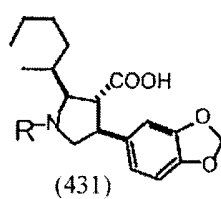
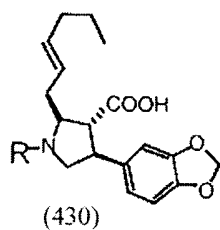
Tabulka 2A - pokračování



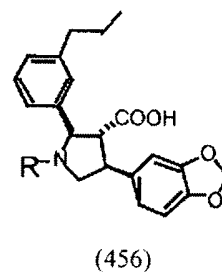
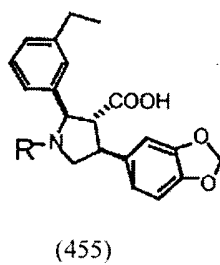
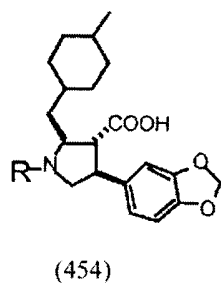
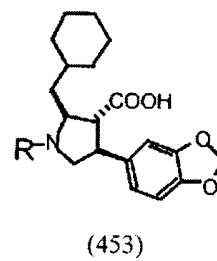
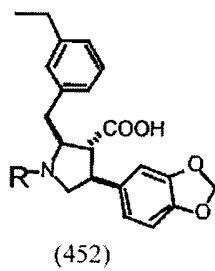
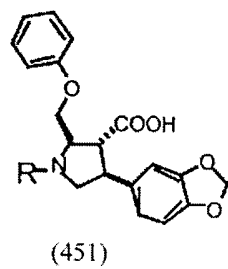
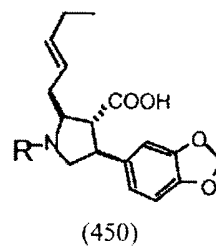
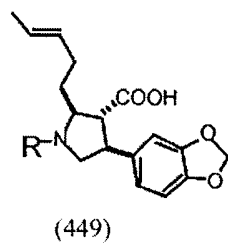
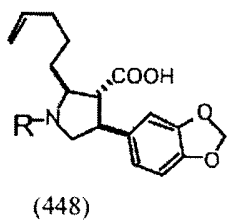
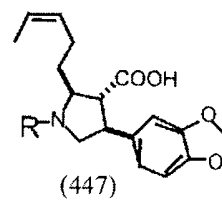
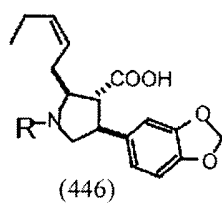
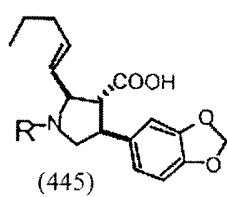
Tabulka 2A - pokračování



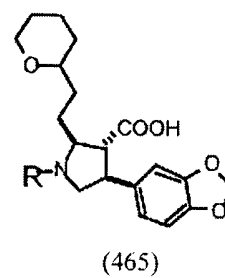
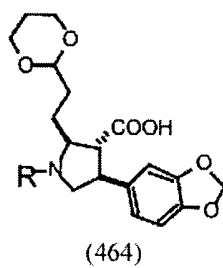
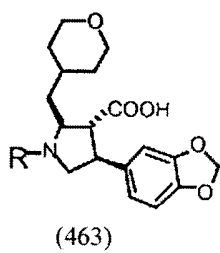
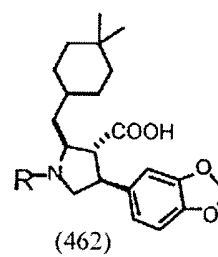
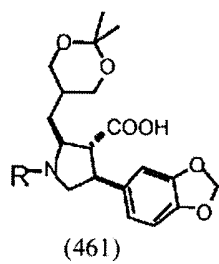
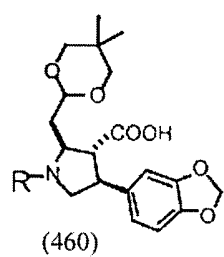
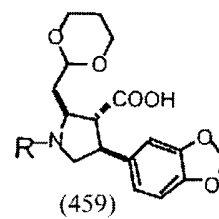
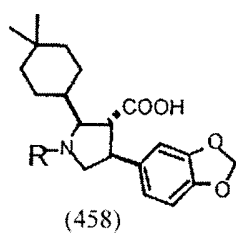
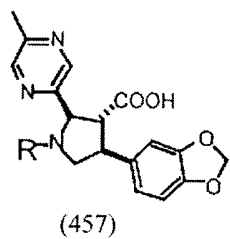
Tabulka 2A - pokračování



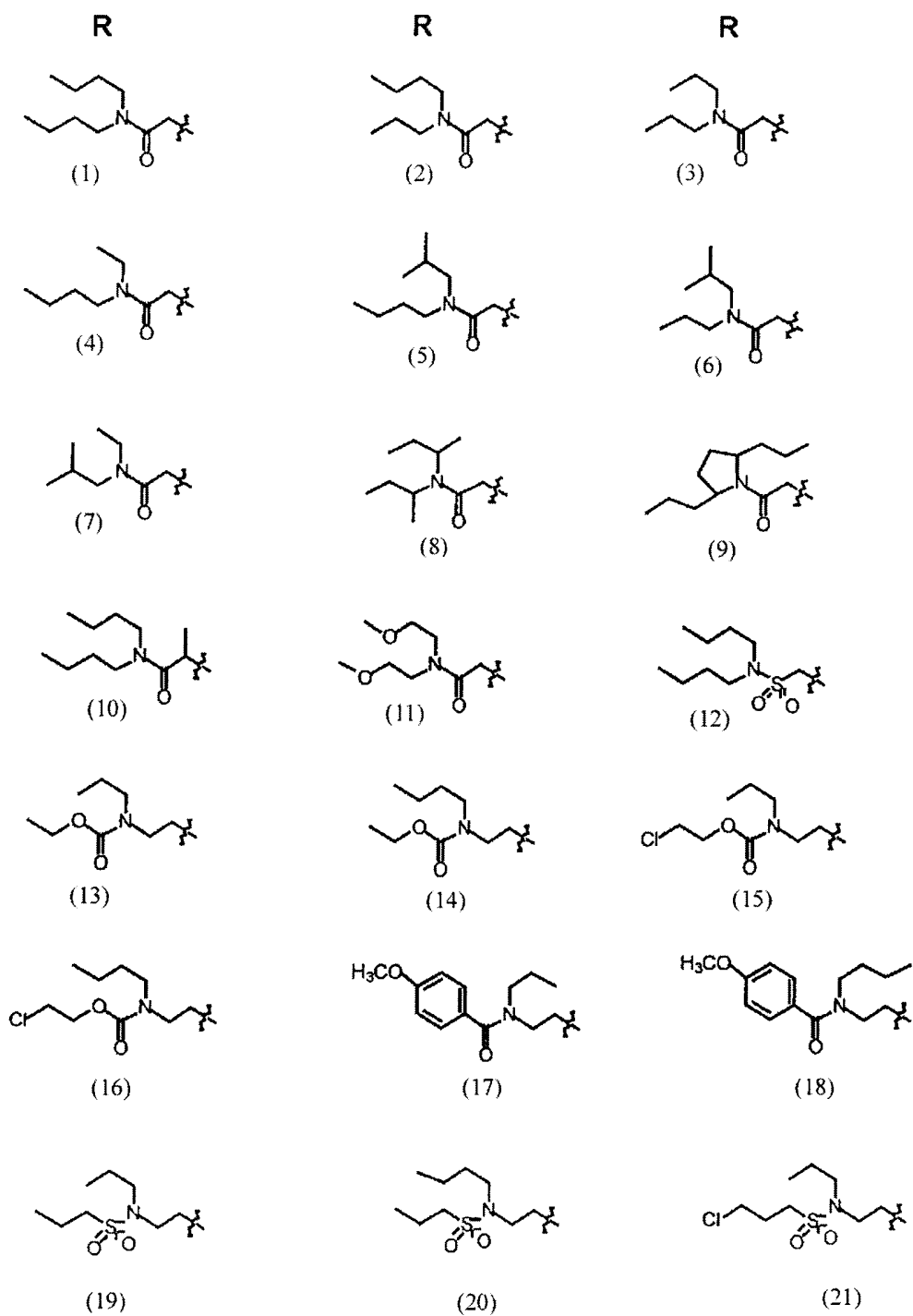
Tabulka 2A - pokračování



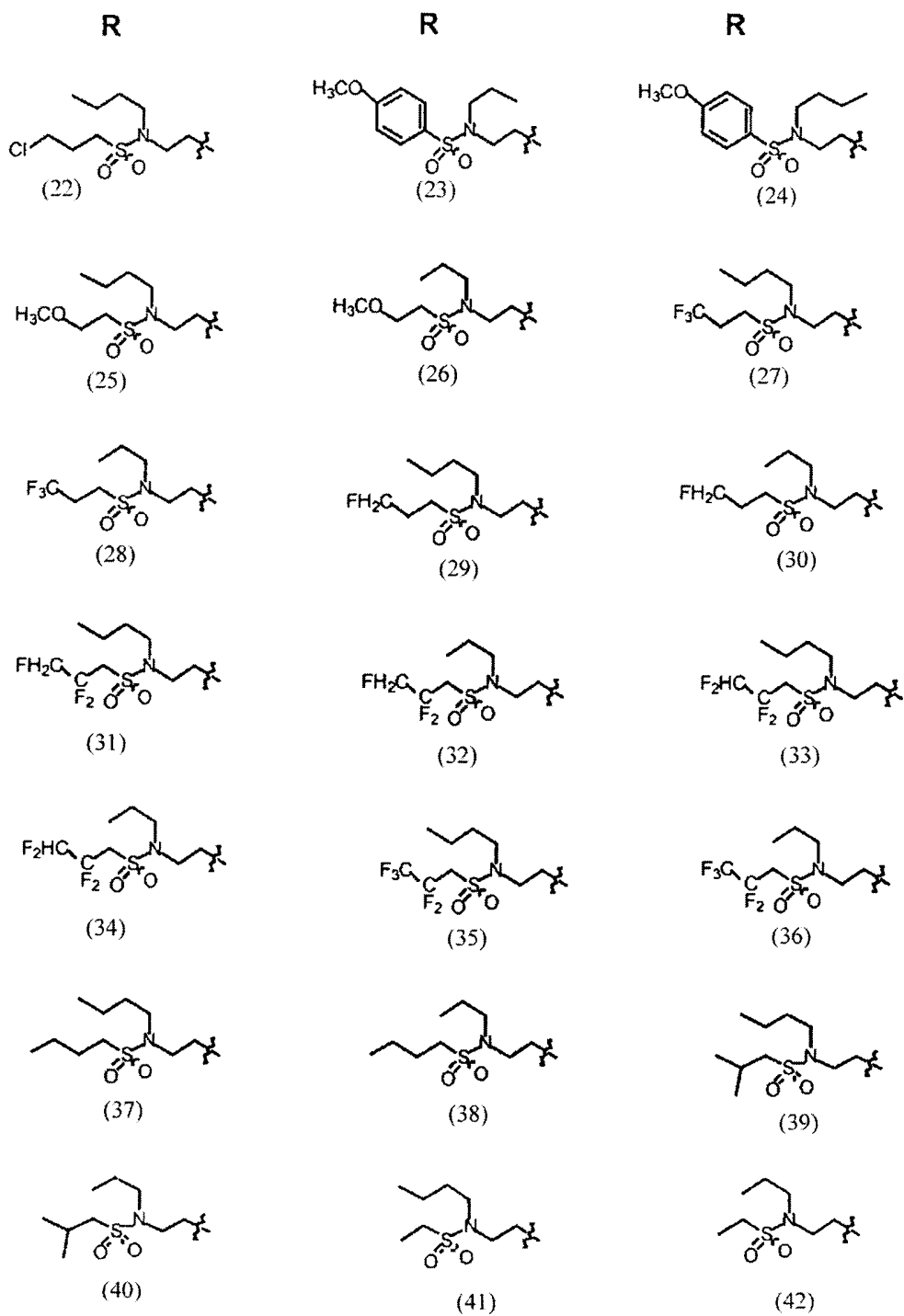
Tabulka 2A - pokračování



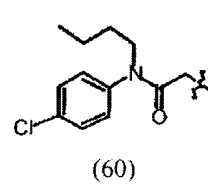
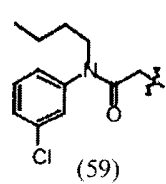
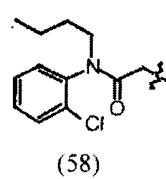
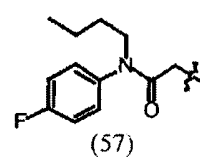
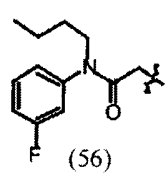
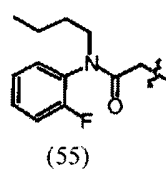
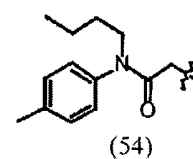
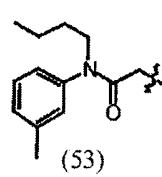
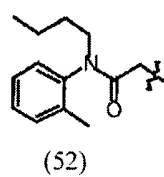
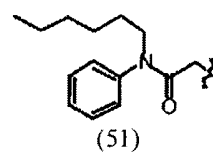
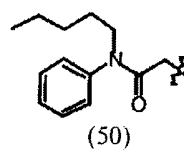
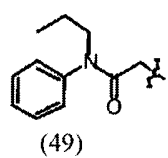
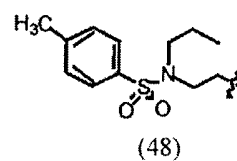
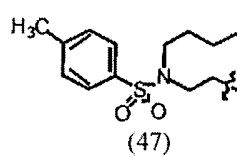
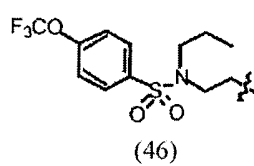
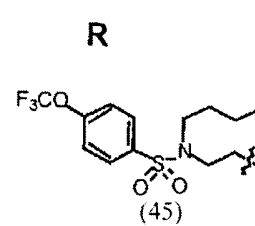
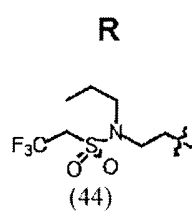
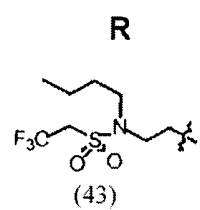
Tabulka 2B



Tabulka 2B - pokračování

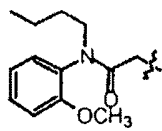


Tabulka 2B - pokračování



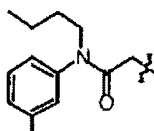
Tabulka 2B - pokračování

R



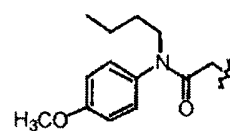
(61)

R

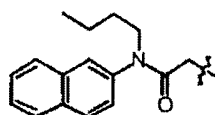


(62)

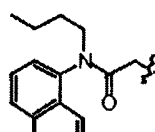
R



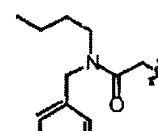
(63)



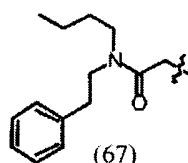
(64)



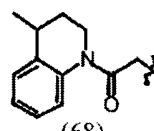
(65)



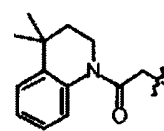
(66)



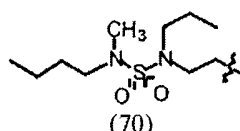
(67)



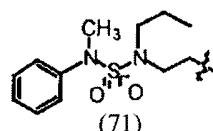
(68)



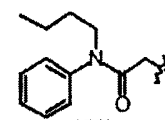
(69)



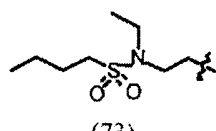
(70)



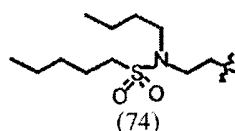
(71)



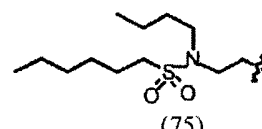
(72)



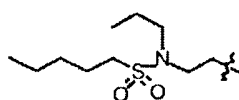
(73)



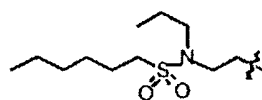
(74)



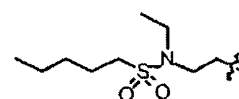
(75)



(76)

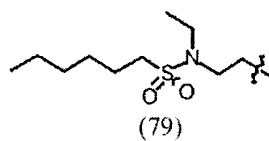


(77)

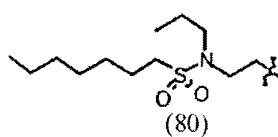


(78)

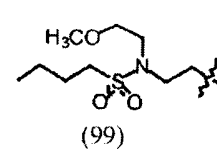
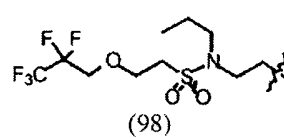
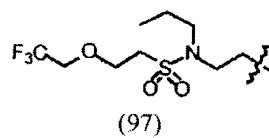
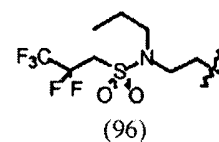
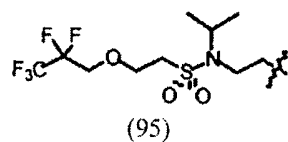
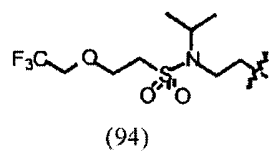
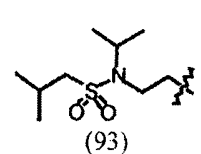
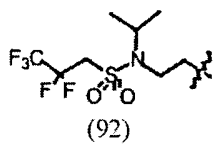
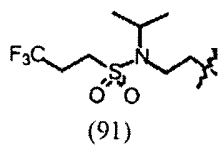
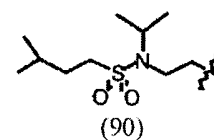
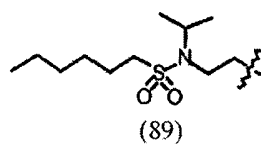
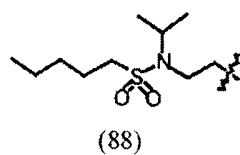
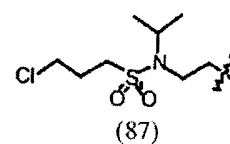
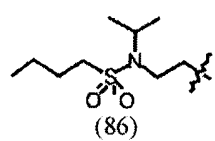
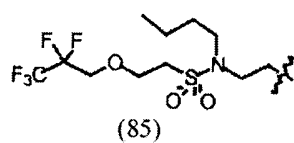
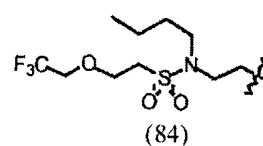
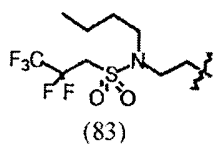
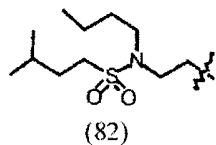
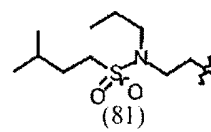
R



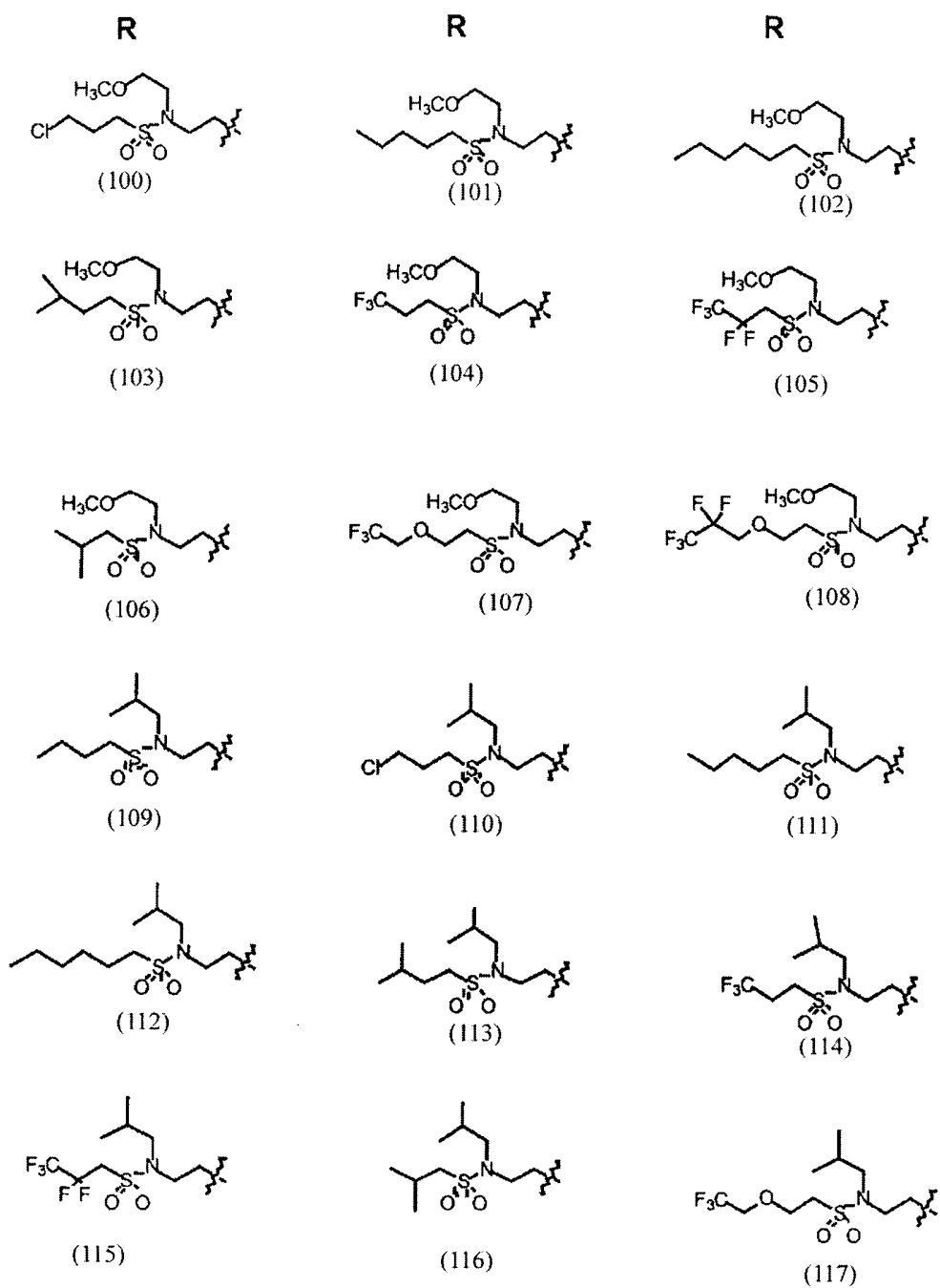
R



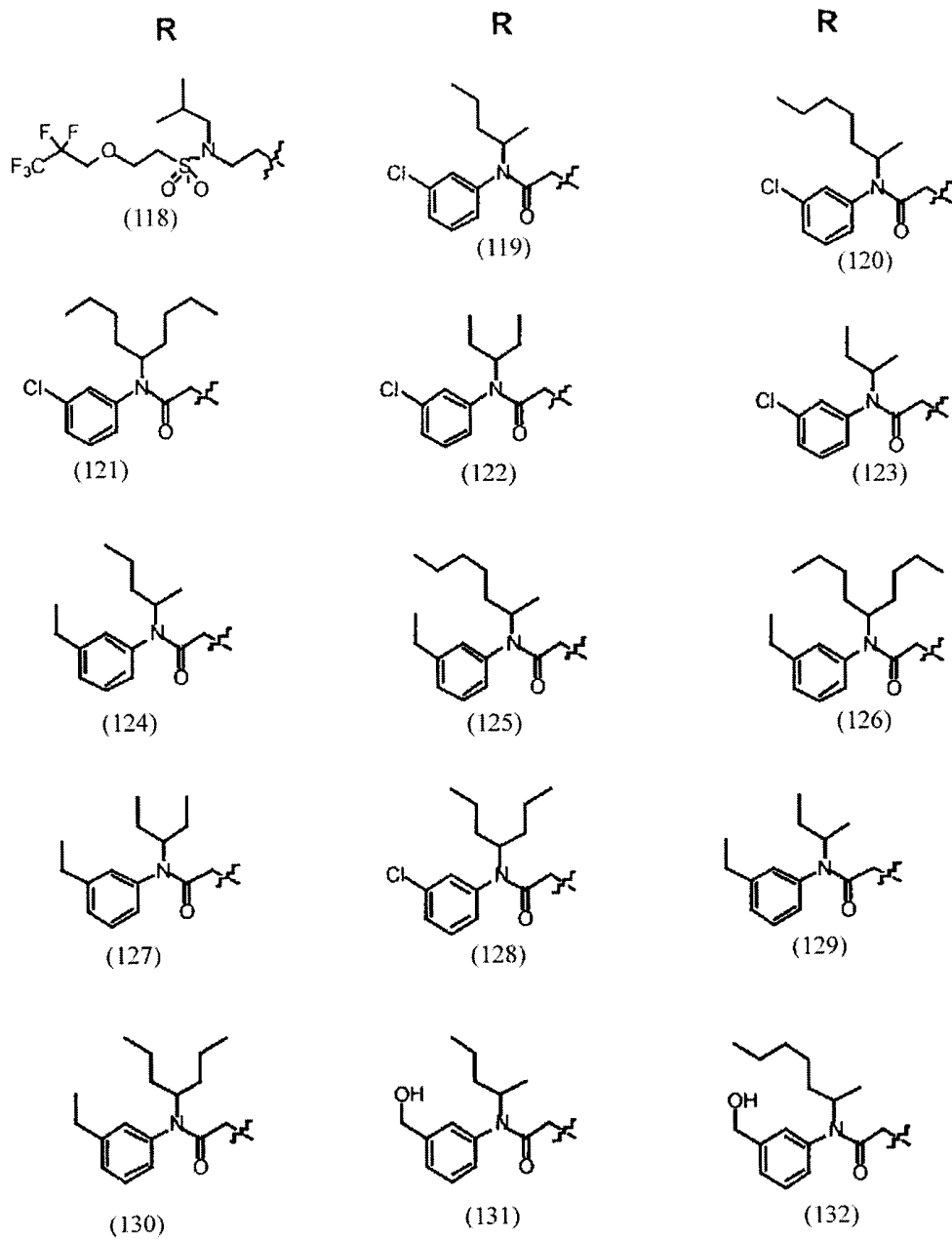
R



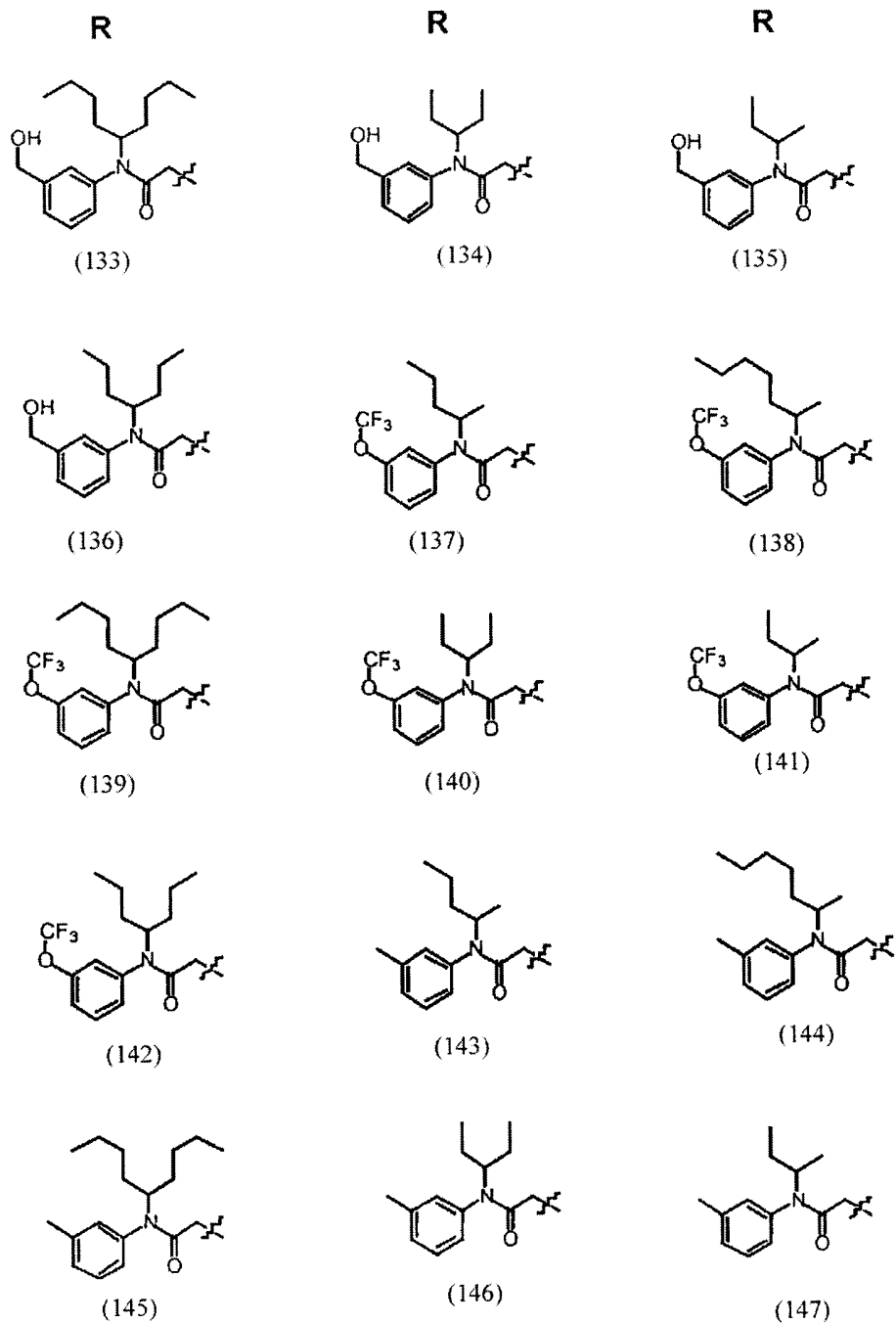
Tabulka 2B - pokračování



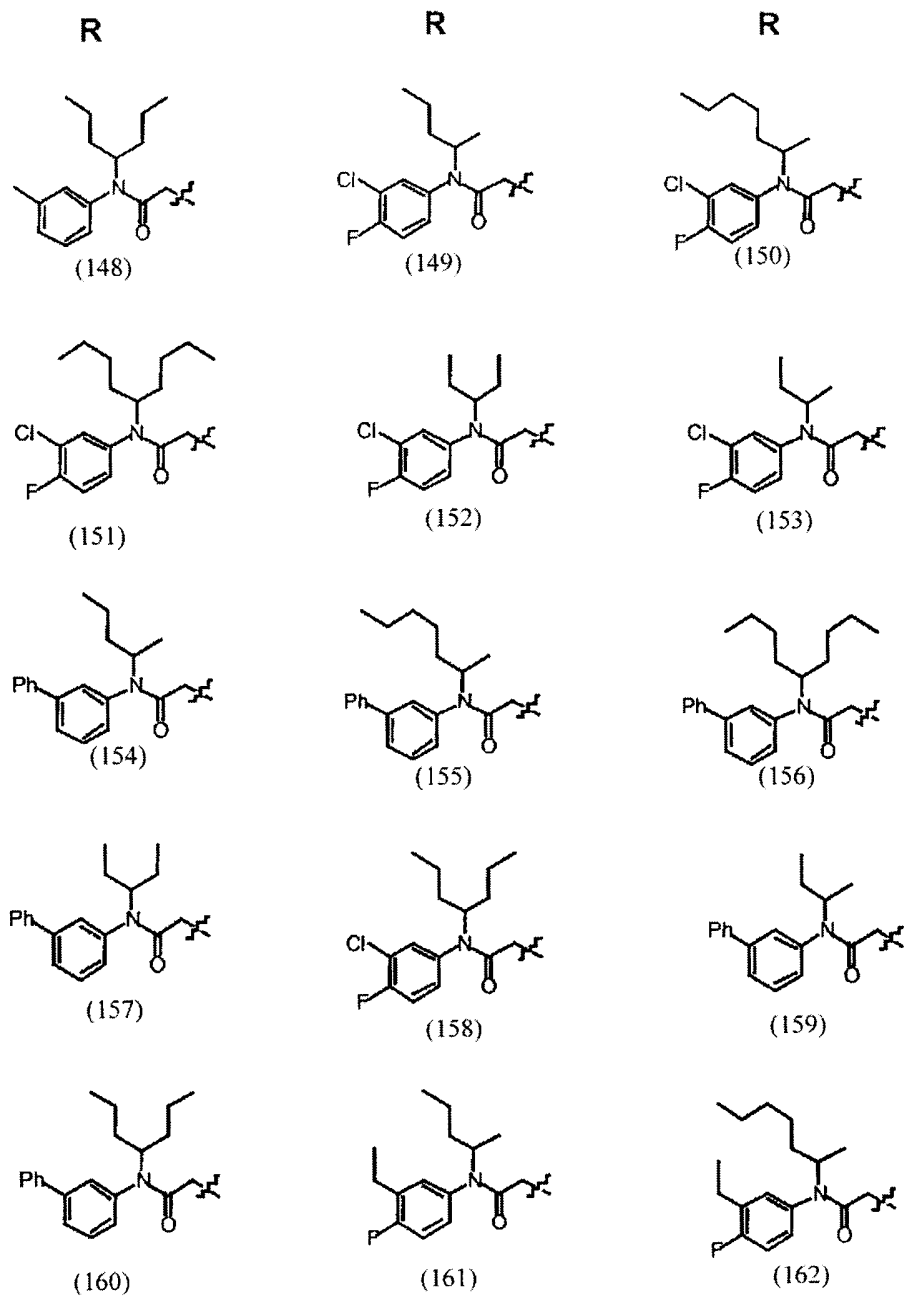
Tabulka 2B - pokračování



Tabulka 2B - pokračování

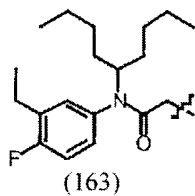


Tabulka 2B - pokračování

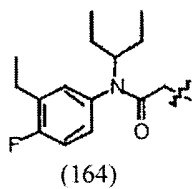


Tabulka 2B - pokračování

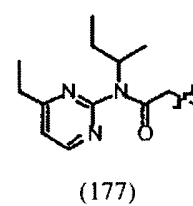
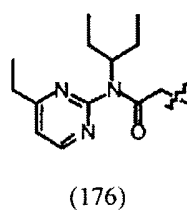
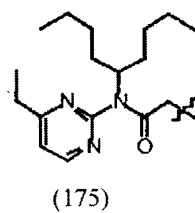
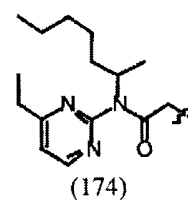
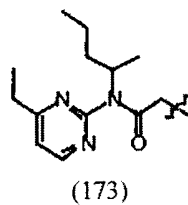
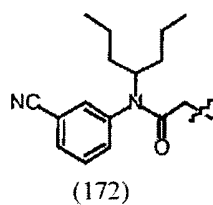
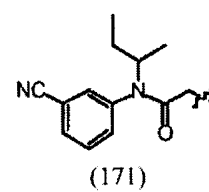
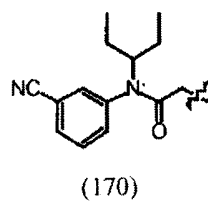
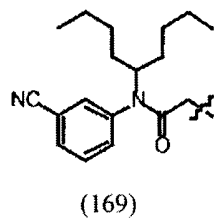
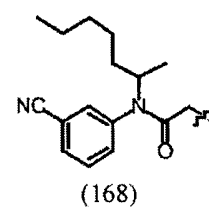
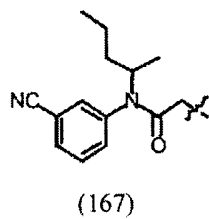
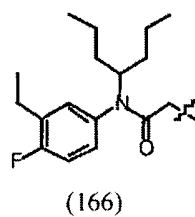
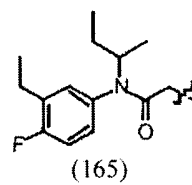
R



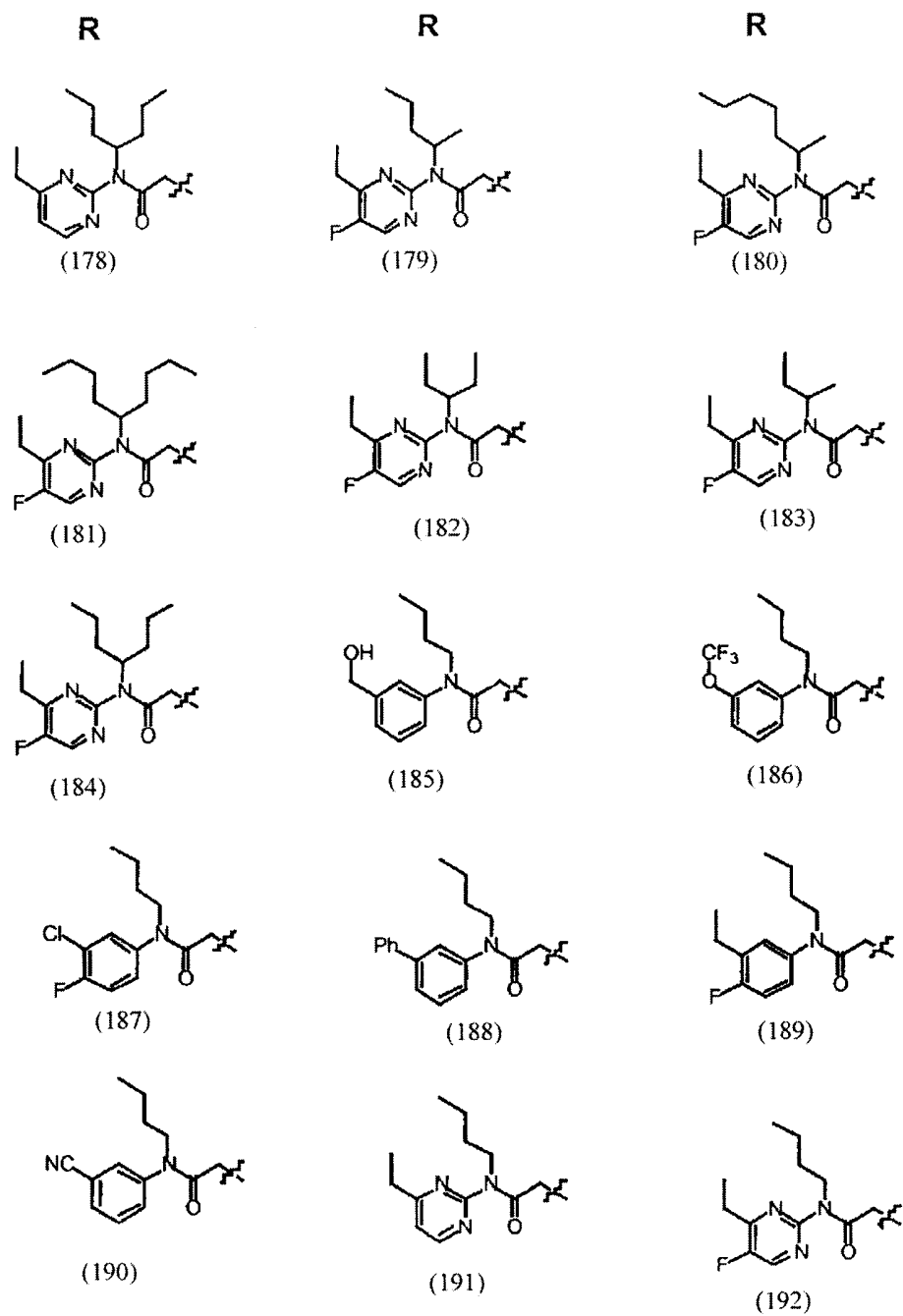
R



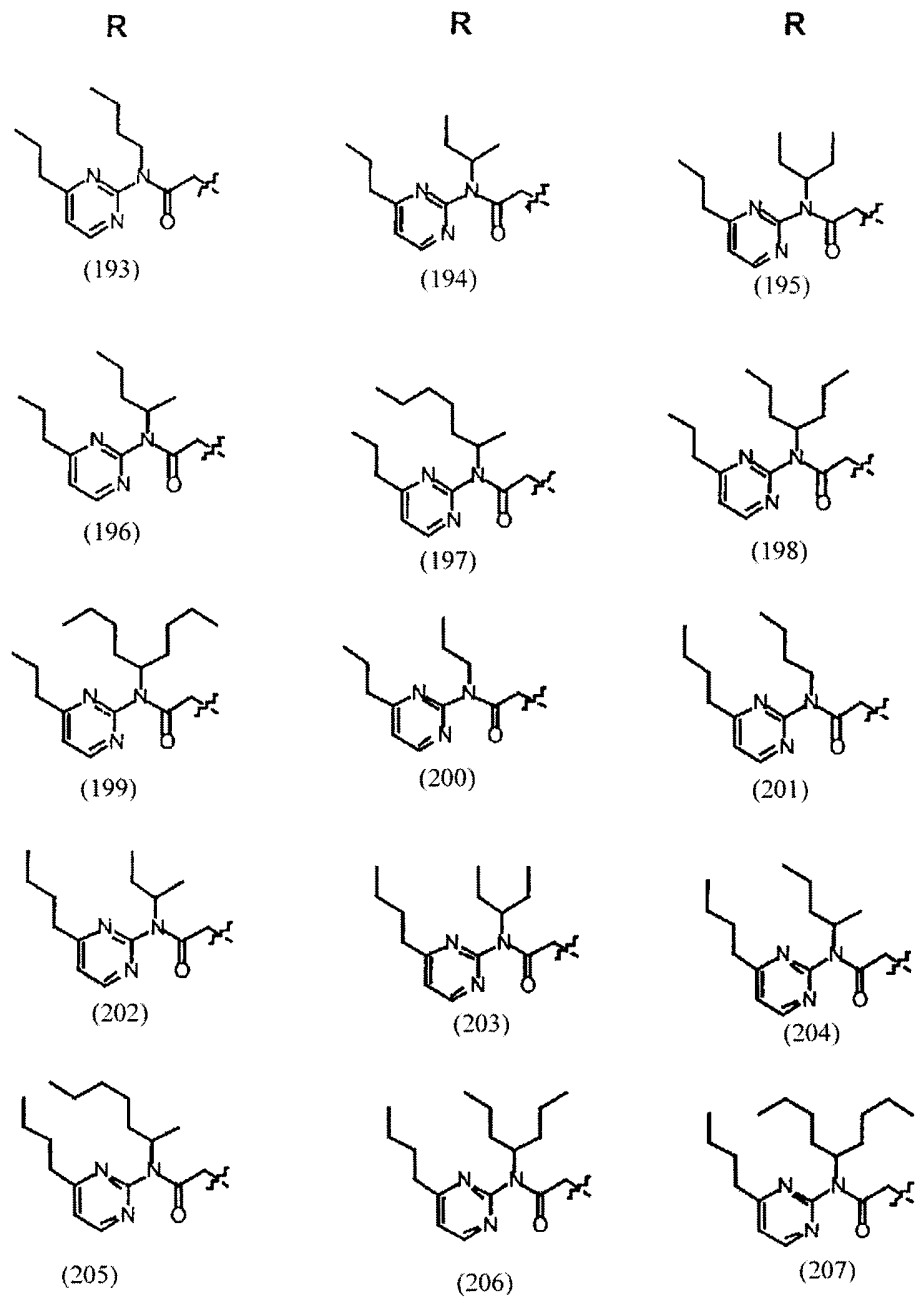
R



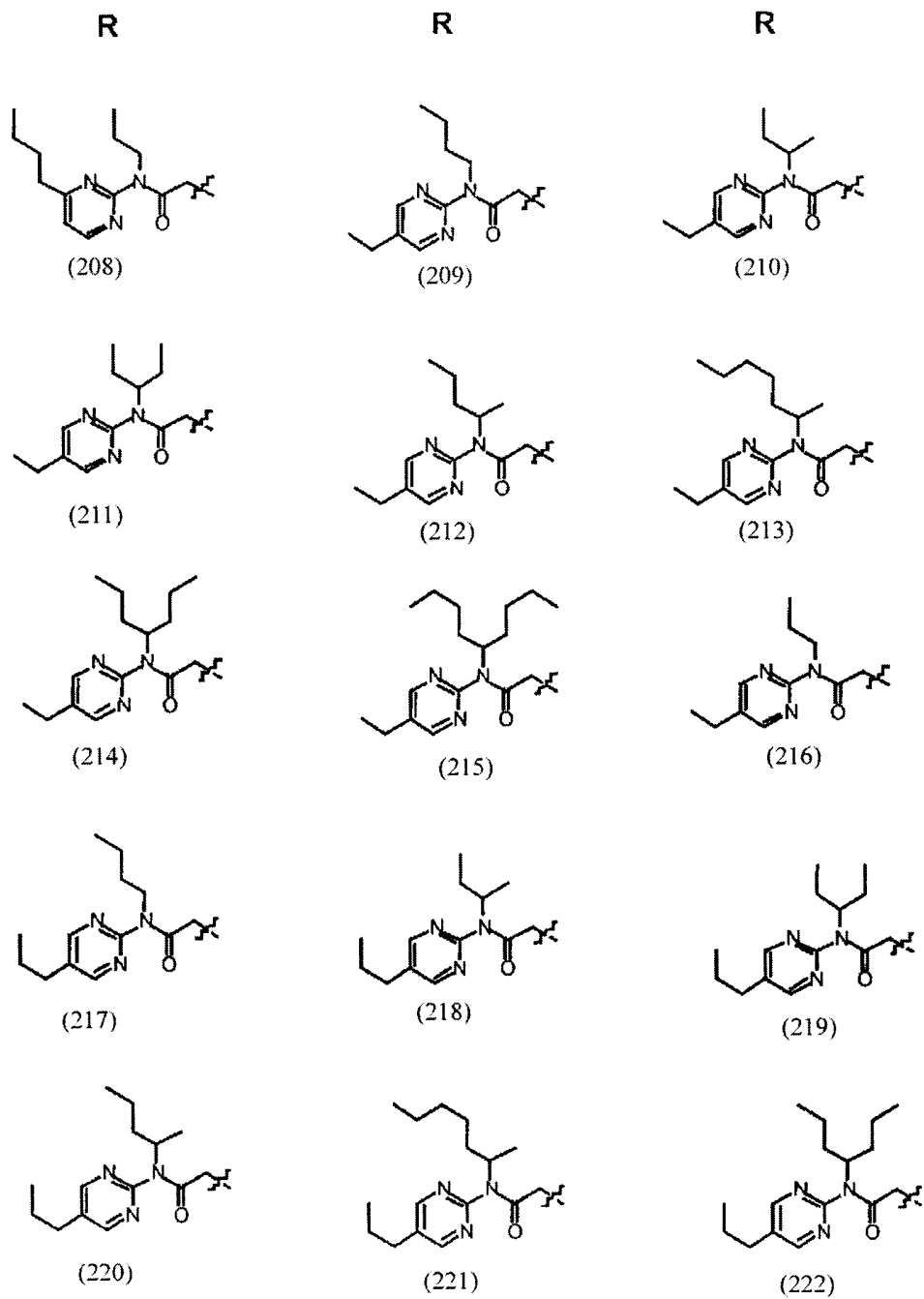
Tabulka 2B - pokračování



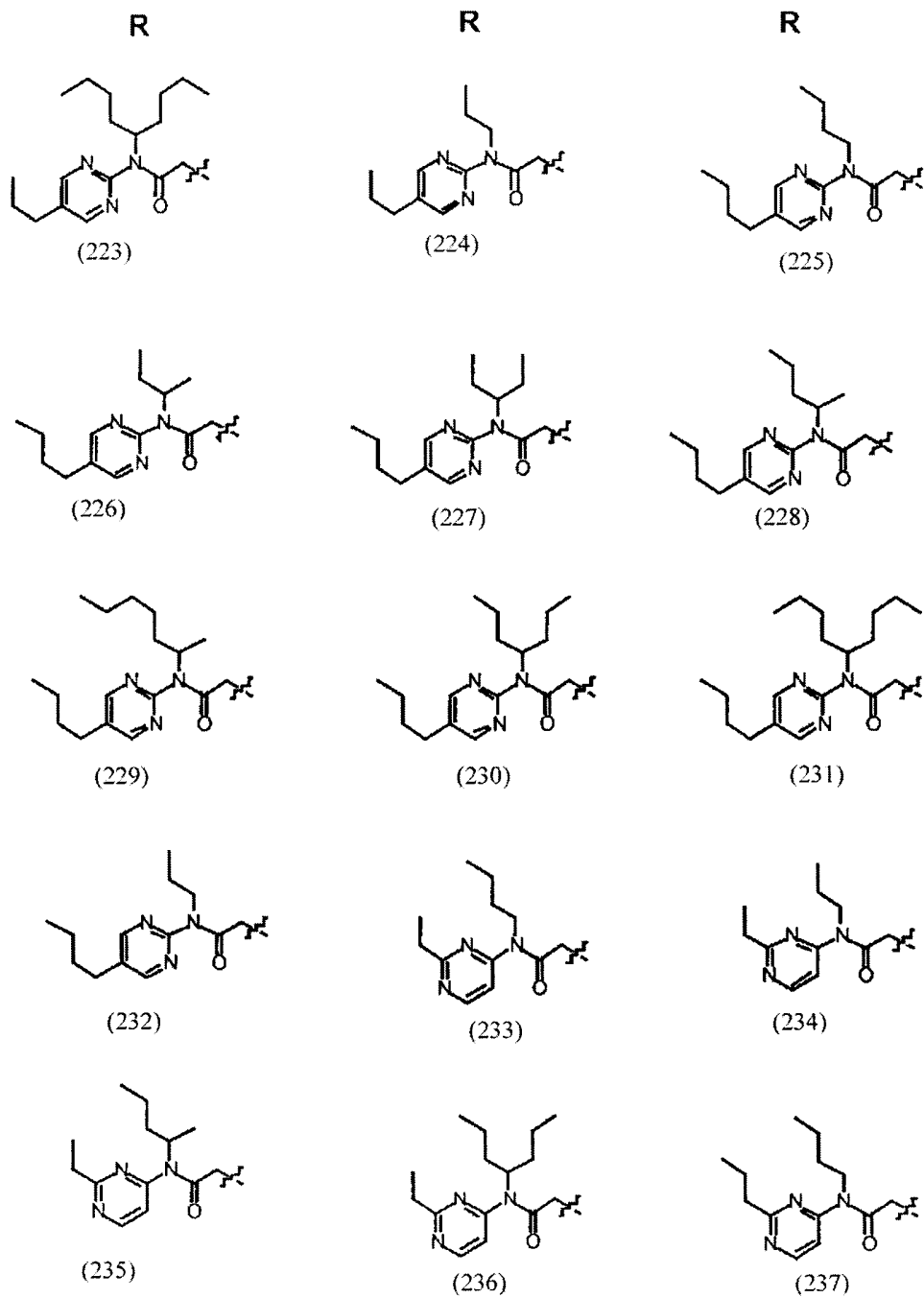
Tabulka 2B - pokračování



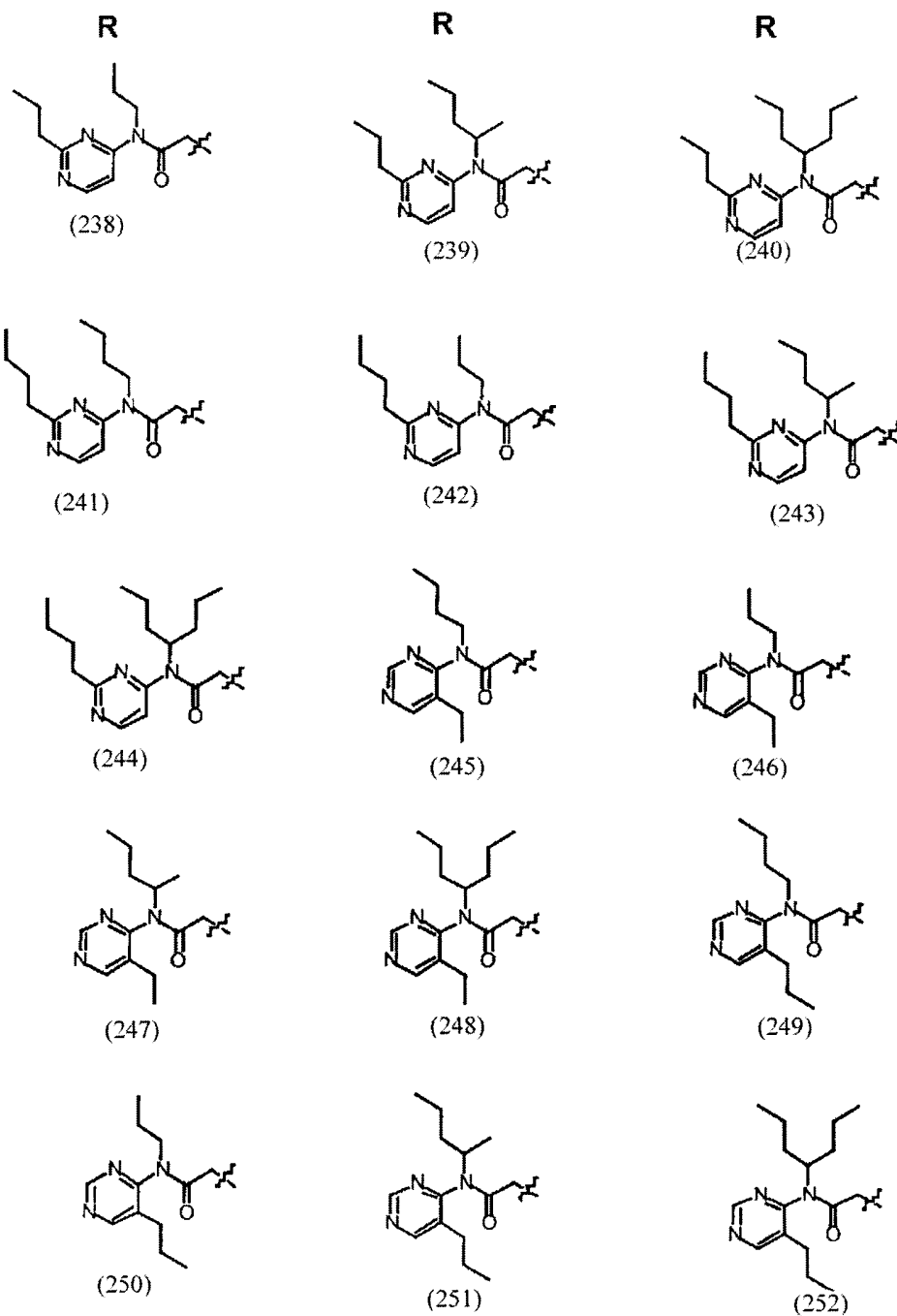
Tabulka 2B - pokračování



Tabulka 2B - pokračování

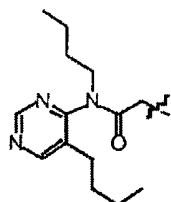


Tabulka 2B - pokračování



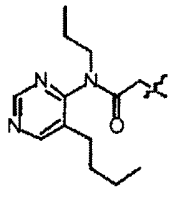
Tabulka 2B - pokračování

R



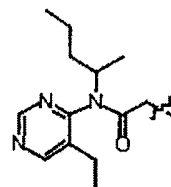
(253)

R

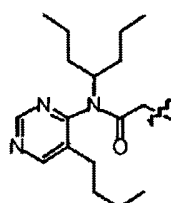


(254)

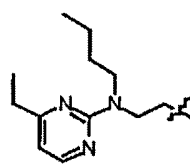
R



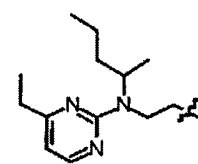
(255)



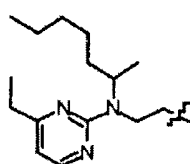
(256)



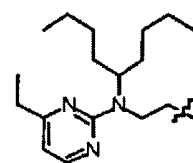
(257)



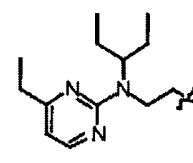
(258)



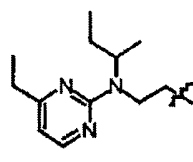
(259)



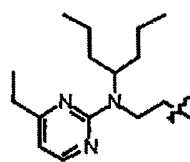
(260)



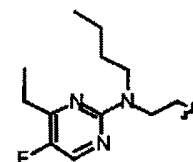
(261)



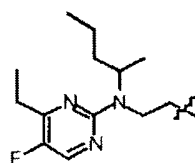
(262)



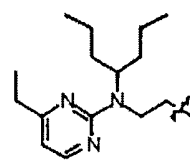
(263)



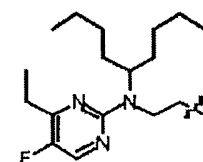
(264)



(265)



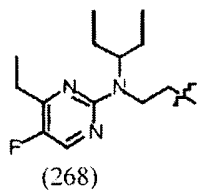
(266)



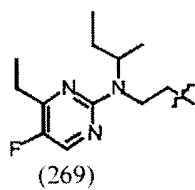
(267)

Tabulka 2B - pokračování

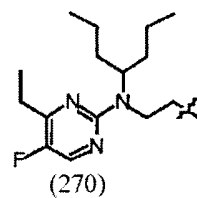
R



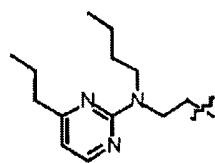
R



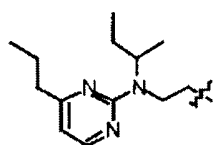
R



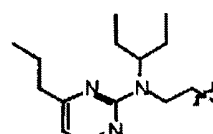
(271)



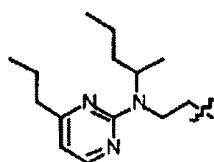
(272)



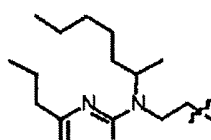
(273)



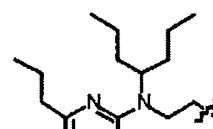
(274)



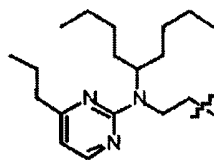
(275)



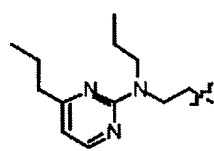
(276)



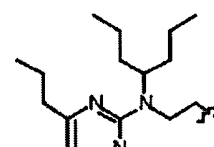
(277)



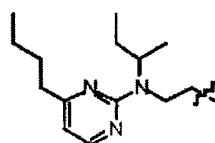
(278)



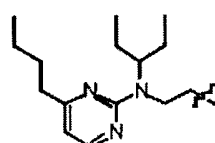
(279)



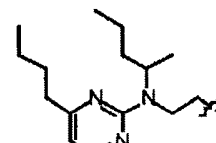
(280)



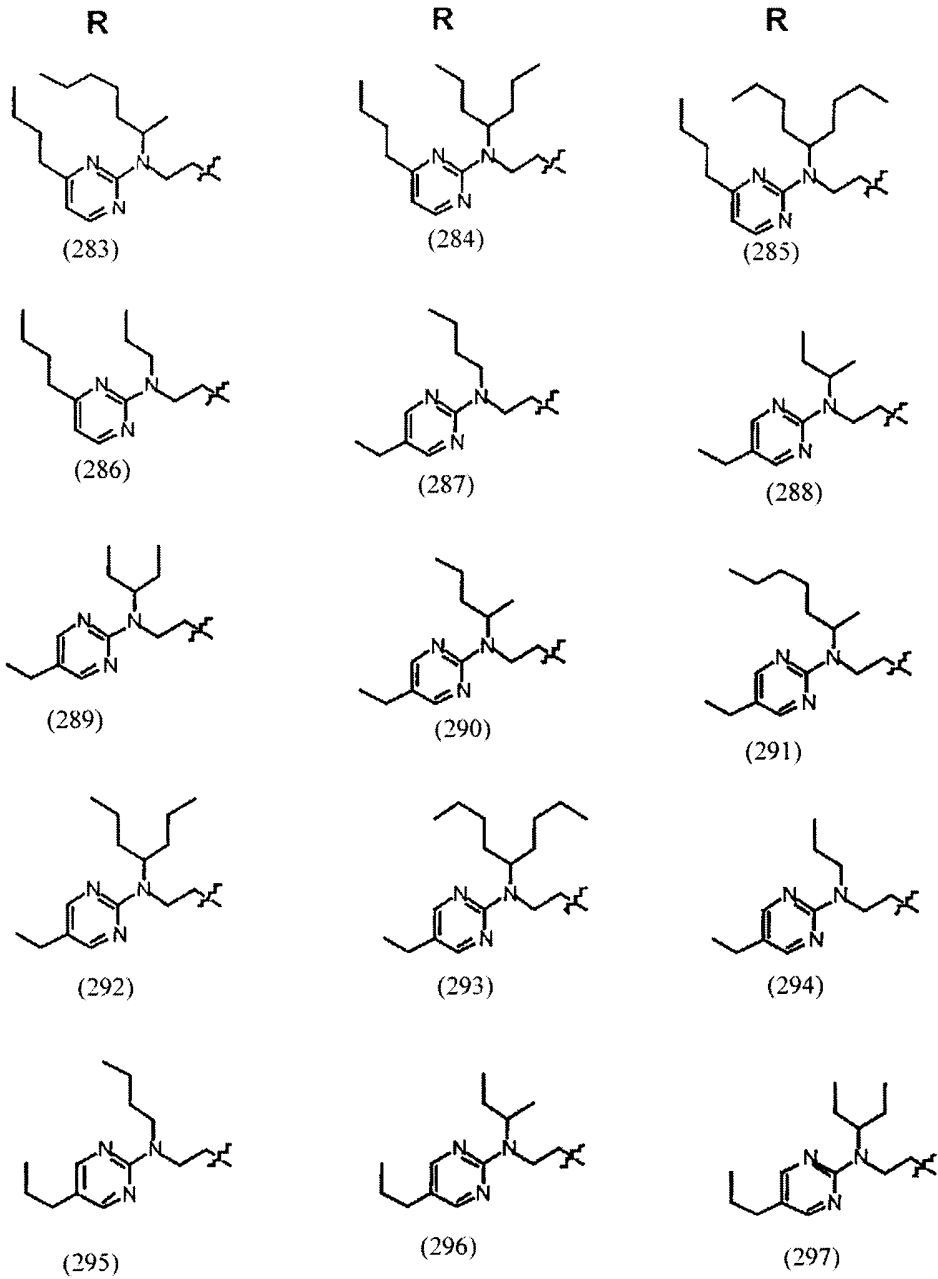
(281)



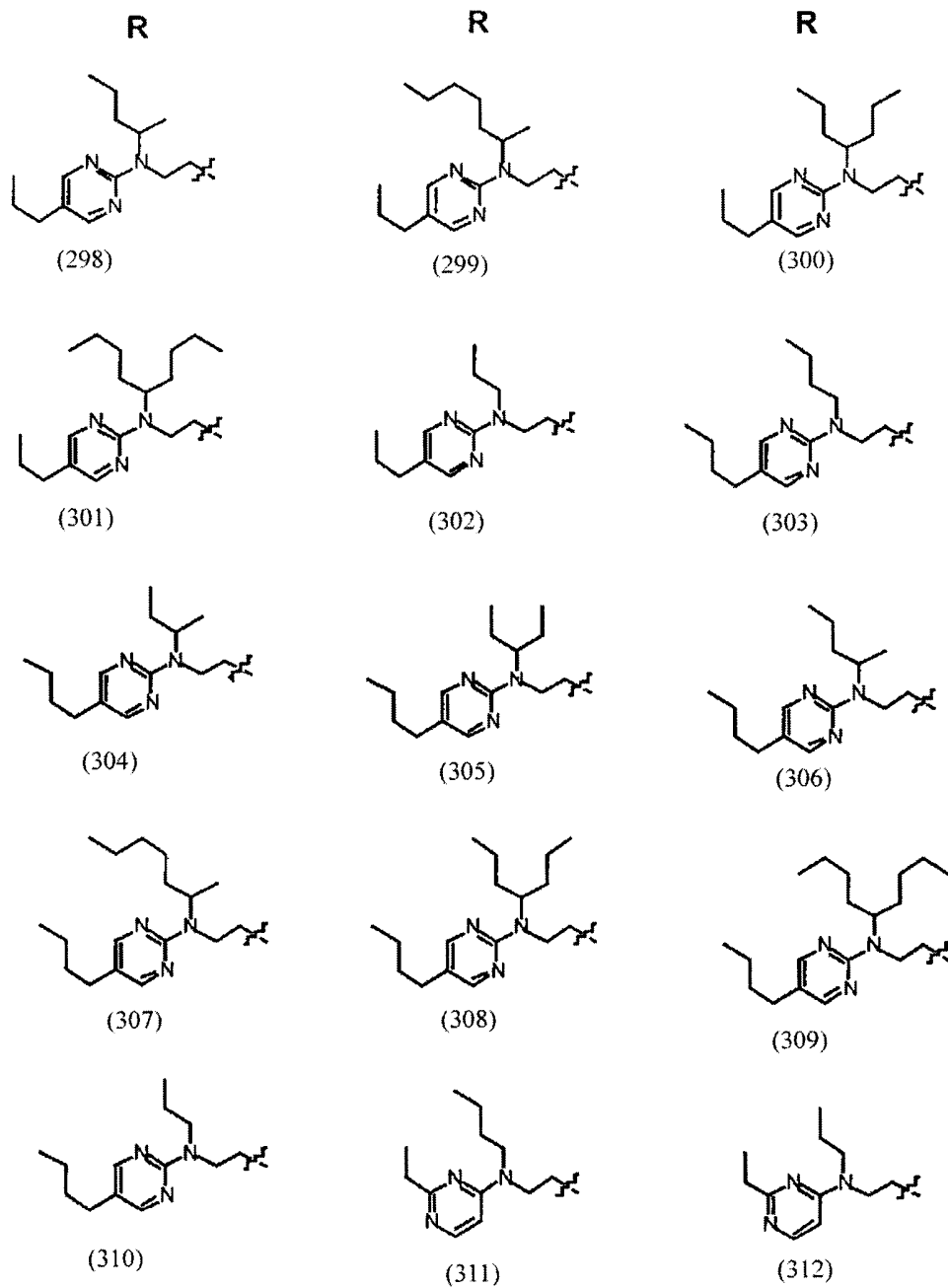
(282)



Tabulka 2B - pokračování

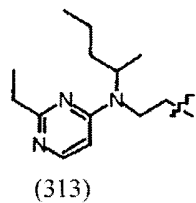


Tabulka 2B - pokračování

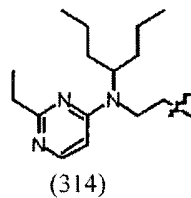


Tabulka 2B - pokračování

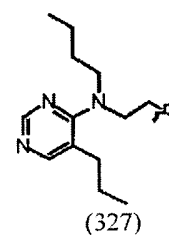
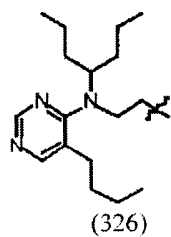
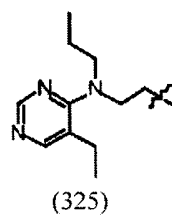
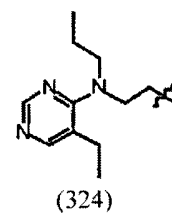
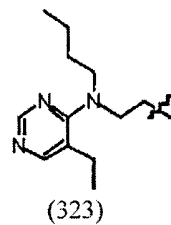
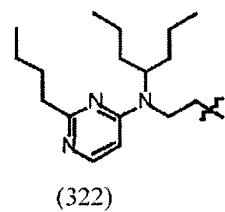
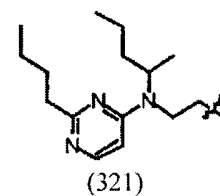
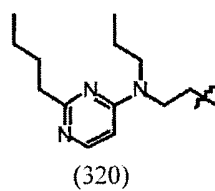
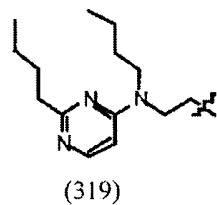
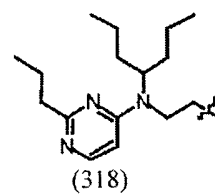
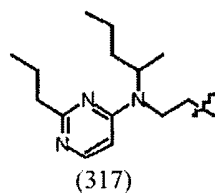
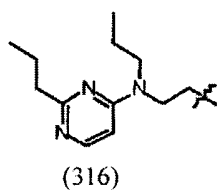
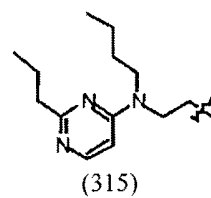
R



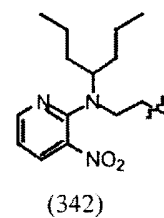
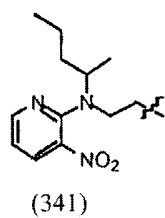
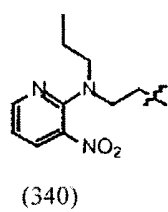
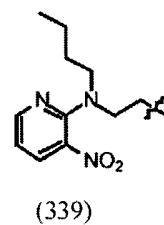
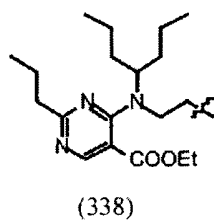
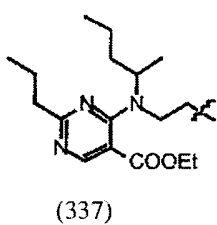
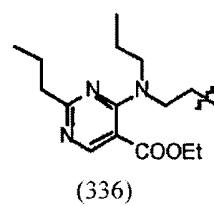
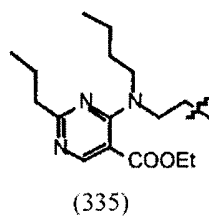
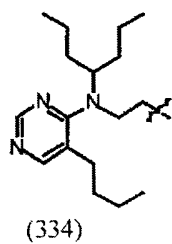
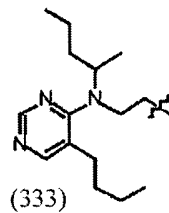
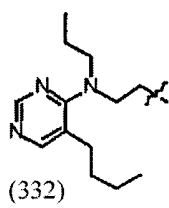
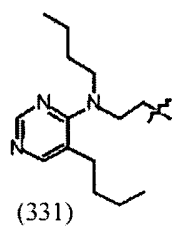
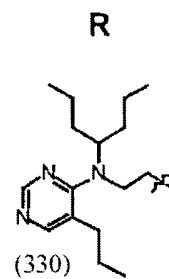
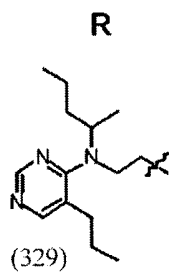
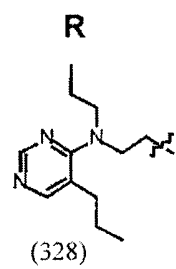
R



R

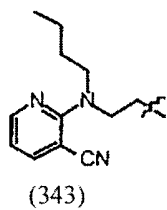


Tabulka 2B - pokračování

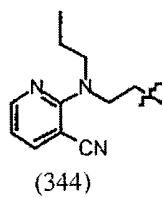


Tabulka 2B - pokračování

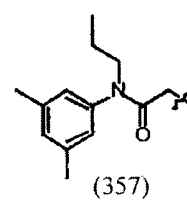
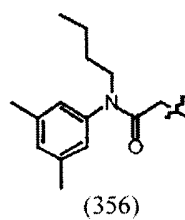
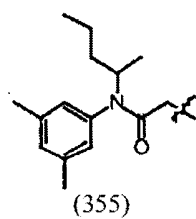
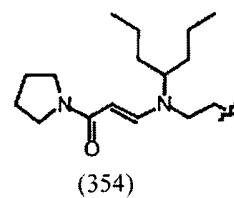
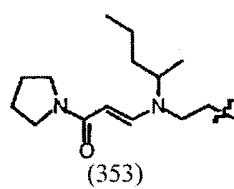
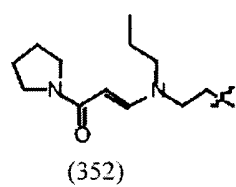
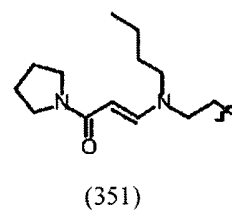
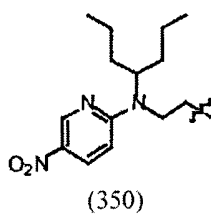
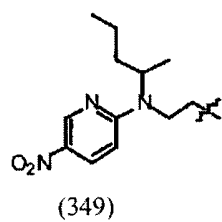
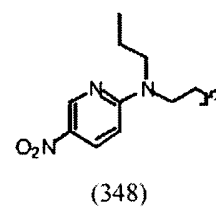
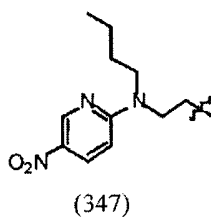
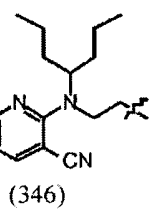
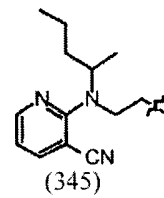
R



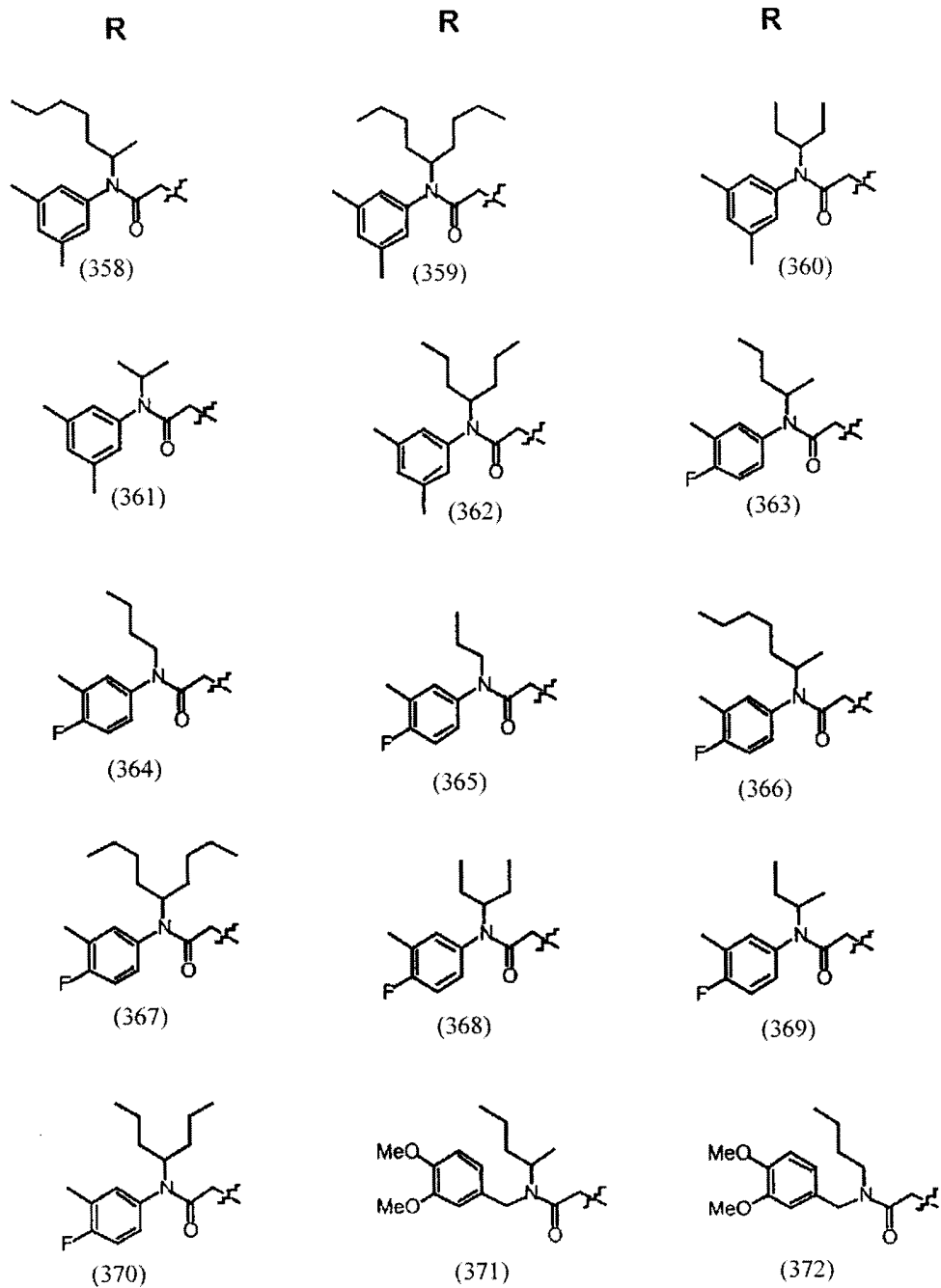
R



R

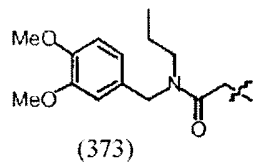


Tabulka 2B - pokračování

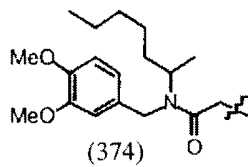


Tabulka 2B - pokračování

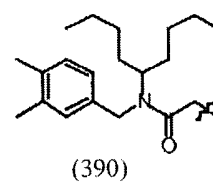
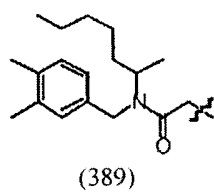
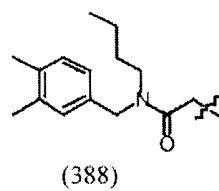
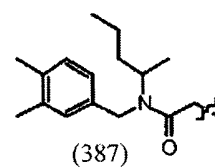
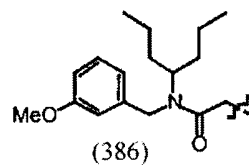
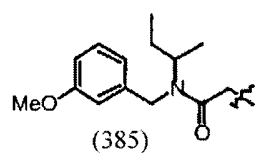
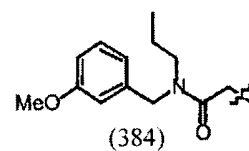
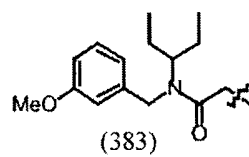
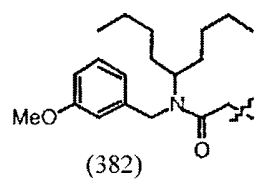
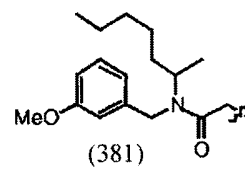
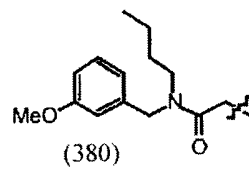
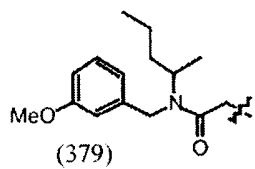
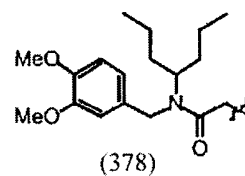
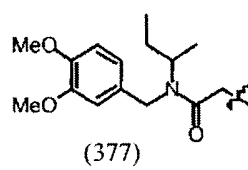
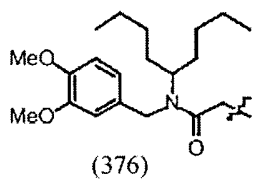
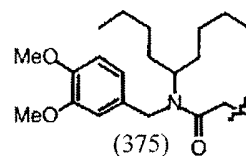
R



R

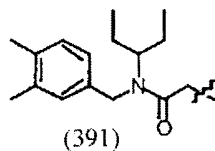


R

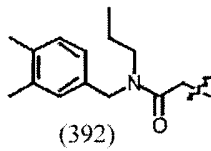


Tabulka 2B - pokračování

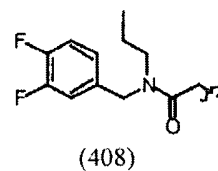
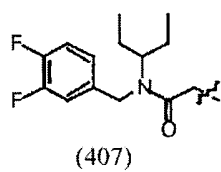
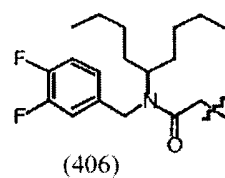
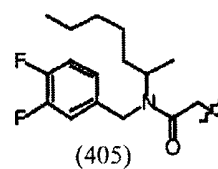
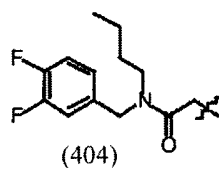
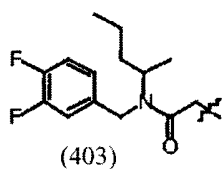
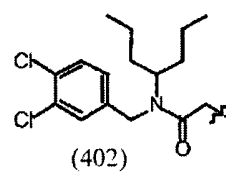
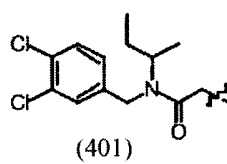
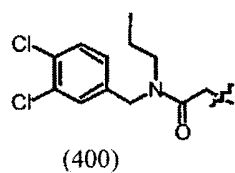
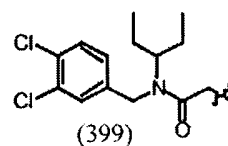
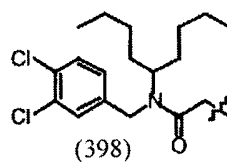
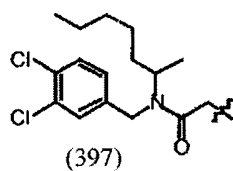
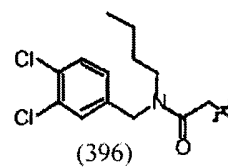
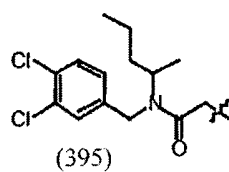
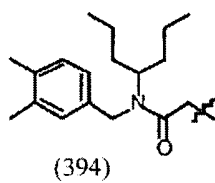
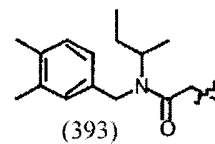
R



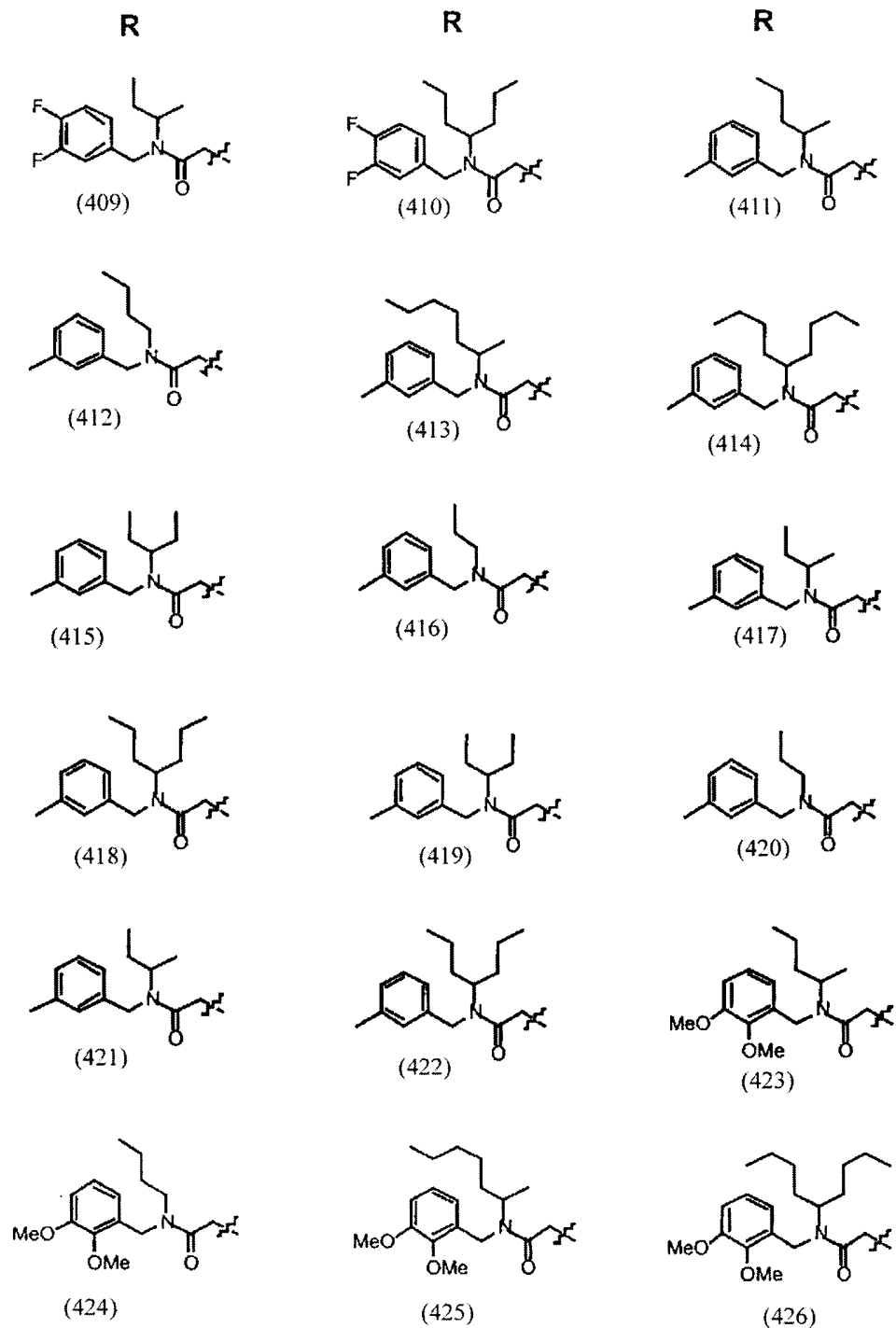
R



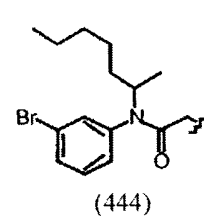
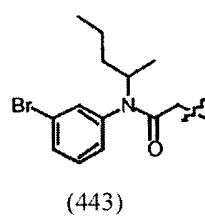
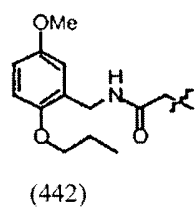
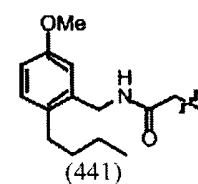
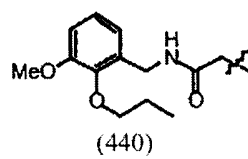
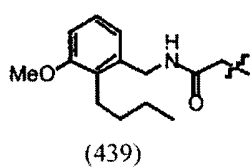
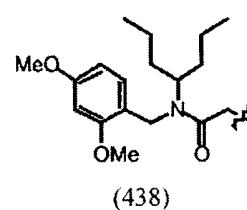
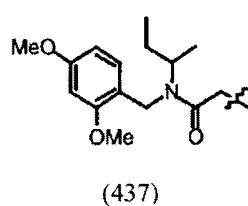
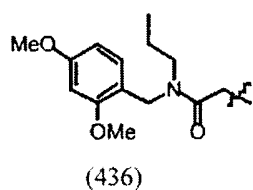
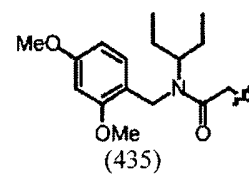
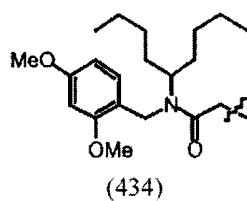
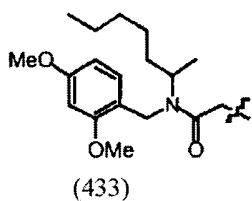
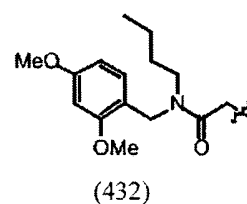
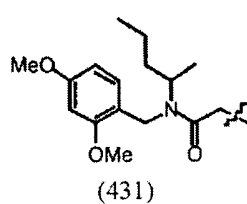
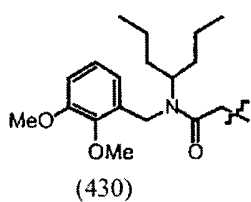
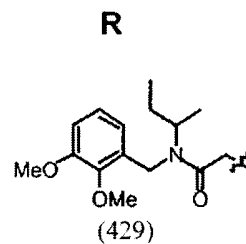
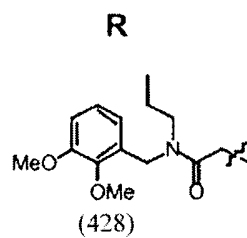
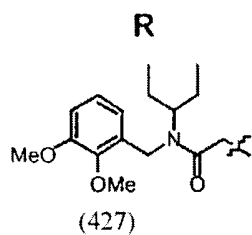
R



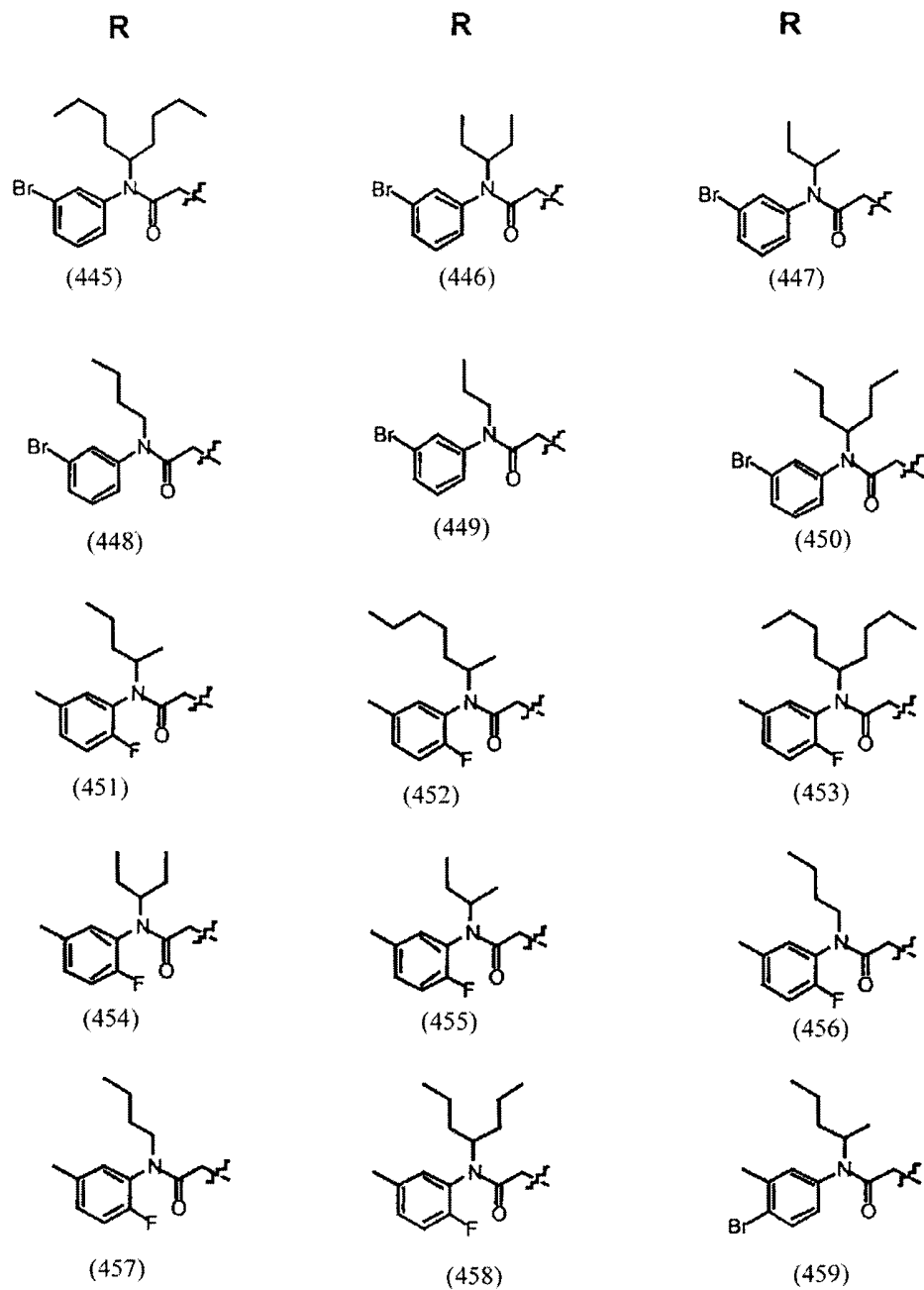
Tabulka 2B - pokračování



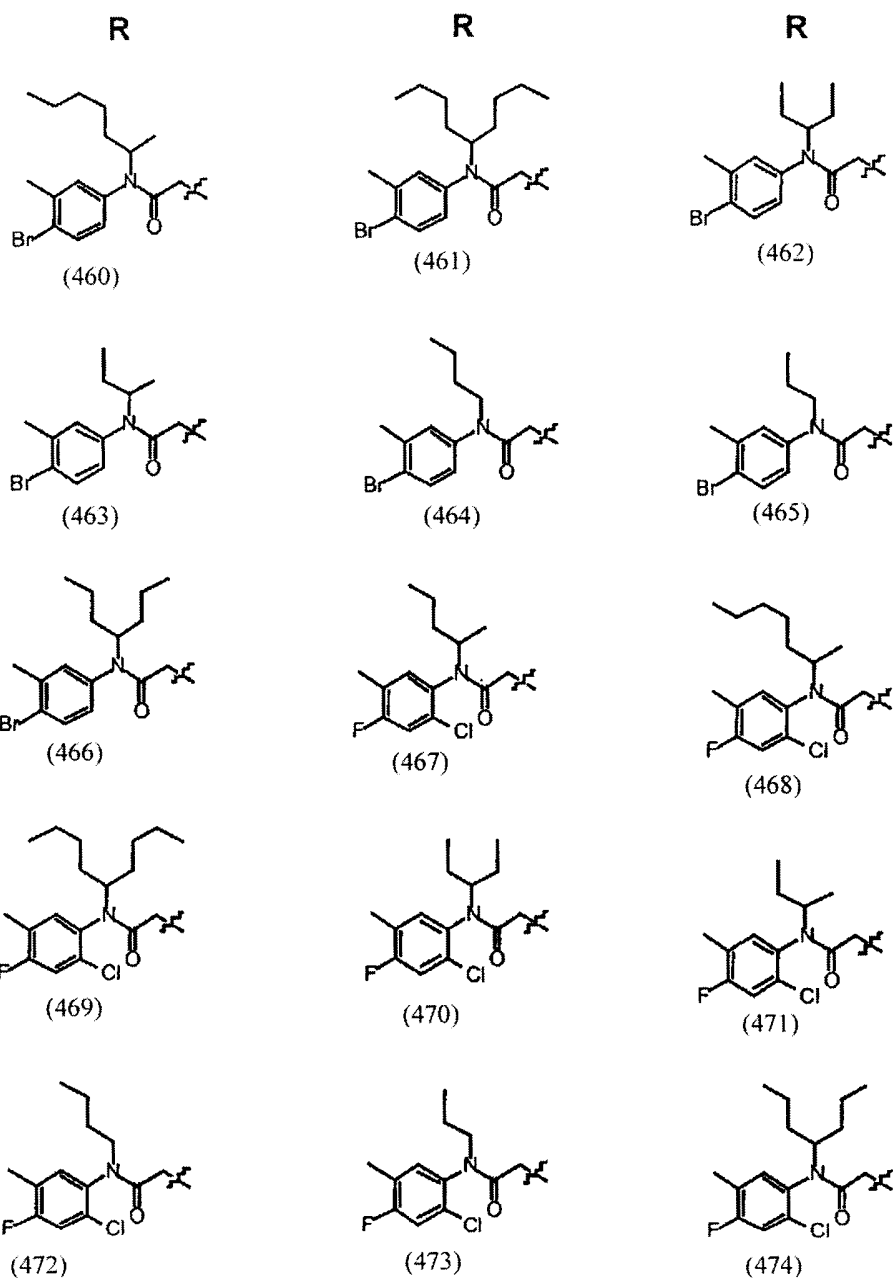
Tabulka 2B - pokračování



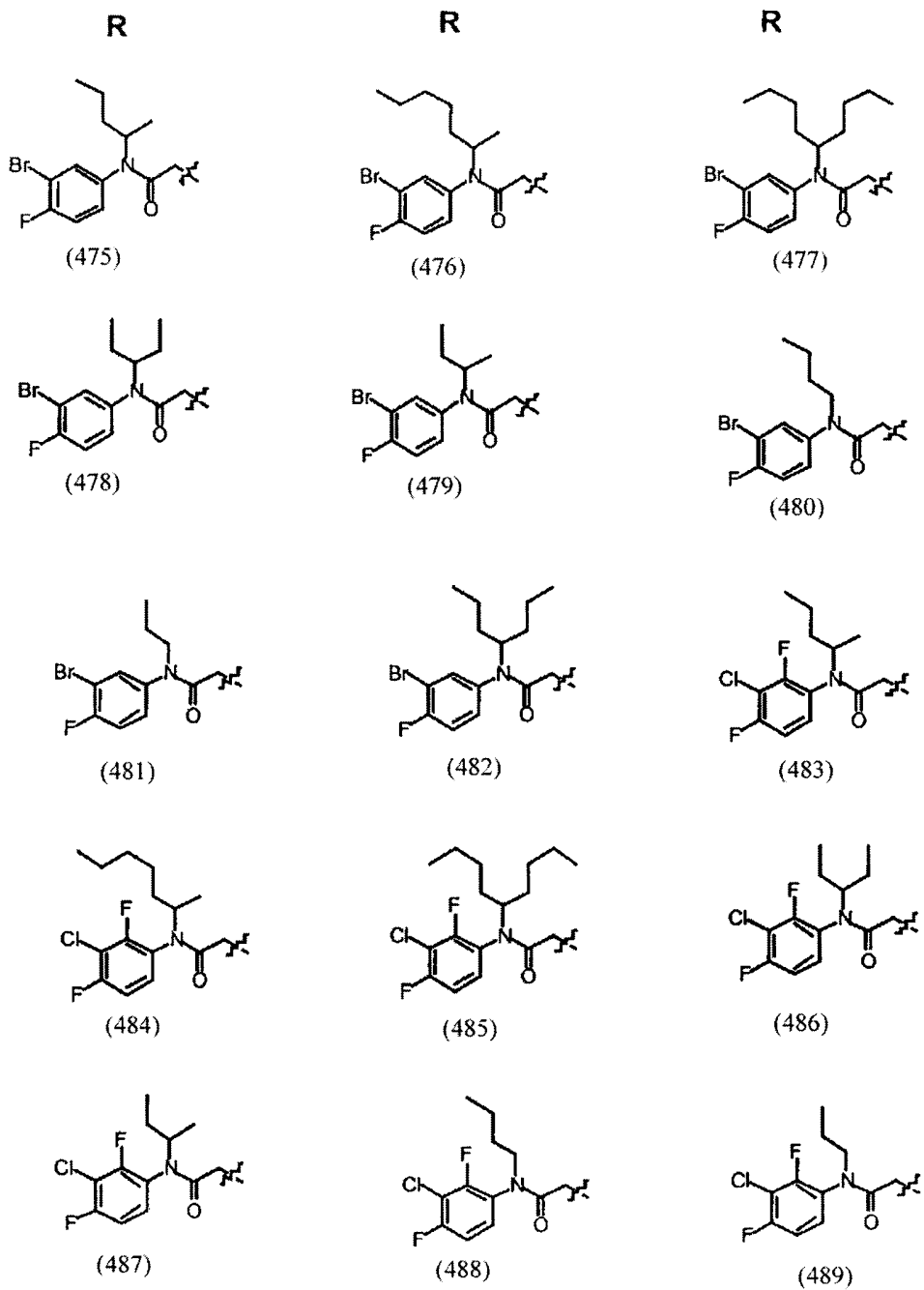
Tabulka 2B - pokračování



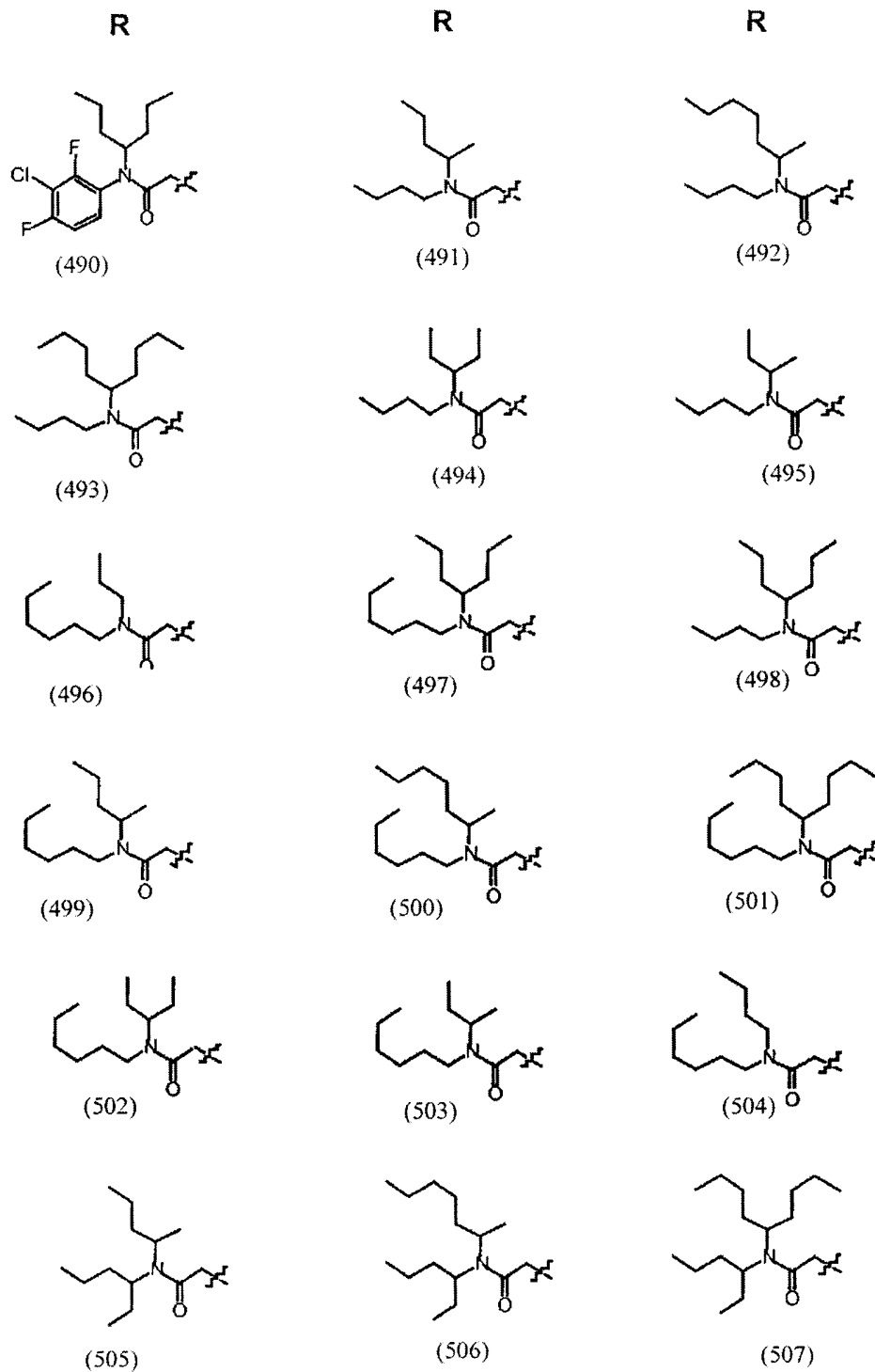
Tabulka 2B - pokračování



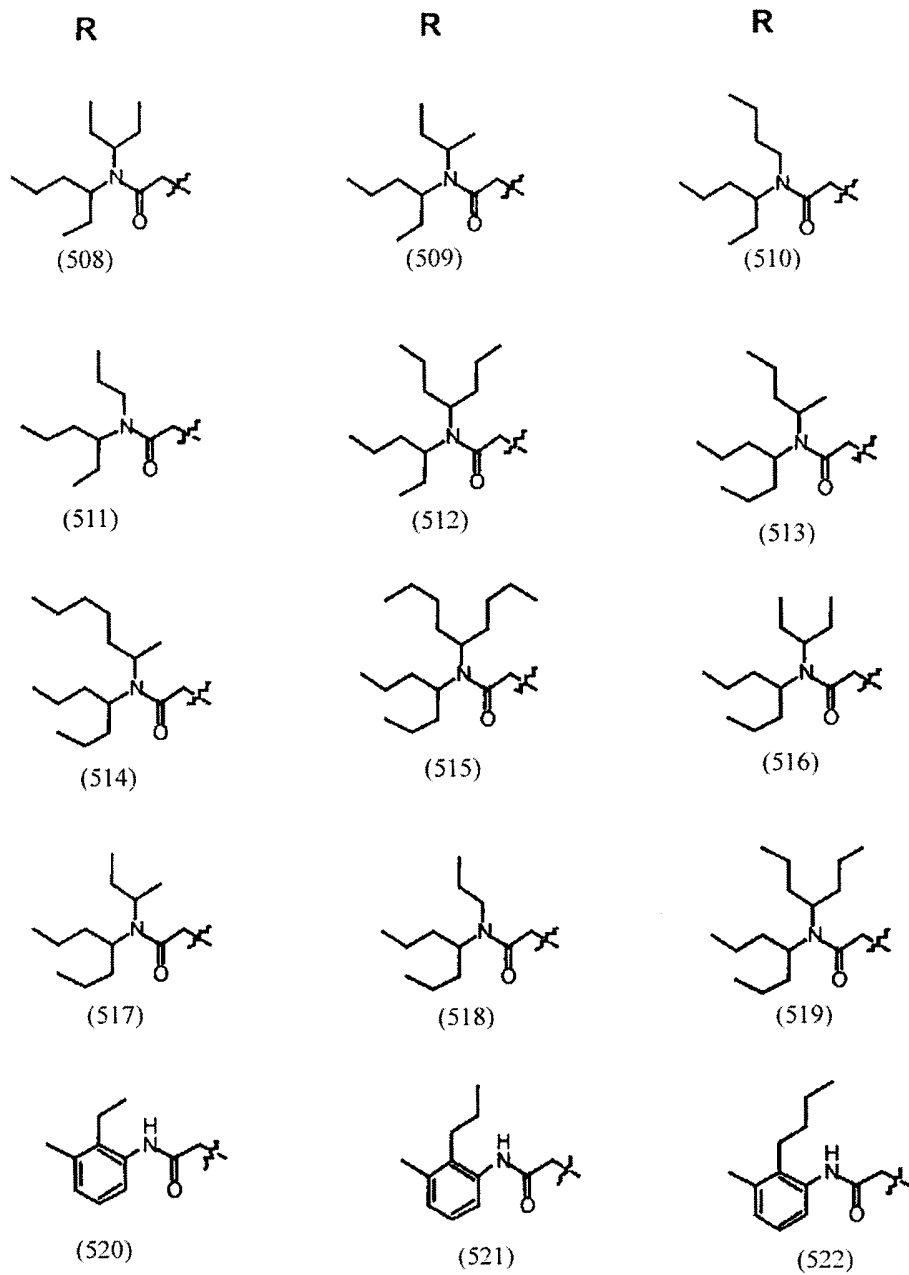
Tabulka 2B - pokračování



Tabulka 2B - pokračování

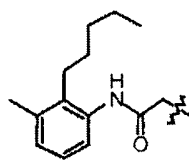


Tabulka 2B - pokračování



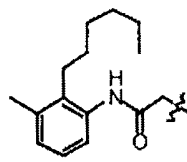
Tabulka 2B - pokračování

R



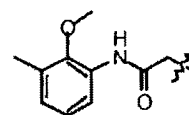
(523)

R

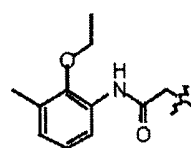


(524)

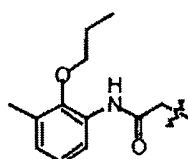
R



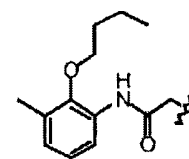
(525)



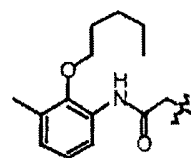
(526)



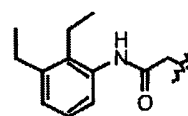
(527)



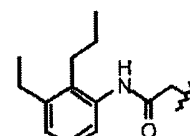
(528)



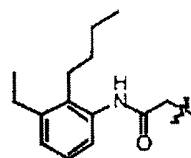
(529)



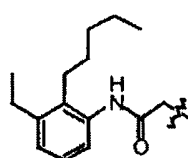
(530)



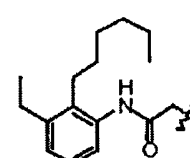
(531)



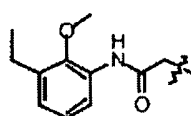
(532)



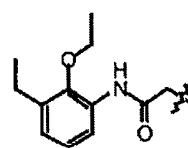
(533)



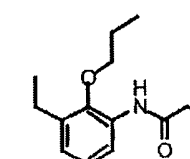
(534)



(535)

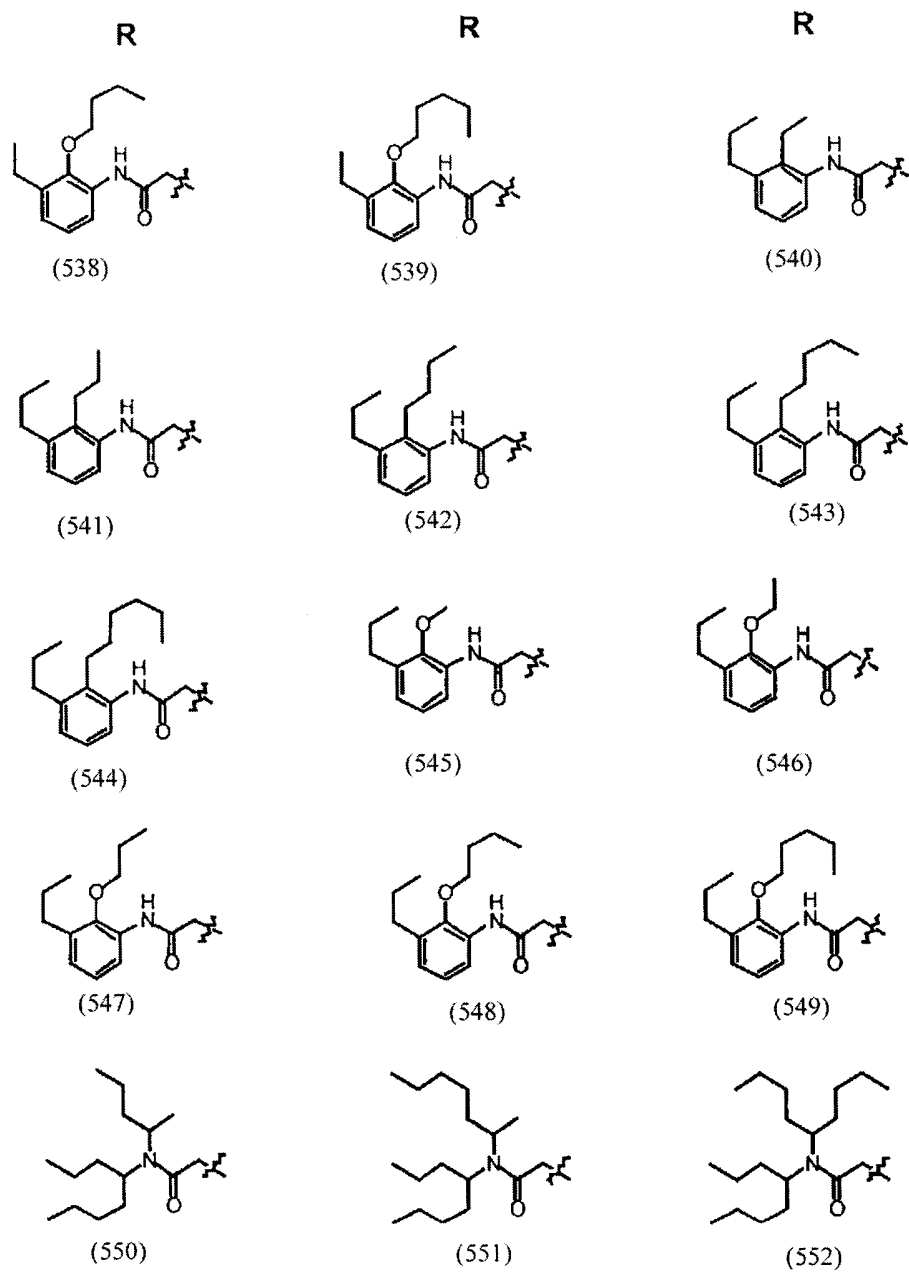


(536)

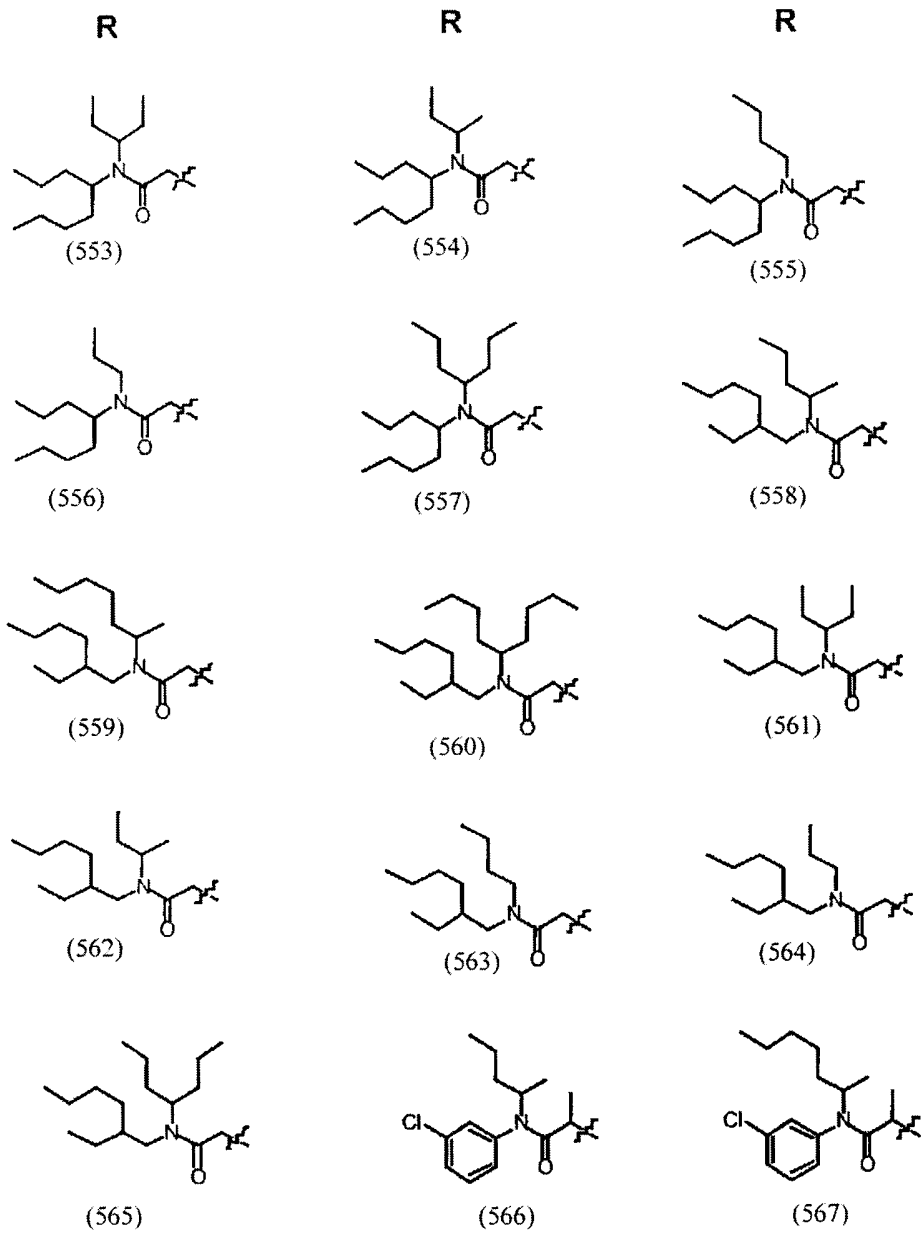


(537)

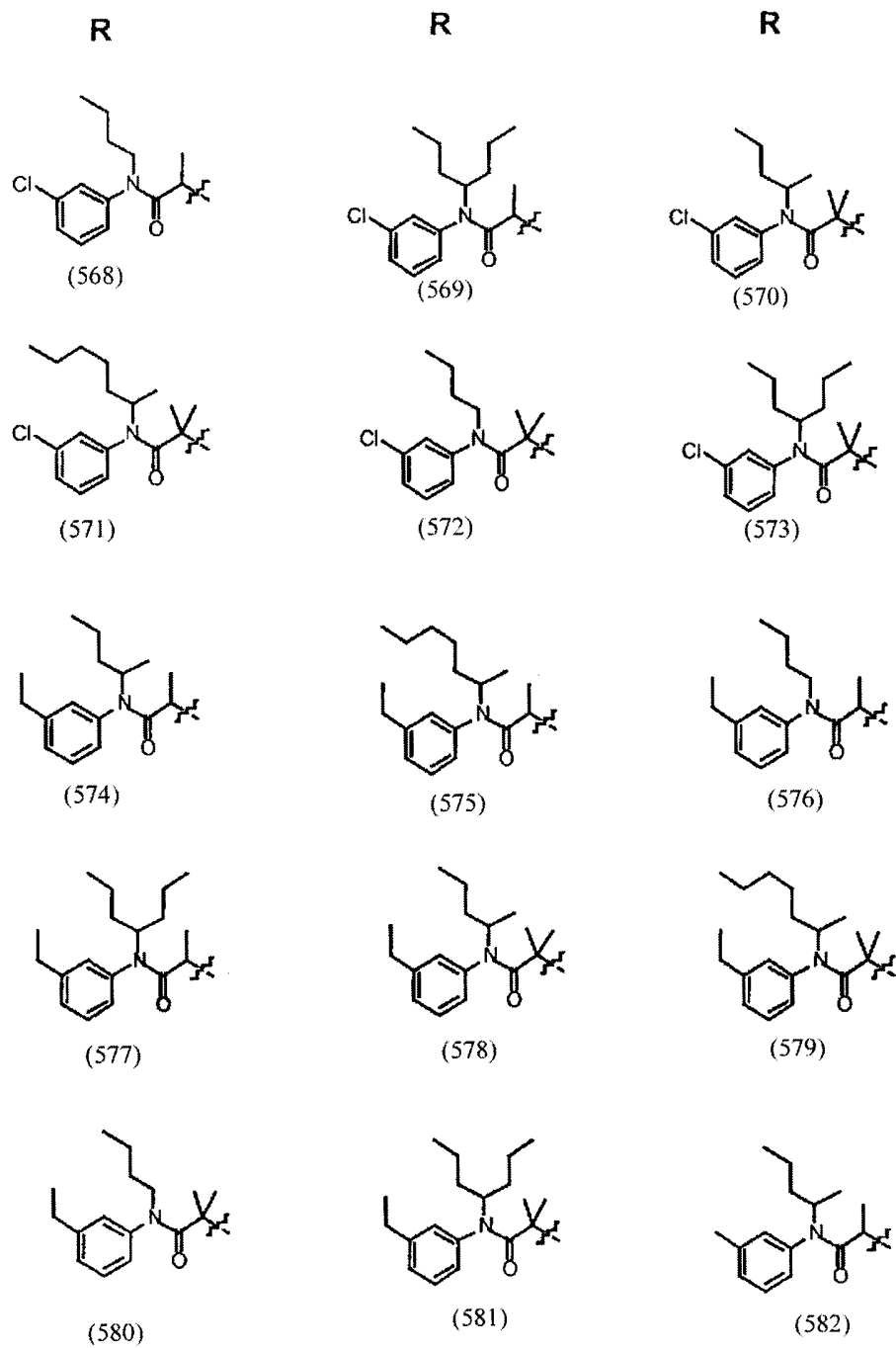
Tabulka 2B - pokračování



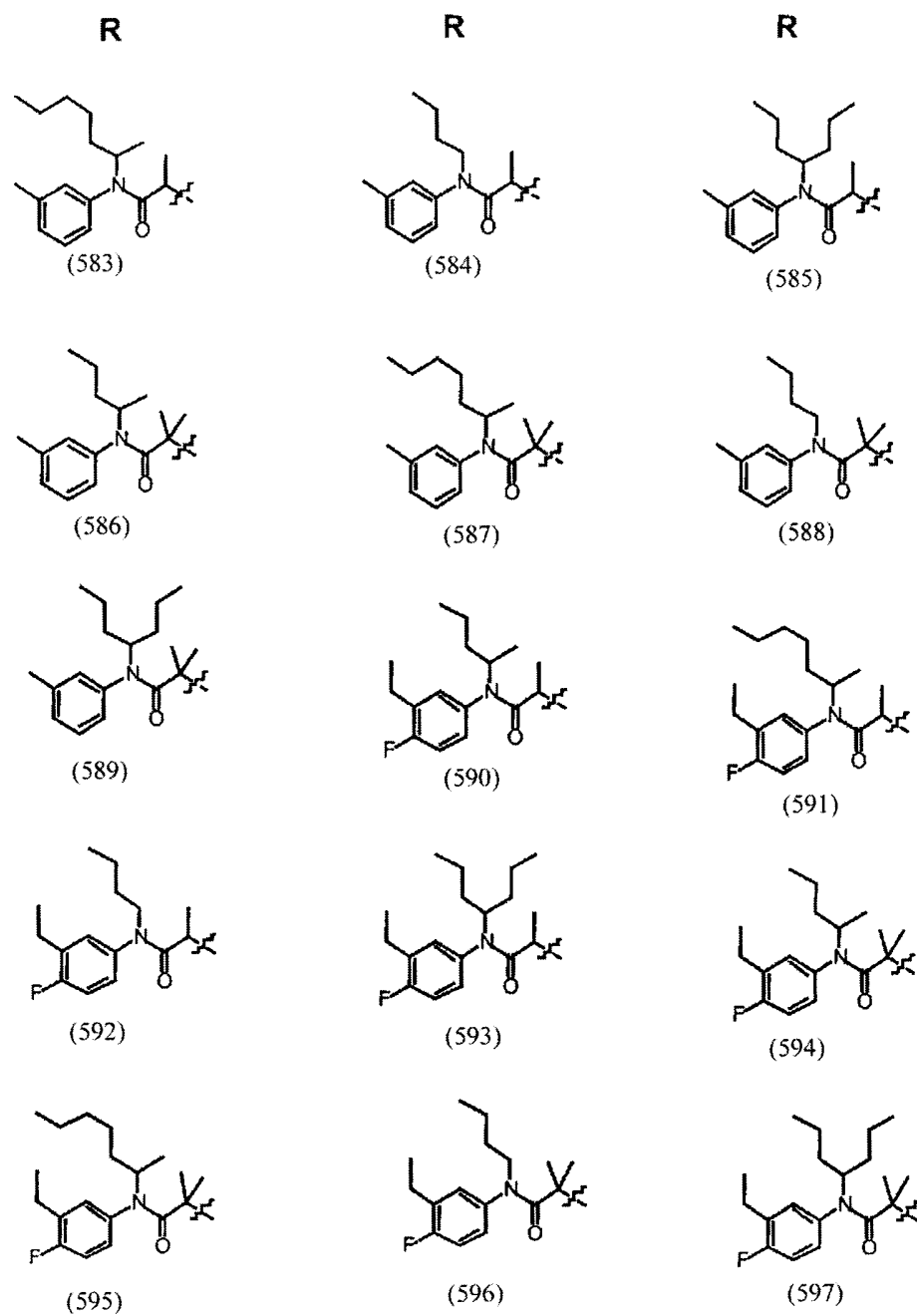
Tabulka 2B - pokračování



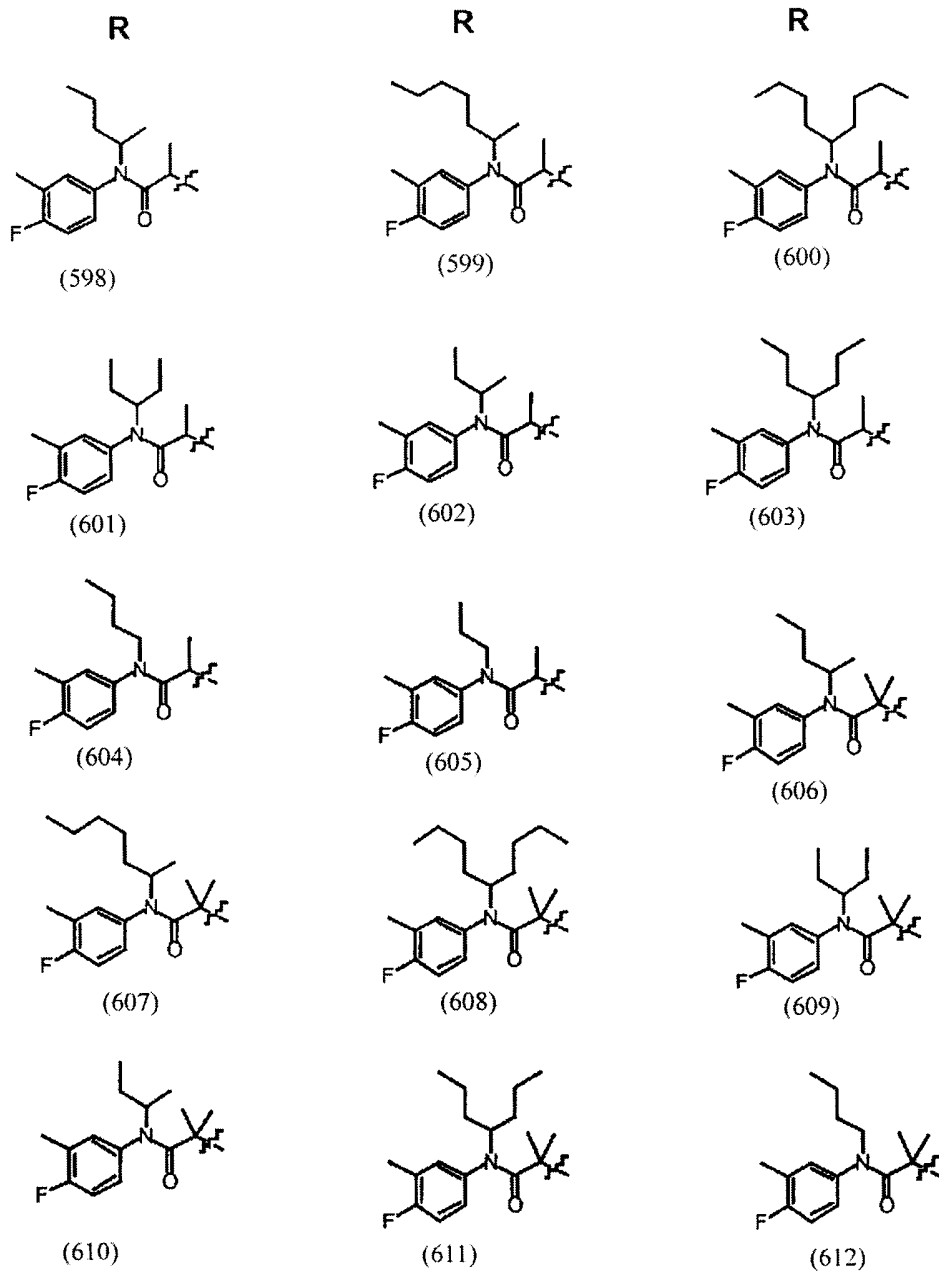
Tabulka 2B - pokračování



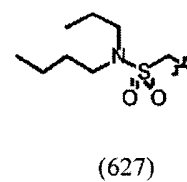
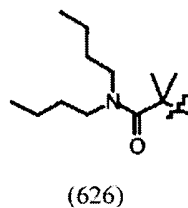
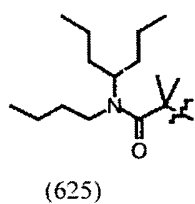
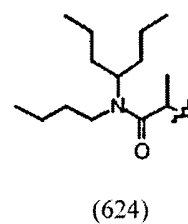
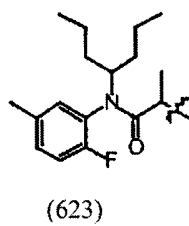
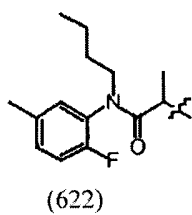
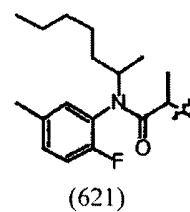
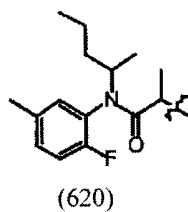
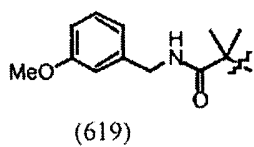
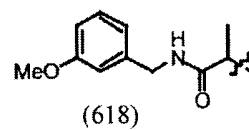
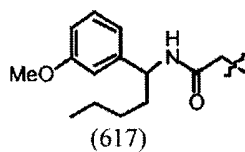
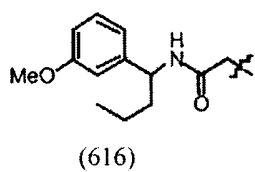
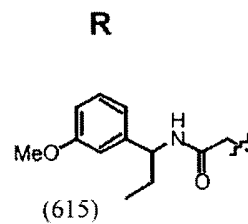
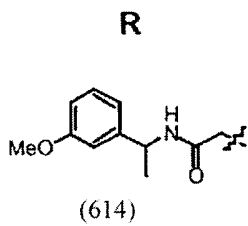
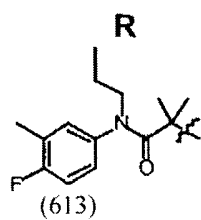
Tabulka 2B - pokračování



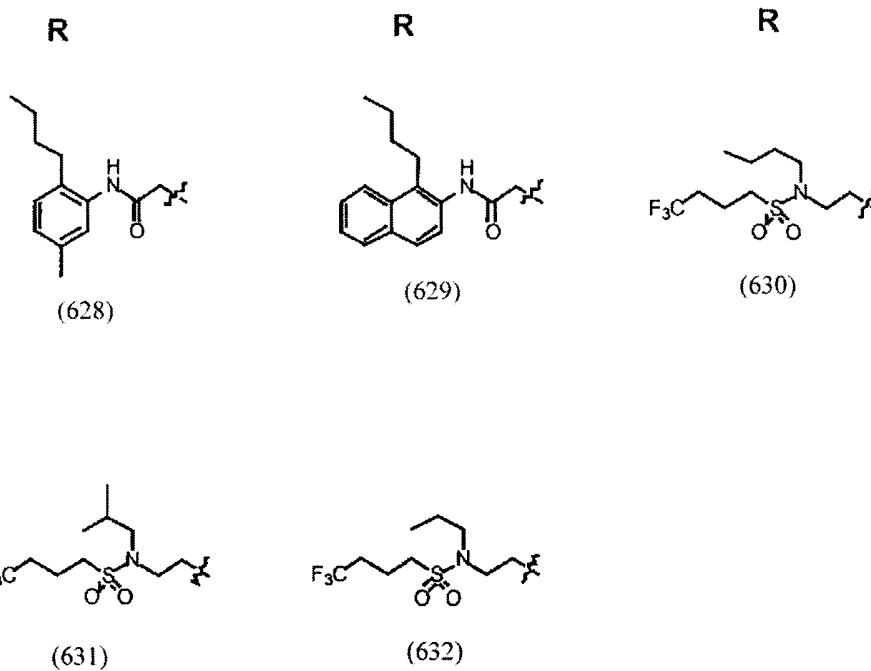
Tabulka 2B - pokračování



Tabulka 2B - pokračování



Tabulka 2B - pokračování

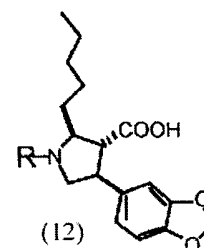
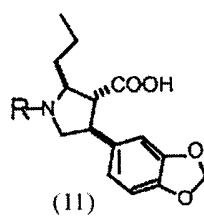
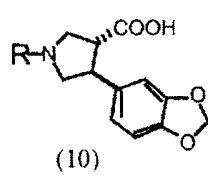
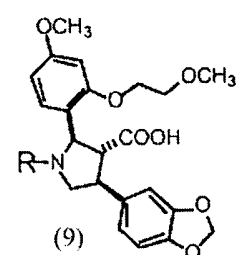
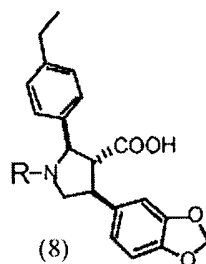
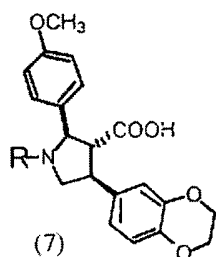
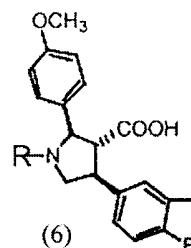
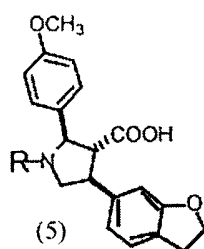
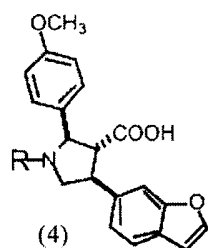
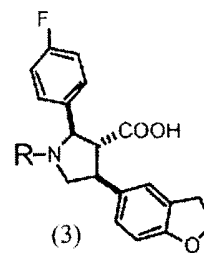
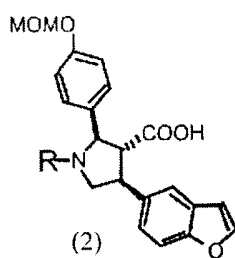
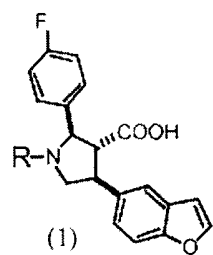


Příklad 339

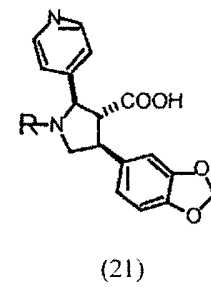
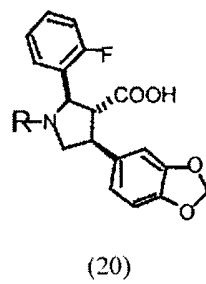
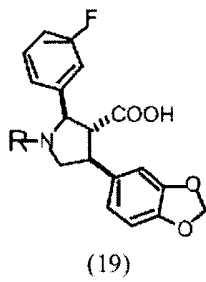
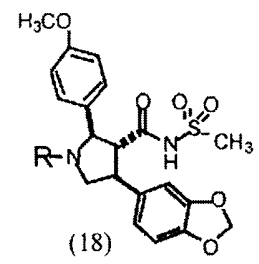
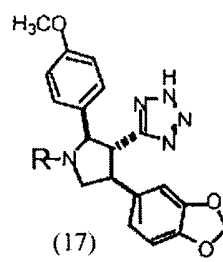
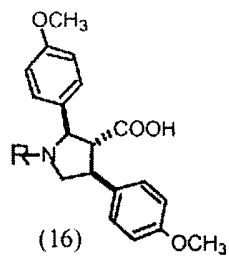
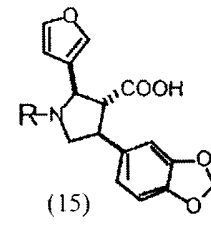
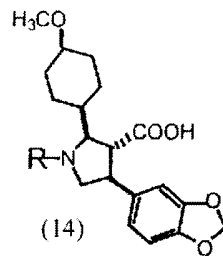
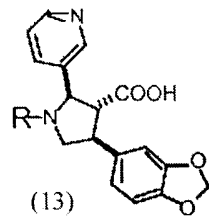
5

Postupy popsány ve výše uvedených příkladech je možno připravit sloučeniny se základní strukturou vybranou ze struktur uvedených v tabulce 3A a se substituentem R vybraným ze substituentů uvedených v tabulce 3B.

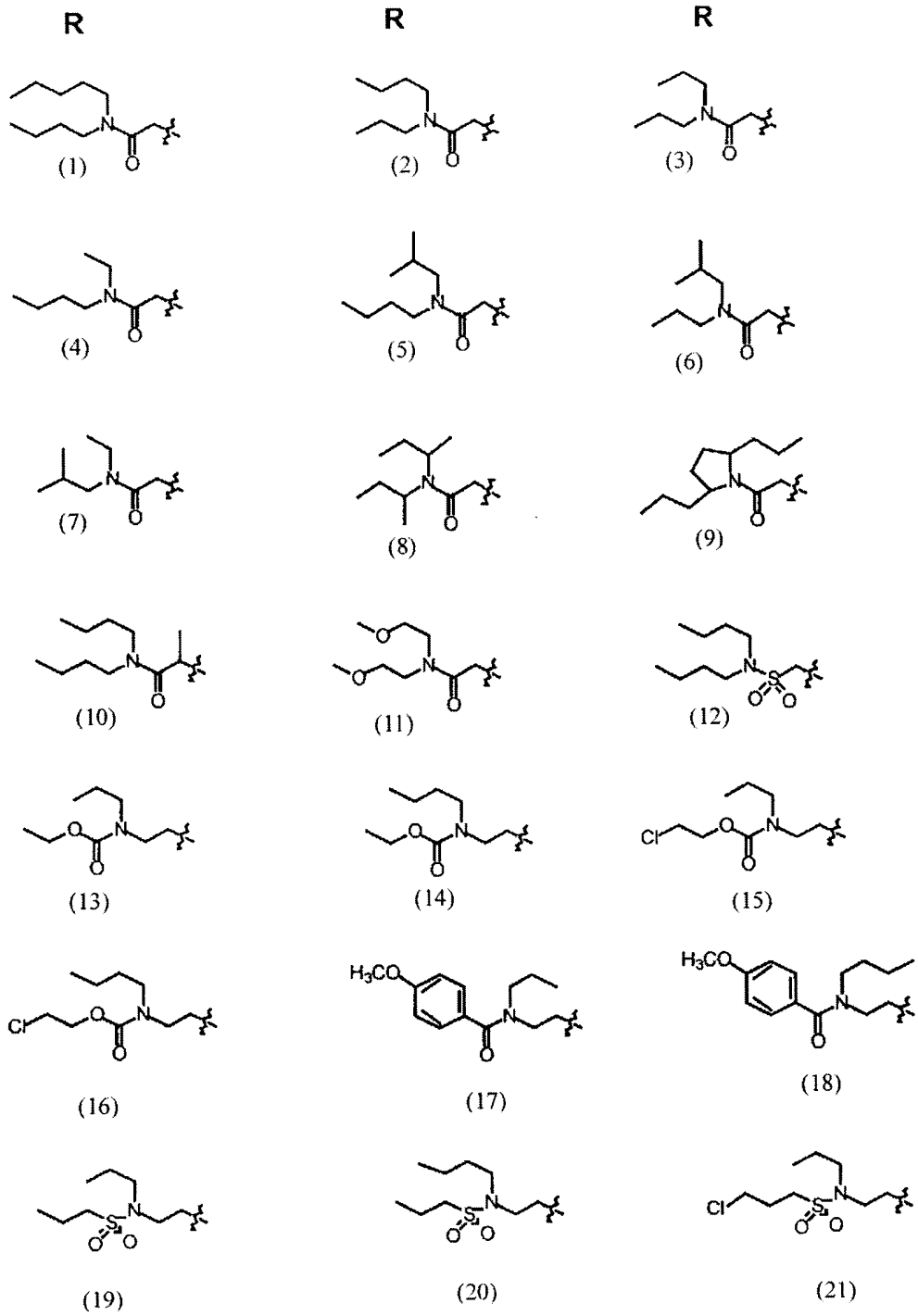
Tabulka 3A



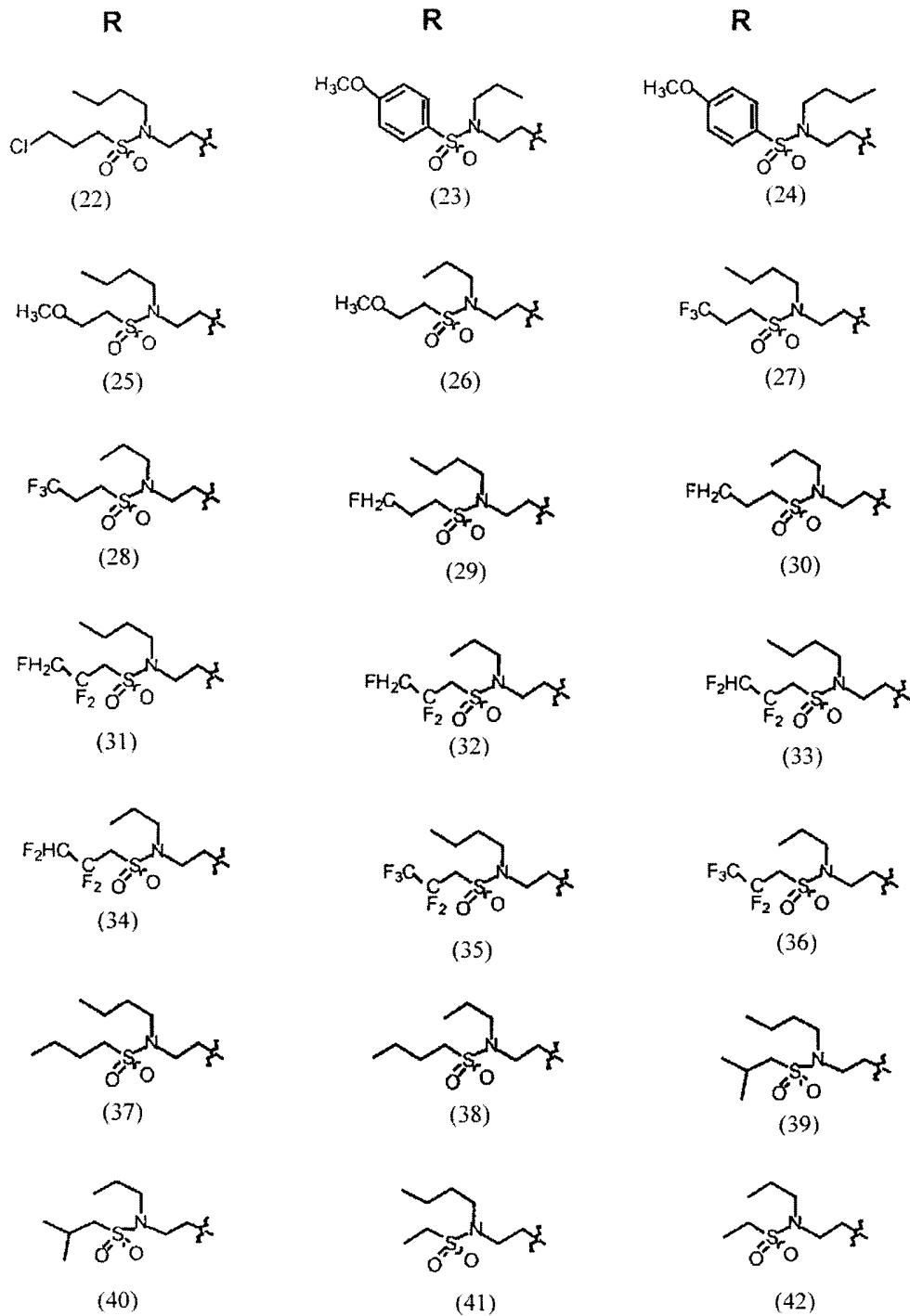
Tabulka 3A - pokračování



Tabulka 3B

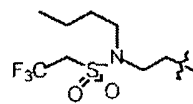


Tabulka 3B - pokračování



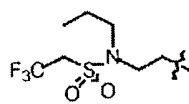
Tabulka 3B - pokračování

R



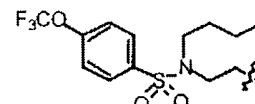
(43)

R

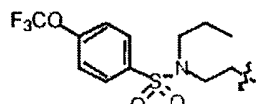


(44)

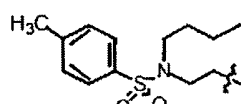
R



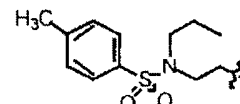
(45)



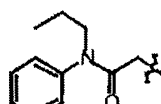
(46)



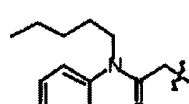
(47)



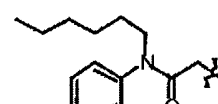
(48)



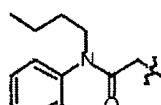
(49)



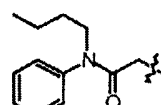
(50)



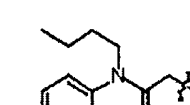
(51)



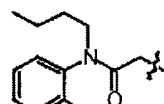
(52)



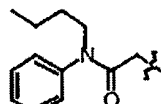
(53)



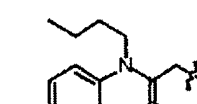
(54)



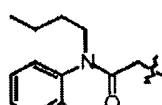
(55)



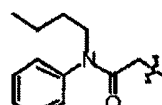
(56)



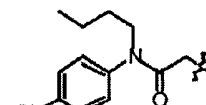
(57)



(58)

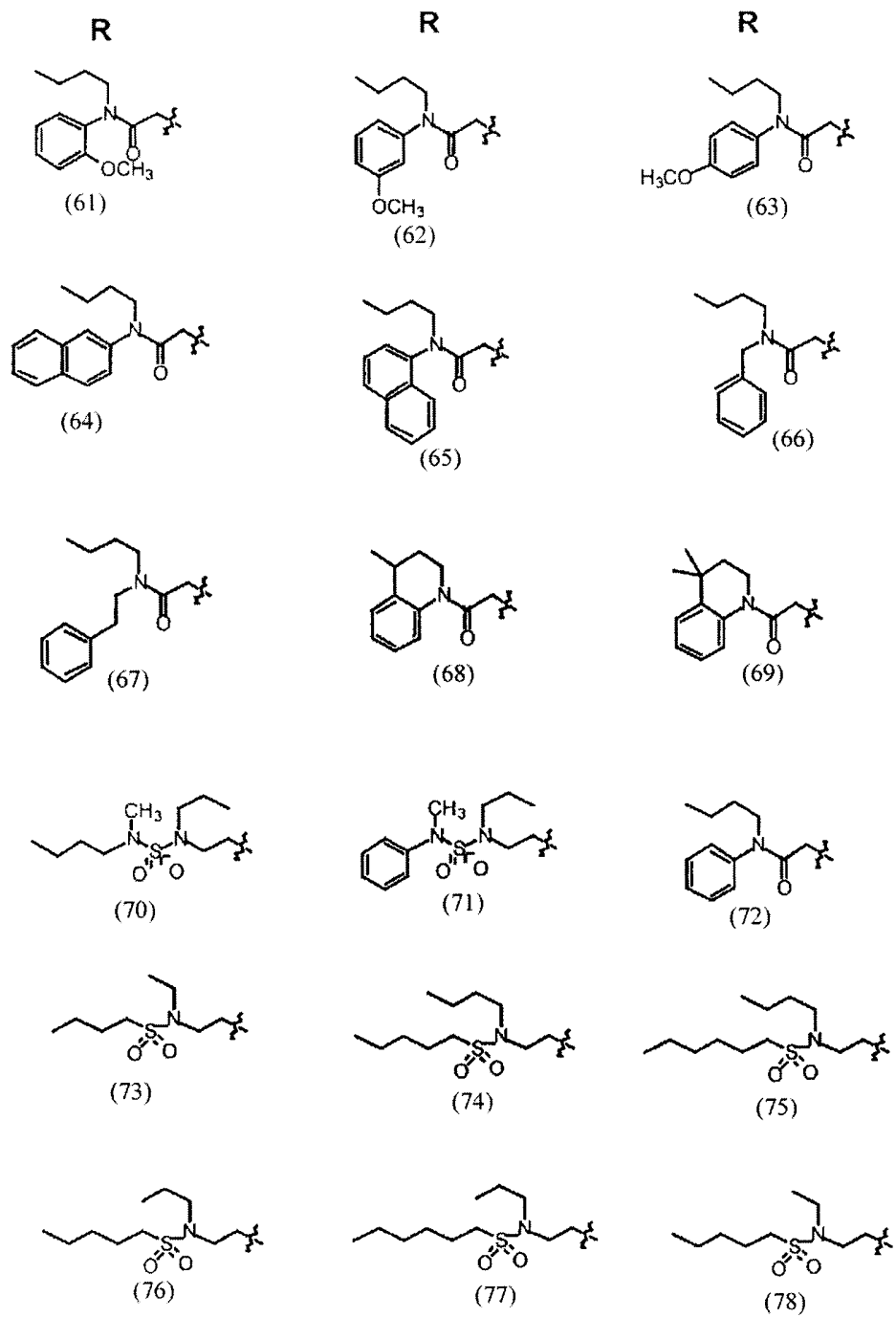


(59)

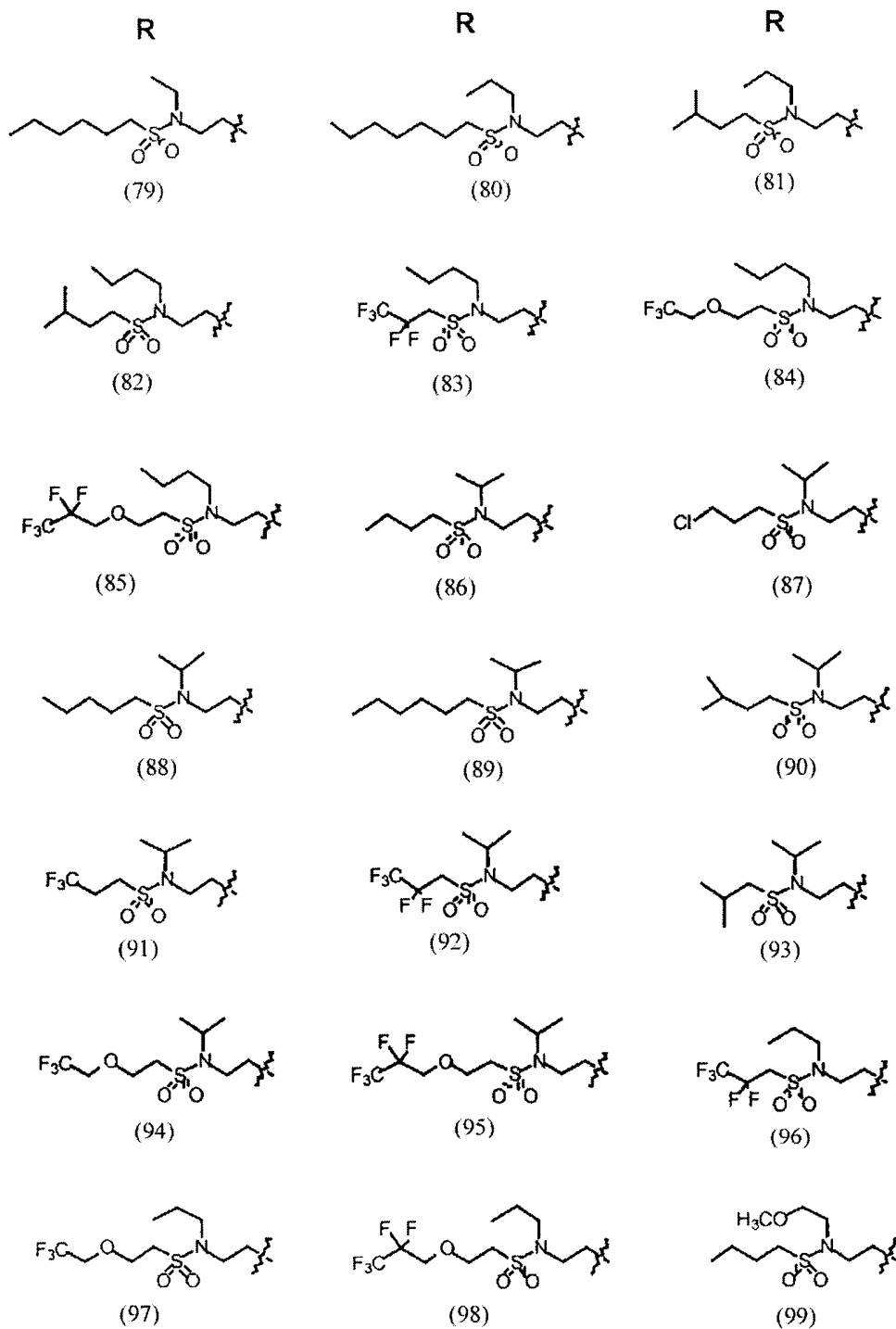


(60)

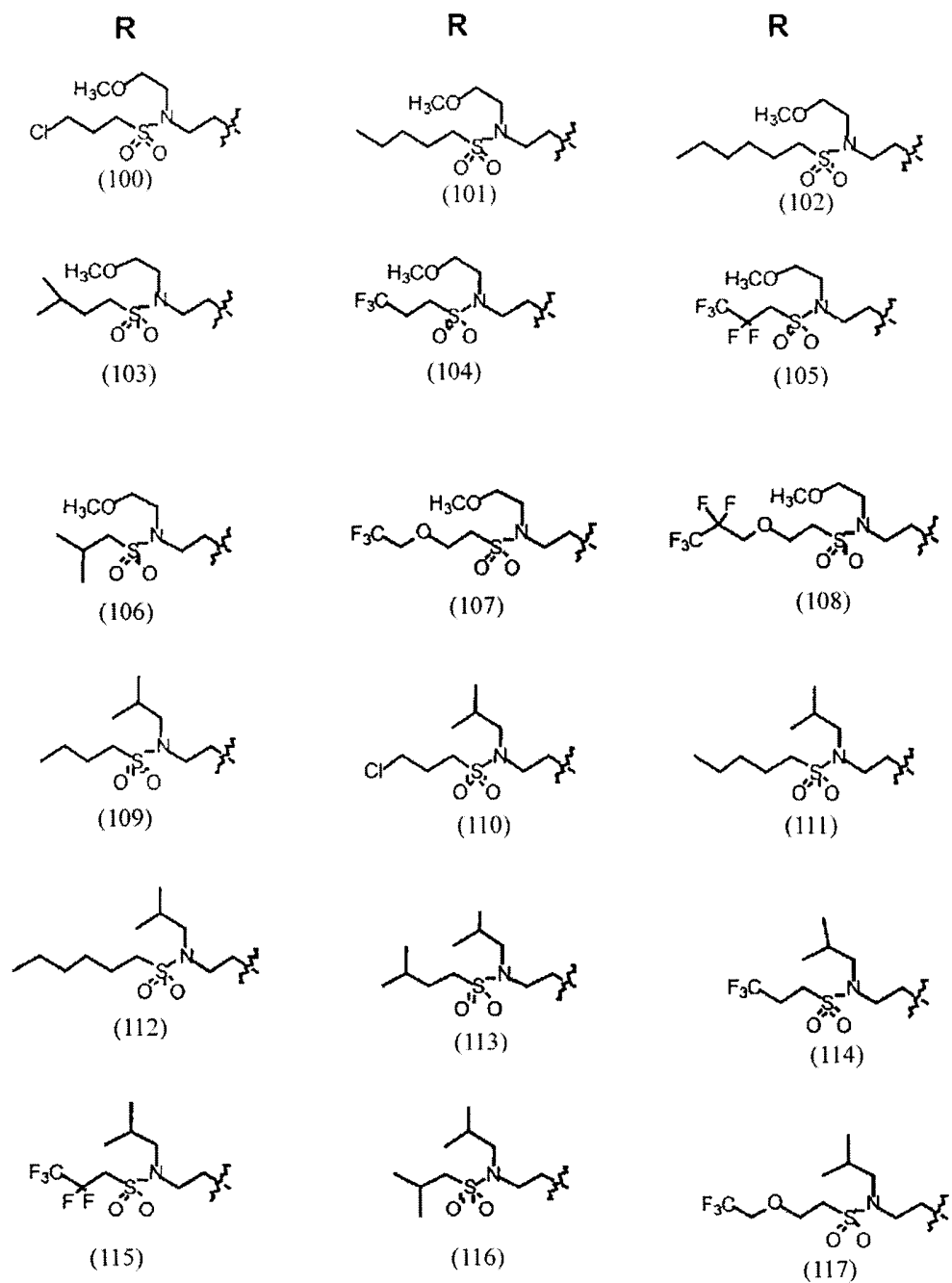
Tabulka 3B - pokračování



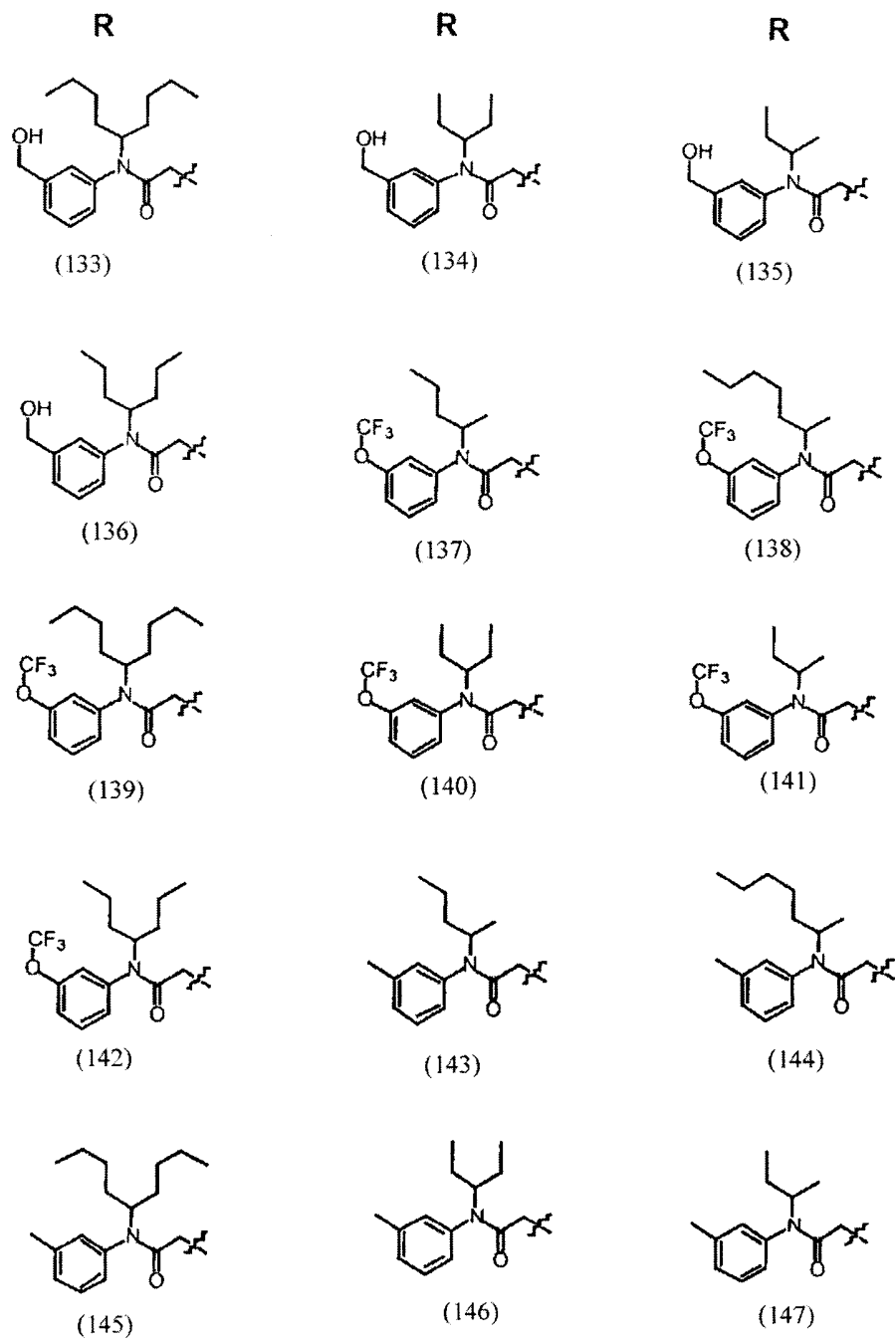
Tabulka 3B - pokračování



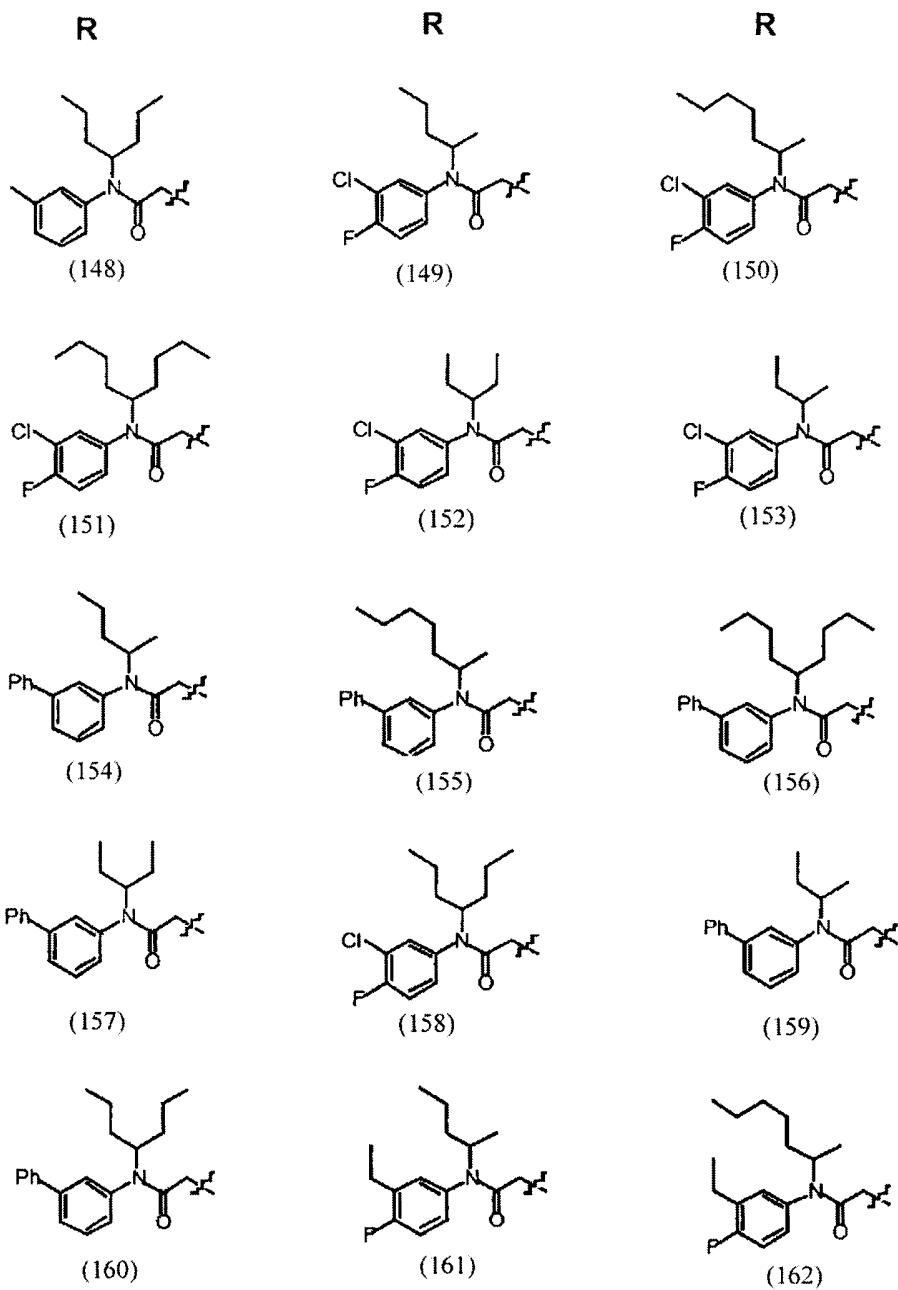
Tabulka 3B - pokračování



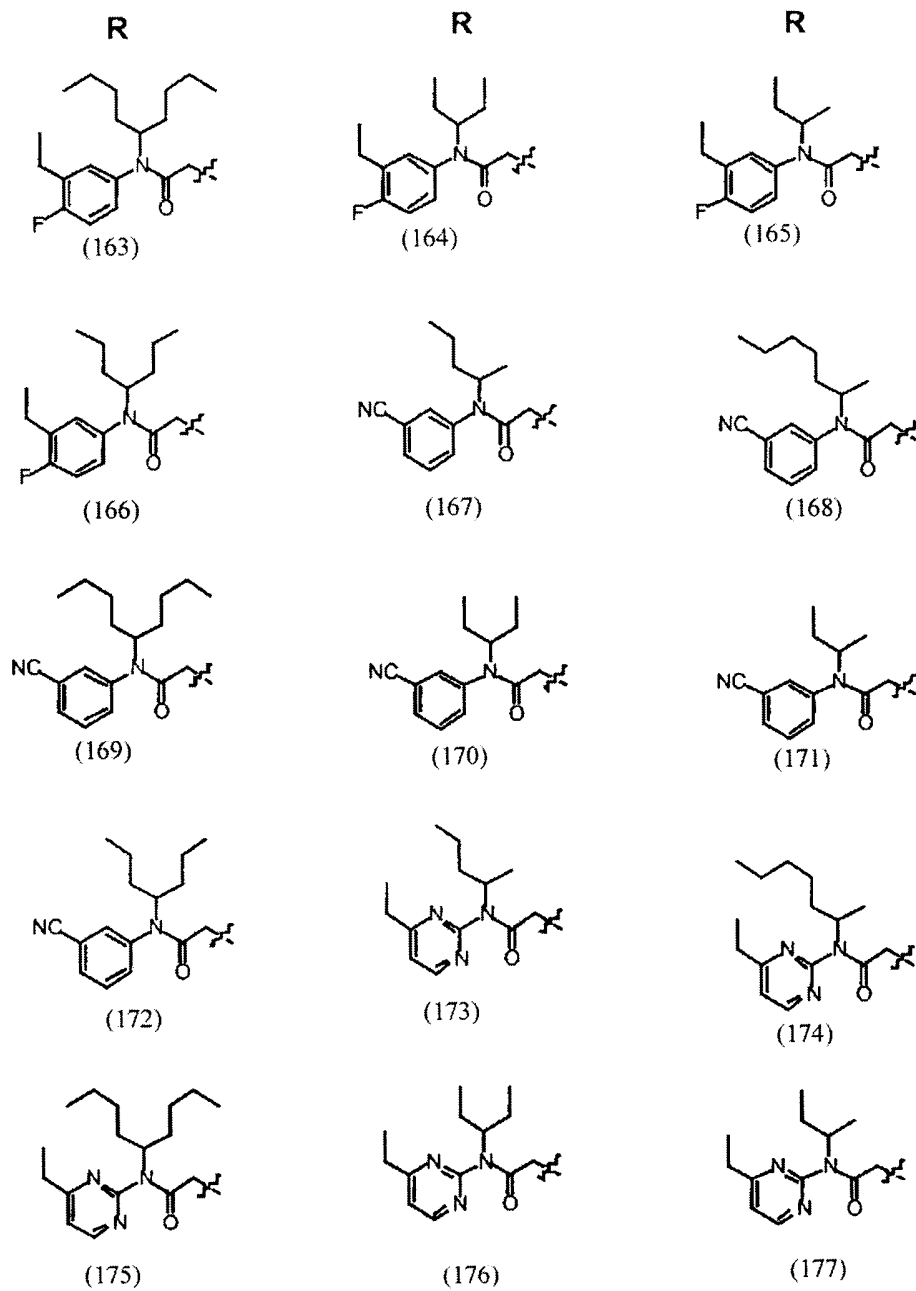
Tabulka 3B - pokračování



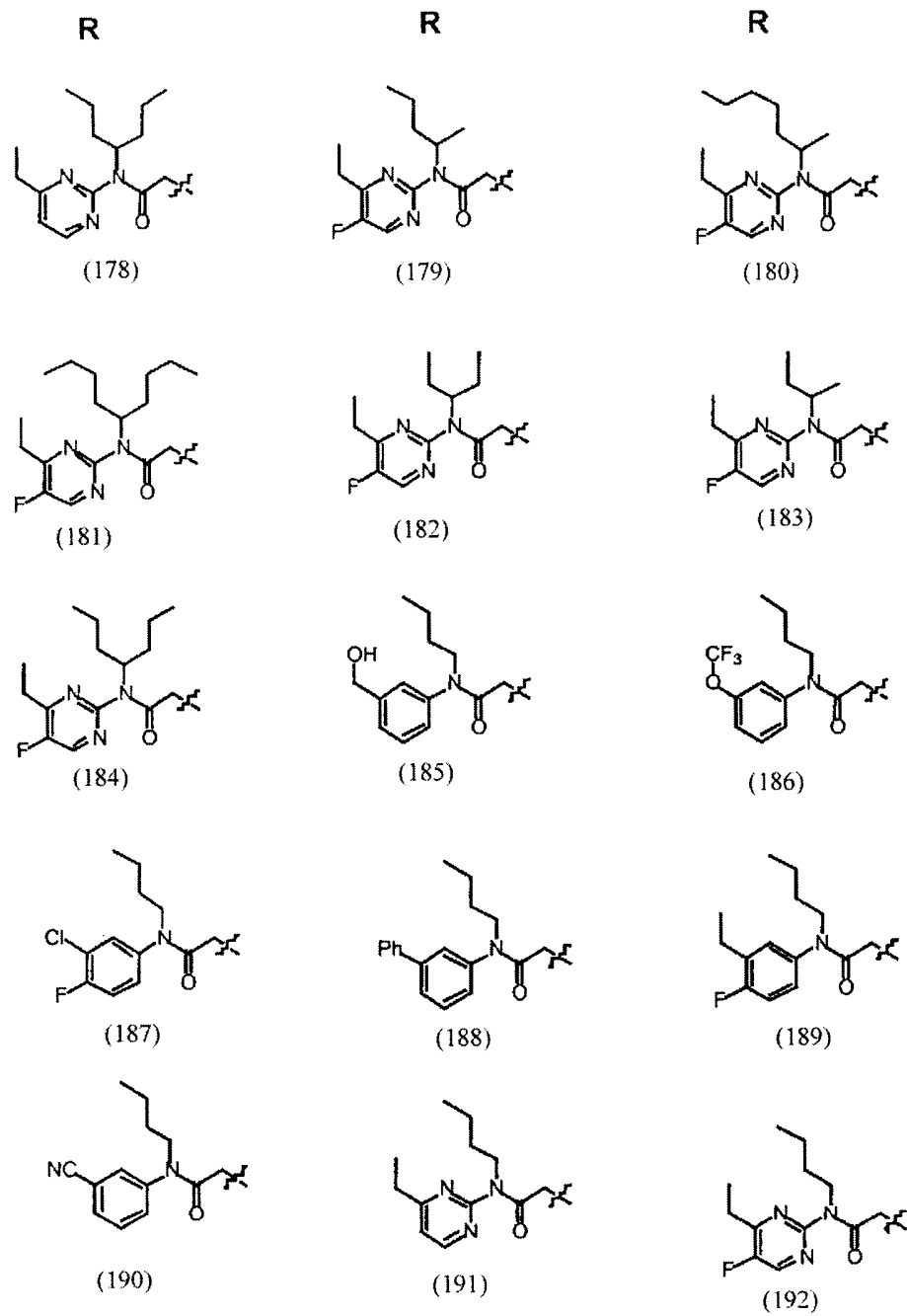
Tabulka 3B - pokračování



Tabulka 3B - pokračování

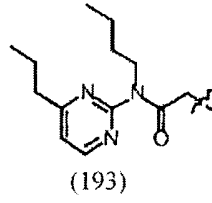


Tabulka 3B - pokračování

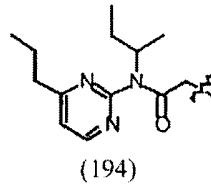


Tabulka 3B - pokračování

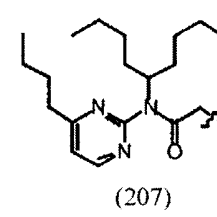
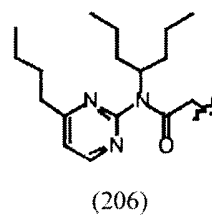
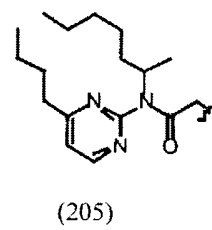
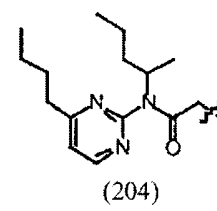
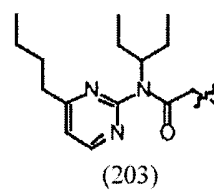
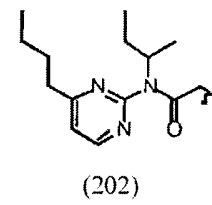
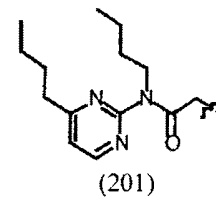
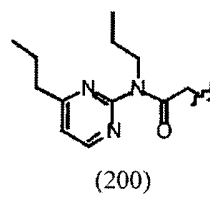
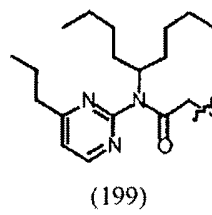
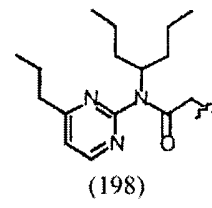
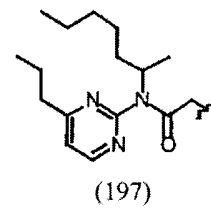
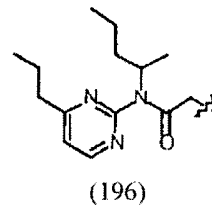
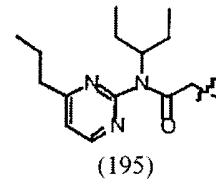
R



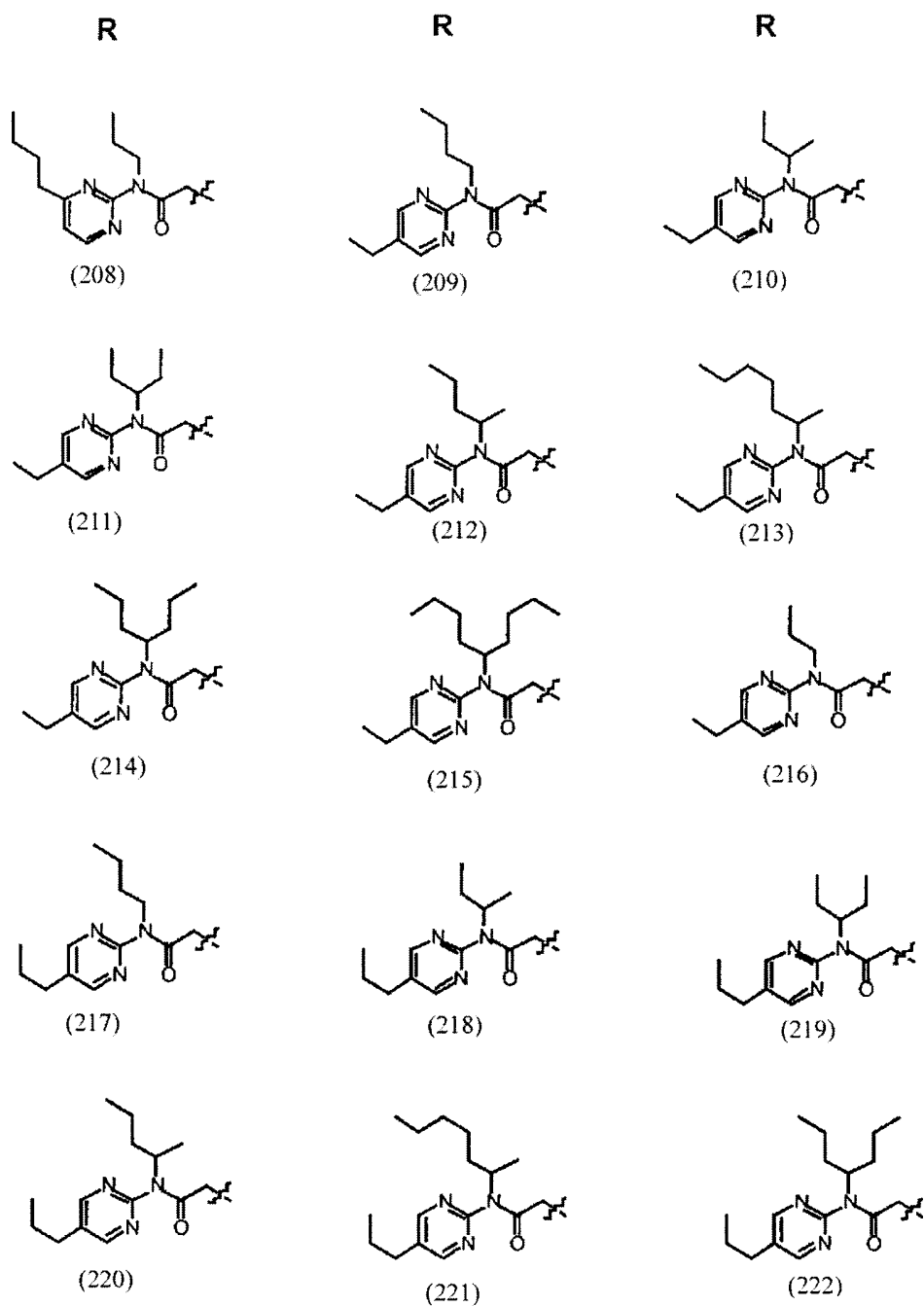
R



R

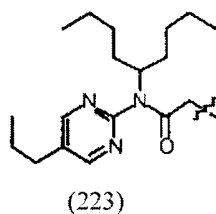


Tabulka 3B - pokračování

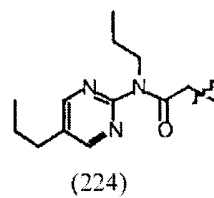


Tabulka 3B - pokračování

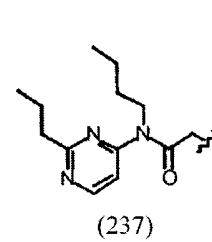
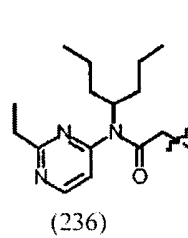
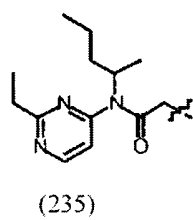
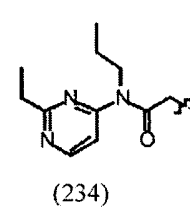
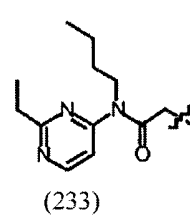
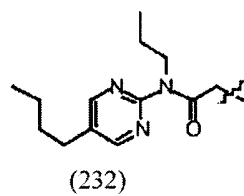
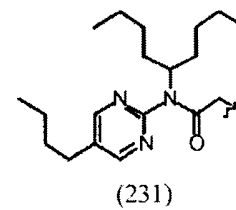
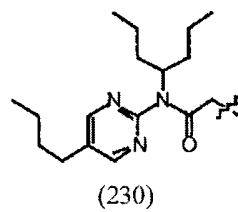
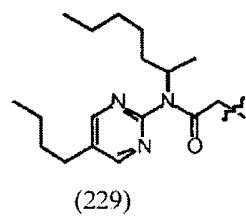
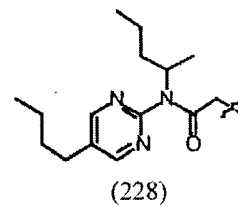
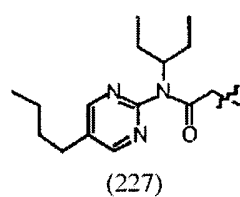
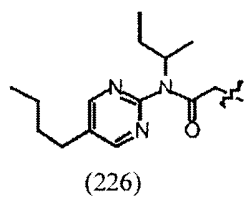
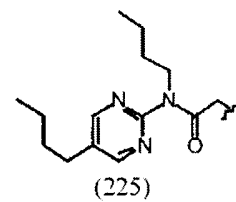
R



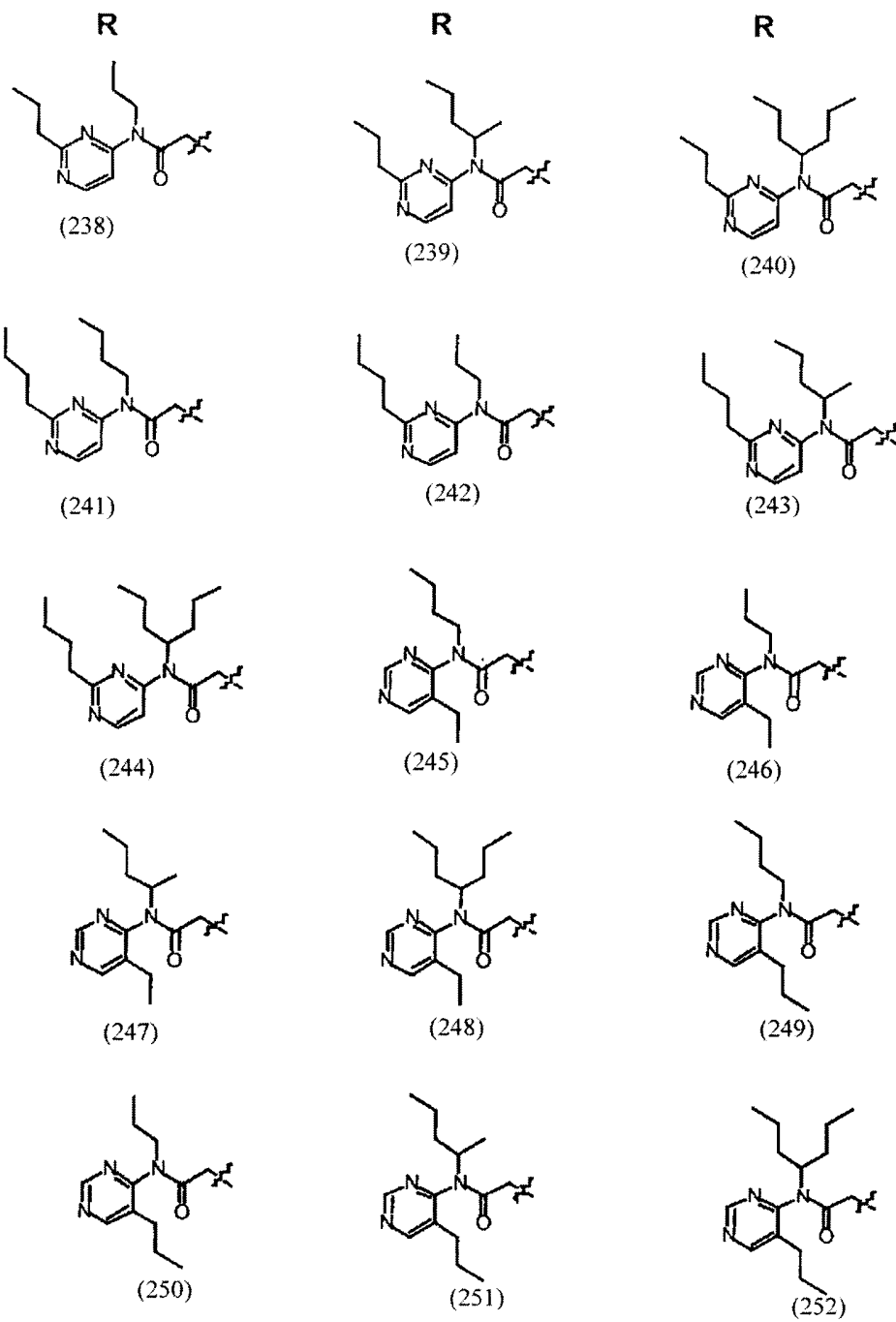
R



R

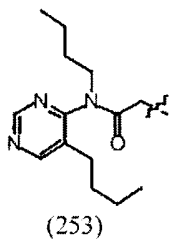


Tabulka 3B - pokračování

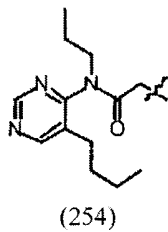


Tabulka 3B - pokračování

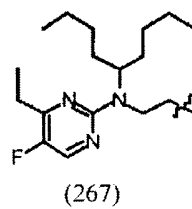
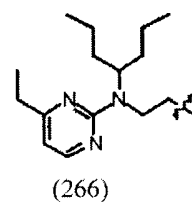
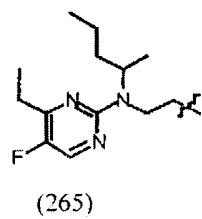
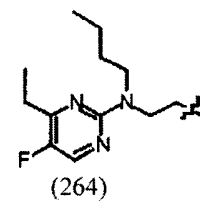
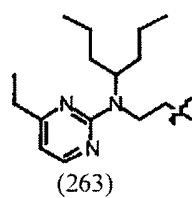
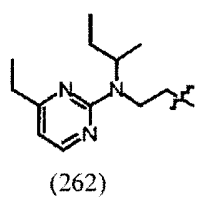
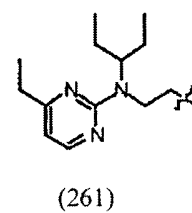
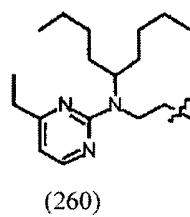
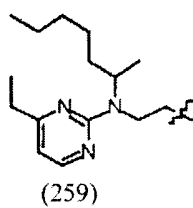
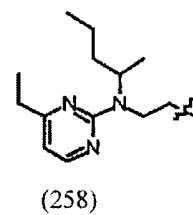
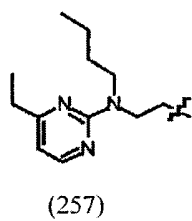
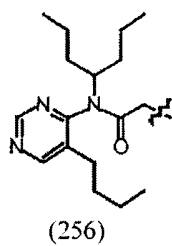
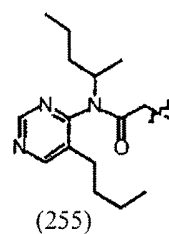
R



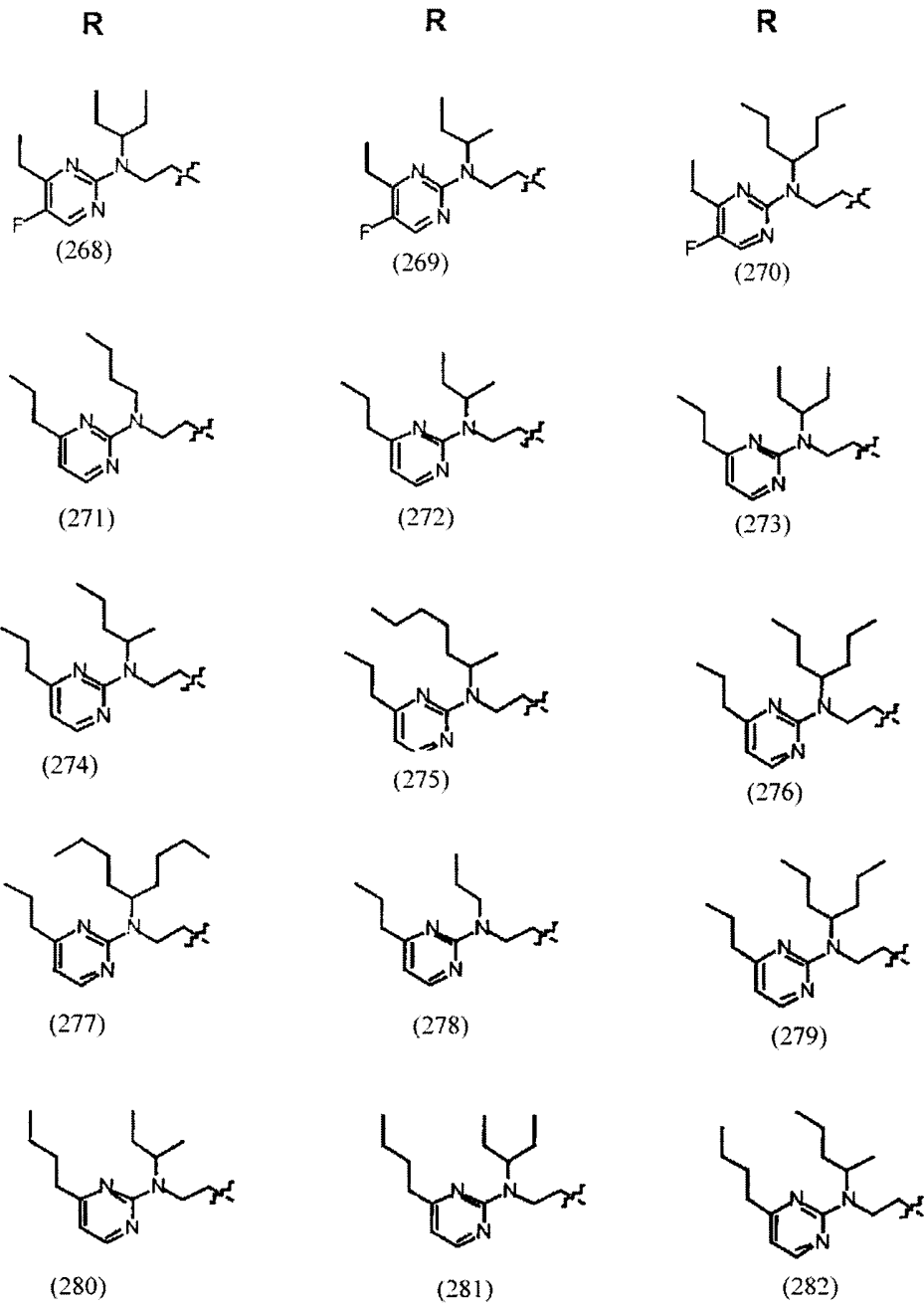
R



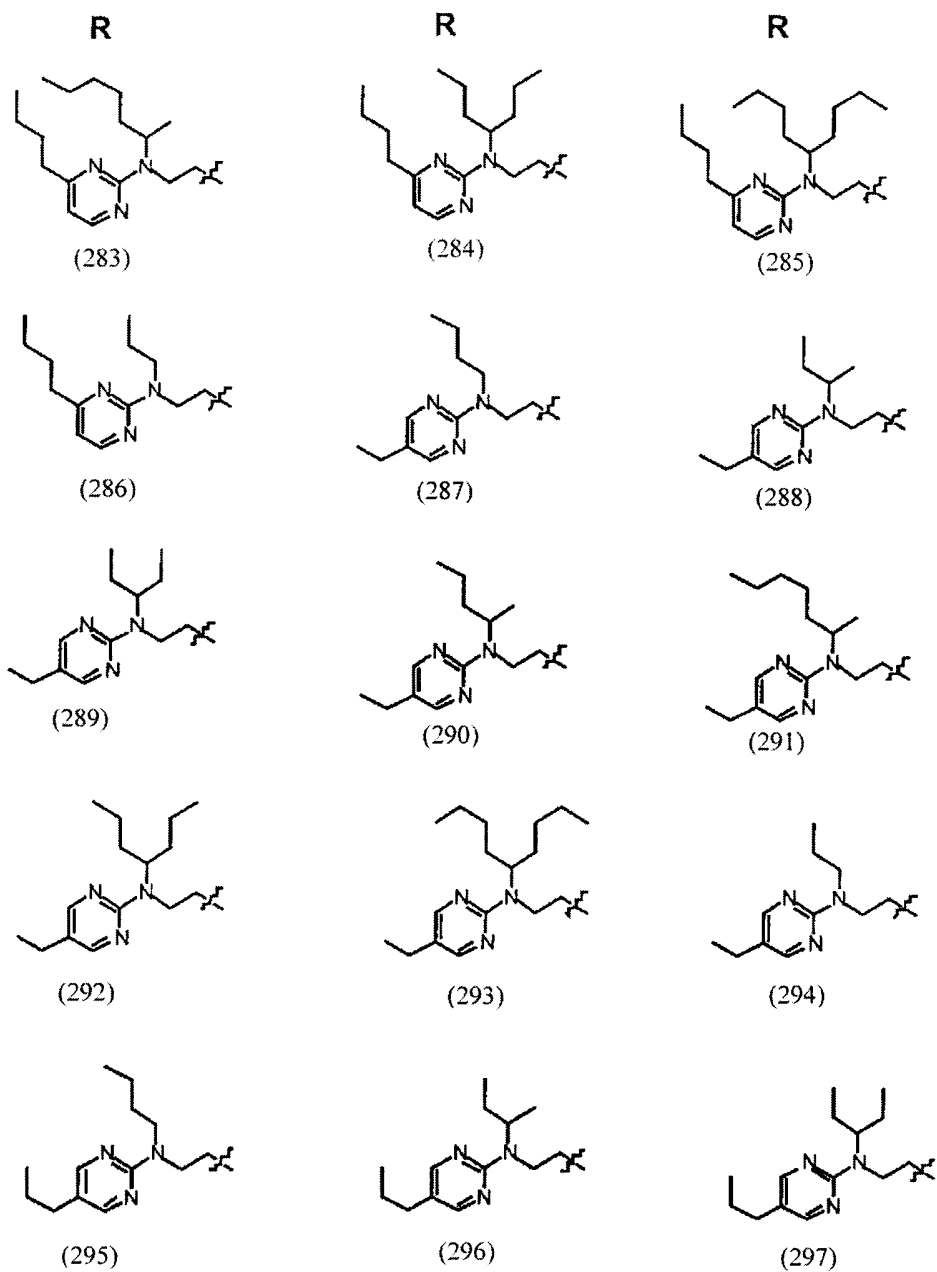
R



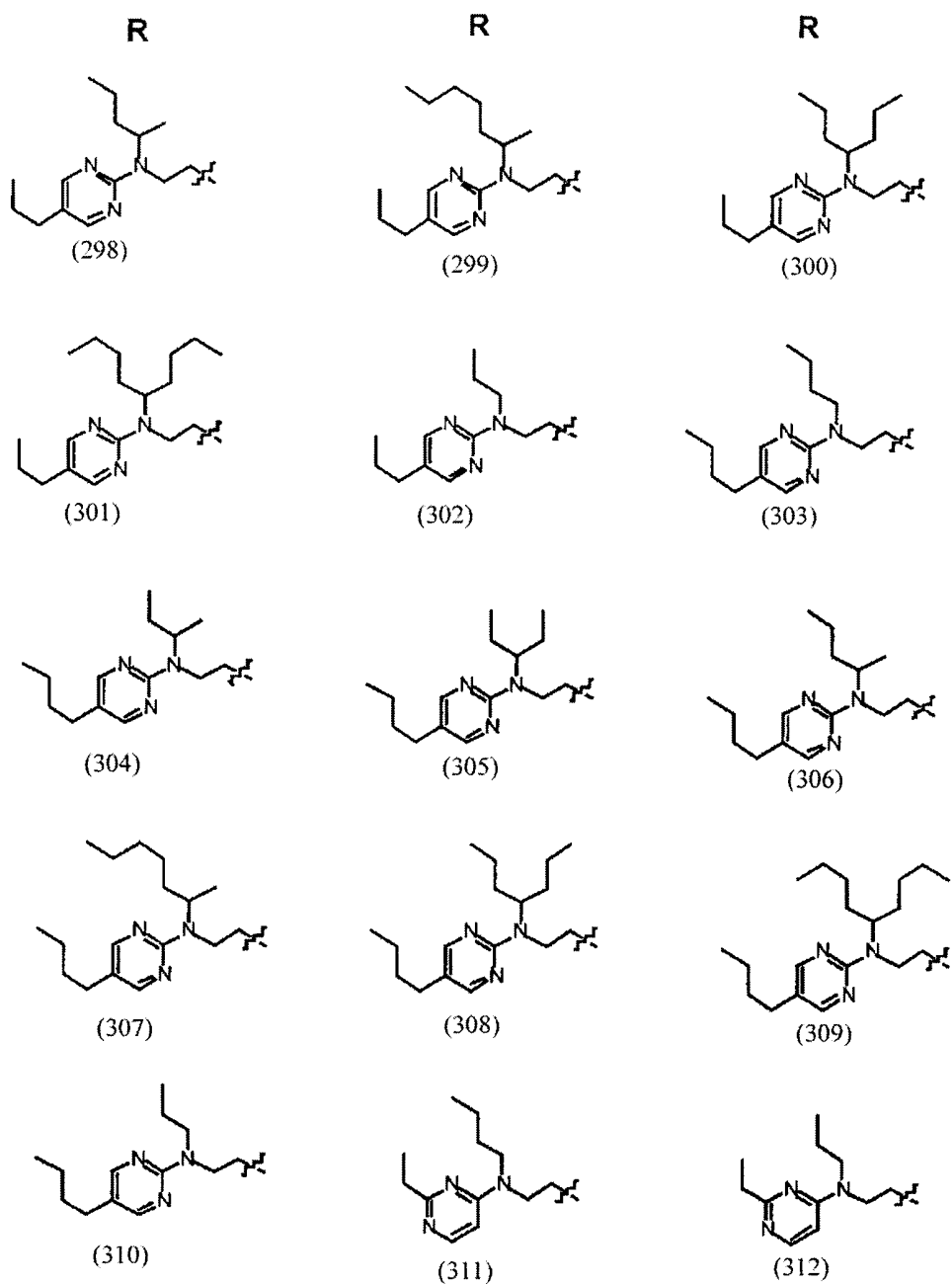
Tabulka 3B - pokračování



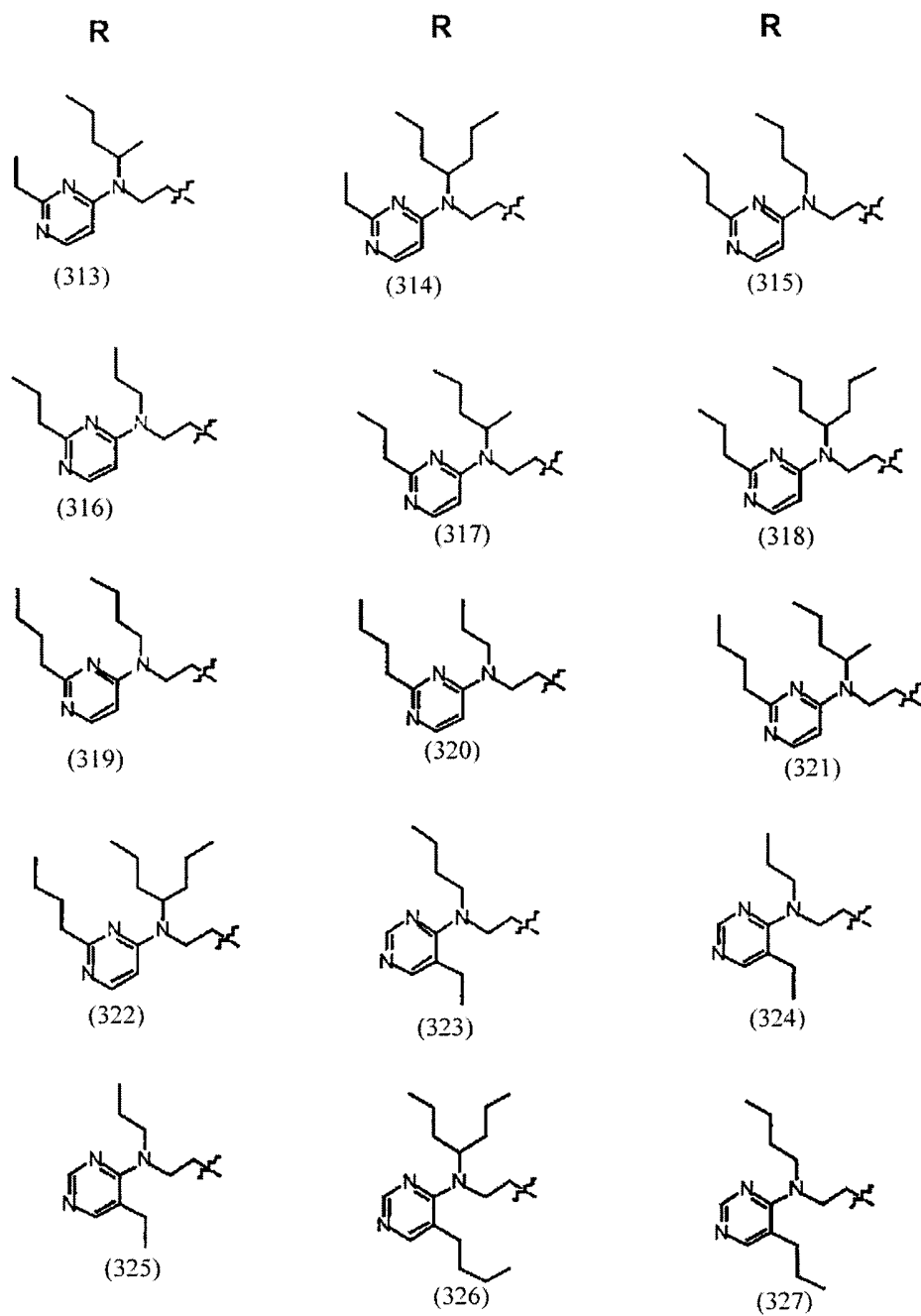
Tabulka 3B - pokračování



Tabulka 3B - pokračování

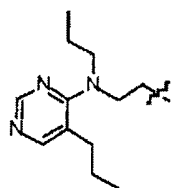


Tabulka 3B - pokračování



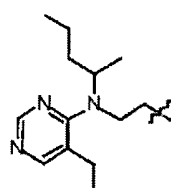
Tabulka 3B - pokračování

R



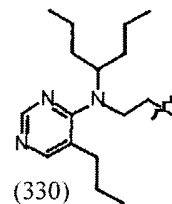
(328)

R

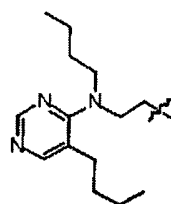


(329)

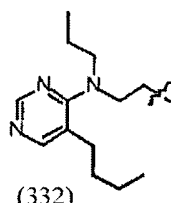
R



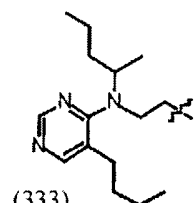
(330)



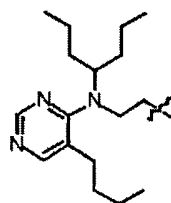
(331)



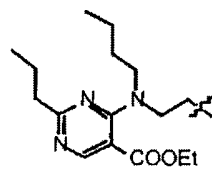
(332)



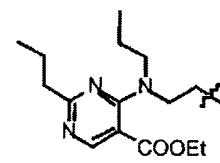
(333)



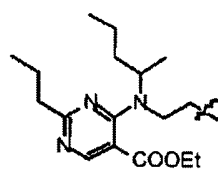
(334)



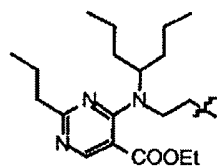
(335)



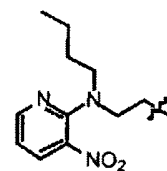
(336)



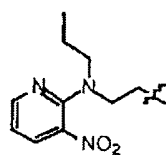
(337)



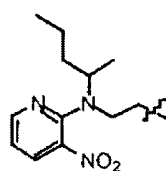
(338)



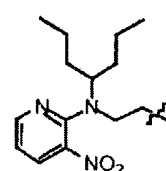
(339)



(340)



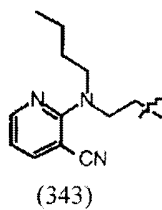
(341)



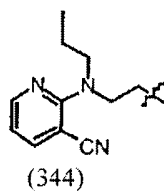
(342)

Tabulka 3B - pokračování

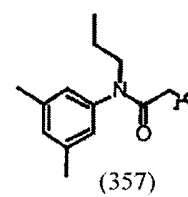
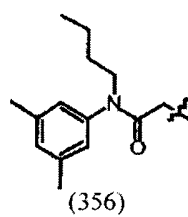
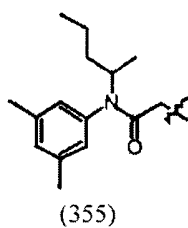
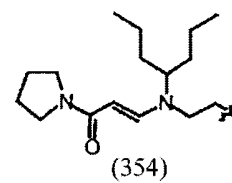
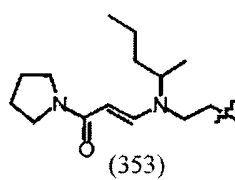
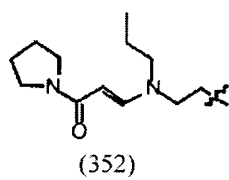
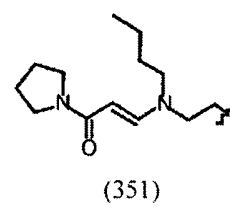
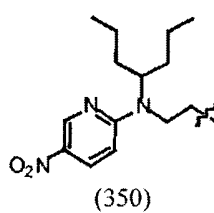
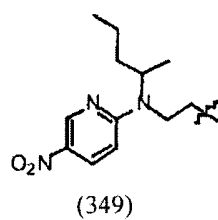
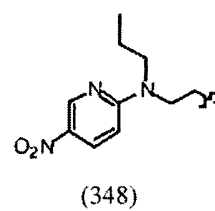
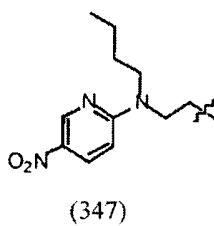
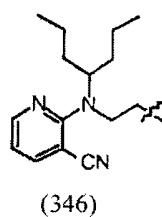
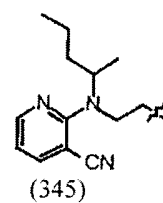
R



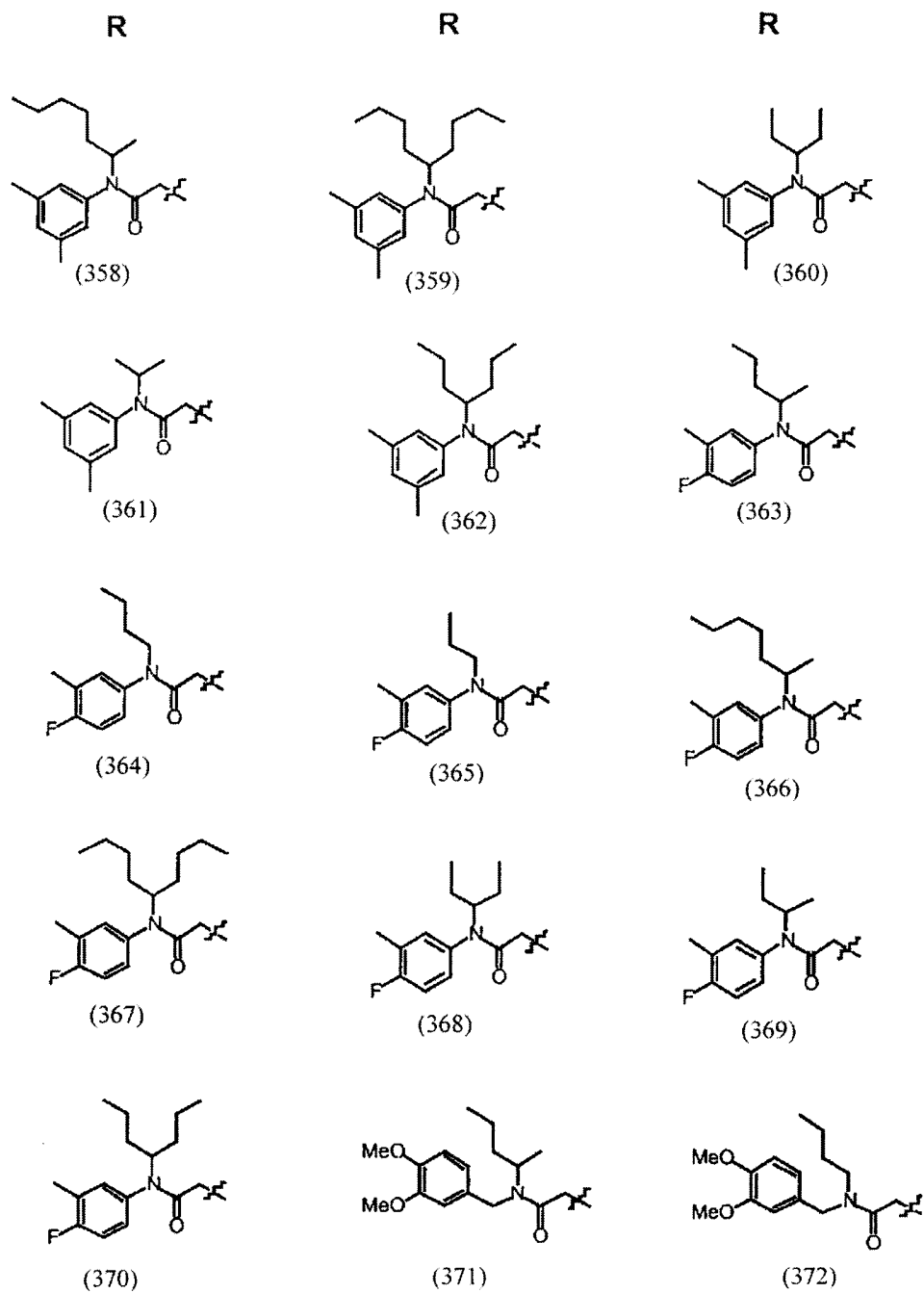
R



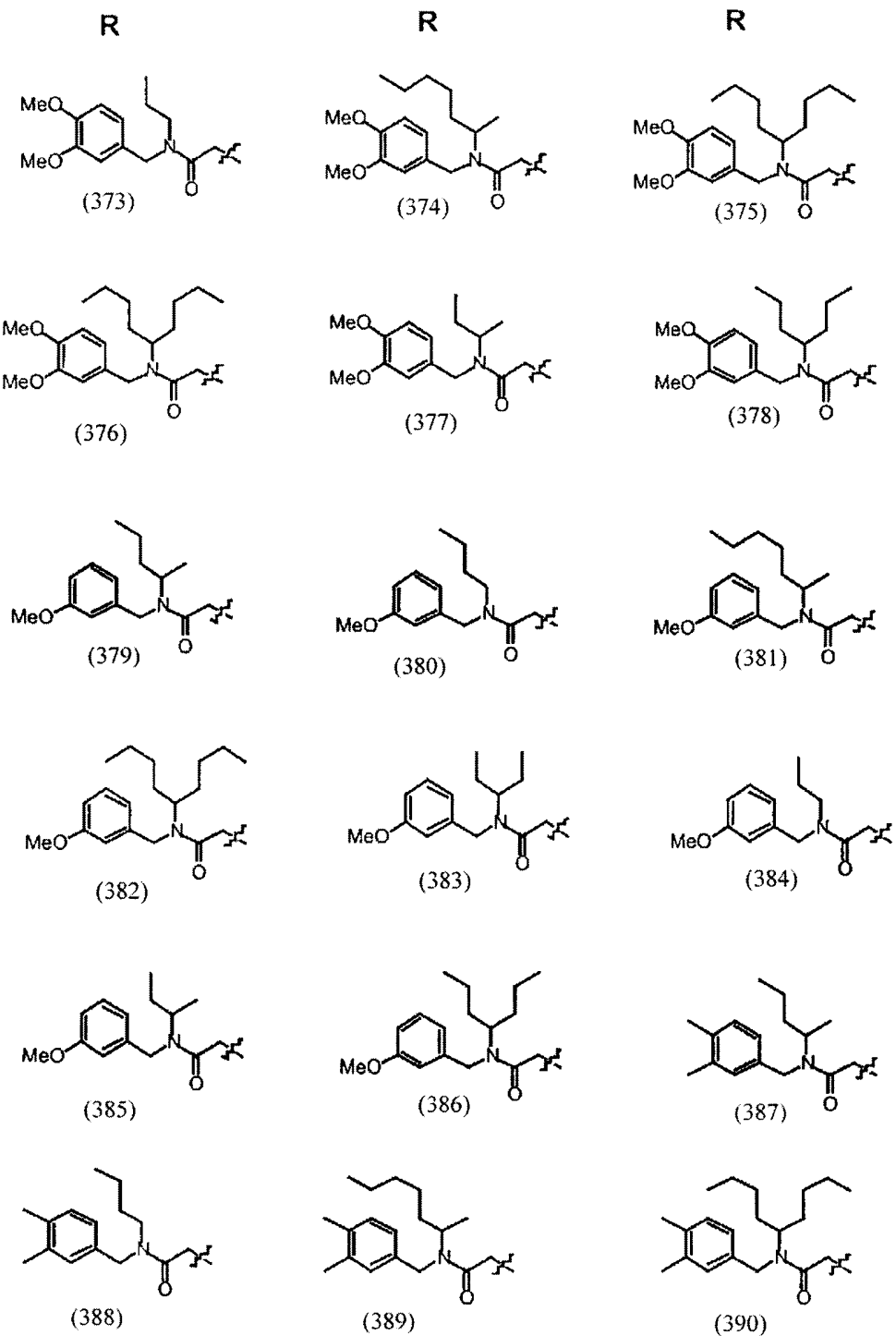
R



Tabulka 3B - pokračování

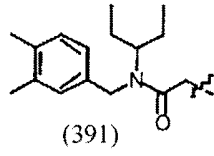


Tabulka 3B - pokračování

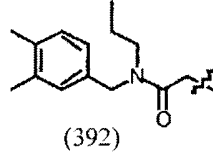


Tabulka 3B - pokračování

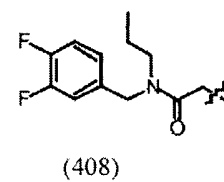
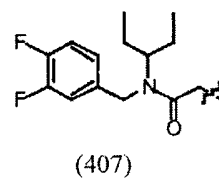
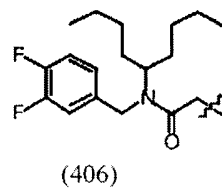
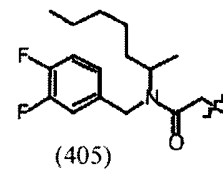
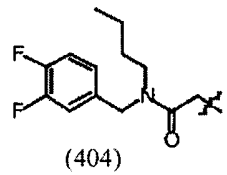
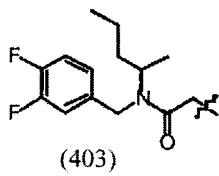
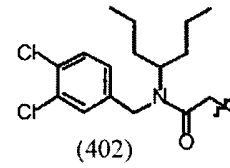
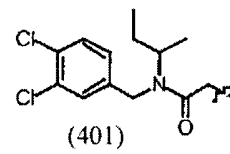
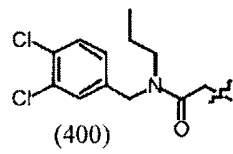
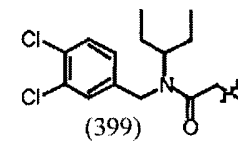
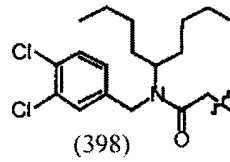
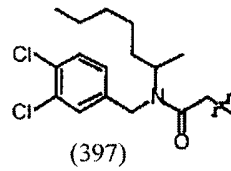
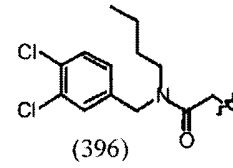
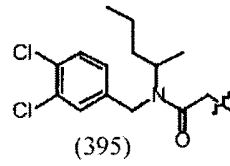
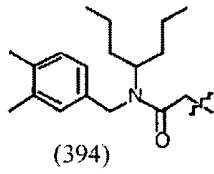
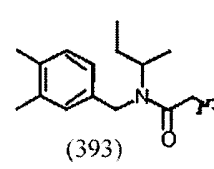
R



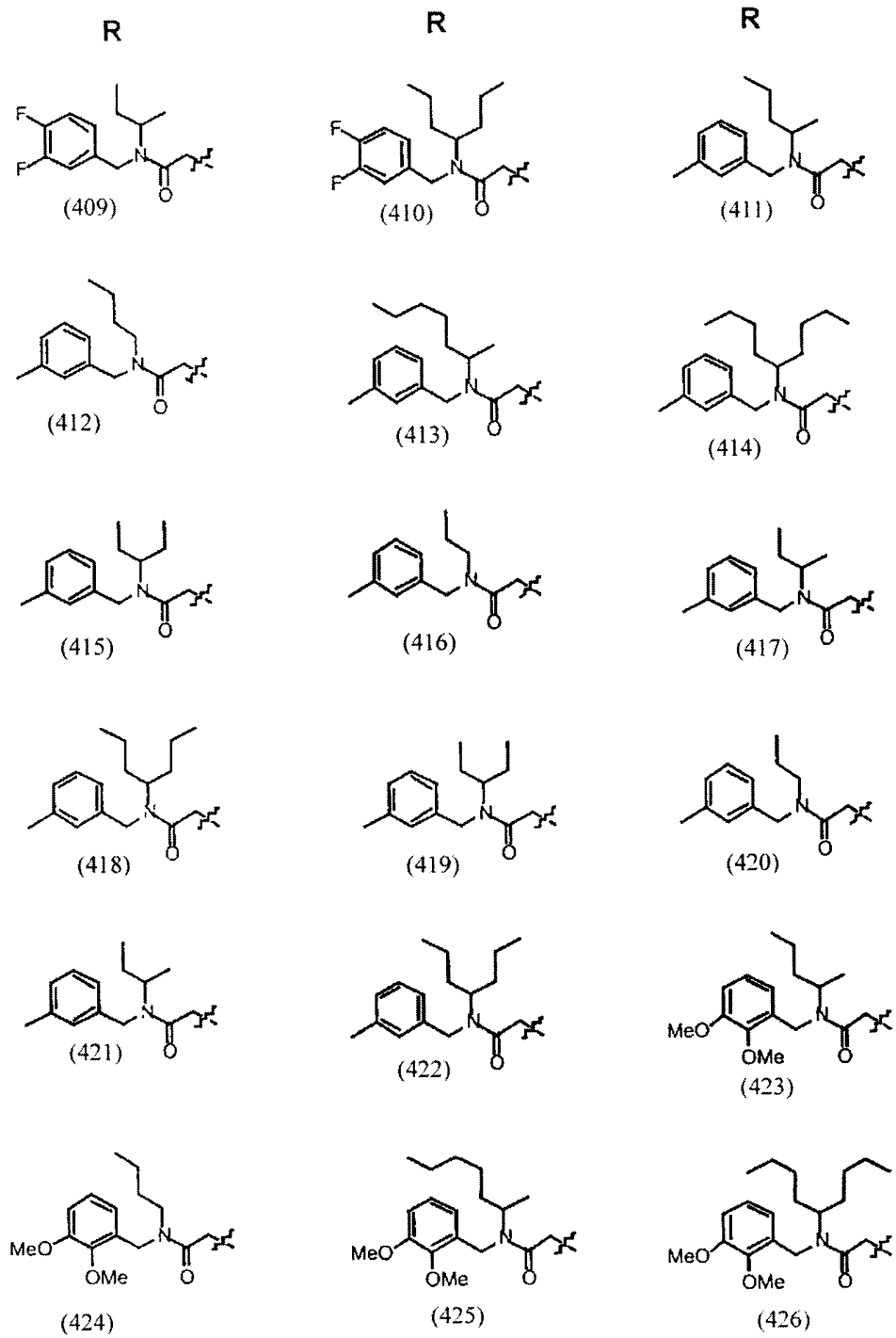
R



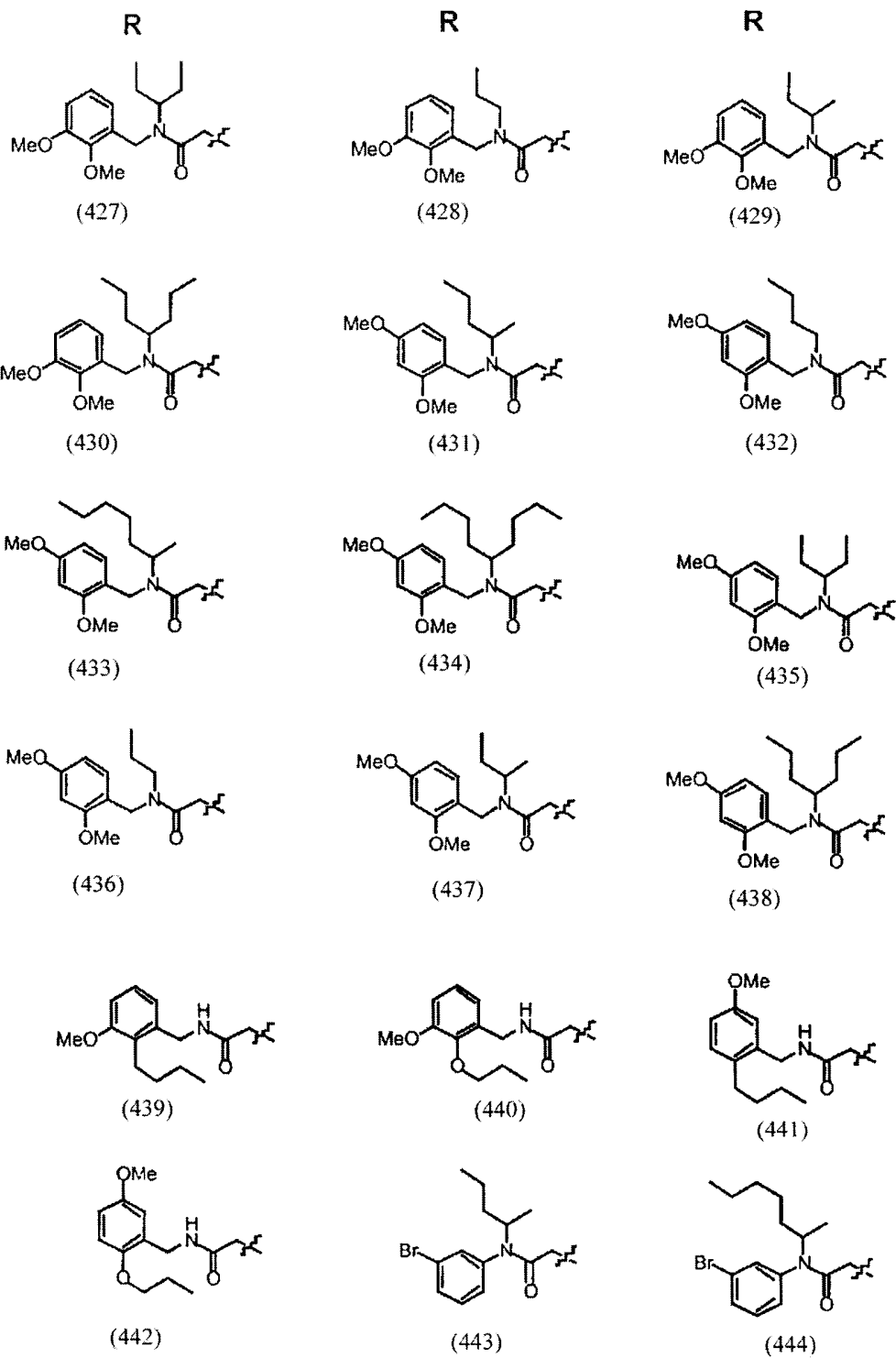
R



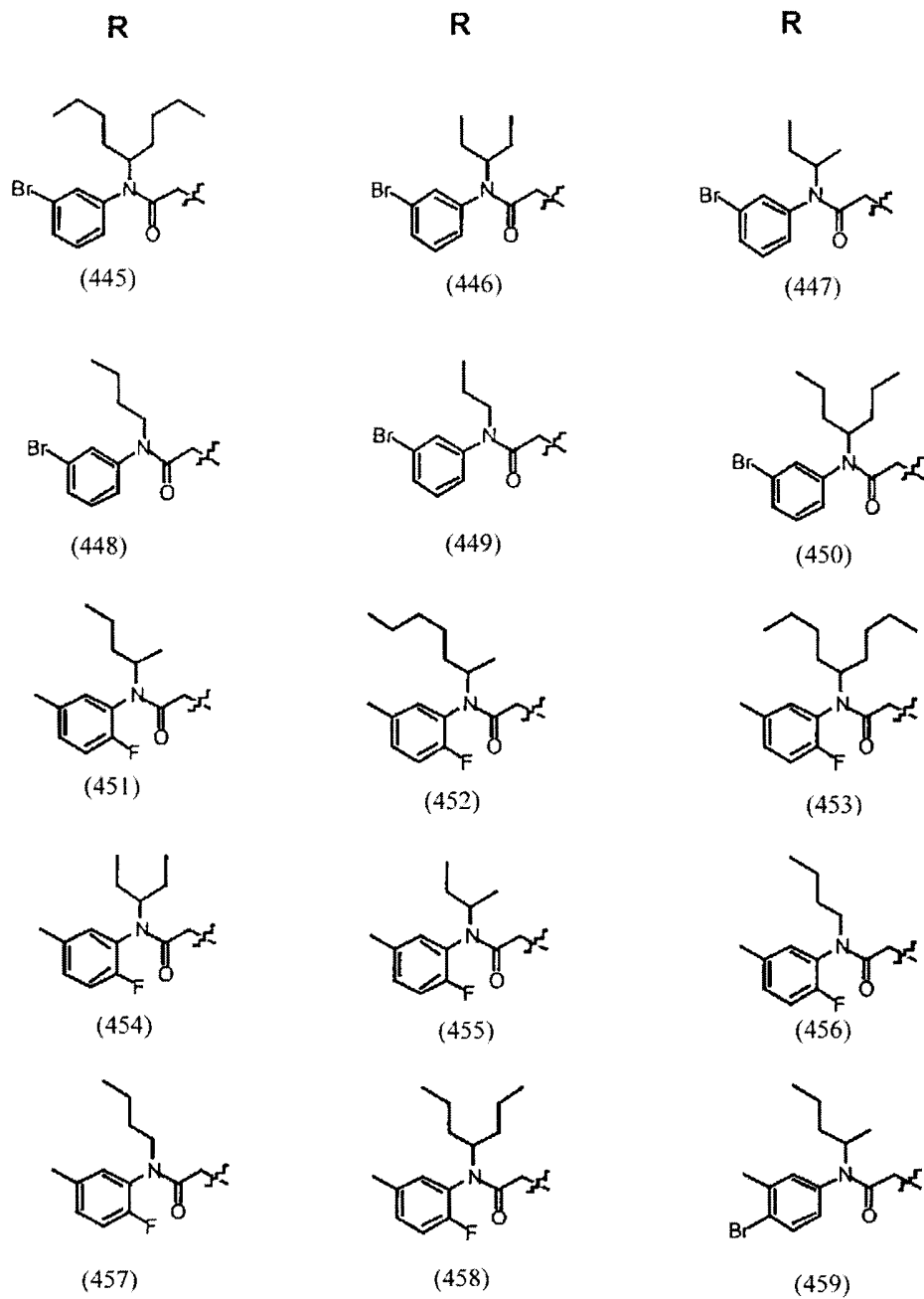
Tabulka 3B - pokračování



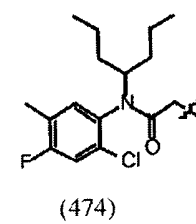
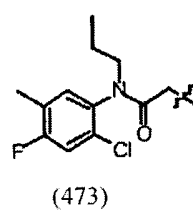
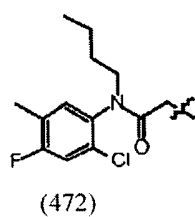
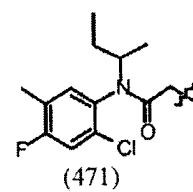
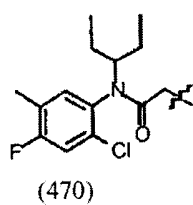
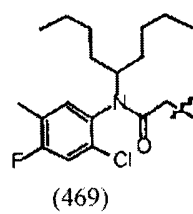
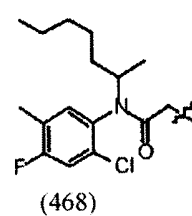
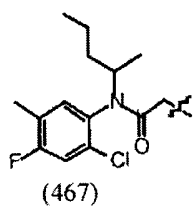
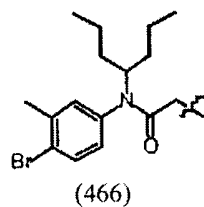
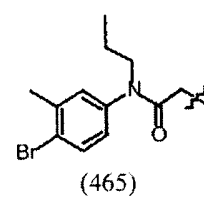
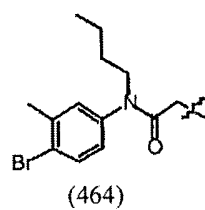
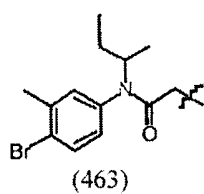
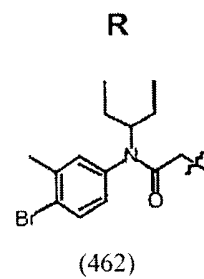
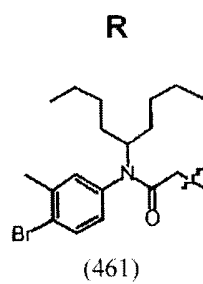
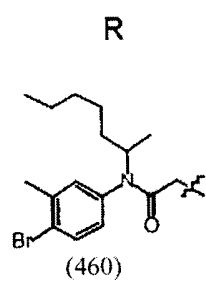
Tabulka 3B - pokračování



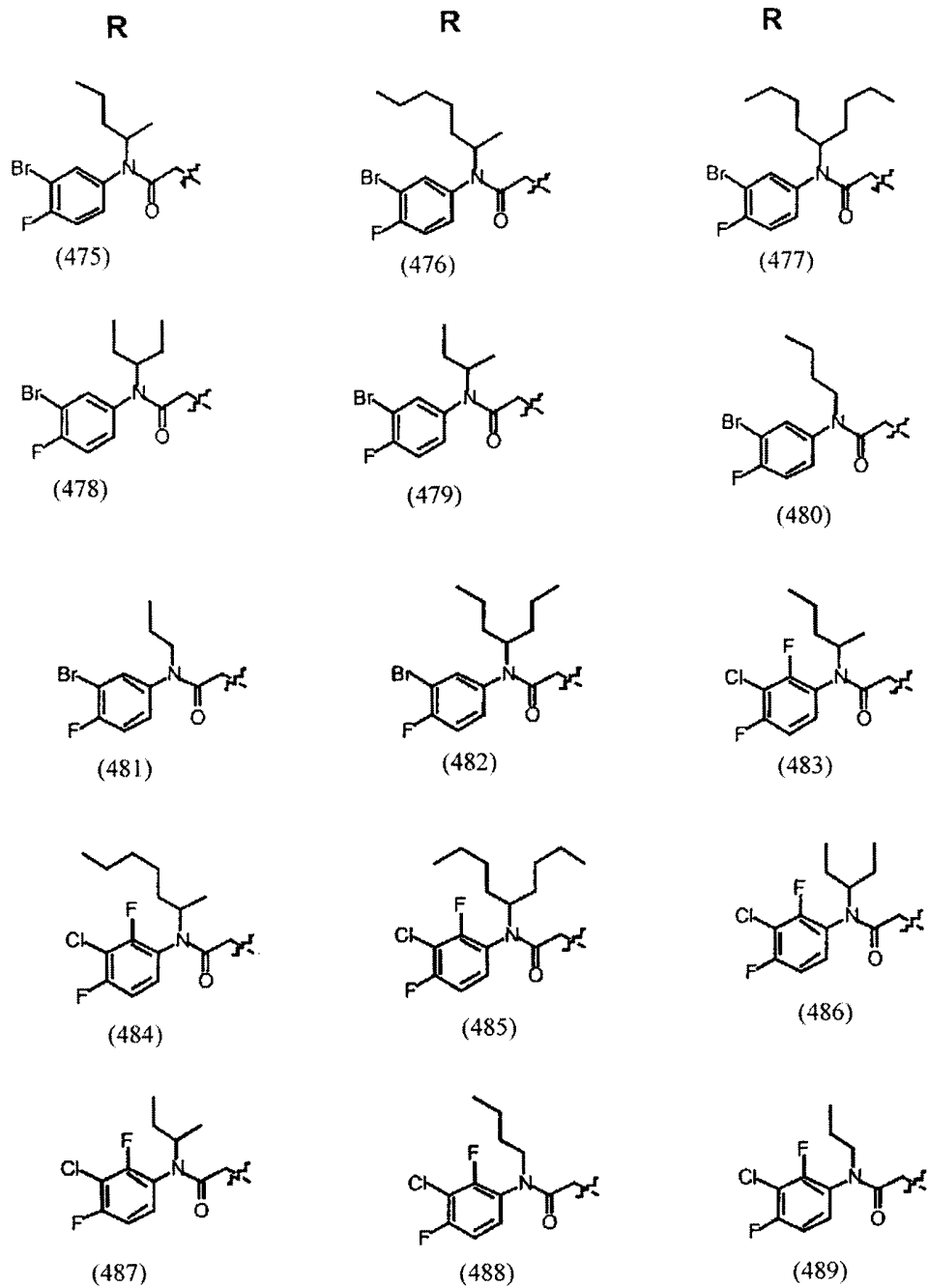
Tabulka 3B - pokračování



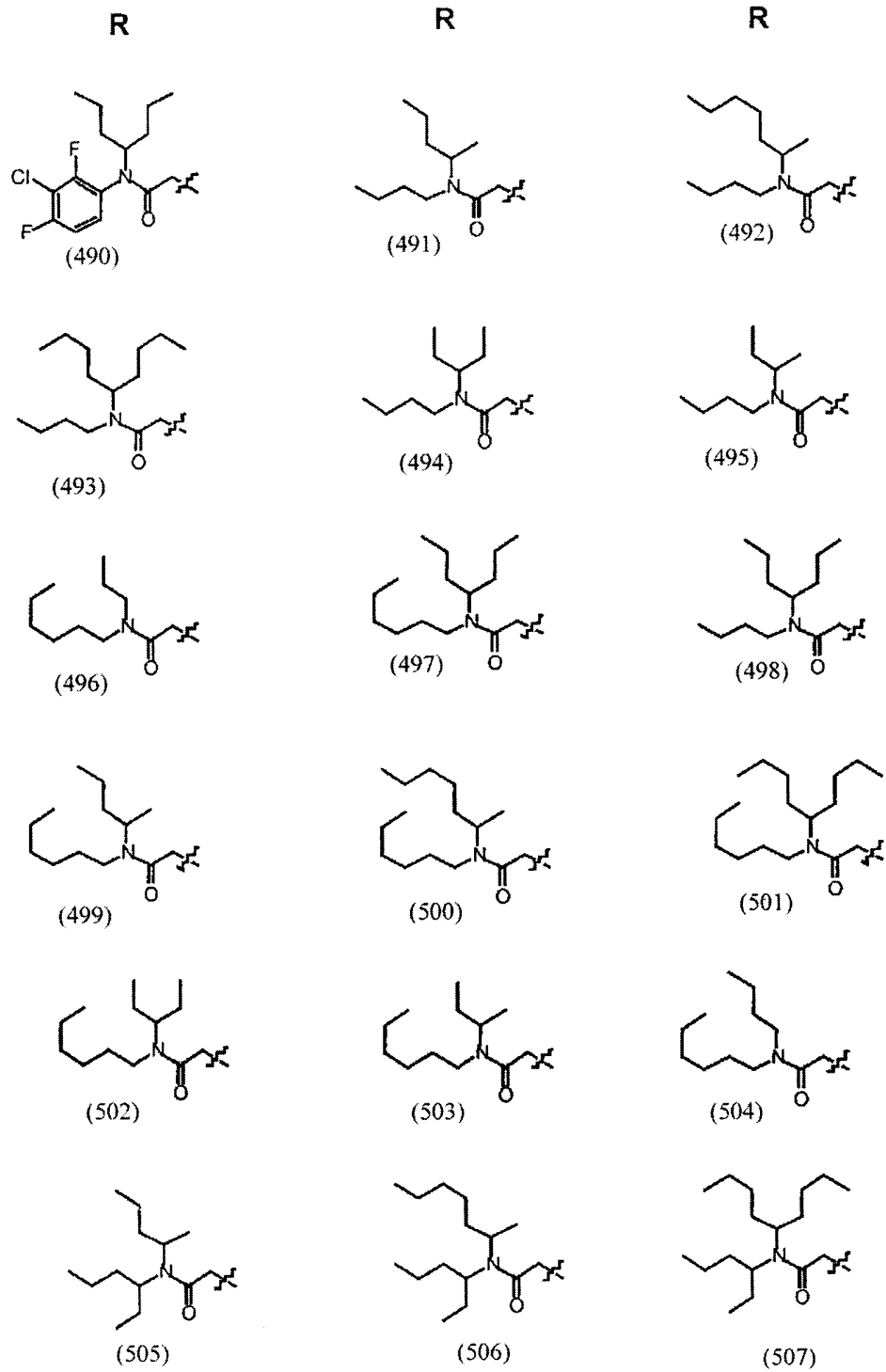
Tabulka 3B - pokračování



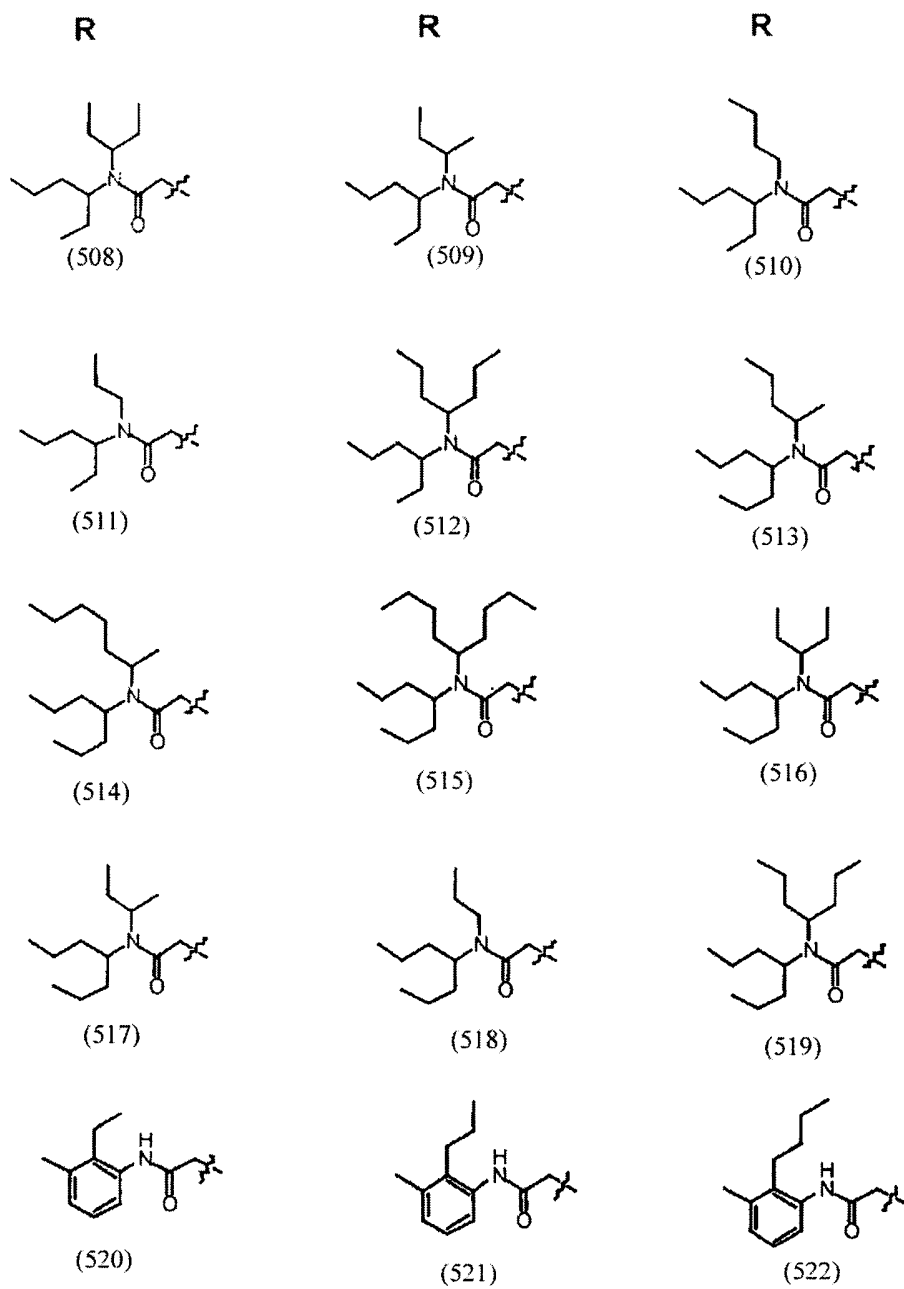
Tabulka 3B - pokračování



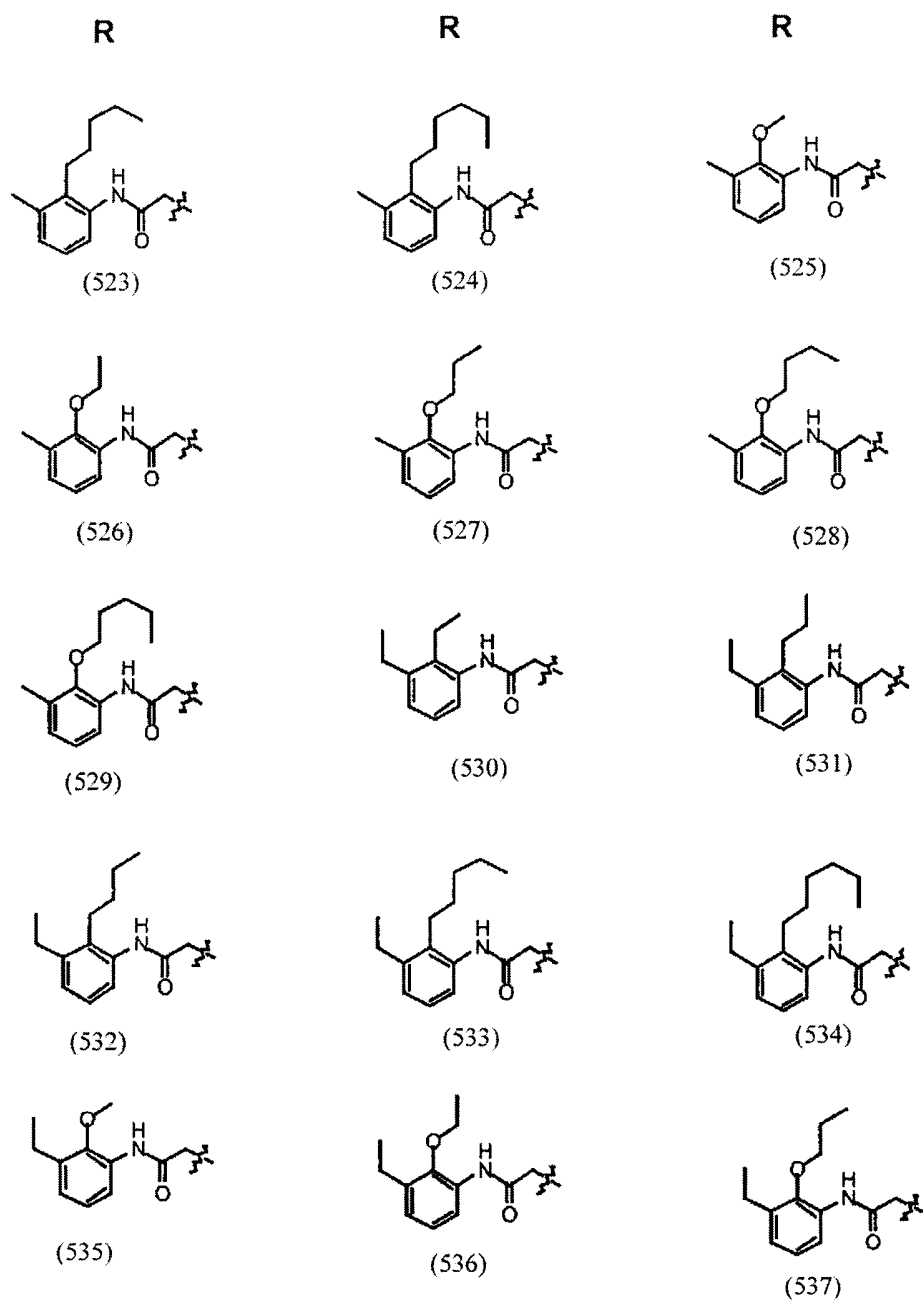
Tabulka 3B - pokračování



Tabulka 3B - pokračování

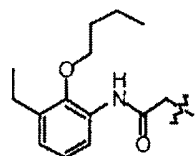


Tabulka 3B - pokračování



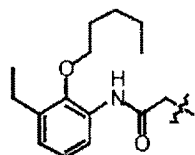
Tabulka 3B - pokračování

R



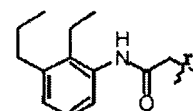
(538)

R

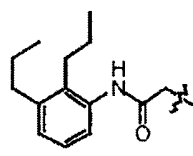


(539)

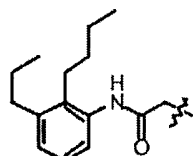
R



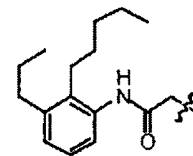
(540)



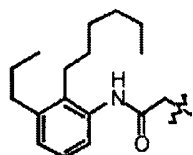
(541)



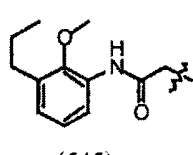
(542)



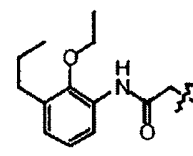
(543)



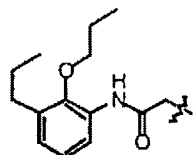
(544)



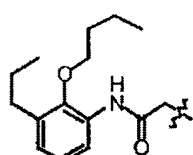
(545)



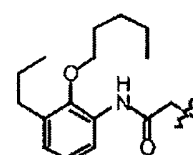
(546)



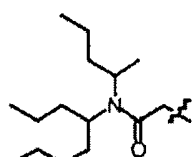
(547)



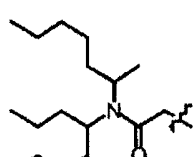
(548)



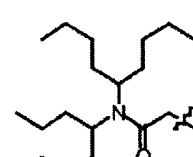
(549)



(550)

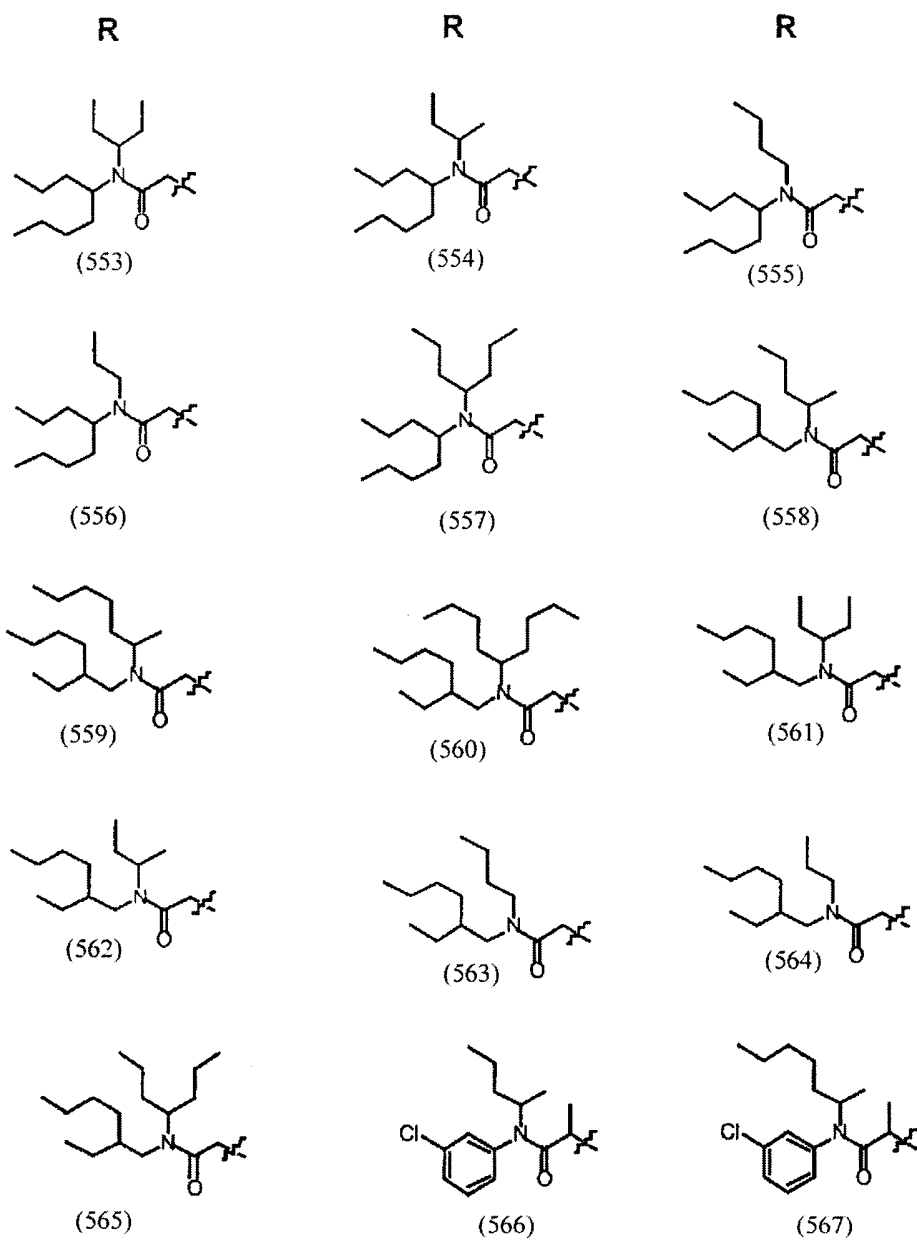


(551)

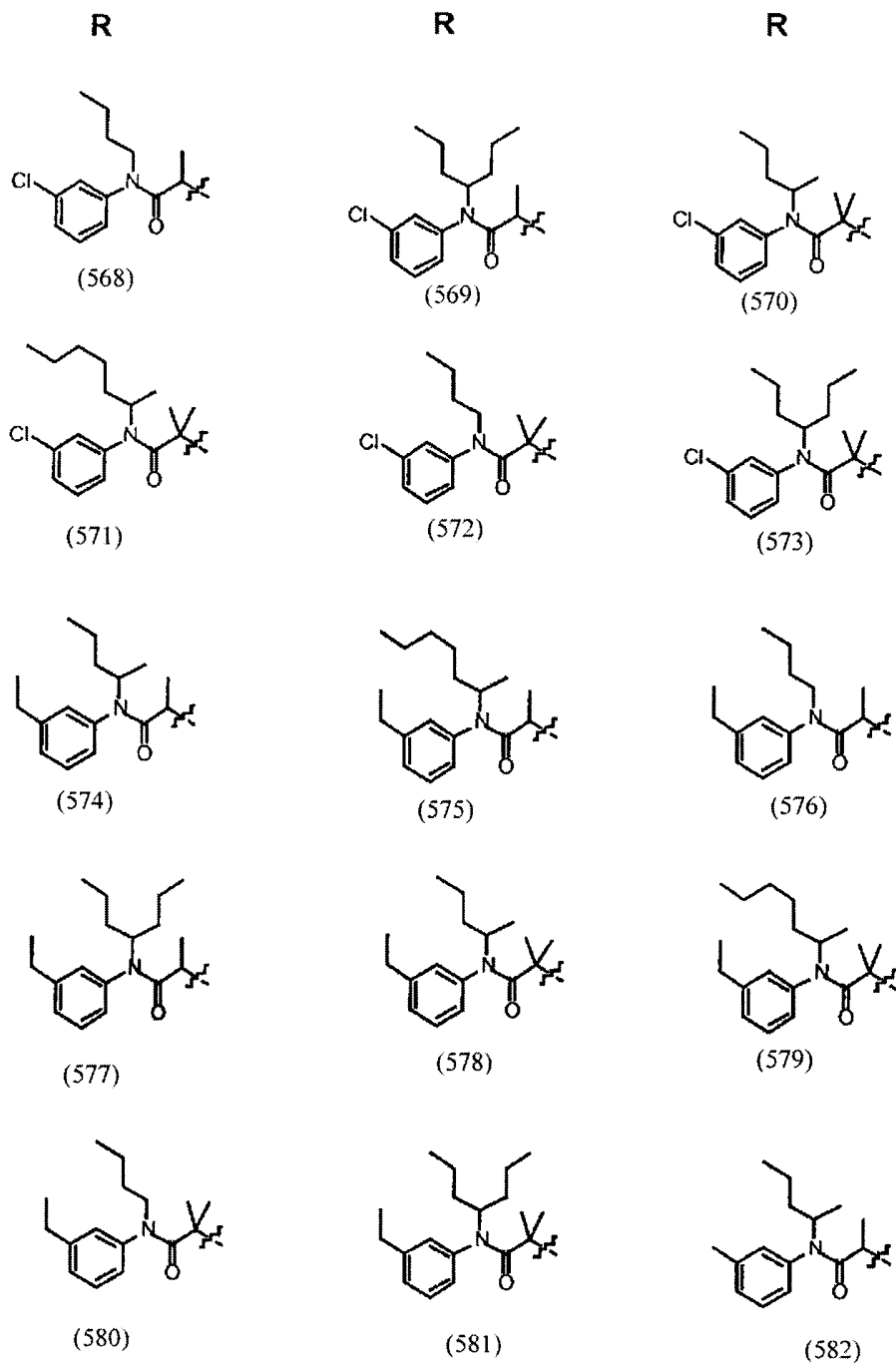


(552)

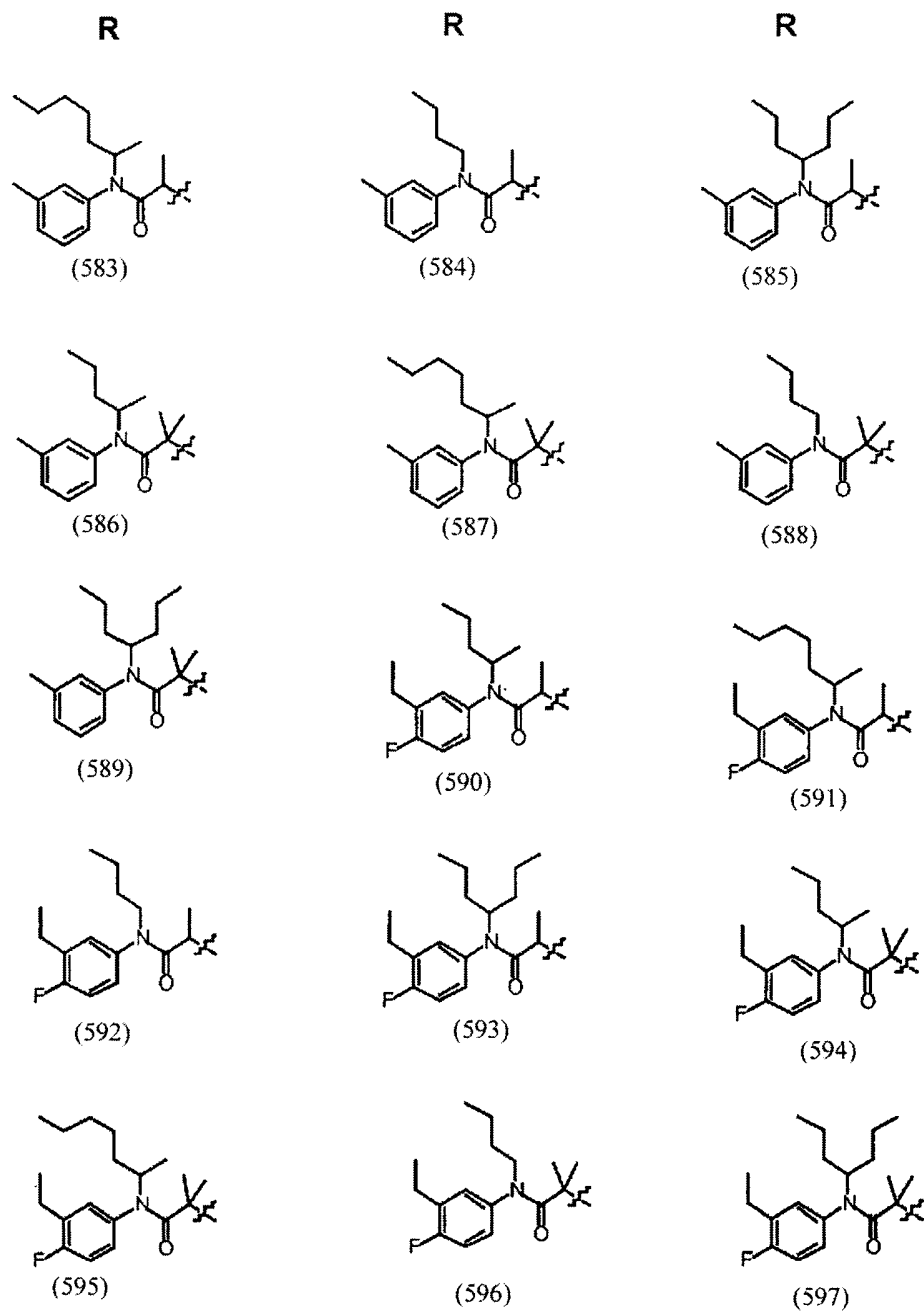
Tabulka 3B - pokračování



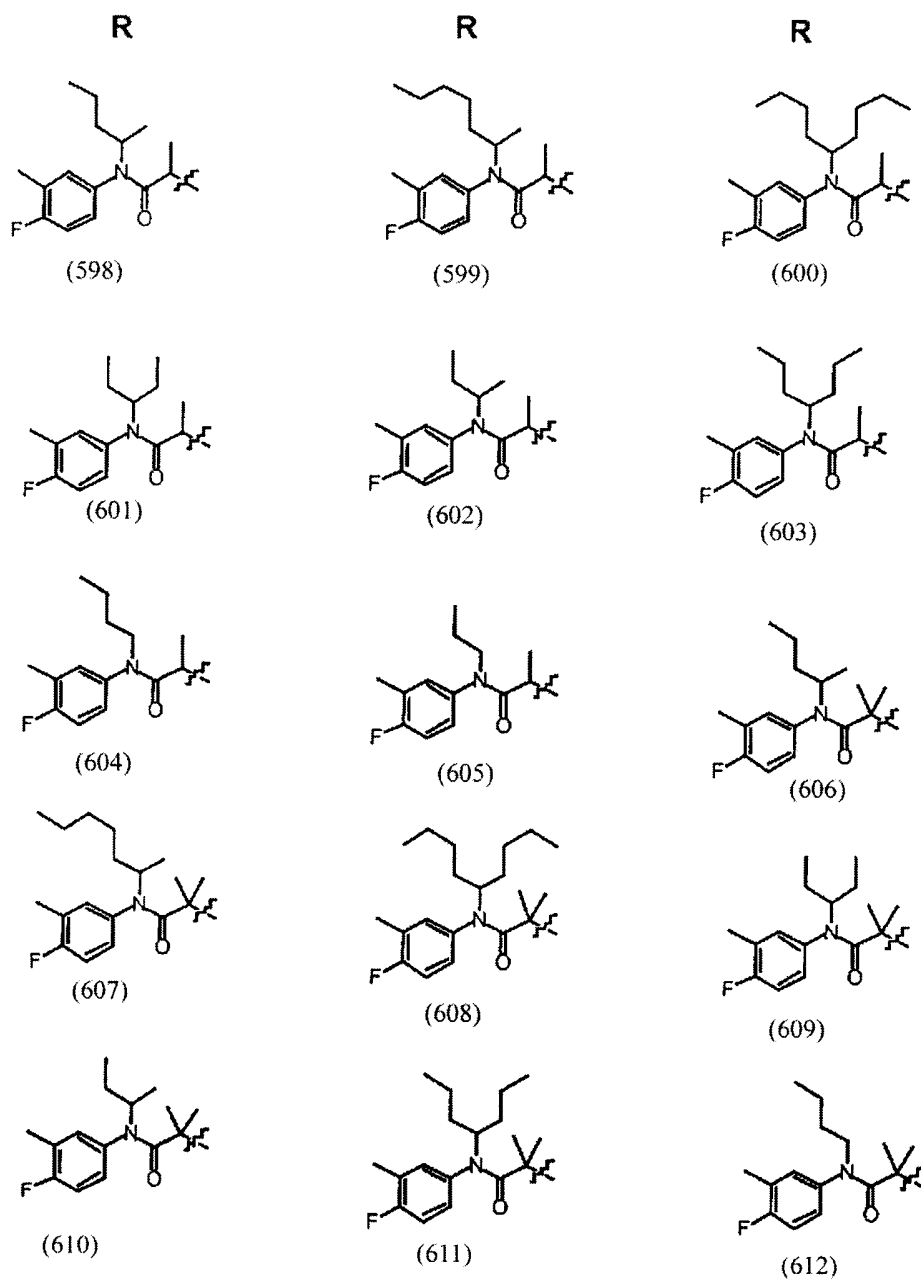
Tabulka 3B - pokračování



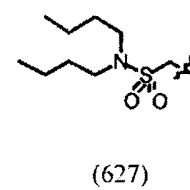
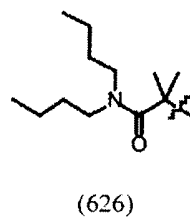
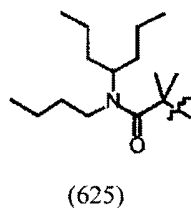
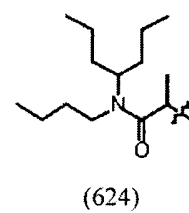
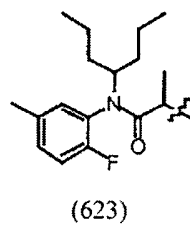
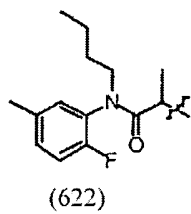
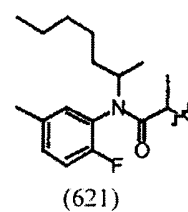
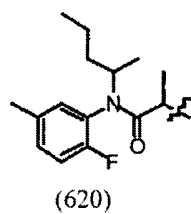
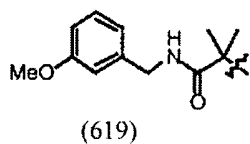
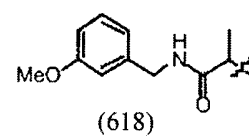
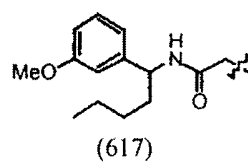
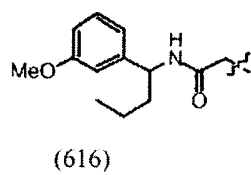
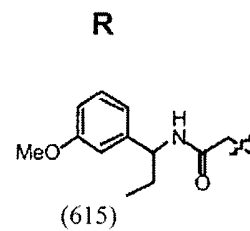
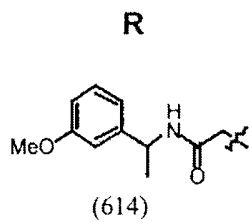
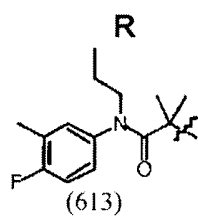
Tabulka 3B - pokračování



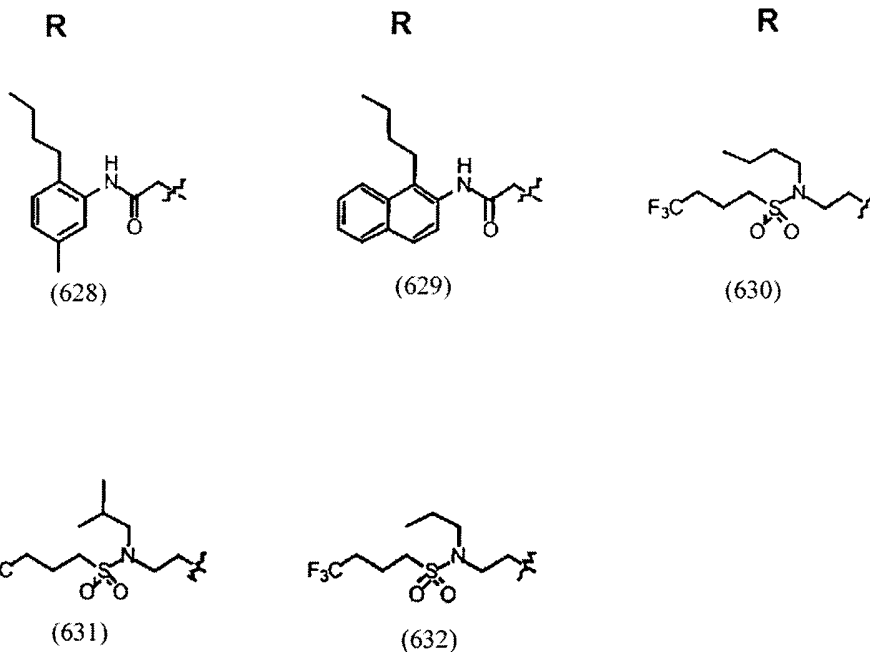
Tabulka 3B - pokračování



Tabulka 3B - pokračování



Tabulka 3B - pokračování



Příklad 340

5

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-(3-methylbut-1-yl)-N-fenyl)aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Postupy popsánymi v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,85 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,25 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,42–1,56 (m, 1H), 3,43–3,85 (m, 9H), 3,88s (3), 5,95 (s, 2H), 6,80 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9 Hz, 1H), 6,89–7,00 (m, 2H), 6,97 (d, J = 1 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,40–7,47 (m, 3H). MS (C.I.) m/e C (53,12, 53,12), H, 4,63, 4,80), N, (3,33, 3,28).

15

Příklad 341

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(4-methylfenyl)-aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

25 Postupy popsánymi v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,47 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,83 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,06–3,25 (m, 2H), 3,40–3,50 (m, 1H), 3,51–3,63 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80–6,86 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI) m/e 545 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₆: C, 70,57; H, 6,66; N, 5,14. Nalezeno: C, 70,20; H, 6,81; N, 5,03.

Příklad 342

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-propoxyfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (2H, d, $J = 9$), 7,03 (1H, d, $J =$), 6,83 (3H, m), 6,72 (1H, d, $J = 9$ Hz), 5,95 (1H, d, $J = 2$), 5,93 (1H, d, $J = 2$), 3,88 (2H, t, $J = 7$), 3,73 (1H, d, $J = 12$), 3,58 (1H, m), 3,53–3,20 (4H, m), 3,10–2,90 (4H, m), 2,72 (1H, d, $J = 15$), 1,79 (2H, q, $J = 8$), 1,50–1,05 (8H, m), 1,02 (3H, t, $J = 7$), 0,87 (3H, t, $J = 7$), 0,80N (3H, t, $J = 7$). MS (DCI/NH_3) m/e 539 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 67,98; H, 7,91; N, 5,11. Nalezeno: C, 68,24; H, 7,70; N, 5,03.

10

Příklad 343

15

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-propylfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (2H, d, $J = 9$), 7,13 (2H, d, $J = 9$), 7,13 (2H, d, $J = 9$), 7,03 (1H, d, $J = 2$), 6,84 (1H, dd, $J = 6,2$), 6,73 (1H, d, $J = 9$), 5,95 (1H, d, $J = 2$), 5,93 (1H, d, $J = 2$), 3,76 (1H, d, $J = 10$), 3,60 (1H, m), 3,55–3,20 (4H, m), 3,13–2,88 (4H, m), 2,75 (1H, d, $J = 15$), 2,55 (2H, t, $J = 8$), 1,62 (2H, q, $J = 8$), 1,50–1,00 (8H, m), 0,92 (3H, t, $J = 7$), 0,85 (3H, t, $J = 7$), 0,78 (3H, t, $J = 7$). MS (DCI/NH_3) m/e 523 (MH^+). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5,0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 70,63; H, 8,13; N, 5,31. Nalezeno: C, 70,55; H, 8,08; N, 5,18.

20

25

Příklad 344

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[3-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)propyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 316 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,3–1,4 (m, 4H), 1,5–1,6 (sextet, $J = 7$, 2H), 1,65–1,8 (m, 4H), 2,05–2,15 (m, 1H), 2,43–2,56 (m, 1H), 2,72–3,1 (m, 7H), 3,27–3,4 (m, 2H), 3,5–3,6 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,8–6,9 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 9$ Hz, 2H).

35

Příklad 345

40

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (3H, m), 7,22 (2H, d, $J = 8$), 7,13 (1H, dd, $J = 8,3$), 6,72 (1H, d, $J = 9$), 5,28 (1H, d, $J = 12$), 4,55 (2H, t, $J = 9$), 4,15 (1H, d, $J = 18$), 4,03 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,40 (2H, m), 3,20 (2H, t, $J = 9$), 3,15 (1H, m), 3,10–2,90 (2H, m), 2,63 (2H, q, $J = 9$), 1,47 (2H, m), 1,31 (4H, m), 1,12 (3H, t, $J = 8$), 1,10 (2H, m), 0,92 (3H, t, $J = 9$), 0,80 (3H, t, $J = 9$). MS (DCI/NH_3) m/e 507 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1,0 \text{TFA}$: C, 63,86; H, 6,98; N, 4,51. Nalezeno: C, 63,95; H, 7,12; N, 4,43.

45

50

Příklad 346

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(3-pentyl)-N-fenyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,33 (m, 4H), 2,72 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,11–3,23 (m, 2H), 3,45–3,57 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,98 (bs, 2H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,07 (2), 7,37 (m, 3H). MS (DCI) m/e 545 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₃N₂O₆·0,35H₂O: C, 69,76; H, 6,72; N, 5,08. Nalezeno: C 69,72; H, 6,66; N, 4,94.

Příklad 347

15 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl)-N-(3-trifluoromethyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17–1,45 (m, 4H), 2,65 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,72 (m, 1H), 3,10 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,21–3,27 (m, 1H), 3,40 (dd, J = 4,1, 9,9 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,61–3,74 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,73–6,85 (m, 4H), 7,02 (m, 3H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H). MS (DCI) m/e 599 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₃F₃N₂O₆: C, 64,21; H, 5,56; N, 4,68. Nalezeno: C, 64,09; H, 5,63; N, 4,57.

Příklad 348

30 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-propyl-N-(4-morfolinyl-karbonyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,07–3,01 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 7,9 Hz, 2H), 2,77–3,00 (m, 5H), 3,05 (3,70, J = m Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 7 Hz, 1H), 6,83–6,90 (m, 2H), 6,98 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,32–7,39 (m, 2H), MS m/e vypočteno pro (M+H)C₂₉H₃₉N₃O₇: (M+H) 540,2710. Nalezeno (M+H) 540,2713.

Příklad 349

40 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(*cis*-2,6-dimethylpiperidin-1-yl)karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Postupy popsány v příklad 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,15d (7, 3H), 1,10–1,70 (m, 6H), 1,70–1,90 (m, 1H), 2,9 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,00–3,20 (m, 2H), 3,50 (3,70, J = m Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,80–4,00 (m, 1H), 4,10–4,65 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,70 (7,10, J = m, Hz, 5H), 7,35 (m, 2H). MS m/e vypočteno pro (M+H)⁺ C₂₈H₃₅N₂O₆: (M+H)⁺ 495,2495. Nalezeno (M+H) 495,2493.

50

Příklad 350

trans,trans-2-(4-Methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-n-pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 57–59 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,28–1,36 (m, 4H), 1,93 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,72 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,20–2,32 (m, 1H), 2,72–3,10 (m, 7H), 3,18–3,41 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,52–3,59 (m, 1H), 3,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,15 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz, 1H), 6,98–7,02 (m, 3H), 7,32 (d, J = 9 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 591 (M+H)⁺.

10

Příklad 351

15

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(2-butyl)-N-fenylamino)-karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,79–0,89 (m, 6H), 1,14–1,21 (m, 1H), 1,25–1,40 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 4,6, 15,4 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,05–3,13 (m, 2H), 3,37–3,49 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,83 (m, 2H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72–6,76, J = m Hz, 3H), 6,87 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 7,29 (m, 3H). MS (CDI) m/e 531 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₄N₂O₆·0,4H₂O: C, 69,23; H, 6,52; N, 5,21. Nalezeno: C 69,19; H, 6,52; N, 5,03.

25

Příklad 352

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(2-propyl)-N-fenylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 2,71 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,13–3,18 (m, 2H), 3,45–3,58 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,96 (br s, 2H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,38 (m, 3H). MS (DCI) m/e 517 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₂N₂O₆ · 0,4H₂O · 0,08CH₃CO₂C₂H₅: C, 68,65; H, 6,28; N, 5,28. Nalezeno: C, 68,64; H, 6,35; N, 5,14.

35

Příklad 353

40

trans,trans-4-(4-Propoxyfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 7,42 (2H, d, J = 10 Hz), 7,38 (2H, d, J = 10 Hz), 6,92 (2H, d, J = 10 Hz), 6,88 (2H, d, J = 10 Hz), 5,13 (1H, bd, J = 12 Hz) 4,02 (2H, m), 3,90 (2H, t, J = 8 Hz), 3,80 (3H, s), 3,71 (3H, m), 3,40 (2H, m), 3,19 (1H, m), 3,10–2,90 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,29 (4H, m), 1,13 (2H, m), 1,03 (3H, t, J = 8 Hz), 0,92 (3H, t, J = 9 Hz), 0,82 (3H, J = 9 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 525 (MH⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₁H₄₄N₂O₅ · 1 TFA: C, 62,06 H 7,10; N, 4,39. Nalezeno: C, 62,43; H, 7,28; N, 4,39:

50

Příklad 354

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)karbonyl)methylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5 Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,88 (kvintet, J = 6,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 4,6, 9,7 Hz, 1H), 3,53–3,70 (m, 3H), 3,72–3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (m, 3H), 6,98 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,02–7,23 (m, 6H). MS (DCI) m/e 515 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₀N₂O₆ · 0,3H₂O · 0,15 CH₃CO₂C₂H₅: C, 68,93; H, 6,01; N, 5,25. Nalezeno: C, 68,91; H, 5,86; N, 5,19.

Příklad 355

15 *trans,trans*-2-(3,4-Dimethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)amino)-karbonyl)methylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevné látka. t.t. 64–65 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 0,79 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,07 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,20–1,35 (m, 4H), 1,43 (sextet, J = 7H, 2H), 2,83 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 2,94–3,17 (m, 4H), 3,22–3,42 (m, 1H), 3,40–3,48 (m, 3H), 3,58–3,65 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,85 (s, 4H), 5,92 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,86–6,96 (m, 3H), 7,07 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 541 (M+H⁺).

Příklad 356

30 *trans,trans*-2-(3,4-Dimethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-*n*-pentan-sulfonylamino)ethyl]propylidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 75–86 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,75 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,32–1,43 (m, 6H), 1,65–1,77 (m, 2H), 3,0–3,09 (m, 4H), 3,23–3,27 (m, 2H), 3,44 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,47–3,56 (m, 2H), 3,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,83–3,93 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,63 (d, J = 13H, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,82 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 3 Hz, J = 7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 591 (M+H⁺).

Příklad 357

45 *trans,trans*-2-(3,4-Dimethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-*n*-hexan-sulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 65–66 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,80 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,23–1,48 (m, 6H), 1,43 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,72 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,25–2,35 (m, 1H), 2,73–3,10 (m, 7H), 3,19–3,32 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,53–3,59 (m, 1H), 3,68 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,87 (s, 6H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79–6,86 (m, 2H), 6,92–6,97 (m, 2H), 7,02 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 605 (M+H⁺).

Příklad 358

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(ftalimido)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Sloučenina podle příkladu 1C (250 mg) byla spolu s N-bromethylftalimidem (206 mg) a diizo-propylethylaminem (175 mg) rozpuštěna v 1 ml acetonitrilu a zahřívána 2,5 h na 95 °C. Byl přidán toluen a směs byla promyta roztokem KHCO₃. Roztok byl vysušen (Na₂SO₄) a zkoncentrován. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu elucí směsí 3:1 EtOAc-hexan a poskytl 216 mg ethylesterového meziproductu, který hydrolyzou způsobem podle příkladu 1D poskytl 130 mg titulní sloučeniny ve formě bílého prášku. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,12–3,26 (m, 2H), 3,60–3,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,98–4,12 (m, 2H), 4,45–4,55 (m, 1H), 4,69 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,76–4,88 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,55 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,60–6,70 (m, 3H), 6,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,05–7,45 (m, 5H), 7,75 (d, J = 7 Hz, 1H).

15

Příklad 359

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-(2-pentyl)-N-fenyl-amino)karbonyl)methylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86–0,98 (m, 6H), 1,17–1,22 (m, 1H), 1,23–1,41 (m, 3H), 2,70 (dd, J = 11,2, 15,3 Hz, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,10–3,21 (m, 2H), 3,45–3,60 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 5,91 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 1,1, 7,7 Hz, 3H), 6,82 (m, 2H), 7,04–7,14 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), MS (DCI) m/e 545 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₆. 0,25 CH₃CO₂C₂H₅: C, 69,95; H, 6,76; N, 4,94. Nalezeno: C, 70,03; H, 6,54; N, 4,78.

25

Příklad 360

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(2-naftyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,23–1,39 (m, 4H), 1,40–1,55 (m, 3H), 2,60–2,72 (m, 2H), 3,00–3,80 (m, 5H), 3,66 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 6,39 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,74–6,85 (m, 3H), 7,17 (dm, J = 2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7,52–7,62 (m, 3H), 7,80–7,90 (m, 1H), 7,90–8,00 (m, 2H). MS (DCI) m/e 581 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₅H₃₆N₂O₆ · 0,3 H₂O: C, 71,73; H, 6,29; N, 4,78. Nalezeno: C 71,74; H, 6,26; N, 4,72.

40

Příklad 361

trans,trans-2-(4-Propoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-n-pentan-sulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 53–54°C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,79 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,24–1,34 (m, 4H), 1,43 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,67–1,75 (m, 2H), 1,80 (sextet, 2H), 2,23–2,33 (m, 1H), 2,72–2,93 (m, 5H), 3,05 (septet, J = 7 Hz, 2H), 3,15–3,35 (m, 2H), 3,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,54–3,62 (m, 1H), 3,67 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,90 (t, J = 7 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 589 (M+H)⁺.

50

Příklad 362

5 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((2-methylindolin-1-yl)-
karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)
δ směs diastereomerů indolu C₂, 0,95 (m, 1,5 (CH₃)), 1,05 (d, 6,3H, 1,5 (CH₃)), 2,62 (m, 1H),
3,01 (m, 2H), 3,14–3,25 (m, 1H), 3,37–3,52 (m, 1,5H), 3,56–3,80 (m, 2H), 3,65 (s, 1,5 (CH₃O)),
10 3,76 (s, 1,5 (CH₃O)), 3,93 (m, 0,5H), 4,05–4,13 (m, 0,5H), 4,42 (m, 0,5H), 4,65–4,74 (m, 1H),
5,91 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 6,75 (m, 0,5H), 6,85 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H),
7,00–7,06 (m, 2H), 7,14 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,99 (m, 1H).
MS (DCI) m/e 515 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₀N₂O₆ · 0,35H₂O · 0,3 CH₃CO₂C₂H₅:
C, 68,47; H, 6,10; N, 5,12. Nalezeno: C, 68,46; H, 5,97; N, 5,07.

15

Příklad 363

20 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(2-hydroxy-3-propylhex-1-yl)-
pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)
δ 1,06 (m, 6H), 1,26–1,60 (m, 9H), 3,16 (dd, J = 10,9, 12,6 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,44
(d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 11 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,96–4,17 (m,
25 2H), 4,02 (s, 1,5 (CH₃CO diastereomer)), 4,03 (s, 1,5 (CH₃O diastereomer)), 6,15 (s, 2H), 7,01
(d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 0,5H), 7,10 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,77 (m, 2H). MS
(DCI) m/e 484 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₇NO₆ · 0,33 H₃PO₄: C, 65,34; H, 7,44; N,
2,72. Nalezeno: C 65,39; H, 7,40; N, 2,60.

30

Příklad 364

35 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(4-heptyl)-N-(3,4-di-
methoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)
δ směs rotamerů 1:1, 0,61 (t, J = 7,1 Hz, 1,5H), 0,72 (7,3, 1,5H), 0,76 (t, J = 7,1, 1,5, 0,83, t,
7,3 Hz), 1,5H), 1,05–1,60 (m, 8H), 2,84–3,10 (m, J = 2,5, 3,18, t, 9,7 Hz, 0,5H), 3,41–3,52 (m,
2H), 3,47–3,69 (m, 2H), 3,66 (s, 1,5H), 3,73 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,79 (s,
40 1,5H), 3,86 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 4,19 (d, J = 17,7 Hz, 0,5H), 4,29 (d, J = 15,2 Hz, 0,5), 4,40–
4,49 (m, 0,5H), 4,47 (d, J = 15,3 Hz, 0,5H), 4,60 (d, J = 17,6 Hz, 0,5H), 5,93 (m, 2H), 4,60 (dd,
J = 1,7, 8,2 Hz, 0,5H), 6,52 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 6,74 (m, 2,5H), 6,80 (s, 1H), 6,83–6,88 (m,
1H), 6,92 (m, 1,5H), 7,03 (dd, J = 1,7, 6,8 Hz), 1H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 1H). MS (DCI) m/e
45 647 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₇H₄₆N₂O₈: C, 68,71; H, 7,17; N, 4,33. Nalezeno: C,
68,41; H, 7,26; N, 4,11

Příklad 365

50 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(indol-1-yl)karbonyl)methyl)-
pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)
δ 2,97 (dd, J = 8,1, 9,5 Hz, 1H), 3,10 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 3,16–3,22 (m, 2H), 3,51–3,68 (m, 3H),
55 3,73 (m, 3H), 3,83–4,05 (m, 3H), 5,90 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 (m, 3H), 6,99 (dt,

J = 1,1, 7,4 Hz), 1H), 7,08 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,18 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H). MS (C.I.) m/e (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₉H₂₈N₂O₆ · 0,5 H₂O · 0,15 CH₃CO₂C₂H₅: C 68,01; H, 5,82; N, 5,36. Nalezeno: C 68,03; H, 5,65; N, 5,25.

5

Příklad 366

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(2-chlorfenyl)-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (dt, J = 7 Hz, 3H), 1,23–1,51 (m, 4H), 2,52–4,00 (m, 8H, 3,78 (d, J = 6 Hz, 3H), 5,92 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,70–6,87 (m, 4H), 7,02–7,21 (m, 4H), 7,27–7,52 (m, 3H). MS (DCl) m/e 565 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₂N₂O₆Cl · 0,6H₂O: C, 64,66; H, 5,99; N, 4,86. Nalezeno: C, 64,59; H, 6,00; N, 4,64.

15

Příklad 367

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Sloučenina vzniká v příkladu 1C (0,25 g) byla podrobena reakci s 0,169 g 3,4,5-trimethoxybenzylchloridu a 0,175 g diizopropylethylaminu v 1 ml acetonitrilu po dobu 2 h při teplotě místnosti. Vzniklý ester byl izolován a pak hydrolyzován způsobem podle příkladu 1D a poskytl 0,193 g titulóvní sloučeniny. t.t. 108–110°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,75 (t, J = 9 Hz, 1H), 2,95–3,05 (m, 2H), 3,20 (d, J = 11 Hz, 1H), 3,45–3,55 (m, 1H), 3,7–3,8 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,95 (dd, J = 2 Hz, 6 Hz, 2H), 6,55 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,30–6,35 (m, 1H), 6,90 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 2H).

25

30

Příklad 368

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-chlorfenyl)-aminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,42 (m, 4H), 3,42–3,87 (m, 9H), 3,9 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,75 (7,10, J = m Hz, 7H), 7,33–7,50 (m, 4H). MS (C.I.) m/e 565 (M+H). Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₃N₂O₆Cl · 1,0CF₃COOH: C, 58,37; H, 5,05; N, 4,13. Nalezeno: C, 58,41; H, 4,99; N, 4,08.

40

Příklad 369

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(di-*n*-butylamino)pyrimidin-4-yl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Sloučenina vzniká v příkladu 1C (0,25 g) byla podrobena reakci s 0,11 g 2,4-dichlorpyrimidinu a 0,175 g diizopropylethylaminu v 1 ml acetonitrilu po dobu 2 h při teplotě místnosti a poskytla 0,218 g ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-chlor-4-pyrimidin)pyrrolidin-3-karboxylátu. Tato sloučenina byla podrobena reakci s 1 ml dibutylaminu v 2 ml toluenu při 125 °C po dobu 17 h. Vzniklý ethylester byl hydrolyzován způsobem podle příkladu 1D a poskytl 0,142 g titulóvní sloučeniny ve formě bílého prášku. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,75–0,90 (široký, 6H), 1,1–1,3 (br, 4H), 1,35–1,55 (br, 4H), 3,05 (m, 1H), 3,3–3,5 (br, 2H), 3,55–3,67 (m,

50

2H), 3,75 (s, 3H), 4,6 (br, 1H), 5,2 (br, 1H), 5,45 (br, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,3 (br, 1H), 6,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,7–6,85 (m, 4H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 2H).

5 Příklad 370

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(2-methylbutyl-2-yl)-N-fenylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 2,06 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,50–3,61 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,00 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 3H), 3,93 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,36 (m, 3H). MS (DCI) m/e 545 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₆: C 70,57; H, 66; N, 5,14. Nalezeno: C, 70,17; H, 6,53; N, 4,97.

20 Příklad 371

trans,trans-2-(4-Ethylfenyl)-4-(5-indanyl)-1-(N,N-dibutylamino)karbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H (300MHz, CDCl₃) δ 7,25 (3H, m), 7,21 (1H, d, 3 Hz), 7,17 (3H, m), 3,80 (1H, d, 10 Hz), 3,65 (1H, ddd, 6, 5 3 Hz), 3,4 (4H, m), 3,10 (2H, m), 2,97 (2H, m), 2,88 (5H, m), 2,79 (1H, d, 16 Hz), 2,62 (2H, q, 7 Hz), 2,05 (2H, m), 1,42 (2H, m), 1,32 (1H, m), 1,21 (3H, t, 7 Hz), 1,05 (2H, sext, 7 Hz), 0,87 (3H, t, 7 Hz), 0,79 (3H, t, 7 Hz), MS (DCI, NH₃) m/e 505 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₄₄N₂O₃: C, 76,15; H, 8,79; N, 5,55. Nalezeno: C, 75,96; H, 8,75; N, 5,36.

30 Příklad 372

35 *trans,trans*-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 62–63 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,13 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,20–1,32 (m, 3H), 1,36–1,49 (m, 3H), 2,85–2,93 (m, 2H), 2,98–3,23 (m, 4H), 3,36–3,45 (m, 3H), 3,58–3,66 (m, 1H), 3,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 1 Hz, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08–7,15 (m, 2H), 7,22–7,28 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 517 (M+H⁺).

45 Příklad 373

trans,trans-2-(3,4-Difluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-n-pentan-sulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 71–72 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,25–1,38 (m, 4H), 1,46 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,74 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,26–2,36 (m, 1H), 2,72–2,95 (m, 5H), 2,93–3,12 (m, 2H), 3,15–3,34 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,53–3,60 (m, 1H), 3,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,75 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 2 Hz,

$J = 9$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,09–7,18 (m, 2H), 7,23–7,34 (m, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 567 (M+H)⁺.

5 Příklad 374

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(ethoxymethyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. TLC (10% MeOH-CH₂Cl₂) $R_f = 0,53$. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, rotamerní formy) δ 0,70 (t, $J = 7$ Hz), 0,80 (t, $J = 7$ Hz) a 0,96–1,04 (m, celkem 6H), 1,04–1,75 (m, 11H), 1,34–1,53 (br m, 4H), 2,65 (AB) a 2,80–3,08 (m, celkem 2H), 3,10–3,82 (br m, 12H), 4,03 (m) a 4,22–4,45 (br m, celkem 2H), 5,90 (s) a 5,91 (s, celkem 2H), 6,65–6,84 (m) a 6,93 (m) a 6,99 (m, celkem 3H). MS (FAB) m/e 463 (M+H)⁺.
15 Analýza: vypočteno pro C₂₅H₃₈N₂O₆ · 1,5 H₂O: C, 61,33; H, 8,44; N, 5,72. Nalezeno: C, 61,28; H, 7,78; N, 5,62.

20 Příklad 375

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(*n*-butyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bezbarvý vosk. TLC (10% MeOH-CH₂Cl₂) $R_f = 0,37$. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, rotamerní formy) δ 0,71 (t, $J = 7$ Hz), a 0,77–1,05 (m, celkem 9H), 1,05–1,20 (m, 2H), 1,20–1,72 (br, m), 13H), 2,48–2,52 (m, 1H), 2,87–3,00 (m, 1H), 3,05–3,60 (m, 5H), 3,60–3,80 (br, m, 2H), 3,88–4,05 (br, m, 1H), 4,28 (br d, $J = 15$ Hz, celkem 1H), 5,90 (s) a 5,92 (s, celkem 2H), 6,67–6,82 (m, celkem 3H), MS (FAB) m/e 461 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₄₀N₂O₅ · 1,75 H₂O: C 63,45; H, 8,90; N, 5,69. Nalezeno: C, 63,18; H, 8,22; N, 5,60.

Příklad 376

35 *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2-methylbutyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bezbarvé sklo. TLC (10% MeOH-CH₂Cl₂) $R_f = 0,49$. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, rotamerní formy a směs diastereomerů) δ 0,69 (br t, $J = 7$ Hz), a 0,75–2,15 (několik br m, přibl. celkem 26H), 2,48–2,65 (br m, 1H), 2,87–3,01 (br, m, 1H), 3,06–3,82 (br m, 7H), 3,90–4,40 (br m, 2H), 5,90 (s) a 5,92 (s, celkem 2H), 6,67–6,90 (m, celkem 3H). MS (FAB) m/e 475 (M+H)⁺.

45 Příklad 377

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(3-methylbutyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. TLC (10% MeOH-CH₂Cl₂) $R_f = 0,41$. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, rotamerní formy) δ 0,73 (t, $J = 7$ Hz), a 0,77–1,05 (m, 1 celkem 2H), 1,07–1,75 (m, přibl. 14H plus H₂O), 2,48–2,63 (m, 1H), 2,87–3,05 (m, 1H), 3,05–3,60 (několik br m, 5H), 3,62–4,02 (br m, 2H), 4,29 (br d, $J = 15$ Hz, 1H), 5,89 (s) a 5,93 (s, celkem 2H), 6,65–6,90 (m, celkem 3H). MS (FAB) m/e 475 (M+H)⁺.

55

Příklad 378

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-((N-methyl-N-propylamino)sulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 58–59 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 0,78 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = Hz, 3H), 1,27 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,48 (m, 4H), 2,22–2,30 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,68–2,78 (m, 1H), 2,84–3,03 (m, 5H), 3,08–3,31 (m, 3H), 3,39 (dd, J = 3 Hz, J = 9H, 1H), 3,50–3,58 (m, 1H), 3,63 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 3,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 2H, 1H), 7,33 (d, J = 9 Hz, 2H), MS (DCI/NH₃) m/e 576 (M+H)⁺.

Příklad 379

trans,trans-2,4-Di(3,4-difluorfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,35 (2H, m), 7,18 (4H, m), 4,87 (1H, d, J = 12), 4,00–3,60 (5H, m), 3,60–3,10 (3H, m), 3,10–2,90 (2H, m), 1,45 (2H, m), 1,29 (4H, m), 1,15 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 9), 0,83 (3H, t, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/e 509 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₂F₄N₂O₃. 0,75 TFA: C, 57,62; H, 5,56; N, 4,72. Nalezeno: C, 57,72; H, 5,67; N, 4,66.

Příklad 380

trans,trans-4-(3,4-Dimethylfenyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (2H, d, J = 9), 7,25 (1H, bs), 7,18 (1H, dd, J = 8,3), 7,11 (1H, d, J = 9), 6,90 (2H, d, J = 10), 5,48 (1H, d, J = 12), 4,26 (1H, d, J = 18), 4,16 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,56 (1H, bd, J = 18), 3,37 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,47 (2H, m), 1,27 (4H, m), 1,10 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 9), 0,81 (3H, t, J = 9). MS (DCI/MH₃) m/e 495 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₂N₂O₄. 1,25 TFA: C 61,26; H, 6,84; N, 4,40. Nalezeno: C 61,16; H, 7,05; N, 4,38.

Příklad 381

trans,trans-2,4-Di(3-fluor-4-methoxyfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (2H, m), 7,17 (2H, m), 6,93 (2H, m), 5,48 (1H, m), 4,26 (1H, m), 4,16 (2H, m), 3,83 (2H, m), 3,87 (6H, s), 3,56 (1H, m), 3,37 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,96 (2H, m), 1,47 (2H, m), 1,27 (4H, m), 1,10 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 9), 0,81 (3H, t, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/e 533 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈F₂N₂O₅. 0,75 H₂O: C, 63,78; H, 7,29; N, 5,13. Nalezeno: C, 63,77; H, 7,08; N, 4,99.

Příklad 382

trans,trans-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(2-pentyl),N-(3-methylfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5 Postupy opsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (m, 3H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,13–1,37 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,34 (s, (CH₃ rotamer)), 2,73–2,91 (m, 2H), 3,17–3,26 (m, 2H), 3,32–3,62 (m, 2H), 3,77–4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,71 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 6,61–6,84 (m, 6H), 7,04–7,16 (m, 3H), 7,23–7,29 (m, 2H). MS (DCI) m/e 10 559 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₆ · 0,35 H₂O · 0,05 CH₃CO₂C₂H₅: C, 70,03; H, 6,92; N, 4,92. Nalezeno: C, 70,08; H, 6,82; N, 4,95.

Příklad 383

15 *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(1-naftyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,40 (m, 2H), 1,40–1,60 (m, 2H), 2,42–2,80 (m, 2H), 2,85–4,00 (m, 6H), 3,77 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 4,05–4,20 (m, 1H), 5,94 (d, J = 2 Hz, 2H), 6,6 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H), 6,70–6,85 (m, 4H), 6,95–7,02 (m, 2H), 7,17 (dd, 8H, 1/2), 7,25 (dd, 8H, 1/2), 7,38–7,60 (m, 4H), 7,87–8,00 (m, 2H). MS (E.S.I) m/e (M+H) 581. Analýza: vypočteno pro C₃₅H₃₆N₂O₆ · 1,4 H₂O: C, 69,38; H, 6,45; N, 4,62. Nalezeno: C, 69,36; H, 6,07; N, 4,41.

Příklad 384

30 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-fenyl-N-*n*-hexan-sulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako hnědá pevná látka. t.t 67–68°C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,25–1,40 (m, 6H), 1,73 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,13–2,23 (m, 1H), 2,64–2,88 (m, 3H), 3,02 (sextet, J = 8 Hz, 2H), 3,44–3,53 (m, 2H), 3,58 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,56–3,75 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,88–3,98 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,78–5,84 (m, 3H), 6,96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,27–7,36 (m, 5H). MS (DCI/NH₃) m/e 609 (M+H)⁺.

Příklad 385

40 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)karbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,03 (m, 3H), 1,10–1,45 (m, 1H), 2,10–2,85 (m, 4H), 2,90–4,00 (m, 7H), 3,76 (s, 1,5H), 3,77 (s, 1,5H, izomer), 5,90 (m, 2H), 6,70–7,40 (m, 11H). MS (DCI) m/e 529 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₂N₂O₆ · 0,3 H₂O: C, 69,73; H, 6,15; N, 5,25. Nalezeno: C, 69,974; H, 6,10; N, 5,01.

Příklad 386

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(3-butyl-hept-2-en-1-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20–1,41 (m, 8H), 1,95–2,06 (m, 4H), 3,24 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,51–3,59 (m, 3H), 3,60–3,71 (m, 1H), 3,77–3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,45 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,52 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 7,46 (m, 2H), MS (DCl) m/e 494 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₉NO₅: C, 72,99; H, 7,96; N, 2,84. Nalezeno: C, 72,73; H, 7,89; N, 2,64.

Příklad 387

15 *trans,trans*-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-n-hexansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postup popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 63–65 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6H, 3H), 1,23–1,47 (m, 6H), 1,44 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,71 (kvintet, J = 6 Hz, 2H), 2,24–2,34 (m, 1H), 2,70–2,93 (m, 5H), 2,96–3,12 (m, 2H), 3,15–3,35 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,52–3,59 (m, 1H), 3,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 12 Hz, 1H). MS (DCl/NH₃) m/e 593 (M+H)⁺.

Příklad 388

30 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((3-pyridyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,87 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 3,2, 9,7 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,76–3,85 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,90 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,79 (dd, J = 1,7 Hz, 7,8H), 6,94 (m, 3H), 7,36–7,45 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,46 (dd, J = 1,4 Hz, 1H). Analýza: vypočteno pro C₂₅H₂₄N₂O₅ · 0,70 H₂O. 0,05 CH₃CO₂C₂H₅: C, 67,34; H, 5,79; N, 6,23. Nalezeno: C, 67,31; H, 5,63; N, 5,90.

Příklad 389

45 *trans,trans*-2-(n-Hexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,82–1,00 (m, 9H), 1,20–1,40 (m, 12H), 1,45–1,60 (m, 4H), 1,70–1,90 (br m, 2H), 3,10–3,46 (m, 6H), 3,65 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,92–4,06 (m, 2H), 4,14–4,34 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H). MS (DCl/NH₃) m/e 489 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₄N₂O₅ · 0,9 TFA: C, 60,53; H, 7,65; N, 4,74. Nalezeno: C, 60,62; H, 7,69; N, 4,61.

Příklad 390

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(2-pentyl)-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (m, 3H), 0,97 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13–1,40 (m, 4H), 2,22 (m, 3H), 2,58–2,74 (m, 1H), 2,78–2,87 (m, 1H), 3,09–3,25 (m, 2H), 3,39–3,60 (m, 2H), 3,70–3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,93 (m, 2H), 6,70–6,76 (m, 1H), 6,75 (dd, $J = 1,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,80–6,94 (m, 4H), 6,96–7,13 (m, 4H). MS (DCl) m/e 577 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_6 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 68,20; N, 6,50; N, 4,82. Nalezeno: C, 68,21; H, 6,46; N, 4,74.

10

Příklad 391

15

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((2-pyridyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 2,97 (dd, $J = 7,9, 9,7$ Hz, 1H), 3,04 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,180 (dd, $J = 4,4$ Hz, 9,9H), 3,47 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,96 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,90 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 1,7, 7,9$ Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (dt, $J = 1,8, 7,7$ Hz, 1H), 8,42 (m, 1H). MS (DCl) m/e 433 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,35 \text{H}_2\text{O}$: C, 68,43; H, 5,67; N, 6,38. Nalezeno: C, 68,44; H, 5,61; N, 6,24.

20

25

Příklad 392

30

trans,trans-2-(3-fenylpropyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,89–0,97 (m, 6H), 1,22–1,36 (m, 4H), 1,411–1,55 (m, 4H), 1,63–1,95 (m, 4H), 2,62 (dt, $J = 7,2, 2,1$ Hz, 2H), 3,05–3,44 (m, 7H), 3,53–3,60 (m, 2H), 3,65–3,76 (m, 1H), 3,82–3,90 (m, 1H), 3,96–4,10 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,10–7,28 (m, 5H). MS (DCl/ NH_3) m/e 523 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,6 \text{TFA}$: C, 65,43; H, 7,26; N, 4,74. Nalezeno: C, 65,28; H, 7,29; N, 4,50.

35

40

Příklad 393

trans-trans-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-di-*n*-butyl)amino]karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 115–117 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,05–1,5 (m, 8H), 2,85 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,90–3,17 (m, 5H), 3,20–3,35 (m, 1H), 3,35–3,50 (m, 3H), 3,55–3,65 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,94 (dd, $J = 4$ Hz, 2 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,05–7,20 (m, 2H).

50

Příklad 394

trans-trans-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[N,N-di(*n*-butyl)amino]karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsánymi v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 107–110 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,05–1,50 (m, 8H), 2,75 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,90–3,12 (m, 4H), 3,32–3,60 (m, 5H), 3,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,23 (s, 4H), 5,95 (dd, J = 4 Hz, 2 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78–6,93 (m, 3H).

10

Příklad 395

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(3-butyl-2-fluor-hept-2-en-1-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Postupy popsánymi v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16–1,37 (m, 8H), 1,83 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,03–2,08 (m, 2H), 2,76–2,92 (m, 2H), 3,02 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,32–3,42 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,91 (m, 2H), 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H). MS (DCI) m/e 512 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₈FNO₅: C, 70,43; H, 7,49; N, 2,74. Nalezeno: C, 70,58; H, 7,54; N, 2,66.

25

Příklad 396

trans,trans-2-(3-Fluor-4-ethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-*n*-pentansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsánymi v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina izolována jako bílá pevná látka. t.t. 65–66 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,26–1,36 (m, 4H), 1,41–1,52 (m, 5H), 1,73 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,23–2,33 (m, 1H), 2,69–2,96 (m, 5H), 2,97–3,12 (m, 2H), 3,16–3,37 (m, 2H), 3,42 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,52–3,59 (m, 1H), 3,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 593 (M+H⁺).

40

Příklad 397

trans,trans-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-propylamino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsánymi v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka: t.t. 118–120 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,70–0,90 (4 triplety, J = 7 Hz), 1,05–1,55 (m, 8H), 2,80–3,50 (m, 9H), 3,55–3,65 (m, 1H), 3,82 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,08–7,22 (m, 2H).

50

Příklad 398

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(4-chlorfenyl)-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy opsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,50 (m, 4H), 2,66–4,00 (m, 9H), 3,81 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,77 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,50 (m, 4H), 2,66–4,00 (m, 9H), 3,81 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,77 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8 Hz, 3H), 7,05 (m, 5H), 7,33–7,42 (m, 2H). MS (C.I.) m/e 565 (M+H).
10 Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₃N₂O₆Cl · 0,25 H₃PO₄: C 63,16; H, 5,77; N, 4,75. Nalezeno: C, 63,14; H, 5,59; N, 4,53.

Příklad 399

15

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(4-methyl-1,2,4-tetrahydrochinolin-1-yl)karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,27 (d, J = 7 Hz, 1,5H), 1,28 (d, 7H, 1,5-diastereomer), 1,39–1,55 (m, 1H), 2,02–2,15 (m, 1H),
20 2,60–3,25 (m, 5H), 3,33–4,00 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 5,92 (d, J = 3 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 8 Hz, 1H), 6,75–6,90 (m, 3H), 6,91–7,35 (m, 7H). MS (DCl) m/e 529 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₂N₂O₆: C, 70,44; H, 6,10; N, 5,30. Nalezeno: C 70,16; H, 6,04; N, 5,04.

25

Příklad 400

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2-piperidin-1-yl)ethansulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 95–96 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43–1,55 (m, 4H),
35 1,63–1,72 (m, 4H), 2,29–2,38 (m, 1H), 2,64–2,78 (m, 5H), 2,87 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,95–3,04 (m, 5H), 3,20–3,30 (m, 1H), 3,32–3,43 (m, 4H), 3,54–3,63 (m, 1H), 3,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2 Hz, H=8 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,08–7,20 (m, 2H), MS (DCl/NH₃) m/e 620 (M+H)⁺.

Příklad 401

40

trans,trans-2-(n-Heptyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,83–0,98 (s, 9H), 1,18–1,40 (m, 14H), 1,44–1,60 (m, 4H), 1,72–1,96 (br m, 2H), 3,12–3,45
45 (m, 6H), 3,65 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,90–4,06 (m, 2H), 4,13–4,33 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H). MS(DCl/NH₃) m/e 503 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₆N₂O₅ · 0,75 TFA: C, 62,28; H, 8,01; N, 4,76. Nalezeno: C, 62,20; H, 7,99; N, 4,50.

50

Příklad 402

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-1-yl)karbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,99 (d, 1,5H), 1,03 (d, J = 6 Hz, 1,5H, druhý diastereomer), 2,60–4,00m (12), 3,78 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H, druhý diastereomer), 5,92 (s 1H), 5,93 (s, 1H, diastereomer), 6,65–7,40 (m, 11H). MS (DCI) m/e 529 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₂N₂O₆ · 0,8 H₂O: C, 68,57; H, 6,24; N, 5,16. Nalezeno: C, 70,44; H, 6,10; N, 5,30

10

Příklad 403

15 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(4-fluorfenyl)-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,2–1,47 (m, 4H), 2,7 (d, J = 12 Hz, 1H), 2,80 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,40–3,47 (m, 1H), 3,49–3,65 (m, 3H), 3,75 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,72–6,86 (m, 4H), 7,00–7,15 (m, 7H). MS (DCI) m/e 549 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₃N₂O₆F · 0,4 H₂O: C 66,99; H, 6,13; N, 5,04. Nalezeno: C, 66,99; H, 6,94; N, 4,99.

20

25

Příklad 404

trans,trans-1-(N-Butyl-N-(3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7,66 (1H, bs), 7,60 (1H, d, J = 3 Hz), 7,45 (2H, s), 7,15 (4H, m), 6,75 (5H, m), 3,96 (1H, d, J = 10 Hz), 3,78 (3H, s), 3,74 (1H, m), 3,59 (3H, m), 3,21 (1H, t, J = 9 Hz), 3,19 (1H, d, J = 16 Hz), 2,92 (1H, t, J = 9Hz), 2,70 (1H, d, J = 16 Hz), 2,29 (3H, s), 1,41 (2H, m), 1,24 (2H, m), 0,85 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI, NH₃) m/e 541 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₄N₂O · 1 H₂O: C, 71,21; H, 6,52; N 5,03. Nalezeno: C, 71,31; H, 6,30; N, 4,98.

35

Příklad 405

40

trans,trans-1-(N-Butyl-N-(3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-fluorfenyl)-4-(5-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (1H, bs), 7,60 (1H, d, J = 3 Hz), 7,45 (2H, m), 7,18 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 7 Hz), 6,93 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 3 Hz), 6,70 (2H, bd), 4,02 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,59 (3H, m), 3,29 (1H, m), 3,19 (m, 1H), 2,94 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,30 (3H, s), 1,45 (2H, m), 1,26 (2H, sext, J = 7 Hz), 0,84 (3H, t, J = 7 Hz). MS (DCI, NH₃) m/e 529 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₄N₂O₅ · 0,2 HOAc: C, 71,98; H, 6,30; N 5,18. Nalezeno: C, 71,68; H, 5,89; N, 5,25.

50

Příklad 406

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N,N-(di-(3-methylfenyl)-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,27 (s, 6H), 2,81 (dd, J = 8,1, 9,4 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 16,6 Hz, 1H), 3,47–3,60 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 3H), 6,95 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,06–7,24 (m, 6H). MS (DCI) m/e 579 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₅H₃₄N₂O₆ · 0,15 H₂O · 0,20 CH₃CO₂C₂H₅: C, 71,79; H, 6,04; N, 4,68. Nalezeno: C, 71,81; H, 5,79; N, 4,51.

10

Příklad 407

15

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-3-methylfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (2H, m), 7,40–7,10 (4H, m), 6,92 (2H, m), 6,72 (2H, d, J = 9), 6,63 (1H, m), 5,40 (1H, m), 4,55 (2H, t, J = 9), 4,30–4,10 (3H, m), 3,84 (3H, s), 3,82 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,21 (2H, t, J = 9), 3,10–2,90 (2H, m), 2,26 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,45 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 9). MS (CDI/NH₃) m/e 543 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₅ · 0,65 H₂O: C, 71,50; H, 7,15; N, 5,05. Nalezeno: C, 71,47; H, 6,96; N, 4,83.

25

Příklad 408

30

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-{2-(N-propyl-N-[2-(N,N-dimethylamino)]ethansulfonylamino)ethyl}pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevné látka. t.t 81–82 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,70 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,15–2,24 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,66–2,76 (m, 1H), 2,83–3,04 (m, 6H), 3,18–3,41 (m, 5H), 3,55–3,63 (m, 1H), 3,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,90 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 580 (M+H)⁺.

40

Příklad 409

trans,trans-1-(N,N-Dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-fluorfenyl)-4-(5-benzofuranyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (1H, bs), 7,80 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 3 Hz), 7,55 (1H, bd, J = 8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (2H, t, J = 8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 3 Hz), 5,53 (1H, bd, J = 11 Hz), 4,18 (2H, m), 3,91 (3H, m), 3,55 (1H, d, J = 16 Hz), 3,30 (3H, m), 3,12 (1H, dd, J = 10&9 Hz), 2,95 (1H, m), 1,51 (2H, m), 1,31 (4H, m), 1,12 (2H, m), 0,92 (3H, m), 0,83 (3H, t, J = 7 Hz), MS m/e (DCI, NH₃) 595 (M+H)⁺.

50

Příklad 410

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-butyl-N-3-methyl-fenyl)amino)karbonyl)methylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (2H, m), 7,20–7,00 (7H, m), 6,70 (2H, d, $J = 9$), 5,38 (1H, m), 4,55 (2H, t, $J = 9$), 4,05 (1H, m), 3,64 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,21 (2H, t, $J = 9$), 2,95 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,63 (2H, q, $J = 8$), 2,38 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,43 (2H, m), 1,30 (2H, m), 1,22 (3H, t, $J = 9$), 0,89 (3H, t, $J = 9$). MS (DCI/NH_3) m/e 541 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1,6 \text{ AcOH}$: C, 70,17; H, 7,34; N, 4,40. Nalezeno: C, 70,11; H 7,06; N, 4,80.

10

Příklad 411

15

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (2H, m), 7,28 (1H, bs), 7,18 (1H, dd, $J = 8,3$), 7,00 (2H, t, $J = 9$), 6,72 (1H, d, $J = 9$), 4,53 (2H, t, $J = 9$), 3,92 (1H, m), 3,65 (1H, m), 3,42 (3H, m), 3,19 (2H, t, $J = 9$), 3,15–2,90 (6H, m), 1,43 (3H, m), 1,25 (3H, m), 1,10 (2H, m), 0,90 (3H, t, $J = 8$), 0,83 (3H, t, $J = 8$), MS (DCI/NH_3) m/e 497 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 69,15; H, 7,54; N, 5,59. Nalezeno: C, 69,45; H, 7,60; N, 5,44.

20

25

Příklad 412

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3-methyl-fenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (1H, bs), 7,25–7,00 (5H, m), 6,91 (2H, m), 6,72 (3H, d, $J = 9$), 4,54 (2H, t, $J = 9$), 4,00 (1H, m), 3,60 (3H, m), 3,45 (1H, m), 3,19 (2H, t, $J = 9$), 3,11 (2H, m), 2,84 (1H, m), 2,67 (1H, bd, $J = 18$), 2,26 (3H, s), 1,42 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,88 (3H, t, $J = 8$). MS (DCI/NH_3) m/e 531 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 71,82; H, 6,69; N, 5,23, Nalezeno: C, 71,66; H, 6,55; N, 5,03.

35

Příklad 413

trans,trans-4-(Indan-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (3H, m), 7,18 (2H, m), 6,85 (2H, d, $J = 9$), 3,83 (1H, m), 3,9 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,50–3,20 (4H, m), 3,20–2,92 (4H, m), 2,87 (5H, m), 2,79 (1H, bd, $J = 15$), 2,06 (2H, m), 1,43 (2H, m), 1,27 (4H, m), 1,08 (2H, m), 0,88 (3H, t, $J = 8$), 0,82 (3H, t, $J = 8$), MS (DCI/NH_3) m/e 507 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 73,49; H, 8,36, N, 5,53. Nalezeno: C, 73,18; H, 8,29; N, 5,17.

45

50

Příklad 414

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-1-[(N-butyl-N-(3-methylfenyl)amino)-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,10–1,35 (m, 2H), 1,35–1,52 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,63 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,76 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3,06–3,20 (m, 2H), 3,42–3,53 (m, 1H), 3,50–3,64 (m, 3H), s, 3H), 3,86 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,66–6,82 (m, 4H), 7,20–7,22 (m, 6H), 7,30–7,40 (m, 1H).

10

Příklad 415

trans,trans-1-(N-Butyl-N-(3-chlorfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-fluorfenyl)-4-(5-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J = 8$ & 3 Hz), 7,30 (1H, dt, $J = 8$ & 2 Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,19 (2H, m), 7,00 (1H, bs), 6,94 (2H, t, $J = 8$ Hz), 6,83 (1H, bd, $J = 8$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 2$ & 1 Hz), 3,96 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,75 (1H, ddd, $J = 6, 5$ & 3 Hz), 3,59 (3H, m), 3,23 (1H, t, $J = 10$ Hz), 3,18 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,92 (1H, dd, $J = 10$ & 9 Hz), 2,69 (1H, d, $J = 16$ Hz), 1,41 (2H, m), 1,23 (2H, m), 0,87 (3H, t, $J = 7$ Hz). MS (DCI, NH_3), 549, 551 ($\text{M} + \text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}$: C, 67,82; H, 5,51; N, 5,10. Nalezeno: C, 67,43; H, 5,33; N, 4,78.

20

25

Příklad 416

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-propyl-N-(4-fenoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (rotamer) 7,40–7,20 (5H, m), 7,13 (2H, m), 6,98 (2H, m), 6,93–6,60 (7H, m), 5,93 (1H, d, $J = 2$), 5,88 (5,85) (1H, d, $J = 2$), 4,90 (4,50) (1H, d, $J = 15$), 4,10 (4,25) (1H, d, $J = 15$), 3,77 (3,73) (3H, s), 3,72 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,53–3,20 (3H, m), 3,15–2,75 (4H, m), 1,60–1,20 (2H, m), 0,83 (0,64) (3H, t, $J = 8$). MS (DCI/ NH_3) m/e 623 ($\text{M} + \text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 70,85; H, 6,19; N, 4,47. Nalezeno: C, 70,68; H, 6,10; N, 4,42.

35

Příklad 417

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-(2-pentyl)-N-(4-fluor-3-methylfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (1H, bs), 7,20–7,00 (5H, m), 6,87 (1H, m), 6,73 (2H, d, $J = 9$), 6,57 (1H, m), 4,81 (1H, m), 4,55 (2H, t, $J = 9$), 3,92 (1H, bd, $J = 11$), 3,60 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,18 (2H, t, $J = 9$), 3,17 (1H, m), 3,06 (1H, dd, $J = 15, 6$), 2,88 (1H, dd, $J = 11,9$), 2,61 (2H, q, $J = 8$), 2,59 (1H, m), 2,18 (3H, m), 1,40–1,10 (4H, m), 1,22 (3H, t, $J = 9$), 1,00–0,80 (6H, m). MS (DCI/ NH_3) m/e 573 ($\text{M} + \text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_4 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C 71,71; H, 7,31; N, 4,78. Nalezeno: C, 71,56; H, 7,33; N, 4,56.

45

50

Příklad 418

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-[2-pyrimidin-yl]amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propylamino)propyl]pyrrolidin-3-karboxylát, připravený postupy podle příkladu 61B (300 mg), byl spolu s 138 mg 2-brompyrimidinu a 150 mg diizopropylethylaminu zahříván po dobu 15 h na 95 °C ve 2 ml acetonitrilu. Vzniklý *trans-trans* ethylesterový meziprodukt byl izolován chromatografií na silikagelu s elucí směsí 5-10% EtOAc v CH₂Cl₂ a hydrolyzován s použitím NaOH v ethanolu/vodě a poskytl 95 mg titulní sloučeniny. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,50 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,15–2,30 (m, 1H), 2,75–2,97 (m, 3H), 3,40–3,55 (m, 4H), 3,60–3,70 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,34 (t, J = 4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,75–6,82 (m, 1H), 6,78 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 4 Hz, 2H).

10

15

Příklad 419

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(3-butyl-2-chlor-hept-2-en-1-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 6,7 Hz, 3H), 1,19–1,39 (m, 8H), 2,05–2,09 (m, 2H), 2,17–2,23 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 6,6, 9,2 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,32–3,37 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,91 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H). MS (DCI) m/e 528 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₈ClNO₅ · 0,25 H₂O. C, 67,66; H, 7,29; N, 2,63. Nalezeno: C, 67,62; H, 7,18; N, 2,40.

25

30

Příklad 420

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(2-pentyl)-N-(4-fluor-3-methoxyfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (1H, bs), 7,15 (3H, m), 6,90 (1H, m), 6,77 (2H, dd, J = 9, 3), 6,71 (2H, d, J = 9), 6,56 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,53 (2H, t, J = 9), 3,92 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,19 (2H, t, J = 9), 3,18 (1H, m), 3,03 (1H, dd, J = 15, 6), 2,85 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,18 (3H, m), 1,40–1,05 (4H, m), 1,00–0,80 (6H, m). MS (DCI/NH₃) m/e 575 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₄H₃₉FN₂O₅ · 0,35 H₂O. C, 70,29; H, 6,89; N, 4,82. Nalezeno: C, 70,37; H, 6,92; N, 4,30.

40

Příklad 421

45

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3-chlor-fenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (1H, d, J = 3), 7,25–7,05 (5H, m), 6,98 (1H, bs), 6,80 (2H, m), 6,72 (2H, d, J = 9), 4,53 (2H, t, J = 9), 3,85 (1H, d, J = 10), 3,79 (3H, s), 3,58 (3H, m), 3,42 (1H, dd, J = 10, 6), 3,18 (4H, m), 2,87 (1H, m), 2,66 (1H, m), 1,40 (2H, m), 1,25 (2H, m), 0,86 (3H, t, J = 9). MS (DCI/NH₃) m/e 563 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₅ClN₂O₅ · 0,25 H₂O. C, 67,72; H, 6,30; N, 4,94. Nalezeno: C, 67,72; H, 6,21; N, 4,55.

50

Příklad 422

5 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(5-ethylfuran-2-yl)-1-(((N,N-dibutylamino)-
karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
δ 7,77 (1H, bs), 7,11 (1H, d, J = 3), 7,02 (1H, dd, J = 9, 3), 6,82 (1H, d, J = 9), 6,52 (1H, d, J = 4),
6,08 (1H, d, J = 4), 5,98 (2H, s), 5,80 (1H, d, J = 6), 4,70 (1H, bd, J = 15), 4,37 (2H, m), 3,70
10 (2H, m), 3,39 (2H, m), 3,20 (1H, m), 3,10–2,82 (2H, m), 2,76 (2H, q, J = 8), 1,45 (2H, m), 1,32
(3H, t, J = 9), 1,30–1,10 (6H, m), 0,87 (3H, t, J = 9), 0,85 (3H, t, J = 9), MS (DCI/NH₃) m/e 499
(M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₈N₃N₂O₆ · 1,75 HCl: C, 59,80; H, 7,12; N, 4,98. Nalezeno:
C 59,51; H, 6,96; N, 4,88.

15

Příklad 423

20 *trans,trans*-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(((N-(2-pentyl)-N-(4-fluor-
3-methylfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
δ 7,30–7,10 (4H, m), 6,92 (3H, m), 6,73 (2H, d, J = 9), 6,59 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,53 (2H, t,
J = 9), 4,00 (1H, bd, J = 10), 3,62 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,21 (2H, t, J = 9), 3,02
25 (1H, dd, J = 15,6), 3,85 (1H, t, J = 10), 2,58 (1H, bd, J = 18), 2,20 (3H, bs), 1,40–1,30 (3H, m),
1,15 (1H, m), 1,00–0,80 (6H, m). MS (DCI/NH₃) m/e 563 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro
C₃₃H₃₆F₂N₂O₄: C, 70,44; H, 6,45; N, 4,98. Nalezeno: C, 70,06; H, 6,47; N, 4,71.

Příklad 424

30 *trans,trans*-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3-chlorfenyl)-
amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
35 δ 7,30 (2H, m), 7,25–7,10 (4H, m), 6,95 (3H, m), 6,82 (1H, bd, J = 9), 6,73 (1H, d, J = 9), 4,55
(2H, m), t, J = 9), 3,92 (1H, bd, J = 11), 3,60 (3H, m), 3,43 (1H, dd, J = 9,6), 3,21 (2H, t, J = 9),
3,16 (2H, m), 2,87 (1H, m), 2,69 (1H, m), 1,42 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 9).
MS (DCI/NH₃) m/e 551 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₂ClFN₂O₄ · 0,25 H₂O: C 67,02;
H, 5,90; N, 5,04. Nalezeno: C 66,98; H, 5,71; N, 4,76.

40

Příklad 425

45 *trans,trans*-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3-chlor-
fenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
50 δ 7,30 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 9), 7,15 (2H, m), 7,09 (4H, bs), 6,96 (1H, bs), 6,80 (1H, bd, J =
9), 6,73 (1H, d, J = 9), 4,54 (2H, t, J = 9), 3,89 (1H, db, J = 11), 3,60 (3H, m), 3,42 (1H, m), 3,22
(2H, t, J = 9), 3,18 (2H, m), 2,92 (1H, m), 2,72 (1H, m), 2,62 (2H, q, J = 8), 1,41 (2H, m), 1,26
(2H, m), 1,23 (3H, t, J = 9), 0,87 (3H, t, J = 9), MS (DCI/NH₃) m/e 561 (M+H⁺). Analýza: vypoč-
teno pro C₃₃H₃₇ClN₂O₄ · 0,25 H₂O: C, 70,08; H, 6,68; N, 4,95. Nalezeno: C 70,13; H, 6,59; N,
4,65.

55

Příklad 426

trans,trans-1-(*N*-Butyl-*N*-(3-chlorfenyl)karboxyamidomethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (1H, bs), 7,60 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,42 (1H, dd, $J = 8\&3$ Hz), 7,29 (1H, dt, $J = 8\&3$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,14 (2H, m), 6,99 (1H, bs), 6,76 (4H, m), 3,88 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,75 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3$ Hz), 3,59 (2H, m), 3,53 (1H, dd, $J = 10\&3$ Hz), 3,22 (1H, t, $J = 9$ Hz), 3,19 (1H, m), 2,96 (1H, m), 2,70 (1H, d, $J = 16$ Hz), 1,42 (2H, m), 1,26 (2H, m), 0,87 (3H, t, $J = 7$ Hz). MS (DCI , NH_3) m/e 563, 561 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$. C, 67,42; H, 6,01; n, 4,91. Nalezeno: C 67,45; H, 5,82; N, 4,68.

15 Příklad 427

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((*N*-cyklohexyl-*N*-butyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (rotamer) δ 0,78 (0,86) (t, 3H, $J = 7$ Hz), 0,90–1,90 (obal, 14H), 2,69 (2,80) (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6,86 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 7,34 (m, 2H). MS (DCI/NH_3) m/e 537 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$: C, 67,13; H, 7,63; N, 5,05. Nalezeno: C, 67,09; H, 7,34; N, 4,92.

25

Příklad 428

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((*N*-(3-methylfenyl)-*N*-butyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,22 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,25 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,6 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 2,68 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 2,86 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 3,19 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,44 (dd, 1H, $J = 3$ Hz, 10 Hz), 3,59 (m, 3H), 3,94 (d, 1H, 9 Hz), 5,92 (s, 2H), 6,75 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H, $J = 2$ Hz, 8 Hz), 7,08 (m, 6H), 1,17 (t, 1H, $J = 8$ Hz). MS (DCI/NH_3) m/e 543 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,60 \text{H}_2\text{O}$: C, 71,61; H, 7,14; N, 5,06. Nalezeno: C, 71,57; H, 6,80; N, 4,87.

40

Příklad 429

trans,trans-4-(Benzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((*N*-(3-methylfenyl)-*N*-butylamino)-karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,30 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,31 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,73 (q, 2H, $J = 7$ Hz), 3,15 (d, 2H, $J = 17$ Hz), 3,61 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3,82 (m, 2H), 4,00 (t, 1H, 12 Hz), 4,26 (m, 2H), 5,53 (br d, 1H), 6,54 (br s, 2H), 6,76 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,14 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,48 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,73 (s, 1H). HRMS. vypočteno pro $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$). 539,2910. Nalezeno: 539,2891

50

Příklad 430

trans,trans-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-(3-methylfenyl)-N-butyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,24 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,61 (q, 2H, J = 7 Hz), 2,67 (d, 1H, J = 14 Hz), 2,86 (t, 1H, J = 8 Hz), 3,18 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,41 (dd, 1H, J = 4,10 Hz), 3,59 (m, 3H), 3,39 (d, 1H, J = 10 Hz), 4,25 (m, 4H), 6,74 (br s, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,99 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,07 (m, 5H), 7,17 (t, 1H, J = 8 Hz). MS (CDI/NH₃) m/e 557 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₄H₄₀N₂O₅ · 0,40 H₂O: C, 72,42; H, 7,29; N, 4,97. Nalezeno: C, 72,49; H, 7,16; N, 4,62.

10

15 Příklad 431

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-2-mesitylsulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena tituló sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 80–82 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,69 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,37 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,09–2,17 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,53 (s, 6H), 2,54–2,64 (m, 1H), 2,73–2,86 (m, 2H), 3,02 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 3,13–3,28 (m, 3H)), 3,44–3,53 (m, 1H), 3,57 (d, J = 9 Hz), 1H), 3,89 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2H, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 9,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 627 (M+H)⁺.

25

Příklad 432

30

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-1-[(N-butyl-N-(3-chlorfenyl)amino)-karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,18–1,32 (m, 2H), 1,35–1,48 (m, 2H), 2,64 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,08–3,18 (m, 2H), 3,42–3,48 (m, 1H), 3,53–3,64 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,80 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,73–6,85 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,04–7,40 (m, 7H).

35

40 Příklad 433

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-propyl-N-(3-chlorpropansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,80 (t, 3H, J = 7), 1,47 (bd hex, 2H, J = 8), 2,15 (pen, 2H, J = 7), 2,32 (m, 1H), 2,7–3,2 (m, 9H), 3,46 (dd, 1H, J = 4, 10), 3,57 (m, 1H), 3,64 (t, 2H, J = 6), 3,67 (d, 1H, J = 9), 3,86 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8), 6,84 (dd, 1H, J = 2, 8), 6,96 (d, 1H, J = 2), 7,06 (t, 1H, J = 9), 7,12 (m, 2H). MS (CDI/NH₃) m/e 585 (M+H; ³⁵Cl)⁺; 587 (M+H; ³⁷Cl)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₄N₂O₇ClFS: C, 55,43; H, 5,86; N, 4,79. Nalezeno: C 55,65; H, 5,81; N, 4,70.

50

Příklad 434

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-izobutyl-N-(3-chlorpropansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, δ 0,79 (d, 3H, J = 7), 0,84 (d, 3H, J = 7), 1,68 (hept. 1H, J = 7), 2,18 (pen 2H, J = 7), 2,8–3,4 (m, 10H), 3,5–3,8 (m, 3H), 3,65 (t, 2H, J = 6), 3,90 (s, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 8), 6,87 (dd, 1H, J = 2,8), 6,99 (d, 1H, J = 2), 7,13 (t, 1H, J = 9), 7,27 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 599 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₇ClFS . 0,3 TFA: C, 54,24; H, 5,78; N, 4,42. Nalezeno: C, 54,19; H, 5,71; N, 4,01.

Příklad 435

15 *trans,trans*-2-Propoxymethyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,87–0,98 (m, 9H), 1,21–1,39 (m, 4H), 1,43–1,57 (m, 4H), 1,58–1,70 (m, 2H), 3,13–3,29 (m, 4H), 3,34–3,43 (m, 3H), 3,45–3,55 (m, 3H), 3,69 (dd, J = 10,2, 4,5 Hz, 1H), 3,80–4,20 (m, 4H), 5,93 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 477 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₄₀N₂O₆ . 0,50 TFA: C, 60,77; H, 7,65; N, 5,25. Nalezeno: C, 60,73; H, 7,74; N, 5,22.

Příklad 436

30 *trans,trans*-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methylbutansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 65–67 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 5 Hz, 6H), 1,46 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,56–1,64 (m, 3H), 2,24–2,33 (m, 1H), 2,68–2,93 (m, 5H), 2,98–3,12 (m, 2H), 3,15–3,35 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,52–3,58 (1H), 3,65 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 579 (M+H)⁺.

Příklad 437

45 *trans,trans*-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(n-pentansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 9 Hz, 3H), 1,25–1,35 (m, 4H), 1,44 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,67–1,78 (m, 2H), 2,22–2,34 (m, 1H), 2,30–2,95 (m, 5H), 2,95–3,10 (m, 2H), 3,15–3,33 (m, 2H), 3,45 (dd, J = 3 Hz, 9H, 1H), 3,47–3,56 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,92 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 12 Hz, 1H).

Příklad 438

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxyethansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsánymi v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 63–64 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ 0,82 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,45 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,24–2,33 (m, 1H), 2,70–2,82 (m, 1H), 2,85–3,09 (m, 5H), 3,14–3,28 (m, 4H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,52–3,58 (m, 1H), 3,65 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,92–3,98 (m, 3H), 5,94 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 685 (M+H)⁺.

10

15 Příklad 439

trans,trans-2-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*n*-pentansulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsánymi v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,23–1,36 (m, 4H), 1,45 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,65–1,78 (m, 2H), 2,20–2,30 (m, 1H), 2,30–2,95 (m, 5H), 2,95–3,10 (m, 2H), 3,15–3,35 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 3 Hz, 9H, 1H), 3,46–3,56 (m, 1H), 3,59 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,24 (s, 4H), 5,95 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2 Hz, 8H, 1H), 6,95 (d, J = 2 Hz, 1H).

25

Příklad 440

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(4-methoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsánymi v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (rotamer) 7,32 (1H, d, J = 10), 7,22 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 9), 7,03 (6,98) (1H, d, J = 3), 6,90–6,80 (4H, m), 6,79 (2H, d, J = 9), 6,77 (1H, t, J = 8), 5,85 (2H, s), 4,92 (4,10) (1H, d, J = 15), 4,42 (4,22) (1H, d, J = 15), 3,81 (1H, m), 3,79 (3,78) (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,62 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,30–2,70 (5H, m), 1,42 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,01 (1H, m), 0,83 (0,75) (3H, t, J = 8). MS (DCI/NH₃) m/e 575 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₇ · 0,5 H₂O: C, 67,91; H, 6,73; N, 4,80. Nalezeno: C, 68,78; H, 6,44; N, 4,55.

35

40

Příklad 441

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-izobutyl-N-pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsánymi v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,76 (d, 3H, J = 7), 0,84 (d, 3H, J = 7), 0,92 (t, 3H, J = 7), 1,36 (m, 4H), 1,70 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 3,1–3,8 (m, 7H), 3,84 (d, 2H, J = 8), 3,91 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 6,80 (d, 1H, J = 8), 6,88 (dd, 1H, J = 2, 8), 7,00 (dd, 1H, J = 2), 7,19 (t, 1H, J = 9), 7,35 (m, 2H), MS (CDI/NH₃) m/e 593 (M+H)⁺. Analýza vypočteno pro C₃₀H₄₁N₂O₇F · 0,5 TFA: C, 57,31; H, 6,44; N, 4,31. Nalezeno: C, 57,08; H, 6,15; N, 3,95.

50

Příklad 442

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-fluorfenyl-amino)karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10–1,30 (m, 4H), 2,70–2,90 (m, 2H), 3,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,40–3,90 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80–7,20 (m, 9H), 7,40 (m, 1H), MS (DCI) m/e 549 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₃N₂O₆F. 0,8 H₂O: C, 66,13; H, 6,19; N, 4,98. Nalezeno: C, 66,21; N, 5,83; N, 4,84.

10

Příklad 443

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-chlorfenylamino)-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,50 (m, 4H), 2,65–2,85 (m, 2H), 3,05–3,85 (m, 7H), 5,93 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8 Hz, 1H), 6,90–7,10 (m, 4H), 7,10–7,25 (m, 3H), 7,33–7,5 (m, 2H), MS (DCI) m/e 553 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₀N₂O₅FCl: C, 65,16; H, 5,47; N, 5,07. Nalezeno: C, 65,37; H, 5,41; N, 4,98

20

25 Příklad 444

trans,trans-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy opsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ rotamer 7,33 (1H, d, J = 10), 7,23 (1H, m), 7,03 (6,97) (1H, d, J = 3), 6,90–6,60 (6H, m), 6,47 (m, 1H), 5,93 (2H, m), 4,83 (4,09), 1H, d, J = 15), 4,45 (4,22) (1H, d, J = 15), 3,83 (3,86) (3H, s), 3,79 (1H, m), 3,77 (3,76), (3H, s), 3,75 (3,65) (3H, s), 3,60 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,28 (1H, m), 3,20–2,70 (4H, m), 1,43 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,02 (1H, m), 0,84 (0,77) (3H, t, J = 8), MS (DCI/NH₃) m/e 605 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₄H₄₀N₂O₈: C, 67,53; H, 6,67; N, 4,63. Nalezeno: C, 67,28; H, 6,63; N, 4,38.

35

Příklad 445

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(2-methoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (rotamer) 7,33 (1H, d, J = 10), 7,11 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,3), 6,90–6,60 (7H, m), 5,93 (2H, m), 4,83 (4,15), (1H, d, J = 15), 4,47 (4,30) (1H, d, J = 15), 3,81 (1H, m), 3,78 (3,73) (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,20–2,70 (4H, m), 1,42 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,01 (1H, m), 0,83 (0,77) (3H, t, J = 8). MS (DCI/NH₃) m/e 575 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₇: C 68,97; H, 6,66; N, 4,87. Nalezeno: C, 68,70; H, 6,56; N, 4,61.

45

50

Příklad 446

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3-methoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (rotamer), 7,31 (1H, d, J = 10), 7,13 (1H, d, J = 9), 7,16 (1H, dt, J = 8, 3), 7,03 (1H, dd, J = 10,2), 6,90–6,60 (6H, m), 6,50 (1H, m), 5,94 (2H, m), 4,82 (4,19) (1H, d, J = 15), 4,50 (4,23) (1H, d, J = 15), 3,78 (3, 76) (3H, s), 3,77 (1H, m), 3,75 (3,67) (3H, s), 3,59 (1H, m), 3,57–3,35 (2H, m), 3,25 (1H, m), 3,20–2,70 (4H, m), 1,43 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,02 (1H, m), 0,84 (0,77) (3H, t, J = 8). MS (DCI/NH₃) m/e 575 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₇: C, 68,97; H, 6,66; N, 4,87. Nalezeno: C 68,72; H, 6,55; N, 4,60.

10

15 Příklad 447

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-(2-methoxyethyl)-N-(3-chlorpropansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2,15 (pen, 2H, J = 7), 2,33 (m, 1H), 2,81 (m, 2H); 2,93 (t, 1H, J = 9); 3,1–3,6 (m, 10H), 3,24 (s, 3H); 3,65 (t, 2H, J = 6), 3,70 (d, 1H, J = 9), 3,87 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8), 6,84 (dd, 1H, J = 2, 8), 6,97 (d, 1H, J = 2), 7,07 (t, 1H, J = 9), 7,17 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 601 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₄N₂O₈ClFS: C, 53,95; H, 5,70; N, 4,66. Nalezeno: C, 53,65; H, 5,49; N, 4,26.

25

Příklad 448

30 *trans,trans*-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-N-(2-methoxyethyl)-N-pentansulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina.

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,93 (m, 3H), 1,34 (m, 4H), 1,69 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,75–3,1 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 3,3–3,6 (m, 6H), 3,70 (d, 1H, J = 9), 3,86 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, 1H, J = 8), 6,84 (dd, 1H, J = 2, 8), 6,97 (d, 1H, J = 2), 7,07 (t, 1H, J = 9), 7,18 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 595 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₉N₂O₈FS: C, 58,57; H, 6,61; N, 4,71. Nalezeno: C, 58,21; H, 6,29; N, 4,29.

35

40 Příklad 449

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-4-heptyl)-N-(4-fluor-3-methylfenylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,89 (m, 6H), 1,18–1,36 (m, 8H), 2,15 (bs, 1,5 (CH₃ rotamer)), 2,28 (bs, 1,5 (CH₃ rotamer)), 2,64 (t, J = 14,9 Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,07–3,29 (m, 2H), 3,32–3,41 (m, 1H), 3,53–3,60 (m, 1H), 3,70–3,79 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 5,92 (m, 2H), 6,69–6,90 (m, 6H), 6,93–7,07 (m, 4H). MS (DCI) m/e 605 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₅H₄₁N₂O₆: C, 69,52; H, 6,83; N, 4,63. Nalezeno: C, 69,31; H, 6,78; N, 4,35.

50

Příklad 450

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-(5-nonyl)-N-(4-fluor-3-methoxyfenyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,81–0,90 (m, 6H), 1,30 (m, 12H), 2,14 (s, 1,5 (CH_3 rotamer)), 2,30 (s, 1,5 (CH_3 rotamer)), 2,60 (t, $J = 14,8$ Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,09–3,24 (m, 2H), 3,33–3,42 (m, 1H), 3,50–3,55 (m, 1H), 3,65–3,77 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,64 (m, 1H), 5,93 (m, 2H), 6,70–6,84 (m, 5H), 6,91–7,13 (m, 5H), MS (DCI) m/e 633 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_6$: C, 70,23; H, 7,17; N, 4,43. Nalezeno: C, 70,14, H, 7,13; N, 4,19.

10

Příklad 451

15

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-(5-nonylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,84 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,15–1,55 (m, 12H), 2,88 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,26 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 3,36 (dd, $J = 4,4, 9,8$ Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,93 (m, 2H), 6,77 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 1,7, 8,1$ Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,39 (m, 2H). MS (DCI) m/e 525 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,35 \text{H}_2\text{O}$: C, 67,86; H, 7,73; N, 5,28. Nalezeno: C, 67,87; H, 7,63; N, 5,11.

25

Příklad 452

30

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-butyl-N-(2-fluorfenyl)-amino)karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (dt, $J = 7$ Hz, 3H), 1,15–1,32 (m, 4H), 3,77 (d, $J = 2$ Hz, 3H), 2,65–5,92 (m, 9H), 5,93 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 6,70–6,90 (m, 4H), 7,00–7,45 (m, 7H). MS (DCI) m/e 549 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,4 \text{H}_2\text{O}$: C, 66,99; H, 6,13; N, 5,04. Nalezeno: C, 67,01; H, 6,23; N, 4,68.

35

Příklad 453

40

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2-benzothiazolyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Titulní sloučenina byla připravena způsobem podle příkladu 418, přičemž 2-brompyrimidin byl nahrazen 2-chlorbenzothiazolem. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1,59 (sextet, $J = 7$ Hz, 2H), 2,25–2,37 (m, 1H), 2,85–2,97 (m, 3H), 3,28–3,36 (m, 2H), 3,50–3,58 (m, 3H), 3,60–3,65 (m, 1H), 3,67 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,87 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 2$ Hz, 9 Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,22 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7$ Hz, 1H).

50

Příklad 454

trans,trans-2-(2-Ethoxyethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24–1,38 (m, 5H), 1,45–1,60 (m, 4H), 2,03–2,12 (m, 2H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,07–3,34 (m, 6H), 3,43–3,52 (m, 3H), 3,59–3,74 (m, 3H), 3,80–4,01 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,2 Hz, 1H, Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 477 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₆H₄₀N₂O₆ · 0,4 TFA: C, 61,64; H, 7,80; N, 5,36. Nalezeno: C, 61,63; H, 7,84; N, 5,29.

10

15 Příklad 455

trans,trans-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2-morfolin-4-ylethyl)sulfonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Ethyl 2-(4-methoxy-3-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-[2-vinylsulfonyl]amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, připravená postupy podle příkladu 125, byla podrobena reakci s morfolinem po dobu 4 h při teplotě místnosti. Chromatografií na silikagelu s elucí EtOAc byl získán 65% výtěžek ethylesterového meziproductu, který byl hydrolyzován na titulóvní sloučeninu pomocí NaOH v ethanolu/vodě. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,46 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,43–2,52 (m, 4H), 2,70–2,92 (m, 5H), 2,97–3,33 (m, 6H), 3,60 (dd, J = 3 Hz, 9H, 1H), 3,51–3,59 (m, 1H), 3,62–3,70 (m, 5H), 3,88 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H).

25

30

Příklad 456

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-((2,2,2-trifluoroethoxyethan)sulfonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulóvní sloučenina a izolována jako bílá pevná látka. t.t. 95–96 °C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,80 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,35–1,48 (m, 2H), 3,07 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 3,23–3,55 (m, 8H), 3,80–3,87 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,94–4,02 (m, 4H), 4,66 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 2 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 635 (M+H)⁺.

40

Příklad 457

45

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-methoxyfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) d 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,50 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,65–2,80 (m, 2H), 3,19 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,35–3,65 (m, 4H), 3,79 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,80–6,90 (m, 3H), 6,91–7,09 (m, 3H), 7,10–7,35 (m, 4H). MS (DCI) m/e 533 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₃N₂O₃F: C, 69,91; H, 6,25; N, 5,26. Nalezeno: C, 69,56; H, 6,26; N, 5,23.

50

Příklad 458

5 *trans,trans*-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-(2-methoxyethyl)-N-(butansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,94 (m, 3H), 1,23 (hex, 2H, J = 8), 1,69 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,3-3,5 (m, 10H), 3,77 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,81 (d, 1H, J = 8), 6,88 (dd, 1H, J = 2,8), 6,99 (d, 1H, J = 2), 7,22 (t, 1H, J = 9), 7,38 (m, 2H). MS (APCI) m/e 581 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₇N₂O₈FS . 1,1 TFA: C, 51,37; H, 5,44; N, 3,97. Nalezeno: C, 51,27; H, 5,35; N, 4,11.

15 Příklad 459

trans,trans-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(2-methylpropan磺onyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsanými v příkladu 66 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako bílá pevné látka. t.t 77-78 °C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6 Hz, 6H), 1,45 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,20 (septet, J = 6 Hz, 1H), 2,26-2,36 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,15-3,35 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 3 Hz, J = 9 Hz, 1H), 3,53-3,62 (m, 1H), 3,66 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 2 Hz, J = 8 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2 Hz, J = 12 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 565 (M+H)⁺.

Příklad 460

30 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(4-nitrobenzyl)-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (rotamer), 8,11 (2H, m), 7,32 (3H, dd, J = 9,2), 7,16 (7,07) (1H, bd, J = 10), 6,98 (6,94) (1H, d, J = 2), 6,85 (2H, d, J = 9), 6,83-6,70 (2H, m), 5,99 (5,97), (2H, d, J = 2), 5,02 (4,18) (1H, d, J = 15), 4,63 (4,38) (1H, d, J = 15), 3,79 (3,77), (3H, s), 3,72 (1H, d, J = 10), 3,61 (1H, m), 3,84 (1H, bd, J = 15), 3,43-3,20 (2H, m), 3,06 (2H, m), 2,90 (1H, m), 3,79 (1H, bd, J = 14), 1,43 (1H, m), 1,23 (2H, m), 1,02 (1H, m), 0,84 (0,78), (3H, t, J = 8). MS (DCI/NH₃) m/e 590 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₅N₃O₈: C, 65,18; H, 5,98; N, 7,13. Nalezeno: C, 65,89; H, 5,85; N, 6,85.

Příklad 461

45 *trans,trans*-2-(4-Ethylfenyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,78 (t, 3H, J = 7), 0,87 (t, 3H, J = 7), 1,02 (hex, 2H, J = 7), 1,22 (t, 3H, J = 7), 1,27 (m, 2H), 1,45 (m, 2H, J = 7), 2,63 (q, 2H, J = 7), 2,77 (d, 1H, J = 14), 2,94 (dd, 1H, J = 7, 9), 3,05 (m, 3H), 3,3-3,5 (m, 3H), 3,44 (d, 1H, J = 14), 3,66 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, J = 10), 7,20 (td, 2H, J = 1,8), 7,22 (m, 2H), 7,32 (td, 2H, J = 1,8), 7,43 (ddd, 1H, J = 2,8,12). MS (DCI/NH₃) m/e 501 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₈N₂O₃F₂ . 0,6 H₂O: C, 68,11; H, 7,73; N, 5,48. Nalezeno: C, 68,03; H, 7,53; N, 5,37.

Příklad 462

5 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(4-fluor-3-methoxyfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,50 (m, 4H), 2,21 (d, J = 2 Hz, 3H), 2,64 (d, J = 14 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 10 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,35–3,70 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,70–6,92 (m, 6H), 6,96–7,10 (m, 4H). MS (DCl) m/e 563 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₅N₂O₆F · 0,5 H₂O · C, 67,24; H, 6,35; N, 4,90. Nalezeno: C, 67,16; H, 6,06; N, 4,81.

15

Příklad 463

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-((3-izopropyl)-fenyl)amino)karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, 3H), 1,17 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,20–1,50 (m, 4H), 2,63 (d, J = 15 Hz, 1H), 2,75 (t, J = 7 Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,00 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,25 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,40–3,70 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,65–6,80 (m, 3H), 6,71 (dt, J = 7 Hz, 3H), 7,07 (m, 3H), 7,20–7,35 (m, 2H). MS (DCl) m/e 573 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₄H₄₀N₂O₆ · 0,15 H₃PO₄: C, 69,52; H, 6,94; N, 4,77. Nalezeno: C, 63,31; H, 6,72; N, 4,43.

25

Příklad 464

30

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-ethylfenyl)-aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (m, J = 7 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,47 (m, 4H), 2,50 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,70–2,85 (m, 2H), 3,13 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,20–4,5 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80–6,90 (m, 5H), 7,02–7,13 (m, 3H), 7,15–7,25 (m, 2H). MS (DCl) m/e 559 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₆ · 0,3 H₂O: C, 70,27; H, 6,90; N, 4,97. Nalezeno: C, 70,31; H, 6,63; N, 4,60.

40

Příklad 465

45 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-(3-chlorfenyl)-N-butyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,28 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 2,63 (q, 2H, J = 7 Hz), 2,67 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,60 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,93 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,75 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,84 (m, 3H), 6,95 (br s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,10 (br s, 3H), 7,25 (m, 2H). MS (APCl) m/e 563 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₅N₂O₅Cl · 0,80 H₃PO₄: C, 59,92; H, 5,88; N, 4,37. Nalezeno: C, 59,90; H, 5,83; N, 4,07.

50

Příklad 466

trans,trans-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-(3-chlorfenyl)-N-butyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,64 (q, 2H, J = 7 Hz), 2,70 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,57 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 2 Hz), 6,95 (m, 2H), 7,07 (br s, 3H), 7,22 (m, 3H). MS (APCI) m/e 577. (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₇N₂O₅Cl · 0,85 H₂O: C, 66,90; H, 6,58; N, 4,73. Nalezeno: C, 66,92; N, 6,25; N, 4,36.

10

Příklad 467

15

trans,trans-4-(Benzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-(3-chlorfenyl)-N-butylamino)-karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,26 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,30 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,60 (q, 2H, J = 7 Hz), 2,72 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,90 (br d, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 1 Hz), 6,80 (br d, 1H), 6,95 (br s, 1H), 7,08 (m, 4H), 7,20 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,28 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,58 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,63 (s, 1H). MS (APCI) m/e 559 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₅N₂O₄Cl · 0,45 H₂O: C, 69,88; H, 6,38; N, 4,94. Nalezeno: C, 69,83; H, 6,04; N, 4,87.

25

Příklad 468

30

trans,trans-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-fenylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Ethyl-2-(4-methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(bromethyl)-pyrrolidin-3-karboxylát, připravený postupy podle příkladu 61A (300 mg), byl podroben reakci s N-butylanilinem (190 mg) v 1 ml dioxanu s obsahem 130 mg diizopropylethylaminu za vzniku ethylesteru. Ester byl hydrolyzován pomocí hydroxidu sodného a poskytl 148 mg tituló sloučeniny jako bílý prášek. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (t, J = 9 Hz, 3H), 1,28 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 1,46 (kvintet, J = 7 Hz, 2H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 2H), 3,30-3,44 (m, 3H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,62 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,51 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,55-6,62 (m, 2H), 6,69 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,02-7,15 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H).

40

Příklad 469

45

trans,trans-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena tituló sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,05 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,23 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,28 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 2,64 (q, 2H, J = 7 Hz), 2,78 (m, 1H), 2,9-3,2 (obal, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,40 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,25 (s, 4H), 6,80 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,90 (m, 1H), 6,98 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,30 (m, 2H), MS (APCI) m/e 523 (M+H)⁺. Analýza:

vypočteno pro $C_{31}H_{42}N_2O_5 \cdot 1,1 \text{ HOAc}$: C, 67,73; H, 7,94; N, 4,76. Nalezeno: C, 67,81; H, 7,55; N, 4,48.

5 Příklad 470

trans,trans-4-(1,4-Benzodioxol-6-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-butyl-N-(3-methoxyfenyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 10 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,80 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,19 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,33 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,42–3,61 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,22 (m, 4H), 6,75–6,86 (Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 10,2$ Hz), 1H), 7,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), MS (DCI) m/e 559 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $C_{33}H_{38}N_2O_6 \cdot 0,4 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$: C, 69,97; H, 6,99; N, 4,72. Nalezeno: C, 0,06; H, 6,66; N, 4,48.
- 15

Příklad 471

- 20 *trans,trans*-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-butyl-N-(3-chlorfenyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 2,78 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 3,34–3,43 (m, 2H), 3,48–3,62 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,22 (m, 4H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,81–6,86 (m, 3H), 6,93–7,09 (m, 5H), 7,33–7,38 (m, 2H). MS (DCI) m/e 579 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $C_{32}H_{35}ClN_2O_6 \cdot 1,1 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 0,15 \text{ H}_3\text{PO}_4$. C, 63,30; H, 6,46; N, 4,06. Nalezeno: C, 63,54; H, 6,09; N, 3,98.

25

30

Příklad 472

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(4-pyridylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 35 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2,84 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,88 (d, $J = 9,6, 7,3$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 3,3, 9,6$ Hz, 1H), 3,21 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 5,92 (m, 2H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H). MS (DCI) m/e 433 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $C_{25}H_{24}N_2O_5 \cdot 0,3 \text{ CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$: C, 68,57; H, 5,80; N, 6,10. Nalezeno: C, 68,68; H, 5,60; N, 5,81.
- 40

Příklad 473

45

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-butyl)-N-(3-*tert*-butyl-fenylamino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 50 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,26–1,45 (m, 4H), 2,74 (dd, $J = 15,1$ Hz), 1H), 2,84 (m, 1H), 3,13 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,50–3,66 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,79–6,85 (m, 4H), 6,86–6,90 (m, 1H), 6,99 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), MS (DCI) m/e 587 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: vypočteno pro $C_{35}H_{42}N_2O_6$: C, 71,65; H, 7,22; N, 4,77. Nalezeno: C, 71,56; H, 7,33; N, 4,69.
- 55

Příklad 474

5 *trans,trans*-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-butyl-N-(3-*n*-butylfenyl-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23–1,59 (m, 8H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 15,3 Hz, 1H) 2,80 (dd, J = 8,5, 9,5 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 4,9, 9,7 Hz, 1H), 3,52–3,64 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79–6,87 (m, 4H), 7,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, 7,8H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H). MS (DCI) m/e 587 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₅H₄₂N₂O₆: C, 71,65; H, 7,22; N, 4,77. Nalezeno: C, 71,33; H, 7,28; N, 4,74.

15

Příklad 475

20 *trans,trans*-4-(3,4-Difluorfenyl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(N-(*n*-butyl)-N-(3-methylfenyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,87 (t, 3H, J = 7), 1,19 (t, 3H, J = 7), 1,28 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,60 (q, 2H, J = 7), 2,66 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,21 (d, 1H, J = 15), 3,42 (dd, 1H, J = 4,9), 3,58 (m, 3H), 3,71 (d, 1H, J = 9), 6,80 (s, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,18 (m, 4H), 7,45 (m, 1H). MS (APCI) m/e 535 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₆N₂O₃F₂. 1,3 HOAc: C, 67,83; H, 6,78; N, 4,57. Nalezeno: C, 67,83; H, 6,46; N, 4,70.

25

30 Příklad 476

trans,trans-2-(4-Ethylfenyl)-4-(3,4-difluorfenyl)-1-(N-(*n*-butyl)-N-(3-chlorfenyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,82 (t, 3H, J = 7), 1,16 (t, 3H, J = 7), 1,23 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 2,55 (q, 2H, J = 7), 2,66 (m, 2H), 3,01 (t, 1H, J = 9), 3,16 (d, 1H, J = 15), 3,32 (dd, 2H, J = 4,9), 3,56 (m, 3H), 3,67 (d, 1H, J = 9), 6,94 (d, 1H, J = 7), 7,02 (m, 5H), 7,14 (m, 2H), 7,32 (m, 3H). MS (APCI) m/e 555 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₃N₂O₃ClF₂. 0,6 TFA: C, 61,88; H, 5,42; N, 4,48. Nalezeno: C, 61,90; H, 5,62; N, 3,98.

40

Příklad 477

45 *trans,trans*-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-chlorfenyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10–1,30 (m, 4H), 2,60–2,75 (m, 2H), 3,03 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,15–3,75 (m, 6H), 4,02 (m, 4H), 6,75 (d, J = 6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7 Hz, 1H), 6,90 (7,19, J = m Hz, 6H), 7,32–7,43 (m, 3H). MS (DCI) m/e 567 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₁H₃₂N₂O₅FCl . 1,6 H₂O: C, 62,49; H, 5,95; N, 4,70. Nalezeno: C, 62,20; H, 5,54; N, 4,42.

50

Příklad 478

trans,trans-4-(Benzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N,N-dibutylamino)karbonyl)methyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,84 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,05 (q, 2H, J = 7 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,25 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 2,62 (q, 2H, J = 7 Hz), 2,80 (d, 1H, J = 13 Hz), 3,0 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 6,73 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,14 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,40 (s, 2H), 7,60 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,65 (s, 1H). MS (APCI) m/e 505 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₄₀N₂O₄: C, 73,78; H, 7,99; N, 5,55. Nalezeno: C, 73,69; H, 7,97; N, 5,21.

10

15

Příklad 479

trans,trans-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(pyrrolidin-1-karbonylmethyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Ethyl-2-(4-methoxy-3-fluorfenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-aminoethyl)-pyrrolidin-3-karboxylát, připravený postupy podle příkladu 61B (300 mg) byl po dobu 1 h zahříván s N-bromacetylpyrrolidinem (132 mg) a diizopropylethylaminem (154 mg) na 50 °C v 1 ml z acetonitrilu a byl získán ethylesterový meziproduct. Ester byl hydrolyzován na titulní sloučeninu způsobem podle příkladu 1D. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,75-1,92 (m, 4H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 2H), 2,70-3,00 (m, 5H), 3,24-3,45 (m, 6H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,86 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,58 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H).

25

30

Příklad 480

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-((N-perhydroazepinyl)karbonyl)-(D)-leucyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Příklad 480A

D-Leucin-O-benzyl ester, tosylátová sůl

40

K benzylalkoholu (8,2 g), rozpuštěnému v benzenu (30 ml), byl přidán D-leucin (5,0 g) a mono-hydrát kyselina *p*-toluensulfonové (8,0 g). Reakční směs byla přes noc zahřívána k refluxu za odstraňování vody. Jakmile TLC ukázala spotřebování výchozí látky, byla reakční směs ochlazená a vzniklá pevná látka byla zfiltrována a promyta EtOAc a byla získána titulní sloučenina jako bílý prášek (14,26 g, 99 %).

45

Příklad 480B

50

N-Perhydroazepinylkarbonyl-D-leucin-D-benzyl ester

Ke sloučenině získané podle příkladu 480A (1,0 g), rozpuštěné v chloroformu (20 ml), byl přidán triethylamin (0,4 ml). Roztok byl ochlazen na 0 °C a byl přidán karbonyldiimidazol. Po 1,5 h ukázala TLC úplné spotřebování výchozí látky, načež byl přidán hexamethylenimin (0,327 ml).

Po 1 h bylo přidáno další množství hexamethyleniminu (0,330 ml) a reakční směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Roztok byl promyt bikarbonátem sodným (2 x 20 ml), 1 N H₃PO₄ (2 x 20 ml) a solankou (20 ml), vysušen nad Na₂SO₄, dekantován a odpařen. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí 25 až 50% EtOAc v hexanech a byla získána titulní sloučenina jako krystalická pevná látka (0,835 g, 89 %).

Příklad 480C

10 N-perhydroazepinylkarbonyl-D-leucin

Ke sloučenině získané podle příkladu 480B (200 mg), v rozpuštěné v suchém ethanolu (1,0 ml), bylo přidáno 10% palladium na uhlí (10 mg). Po propláchnutí baňky dusíkem byla reakční směs intenzivně po dobu 1 h míchána v atmosféře vodíku. Reakční směs byla zfiltrována přes infuziovou hlinku a odpařena a byla získána titulní sloučenina (140 mg).

Příklad 480D

20 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(kyanomethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina ethyl ester

Ke sloučenině získané podle příkladu 1C (510 mg, 50 % hm. roztoku v toluenu), rozpuštěné v acetonitrilu (2,0 ml), byl přidán diizopropylethylamin (0,24 ml) a pak bromacetonitril (0,072 ml). Po 2 h ukázala TLC úplné spotřebování výchozí látky. Rozpouštědlo bylo odpařeno a zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí 20 až 40% EtOAc v hexanech a byla získána titulní sloučenina jako bezbarvý olej (0,28 g, 99 %).

30 Příklad 480E

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-aminoethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

35 Ke sloučenině získané podle příkladu 480D (275 mg), rozpuštěné v 10 ml triethylaminu a 10 ml ethanolu byla přidán katalyzátor na bázi Raneyova niklu (0,2 g) a reakční směs byla 3 dny udržována ve vodíkové atmosféře (4 atm; 405,3 kPa). Reakční směs byla zfiltrována a odpařena. Zbytek byl rozpuštěn v methylenchloridu (10 ml) a extrahován 1 M HCl (5 x 1 ml). Spojené vodné extrakty byly zalkalizovány a pak extrahovány methylenchloridem (5 x 2 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny nad MgSO₄, zfiltrovány a odpařeny a byla získána titulní sloučenina jako nestálý olej (0,14 g).

Příklad 480F

45 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-((N-perhydroazepinylkarbonyl)leucyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, ethylester

50 Sloučenina získaná podle příkladu 480E (0,10 g) byla rozpuštěna v methylenchloridu (3,0 ml) a byla přidána sloučenina získaná podle příkladu 480C (0,07 g). Roztok byl ochlazen na 0 °C a byl přidán EDCI (0,052 g). Po 4 h byla reakční směs odpařena a rozdělena mezi vodu (1 ml) a EtOAc (10 ml). Organický roztok byl promyt vodou (1 ml) a solankou (1 ml), vysušen nad MgSO₄, zfiltrován a odpařen. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí 50 až 60% EtOAc v hexanech a byla získána titulní sloučenina jako bezbarvý olej (0,075 g, 48 %).

Příklad 480G

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-((N-perhydroazepinyl-karbonyl)leucyl)amino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5 Sloučenina získaná podle příkladu 480F (0,75 g) byla rozpuštěna v ethanolu (1,0 ml) a byl přidán 5 M NaOH (0,05 ml). Po 2 h byl přidán další 5 M NaOH (0,090 ml). Po dalších 3,5 h byla reakční směs odpařena. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (5 ml) a promyt diethyletherem (2 x 2 ml).
 10 Vodný roztok byl okyselen pomocí 1 N H₃PO₄ na pH ≈ 3. Pevná látka, která se vysrážela, se rozpustila, když byla směs extrahována chloroformem (3 x 3 ml). Chloroformové extrakty byly promyty solankou (2 ml), vysušeny nad MgSO₄, zfiltrovány a odpařeny a byla získána titulní sloučenina jako hnědá pevná látka (0,053 g). Přečištěním pomocí HPLC (Vydac mC18) s elucí 10–70% gradientem CH₃CN v 0,1% TFA byl získán vhodný materiál (0,049 g) po lyofilizaci požadovaných frakcí. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ %,82 (dd, 6,4, 4,4 Hz, 6H), 0,87 (dd, J = 5,7, 5,7 Hz, 6H), 1,04–1,28 (m, 3H), 1,34–1,65 (m, 19H), 2,95 (br m, 2H), 3,15–3,40 (m, 14H), 3,40–3,55 (m, 4H), 3,58–3,68 (m, 2H), 3,70–3,76 (br, m., 2H), 3,80 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,15 (br m, 2H), 5,10 (br m, 2H), 5,93 (s, 3H), 5,95 (s, 3H), 6,70–6,97 (m, 13H), 7,43–7,565 (br m, 3H), 8,2 (br s, 1H), 8,5 (br s, 1H). MS(DCl/NH₃) m/e 623 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₄H₄₆N₄O₇ · 2,00 TFA: C, 53,65; H, 5,69; N, 6,58. Nalezeno: C, 53,66; H, 5,66; N, 6,54.

20

Příklad 481

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(N,N-di(*n*-hexyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,80–0,95 (m, 6H), 1,0 (m, 2H), 1,07 (1,55, J = m Hz, 14H), 2,70 (d, J = 13 Hz, 1H), 2,85–3,15 (m, 4H), 3,20–3,60 (m, 9H), 3,64 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,90 (m, 2H), 6,70 (d, 8H), 1, 6,80–6,93 (m, 3H), 7,05 (2, 1H), 7,35 (d, J = 10 Hz, 2H). Analýza: vypočteno pro C₃₃H₄₆N₂O₆ · 1,7 H₂O: C, 66,35; H, 8,34; N, 4,69. Nalezeno: C, 66,32; H, 8,04; N, 4,52.

30

Příklad 482

trans,trans-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(N-butyl-N-(3-methylfenyl)amino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,20–1,35 (m, 2H), 1,35–1,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,55–2,70 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,25–3,70 (m, 5H), 4,20 (m, 4H), 6,97 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,15–7,35 (m, 2H), MS (DCl) m/e 547 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₅N₂O₅F · 1,2 H₂O: C, 67,64; H, 6,63; N, 4,93. Nalezeno: C, 67,73; H, 6,37; N, 4,70.

40

45

Příklad 483

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3-nitrobenzyl)-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (rotamer) 8,14 (2H, m), 8,05 (7,83) (1H, m), 7,60–7,30 (3H, m), 7,13 (1H, m), 7,10–6,70 (5H, m), 5,94 (2H, m), 5,43 (5, 33), 1H, d, J = 12), 4,75 (1H, bd, J = 15), 4,60–4,20 (2H, m), 4,10 (2H, m), 3,80 (3,76) (3H, s), 3,75–3,40 (3H, m), 3,20–2,80 (2H, m), 1,50 (1H, m), 1,30 (1H, m),

1,20–1,00 (2H, m), 0,91 (0,78) (3H, t, J = 8). MS (DCI/NH₃) m/e 590 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₅N₃O₈. 2,1 TFA: C, 52,44; H, 4,51; N, 5,07. Nalezeno: C, 52,25; H, 4,83; N, 5,71.

5 Příklad 484

trans,trans-4-(1,2-Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(4-ethylfenyl)-1-(((N-butyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H (3000MHz, CDCl₃) δ (rotamer) 4,70 (2H, m), 7,30–7,10 (4H, m), 6,90–6,70 (3H, m), 4,48 (1H, m), 5,45 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 15), 4,57 (2H, dt, J = 9, 3), 4,40–4,00 (5H, m), 3,87 (3,85) (3H, s), 3,84 (1H, m), 3,83 (3,79), (3H, s), 3,56 (2H, m), 3,20 (2H, t, J = 10), 2,90 (1H, m), 2,64 (2H, q, J = 8), 1,52 (1H, m), 1,31 (2H, m), 1,22 (3H, dt, J = 9, 2), 1,07 (1H, m), 0,92 (0,78), (3H, t, J = 8). MS (DCI/NH₃) m/e
15 601 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₆H₄₄N₂O₆. 1,35 TFA: C, 61,59; N, 6,06; N, 3,71. Nalezeno: , 61,69; H, 6,04; N, 3,63.

Příklad 485

20

trans,trans-4-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-(((N-butyl-N-(4-heptyl)-amino)karbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,71–1,04 (m, 11H), 1,07–1,35 (m, 6H), 1,73–1,53 (m, 4H), 2,79–3,25 (m, 5H), 3,35–3,44 (m, 1H), 3,51–3,68 (m, 3H), 3,79–3,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,92 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,85 (td, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 1,7, 9,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H). MS (C.I.) m/e 553 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₂H₄₄N₂O₆: C, 69,54; N, 8,02; N, 5,07. Nalezeno: C, 69,31; H, 7,89; N, 5,06.

30

Příklad 486

35 *trans,trans*-2-(4-Methylcyklohexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,88 (3H, d, J = 7 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,05 (1H, m), 1,22–1,40 (7H, m), 1,45–1,65 (6H, m), 1,67–1,84 (4H, m), 3,17–3,45 (6H, m), 3,70 (1H, brm), 3,82 (1H, dd, J = 9 Hz, 15 Hz), 3,86 (1H, d, J = 15 Hz), 5,93 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 501 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₄N₂O₅. 0,25 CF₃CO₂H: C, 66,96; H, 8,43; N, 5,29. Nalezeno: C, 66,79; H, 8,60; N, 4,87.

45

Příklad 487

trans,trans-2-(2-Propylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,85 (6H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 1,12–1,40 (13H, m), 1,42–1,68 (6H, m), 2,90 (1H, m), 3,14–3,30 (2H, m), 3,33 (4H, m), 3,72 (1H, brm), 3,90 (1H, brm), 5,93 (2H, dd, J = 2 Hz, 4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 6,78 (1H, dd,

$J = 2$ Hz, 8 Hz), 6,88 (1H, d, $J = 2$ Hz), MS (DCI/NH₃) m/e 517 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₈N₂O₅ · 0,35 CF₃CO₂H: C, 66,24; H, 8,76; N, 5,03. Nalezeno: C, 66,26; H, 8,82; N, 4,98.

5 Příklad 488

trans,trans-4-(1,4-Benzodioxan-6-yl)-2-(4-fluorfenyl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- 10 Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,83 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 0,90–1,17 (m, 4H), 1,20–1,65 (m, 5H), 2,77d (13, 1H), 2,87 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 2,95–3,60 (m, 7H), 3,71 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,21 (s, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,91 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 7,40–7,50 (m, 2H). MS (DCI) m/e 513 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₇N₂O₅F · 1,2C F₃COOH: C, 58,07; H, 5,93; N, 4,31. Nalezeno: C, 57,94; H, 5,81; N, 4,56.

Příklad 489

- 20 *trans,trans*-2-(3-Methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina a izolována jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,83 (3H, t, $J = 7$ Hz), 0,85 (3H, d, $J = 7$ Hz), 0,91 (3H, t, $J = 7$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,05–1,22 (2H, m), 1,22–1,41 (7H, m), 1,73–1,68 (5H, m), 1,89 (1H, m), 2,94 (1H, t, $J = 6$ Hz), 3,15–3,27 (3H, m), 3,29–3,60 (5H, m), 3,72 (1H, brd, $J = 6$ Hz), 3,92 (1H, brd, $J = 13,5$ Hz), 5,93 (2H, dd, $J = 2$ Hz, 4 Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 2$ Hz, 8H), 6,88 (1H, d, $J = 2$ Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 489 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₄N₂O₅ · 0,30, CF₃CO₂H: C, 65,70; H, 8,54; N, 5,36. Nalezeno: C, 65,93; H, 8,81; N, 4,84.

30

Příklad 490

- 35 *trans,trans*-2-(2-Ethylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulóvní sloučenina a izolována jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,85 (6H, m), 0,92 (3H, t, $J = 7$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,13–1,41 (13H, m), 1,43–1,72 (6H, m), 2,96 (1H, brm), 3,12–3,52 (6H, m), 3,55–3,70 (1H, m), 3,70–3,86 (2H, m), 3,99 (1H, brm), 5,93 (2H, dd, $J = 2$ Hz, 4 Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 2$ Hz, 8 Hz), 6,88 (1H, d, $J = 2$ Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 489 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₄N₂O₅ · 0,45 CF₃CO₂H: C, 64,28; H, 8,30; N, 5,19. Nalezeno: C, 64,16; H, 8,38; N, 5,08.

45

Příklad 491

- 50 *trans,trans*-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-izobutyl-N-(butansulfonylamino))ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- Postupy popsány v příkladu 66 byla připravena titulóvní sloučenina. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,74 (d, 3H, $J = 7$), 0,83 (d, 3H, $J = 7$), 0,94 (t, 3H, $J = 7$), 1,44 (hex, 2H), 1,67 (m, 4H), 2,91 (d, 2H, $J = 8$), 3,04 (dd, 2H, $J = 8,10$), 3,1–3,6 (m, 5H), 3,78 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,82 (d, 1H, $J = 8$), 6,89 (dd, 1H, $J = 2, 8$), 7,01 (d, 1H, $J = 2$), 7,22 (t, 1H, $J = 9$), 7,39 (m, 2H). MS (ESI) m/e 579 (M+H)⁺.

55

Příklad 492

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxy-3-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-[4-(ethylpyrimidin-2-yl)amino]ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 1-dimethylamino-1-penten-3-on, připravený způsobem popsaným v Syn. Comm. 12 (1), 35 (1982), byl převeden na 2-amino-4-ethylpyrimidin s použitím guanidinu způsobem podle Chem. Ber. 97, 3397 (1964). Tato látka byla převedena na 2-brom-4-ethylpyrimidin pomocí NaNO₂ a HBr s použitím způsobu podle Helv. Chim. Acta 75, 1629 (1992). Tento brompyrimidin byla podroben reakci s ethyl 2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propylamino)-propyl]pyrrolidin-3-karboxylátem, připraveným postupy podle příkladu 61B, s použitím postupu podle příkladu 418 a byla získána titulní sloučenina jako bílý prášek. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,45 (sextet, J = 7 Hz, 2H), 2,18–2,27 (m, 1H), 2,45 (q, J = 7 Hz, 2H), 2,80–2,97 (m, 3H), 3,40–3,75 (m, 7H), 3,83 (s, 3H), 5,95 (s, 2H), 6,25 (d, J = 4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 2 Hz, 8 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2 Hz, 12 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 4 Hz, 1H).

20

Příklad 493

25 *trans,trans*-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(4-methoxyfenyl)-1-((N-butyl-N-(3,4-dimethylfenyl)aminokarbonyl)methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30 Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0,87 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,23–1,36 (m, 2H), 1,38–1,43 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,79 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 8,6, 9,7 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,43–3,61 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,88 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,74 (m, 3H), 6,83 (m, 3H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H). MS (C.I.) m/e 559 (MH⁺). Analýza: vypočteno pro C₃₃H₃₈N₂O₆ · 0,3H₂O: C, 70,27; H, 6,90; N, 4,97. Nalezeno: C, 70,24; H, 6,62; N, 4,58.

Příklad 494

35

trans,trans-2-(3-Methylpent-3-en-1-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Postupem popsaným v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina a izolována jako amorfní látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 1,22–1,40 (5H, m), 1,44–1,61 (8H, m), 1,82 (1H, brm), 2,02 (2H, m), 3,05–3,30 (4H, m), 3,3,8 (1H, m), 3,55 (1H, brm), 3,85 (2H, m), 4,12 (1H, brd, J = 15 Hz), 5,11 (1H, dd, J = 6 Hz, 12 Hz), 5,93 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2 Hz). MS (DCI/NH₃) m/e 487 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₂N₂O₅ · 0,7 CF₃CO₂H: C, 62,34; H, 7,60; N, 4,95. Nalezeno: C, 62,49; H, 7,43; N, 4,73.

45

Příklad 495

1–(N–Fenylaminokarbonylmethyl)–2–(methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

5

Příklad 495A

N–Fenylbromacetamid

10

K míchanému roztoku anilinu (7,40 mmol) v methylenchloridu (25 ml) o teplotě $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přidán postupně N,N–diizopropylethylamin (1,58 m, 8,14 mmol, 1,4 ekv.) a bromacetyl bromid (0,72 ml, 7,40 mmol, 1 ekv.) tak, že teplota nepřekročila $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po skončení přidavku byla odstraněna chladicí lázeň a reakční směs byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Po dalších 30 min míchání byla směs zředěna etherem (70 ml) a nalita do 1 N roztoku bisulfátu sodného. Byly rozděleny fáze a horní vrstva byla promyta postupně vodou a solankou. Organická fáze byla vysušena (Na_2SO_4) a rozpouštědlo odpařeno na poloviční objem, načež vykristaloval produkt. Odstraněním krystalů vakuovou filtrací byla získána titulní sloučenina.

20

Příklad 495B

trans,trans–1–(N–Fenylaminokarbonylmethyl)–2–(4–methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)–pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

25

S použitím postupů popsaných v příkladu 1 a sloučeniny získané podle příkladu 495A byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (bs, 1H), 7,49 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7,38 (4H, m), 7,11 (1H, tt, $J = 8\&2\text{ Hz}$), 6,99 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 6,91 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 6,86 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 6,81 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 5,99 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 5,98 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 3,94 (1H, d, $J = 10\text{ Hz}$), 3,78 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3\text{ Hz}$), 3,42 (1H, dd, $J = 10\&3\text{ Hz}$), 3,41 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$), 3,18 (1H, dd, $J = 11\&9\text{ Hz}$), 3,01 (1H, t, $J = 10\text{ Hz}$), 2,93 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$). MS (DCI , NH_3) m/e 475 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1\text{ H}_2\text{O}$: C, 65,85; H, 5,73; N, 5,69. Nalezeno: C, 65,95; H, 5,52; N, 5,38.

35

Příklad 496

trans,trans–1–(N–(2,3–Dimethylfenyl)aminokarbonylmethyl)–2–(4–methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

40

Postupy popsanými v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (1H, bs), 7,64 (d, $J = 8\text{ Hz}$), 7,38 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 7,09 (1H, t, $J = 8\text{ Hz}$), 6,97 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 6,88 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J = 8\&3\text{ Hz}$), 6,76 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$), 5,97 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 5,96 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 3,95 (1H, d, $J = 10\text{ Hz}$), 3,80 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3\text{ Hz}$), 3,48 (1H, dd, $J = 10\&3\text{ Hz}$), 3,44 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$), 3,18 (1H, dd, $J = 11\&9\text{ Hz}$), 3,06 (1H, t, $J = 10\text{ Hz}$), 2,96 (1H, d, $J = 16\text{ Hz}$), 2,31 (3H, s), 2,16 (3H, s), MS (DCI , NH_3) m/e 503 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,5\text{ H}_2\text{O}$: C, 68,09; H, 6,11; N, 5,48. Nalezeno: C, 68,13; H, 5,91; N, 5,29.

50

Příklad 497

trans,trans-1-(N-(2,4-Dimethylfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (1H, bs), 7,78 (d, $J = 8$ Hz), 7,38, (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,99 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J = 8\&3$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,97 (1H, d, $J = 2$ Hz), 5,96 (1H, d, $J = 2$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,68 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3$ Hz), 3,43 (1H, dd, $J = 10\&3$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 11\&9$ Hz), 3,04 (1H, t, $J = 10$ Hz), 2,95 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s). MS (DCI , NH_3) m/e 503 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C, 67,50; H, 6,15; N, 5,43. Nalezeno: C, 67,42; H, 5,95; N, 5,13.

15

Příklad 498

trans,trans-1-(N-(2,5-Dimethylfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (1H, bs), (1H, bs), 7,79 (1H, s), 7,38 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,82 (1H, dd, $J = 8\&3$ Hz), 6,77 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,97 (2H, s), 3,92 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3z$), 3,48 (1H, dd, $J = 10\&3$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 11\&9$ Hz), 3,04 (1H, t, $J = 10$ Hz), 2,95 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,29 (3H, s), 2,24 (3H, s). MS (DCI , NH_3) m/e 503 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 68,09; H, 6,11; N, 5,48. Nalezeno: C, 67,72; H, 5,89; N, 5,25.

30

Příklad 499

trans,trans-1-(N-(3,4-Dimethoxyfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (1H, bs), 7,38 (2H, bd, $J = 8$ Hz), 7,30 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,20 (1H, bs), 7,08 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,01 (1H, bs), 6,90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,85 (1H, bs), 6,80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,99 (1H, d, $J = 3$ Hz), 5,98 (1H, d, $J = 3$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,70 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3$ Hz), 3,48 (1H, dd, $J = 10\&3$ Hz), 3,42 (1H, d, $J = 16$ Hz), 3,18 (1H, dd, $J = 11\&9$ Hz), 3,04 (1H, t, $J = 10$ Hz), 2,95 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,25 (3H, s), 2,21 (3H, s). MS (DCI , NH_3) m/e 503 ($\text{M}+\text{H}^+$). Analýza: Vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$: C, 67,50; H, 6,15; N, 5,43. Nalezeno: C, 67,24; H, 5,94; N, 5,20.

45

Příklad 500

trans,trans-1-(N-(3,5-Dimethylfenyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50

Postupy popsány v příkladu 1 byla připravena titulní sloučenina. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (1H, bs), 7,35, (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,10 (2H, s), 7,02 (1H, d, $J = 3$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 2$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,76 (1H, bs), 5,99 (1H, d, $J = 3$ Hz), 5,98 (1H, d, $J = 3$ Hz), 3,92 (1H, d, $J = 10$ Hz), 3,79 (3H, s), 3,68 (1H, ddd, $J = 6, 5\&3$ Hz), 3,40 (2H, m), 3,18 (1H, dd, $J = 11\&9$ Hz), 2,98 (1H, t, $J = 10$ Hz), 2,88 (1H, d, $J = 16$ Hz), 2,3 (6H, s). MS

55

(DCI, NH₃) m/e 503 (M+H⁺). Analýza: Vypočteny pro C₂₉H₃₀N₂O₆ . 0,5 H₂O: C, 68,09; H, 6,11; N, 5,48. Nalezeno: C, 67,93; H, 6,01; N, 5,19.

5 Příklad 501

Hydrochloridu (+)-*trans,trans*-1-(N,N-di-*n*-butylaminokarbonyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylové kyseliny

10

Příklad 501A

N,N-Dibutyl bromacetamid

15 K roztoku bromacetyl bromidu (72,3 ml, 830 mmol) v toluenu (500 ml), chlazenému na 0 °C, byl pomocí dělicí nálevky na udržování reakční teploty pod 10 °C přidán roztok dibutylaminu (280,0 ml, 1,66 mol) v toluenu (220 ml). Po skončení přidavku byla reakční směs 15 min míchána při 0 °C. Pomalu byl přiveden roztok 2,5% vodné H₃PO₄ (500 ml) a reakční směs byla za intenzivního míchání ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Roztok obsahuje hmotnostně
20 2,5 % kyseliny fosforečné. Byly rozděleny vrstvy a organická fáze byla promyta vodou (500 ml) a zkoncentrována a poskytla bromacetamid jako roztok v toluenu.

25 Příklad 501B

25

5-(2-Nitrovinyl)-1,3-benzodioxol

K piperonalu (15,55 kg, 103,5 mmol) byl za mechanického míchání a pod dusíkem postupně přidán acetát amonný (13,4 kg, 173,8 mol), kyselina octová (45,2 kg) a nitromethan (18,4 kg,
30 301,4 mol). Směs byla ohřáta na 70 °C. Po asi 30 min začal krystalizovat žlutý produkt. Reakční teplota byla zvýšena na 80 °C a směs byla míchána asi 10 h, dokud zbývalo minimum piperonalu. Poněkud hustá reakční směs byla ochlazena na 10 °C a zfiltrována. Sraženina byla promyta kyselinou octovou (2 x 8 kg) a pak vodou (2 x 90 kg). Produkt byl sušen pod proudem dusíku a pak
35 2 dny při 50 °C ve vakuové sušárně a bylo získáno 15,94 kg (80%) titulní sloučeniny jako jasné žlutá pevná látka.

Příklad 501C

40

4-Methoxybenzoylacetát

K terc.amylátu draselnému (25 hm. %, 50,8 kg, 99,26 mol) v toluenu (15,2 kg), chlazenému na 5 °C, byla za mechanického míchání a pod dusíkem během 1 h přidána směs 4-methoxyacetofenonu (6,755 kg, 44,98 mol) a diethylkarbonátu (6,40 kg, 54,18 mol) v toluenu za udržování
45 teploty pod 10 °C. Reakční směs byla 8 h zahřívána na 60 °C, pokud nebyl pomocí HPLC detekován žádný 4-methoxyacetofenon. Směs byla ochlazena na 20 °C a během 30 min přidána ke směsi kyseliny octové (8 kg) a vody (90 kg) za udržování teploty na <20 °C. Byly rozděleny vrstvy a organická vrstva byla promyta 5% roztokem bikarbonátu sodného (41 kg) a zkoncentrována na 14,65 kg. Během destilace se teplota udržuje pod 50 °C. Žlutý koncentrát produktu byl analyzován pomocí HPLC proti vnějšímu standardu a byl zjištěn výtěžek 9,40 kg (94 %).
50

Příklad 501D

Ethyl 2-(4-methoxybenzoyl)-4-nitromethyl-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)butyrát

- 5 Ke sloučenině získané podle příkladu 501B (7,5 kg, 37,9 mol), suspendované v THF (56 kg) za mechanického míchání pod dusíkem byla přidána sloučenina získaná podle příkladu C (8,4 kg, 37,9 mol). Směs byla ochlazená na 17 °C, byl přidán ethoxid sodný (6,4 g, 0,095 mol) a reakční směs byla míchána po dobu 30 min. Po asi 15 min byl nitrostyren úplně rozpuštěn. Byl přidán ethoxid sodný (6,4 g, 0,095 mol) a směs byla míchána při 25 °C, dokud HPLC neukázala méně než 1 plošné % zbylého ketoesteru. Reakční směs byla zkoncentrována na 32,2 kg, které byly
- 10 analýzou HPLC jako ~ 14,9 kg (95 %).

Příklad 501E

15

Ethyl *cis,cis*-2-(4-methylfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

- Raneyův nikl (20,0 g), z něhož byla dekantována voda, byl předložen do míchaného hydrogenátu vybaveného termočlánkem. Postupně byl přidán THF (20 ml), surová sloučenina získaná podle příkladu 501D (40,82 g, 0,0482 mol) a kyselina octová (2,75 ml, 0,0482 mol). Směs byla udržována ve vodíkové atmosféře 414 kPa (69 psi), dokud se dramaticky nezpomalil příjem vodíku. Byla přidána TFA a směs byla hydrogenována při 1,38 MPa (200 psi), dokud HPLC neukazovala žádný zbytkový imin a <2 plošných % nitronu. Katalyzátor byl odfiltrován a promyt 100 ml methanolu. Filtrát byl analyzován pomocí HPLC a byl zjištěn výtěžek 13,3 g (výtěžek 75 %), *cis,cis*-pyrrolidinové sloučeniny. Filtrát byl zkoncentrován a promyt dalším THF (200 ml) na konečný
- 20 objem 100 ml. Směs byla neutralizována 2 N roztokem NaOH (50 ml), zředěna vodou (200 ml) a extrahována ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené téměř bezbarvé ethylacetátové vrstvy byly analyzovány pomocí HPLC proti vnějšímu standardu jako 13,0 g (73 %) titulní sloučeniny.
- 25

30

Příklad 501F

Ethyl *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

35

- Roztok sloučeniny získané podle příkladu 501E (38,1 g, 0,103 mol) byl promyt ethanolem (200 ml) na konečný objem 100 ml a byl přidán ethoxid sodný (3,40 g, 0,050 mol). Směs byla zahřáta na 75 °C. Jakmile HPLC ukazovala <3% zbylého *cis,cis* izomeru, byla směs ochlazená na teplotu místnosti. Produkt byl analyzován pomocí HPLC proti vnějšímu standardu a bylo zjištěno, že obsahuje 34,4 g (výtěžek 90%) titulní sloučeniny. Roztok surové sloučeniny byl zkoncentrován a zbytek vyjmut do izopropylacetátu (400 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (2 x 150 ml) a pak extrahována 0,25 M roztokem kyseliny fosforečné (2 x 400 ml). Spojené fosfátové vrstvy byly míchány s ethylacetátem (200 ml) a neutralizovány na pH 7 pevným bikarbonátem sodným (21 g). Organická vrstva byla oddělena a bylo zjištěno, že obsahuje 32,9 g (87%) titulní sloučeniny.
- 40
- 45

Příklad 501G

50

Ethyl (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát, (S)-(+)-mandelát

- Roztok získaný podle příkladu 501F byl promyt acetonitrilem (100 ml) na konečný objem 50 ml. Byla přidána kyselina (S)-(+)-mandlová (2,06 g, 0,0136 mmol) a ponechána rozpustit. Směs byla naočkována produktem a míchána při teplotě místnosti po dobu 16 h. Reakční směs byla
- 55

- ochlazená na 0 °C a míchána po dobu 5 h. Produkt byl zfiltrován a sušen po dobu 1 dne při 50 °C ve vakuové sušárně s proplachováním dusíkem a poskytl 5,65 g (40 %) titulní sloučeniny. Čistotu produktu je možno stanovit pomocí chirální HPLC s použitím Chiralpak AS, izokratické eluce směsí 95:5:0,05 hexan–ethanol–diethylamin; s průtokem – 1 ml/min.; UV detekce při 227 nm.
- 5 Retenční doby: (+)–enantiomer: 15,5 min.; (–)–enantiomer: 21,0 min.

Příklad 501H

- 10 (2R,3R,4S)–(+)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

- Sloučenina získaná podle příkladu 501G (20,0 g, 0,0383 mol) byla suspendována v ethylacetátu (150 ml) a 5% roztoku bikarbonátu sodného (150 ml). Směs byla míchána při teplotě místnosti, dokud se nerozpustila sůl a neustal vývin oxidu uhličitého. Organická vrstva byla oddělena a zkoncentrována. Zbytek byl promyt acetonitrem (200 ml) na konečný objem 100 ml a ochlazen na 10 °C. Byl přidán diizopropylethylamin (11,8 ml, 0,0574 mol) a sloučenina získaná podle příkladu A (10,5 g, 0,0421 mol) a směs byla míchána po dobu 12 h při teplotě místnosti. Reakční směs byla zkoncentrována a promyta ethanolem (200 ml) na konečný objem 100 ml. Byl přidán roztok hydroxidu sodného (40 %, 20 ml, 0,200 mol) a směs byla po dobu 4 h zahřívána na 60 °C, dokud HPLC neukázala žádnou zbylou výchozí látku. Reakční směs byla nalita do vody (400 ml) a promyta hexany (2 x 50 ml). Vodná vrstva byla promyta hexanem (2 x 20 ml). Míchaná směs vodné vrstvy a ethylacetátu (400 ml) byla neutralizována na pH 5 koncentrovanou HCl (12 ml). Organická vrstva byla oddělena a bylo zjištěno, že obsahuje 18,3 g (výtěžek 94 %) titulní sloučeniny.
- 15
20
25

Příklad 501I

- 30 (2R,3R,4S)–(+)-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina hydrochlorid

- K roztoku sloučeniny podle příkladu 501H v ethylacetátu o teplotě místnosti v mechanicky míchané nádobě, vybavené termočlánkem, bylo přidáno 39,4 ml 1 N HCl v ethanolu (0,0394 mol). Vzniklý roztok byl zfiltrován k odstranění cizorodých látek, zkoncentrován ve vakuu a promlet ethylacetátem (400 ml). V průběhu odstraňování rozpouštědla byl roztok opakovaně naočkován, dokud nebyla zahájena krystalizace. Směs byla zkoncentrována na objem 100 ml a produkt byl zfiltrován a promyt ethylacetátem (25 ml). Vzniklá bílá pevná látka byla sušena ve vakuové sušárně při 50 °C po proudem dusíku a poskytla 17,6 g (90 %) titulní sloučeniny.
- 35
40

Příklad 502

- 45 *trans,trans*–(2-(2-Methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 502A

- 50 (±)–Ethyl 3-methylhexanoát

- K suspenzi 60% hydridu sodného (2,26 g, 57 mmol) v 10 ml hexanu a 100 ml diethyletheru byl přidán triethylfosfonoacetát (10,3 ml, 52 mmol). Jakmile ustal vývin plynu, byl přidán 2-pentanon (6,0 ml, 64 mmol). Po 3 h při teplotě místnosti byla reakční směs zředěna vodou a rozdělena do etheru. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou, vysušena bezvodým síranem sod-
- 55

ným, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v 50 ml ethanolu a bylo přidáno 10% palladium na uhlí (6,0 g). Nádoba byla natlakována 4 atm vodíku a 3 h třepána při teplotě místnosti. Reakční směs byla zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku; bylo získáno 3,0 g titulní sloučeniny.

5

Příklad 502B

(±)-Ethyl 5-methyl-3-oxooktanoát

10

K roztoku ethyl 3-methylhexanoátu v 150ml ethanolu byl přidán hydroxid sodný (2,3 g, 57,6 mmol). Po 48 h při teplotě místnosti bylo za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo a zbytek byl rozpuštěn v 150 ml vody. Roztok byl promyt etherem, pak okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a promyt methylenchloridem. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku; bylo získáno 2,7 g odpovídající kyseliny, z níž bylo přidáno 3,9 g titulní sloučeniny způsobem podle Bram a Vilkas, *Bul. Chem. Soc. Fr.* 945 (1964).

15

20 Příklad 502C

trans,trans-2-(2-Methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Postupy popsány v příkladu 1 a s náhradou ethyl (4-methoxybenzoyl)acetátu ethyl-5-methyl-3-oxooktanoátem byla získána titulní sloučenina, která byla izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. Pozn.: Multiplicita signálů v arylové oblasti NMR spektra odráží směs diastereomerů 1:1 na alkylovém řetězci. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,8–1,0 (m, 12H), 1,2–1,4 (m, 7H), 1,45–1,6 (m, 6H), 1,6–1,74 (m, 1H), 1,8–2,0 (m, 1H), 3,1–3,4 (m, 5H), 3,67–3,78 (m, 1H), 3,8–3,91 (m, 1H), 4,0–4,2 (m, 2H), 4,3–4,5 (m, 2H), 5,93 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 3,9, 1,5 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 489 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₄N₂O₅ · 1,0 TFA · 0,5 H₂O: C, 58,91; H, 7,58; N, 4,58. Nalezeno: C, 58,91; H, 7,58; N, 4,45.

30

35

Příklad 503

trans,trans-2-(2,2-Dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Ethyl-3,3-dimethylhexanoát obecným postupem popsáným v Cahiez *et al.*, *Tetrahedron Let.* **31**, 7425 (1990). Postupy popsáným v příkladu 502 a s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-3,3-dimethylhexanoátem byla získána titulní sloučenina, která byla izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,80–0,99 (m, 15H), 1,10–1,37 (m, 8H), 1,43–1,58 (m, 4H), 1,77–1,97 (m, 2H), 3,48–3,12 (m, 5H), 3,60–3,69 (m, 1H), 3,75–3,86 (m, 1H), 3,95–4,16 (m, 2H), 4,28–4,4 (m, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,8 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), MS (DCI/NH₃) m/e 503 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₆N₂O₅ · 1,05 TFA: C, 60,01; H, 7,62; N, 4,50. Nalezeno: C, 60,21; H, 7,37; N, 4,33.

45

50

Příklad 504

trans,trans-2-(2-(1,3-Dioxo-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyseliny

5

Příklad 504A

Ethyl 5-(1,3-dioxolyl)-3-oxopentanoát

10

Titulní sloučenina byla syntetizována z ethylacetoacetátu a 2-brommethyl-1,3-dioxanu postupem popsáným v Huckin a Weiler, Tetrahedron Lett. 3927, (1971).

Hydrid sodný, 4,97 g (0,124 mol), jako 60% disperze v minerálním oleji, byl navážen do baňky 250 ml, do níž bylo přímo přidáno 80 ml tetrahydrofuranu. Baňka byla utěsněna septovým uzávěrem, propláchnuta dusíkem a chlazená v ledové lázni. K uvedené míchané suspenzi bylo po kapkách přidáno 15,0 ml (0,118 mol) ethylacetoacetátu. Po ukončení přidavku byla vzniklá směs míchána dalších 10 min při 0 °C. Ke směsi pak bylo po kapkách přidáno 48,4 ml (0,121 mol) *n*-butyllithia ve formě 2,50 M roztoku v hexanu. Vzniklý oranžově zbarvený roztok byl míchán po dobu 10 min, načež bylo v jedné dávce přidáno 13,5 ml (0,130 mol) brommethyl-1,3-dioxanu. Reakční směs byla pak ponechána ohřát na teplotu místnosti a míchána po dobu dalších 120 min, načež byla zředěna pomalým přidavkem 9,8 ml (cca 0,12 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Dvoufázová směs byla nalita do 50 ml vody a extrahována 150 ml ethyletheru. Vodná vrstva byla důkladně extrahována dalším ethyletherem. Etherové extrakty byly spojeny, promyty 2x50 ml nasycené solanky, vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrány a odpařeny za sníženého tlaku na hnědý olejovitý zbytek. Surový produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 20% ether/hexan a poskytl 5,40 g (20 %) β -ketoesteru jako světle žlutý olej.

30

Příklad 504C

trans,trans-2-(2-(1,3-Dioxo-2-yl)-ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Postupy popsány v příkladu 502 a s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-(1,3-dioxolyl)-2-oxopentanoátu byla získána titulní sloučenina. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 3,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,23–1,38 (m, 4H), 1,52 (sextet, $J = 7,9$ Hz, 4H), 1,85–1,95 (m, 2H), 2,02–2,17 (m, 2H), 3,18 (dd, $J = 6,0$ Hz, 9,9 Hz), 2H), 3,30 (dd, $J = 9,0$ Hz, 18,0 Hz, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,79 (dd, $J = 3,6$ Hz, 6,9 Hz, 1H), 3,83–3,88 (m, 3H), 3,97 (dd, $J = 4,8$ Hz, 6,0 Hz, 1H), 4,05 (q, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,30–4,40 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,87 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 1,8$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H). MS (APCI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ při m/e 505. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7$. 1,2 TFA: C, 55,05; H, 6,48; N, 4,37. Nalezeno: C, 55,12; H, 6,44; N, 4,27.

45

Příklad 505

trans,trans-2-(2-(2-Tetrahydro-2*H*-pyran)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 505A

Ethyl-5-(2-tetrahydro-2*H*-pyran)-3-oxopentanoát

10

Postupem popsaným v Huckin a Weiler, *Tetrahedron Lett.* 3927, (1971), byla připravena titulní sloučenina z ethylacetoacetátu a 2-(brommethyl)tetrahydro-2*H*-pyranu jako světle žlutý olej.

Příklad 505B

trans,trans-2-(2-(2-Tetrahydro-2*H*-pyran)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 Postupy popsanými v příkladu 502 a s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-(2-tetrahydro-2*H*-pyran)-2-oxopentanoátem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), jako směs dvou diastereoizomerů: δ 0,89 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 8,1 Hz, 3H), 1,20–1,40 (m, 10H), 1,42–1,66 (m, 18H), 1,71 (brm, 2H), 1,85 (brm, 2H), 1,96–2,23 (brm, 4H), 3,10–3,29 (m, 8H), 3,29–3,52 (m, 6H), 3,54–3,81 (m, 6H), 4,01 (q, J = 9 Hz, 2H), 4,12–4,25 (m, 4H), 4,43 (d, J = 9 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 5,94 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,81 (s, 1H). MS (APCI) (M+H)⁺ při m/e 517. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₄N₂O₆. 1,4 TFA: C, 56,48; H, 6,77; N, 4,14. Nalezeno: C, 56,46; H, 6,99; N, 3,83.

30

Příklad 506

trans,trans-2-(2,2,4-Trimethyl-3-pentenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Příklad 506A

Methyl 3,3,5-trimethyl-4-hexenoát

40

45 K suspenzi izopropyltrifenylfosfoniumjodidu (20,5 g, 47 mmol) v 200ml tetrahydrofuranu bylo přidáno *n*-butyllithium (27 ml 1,6M roztoku v hexanu, 43 mmol) a roztok byl krátce ohřát na 0 °C. Po opětném ochlazení byl přidán roztok methyl-3,3-dimethyl-4-oxobutenoátu (5,7 g, 40 mmol), připravený postupem popsaným v Hudlicky *et al.*, *Synth. Commun.*, 16 169 (1986), v 10ml tetrahydrofuranu a reakční směs byla 30 min ohřívána na 0 °C. Reakční směs byla zředěna zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a rozdělena ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou, vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí 10% ethylacetátem v hexanech a poskytl 2,1 g (30 %) titulní sloučeniny.

50

Příklad 506B

trans,trans-2-(2,2,4-Trimethyl-3-pentenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 502 a s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu methyl-3,3,5-trimethyl-4-hexanoátem byla získána titulní sloučenina, která byla izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,24–1,37 (m, 4H), 1,46–1,59 (m, 4H), 1,61 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 1,69 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,04–2,11 (m, 3H), 3,10–3,20 (m, 2H), 3,30–3,39 (m, 3H), 3,67–3,82 (m, 2H), 3,95–4,08 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,37–4,47 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 515 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₆N₂O₅ · 1,05 TFA: C, 60,77; H, 7,48; N, 4,42. Nalezeno: C, 60,83; H, 7,20; N, 4,43.

15

Příklad 507

trans,trans-2-(2,2-Dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 507A

25 Methyl 3,3-dimethyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoát

Methyl 3,3-dimethyl-4-oxobutanoát (10 g, 70 mmol), připravený postupem popsáním v Hudlicky *et al.*, Synth. Commun., 16 169 (1986), byl rozpuštěn v 40ml benzenu, načež byl přidán ethylenglykol (20ml) a monohydrát kyseliny *p*-toluensulfonové (1,3 g). Reakční směs byla 1 h refluxována s azeotropickým odstraňováním vody. Reakční směs byla nalita do 200 ml etheru, promyta nasyceným bikarbonátem sodným, vodou a solankou, vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku; bylo získáno 12,4 g (94%) titulní sloučeniny.

35

Příklad 507B

trans,trans-2-(2,2-Dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Postupy popsány v příkladu 502 a s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu methyl-3,3-dimethyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoátem byla získána titulní sloučenina, která byla izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,82–1,00 (m, 12H), 1,24–1,40 (m, 4H), 1,43–1,64 (m, 5H), 1,76–1,84 (m, 1H), 2,93–3,00 (m, 1H), 3,15–3,47 (m, 6H), 3,60–3,70 (m, 3H), 3,74–3,95 (m, 5H), 4,48 (s, 1H), 5,94 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,2 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) m/e 533 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₄₄N₂O₇ · 1,1 TFA 0,2 H₂O: C, 56,63; H, 6,93; N, 4,23. Nalezeno: C, 56,60; H, 6,96; N, 4,25.

50

Příklad 508

trans,trans-2-(2-(1,3-Dioxo-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[*N*-4-heptyl-*N*-(2-methyl-3-fluorfenyl)]aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 508A

4-Heptanol

10

K ledem chlazenému roztoku 1,14 g (10,0 mmol) 4-heptanonu ve 20 ml diethyletheru bylo po částech přidáno 370 mg (10,0 mmol) LiAlH₄, aby byl reflux etheru udržován na minimu. Po 45 min byla reakční směs zředěna postupným přikapáváním 0,4 ml H₂O, 0,4 ml 15% (w/v) NaOH (aq) a 1,2 ml H₂O. Po dalších 45 min míchání byl přidáván MgSO₄, dokud nebyly soli sypké, a pak byla reakční směs zfiltrována. Soli byly promyty diethyletherem (3 x 5 ml) a pak byly filtráty zkoncentrovány na bezbarvý olej. Výtěžek 1,16 g (100 %).

15

Příklad 508B

20

4-Methansulfonyloxyheptan

K ledem chlazenému roztoku 835 mg (7,19 mmol) 4-heptanolu ve 35 ml CH₂Cl₂ bylo přidáno 1,5 ml triethylaminu. Poté bylo během 1 min po kapkách přidáno 0,7 ml (9 mmol) methansulfonylchloridu. Směs byla 30 min míchána při 0 °C, pak extrahována H₂O (1 x 15 ml). 5% NH₄OH (2 x 15 ml), 1M HCl (2 x 15 ml) a solankou (1 x 15 ml), vysušena nad MgSO₄, zfiltrována a zkoncentrována na olej. Výtěžek 1,31 g (94 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t, 6, J = 9), 1,43 (m, 4), 1,64 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 4,73 (kvintet, 1, J = 5).

25

30

Příklad 508C

4-Fluor-3-methylanilin

K roztoku 20 g (129 mmol) 2-fluor-5-nitrotoluenu ve 400 ml ethanolu byly přidány 2 g 10% Pd-C. Směs byla třepána pod tlakem 310,5 kPa (45 P.S.I.) H₂, dokud neustal příjem vodíku. Katalyzátor byl odfiltrován a promyt ethanolem a pak byly spojené filtráty zkoncentrovány na 15,2 g (94 %) bezbarvého oleje.

35

40

Příklad 508D

N-Heptyl-4-fluor-3-methylanilin

K roztoku 4,10 g (3,28 mmol) 4-fluor-3-methylanilinu v 30 ml acetonitrilu bylo přidáno 7,64 g (3,93 mmol) 4-methansulfonyloxyheptanu a 3,4 g (4,1 mmol) NaHCO₃(s). Směs byla míchána 24 h refluxu, pak nalita do 150 ml H₂O a extrahována diethyletherem (2 x 30 ml). Spojené etherové vrstvy byly zpětně extrahovány solankou (1 x 30 ml), vysušeny nad MgSO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány na olej. Ten byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 97,5:2,5 hexany: ethylacetát a poskytl 2,56 g (35 %) bledě žlutého oleje.

45

50

Příklad 508E

N,N-(4-Heptyl)-(4-fluor-3-methyl)fenylbromacetamid

5 K ledem chlazenému roztoku 4,88 g (21,9 mmol) *N*-(4-heptyl)-4-fluor-3-methylanilinu a 4,9 ml (61 mmol) pyridinu ve 100 ml toluenu byl přidán roztok 4,90 ml (56,2 mmol) bromacetyl bromidu v 7 ml toluenu. Roztok byl míchán po dobu 24 h s postupným ohříváním na 25 °C a pak extrahován 1M HCl (1 x 100 ml). Vodná vrstva byla zpětně extrahována diethyletherem (1 x 50 ml), pak byly spojené organické vrstvy promyty H₂O (2 x 50 ml), nasyceným NaHCO_{3(aq)} (2 x 50 ml) a solankou (1 x 50 ml), vysušeny nad MgSO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu
10 na olej. Ten byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 90:10 hexany:ethylacetát a poskytl 7,48 g (99 %) světle žlutého oleje. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,94 (t, 6, J = 5), 1,33 (m, 4H), 1,43 (m, 4), 2,30 (s, 1,5), 2,31 (s, 1,5), 3,54 (s, 2H), 4,72 (kvintet, 1, J = 5), 6,96–7,04 (m, 2), 7,07 (d, 1, J = 7).

15

Příklad 508F

20 *trans,trans*-2-(2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[[*N*-4-heptyl-*N*-(2-methyl-3-fluorfenyl)]aminokarbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-(1,3-dioxol-yl)-2-oxopentanoátem a *N,N*-dibutylbromacetamidu *N,N*-(4-heptyl)-(4-fluor-3-methyl)fenylbromacetamidem byla získána titulní sloučenina jako amorfní látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz),
25 δ 0,39 (brt, 6H), 1,23–1,47 (m, 8H), 1,67–2,10 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 3,16 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,52–3,67 (brm, 2H), 3,73 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,81–4,02 (m, 6H), 4,13 (brm, 1H), 4,72 (kvintet, J = 6,9 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,08 (t, J = 9,0 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 599. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₄₃N₂O₇F. 0,8TFA: C, 60,24;
30 H, 6,40; N, 4,06. Nalezeno: C, 60,21; H, 6,14; N, 3,86.

Příklad 509

35 *trans,trans*-2-(2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 502, s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-(1,3-dioxol-yl)-2-oxopentanoátem a piperonalu 6-methoxypiperonalem byla získána titulní sloučenina jako
40 amorfní látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,31 (m, 4H), 1,53 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,19 (dd, J = 8,4 Hz, 8,4 Hz, 2H), 3,30 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 3,5–3,42 (m, 1H), 3,73 (q, J = 10,5 Hz, 1H), 3,78–3,94 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (dd, J = 5,1 Hz, 6,0 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 3,0 Hz, 6,3 Hz, 2H), 4,33 (m, 3H), 4,87 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃)
45 (M+H)⁺ při m/e 535. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₂N₂O₈. 1,05 TFA: C, 55,25; H, 6,63; N, 4,28. Nalezeno: C, 55,39; H, 6,66; N, 4,26.

Příklad 510

50

trans,trans-2-((2-Methoxyfenoxy)-methyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou 3-methylhexanové kyseliny *o*-methoxyfenoxy-octovou kyselinou byla připravena výše uvedená sloučenina jako amorfní látka. ¹H NMR
55

(CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,15–1,35 (m, 4H), 1,40–1,55 (m, 4H), 3,05–3,25 (m, 4H), 3,28–3,55 (m, 4H), 3,58–3,68 (m, 1H), 3,75–3,80 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,05–4,15 (m, 1H), 4,23–4,33 (m, 1H), 5,91 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,82–6,95 (m, 5H), 7,03 (s, 1H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 541. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₀N₂O₇: C, 66,65; H, 7,46; N, 5,18. Nalezeno: C, 66,37; H, 7,61; N, 5,09.

Příklad 511

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2,2-Dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethyl-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 511A

trans,trans-N-*terc*-Butoxykarbonyl-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Ethyl-*trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát (2,5 g, 6,9 mmol), připravený podle příkladu 503, byl rozpuštěn v 50 ml methylenchloridu a byl přidán di-*terc*-butyldikarbonát (1,5 g). Po míchání přes noc při teplotě místnosti bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku a zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 10% ethylacetát/hexany a byl získán ethylester titulní sloučeniny (2,8 g) jako bezbarvý olej. Ester byl rozpuštěn v 50 ml ethanolu s následným přidavkem hydroxidu sodného (10 ml 5M vodného roztoku). Po 20 h míchání při teplotě místnosti bylo odstraněno rozpouštědlo za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 150 ml vody a okyselen koncentrovanou kyselinou fosforečnou. Směs byla extrahována chloroformem (3x50 ml) a organické vrstvy byly promyty solankou, vysušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a byla získána titulní sloučenina (2,4 g) jako bílá pěna.

Příklad 511B

Methyl-*trans,trans*-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylát: jako jediný enantiomer

Produkt z příkladu 510A (1,97 g, 4,5 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml THF a chlazen na 0 °C, načež byl přidán DMF (0,017 ml, 5 %) a oxalylchlorid (0,437 ml, 5,00 mmol). Po 1 h bylo při 0 °C v proudu dusíku odstraněno rozpouštědlo. Zbytek byl rozpuštěn v 5 ml benzenu a odpařen. Ve zvláštní baňce byl (*S*)-4-benzyl-2-oxazolidinon (1,2 g, 6,8 mmol) rozpuštěn ve 30 ml THF s následným přidavkem *n*-butyllithia (4,0 ml 1,6M roztoku v hexanech) při 0 °C a suspenze byla míchána po dobu 15 min. Chlorid kyseliny byl rozpuštěn ve 20 ml THF a ochlazen na 0 °C s následným přikapáváním suspenze lithiumoxazolidinu pomocí kanyly. Po 30 min byla reakční směs rozdělena mezi ether a nasycený bikarbonát. Organická fáze byla promyta vodou a pak solankou, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 15% ethylacetát/hexany a byl získán nežádoucí diastereomer (1,17 g, 43 %), pak byl elucí směsí 20% ethylacetát/hexany získán požadovaný diastereomer (1,04 g, 38%).

Požadovaný diastereomer N-acyloxazolidinonu (0,84 g, 1,42 mmol) byl rozpuštěn v 2,5 ml dichlormethanu a bylo přidáno 2,5 ml trifluoroctové kyseliny. Po 30 min byl v proudu dusíku odstraněn těkavý podíl a zbytek byl dvakrát rozpuštěn v 5 ml toluenu a odpařen za sníženého tlaku.

Sůl s TFA byla míchána se 4 ml acetonitrilu, načež byl přidán diizopropylethylamin (1,0 ml, 5,7 mmol) a N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)bromacetamid (589 mg, 1,7 mmol) jak roztok ve 2 ml acetonitrilu. Po 21 h byla reakční směs ohřívána po dobu 3,5 na 50 °C. Reakční směs byla ochlazena, rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku a zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 20–30% ethylacetát/hexany a poskytl 0,939 g amidu jako bezbarvý olej.

Výše uvedený amid (200 mg, 0,26 mmol) byl rozpuštěn ve 2,0 ml THF a 0,7 ml vody. Při 0 °C byl přidán pevný monohydrát hydroxidu lithného (22 mg, 0,53 mmol) a pak 30% peroxid vodíku (0,050 ml, 0,55 mmol). Po 1 h byla reakční směs ohřáta na teplotu místnosti. Po další hodině byla reakční směs rozdělena mezi 1:1 ethylacetát:hexany a vodu, bylo přidáno 0,15 g thiosíranu sodného a směs byla důkladně rozmíchána. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou, vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Surový zbytek byl rozpuštěn ve 2 ml etheru a 1 ml methanolu. Po kapkách byl přidáván roztok (trimethylsilyl)diazomethanu v hexanech, dokud nezůstávalo žluté zbarvení. Reakční směs byla zředěna 2 kapkami ledové kyseliny octové a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn rychlou chromatografií na 10 g silikagelu s elucí směsí 15–20% ethylacetát/hexany a poskytl 70 mg titulní sloučeniny jako krystalické látky (t.t. 137,5 °C).

Příklad 511C

(2S,3R,4S)-trans,trans-2-(2,2-Dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethylpyrrolidin-3-karboxylát

Produkt z příkladu 510B (65 mg, 0,10 mmol) byl rozpuštěn v 1,0 ml methanolu a byl přidán hydroxid sodný (0,1 mol 5M vodného roztoku). Po 2 h byla reakční směs zahřáta k refluxu. Po 6 h byla reakční směs ochlazena a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě a okyselen koncentrovanou kyselinou fosforečnou. Vodný roztok byl promyt chloroformem (3x5ml), který pak byl promyt solankou, vysušen bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen za sníženého tlaku. Titulní sloučenina byla izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78–0,95 (m, 15H), 1,04–1,46 (m, 12H), 1,76–2,95 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23–3,33 (m, 1H), 3,47–3,58 (m, 1H), 3,6–3,75 (m, 2H), 3,80–3,95 (m, 2H), 4,05–4,15 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,70–6,80 (m, 2H), 6,82–6,93 (m, 2H), 6,96–7,14 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) m/e 597 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₃H₄₉N₂FO₅ · 0,05H₂O · 0,8TFA: C, 63,81; H, 7,30; N, 4,07. Nalezeno: C, 63,84; H, 7,18; N, 3,93. [α]_D²¹ = +46° (c 2,7 g/l, CHCl₃).

Příklad 512

trans,trans-2-(2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 512A

2-Oxopyrrolidin-1-ylpropionová kyselina

K míchanému roztoku 5,0 ml (40,5 mmol) 2-oxopyrrolidin-1-ylpropionitrilu v 15 ml dioxanu bylo přidáno 8,1 ml kyseliny chlorovodíkové jako 6,0 M vodného roztoku. Vzniklá směs pak byla přes noc refluxována při 110 °C. Reakční směs byla pak ponechána zchladnout na teplotu místnosti a extrahována třikrát methylenchloridem. Extrakty byly spojeny a promyty jednou nasyceným roztokem solanky, vysušeny nad bezvodým síranem sodným, zfiltrovány a odpařeny za sníženého tlaku a poskytl 1,60 g (25 %) kyseliny jako hnědý olej.

Příklad 512B

Ethyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-oxopentanoát

5

Titulní sloučenina byla připravena z výše uvedené kyseliny upravenou metodou podle Bram a Vilkas, Bul. Chem. Soc. FR., 945 (1964).

10 Příklad 512C

trans,trans-2-(2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15 Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-3-oxopentanoátem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23–1,38 (m, 4H), 1,44–1,60 (m, 4H), 2,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,12–2,25 (m, 1H), 2,38 (td, J = 4,2 Hz, 8,4 Hz, 2H), 2,47–2,61 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 6,0 Hz, 8,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H),
20 3,38–3,48 (m, 3H), 3,52 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,38 (brs, 2H), 5,393 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 516. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₁N₂O₆ .1,4 TFA: C, 54,78; H, 6,33; N 6,22. Nalezeno: C, 54,69; H, 6,33; N, 6,14.

25

Příklad 513

trans,trans-2-(2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl))aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

30

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-(1,3-dioxol-yl)-2-oxopentanoátem, N,N-dibutylbromacetamidu N-4-heptyl-N-(4-fluor-3-methylfenyl)-bromacetamidem a piperonalu 6-methoxypiperonalem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,93 (br, t, 6H), 1,23–1,47 (m, 8H), 1,67–2,10 (m, 4H),
35 2,32 (s, 3H), 3,16 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,60–4,03 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 4,21 (brs, 1H), 4,72 (kvintet, J = 6,6 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,08 (t, J = 9 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 629. Analýza: vypočteno pro C₃₄H₄₅N₂O₈F . 1,0 TFA: C, 58,21; H, 6,24; N, 3,77. Nalezeno: C, 58,11; H, 6,1; N, 3,58.

40

Příklad 514

trans,trans-2-(2,2-Dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

45

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-5-methyl-3-oxo-oktanoátem a piperonalu 6-methoxypiperonalem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,09–1,38 (m, 8H), 1,45–1,59 (m, 4H), 1,84–2,00 (m, 2H),
50 3,15 (dd, J = 6,9 Hz, 10,0 Hz, 2H), 3,30–3,42 (m, 3H), 3,72 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,02 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,41 (brm, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 533. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₈N₂O₆ . 0,9 TFA: C, 60,12; H, 7,76; N, 4,41. Nalezeno: C, 60,18; H, 7,62; N, 4,33.

55

Příklad 515

trans,trans-2-(2-Dimethylpentyl)-4-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu ethyl-3,3-dimethylhexanoátem a piperanolu 2,3-dihydro-benzofuran-5-karbaldehydem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka lyofilizací s CH₃CN/TFA/H₂O. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83 (s, 3H), 0,85 (s, 3H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,09–1,39 (m, 8H), 1,44–1,59 (m, 4H), 1,88 (dd, J = 15,0, 7,2 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,09 (m, 2H), 3,18 (t, J = 9 Hz, 2H), 3,27–3,38 (m, 3H), 3,65–3,95 (m, 2H), 4,05 (q, J = 10,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,30–4,45 (m, 2H), 4,55 (t, J = 9 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (brs, 1H). MS (DCI/NH₃) při m/e 501 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₃₀H₄₈N₂O₄ · 1,05 TFA: C, 62,14; H, 7,97; N, 4,51. Nalezeno: C, 62,19; H, 8,00; N, 4,43.

15

Příklad 516

trans,trans-2-(2-Dimethyl-2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(1-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu methyl-3,3-dimethyl-3-(1,3-dioxolan-2-yl)propanoátem a piperonalu 6-methoxypiperonalem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka lyofilizací s CH₃CN/TFA/H₂O. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,31 (sextet, J = 7,2 Hz, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,93 (dd, J = 15,9, 6,0 Hz, 1H), 2,13 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 3,26–3,40 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,75–3,86 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93–4,01 (m, 3H), 4,00–4,11 (m, 1H), 4,23 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,37–4,48 (m, 2H), 4,49 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,51 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) při m/e 563 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₆N₂O₈ · 0,9 TFA: C, 57,41; H, 7,11; N, 4,21; Nalezeno: C, 57,35; H, 6,86; N, 4,05.

30

35 Příklad 517

trans,trans-2-(2-(2-Methoxyfenyl)-ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou 3-methylhexanové kyseliny kyselinou *o*-methoxyfenylpropionovou byla připravena výše uvedená sloučenina jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,85 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10–1,27 (m, 4H), 1,42–1,60 (m, 4H), 1,72–1,89 (m, 1H), 1,91–2,02 (m, 1H), 2,55–2,77 (m, 2H), 2,97 (t, J = 6 Hz, 1H), 3,05–3,30 (m, 6H), 3,59–3,82 (m, 3H), 3,73 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 6,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,78–6,88 (m, 3H), 6,92 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,08–7,19 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 539. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₄₂N₂O₆: C, 69,12; H, 7,86; N, 5,20. Nalezeno: C, 68,89; H, 7,70; N, 4,99.

45

Příklad 518

trans,trans-2-(2,2-Dimethyl-3-(*E*)-pentenyl)-4-(1-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příkladu 518A

4-Methyl-3-penten-2-ol

10

K míchanému roztoku 3-methyl-2-butenalu (8,7g, 103 mol) ve 100 ml tetrahydrofuranu pod N₂ při 0 °C byl po kapkách přidán methylmagnesiumbromid (38 ml 3,0M roztoku v ethyletheru, 114 mmol). Vzniklá směs byla ponechána pomalu se ohřát na teplotu místnosti a míchána 1 h při teplotě místnosti, načež byla zředěna 25 ml nasyceného NH₄Cl. Vzniklá dvojfázová směs byla rozdělena mezi ethylether a vodu. Organická vrstva byla promyta solankou, vysušena bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a bylo získáno 8,4 g (81 %) alkoholu jako bezbarvý olej.

15

20 Příklad 518B

trans-Ethyl 3,3-dimethyl-4-pentenoát

Směs 4-methyl-3-penten-2-olu (7,4 g, 74 mmol), triethylorthoacetátu (13,6 ml, 74 mmol) a kyseliny propionové (0,28 ml, 3,7 mmol) byla po dobu 7 h zahřívána na 150 °C. Produkt byl pak předestilován za normálního tlaku (200–220 °C) a poskytl 5,0 g surového esteru jako bezbarvý olej.

25

30 Příklad 518C

trans,trans-2-(2,2-Dimethyl-3-(*E*)-pentenyl)-4-(1-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 502 s náhradou ethyl-3-methylhexanoátu *trans*-ethyl-3,3-dimethyl-4-pentanoátem a piperonalu 6-methoxypiperonalem byla získána titulní sloučenina jako amorfní látka lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,31 (sextet, J = 7,2 Hz, 4H), 1,52 (kvintet, J = 7,2 Hz, 4H), 1,58 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,92 (dd, J = 15,0, 6,6 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 3,30–3,40 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,99 (q, J = 9 Hz, 2H), 4,11–4,30 (m, 3H), 5,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,38 (dd, J = 15,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 6,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) při m/e 531 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₆N₂O₆ · 0,95 TFA: C, 59,95; H, 7,41; N, 4,38; Nalezeno: C, 60,00; H, 7,33; N, 4,35.

35

40

45

Příklad 519

trans,trans-2-(3-(2-Pyridyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 519A

3-(2-Pyridyl)propionová kyselina

10

Do 50 ml baňky s kulatým dnem, vybavené míchací tyčinkou, byl předložen 3-(2-pyridyl)propa-
nol (1 g, 7,6 mmol), voda (13 ml) a koncentrovaná kyselina sírová (0,5 g, 5,1 mmol). K tomuto
míchanému roztoku byl přidán v průběhu 30 min manganistan draselný (1,8 g, 11,3 mmol) za
udržování reakční teploty na 50 °C. Po ukončení přidavku byla směs udržována na 50 °C, dokud
15 se zbarvení reakční směsi nezměnilo na hnědé, pak 1 h zahřívána na 80 °C a zfiltrována. Filtrát
byl odpařen do sucha a kvantitativně poskytl požadovanou kyselinu (1,14 g), vhodnou pro násle-
dující stupeň bez dalšího čištění. Pro přípravu čisté kyseliny byl takto získaný zbytek vařen po
dobu 5 min v ethanolu (10 ml) v přítomnosti aktivního uhlí (0,1 g), zfiltrován a ochlazen
a poskytl krystalickou 3-(2-pyridyl)propionovou kyselinu (0,88 g, 78 %).

20

Příklad 519B

trans,trans-2-(3-(2-Pyridyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylaminokarbonyl-
methyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

S použitím postupu popsaneého v příkladu 502 byla titulní sloučenina izolována lyofilizací ze zře-
děné vodné směsi TFA/CH₃CN jako amorfnní látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,65 (d, J =
6,0 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 6,91 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 6,91 Hz, 1H), 6,82-
30 6,66 (m, 3H), 5,91 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,29-4,18 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 20,1 Hz, 10,5 Hz, 1H),
3,84 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 13,8, 9,6 Hz, 1H), 3,46-3,13 (m, 7H), 2,51 (široký s, 2H),
1,60-1,43 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 4H), 0,91 (t, J = 8,4 Hz, 6H). MS (DCI/NH₃) m/e 510 (M+H)⁺.
Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₉N₃O₅ · 1,75 TFA: C, 55,04; H, 5,79; N, 5,92. Nalezeno: C, 55,08;
H, 5,64; N, 5,81.

35

Příklad 520

(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutyl-
aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Příklad 520A

(2*S*,3*R*,4*S*)-Ethyl-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-
karboxylát-(*S*)-mandelát

45

Racemický aminoester z příkladu 512 (3,45 g, 8,98 mmol) v 10 ml ethylacetátu byl podroben
reakci s (*S*)-(+)-mandlovou kyselinou (0,75 g, 4,93 mmol). Po vytvoření čirého roztoku byl
50 pomalu za míchání přikapáván hexan, dokud se roztok mírně nezakalil. Roztok se nechal míchat
přes noc při teplotě místnosti. Krystaly pak byly odfiltrovány, rekrystalizovány dvakrát ze směsi
ethylacetát/hexan a poskytly výtěžek 800 mg (17 %) čisté soli.

Příklad 520B

(2*S*,3*R*,4*S*)-Ethyl-2-(2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylát

5

K míchanému roztoku čistého mandelátu (150 mg, 0,28 mmol) v CH₃CN byl přidán *N,N*-dibutylbromacetamid (84 mg, 0,34 mmol) a diizopropylethylamin (98 µl, 0,56 mmol). Vzniklá směs byla míchána přes noc při teplotě místnosti. Pak bylo za sníženého tlaku odstraněno rozpouštědlo a surový produkt byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu a poskytl 140 mg (90 % výtěžek) titulní sloučeniny.

10

Příklad 520C

15 (2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 502 byla připravena titulní sloučenina jako amorfni látka lyofilizací s CH₃CN/TFA/H₂O. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,23–1,38 (m, 4H), 1,44–1,60 (m, 4H), 2,05 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,12–2,25 (m, 1H), 2,38 (dt, J = 4,2 Hz, 8,4 Hz, 2H), 2,47–2,61 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 6,0 Hz, 8,7 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,32 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,38–3,48 (m, 3H), 3,52 (t, J = 9 Hz, 1H), 3,66 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 4,38 (brs, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H). MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 516. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₄₁N₃O₆ · 0,85 TFA: C, 58,23; H, 6,89; N, 6,86. Nalezeno: C, 58,37; H, 6,90; N, 6,84.

20

25

Příklad 521

30

(2*S*,3*R*,4*S*)-2-(2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-(4-heptyl)-*N*-(4-fluor-3-methylfenyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupy popsány v příkladu 520 s náhradou *N,N*-dibutylbromacetamidu *N,N*-(4-heptyl)-(4-fluor-3-methyl)fenylbromacetamidem byla získána titulní sloučenina jako amorfni látka lyofilizací s CH₃CN/TFA/NH₂. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 0,85–0,98 (m, 6H), 1,22–1,55 (m, 8H), 2,04 (kvintet, J = 7,9 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,36 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,61 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,25–3,61 (m, 5H), 3,66–3,77 (m, 1H), 3,79–3,90 (m, 2H), 3,92–4,03 (m, 1H), 4,69 (kvintet, J = 6,8 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,93–7,13 (m, 3H); MS (DCI/NH₃) při m/e 610 (M+H)⁺. Anal.: vypočteno pro C₃₄H₄₄N₃O₆F₁ · 1,45 TFA: C, 57,18; H, 5,91; N, 5,42; Nalezeno: C, 57,20; H, 5,62; N, 5,52.

35

40

Příklad 522

45

trans,trans-2-(2-(1-Pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(*N,N*-dibutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

50 Příklad 522A

3-(1-Pyrazolyl)propionová kyselina

Do 10 ml baňky s kulatým dnem, vybavené chladičem s míchací tyčinkou, byl předložen pyrazol (0,50 g, 7,3 mmol), kyselina akrylová (0,50 ml, 7,3 mmol) a triethylamin (3 ml). Reakční směs

55

byla refluxována po dobu 6 h. Po odstranění triethylaminu byl viskózní olej po dobu 12 h sušen ve vysokém vakuu a poskytl kvantitativně požadovanou kyselinu (1,0 g), vhodnou pro následující stupeň bez dalšího čištění.

5

Příklad 522B

trans,trans-2-(2-(1-Pyrazolyl)ethyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dibutylamino-karbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10

S použitím postupu popsaného v příkladu 502 byla titulní sloučenina izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN jako amorfni látka. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ 7,56 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3 Hz, 1H), 6,83–6,66 (m, 3H), 6,28 (t, J = 3 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,55–3,98 (m, 6H), 3,83–3,72 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,61–3,40 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,36–3,12 (m, 5H), 2,69–2,43 (m, 2H), 1,59–1,42 (m, 4H), 1,38–1,21 (m, 4H), 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 6H). MS (DCI/NH₃) při m/e 499 (M+H⁺). Analýza: vypočteno pro C₂₇H₃₈N₄O₅. 0,75 TFA: C, 58,60; H, 6,69; N, 9,59. Nalezeno: C, 58,53; H, 6,45; N, 9,67.

15

20 Příklad 523

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Příklad 523A

N-Butyl-N-(3-hydroxypropyl)amin

30

K roztoku 15,9 g (100 mmol) methyl-3-N-(n-butyl)aminopropionátu ve 150 ml diethyletheru při 0 °C bylo přidáno 50 ml (0,35 mmol) 1,0M LiAlH₄ v diethyletheru za udržování refluxu na minimum. Směs byla 2,25 h míchána při 0 °C for 2,25 h a pak zředěna pomalým postupným přikapáváním 1,9 ml H₂O, 1,9 ml 15% w/v NaOH (aq) a 5,7 ml H₂O. Po 30 min míchání byly soli zfiltrovány a promyty diethyletherem, načež byl filtrát zkoncentrován na 11,3 g (86 %) světle žlutého oleje.

35

Příklad 523B

40 N-Butyl-N-(3-hydroxypropyl)chloracetamid

K ledem chlazenému roztoku 1,31 g (10,0 mmol) N-butyl,N-(3-hydroxypropyl)aminu ve 20 ml ethylacetátu byl přidán roztok 1,71 g (10,0 mmol) chloracetanhydridu v 10 ml ethylacetátu. Směs byla míchána a postupně během 18 h ohřívána na teplotu místnosti. Reakční směs byla extrahována H₂O (1 x 50 ml), nasyceným NaHCO₃ (aq) (2 x 50 ml) a solankou (1 x 50 ml), vysušena nad MgSO₄, zfiltrována a zkoncentrována na olej. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 80:20 hexany:ethyl acetát a poskytl 723 mg (35 %) světle žlutého oleje.

45

Příklad 523C

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Postupy popsány v příkladu 1D s náhradou N-propylbromacetamidu N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)chloracetamidem a s přidavkem DMSO jako pomocného rozpouštědla byla získána titulní sloučenina, která byla izolována lyofilizací ze zředěné vodné směsi TFA/CH₃CN. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,78–0,95 (m, 3H), 1,00–1,80 (m, 4H), 2,80–3,65 (m, 15H), 3,80 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,72–7,05 (m, 5H), 7,33–7,40 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) při m/e 513 (M+H)⁺. Anal. vypočteno pro C₂₈H₃₆N₂O₇ · 1,6 H₂O: C, 62,12; H, 7,30; N, 5,17. Nalezeno: C, 62,04; H, 7,21; N, 4,88.

10

15

Příklad 524

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-propyl-N-propoxyamino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 524A

N-Boc-O-allylhydroxylamin

25

O-Allylhydroxylaminhydrochloridhydrát (5,0 g) byl rozpuštěn v THF (15 ml). Roztok byl v ledové lázni ochlazen na 0 °C. Byl přidán diizopropylethylamin (8 ml) a di-*tert*-butyldikarbonát (10,0 g). Směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 h, načež byla lázeň odstraněna a reakční směs ponechána ohřát se na teplotu místnosti a míchána přes noc. THF byl odstraněn ve vakuu a zbytek vyjmut do EtOAc (25 ml) a promyt vodou (1 x 50 ml), nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (3 x 50 ml) 1N kyselinou fosforečnou (3 x 50 ml) a solankou (1 x 50 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a odpařena a poskytla světle žlutý olej (6,5 g), který byl použit bez dalšího čištění.

30

35

Příklad 524B

N-Boc-N-propyl-O-allylhydroxylamin

40

N-Boc-O-allylhydroxylamin (6,5 g), získaný výše uvedeným postupem, byl rozpuštěn v suchém THF (25 ml) a roztok ochlazen v ledové lázni na 0 °C. V průběhu 5 min byl po dávkách přidán hydrid sodný (1,5 g, 60% disperze v oleji). Vzniklá směs byla míchána po dobu 30 min při 0 °C. Ke směsi byl po kapkách přidán 1-jodpropan (3,8 ml). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 h, pak míchána přes noc při teplotě místnosti. THF byl odstraněn ve vakuu a zbytek vyjmut do EtOAc (50 ml) a promyt vodou (1 x 50 ml), nasyceným roztokem bikarbonátu sodného (3 x 50 ml), 1N kyselinou fosforečnou (3 x 50 ml) a solankou (1 x 50 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a odpařena a poskytla světle žlutý olej, který byl přečištěn rychlou chromatografií na sílikagelu s elucí směsí 5% EtOAc/hexany a byla získána titulní sloučenina jako bezbarvý olej (6,0 g).

45

50

Příklad 524C

N-Boc-N-propyl-N-propoxyamin

- 5 N-Boc-N-propyl-O-allylhydroxylamin (6,0 g byl rozpuštěn v EtOAc (100 ml). Bylo přidáno 10% palladium na uhlí (0,5 g) a směs byla probublávána dusíkem. Přívod dusíku byl vyměněn za vodíkový balon a směs byla 6 h míchá na při teplotě místnosti. Katalyzátor byl odstraněn filtrací přes vrstvu Celite a odstraněním rozpouštědel ve vakuu byl získán žlutý olej, který byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 5% EtOAc/hexany a byla získána titulní sloučenina jako bezbarvý olej (5,8 g).

Příklad 524 D

- 15 N-Propyl-N-propylaminhydrochlorid

N-Boc-N-propyl-N-propoxyamin (5,8 g) byl rozpuštěn ve směsi 4N HCl/dioxan (10 ml) a míchán při teplotě místnosti po dobu 7 h. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek rozetřen s diethyletherem. Vzniká žlutá pevná látka (2,1 g) byla shromážděna filtrací a promyta diethyletherem.

Příklad 524E

- 25 N-Propyl-N-propoxy-bromacetamid

N-Propyl-N-propoxyaminhydrochlorid (0,30 g) byl rozpuštěn v acetonitrilu a ochlazen na $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Byl přidán pyridin (0,2 ml). V průběhu 5 min byl po kapkách přidán bromacetyl bromid (0,15 g). Roztok byl 30 min míchán při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po odstranění lázně byl roztok míchán po dobu 6 h při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek vyjmut do EtOAc (50 ml) a promyt vodou (1 x 25 ml), 1N kyselinou fosforečnou (3 x 25 ml) a solankou (1 x 25 ml). Organická vrstva byla vysušena síranem sodným a odpařena a poskytla tmavě oranžový olej (0,35 g). Produkt je směs chlor- a bromacetamidu v poměru ~3:1.

Příklad 524F

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-hydroxypropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 Přípraven postupem popsaným v příkladu 523C s použitím N-propyl-N-propoxy-bromacetamidu a ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátu. Surový produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC (Vydac mC18) s elucí 10–70% gradientem CH_3CN v 0,1% TFA. Lyofilizací příslušné frakce byl získán produkt jako bílá pevná látka.

45 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,87 (m, 6H, J = 8 Hz), 1,49 (m, 2H, J = 8 Hz), 1,61 (m, 2H, J = 8 Hz), 3,55 (m, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,00 (m, 2H), 4,13 (d, 2H, J = 17 Hz), 5,96 (s, 2H), 6,77 (d, 1H, J = 9 Hz), 6,90 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J = 1 Hz), 7,44 (d, 2H, J = 9 Hz). MS (DCI/NH_3) m/e 499 (M+H) $^+$. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$. 1,20 TFA: C, 55,57; H, 5,58; N, 4,41. Nalezeno: C 55,59; H, 5,59; H, 5,58; N, 4,55.

50

Příklad 525

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-propoxyamino)-
karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 525A

N-butyl-N-(2-hydroxyethyl)amin

10

V tlustostěnné skleněné zkumavce byl 5 ml (100 mmol) ethylenoxidu zkoncentrováno při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. K tomu bylo přidáno 12,5 ml (120 mmol) butylaminu a zkumavka byla zatavena. Vzniklý roztok se 18 h vyhříval na $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ v olejové lázni. Nezareagované látky byly odstraněny odpařením a byla získána titulní sloučenina.

15

Příklad 525B

N-Butyl-N-(2-azidoethyl)chloracetamid

20

K 500 mg N-butyl,N-2-hydroxyethylaminu byly po kapkách přidány 2 ml thionylchloridu. Poté, co ustala počáteční reakce, byla reakční směs míchána po dobu 10 min, pak zkoncentrována na olej. Byl přidán diethylether a odpařen pro usnadnění odstranění thionylchloridu. Zbytek byl vyjmut do 10 ml DMF a bylo přidáno 1,0 g (16 mmol) azidu sodného. Reakční směs byla míchána při $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 h, pak nalita do 50 ml 0,6M NaHCO_3 (*aq.*) a extrahována diethyletherem (3 x 15 ml). Spojené etherové vrstvy byly zpětně extrahovány solankou (1 x 15 ml) vysušeny nad MgSO_4 a zfiltrány. K etherovému roztoku bylo přidáno 850 mg (4,97 mmol) chloracetanhydridu. Reakční směs byla míchána po dobu 10 min, pak zkoncentrována na olej. Ten byl vyjmut do 10 ml nasyceného NaHCO_3 (*aq.*) a extrahován diethyletherem (3 x 5 ml). Spojené etherové vrstvy byly zpětně extrahovány solankou (1 x 5 ml), vysušeny nad MgSO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány na olej. Ten byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 30% ethyl acetát: hexany a poskytl 161 mg (17 %) oleje.

25

30

35 Příklad 525C

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(2-aminoethyl)-
amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Postupem podle příkladu 523C byl N-butyl-N-(2-azidoethyl)chloracetamid podroben reakci s ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylátem. Surový produkt byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí 40% EtOAc v hexanech. Produkt byl rozpuštěn v roztoku ethanol a vodného 2,5 N hydroxidu sodného a míchán po dobu 3 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a přidána voda. Směs byla extrahována etherem; vodná vrstva byla okyselená na pH 4 pomocí 1N H_3PO_4 a extrahována EtOAc. Posledně uvedený organický extrakt byl promyt solankou a vysušen nad Na_2SO_4 . Ke 100 mg 0,10 mmol azidu byl přidán 1 ml 1M HCl (*aq.*), 0,5 ml dioxanu a 5 mg 10% Pd-C. Suspenze byla míchána po dobu 5 h pod 1 atm. H_2 , pak zfiltrována a zkoncentrována na bílou pevnou látku. Produkt byl přečištěn pomocí HPLC s elucí gradientem 0 až 70 CH_3CN v 0,1% vodné TFA a byla získána titulní sloučenina ve formě své soli s TFA. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz), δ 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, rotamer), 1,23 (m, 3H), 1,41 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 3,39 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (m, 3H), 4,18 (m, 2H), 5,05 (bd, J = 10,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 6,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,56 (m, 2H). MS (DCI/ NH_3) při m/e 498 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6$. 3,15 TFA: C, 46,68. H, 4,49. N, 4,90. Nalezeno: C, 46,61; H, 4,73; N, 4,79.

50

55

Příklad 526

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-aminopropyl)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

K ledem chlazenému roztoku sloučeniny podle příkladu 523C (100 mg, 0,19 mmol) v 1 ml dichlormethanu bylo přidáno 17 ml methansulfonylchloridu a 39 ml triethylaminu. Směs byla míchána po dobu 20 min, pak zředěna 15 ml dichlormethanu a extrahována jednou 5 ml vody, k níž
10 byla přidána 1 kapka 85% H₃PO₄, pak 5% hydroxidem amonným (1 x 2,5 ml) a solankou (1 x 2,5 ml), vysušena nad MgSO₄, zfiltrována a zkoncentrována na olej. K roztoku 81 mg (0,13 mmol) mesylátu v 1 ml DMF bylo přidáno 65 mg (10 mmol) azidu sodného. Směs byla míchána po dobu 1 h při 50 °C, pak nalita do 10 ml vody a extrahována diethyletherem (3 x 5 ml).
15 Spojené etherové vrstvy byly zpětně extrahovány solankou (1 x 5 ml), vysušeny nad MgSO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány na olej. Ten byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 60,40 hexany:ethylacetát a poskytl 57 mg bezbarvého oleje. Produkt byl rozpuštěn v roztoku ethanolu a vodného 2,5 N hydroxidu sodného a míchán po dobu 3 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a přidána voda. Směs byla extrahována etherem; vodná vrstva byla okyselená na pH 4 pomocí 1N H₃PO₄ a extrahována EtOAc. Posledně uvedený organický extrakt
20 byl promyt solankou a vysušen nad Na₂SO₄. K tomuto azidu byl přidán 1 ml 1M HCl (aq.), 0,5 ml dioxanu a 5 mg 10% Pd-C. Suspenze byla míchána po dobu 5 h pod 1 atm. H₂, pak zfiltrována a zkoncentrována na bílou pevnou látku. Produkt byl přečištěn pomocí HPLC, s elucí gradientem 0 až 70 CH₃CN v 0,1% vodné TFA a byla získána titulní sloučenina ve formě své TFA soli. ¹H NMR (D₆-DMSO, 300 MHz) δ 0,85 (zdánlivý q, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,85–4,80 (široký m, 3H), 6,03 (m, 2H), 6,87 (dd, J = 1,4, 8,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,85 (m, 1H); MS (DCI/NH₃) (M+H)⁺ při m/e 512. Analýza: vypočteno pro C₂₈H₃₇N₃O₆. 3,0 TFA: C, 47,84; H, 4,72; N, 4,92. Nalezeno: C, 47,86; H, 4,75; N, 4,97.

30

Příklad 527

35 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-dimethylaminopropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

Příklad 527A

40 N-butyl-N-(3-bromopropyl)bromacetamid

K 1,50 g (11,4 mmol) N-butyl-4-(3-hydroxy)-propylaminu byly přidány 3 ml 48% HBr (aq.) a 1,5 ml konc. H₂SO₄. Reakční směs byla míchána 3 h za refluxu, pak ochlazená na teplotu místnosti a míchána po dobu 22 h. Směs byla nalita na 50 ml ledu a k roztoku bylo přidáno 50 ml
45 2M NaOH (aq.). Alkalický roztok byl extrahován ethylacetátem (3 x 25 ml), pak byly spojené ethylacetátové vrstvy zpětně extrahovány solankou (1 x 25 ml), vysušeny a zfiltrovány. K ledem chlazenému ethylacetátovému roztoku byly přidány 3 ml triethylaminu, pak 1,5 ml bromacetyl-bromidu jako roztok v 3,5 ml ethylacetátu. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 30 min, pak extrahována 1M HCl (aq.) (2 x 25 ml), nasyceným NaHCO₃ (aq.) (1 x 25 ml) a solankou
50 (1 x 25 ml). Organická vrstva byla vysušena nad MgSO₄, zfiltrována a zkoncentrována na olej. Ten byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí směsí 30% ethylacetát v hexanech a poskytl 1,47 g bezbarvého oleje.

Příklad 527B

Ethyl-*trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-bromopropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylát

5

Postupem podle příkladu 523C byl N-butyl-N-(3-bromopropyl)bromacetamid podroben reakci s ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátem. Surový produkt byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí 40% EtOAc v hexanech.

10

Příklad 527C

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-dimethylaminopropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

15

Ke 400 mg (0,663 mmol) sloučeniny podle příkladu 527B v 4 ml absolutního EtOH bylo přidáno 1,2 ml 2,0 M Me₂NH v THF. Reakční směs byla zahřívána po dobu 3 h na 50 °C, pak míchána při teplotě místnosti po dobu 18 h. Směs byla zkoncentrována, pak znovu zkoncentrována z CH₃CN pro odstranění většiny trimethylamin. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu s elucí 9:1 CH₂Cl₂: MeOH na asi 20 ml silikagelu a byl získán ethylester. Produkt byl rozpuštěn v roztoku ethanolu a vodného 2,5 N hydroxidu sodného a míchán po dobu 3 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a přidána voda. Směs byla extrahována etherem; vodná vrstva byla okyselená na pH 4 pomocí 1N H₃PO₄ a produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC. ¹H NMR (CDCl₃OD, 300 MHz) δ 0,92 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 3,07 (m, 4H), 3,24 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,88 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,97 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 7,53 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) při m/e 540 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₄₁N₃O₆. 2,95 TFA: C, 49,22. H, 5,06. N, 4,80. Nalezeno: C, 49,16; H, 5,11; N, 4,62.

30

Příklad 528

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-trimethylaminopropyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

35

Připravený postup podle příkladu 527C a náhradou Me₂NH vodným Me₃N. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,91 (m, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,13 (s, 9H), 3,18 (s, rotamer), 3,20 (m, 3H), 3,39 (m, 4H), 3,72 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,03 (m, 3H), 4,35 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,62 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) při m/e 554 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₄₄N₃O₆. 0,1 H₂O. 1,65 TFA: C, 47,25; H, 4,96; N, 4,32. Nalezeno: C, 47,25; H, 4,74; N, 4,75.

40

Příklad 529

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-aminobutyl)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 529A

N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)amin

10

Roztok 8,1 g (110 mmol) *n*-butylaminu a 8,6 g butyrolaktonu v 50 ml toluenu byl po dobu 50 h refluxován v dusíkové atmosféře. Těkavá rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu. K roztoku 3,18 g (20 mmol) vzniklého N-butyl-4-hydroxybutyramidu v 50 ml toluenu bylo přidáno 120 ml (120 mmol) DIBAL (25 % hmotn.). Roztok byl za míchání zahříván na 70 °C po dobu 18 h. Po ochlazení na 0 °C byla reakční směs zředěna methanolem (byla použita 1/3 množství roztoku DIBAL), načež byl přidán nasycený roztok Rochellovy soli. Směs byla extrahována dvakrát EtOAc; organické extrakty byly promyty solankou a vysušeny nad Na₂SO₄.

15

20 Příklad 529B

N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)chloracetamid

Pyridin (2 ml) byl přidán k ledem chlazenému roztoku 0,58 g (4 mmol) N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)aminu v 10 ml EtOAc. K tomuto roztoku bylo po malých částech přidáno 0,769 g (4,5 mmol) chloroacetanhydridu. Reakční směs byla míchána po dobu 5 h při 0 °C a pak byla ponechána ohřát se na teplotu místnosti. Byl přidán bikarbonát a vzniklá směs byla extrahována EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Surová látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií.

30

Příklad 529C

Ethyl-*trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylát

35

Postupem podle příkladu 529C byl N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)chloracetamid podroben reakcí s ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátem. Surový produkt byl podroben chromatografií na silikagelu.

40

Příklad 529D

Ethyl-*trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-brombutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylát

45

K roztoku 0,180 g (0,33 mmol) sloučeniny podle příkladu 529C ve 2 ml DMF bylo přidáno 0,086 g (1 mmol) lithiumbromidu a 0,120 ml (0,66 mmol) PBr₃. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 2 h a pomalu ohřáta na teplotu místnosti. Byl přidán bikarbonát a vzniklá směs byla extrahována EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Surová látka byla přečištěna sloupcovou chromatografií.

50

Příklad 529E

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-aminobutyl)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

K roztoku 0,135 g (0,21 mmol) sloučeniny podle příkladu 529D v 2 ml DMF bylo přidáno 0,1 g azidu sodného. Reakční směs se po dobu 18 h v dusíkové atmosféře míchala při teplotě místnosti. Po přidavku vody byl produkt extrahován do EtOAc. Surový produkt (117 mg) byl v dusíkové atmosféře rozpuštěn v 10 ml ethanolu. Bylo přidáno 45 mg katalyzátoru 10% PdPC, z reakční
10 baňky byl odsát dusík a po umístění balonu naplněného vodíkem byla baňka propláchnuta vodíkem. Reakční směs byla míchána po dobu 4 h ve vodíkové atmosféře a zpracována filtrací přes vrstvu Celite. Produkt byl rozpuštěn v roztoku ethanolu a vodného 2,5 N hydroxidu sodného a míchán po dobu 8 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a přidána voda. Směs byla extrahována etherem; vodná vrstva byla okyselena na pH 4 pomocí 1N H₃PO₄ a pro-
15 dukt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz), δ 0,90 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,10–1,65 (m, 6H), 2,85–2,95 (m, 2H), 3,00–4,10 (m, 14H), 5,50 (d, J = 3 Hz, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7 Hz, 1H), 7,00–7,06 (m, 3H), 7,45–7,55 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) při m/e 526 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₂₉H₃₉N₃O_{6,2}. 2 TFA: C, 51,75; H, 5,35; N, 5,41. Nalezeno: C, 51,75; H, 5,31; N, 5,30.

20

Příklad 530

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(4-dimethylaminobutyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

25

Titulní sloučenina byla připravena ze sloučeniny podle příkladu 529D s použitím postupů podle příkladu 527C. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,90 (dt, J = 7 Hz, 3H), 1,1–1,75 (m, 8H), 2,75 (d, J = 7 Hz, 6H), 3,0–4,25 (m, 16H), 5,97 (s, 2H), 6,83 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7,02–7,08 (m, 3H), 7,49–7,56 (m, 2H). MS (DCI/NH₃) při m/e 554 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₁H₄₃N₃O₆. 2,1 TFA: C, 53,31; H, 5,73; N, 5,30. Nalezeno: C, 53,50; H, 5,38; N, 5,34.

30

35 Příklad 531

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-pyridyl)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40

Příklad 531A

N-Butyl-N-(3-pyridyl)amin

45

K roztoku 941 mg (10 mmol) 3-aminopyridinu a 0,9 ml butyraldehydu v 30 ml CH₃OH bylo přidáno 10 ml ledové kyseliny octové. Směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 h, pak byla ochlazená na ledové lázni a bylo přidáno 650 mg (10,3 mmol) kyanoborohydridu sodného. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 4,5 h při teplotě místnosti. Směs byla nalita do 300 ml 0,67M NaOH (aq.) a extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené
50 organické vrstvy byly zpětně extrahovány solankou (1 x 50 ml), vysušeny nad MgSO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány na olej. Produkt byl izolován chromatografií na silikagelu s elucí směsí 3:1 ethylacetát: hexany a poskytl 1,18 g (79 %) bezbarvé pevné látky.

Příklad 531B

trans,trans-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-pyridyl)-amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Sloučenina podle příkladu 531A byla podrobena reakcím postupem podle příkladu 523 a byla získána titulní sloučenina. ¹H NMR (D₆-DMSO, 300 MHz) δ 0,80 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15–1,99 (m, 4H), 2,59 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,56 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,00 (s, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 1, 4,7 Hz, 8,1H), 7,58 (m, 1H), 8,36 (bs, 1H), 8,54 (bs, 1H), 12,12 (bs, 1H). MS (DCI/NH₃) při m/e 532 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₀H₃₃N₃O₆ · 0,1 H₃PO₄: C, 66,55; H, 6,20; N, 7,76. Nalezeno: C, 66,59; H, 6,06; N, 7,60.

10

15

Příklad 532

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-aminomethyl-fenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20

Příklad 532A

N-Butyl-N-(3-hydroxymethylfenyl)amin

25

K roztoku 3,69 g (30 mmol) 3-aminobenzylalkoholu ve 20 ml DMSO bylo přidáno 3,78 g (45 mmol) pevného NaHCO₃ a 2,91 ml (27 mmol) 1-brombutanu. Reakční směs byla po dobu 18 h (přes noc) míchána při 50 °C. Reakční směs byla zpracována přidavkem 250 ml vody a produkt byl extrahován do ethylacetátu. Byla přidána voda a vzniklá směs byla extrahována EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou.

30

Příklad 532B

N-Butyl-N-(3-hydroxymethylfenyl)bromacetamid

35

K roztoku 3,42 g (19,2 mmol) sloučeniny podle příkladu 532A v 20 ml toluenu bylo přidáno 2,42 ml (30 mmol) pyridinu. Směs byla ochlazená na 0 °C; po kapkách bylo přidáno 4,025 g (20,0 mmol) bromacetyl bromidu (zředěného 5 ml toluenu). Reakční směs byla míchána po dobu 5 h při 0 °C a pak ponechána ohřát na teplotu místnosti. Byl přidán nasycený roztok uhličitanu draselného a směs byla intenzivně míchána po dobu 2 h. Směs byla extrahována EtOAc; organická vrstva byla promyta 1N H₃PO₄, vodou a solankou.

40

Příklad 532C

45

Ethyl-*trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-chlor-methylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylát

50

Postupem podle příkladu 523C byla N-butyl-N-(3-hydroxymethylfenyl)bromacetamid podroben reakci s ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylátem. Surový produkt (129 mg) byl rozpuštěn v 0,5 ml DMF a ochlazen na 0 °C; bylo přidáno 19 mg LiCl a pak 85 μl thionylchloridu. Směs byla míchána po dobu 30 min; byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc. Organické extrakty byly promyty vodou a solankou a vysušeny nad Na₂SO₄.

Příklad 532D

5 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-aminomethyl-fenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

10 Sloučenina podle příkladu 532C (182 mg) byla rozpuštěna v 1 ml DMF. Byly přidány 2 kapky vody a pak 126 mg (2,0 mmol, 6,5 ekv.) azidu sodného. Vzniklý roztok byl 3 h zahříván při 115 °C. Byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc. Organické extrakty byly promyty vodou a solankou a vysušeny nad Na₂SO₄.

Příklad 532E

15 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-aminomethyl-fenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

20 V 50 ml baňce s kulatým dnem bylo 0,090 g chloridu cínatého suspendováno v 1 ml acetonitrilu. Byl přidán triethylamin (0,2 ml) a pak 0,19 ml thiofenolu; reakční směs zežloutla. Reakční baňka byla v ledové lázni ochlazená na 0 °C a byl přidán roztok 0,185 g sloučeniny podle příkladu 532D ve 2 ml acetonitrilu. Směs byla po dobu 30 min míchána. Byl přidán ether (10 ml) a pak 10 ml 2N HCl. Vodný extrakt byl alkalizován 4N NaOH a extrahován dichlormethan. Organická vrstva byla promyta vodou a solankou. Surový produkt byl rozpuštěn v roztoku ethanolu a vodného 2,5 N hydroxidu sodného a míchán po dobu 8 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu a přidána voda. Směs byla extrahována etherem; vodná vrstva byla okyselená na pH 4 pomocí 1N H₃PO₄ a produkt byl přečištěn pomocí preparativní HPLC. ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,88 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,15–1,45 (m, 4H), 3,40–4,20 (m, 14H), 5,97 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8 Hz, 1H), 6,97–7,20 (m, 5H), 7,40 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 5 Hz, 2H). MS (DCI/NH₃) při m/e 560 (M+H)⁺. Analýza: vypočteno pro C₃₂H₃₇N₃O₆. 4,2 TFA: C, 46,72; H, 4,00; N, 4,05. Nalezeno: C, 46,66; H, 4,06; N, 4,00.

30

Příklad 533

35 *trans,trans*-2-(4-Methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N-butyl-N-(3-trimethylaminomethylfenyl)amino)karbonylmethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

40 K míchanému roztoku 0,128 g sloučeniny podle příkladu 532C v 0,5 ml methanolu bylo přidáno 0,25 ml vodného roztoku trimethylaminu. Směs byl 4 h míchána v dusíkové atmosféře při teplotě místnosti. Byla přidána 1N HCl; vodná vrstva byla promyta etherem k extrakci organických nečistot. Vodná vrstva byla azeotropicky vysušena s toluenem a zbytek byl vysušen ve vysokém vakuu. Výtěžek 0,115 g. ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 0,83 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,15–1,40 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 3,35 (s, 9H), 3,40–3,80 (m, 10H), 4,47 (s, 2H), 6,00 (s, J = 3 Hz, 2H), 6,75–6,90 (m, 3H), 7,25–7,37 (m, 2H), 7,45–7,60 (m, 3H). MS (DCI/NH₃) při m/e 602 (M+H)⁺.

45

Příklad 534

(2*R*,3*R*,4*S*)-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(*N*-propyl-*N*-pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina

5

Příklad 534A

Ethyl-(3-Fluor-4-methoxy)benzoylacetát

10

Hydrid sodný (17 g 60% suspenze v minerálním oleji) se promyje třikrát toluenem. Prášek se suspenduje v 138 ml toluenu a přidá se 35 ml diethylkarbonátu. Směs se vyhřeje na 90 °C a po částech se přidá roztok 25 g 3-fluor-4-methoxyacetofenonu a 50 ml diethylkarbonátu v 50 ml toluenu. V zahřívání se pokračuje ještě 30 min, pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti. Pomalu se přidá roztok 50 ml koncentrované HCl v 75 ml ledové vody a směs se míchá. Směs se extrahuje toluenem; spojené organické extrakty se promyjí solankou a roztokem bikarbonátu. Produkt se suší nad Na₂SO₄ a po odbarvení aktivním uhlím poskytuje 34,5 g (97 %) titulní sloučeniny.

15

20

Příklad 534B

Ethyl-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylát

25

Sloučenina podle příkladu 534A (12,5 g) a 5-(nitrovinyl)-1,3-benzodioxol (13,1 g, 20% přebytek) byly suspendovány ve směsi 75 ml THF a 13 ml *i*PrOH. Byl přidán DBU (0,25 a směs byla míchána při teplotě místnosti po sobě 30 minut. Bylo přidáno dalších 0,1 g DBU a roztok byl míchán po dobu 1 h. Rozpouštědla byla odstraněna ve vakuu; byl přidán toluen spolu se solankou obsahující 3 ml koncentrované HCl. Směs byla extrahována dvakrát toluenem; organický podíl byl vysušen nad MgSO₄. Zbytek byl podroben rychlé chromatografii na silikagelu s elucí CH₂Cl₂. Výtěžek 75%. K této látce (17,4 g) bylo přidáno 35 g Raneyova niklu (promytý v 250 ml EtOAc. Směs se 18 h třepe pod 4 atm vodíku. Roztok se zkoncentruje ve vakuu; zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu s elucí 4% EtOAc v CH₂Cl₂. Výtěžek 10,13 g = 66%. K produktu se přidá 26 ml THF a 50 ml EtOH; pak 2,18 g NaBH₃CN spolu se stopami bromkresolové zeleně jako indikátoru. Pro udržování pH v zelenožluté oblasti se přikapává roztok 1:2 koncentrovaná HCl/EtOH; poté, barva přetrvává, míchá se reakční směs dalších 20 min. Rozpouštědla se odstraní ve vakuu; zbytek se míchá se směsí toluenu a roztoku KHCO₃. Organická fáze se promyje vodou a solankou a vysuší nad MgSO₄. Surový produkt se přečistí rychlou chromatografií na silikagelu s elucí 2:1. EtOAc/hexany. Výtěžek 5,92 g (58 %) směsi 2:1 trans-trans a cis-trans izomeru.

30

35

40

Příklad 534C

Ethyl-(2*R*,3*R*,4*S*)-S-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylát

45

K výše uvedenému racemickému aminoesteru (15,0 g, 38,8 mmol), rozpuštěného v 75 ml methylenchloridu a chlazenému v ledové lázni, byl přidán Boc anhydrid (9,30 g, 42,7 mmol). Po 2 h míchání při teplotě místnosti byl roztok zkoncentrován ve vakuu; zbytek byl rozpuštěn v 50 ml ethanolu a byl přidán roztok 3,75 g hydroxidu sodného v 19 ml vody. Roztok byl zahříván do úplného rozpouštění. Po 2 h míchání při teplotě místnosti byl roztok zkoncentrován a znovu rozpuštěn ve 200 ml vody. Směs byla extrahována 75 ml diethyletheru. Etherová vrstva byla extrahována 40 ml vody. Spojené vodné fáze byly okyseleny 7,5 g kyseliny octové; směs byla míchána do vzniku pevné látky. Pevná látka byla zfiltrována, promyta vodou a rozpuštěn

55

v methylenchloridu. Po vysušení síranem sodným byl roztok zkoncentrován a zbytek překrystalován ze směsi 1:1 ether:hexan a poskytl 15,99 g produktu, t.t. 200–203 °C (90 % výtěžek). Surová kyselina byla suspendována v 80 ml ethylacetátu a bylo přidáno 4,00 g (33,1 mmol) (S)–(–)-*a*-methylbenzylaminu. Po zahřátí za účelem rozpuštění kyseliny bylo přidáno 80 ml etheru. Poškrábání skleněnou tyčinkou vyvolalo krystalizaci produktu. Pevný podíl byl odfiltrován a promyt roztokem ether–ethylacetát a poskytl 8,22 g (81 % výtěžek, vztaženo na maximální zisk 50%) soli, t.t. 165–168 °C. Po jedné rekrystalizaci ukázala analýza chirální HPLC s použitím kolony Regis Whelk–O>99,5 % e.e. Sůl byla rozpuštěna v 500 ml 36% HCl v ethanolu; vznikla bílá pevná látka. Vzniklá suspenze byla zahřívána po dobu 16 h na 52 °C. po zkoncentrování ve vakuu byl ke zbytku přidán toluen a směs byla 30 min míchána s bikarbonátem draselným ve vodě. Byl oddělen toluen, směs vysušena (Na₂SO₄) a zkoncentrována. Zbytek byl podroben chromatografií na silikagelu s elucí směsí 33% hexan–67% ethylacetát a poskytl 6,9 g (99 %) rozštěpeného aminoesteru.

15

Příklad 534D

Ethyl–(2*R*,3*R*,4*S*)–2–(3–fluor–4–methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)–1–(2–(N–propyl–amino)ethyl)pyrrolidin–3–karboxylát

20

Sloučenina z příkladu 534C byla rozpuštěna v 1,2–dibromethanu (10 ml na 1 g výchozí látky); byl přidán diizopropylethylamin (1 ml na 1 g výchozí látky) a NaI (100 mg na 1 g výchozí látky) a směs byla míchána při 100 °C po dobu 1 h. Byl přidán toluen a směs byla promyta bikarbonátem. Rozpouštědla byla zkoncentrována a vzniklý černý zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu s elucí směsí 4:1 hexan–EtOAc a byl získán N–(2–bromethyl)pyrrolidin (85–92%). K této sloučenině byl přidán *n*-propylamin (3,5 ekv.) a NaI (10% hmotn. bromidu) v ethanolu (5 ml na 1 g bromidu) a směs byla 2 h zahřívána na 80°C. Byl přidán toluen a směs byla promyta bikarbonátem, vysušen (Na₂SO₄) a zkoncentrována. Byl přidán další toluen a odstraněn ve vakuu za účelem odstranění primárního aminu. Zbytek byl rozpuštěn v heptanu a zfiltrován pro odstranění malého množství nerozpustného podílu. Odpařením rozpouštědla byl získán požadovaný produkt (86–93% výtěžek), který byl použit v následujícím stupni bez dalšího čištění.

30

Příklad 534E

35

1–Pentansulfonylchlorid

Sodná sůl 1–pentansulfonové kyseliny (10 g, 57,5 mmol) byla předložena do 250 ml baňky s kulatým dnem (s ponecháním horního prostoru). Přidá se thionylchlorid (20 ml); vyvíjí se plyn a vzniká bílá pevná látka. Směs se 3 h zahřívá na 60 °C. Rozpouštědla se odstraní ve vakuu; přidá se toluen a odstraní ve vakuu k odstranění zbytku SOCl₂. Zbytek se rozdělí mezi CH₂Cl₂ a ledovou vodu; organická vrstva se vysuší nad Na₂SO₄. Surový produkt se přečistí destilací (t.v. 54–56 ;C @ 0,5 mm Hg (66,661 Pa)) a poskytuje čirý olej, 61% výtěžek.

45

Příklad 534F

(2*R*,3*R*,4*S*)–2–(3–Fluor–4–methoxyfenyl)–4–(1,3–benzodioxol–5–yl)1–(2–(N–propyl–N–pentansulfonylamino)ethyl)pyrrolidin–3–karboxylová kyselina

50

Sloučenina z příkladu 534D (200 mg, 0,43 mmol) byla rozpuštěna v 5 ml CH₃CN; postupně bylo přidáno 110 mg (2 ekv.) N,N–diizopropylethylaminu a 72,8 mg (1,2 ekv.) 1–pentansulfonylchloridu; vzniklý roztok se 30 minut nechal míchat při teplotě místnosti. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v EtOAc. Roztok byl promyt nasyceným roztokem NaHCO₃, 1N H₃PO₄ a solankou, vysušen nad Na₂SO₄ a odpařen a poskytl nažloutlý olej,

55

5 který byl přečištěn rychlou chromatografií na silikagelu s elucí směsí 40% EtOAc/hexan a poskytl 220 mg produktu (85%). Tento ester byl rozpuštěn v 5 ml EtOH a byl přidán roztok NaOH (46 mg, 3 ekv.) v 2 ml H₂O. Tato směs byla míchána po dobu 3 h při teplotě místnosti. Roztok byl zkoncentrován ve vakuu s použitím mírného (<40 °C) tepla. Byla přidána voda
10 (10 ml) a ether (50 ml); etherová vrstva byla extrahována 5 ml vody. Spojená vodná směs byla zpětně extrahována etherem a pak neutralizována kyselinou octovou. Tento roztok byl extrahován dvakrát etherem. Ether byl vysušen (Na₂SO₄) a zkoncentrován ve vakuu. Pro rozpuštění produktu byl přidán EtOAc (1 ml) a ether (1 ml) a po kapkách byl přidán hexan, čímž vznikla bílá pevná látka. Tato látka byla shromážděna a vysušena ve vakuu a poskytla 125 mg titulní sloučeniny.

Příklad 534H

15 (2*R*,3*R*,4*S*)-2-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(*N*-propyl-*N*-pentan-sulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina-hydrochlorid

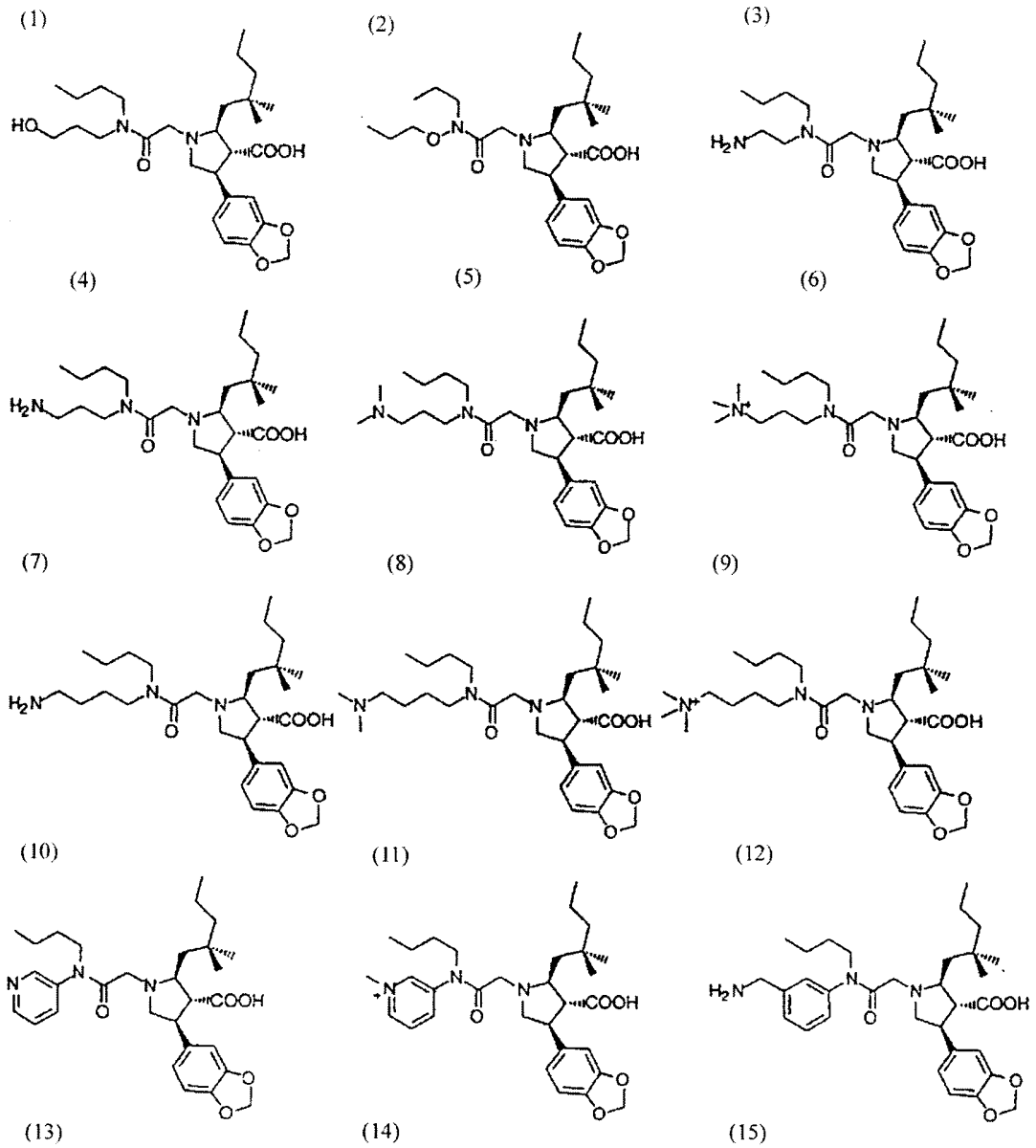
Vodný amin se rozpustí v iPrOH; přidá se mírný přebytek HCl v iPrOH a roztok se zkoncentruje ve vakuu. Přidá se další IPA a roztok se znovu zkoncentruje. Vzniká lepivá látka se míchá přes
20 noc s etherem za vzniku bílého prášku, který se shromáždí filtrací a vysuší přes noc ve vakuu při 60 °C. Výtěžek 95 %.

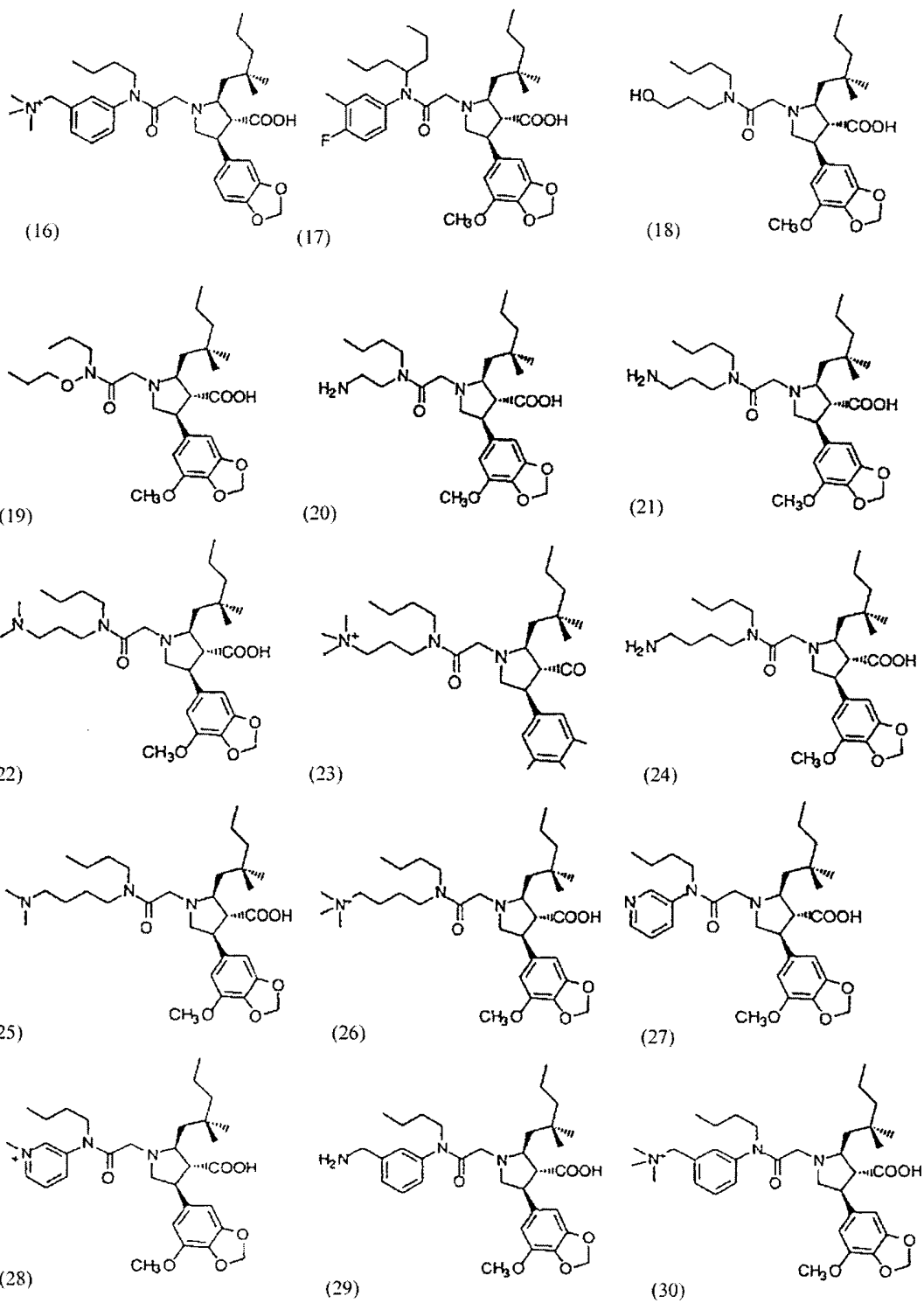
Příklad 535

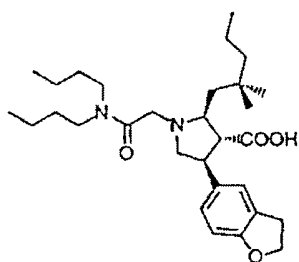
Sloučeniny v tabulce 3C je možno připravit postupy popsány ve výše uvedených příkladech.

5

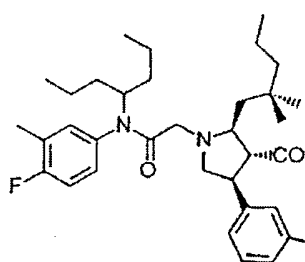
Tab. 3C



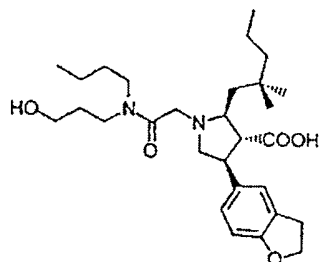




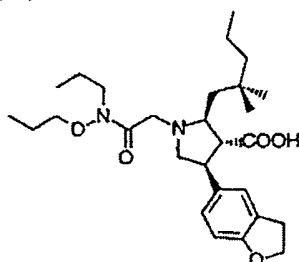
(31)



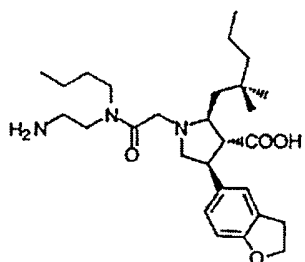
(32)



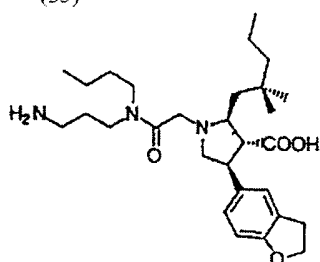
(33)



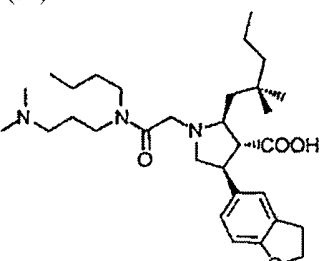
(34)



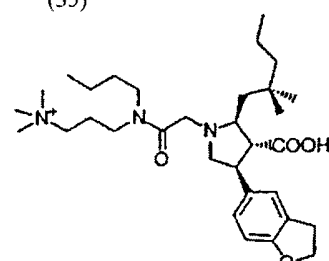
(35)



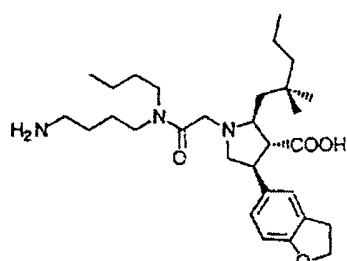
(36)



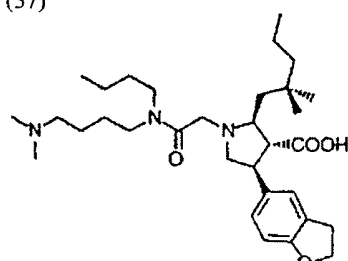
(37)



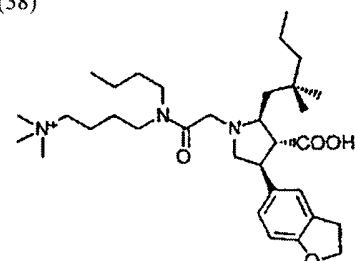
(38)



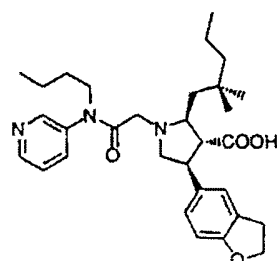
(39)



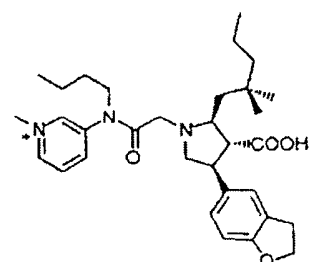
(40)



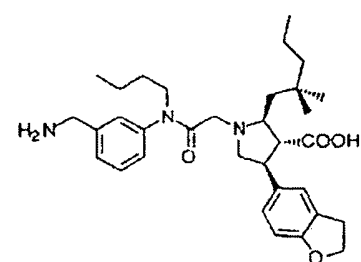
(41)



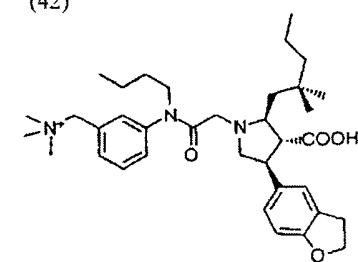
(42)



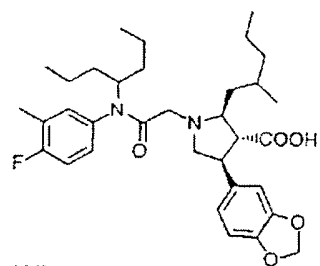
(43)



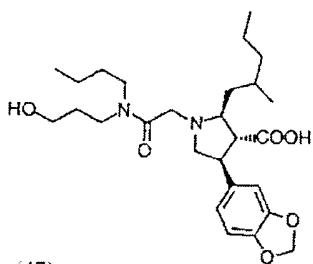
(44)



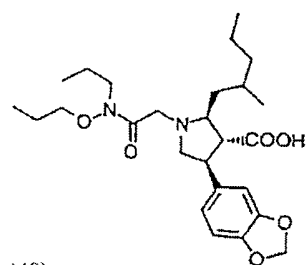
(45)



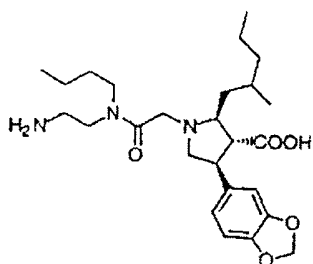
(46)



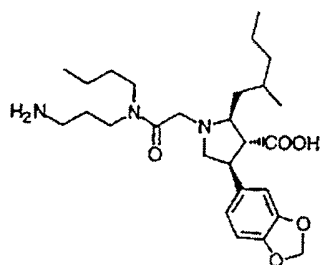
(47)



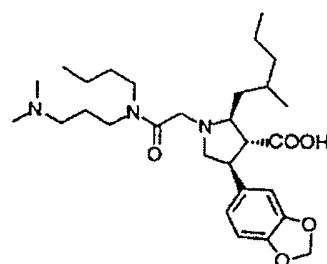
(48)



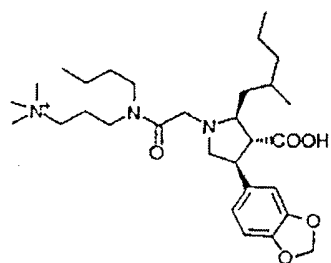
(49)



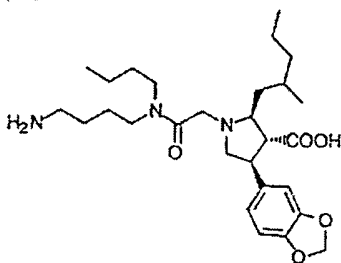
(50)



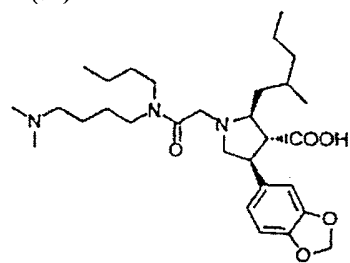
(51)



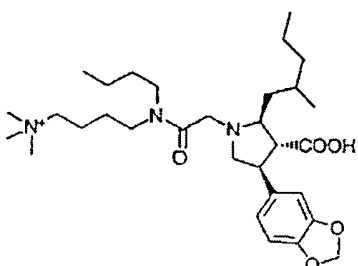
(52)



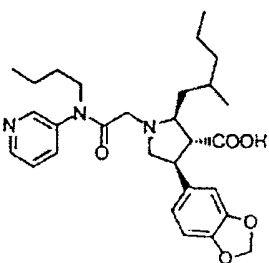
(53)



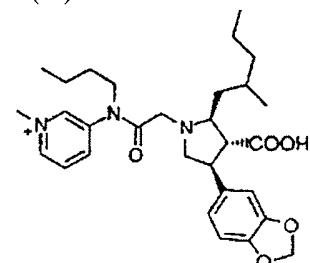
(54)



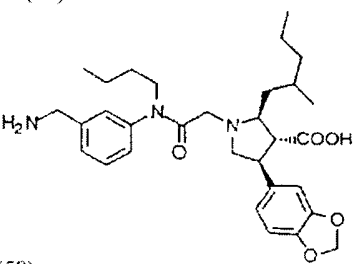
(55)



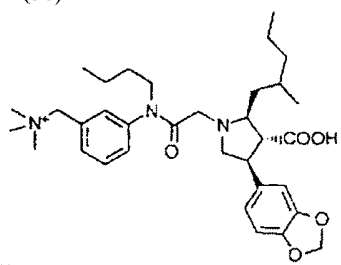
(56)



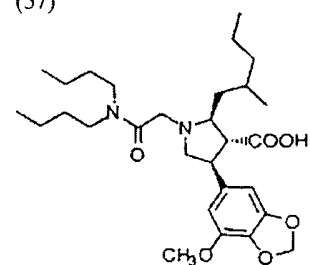
(57)



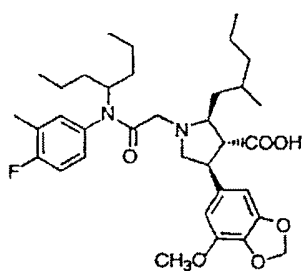
(58)



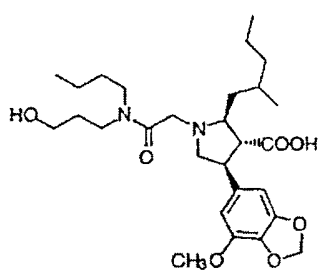
(59)



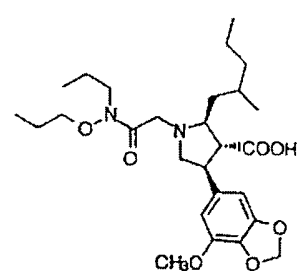
(60)



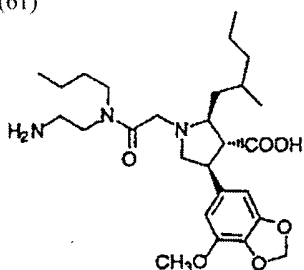
(61)



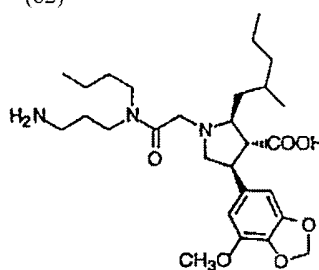
(62)



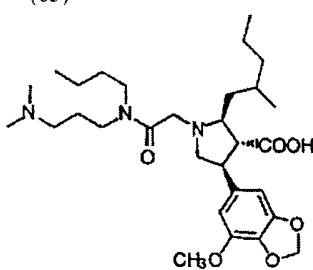
(63)



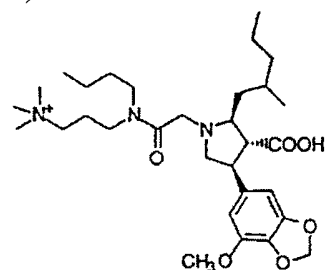
(64)



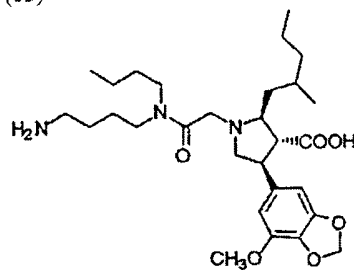
(65)



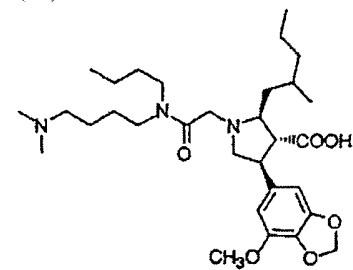
(66)



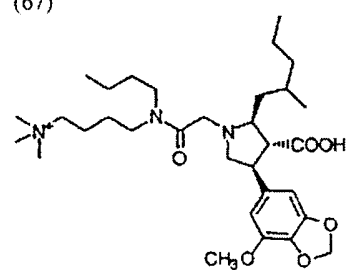
(67)



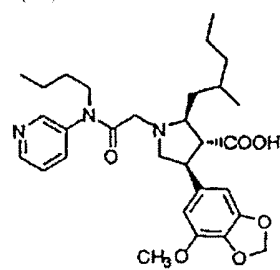
(68)



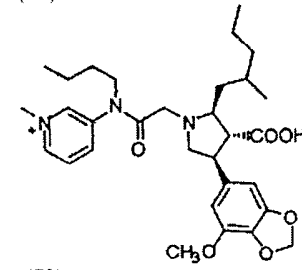
(69)



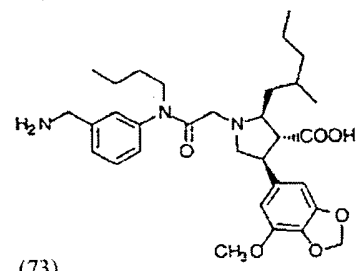
(70)



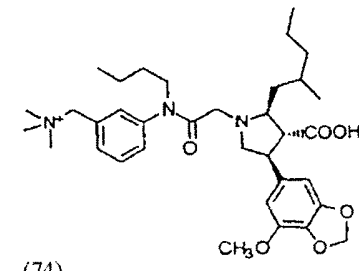
(71)



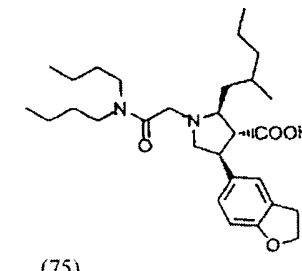
(72)



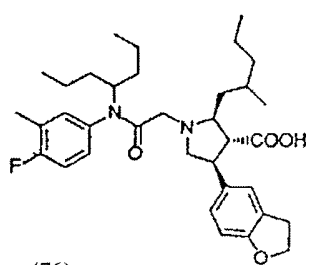
(73)



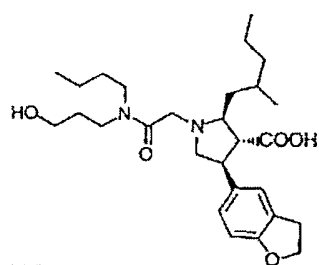
(74)



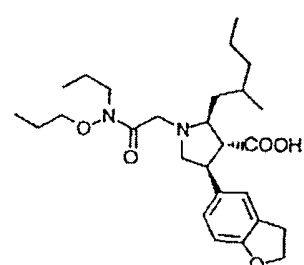
(75)



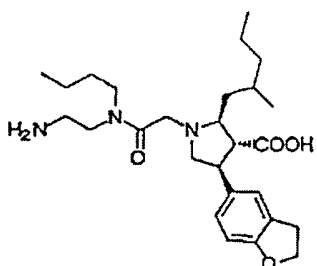
(76)



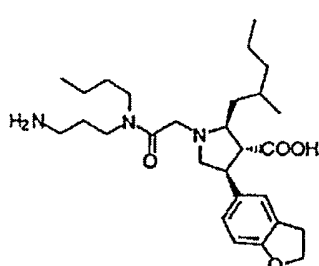
(77)



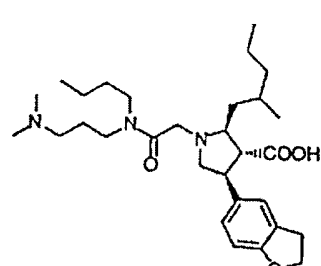
(78)



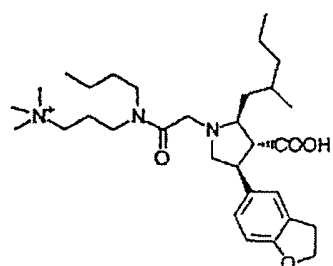
(79)



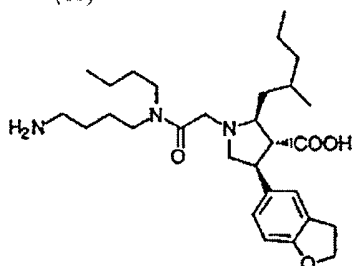
(80)



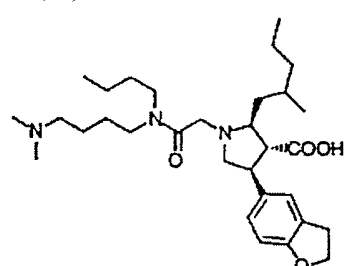
(81)



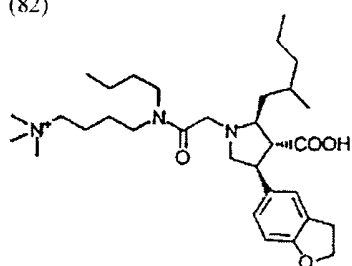
(82)



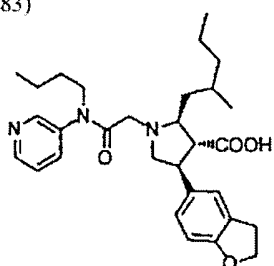
(83)



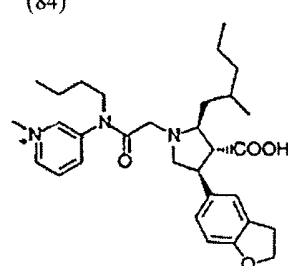
(84)



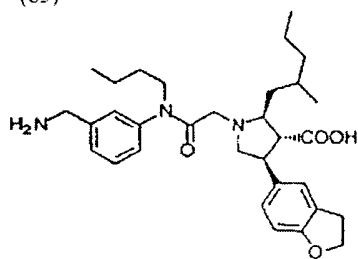
(85)



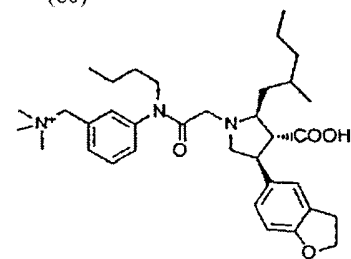
(86)



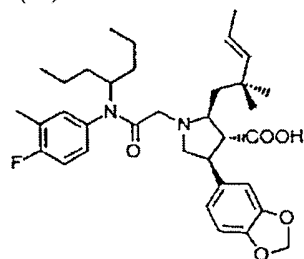
(87)



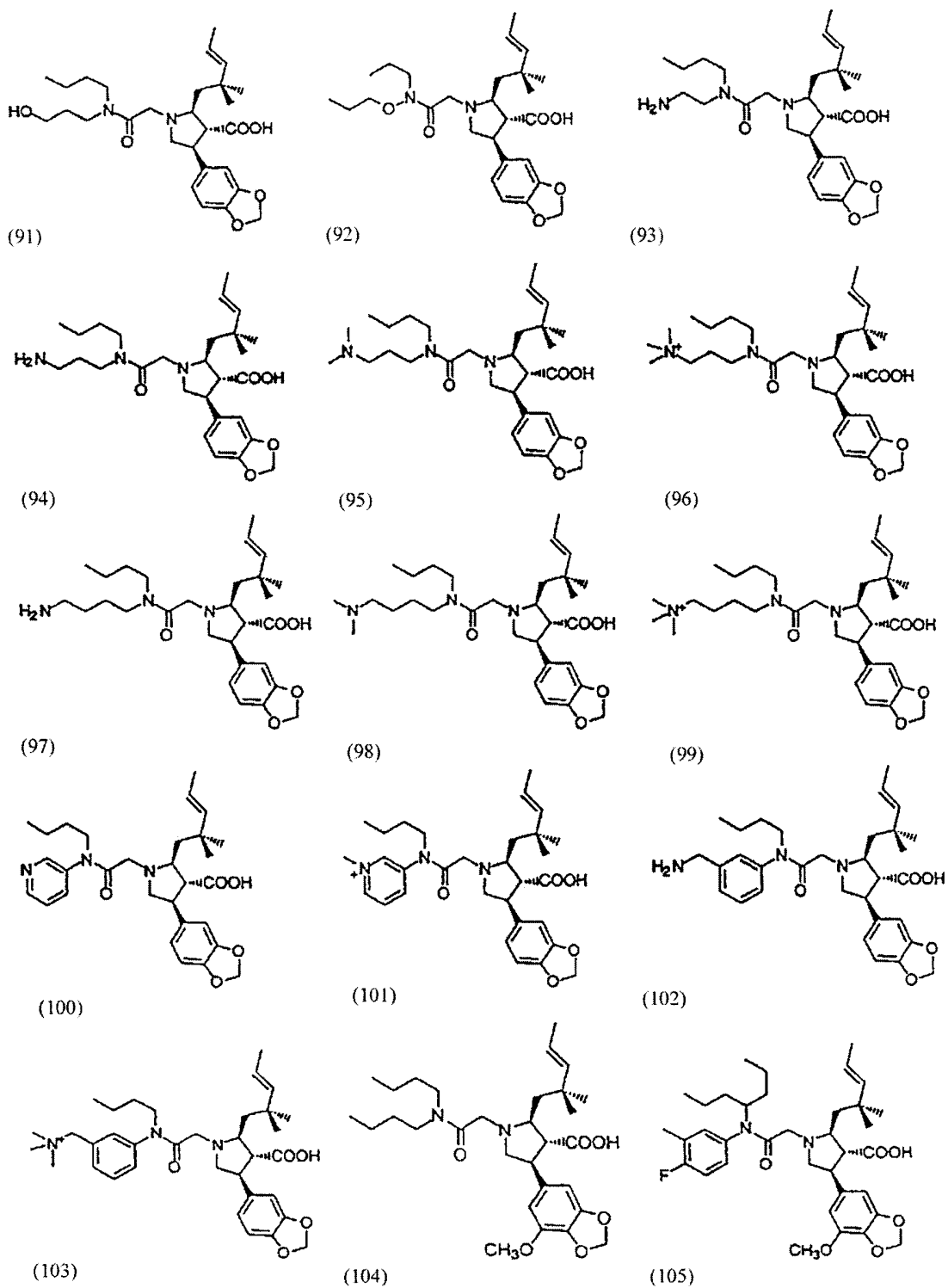
(88)

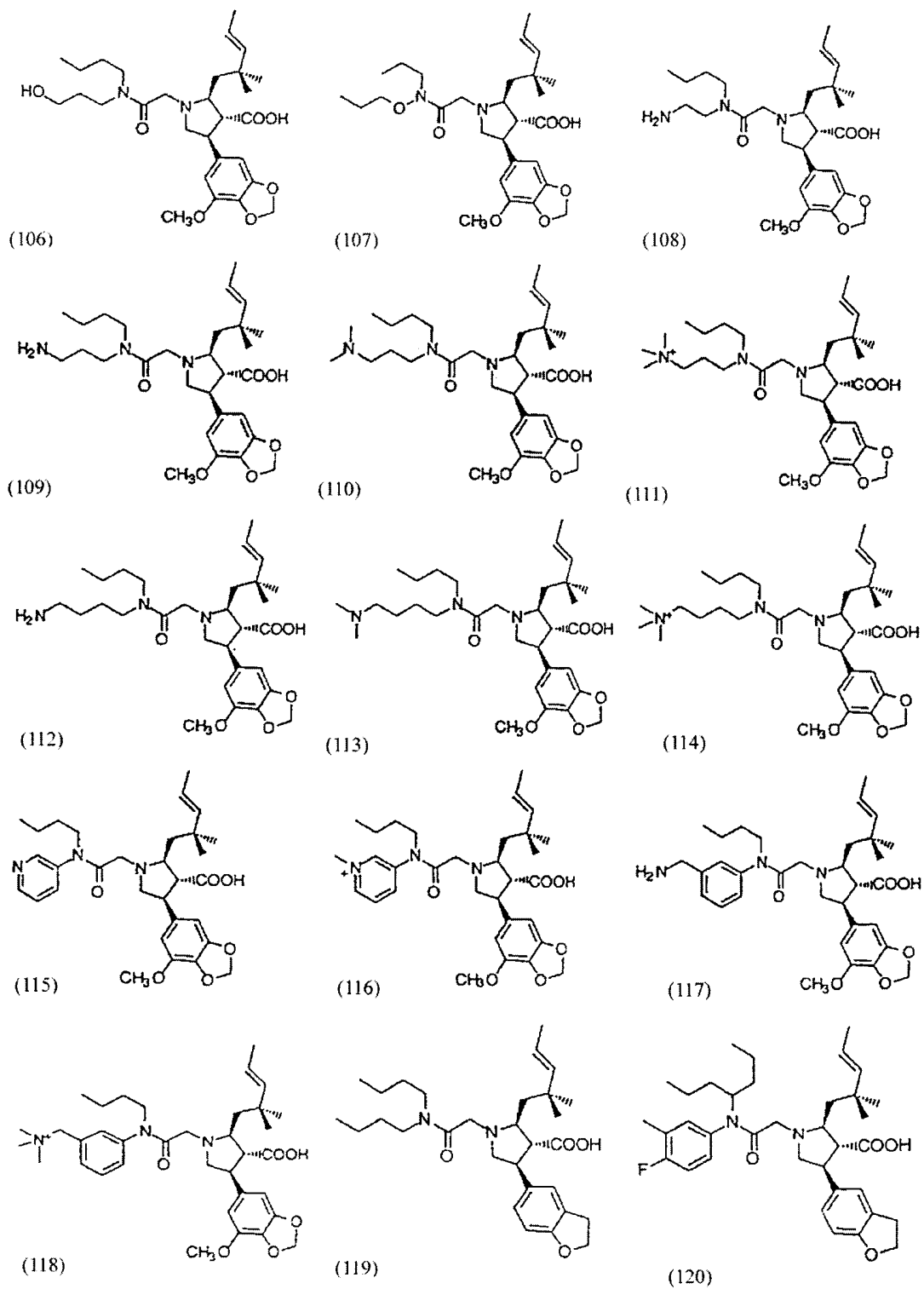


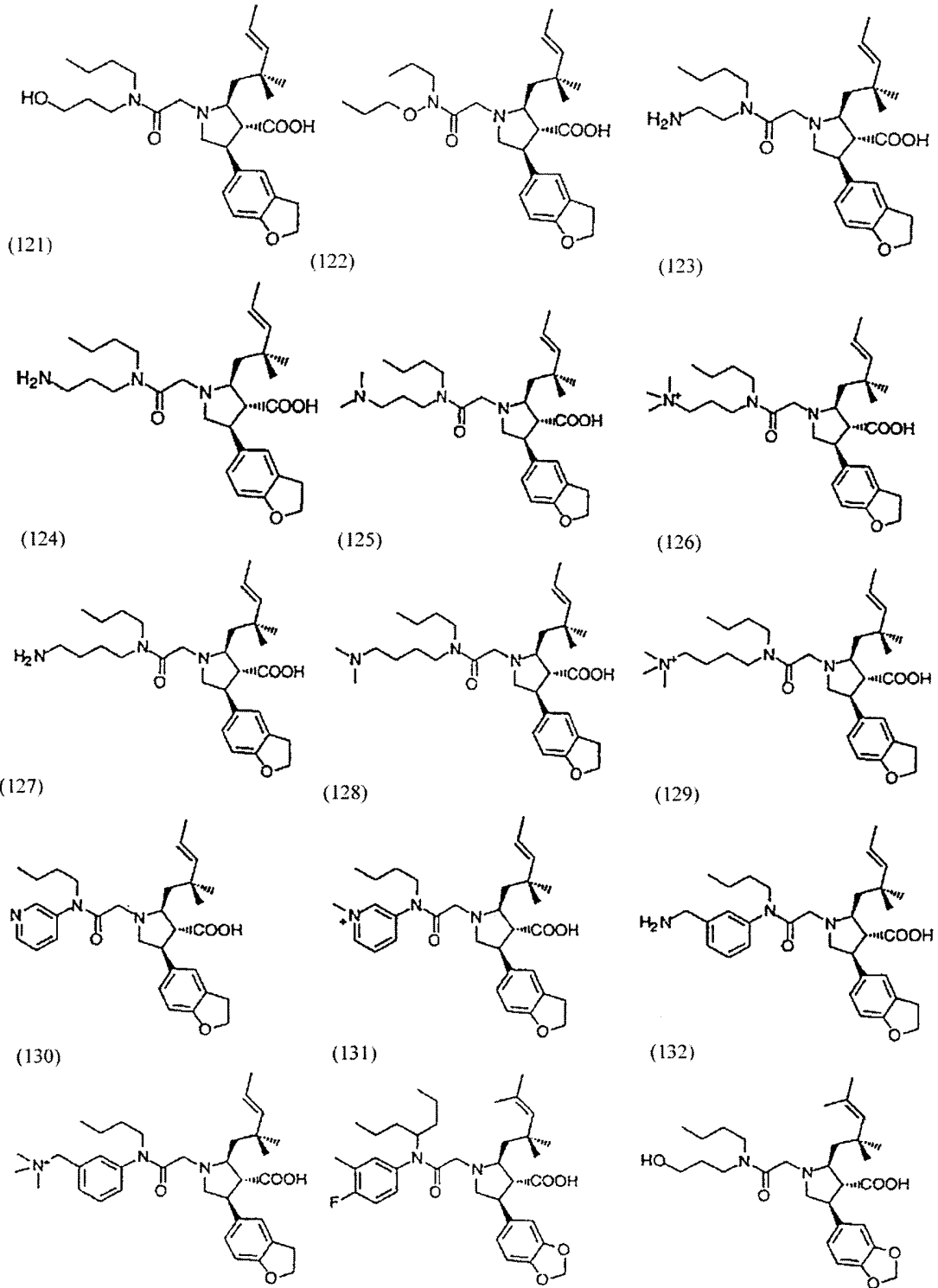
(89)



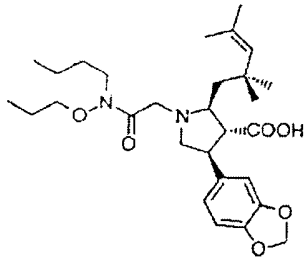
(90)



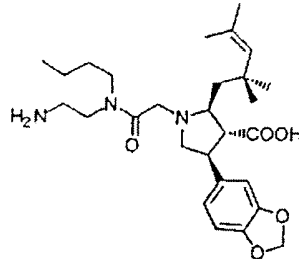




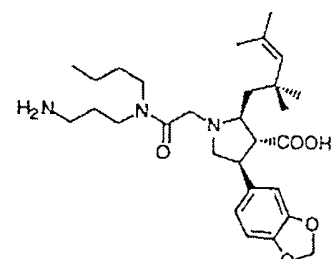
(133)



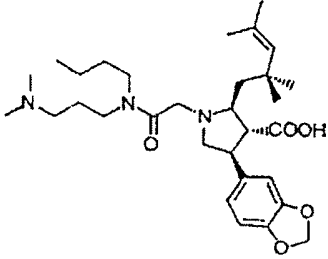
(134)



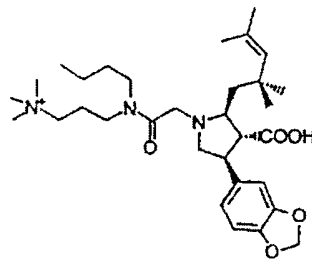
(135)



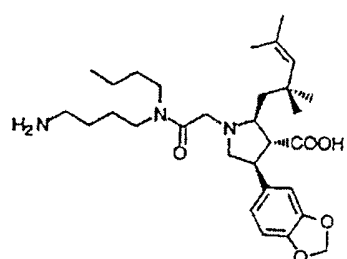
(136)



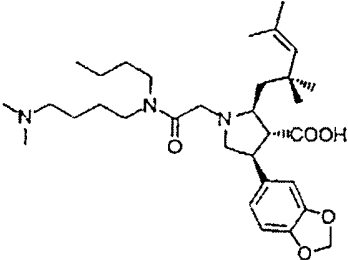
(137)



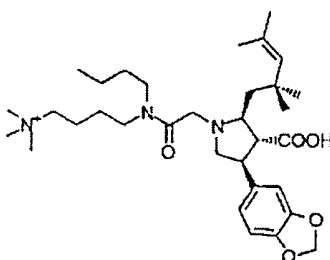
(138)



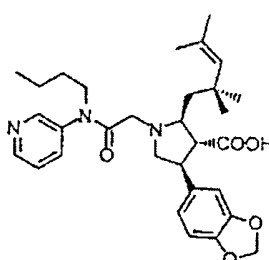
(139)



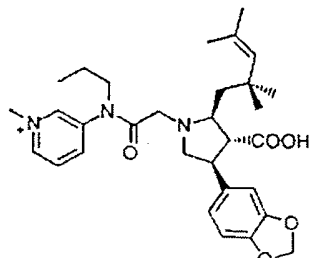
(140)



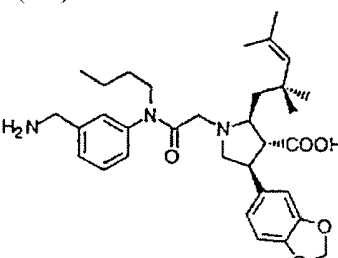
(141)



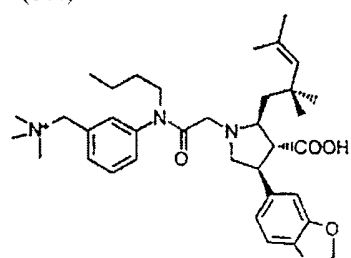
(142)



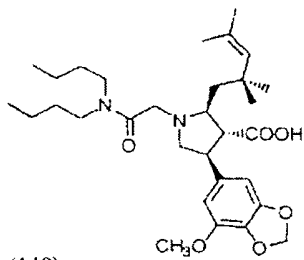
(143)



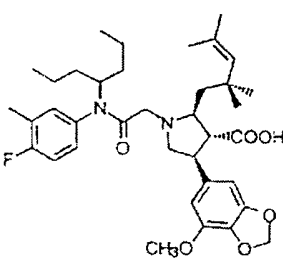
(144)



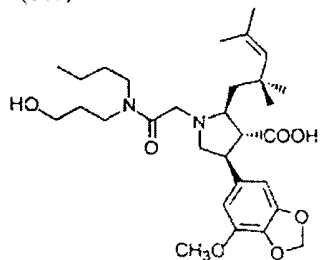
(145)



(146)



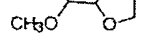
(147)



(148)

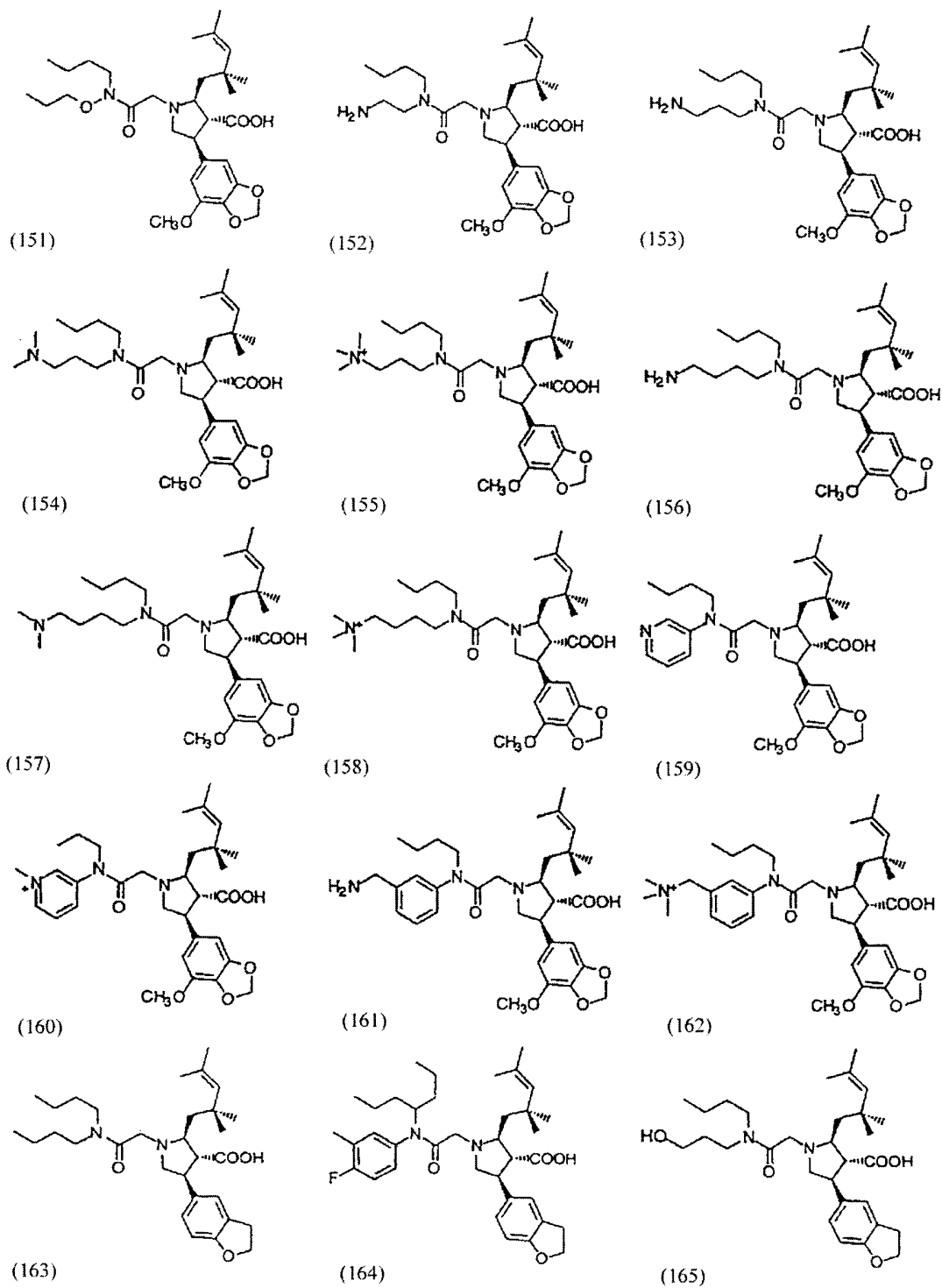


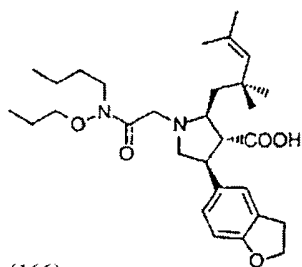
(149)



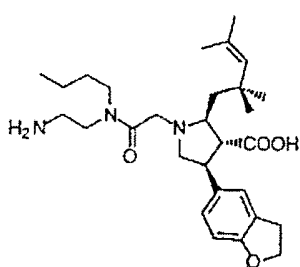
(150)



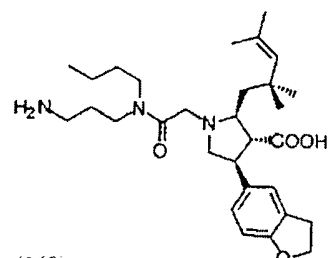




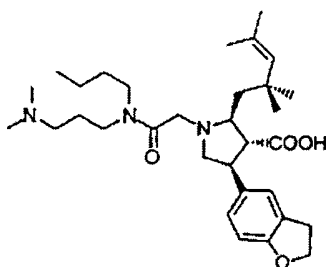
(166)



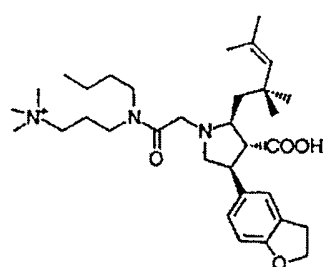
(167)



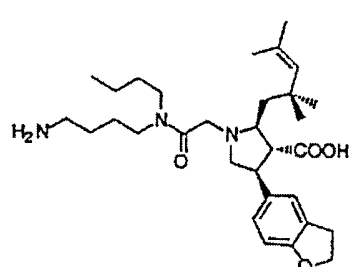
(168)



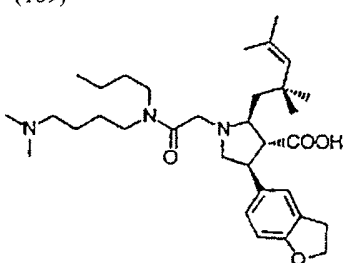
(169)



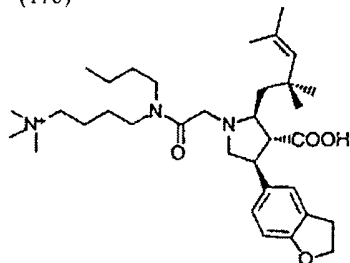
(170)



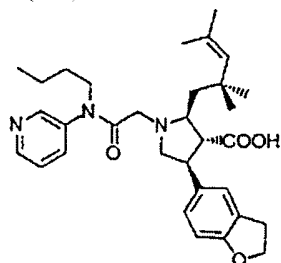
(171)



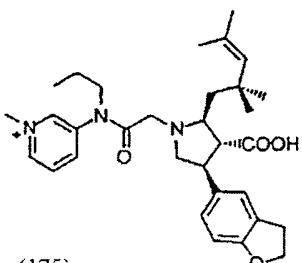
(172)



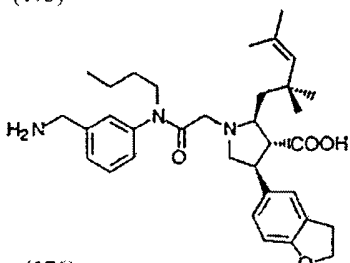
(173)



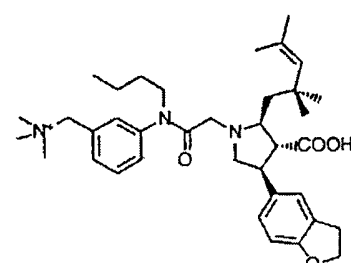
(174)



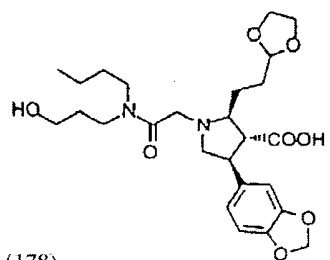
(175)



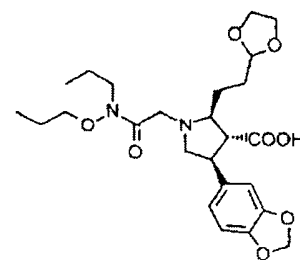
(176)



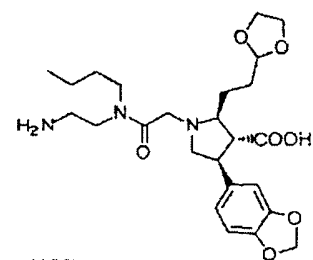
(177)



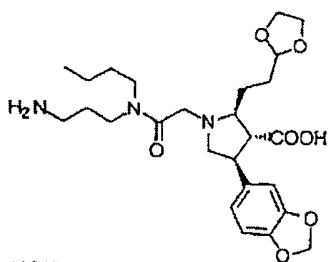
(178)



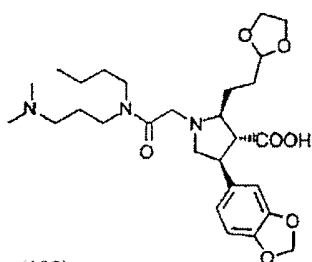
(179)



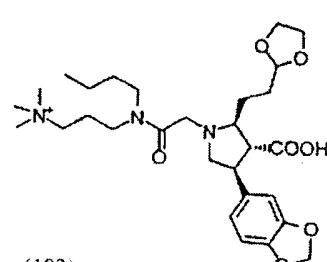
(180)



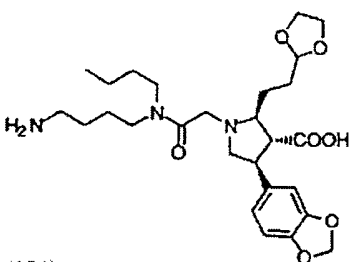
(181)



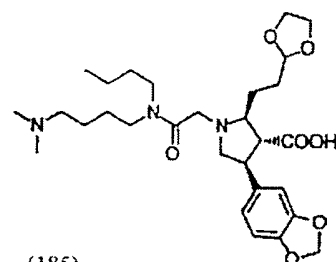
(182)



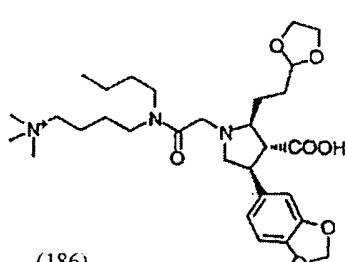
(183)



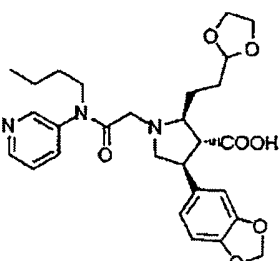
(184)



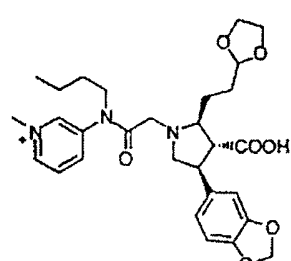
(185)



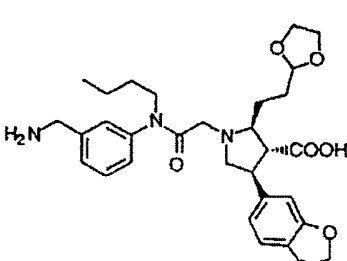
(186)



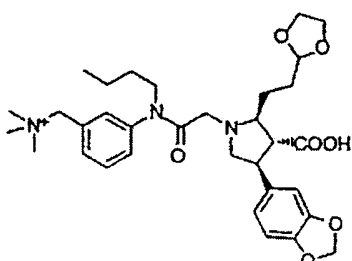
(187)



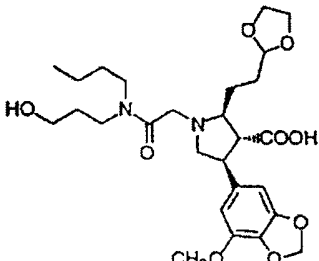
(188)



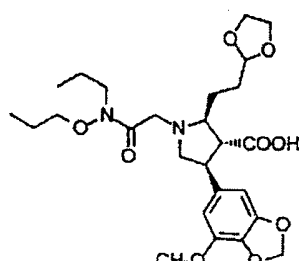
(189)



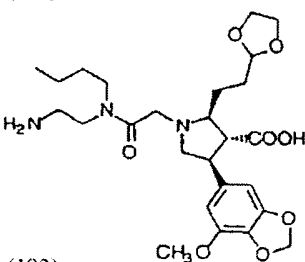
(190)



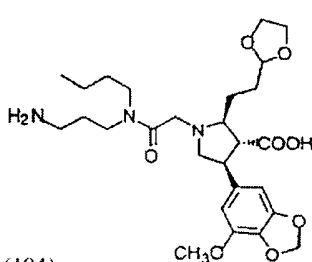
(191)



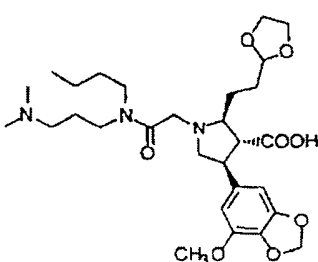
(192)



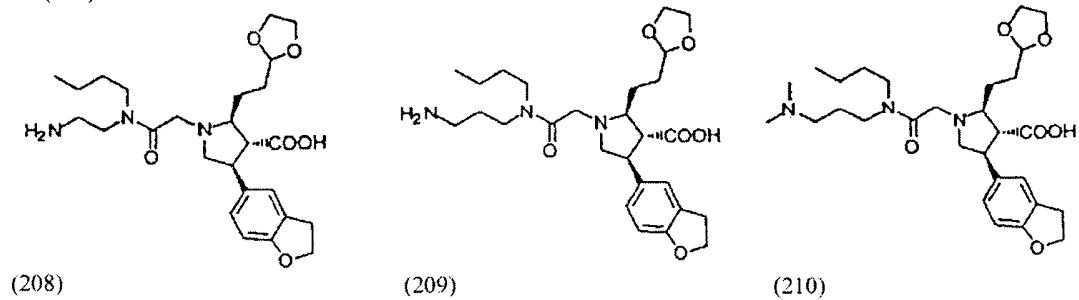
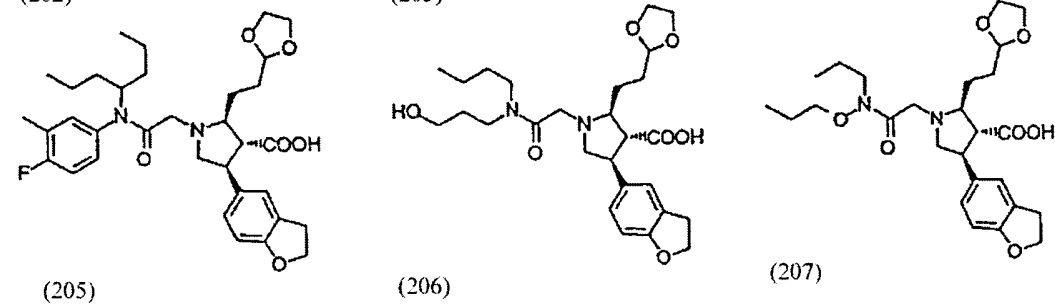
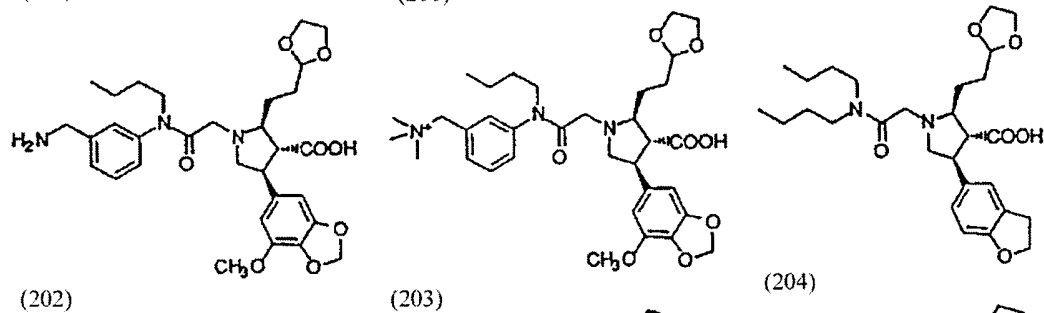
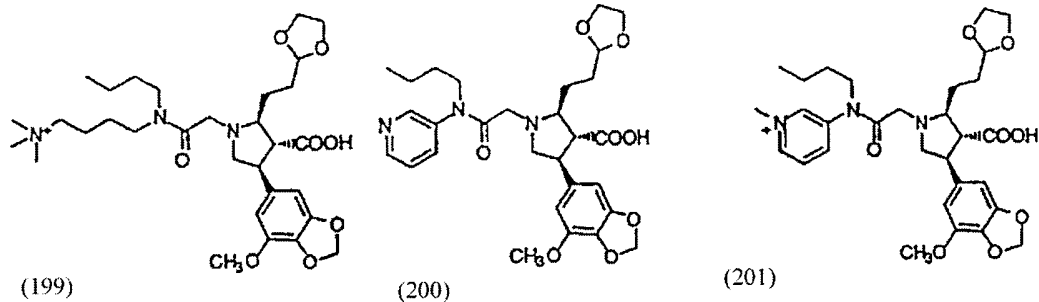
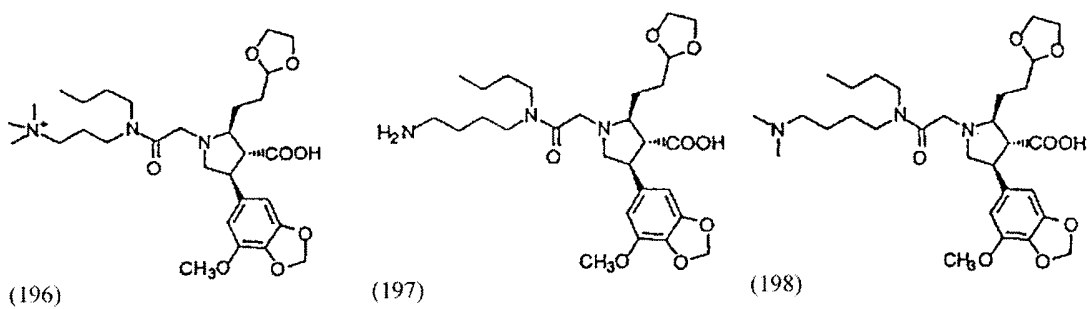
(193)

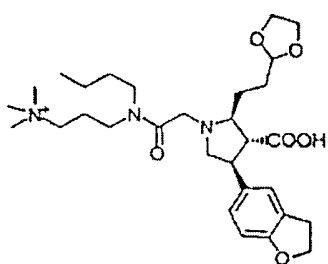


(194)

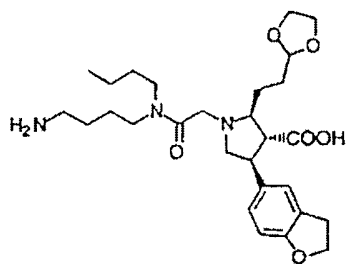


(195)

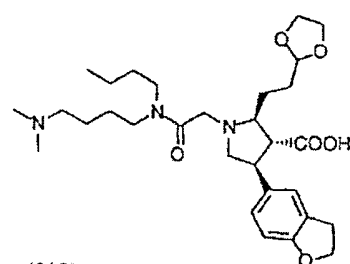




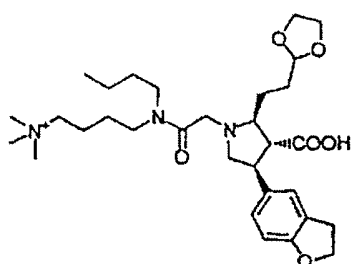
(211)



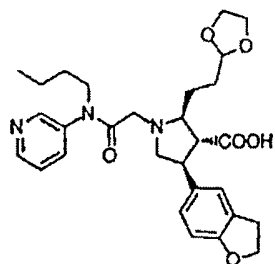
(212)



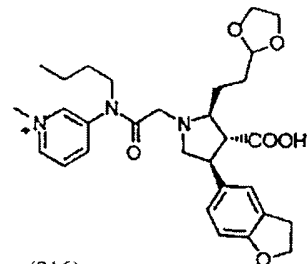
(213)



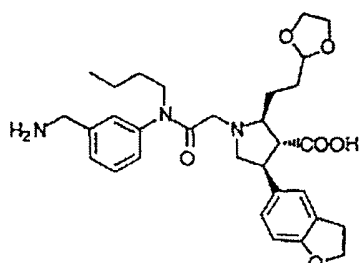
(214)



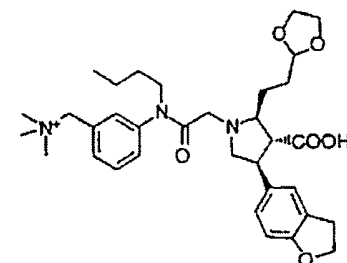
(215)



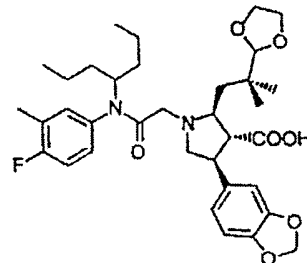
(216)



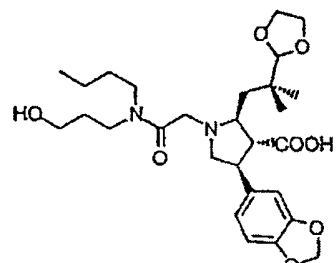
(217)



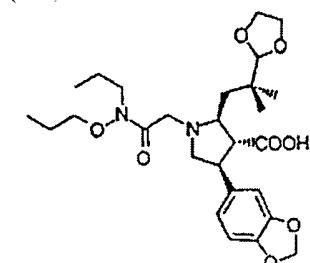
(218)



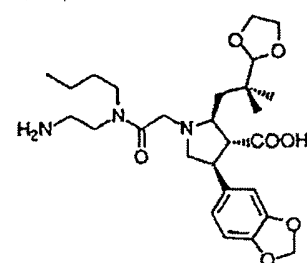
(219)



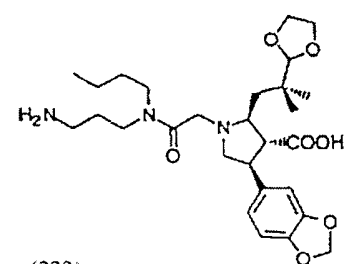
(220)



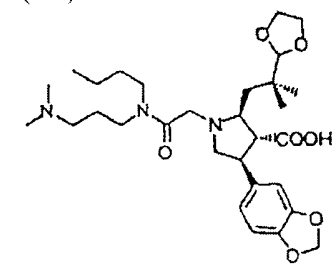
(221)



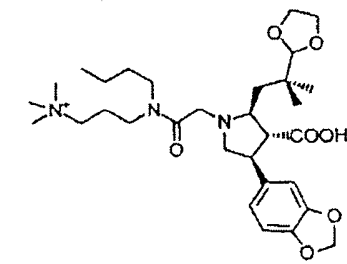
(222)



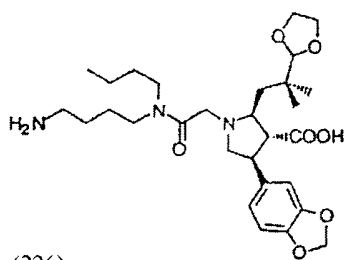
(223)



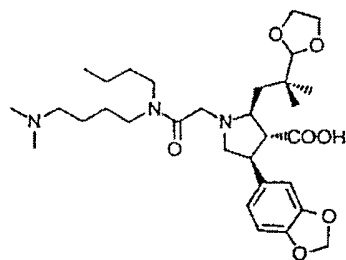
(224)



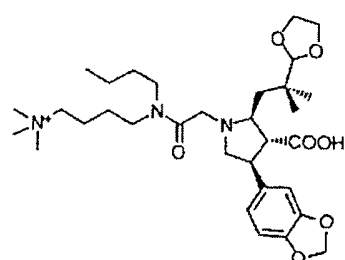
(225)



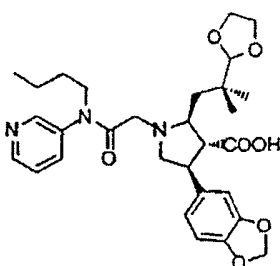
(226)



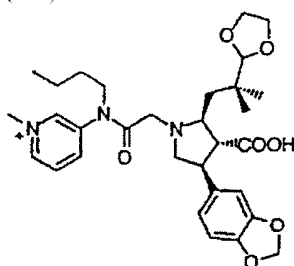
(227)



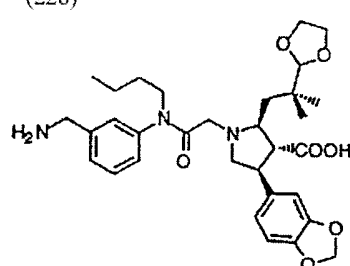
(228)



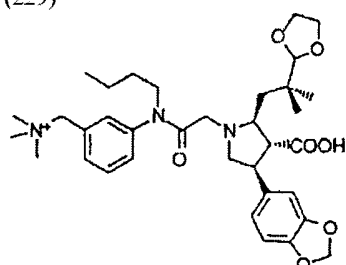
(229)



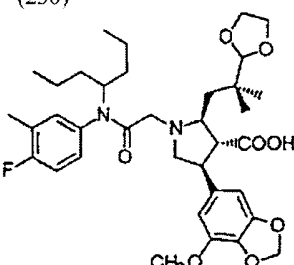
(230)



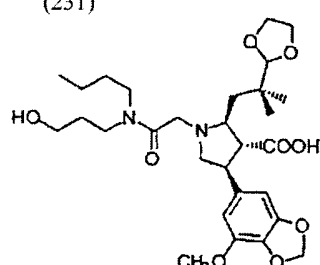
(231)



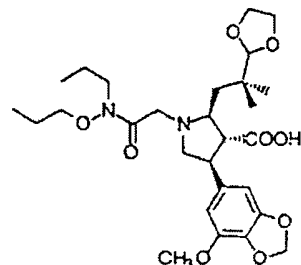
(232)



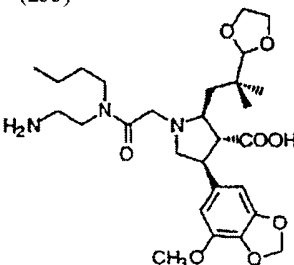
(233)



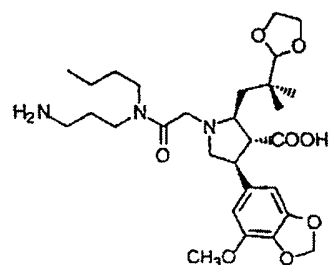
(234)



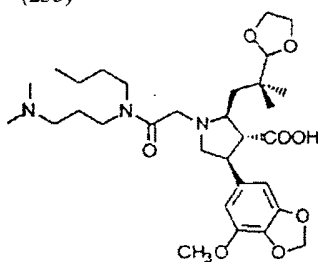
(235)



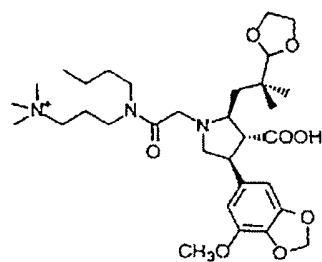
(236)



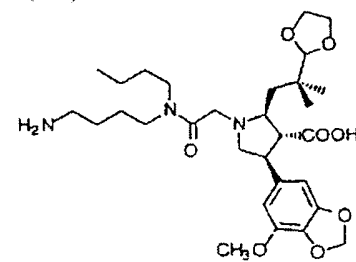
(237)



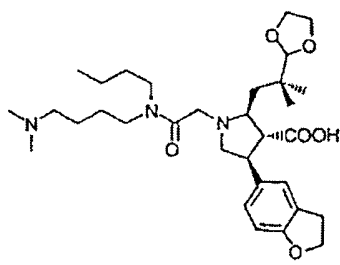
(238)



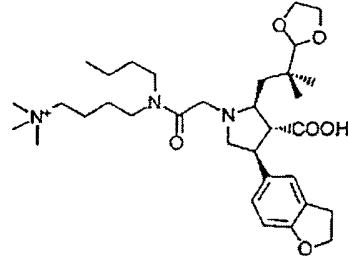
(239)



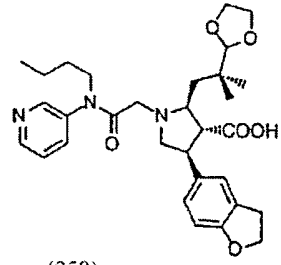
(240)



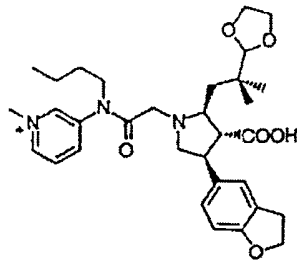
(256)



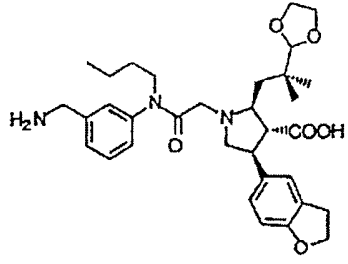
(257)



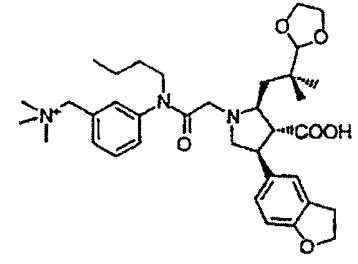
(258)



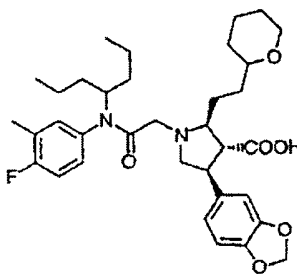
(259)



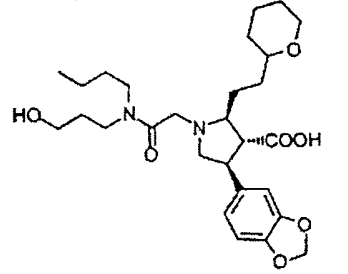
(260)



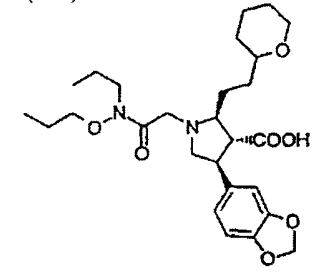
(261)



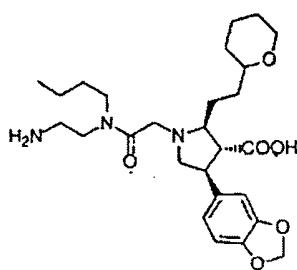
(262)



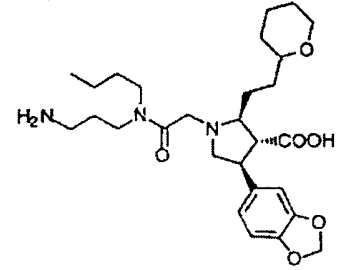
(263)



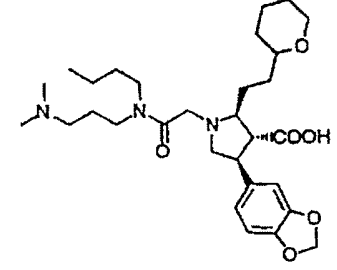
(264)



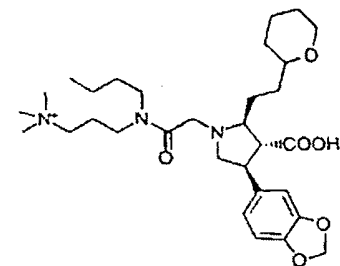
(265)



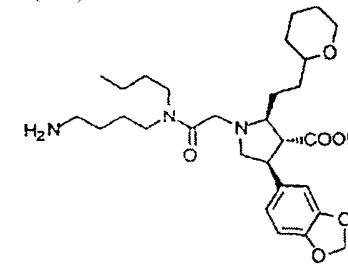
(266)



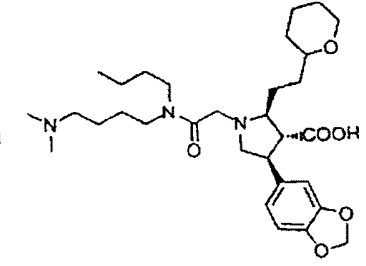
(267)



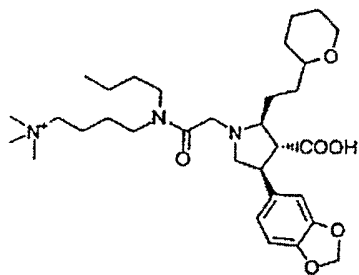
(268)



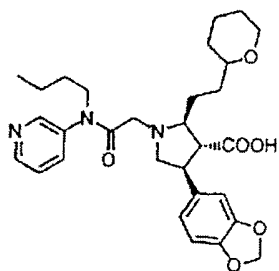
(269)



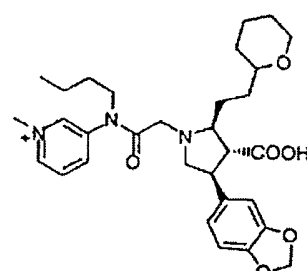
(270)



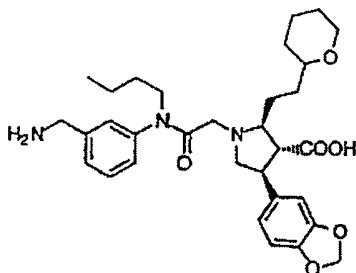
(271)



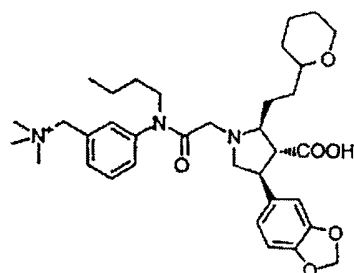
(272)



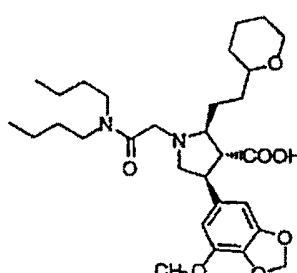
(273)



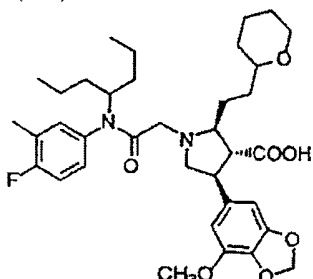
(274)



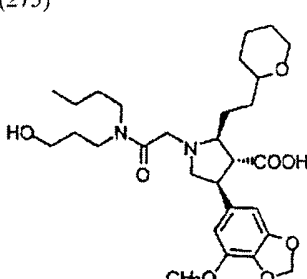
(275)



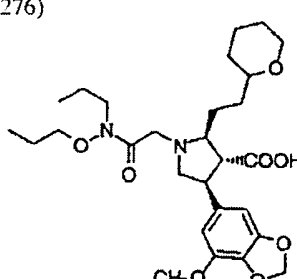
(276)



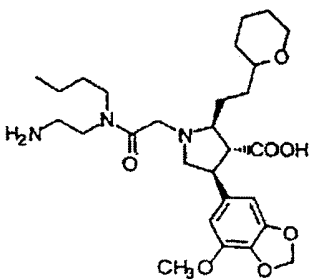
(277)



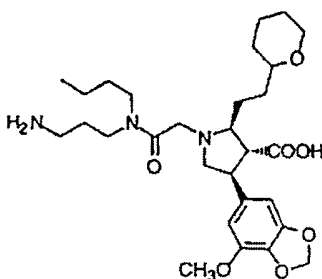
(278)



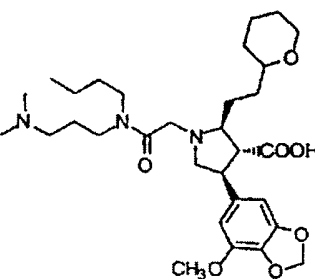
(279)



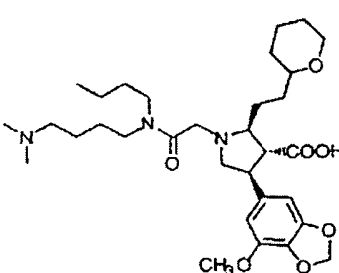
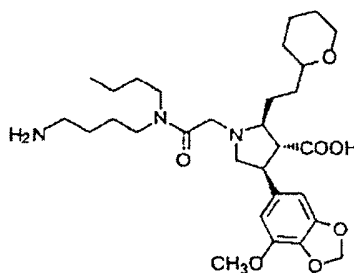
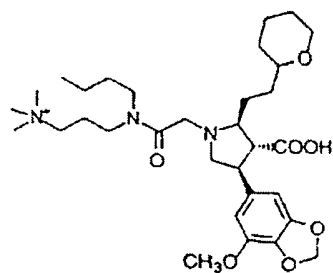
(280)

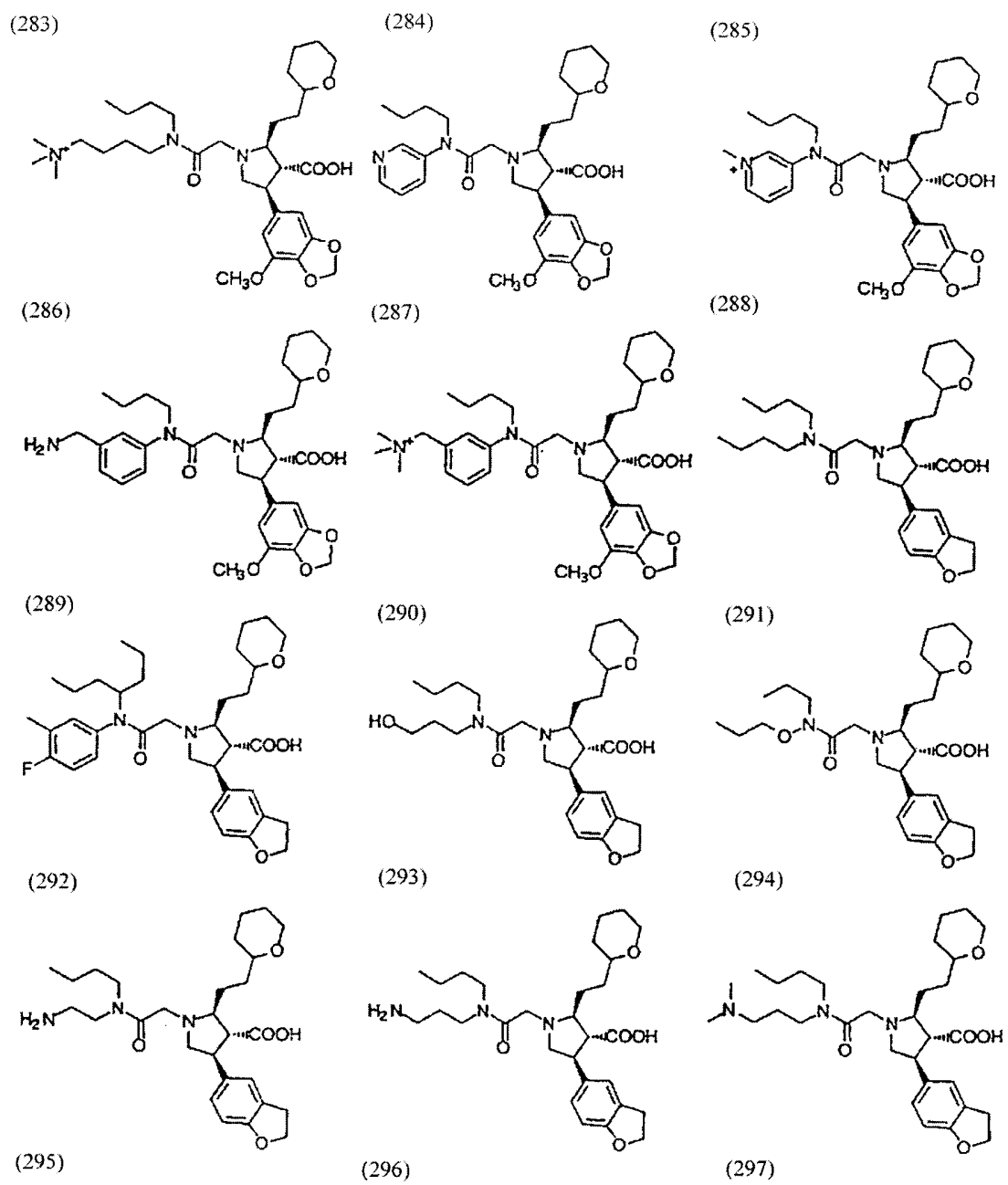


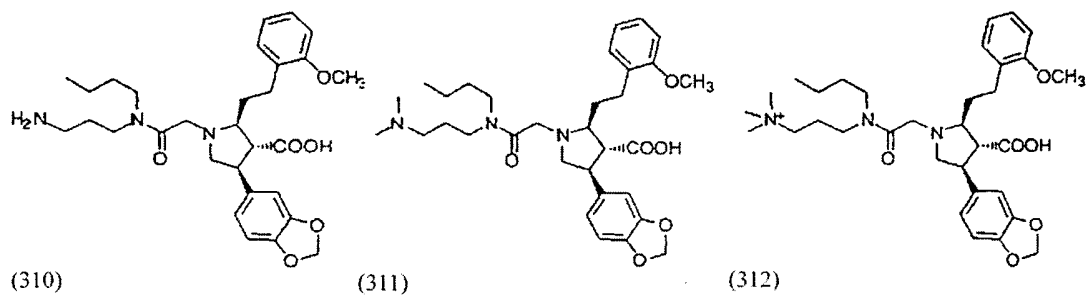
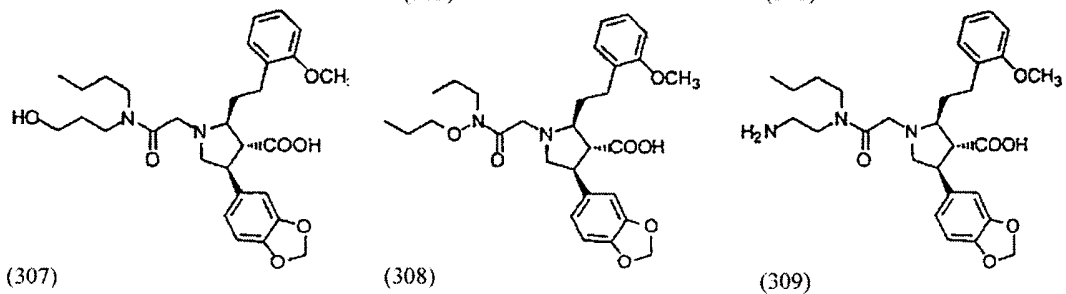
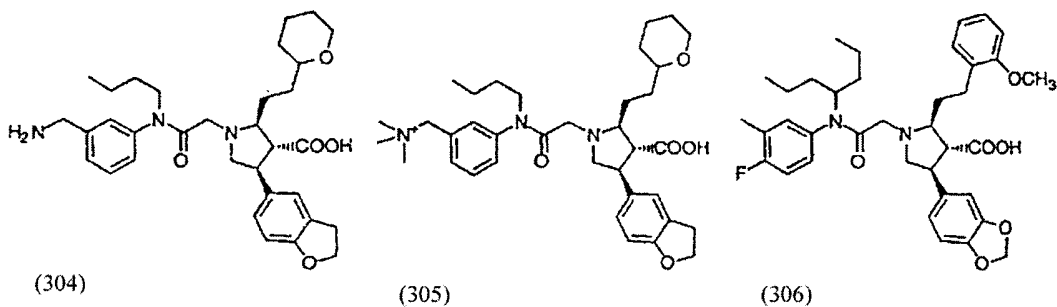
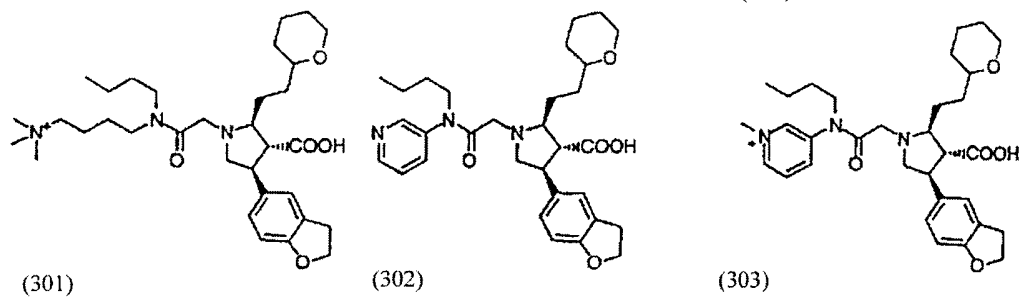
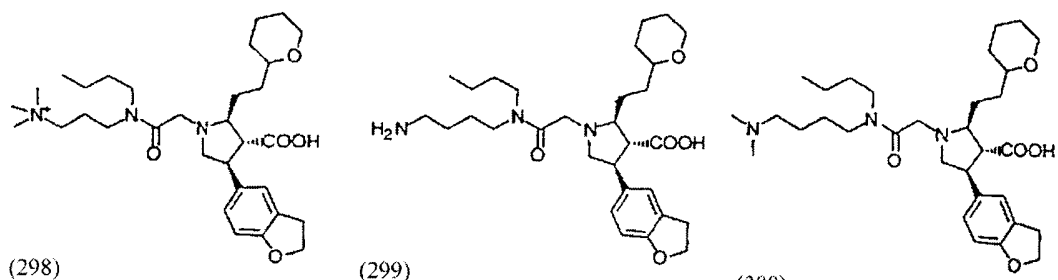
(281)

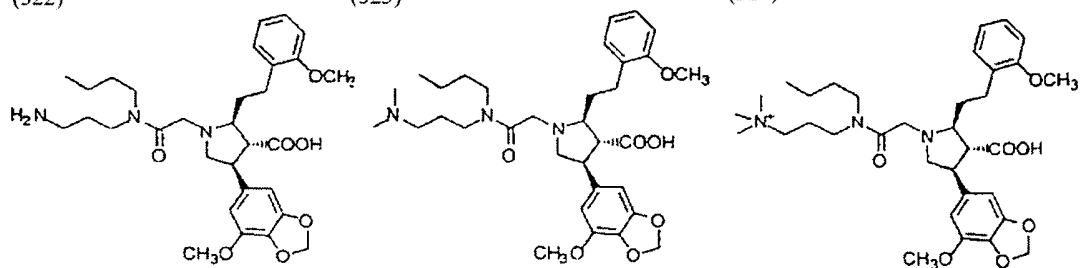
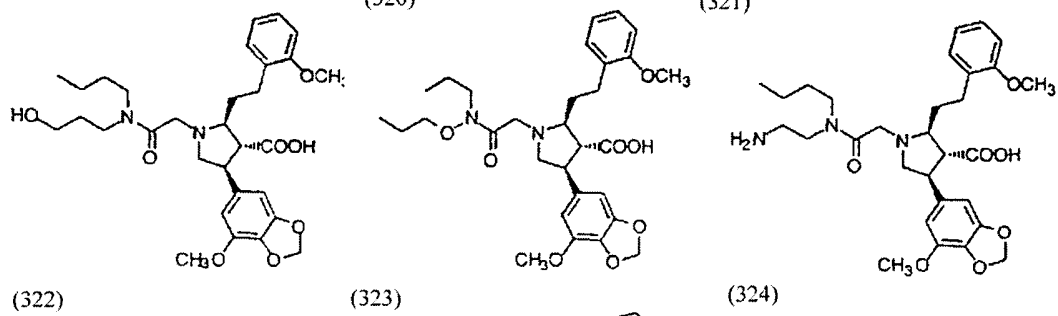
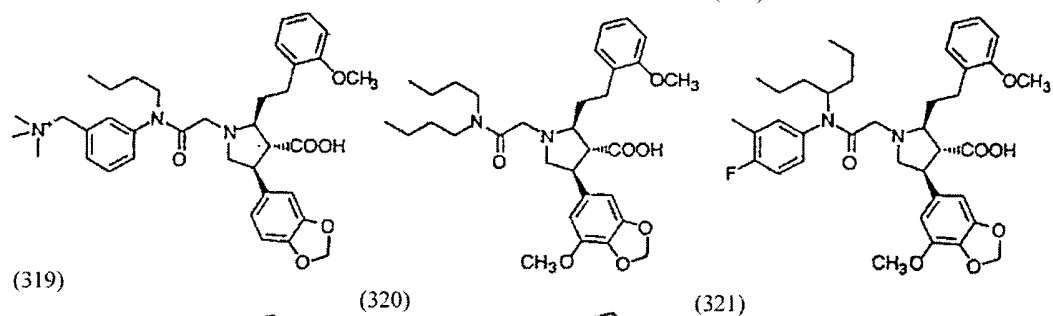
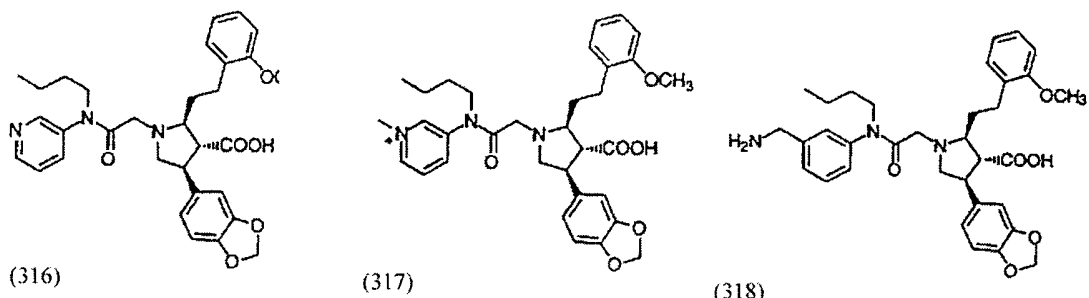
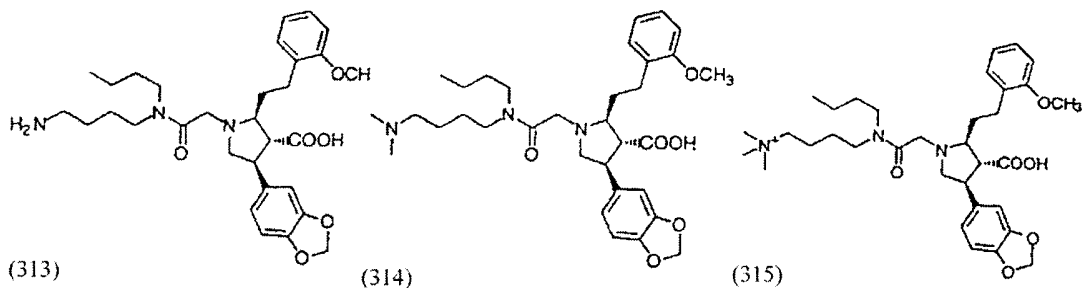


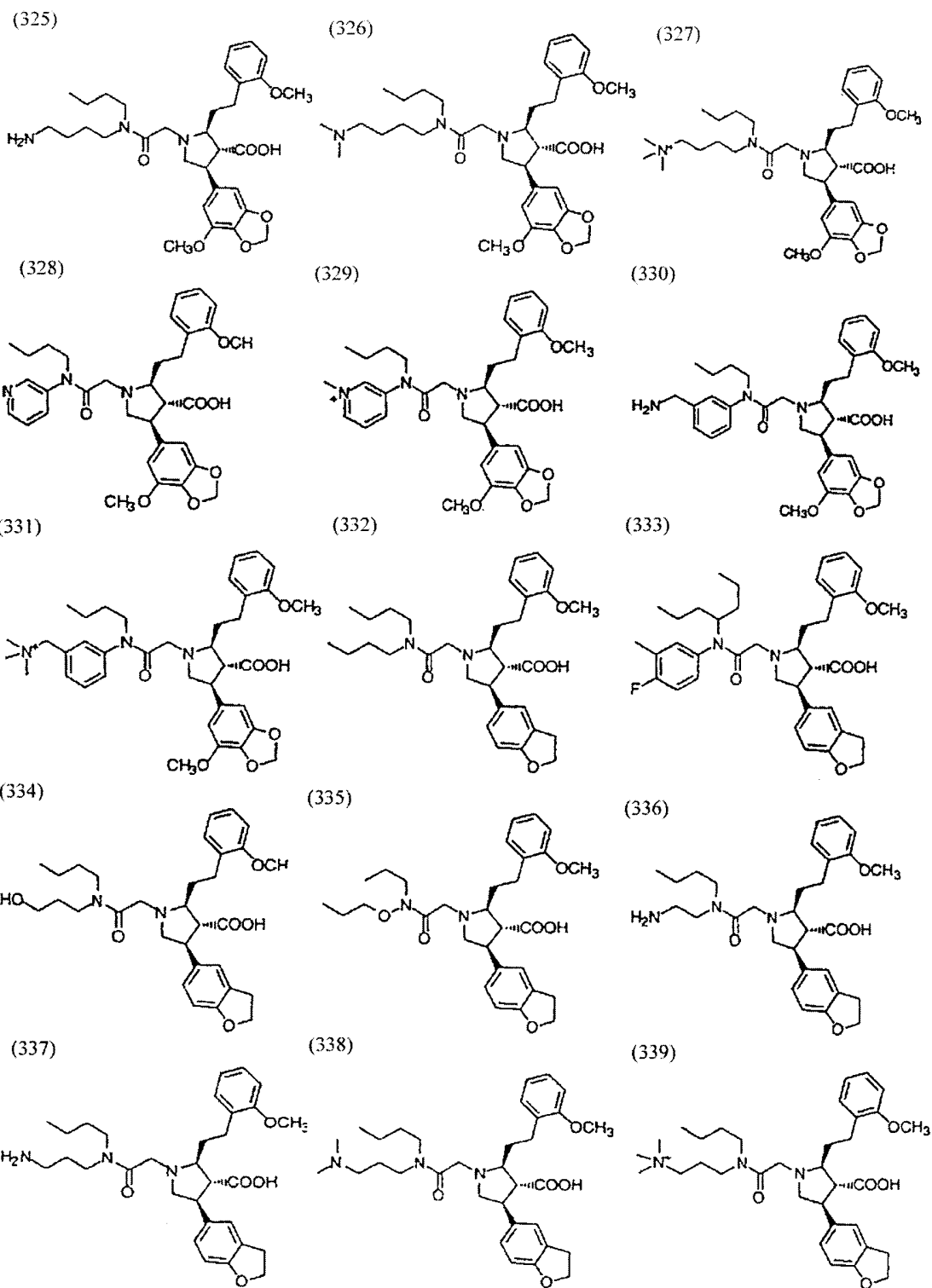
(282)



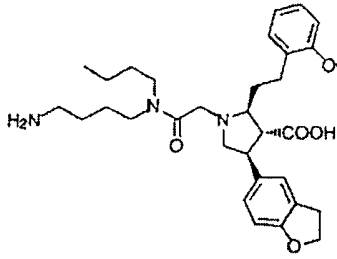




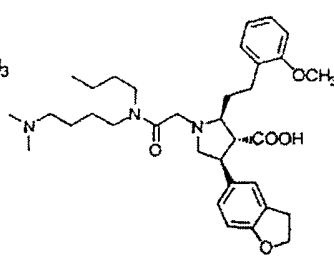




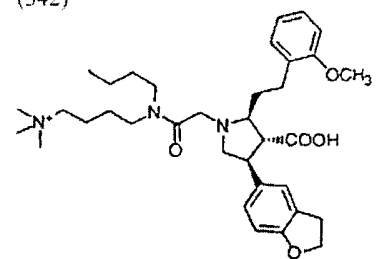
(340)



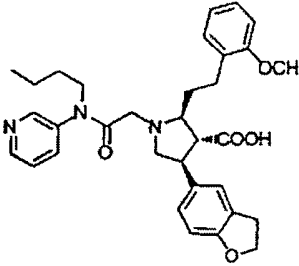
(341)



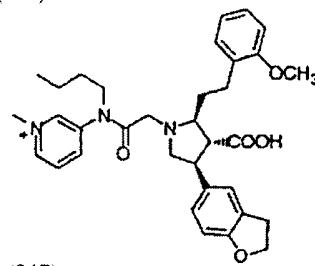
(342)



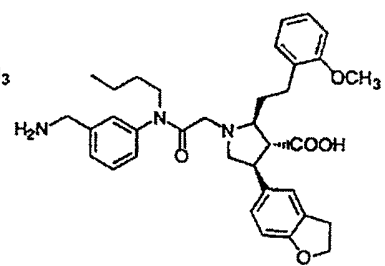
(343)



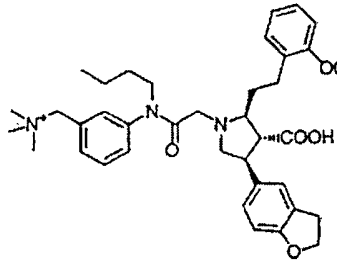
(344)



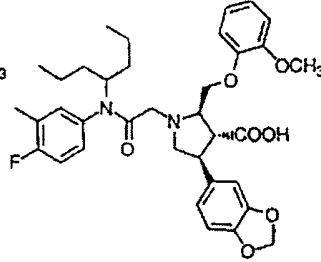
(345)



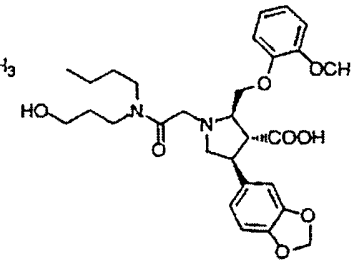
(346)



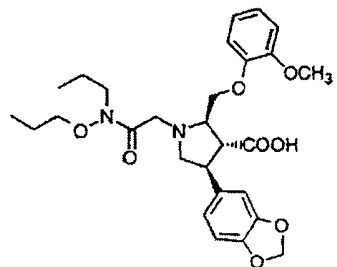
(347)



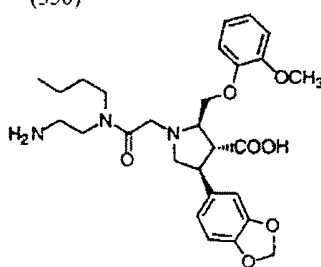
(348)



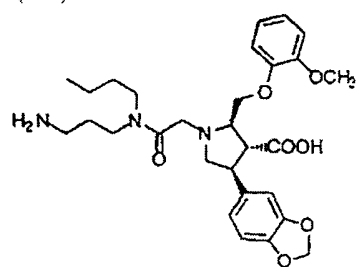
(349)



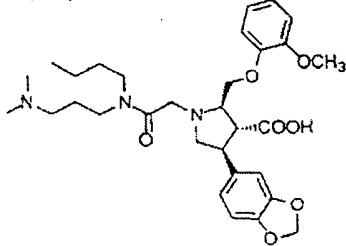
(350)



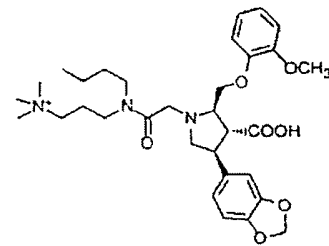
(351)



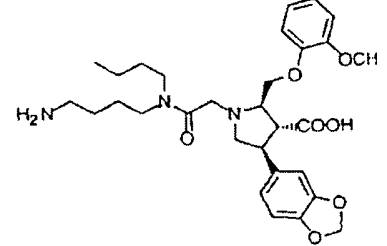
(352)



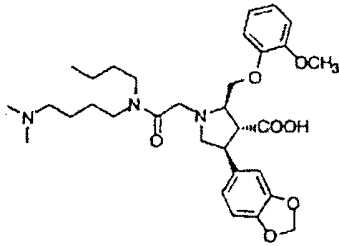
(353)



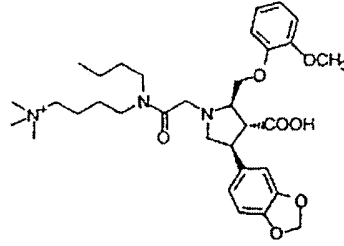
(354)



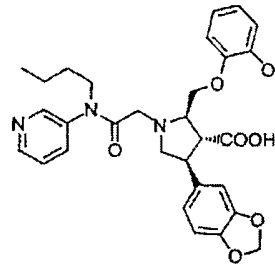
(355)



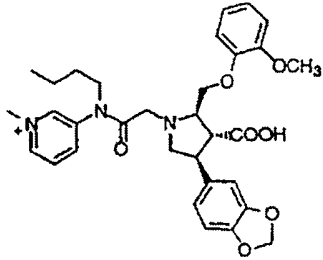
(356)



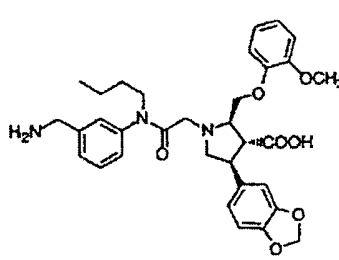
(357)



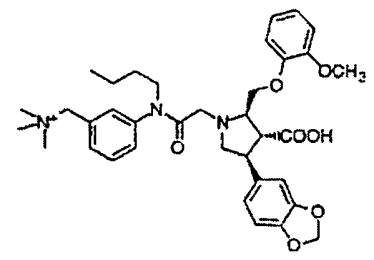
(358)



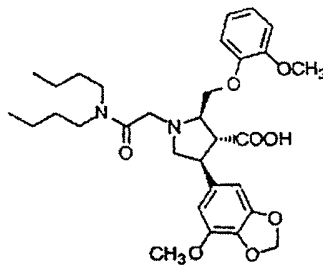
(359)



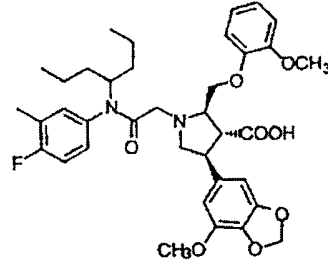
(360)



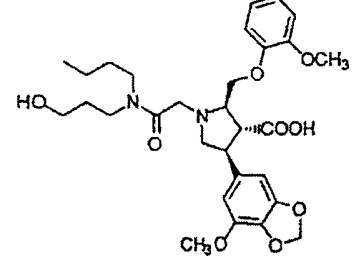
(361)



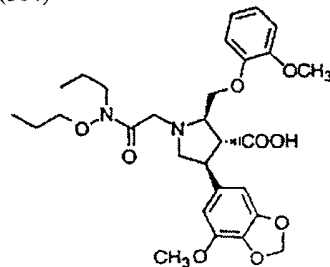
(362)



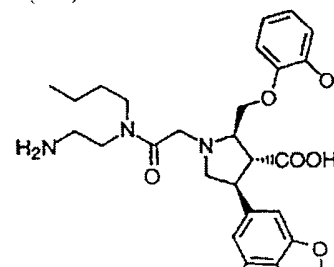
(363)



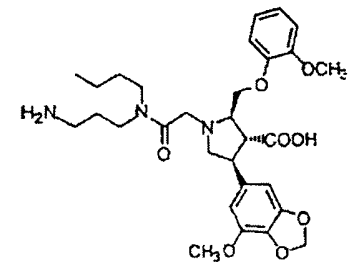
(364)



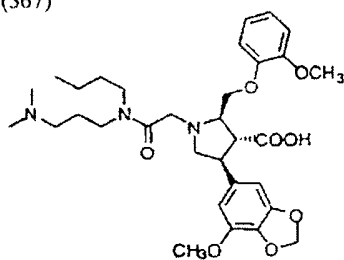
(365)



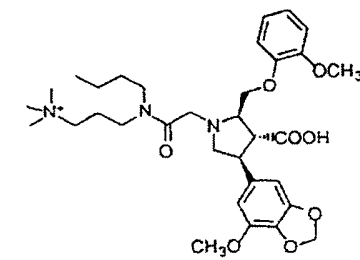
(366)



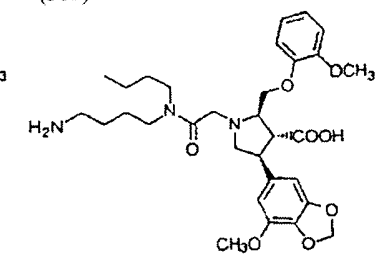
(367)

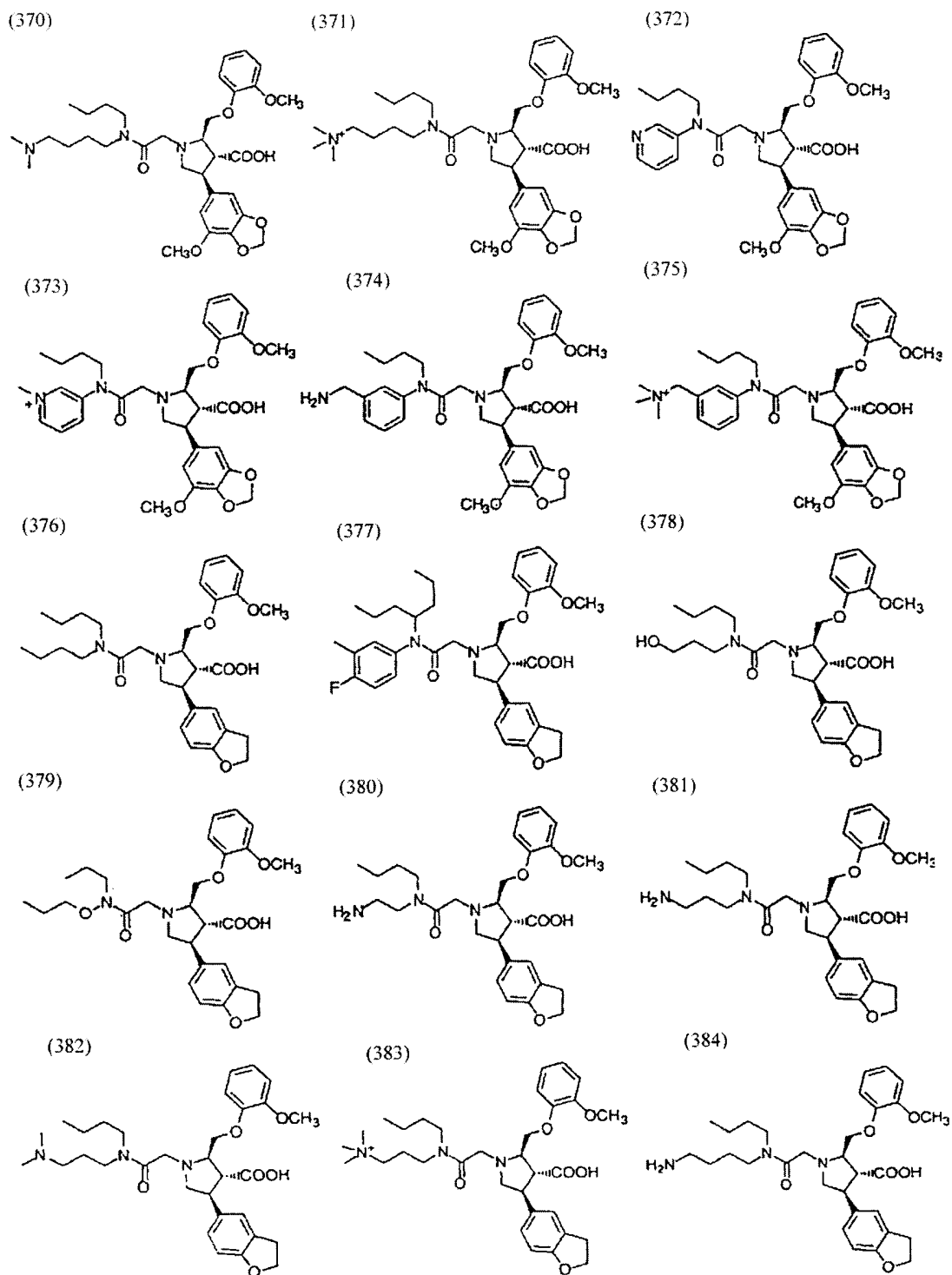


(368)

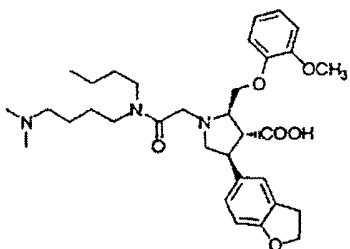


(369)

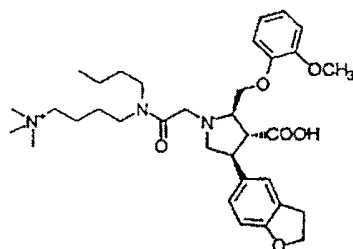




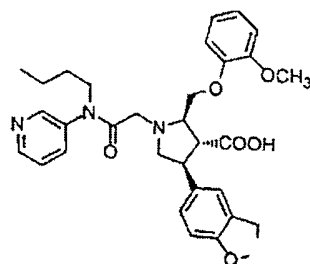
(385)



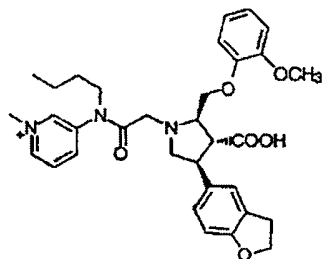
(386)



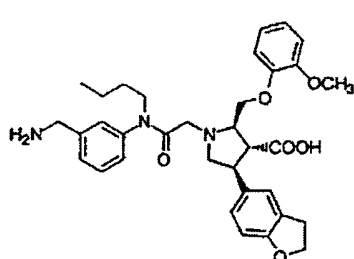
(387)



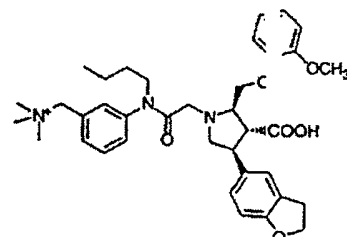
(388)



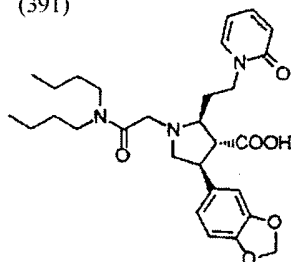
(389)



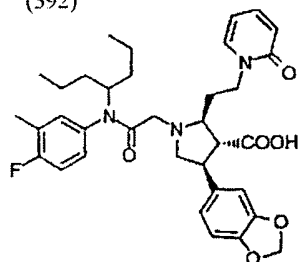
(390)



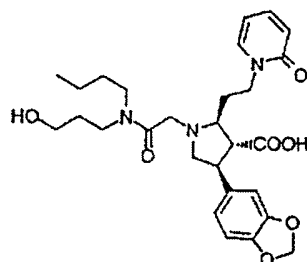
(391)



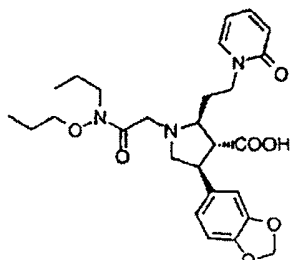
(392)



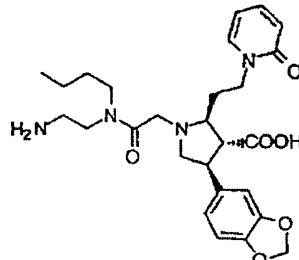
(393)



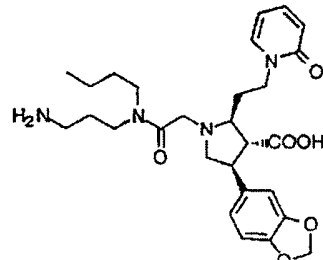
(394)



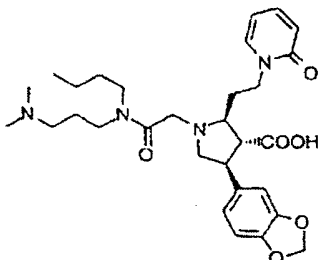
(395)



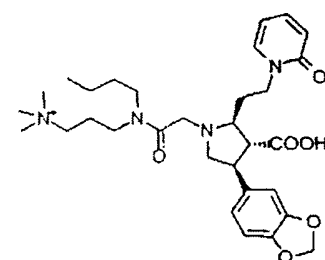
(396)



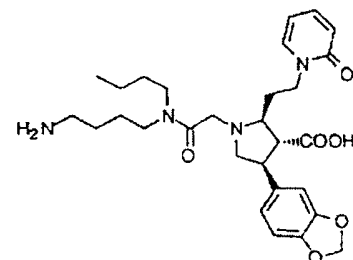
(397)

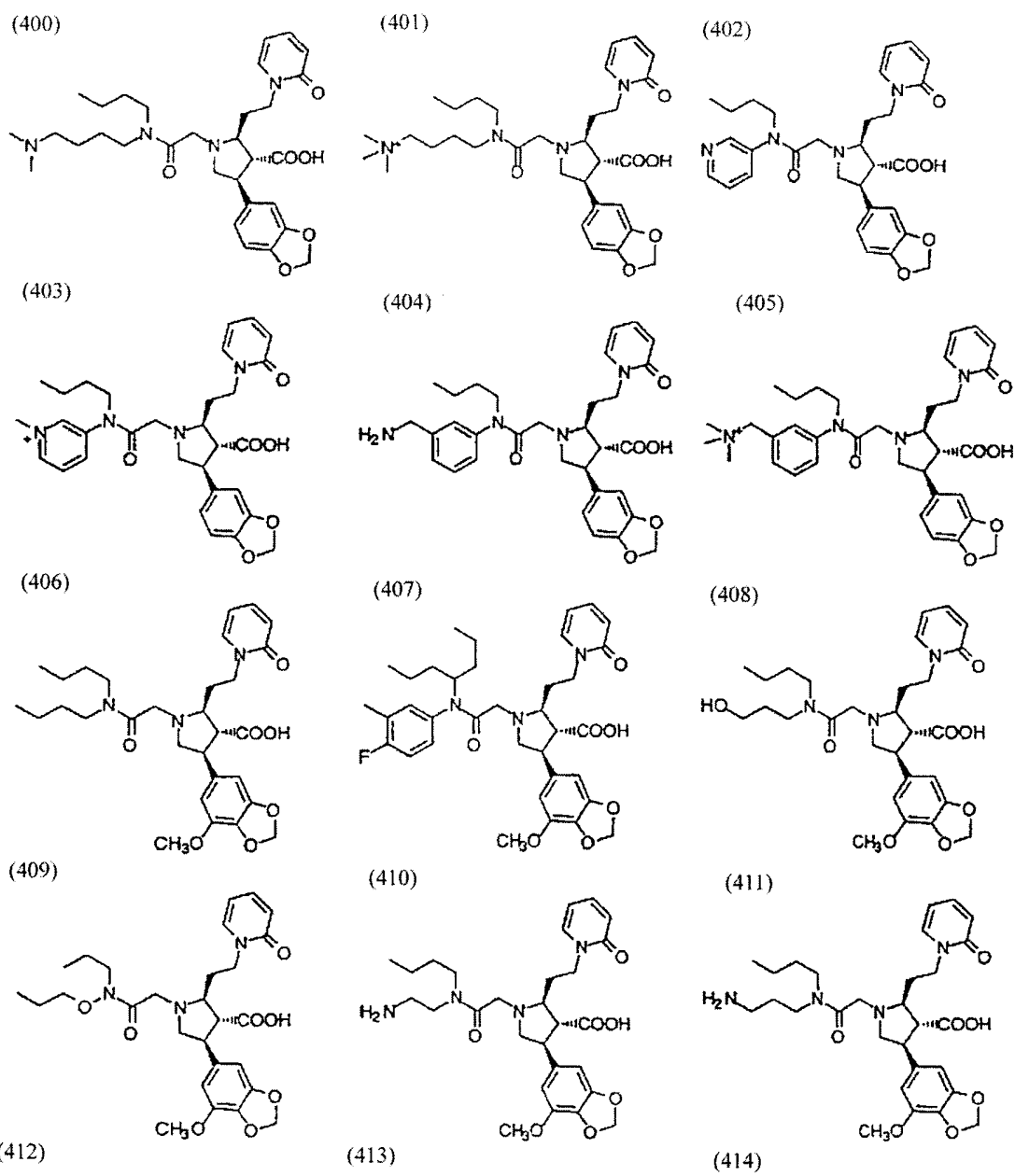


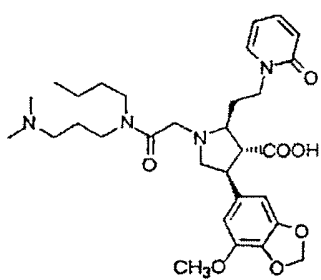
(398)



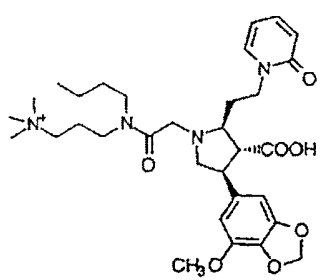
(399)



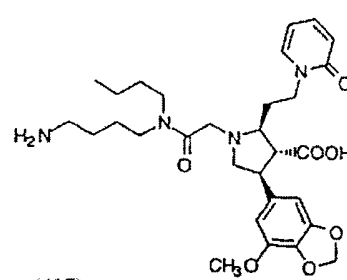




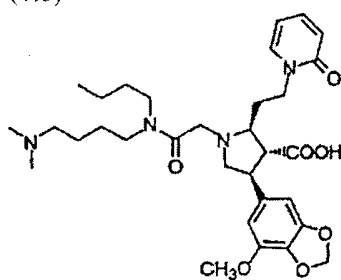
(415)



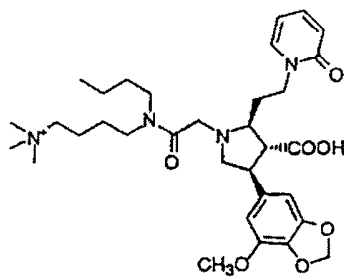
(416)



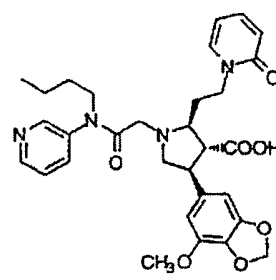
(417)



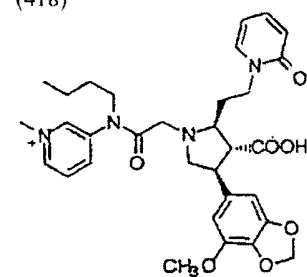
(418)



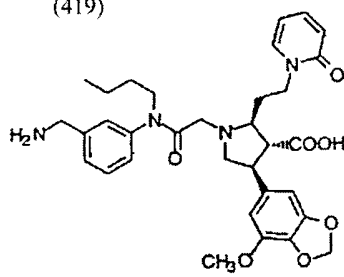
(419)



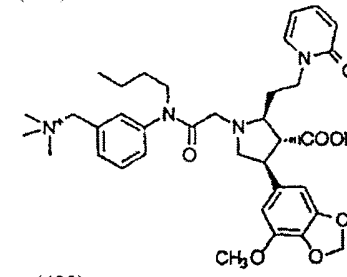
(420)



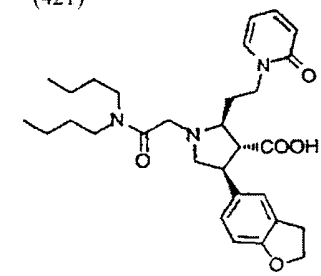
(421)



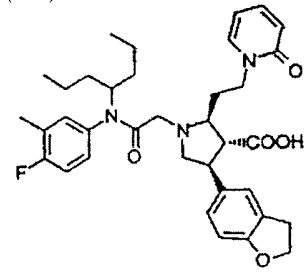
(422)



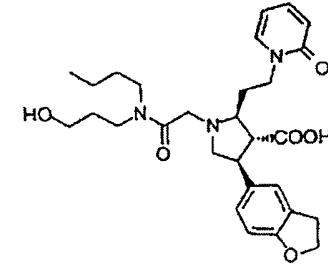
(423)



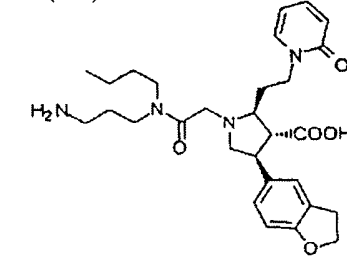
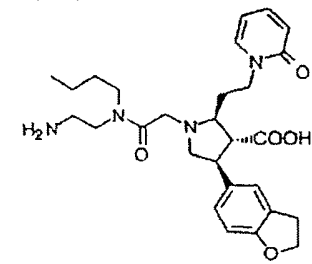
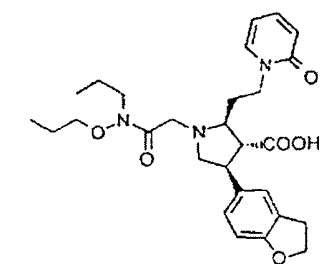
(424)



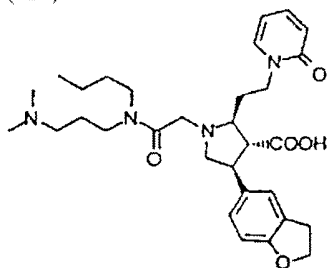
(425)



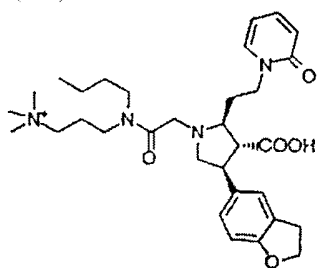
(426)



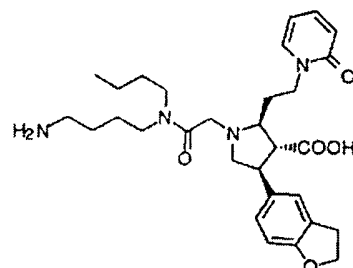
(427)



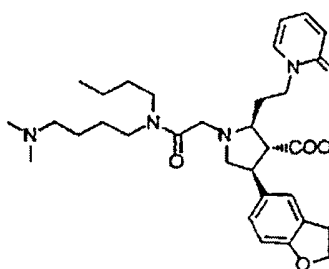
(428)



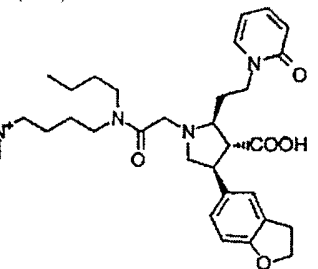
(429)



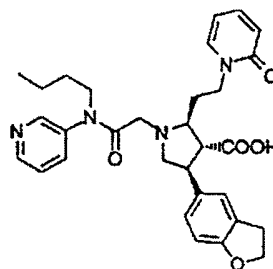
(430)



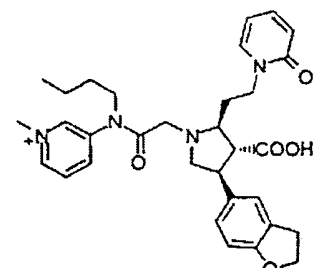
(431)



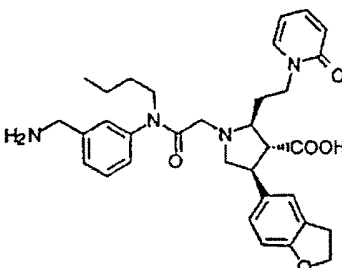
(432)



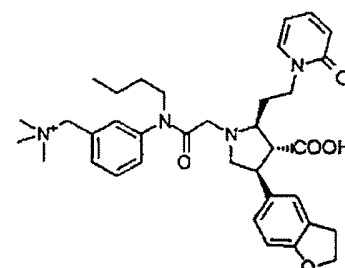
(433)



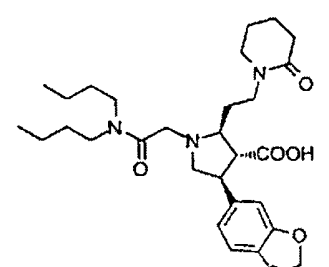
(434)



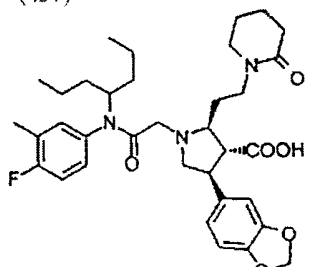
(435)



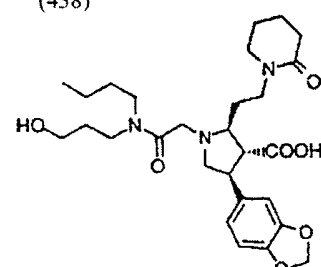
(436)



(437)



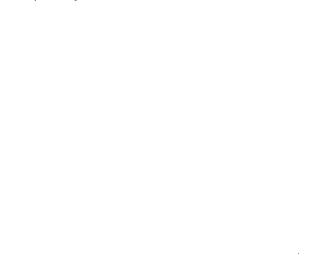
(438)



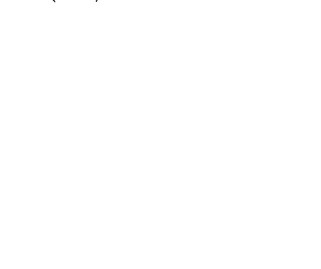
(439)

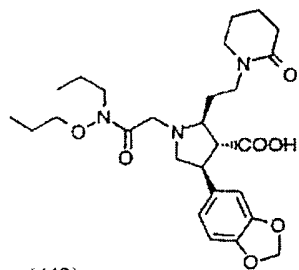


(440)

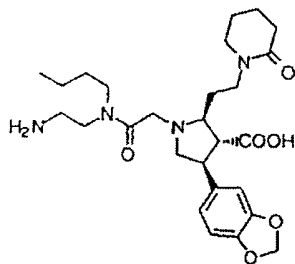


(441)

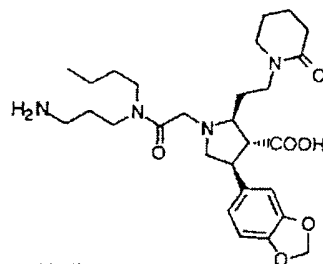




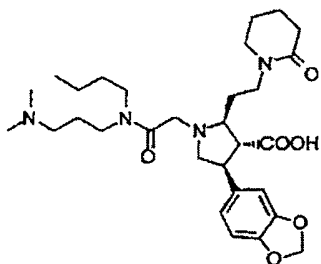
(442)



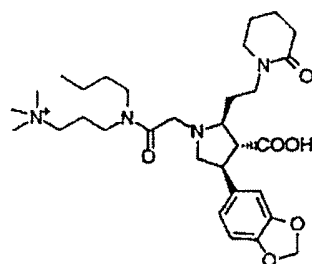
(443)



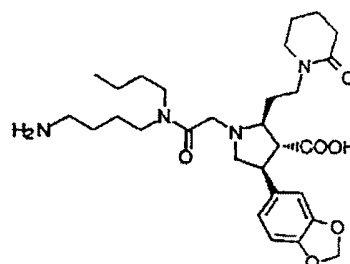
(444)



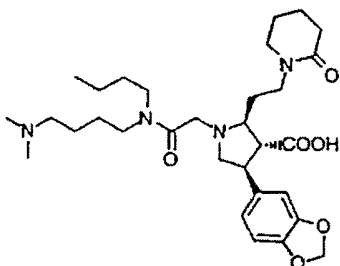
(445)



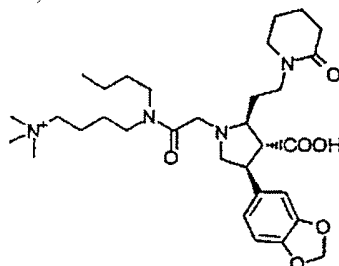
(446)



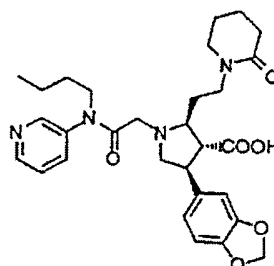
(447)



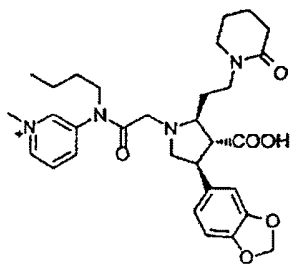
(448)



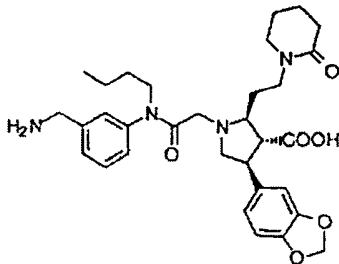
(449)



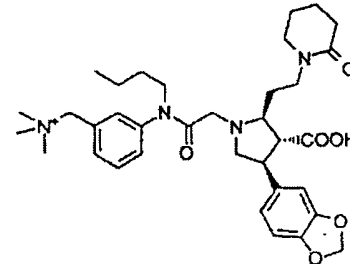
(450)



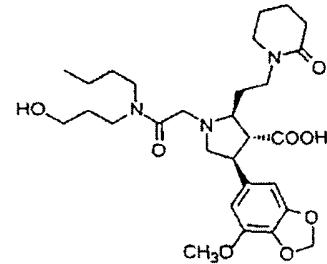
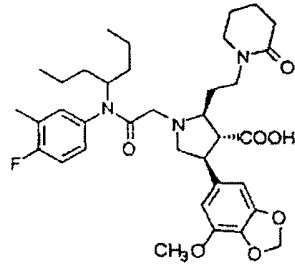
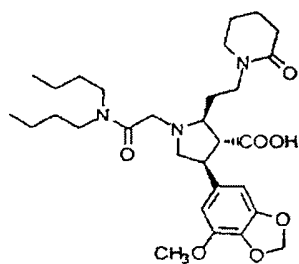
(451)



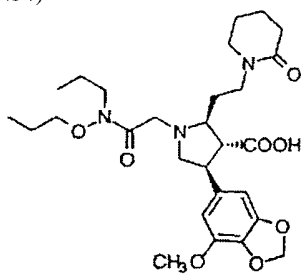
(452)



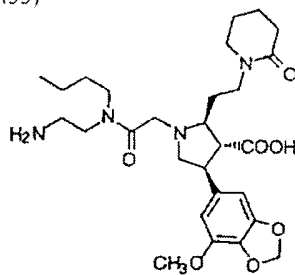
(453)



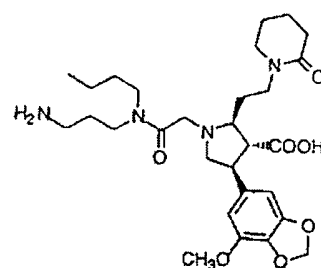
(454)



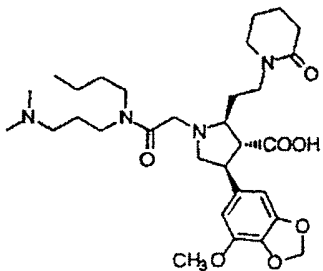
(455)



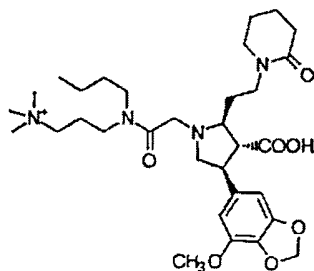
(456)



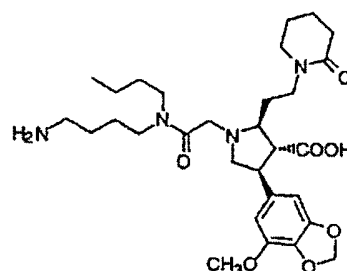
(457)



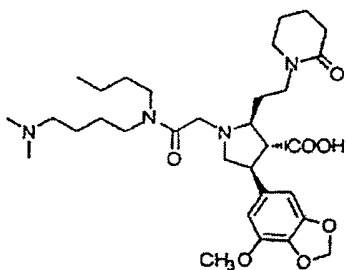
(458)



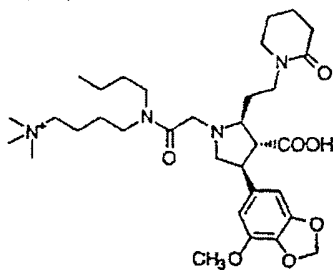
(459)



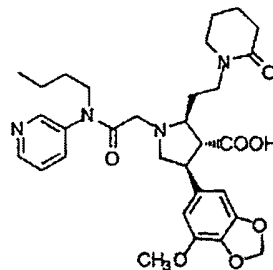
(460)



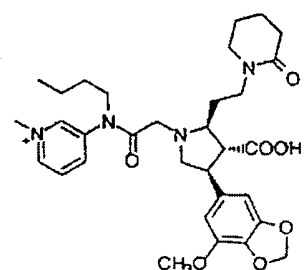
(461)



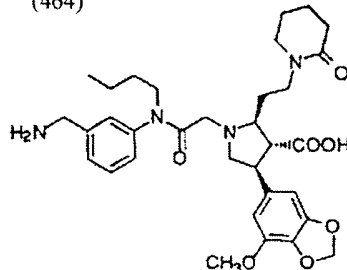
(462)



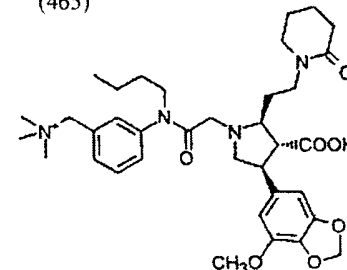
(463)



(464)



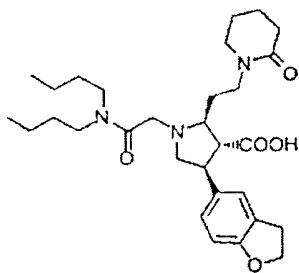
(465)



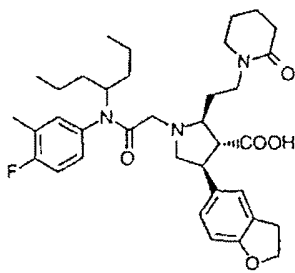
(466)

(467)

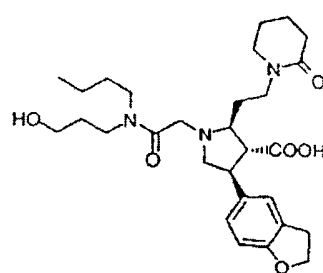
(468)



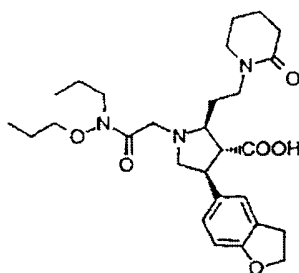
(469)



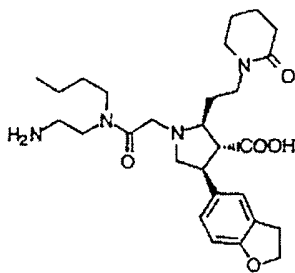
(470)



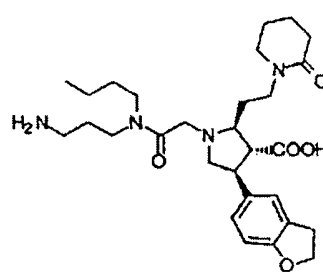
(471)



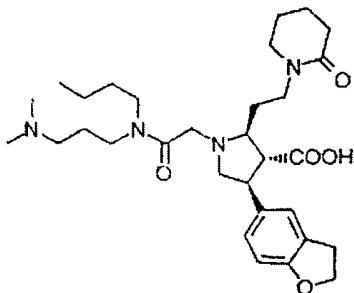
(472)



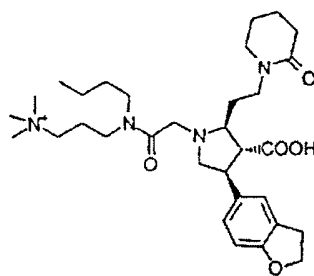
(473)



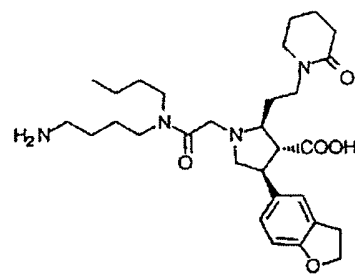
(474)



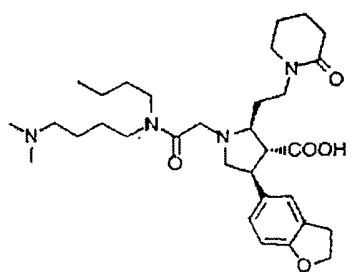
(475)



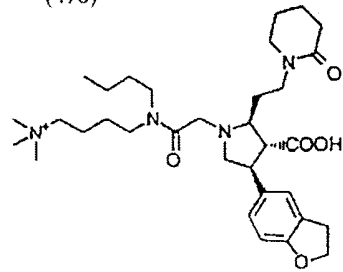
(476)



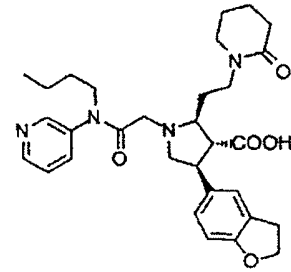
(477)



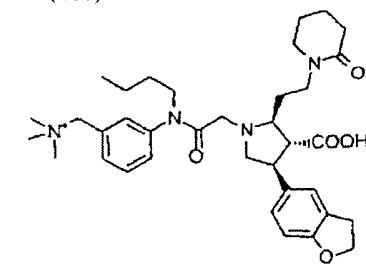
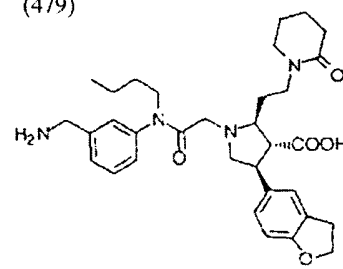
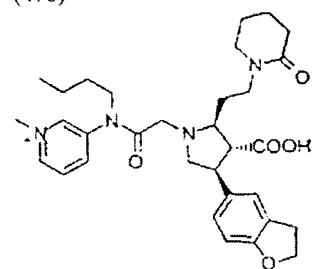
(478)



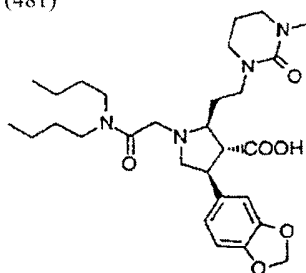
(479)



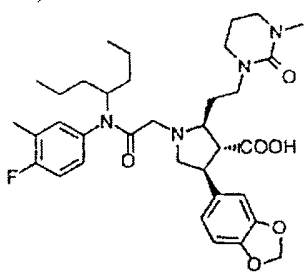
(480)



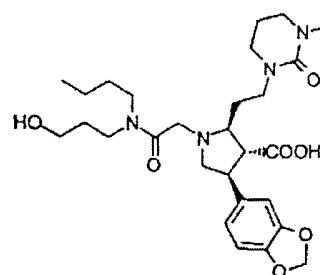
(481)



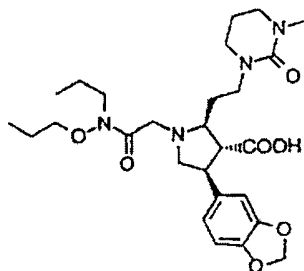
(482)



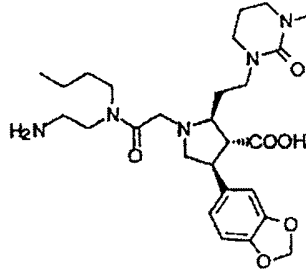
(483)



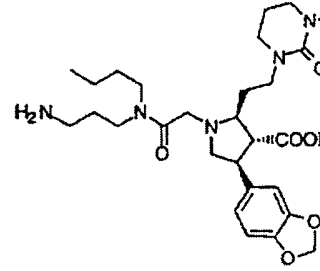
(484)



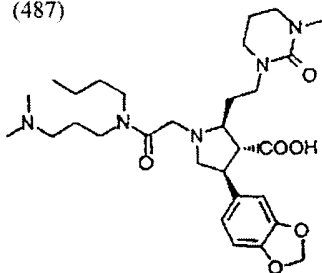
(485)



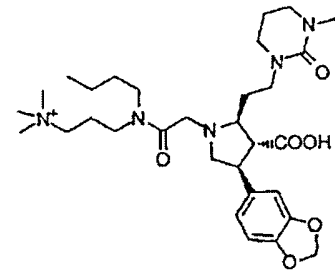
(486)



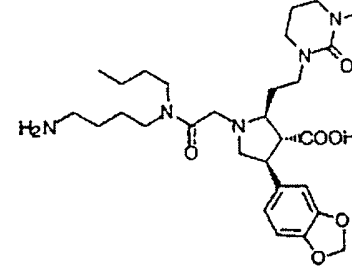
(487)



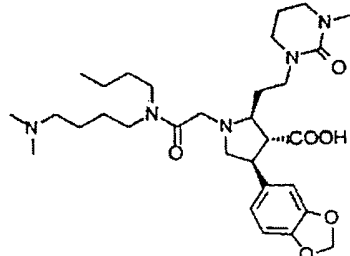
(488)



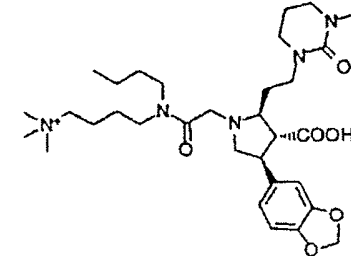
(489)



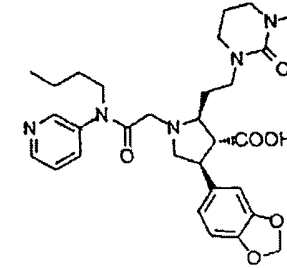
(490)



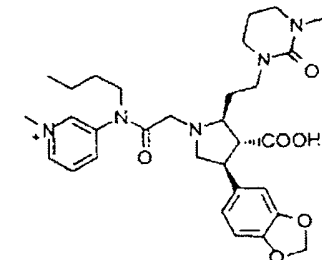
(491)



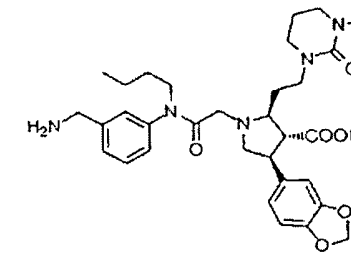
(492)



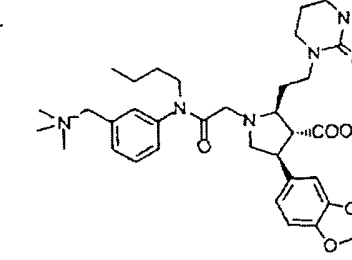
(493)



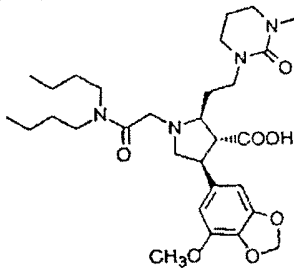
(494)



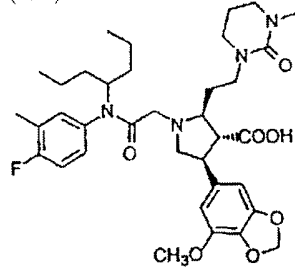
(495)



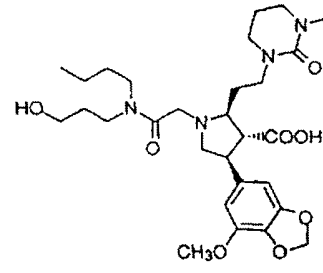
(496)



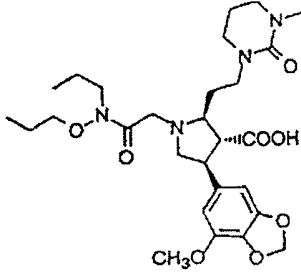
(497)



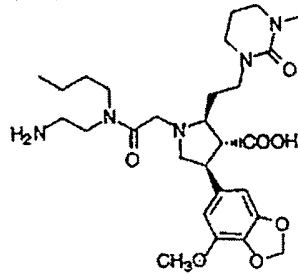
(498)



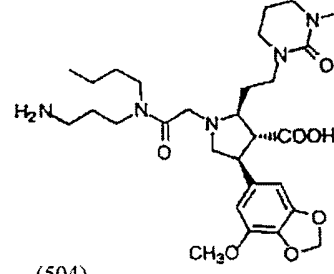
(499)



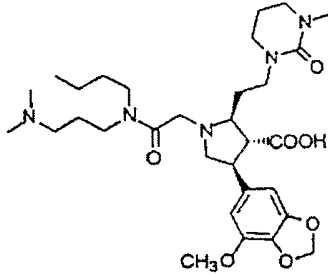
(500)



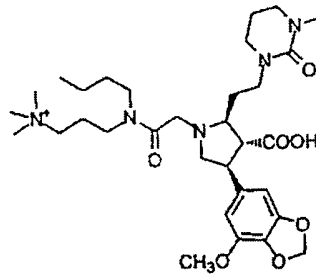
(501)



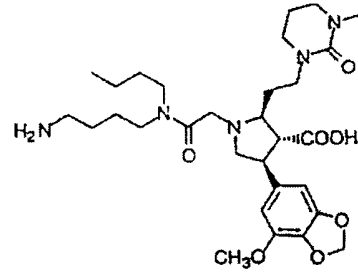
(502)



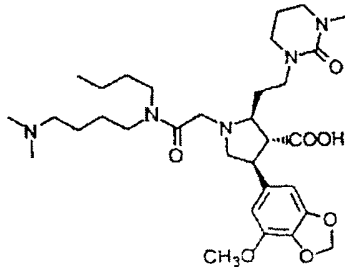
(503)



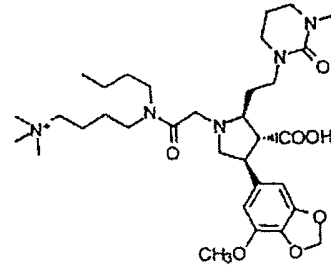
(504)



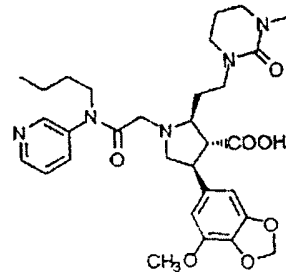
(505)



(506)



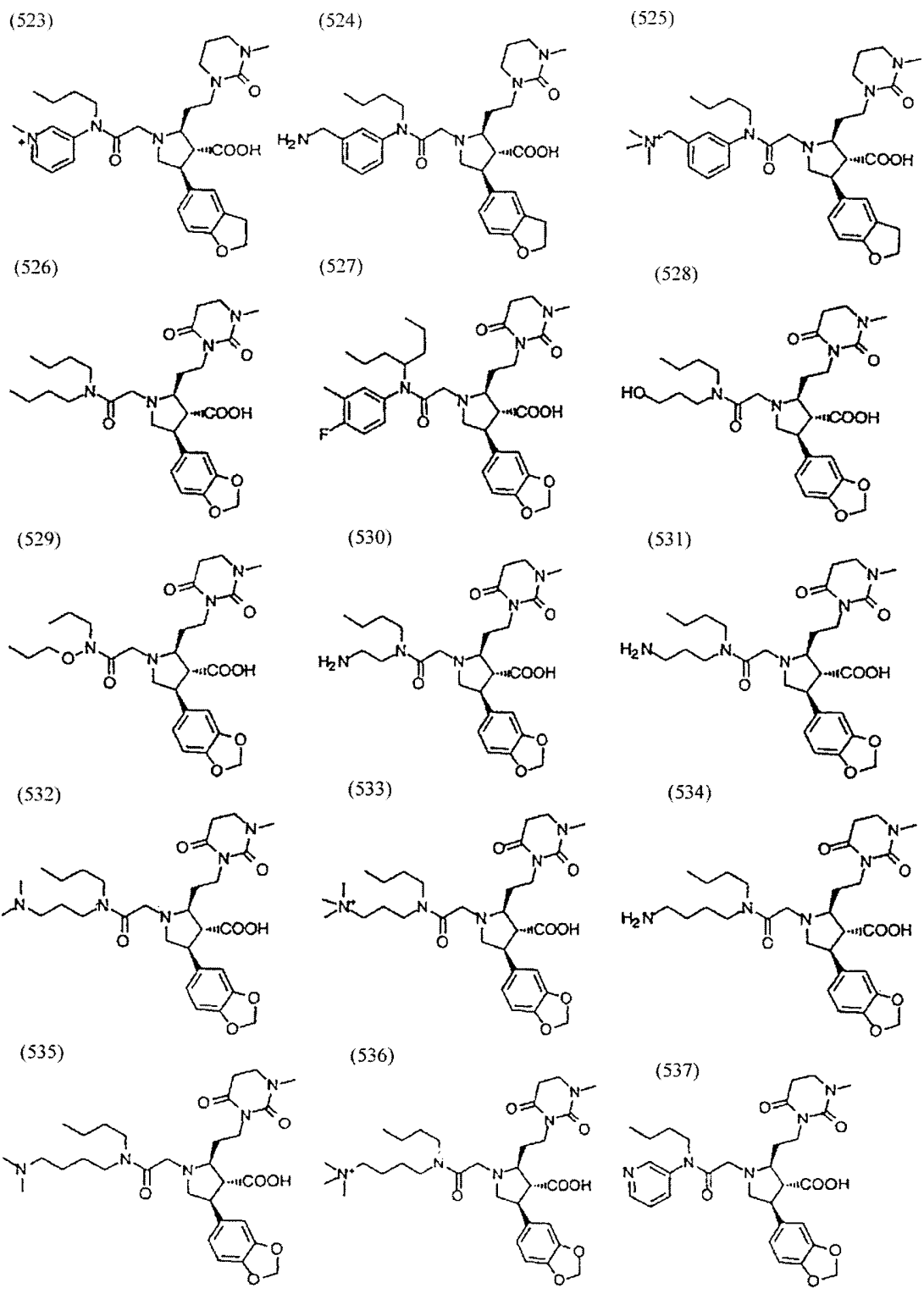
(507)



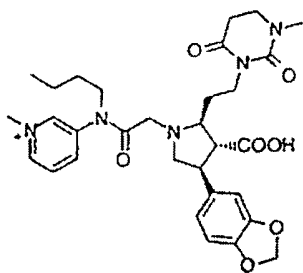
(508)

(509)

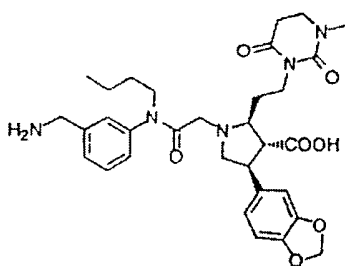
(510)



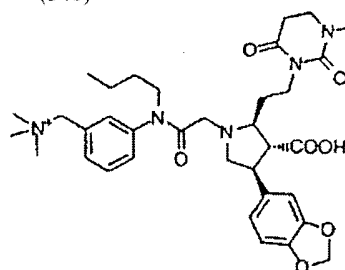
(538)



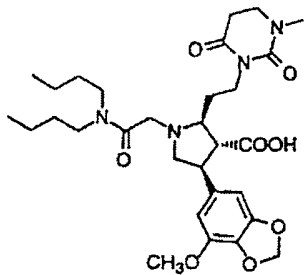
(539)



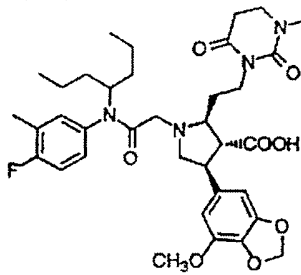
(540)



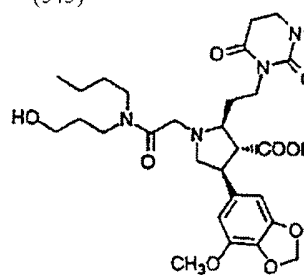
(541)



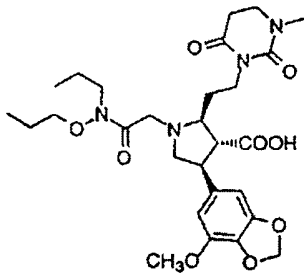
(542)



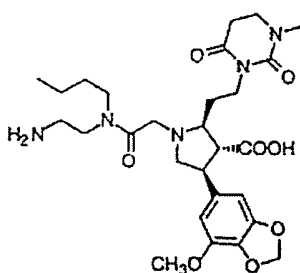
(543)



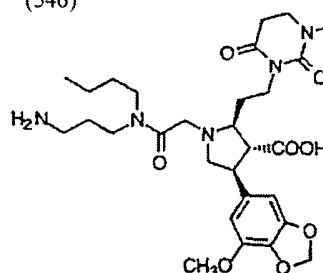
(544)



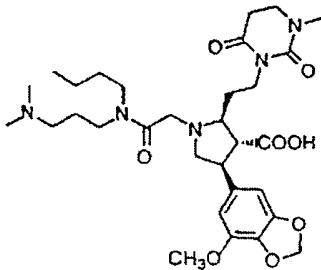
(545)



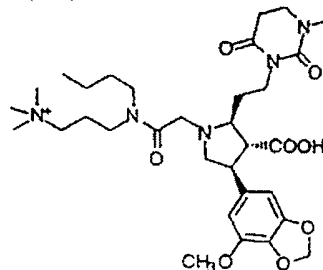
(546)



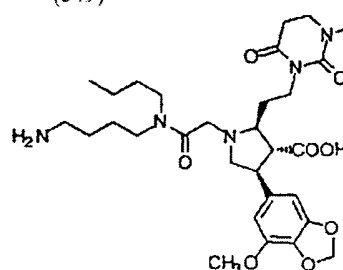
(547)



(548)



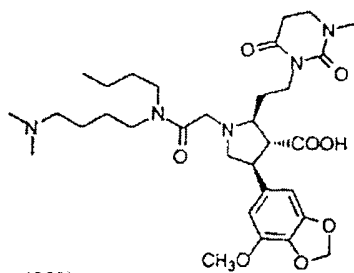
(549)



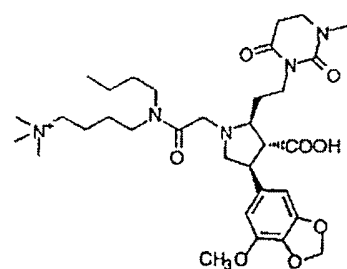
(550)

(551)

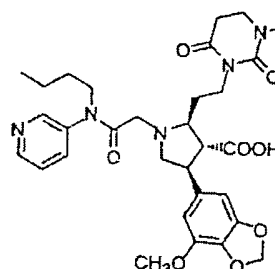
(552)



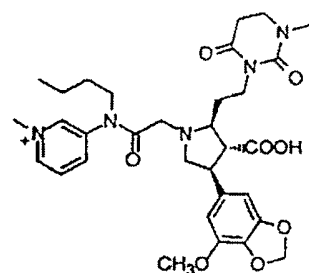
(553)



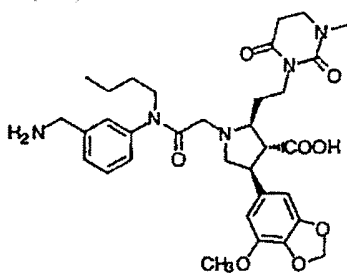
(554)



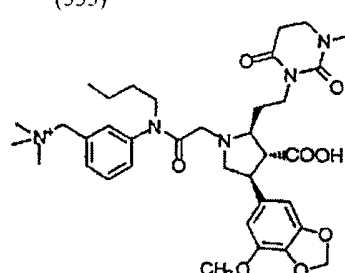
(555)



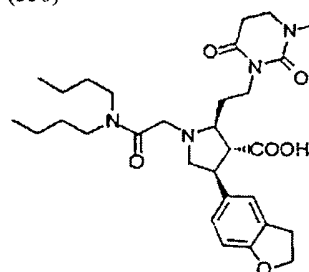
(556)



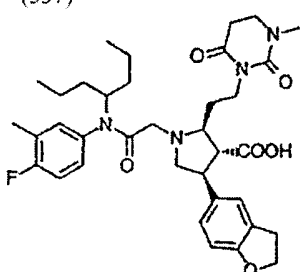
(557)



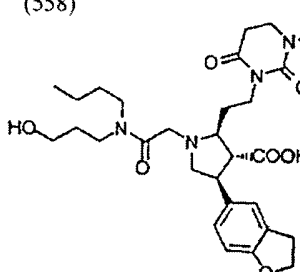
(558)



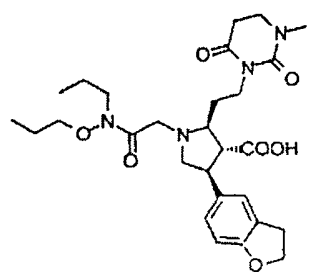
(559)



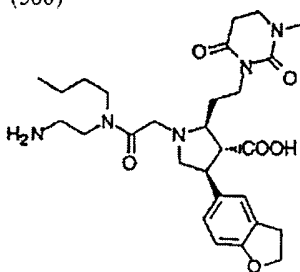
(560)



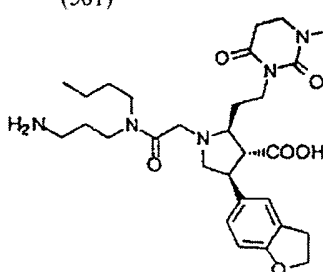
(561)



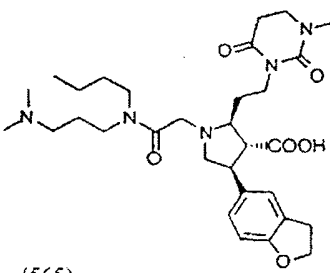
(562)



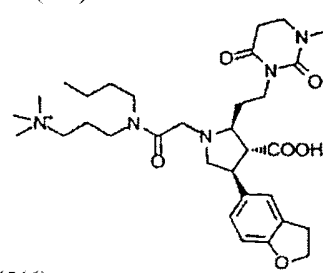
(563)



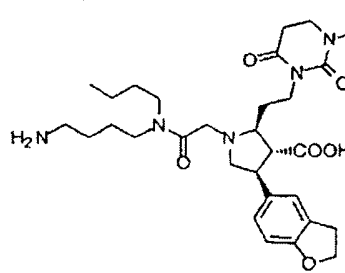
(564)



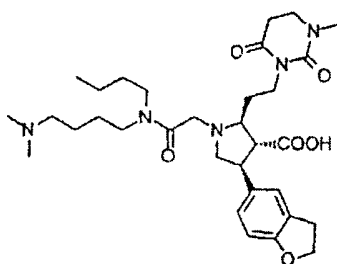
(565)



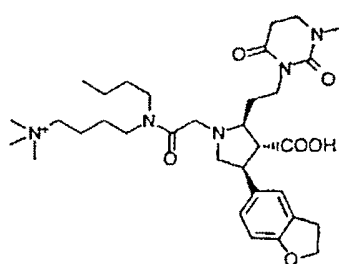
(566)



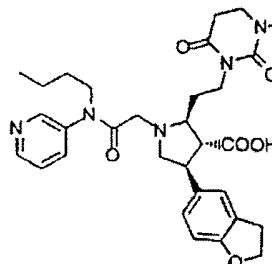
(567)



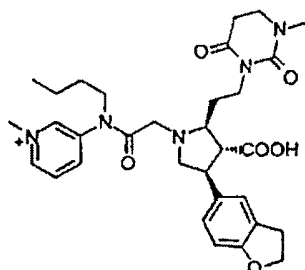
(568)



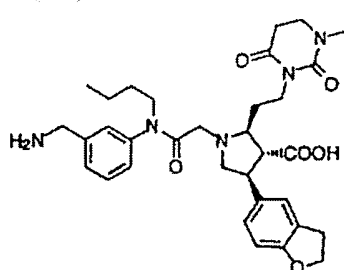
(569)



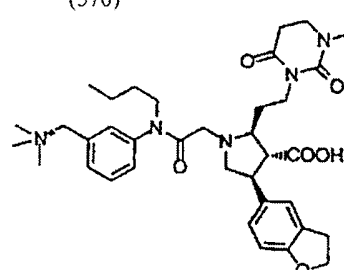
(570)



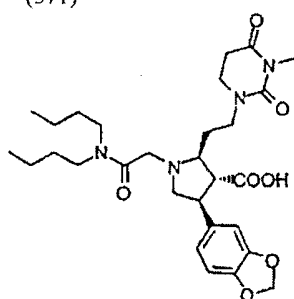
(571)



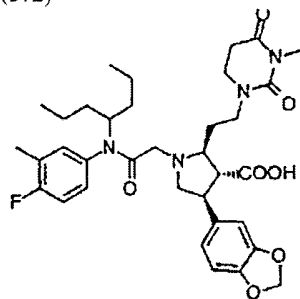
(572)



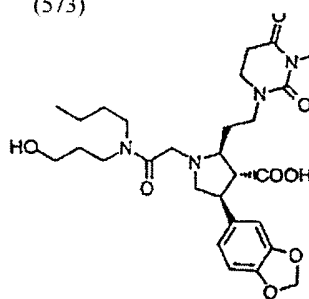
(573)



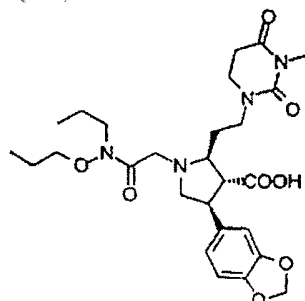
(574)



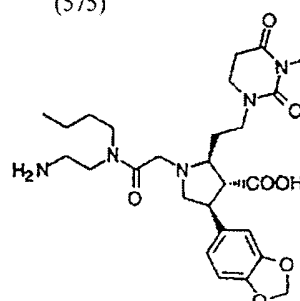
(575)



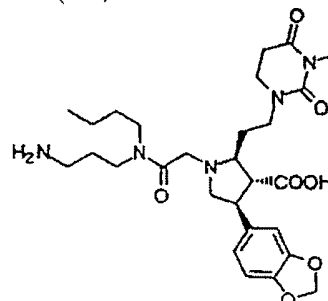
(576)



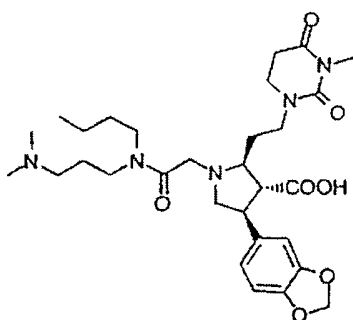
(577)



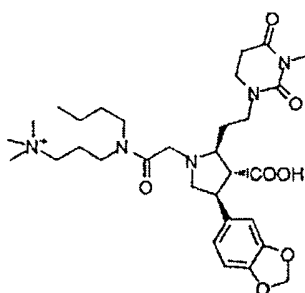
(578)



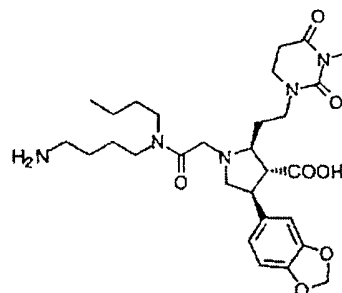
(579)



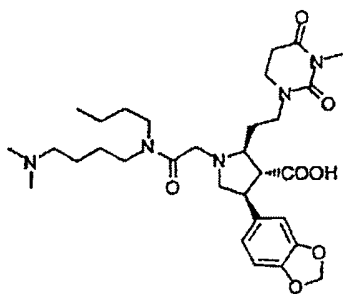
(580)



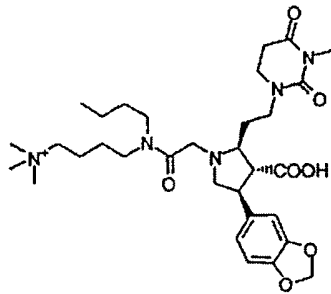
(581)



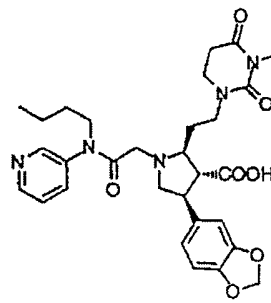
(582)



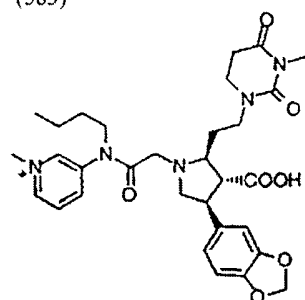
(583)



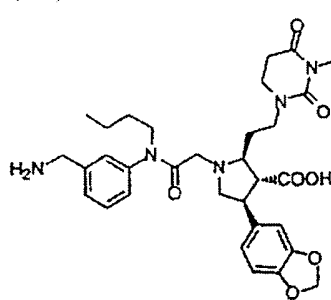
(584)



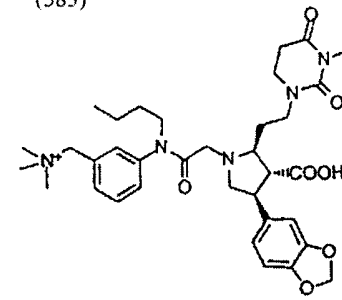
(585)



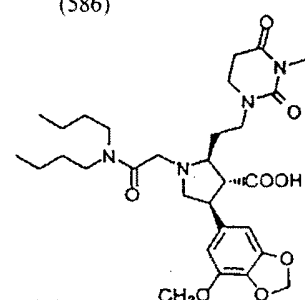
(586)



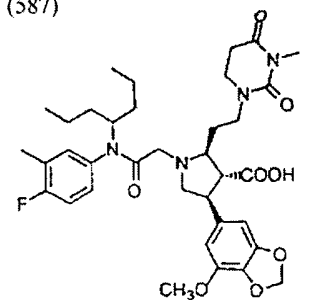
(587)



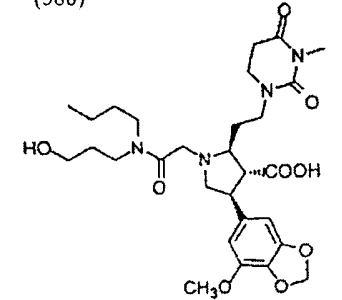
(588)



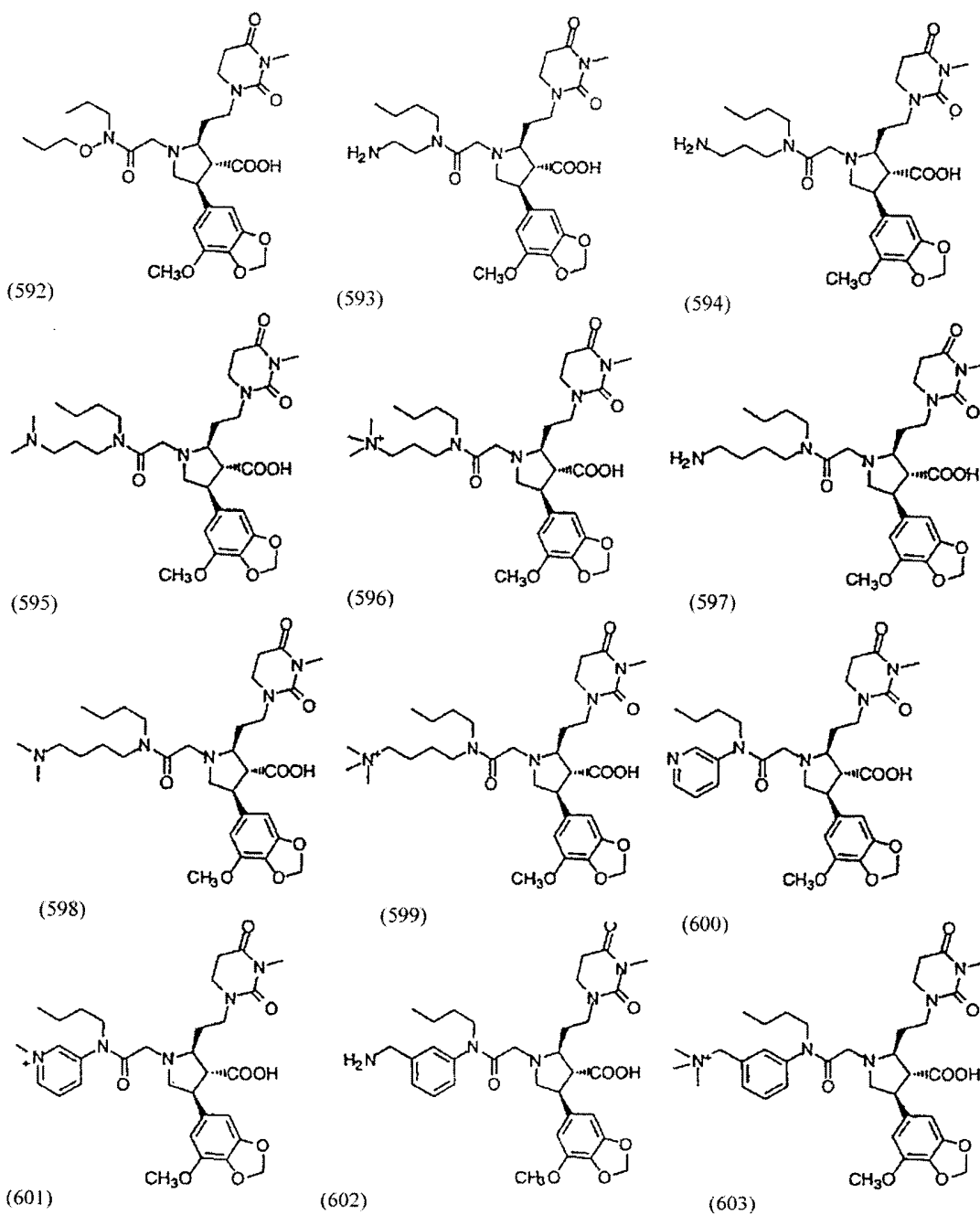
(589)

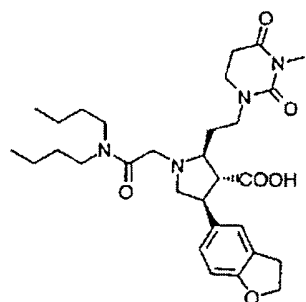


(590)

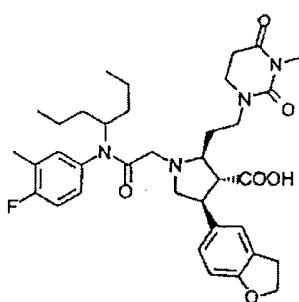


(591)

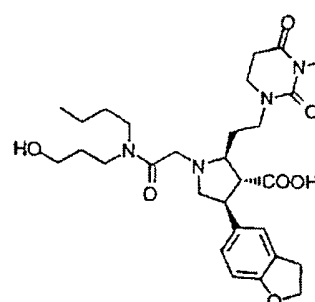




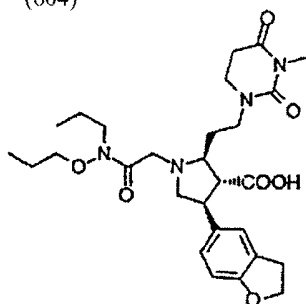
(604)



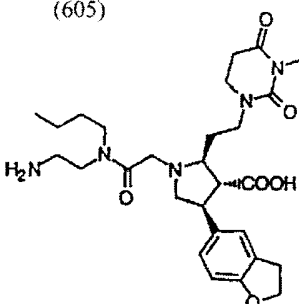
(605)



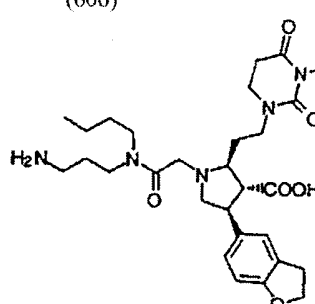
(606)



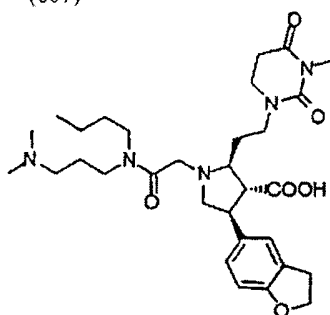
(607)



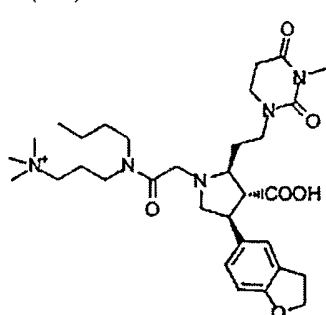
(608)



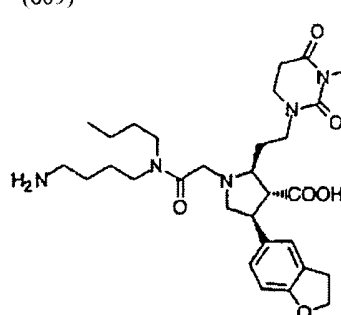
(609)



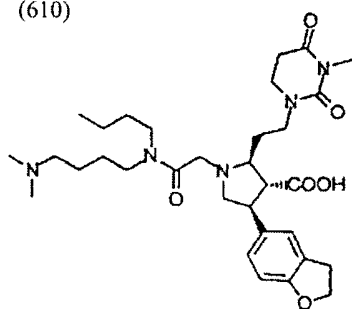
(610)



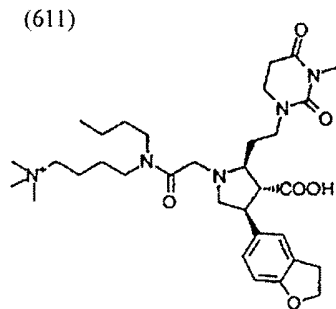
(611)



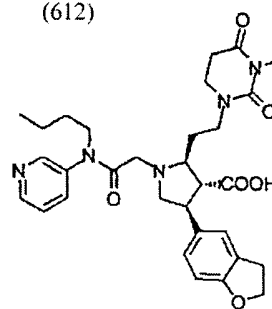
(612)



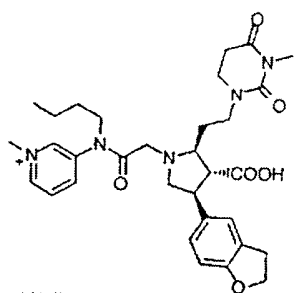
(613)



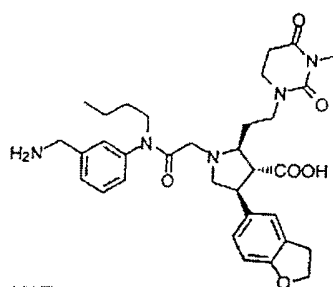
(614)



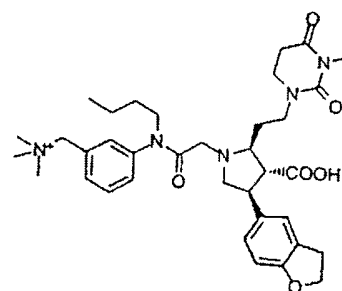
(615)



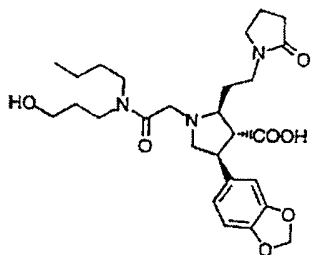
(616)



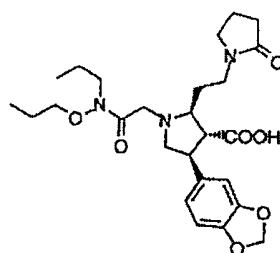
(617)



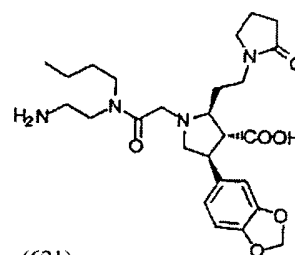
(618)



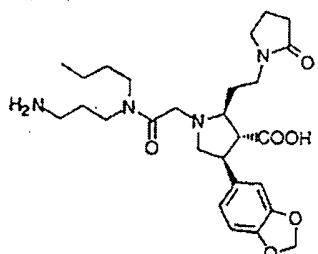
(619)



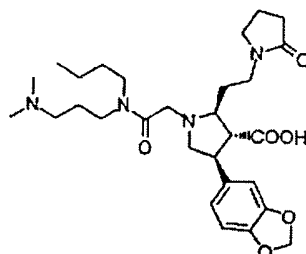
(620)



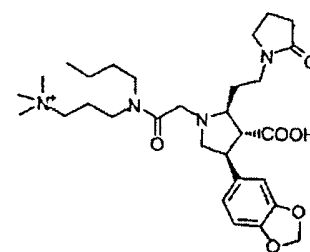
(621)



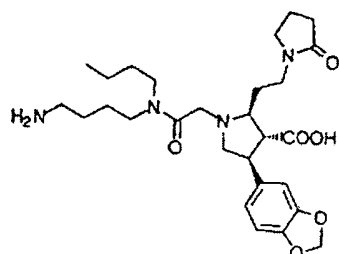
(622)



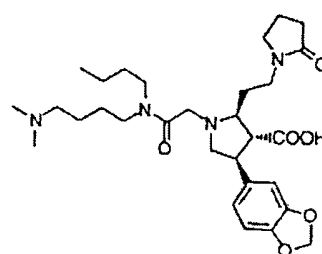
(623)



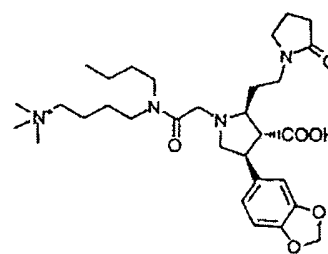
(624)



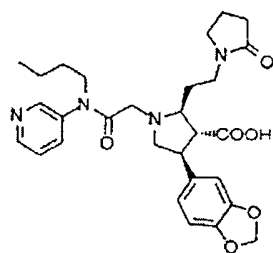
(625)



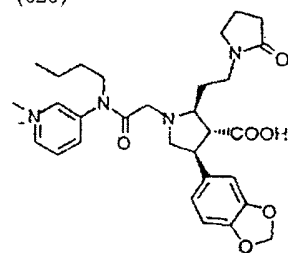
(626)



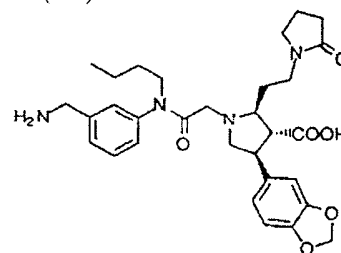
(627)



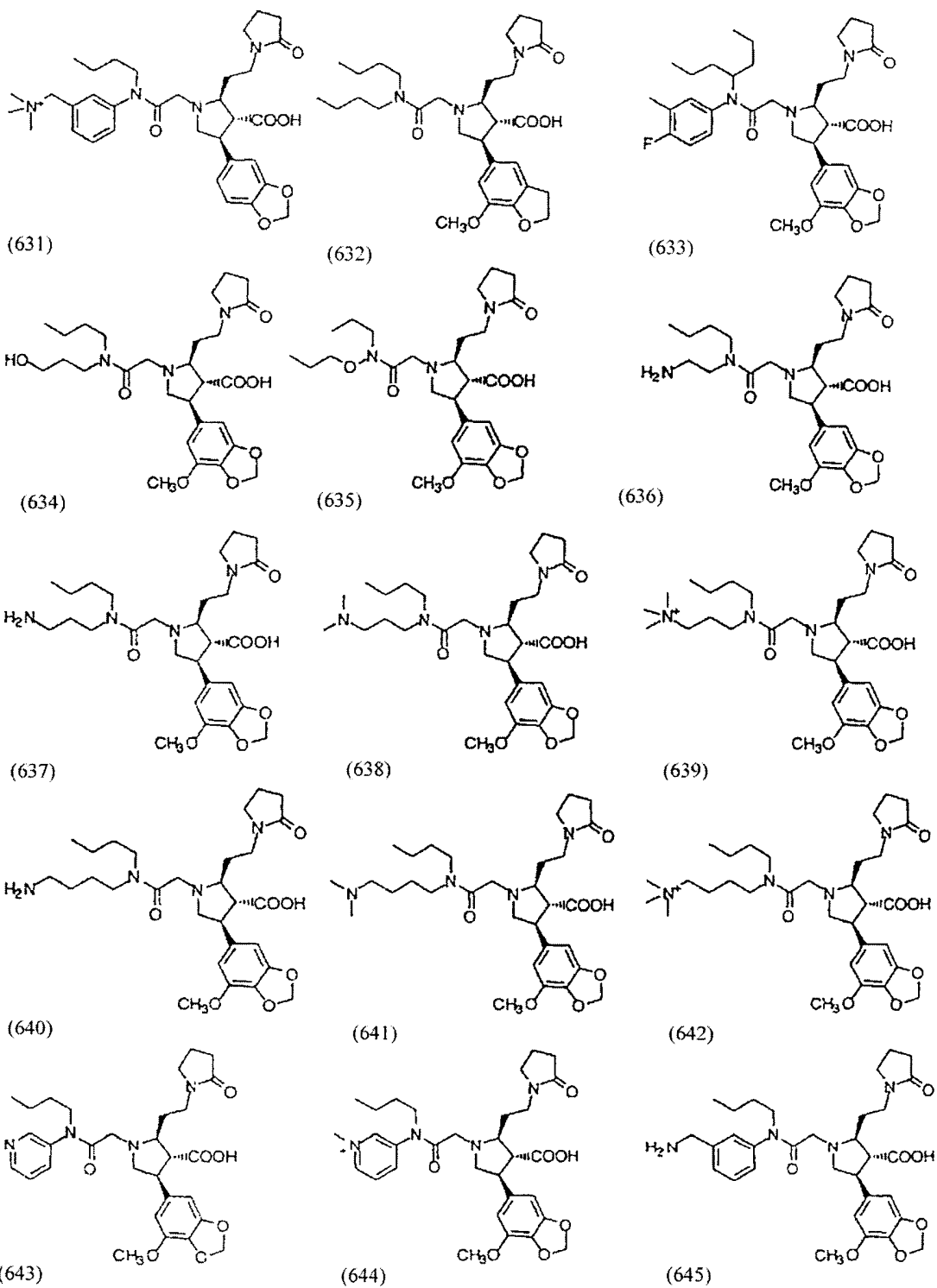
(628)

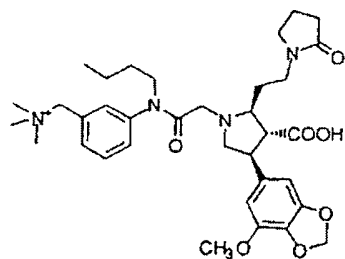


(629)

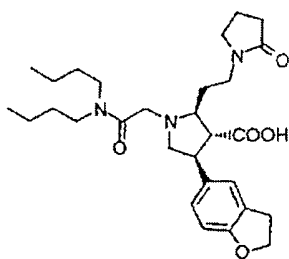


(630)

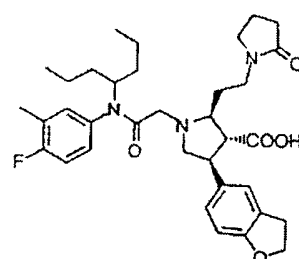




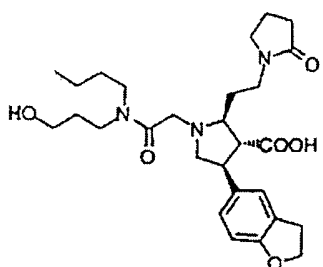
(646)



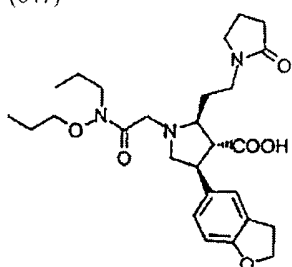
(647)



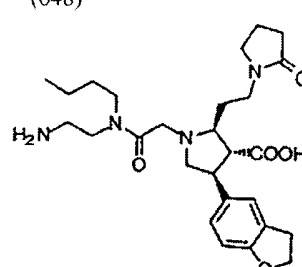
(648)



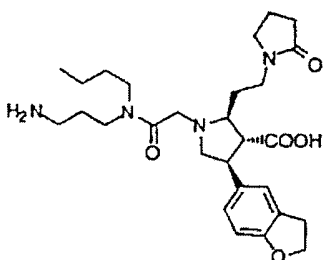
(649)



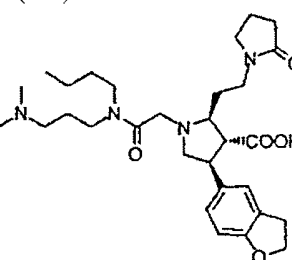
(650)



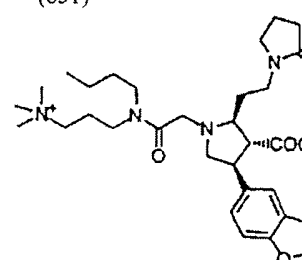
(651)



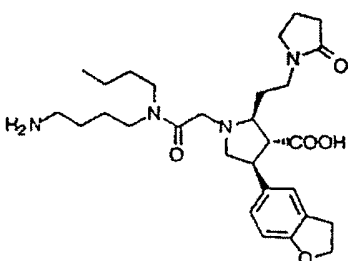
(652)



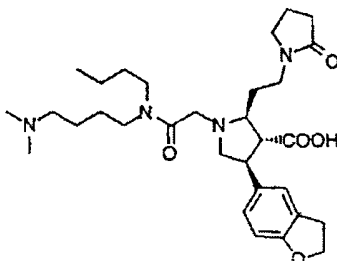
(653)



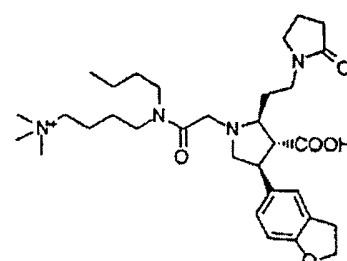
(654)



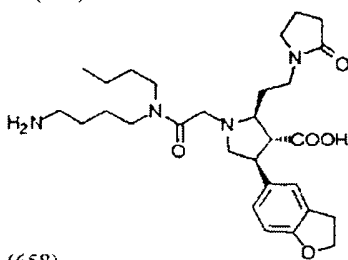
(655)



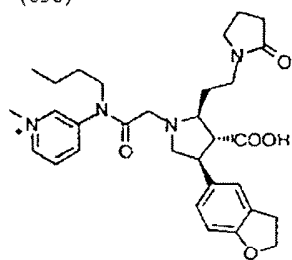
(656)



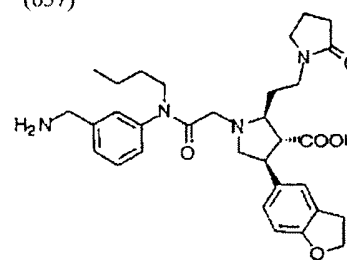
(657)



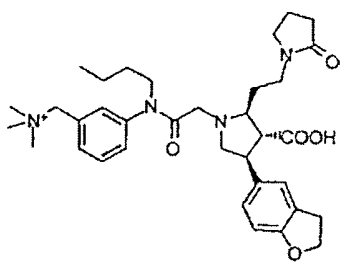
(658)



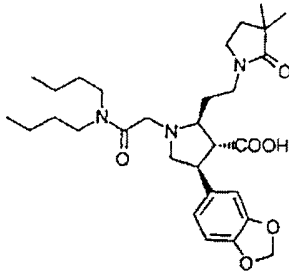
(659)



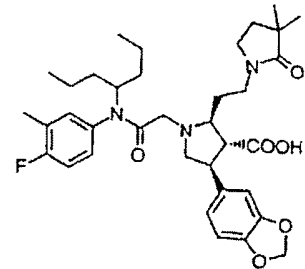
(660)



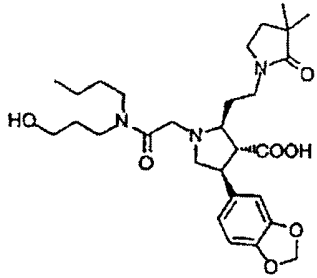
(661)



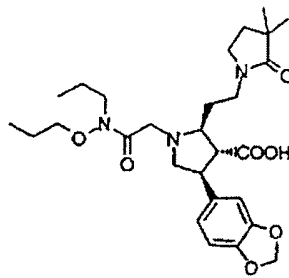
(662)



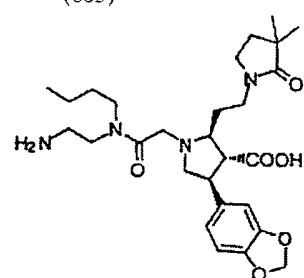
(663)



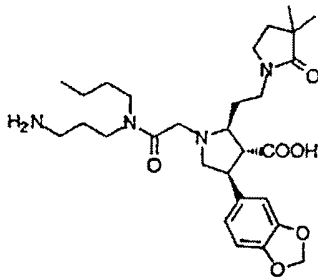
(664)



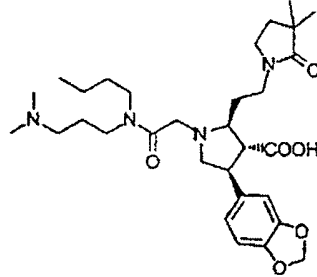
(665)



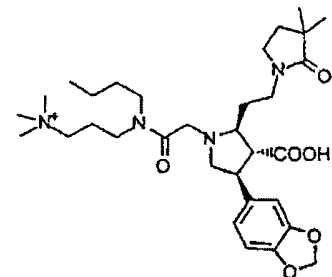
(666)



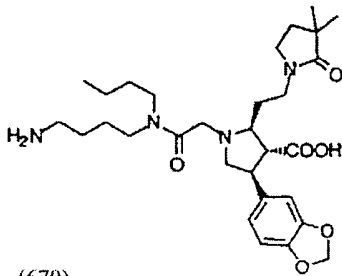
(667)



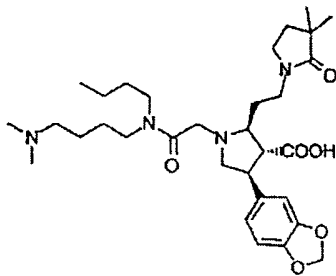
(668)



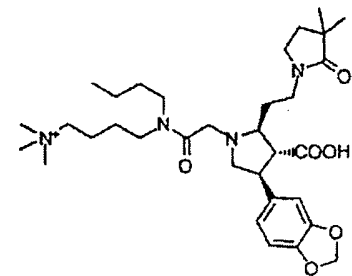
(669)



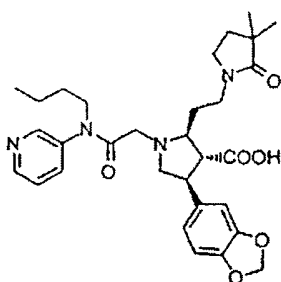
(670)



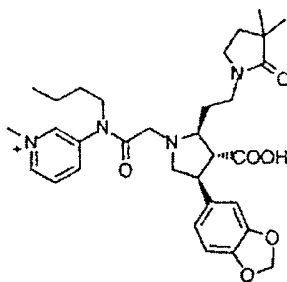
(671)



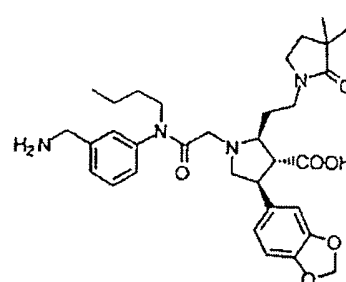
(672)



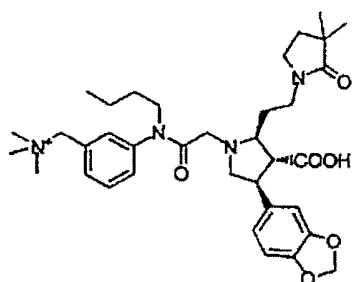
(673)



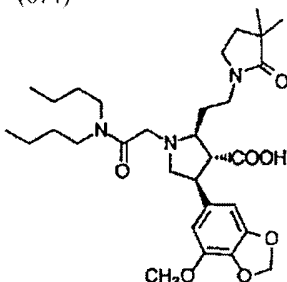
(674)



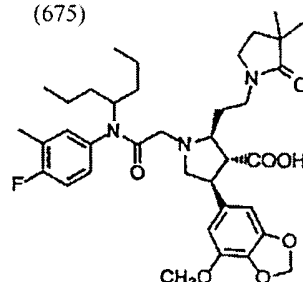
(675)



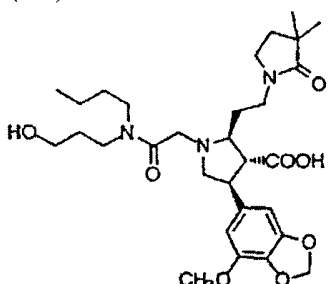
(676)



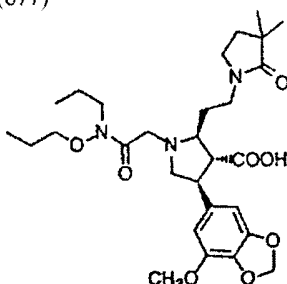
(677)



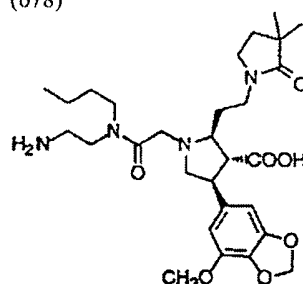
(678)



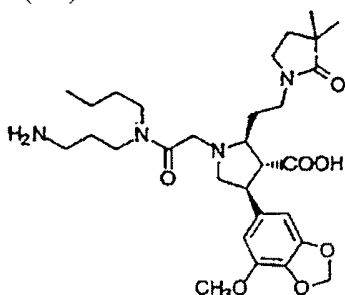
(679)



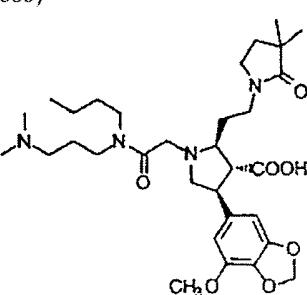
(680)



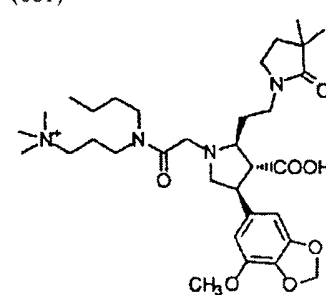
(681)



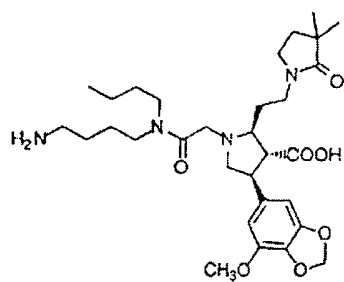
(682)



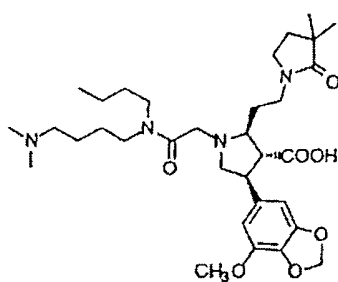
(683)



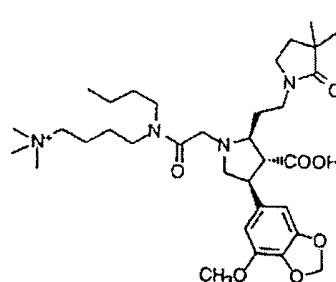
(684)



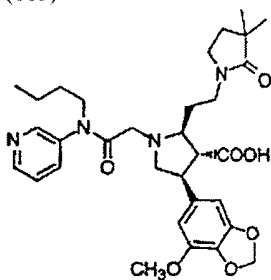
(685)



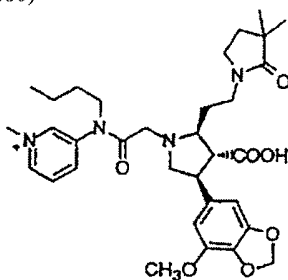
(686)



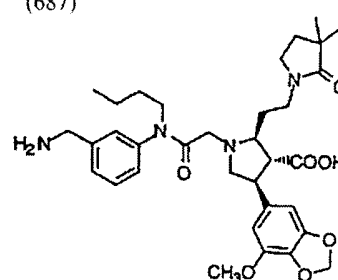
(687)



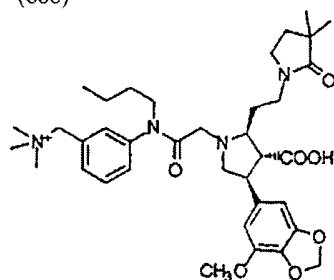
(688)



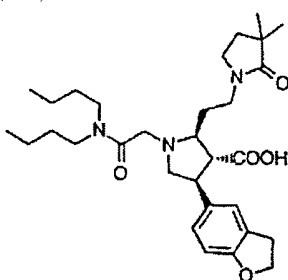
(689)



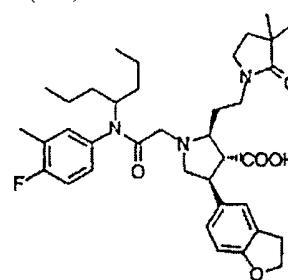
(690)



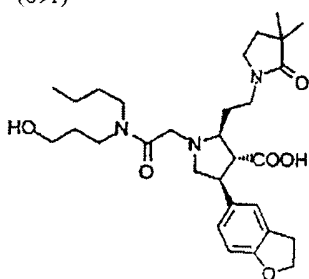
(691)



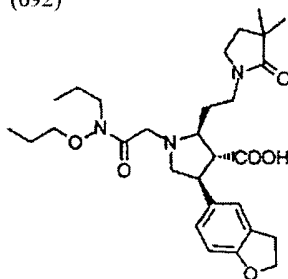
(692)



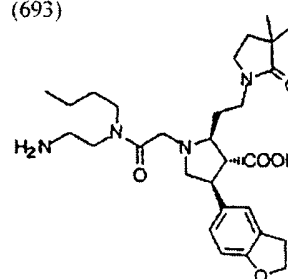
(693)



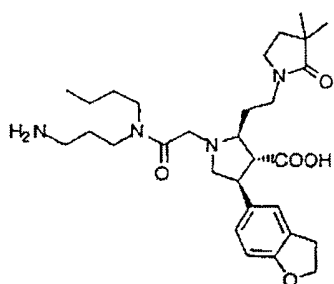
(694)



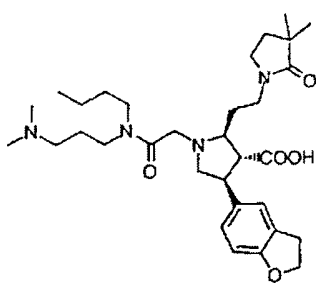
(695)



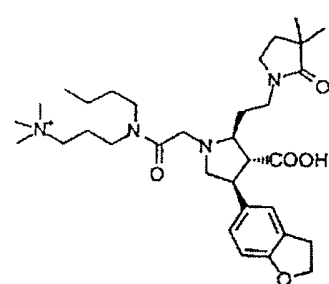
(696)



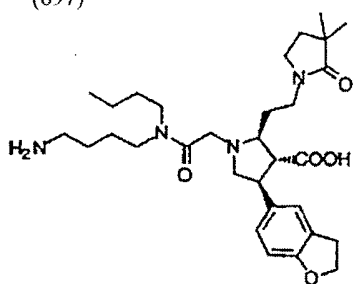
(697)



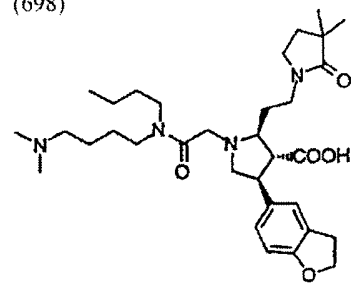
(698)



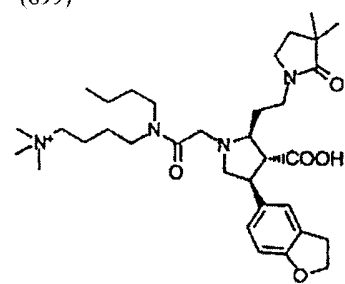
(699)



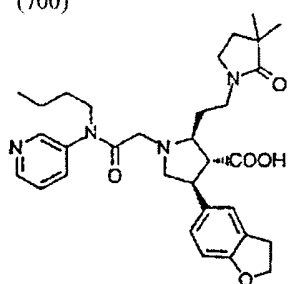
(700)



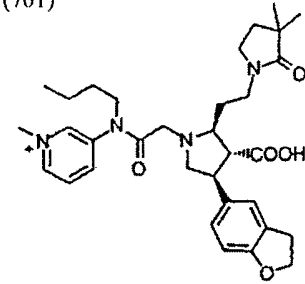
(701)



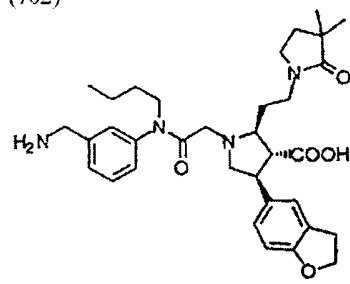
(702)



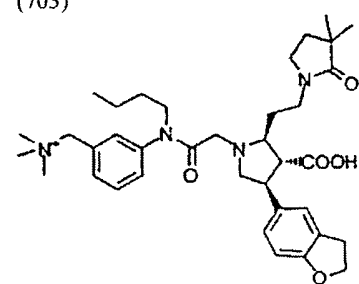
(703)



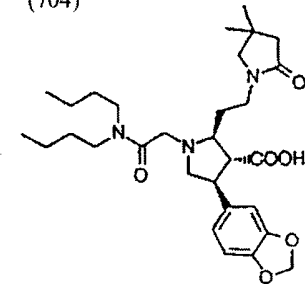
(704)



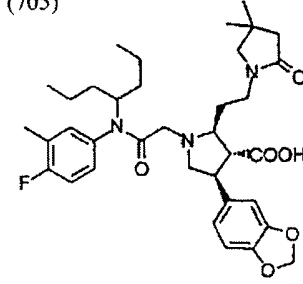
(705)



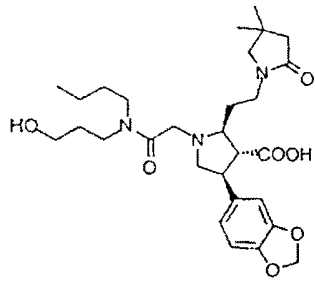
(706)



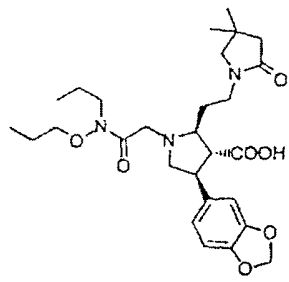
(707)



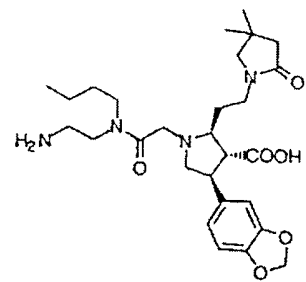
(708)



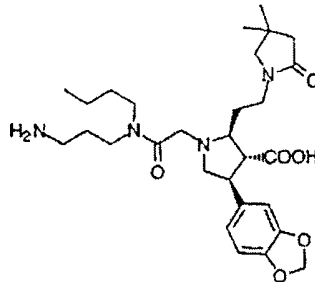
(709)



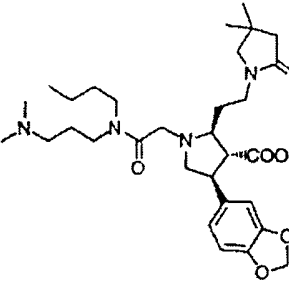
(710)



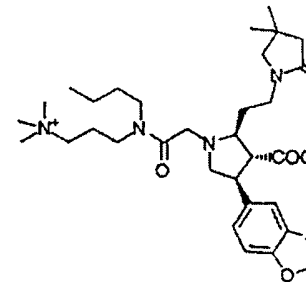
(711)



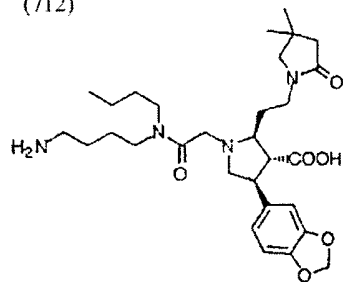
(712)



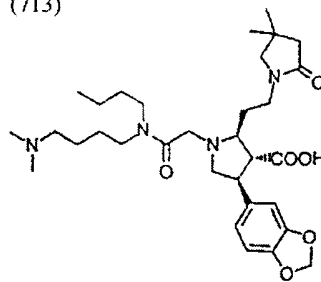
(713)



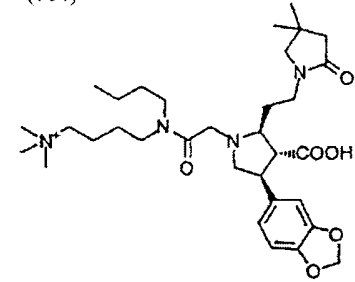
(714)



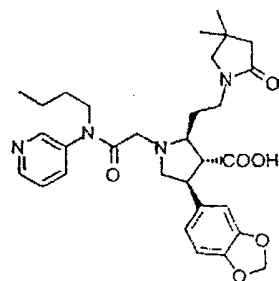
(715)



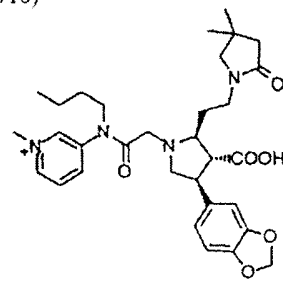
(716)



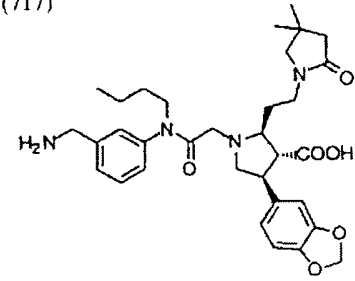
(717)



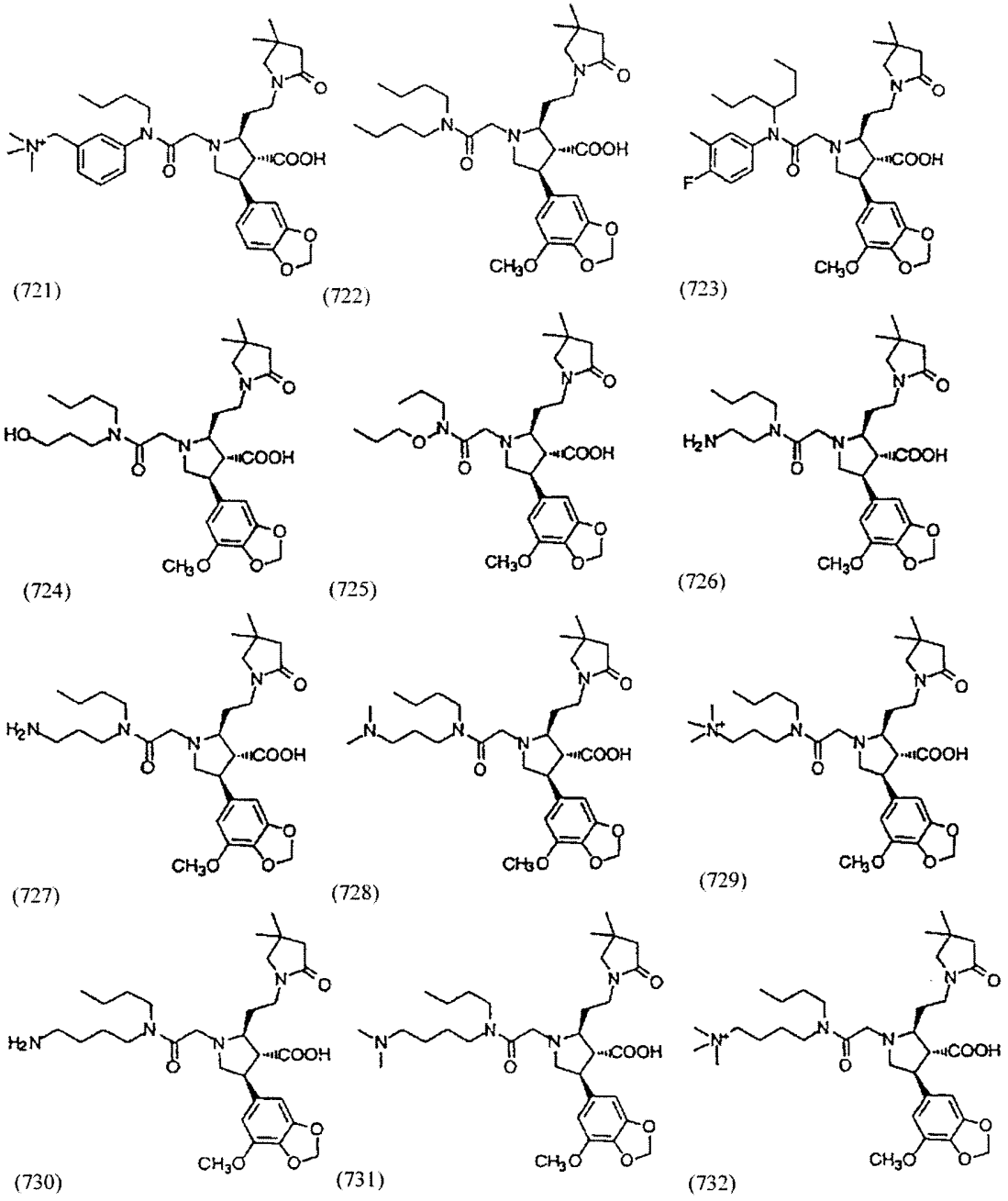
(718)

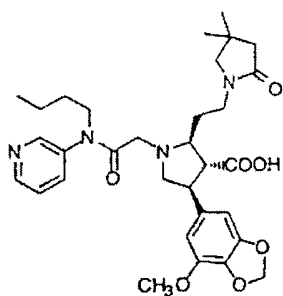


(719)

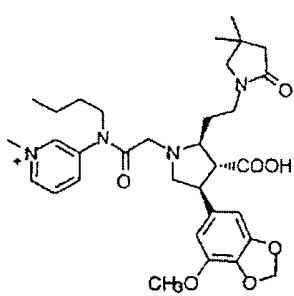


(720)

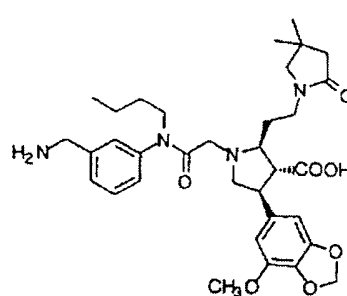




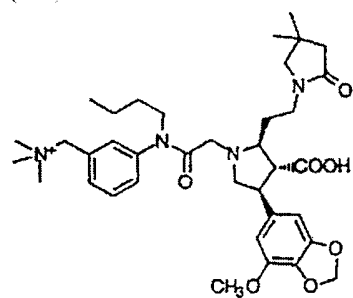
(733)



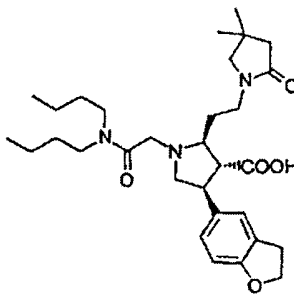
(734)



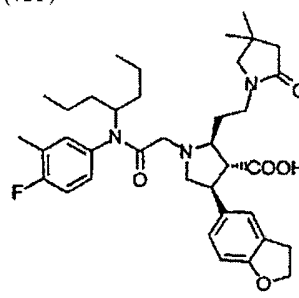
(735)



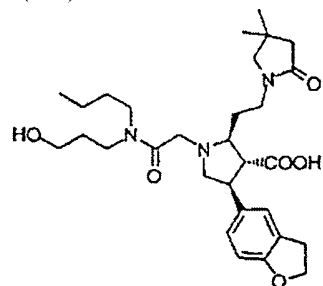
(736)



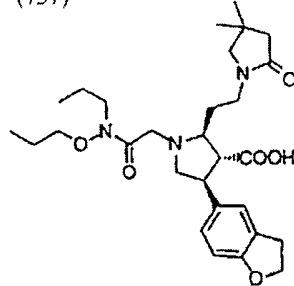
(737)



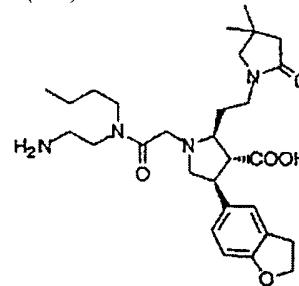
(738)



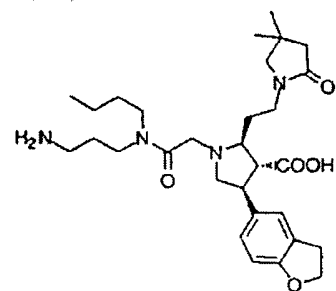
(739)



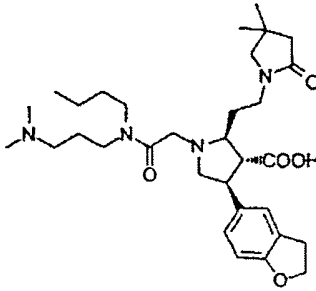
(740)



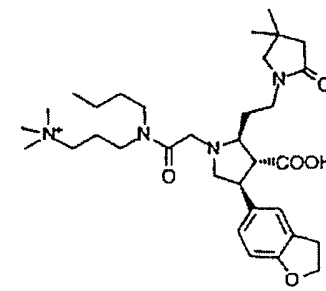
(741)



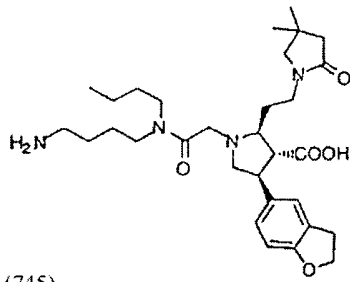
(742)



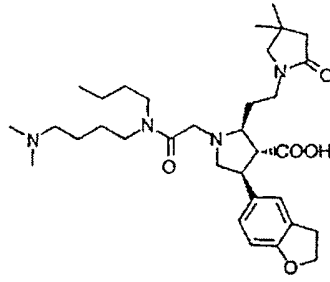
(743)



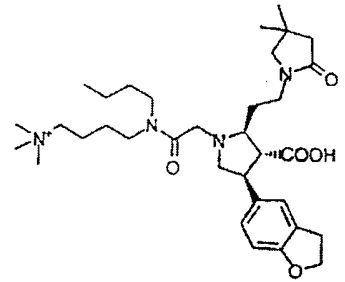
(744)



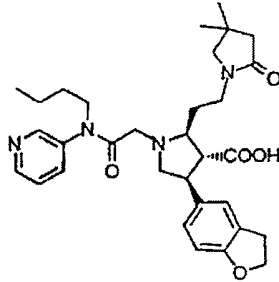
(745)



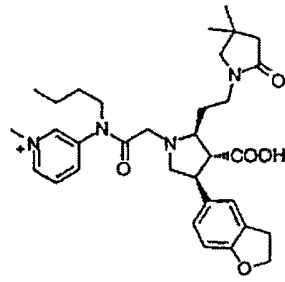
(746)



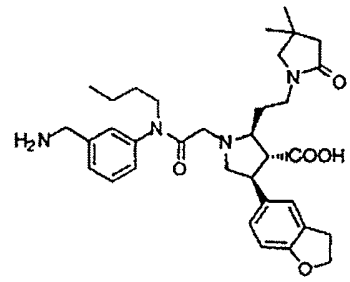
(747)



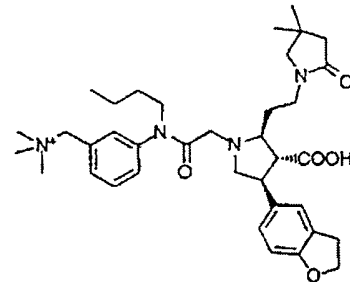
(748)



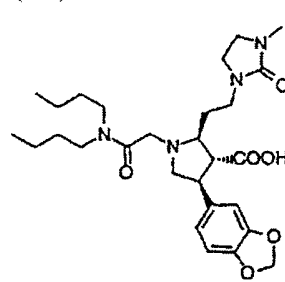
(749)



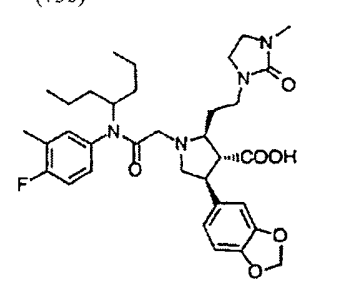
(750)



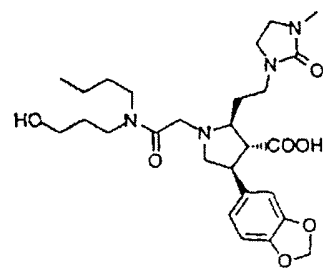
(751)



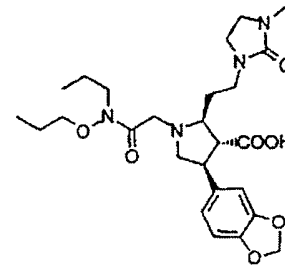
(752)



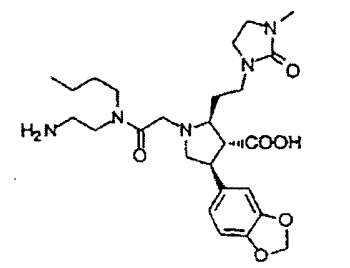
(753)



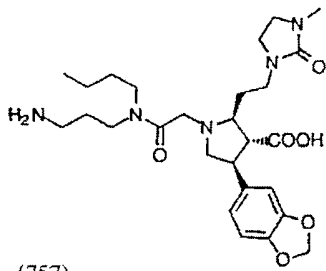
(754)



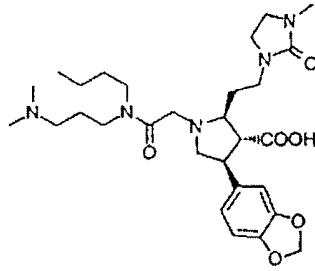
(755)



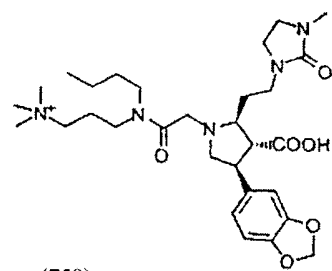
(756)



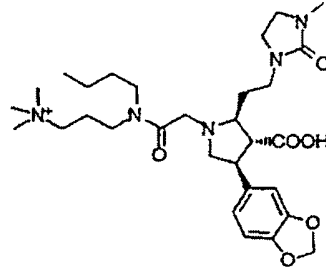
(757)



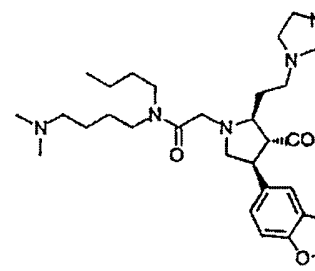
(758)



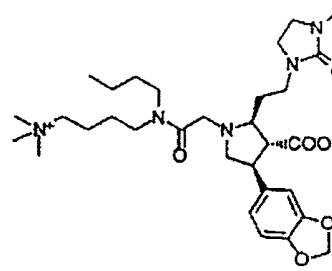
(759)



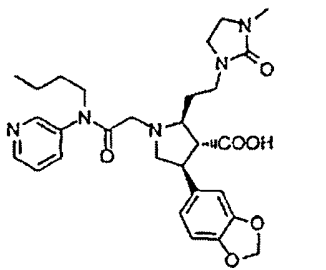
(760)



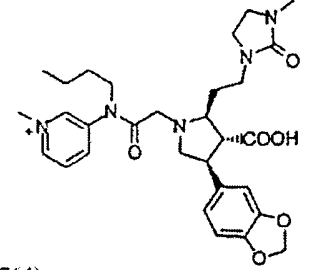
(761)



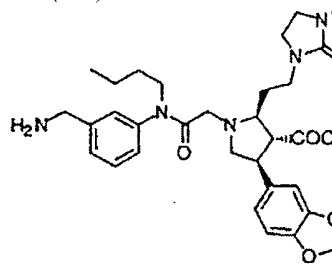
(762)



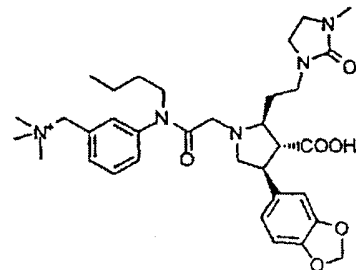
(763)



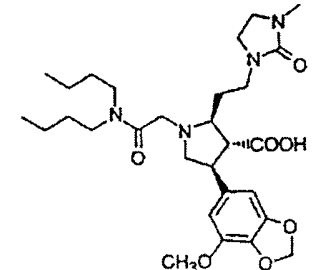
(764)



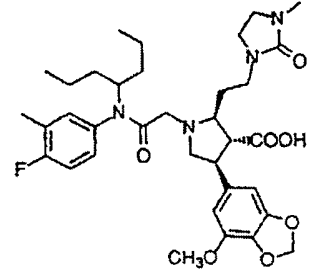
(765)



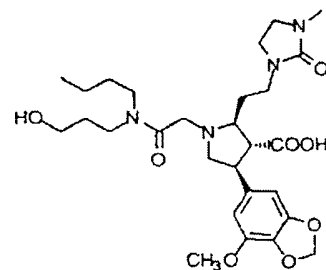
(766)



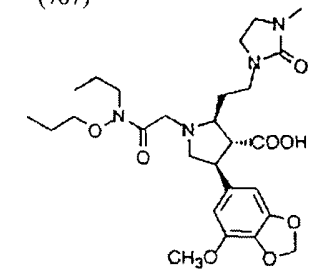
(767)



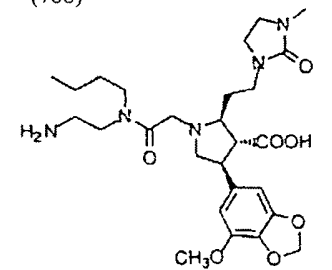
(768)



(769)

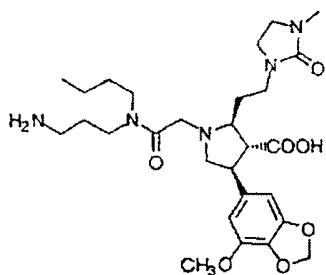


(770)

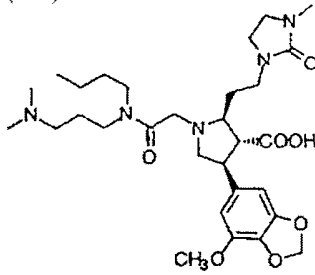


(771)

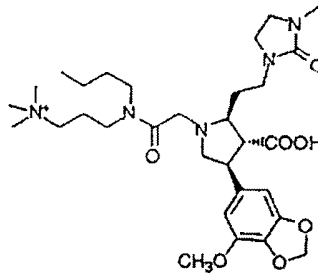
(769)



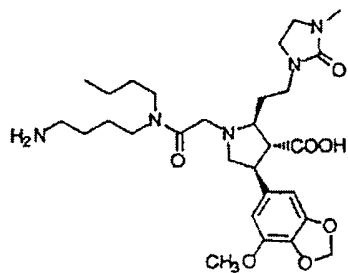
(770)



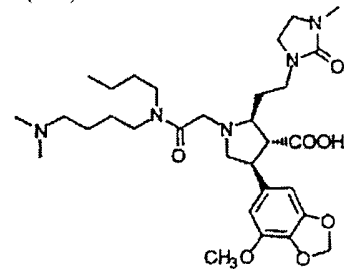
(771)



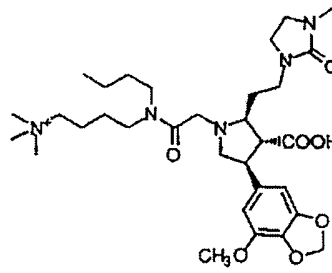
(772)



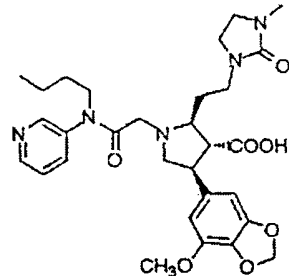
(773)



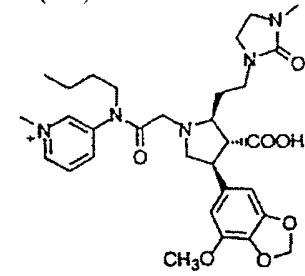
(774)



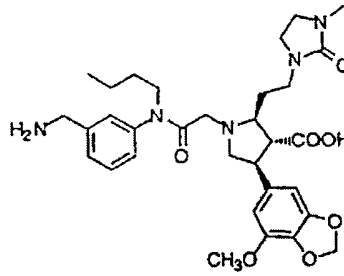
(775)



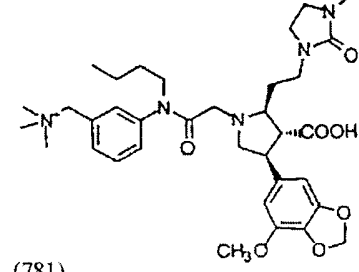
(776)



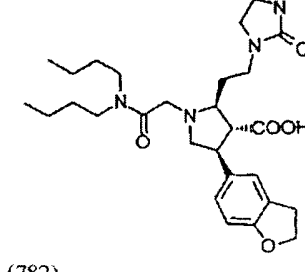
(777)



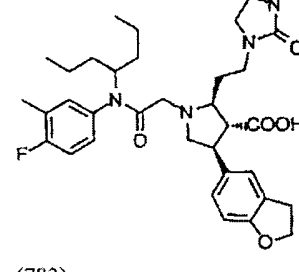
(778)



(779)



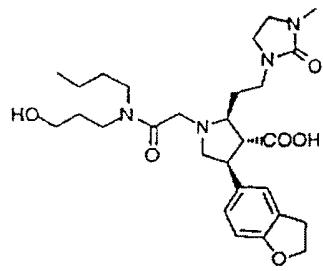
(780)



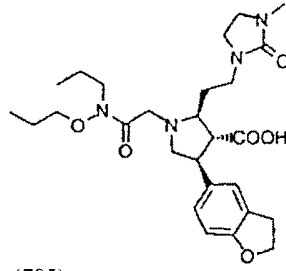
(781)

(782)

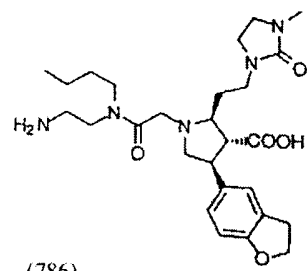
(783)



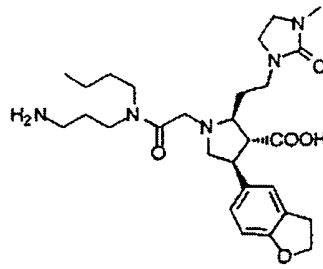
(784)



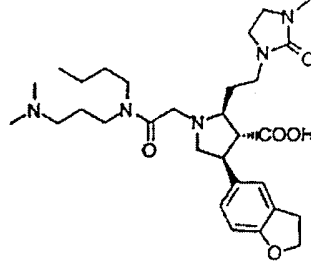
(785)



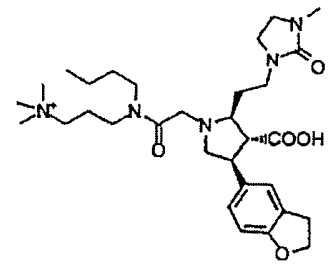
(786)



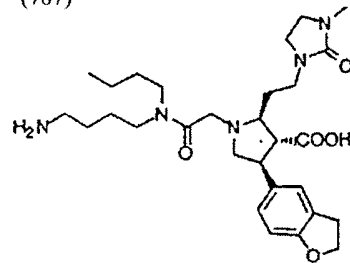
(787)



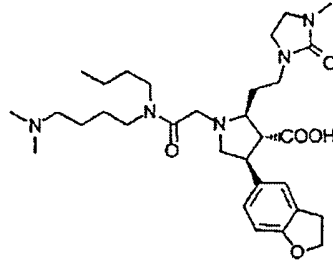
(788)



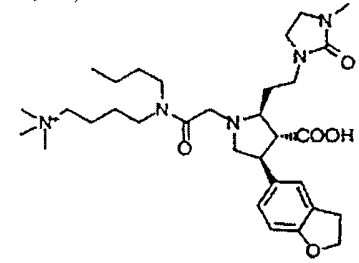
(789)



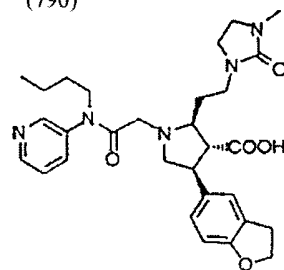
(790)



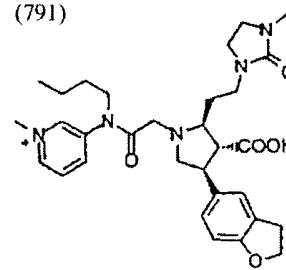
(791)



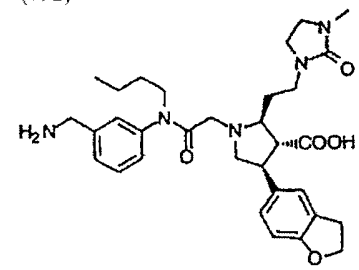
(792)



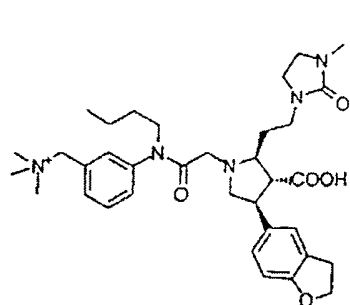
(793)



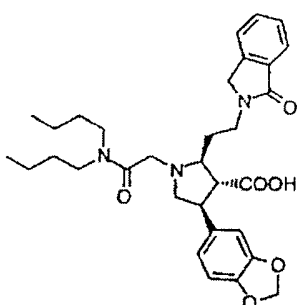
(794)



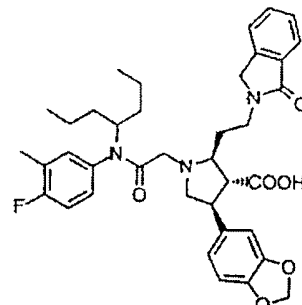
(795)



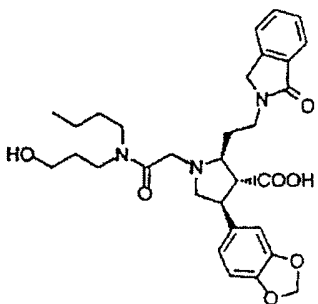
(796)



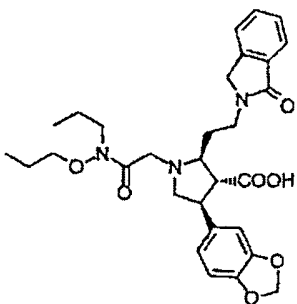
(797)



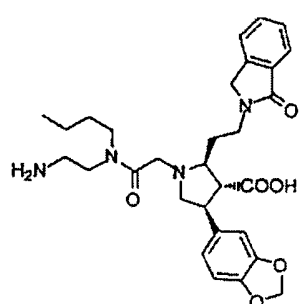
(798)



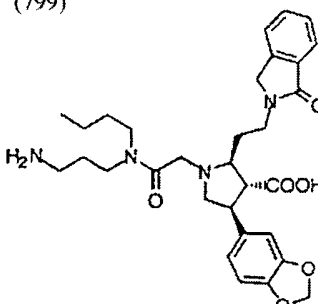
(799)



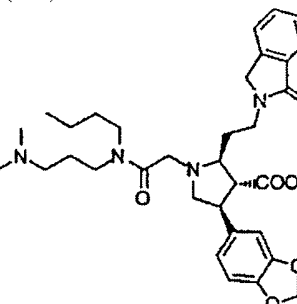
(800)



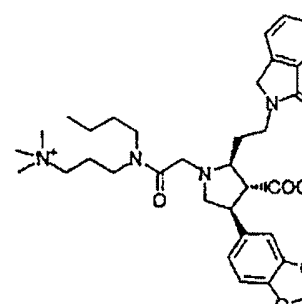
(801)



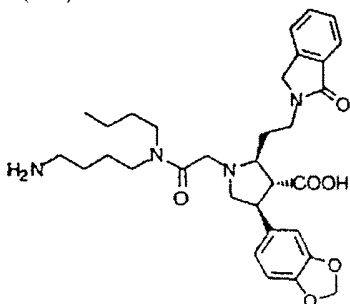
(802)



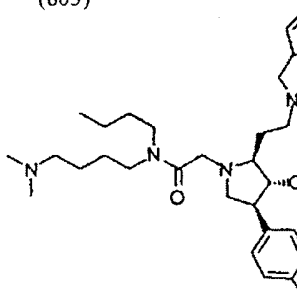
(803)



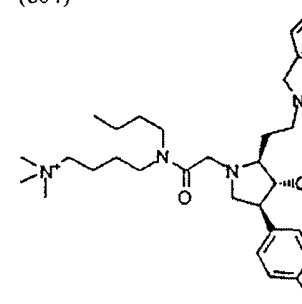
(804)



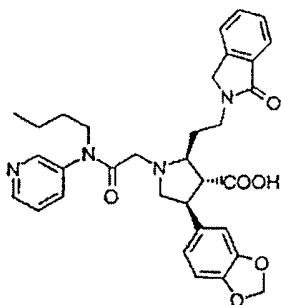
(805)



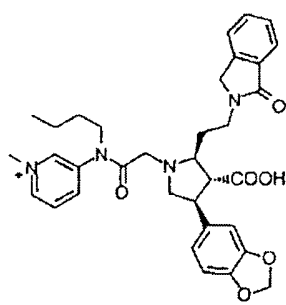
(806)



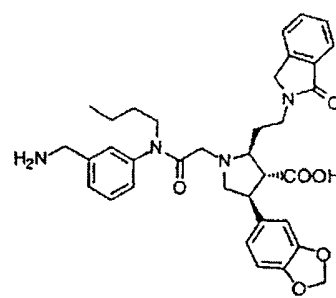
(807)



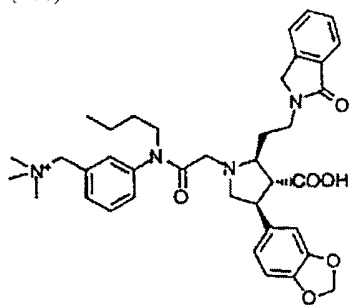
(808)



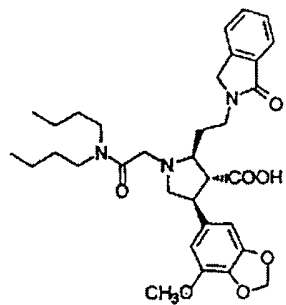
(809)



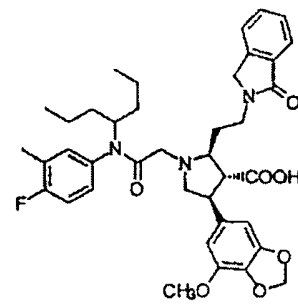
(810)



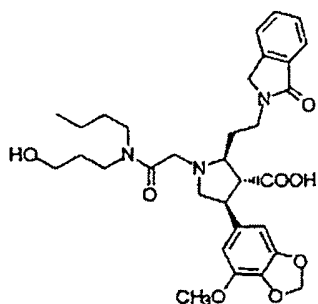
(811)



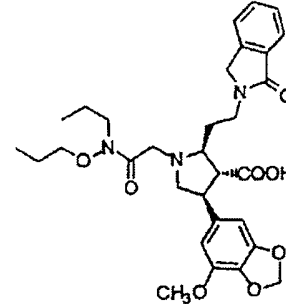
(812)



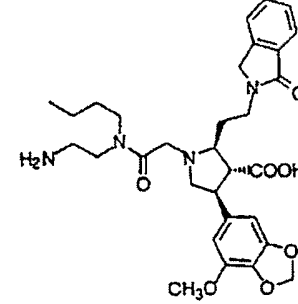
(813)



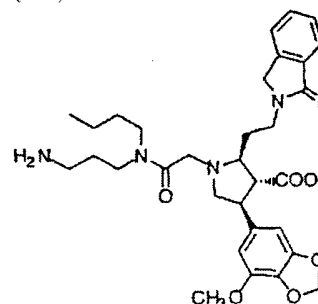
(814)



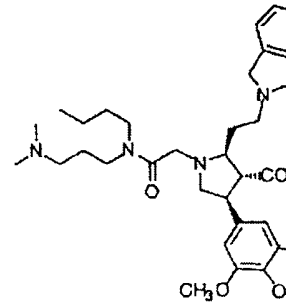
(815)



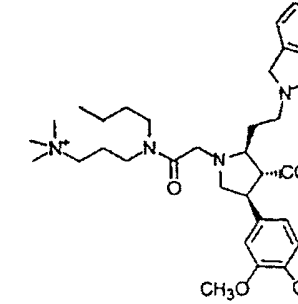
(816)



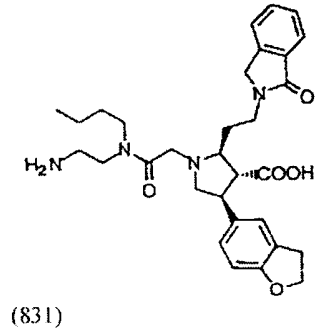
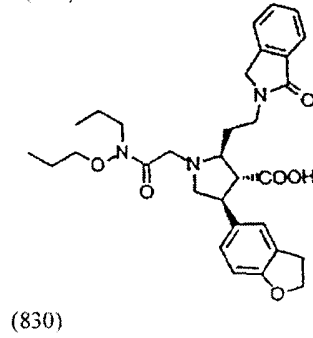
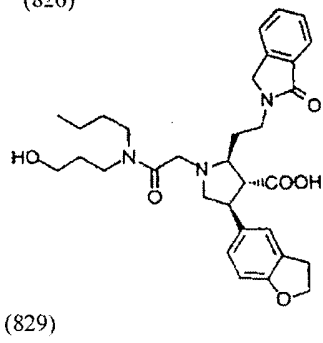
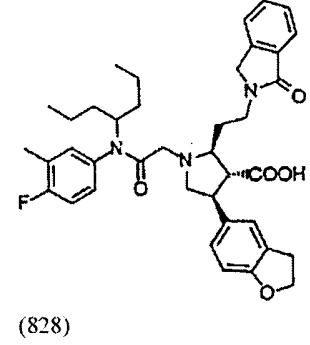
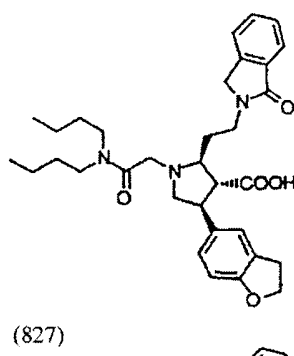
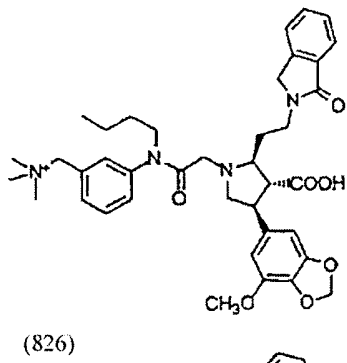
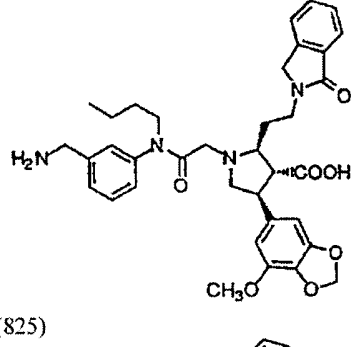
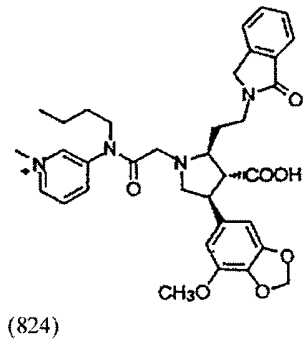
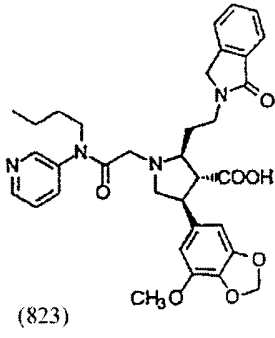
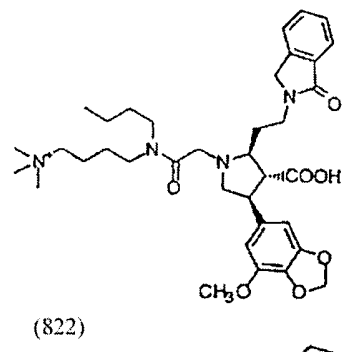
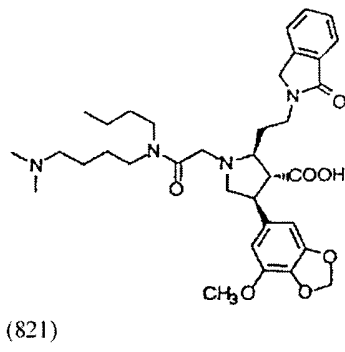
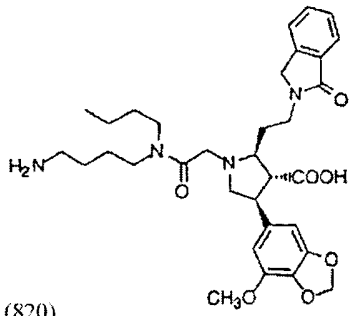
(817)

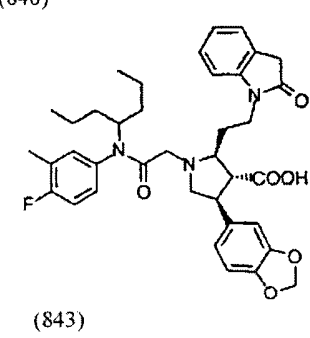
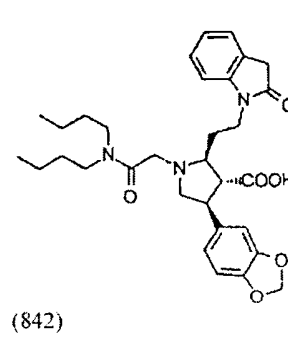
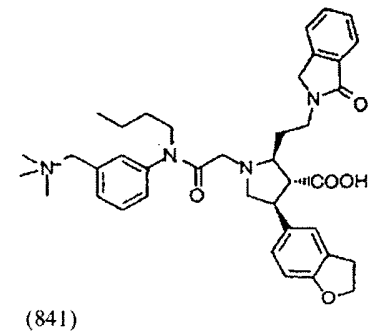
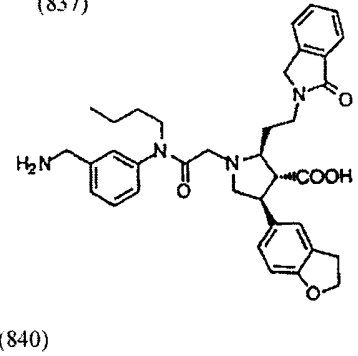
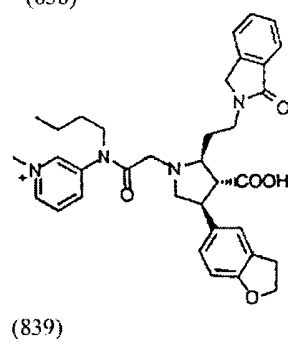
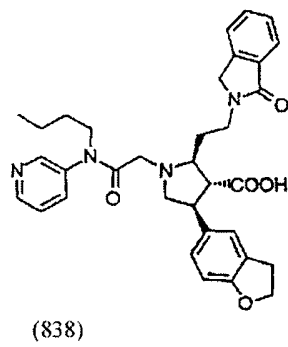
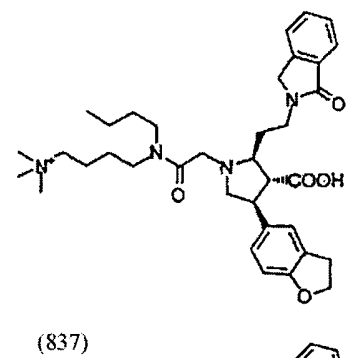
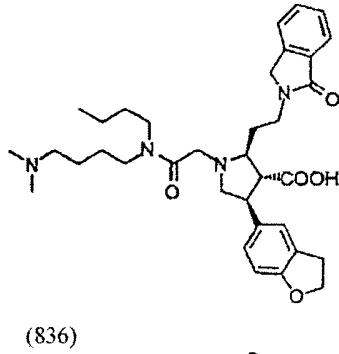
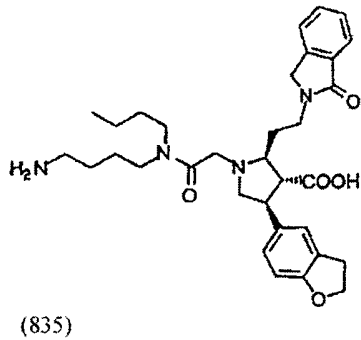
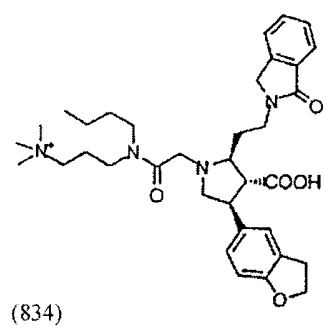
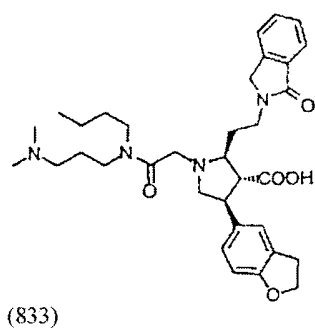
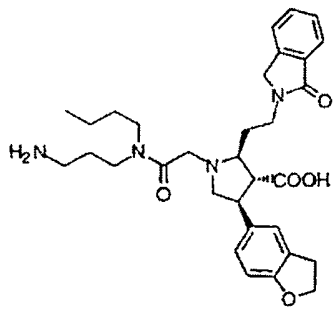


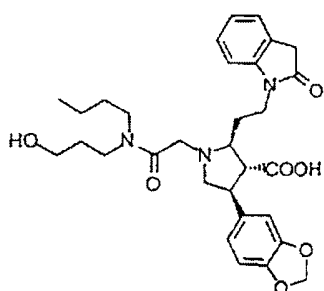
(818)



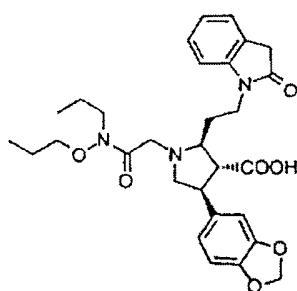
(819)



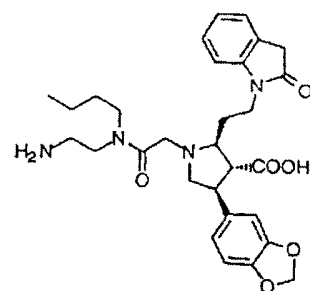




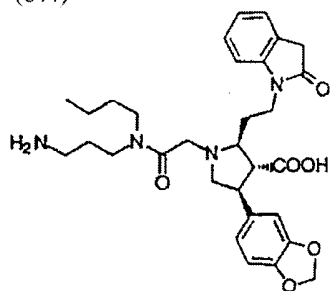
(844)



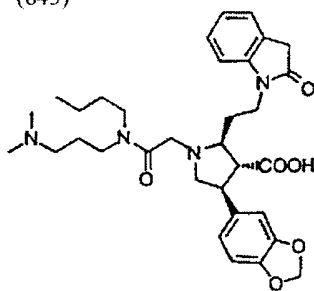
(845)



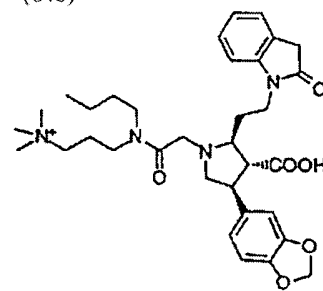
(846)



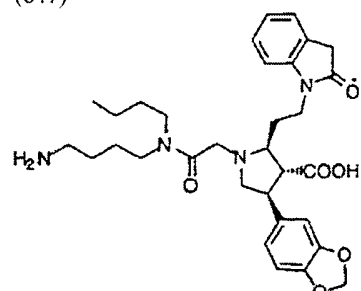
(847)



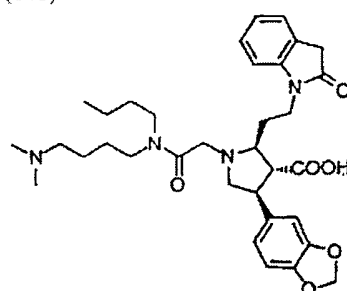
(848)



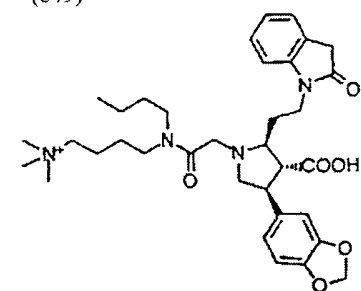
(849)



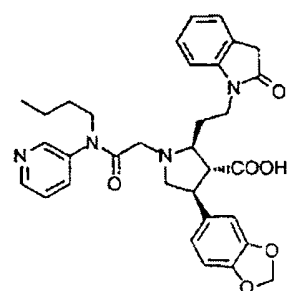
(850)



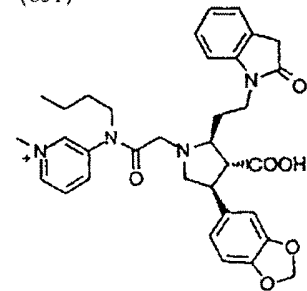
(851)



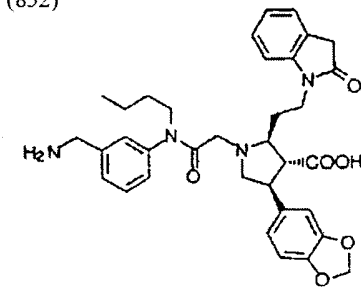
(852)



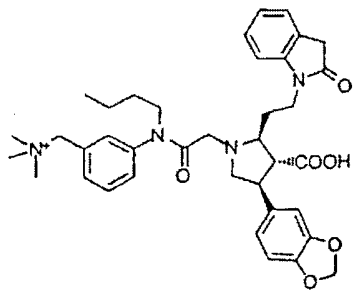
(853)



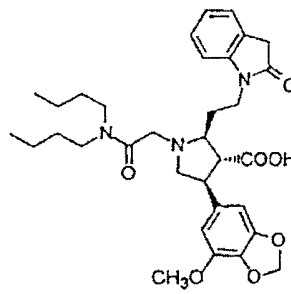
(854)



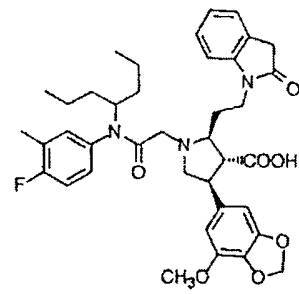
(855)



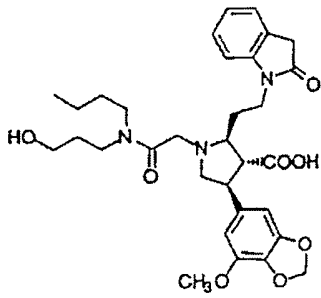
(856)



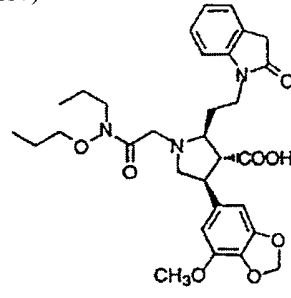
(857)



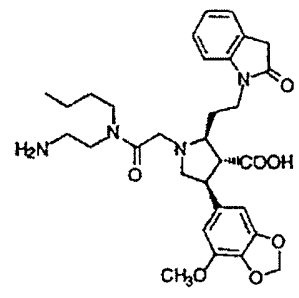
(858)



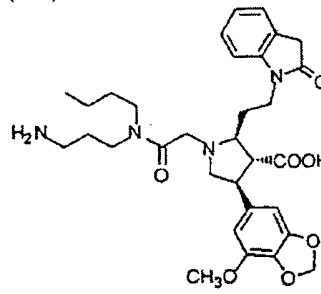
(859)



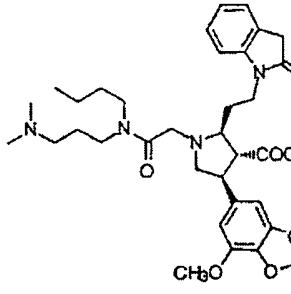
(860)



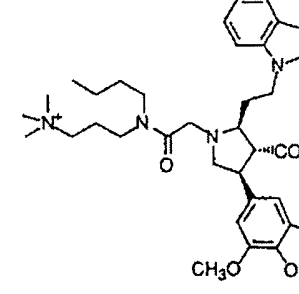
(861)



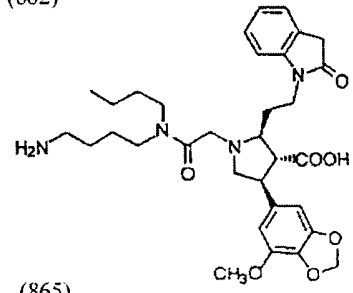
(862)



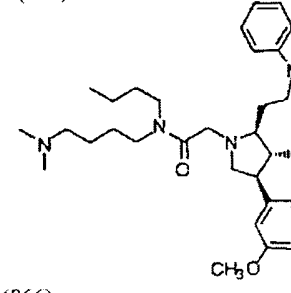
(863)



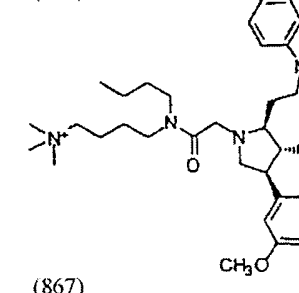
(864)



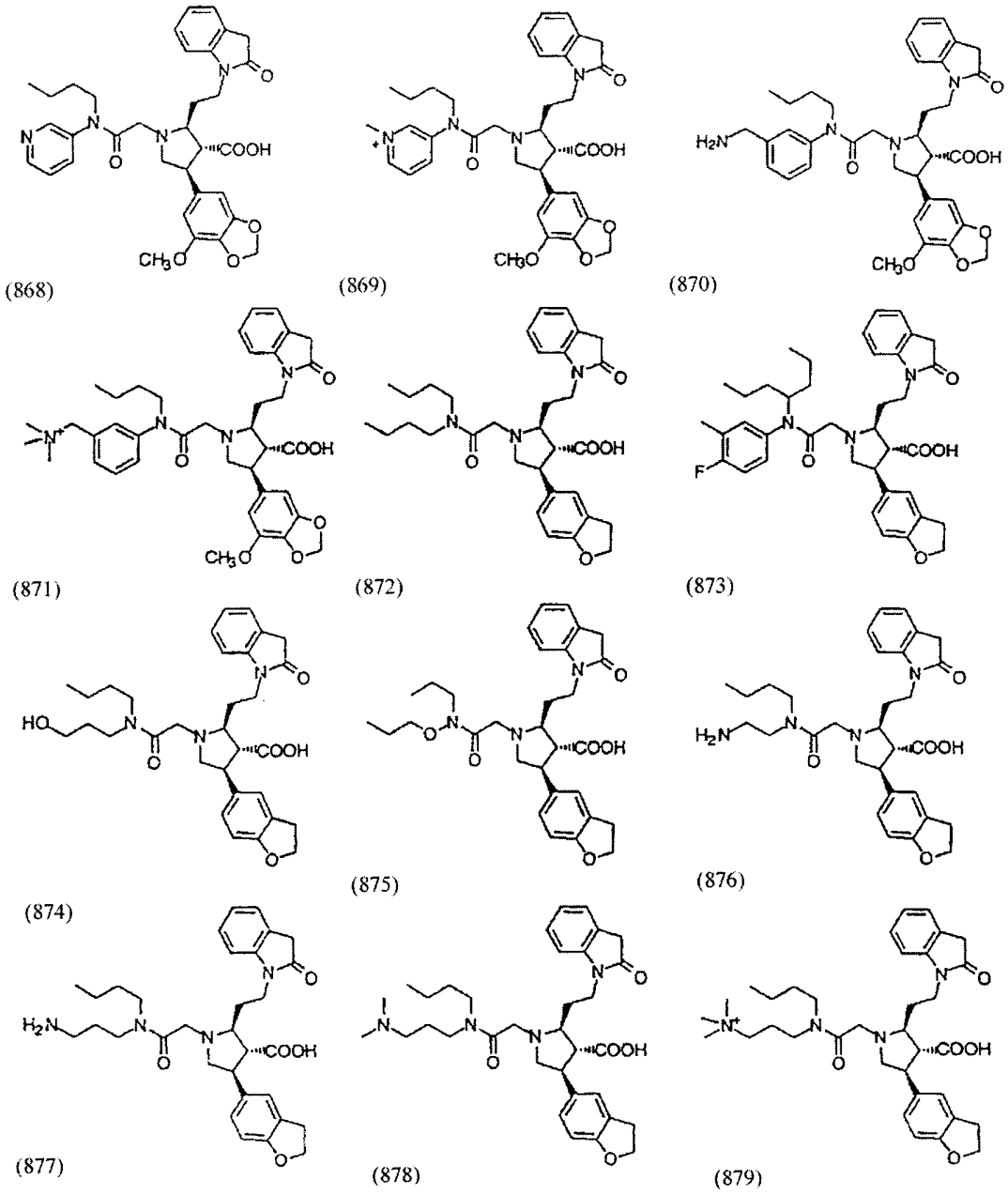
(865)

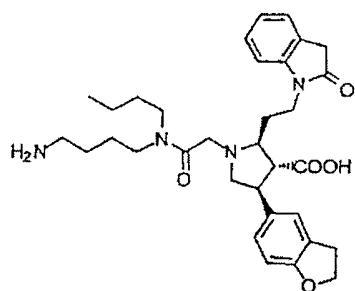


(866)

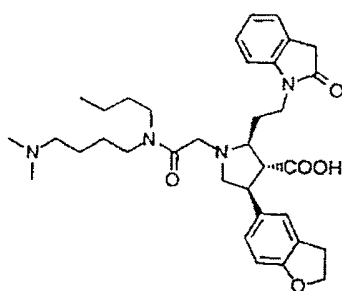


(867)

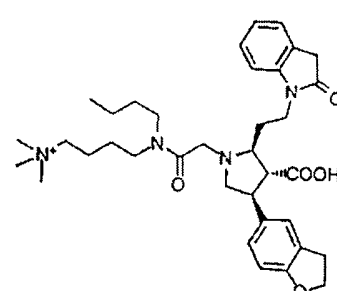




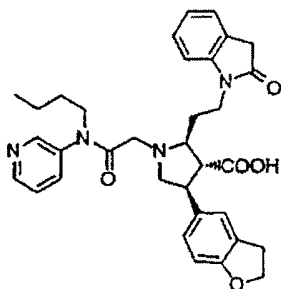
(880)



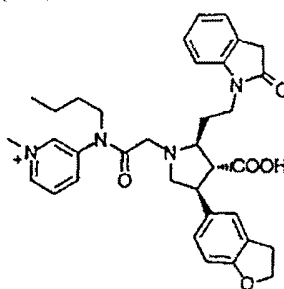
(881)



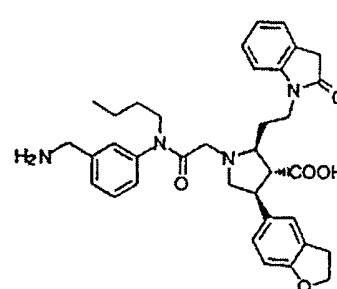
(882)



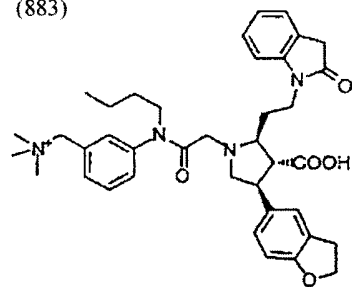
(883)



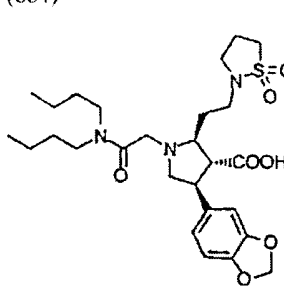
(884)



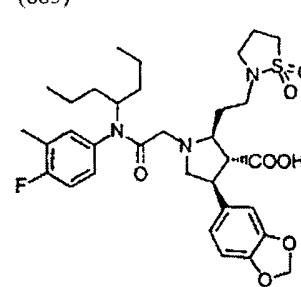
(885)



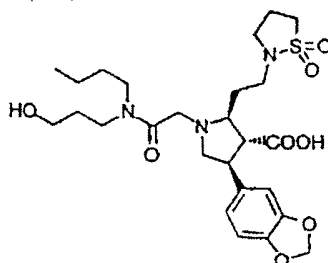
(886)



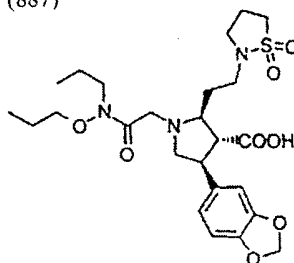
(887)



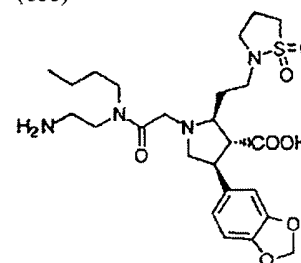
(888)



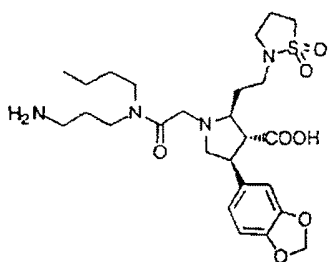
(889)



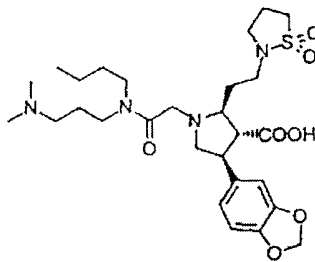
(890)



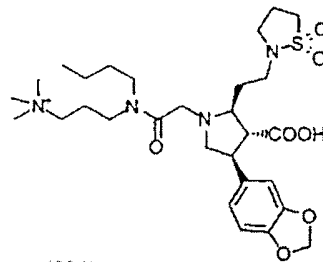
(891)



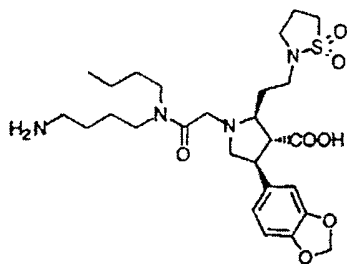
(892)



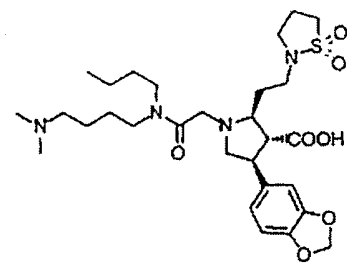
(893)



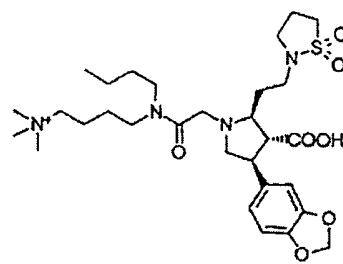
(894)



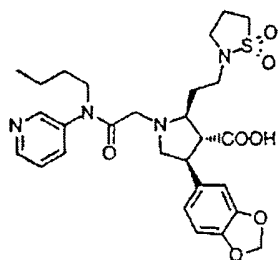
(895)



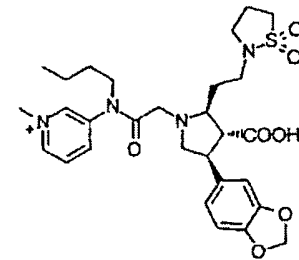
(896)



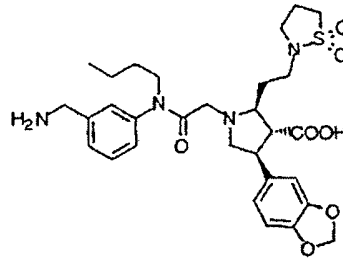
(897)



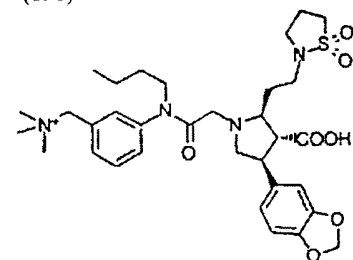
(898)



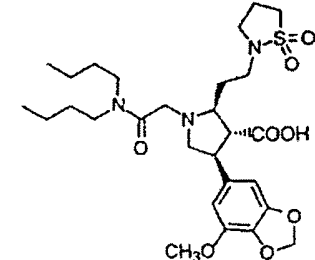
(899)



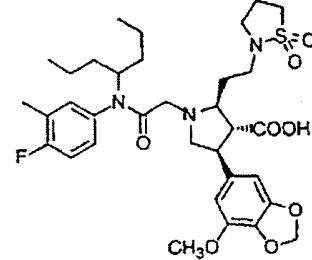
(900)



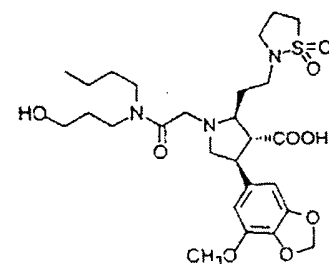
(901)



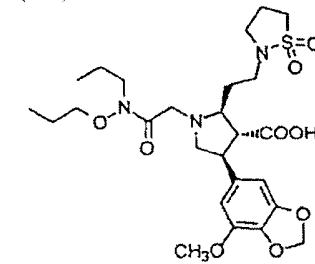
(902)



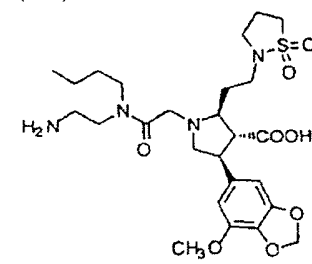
(903)



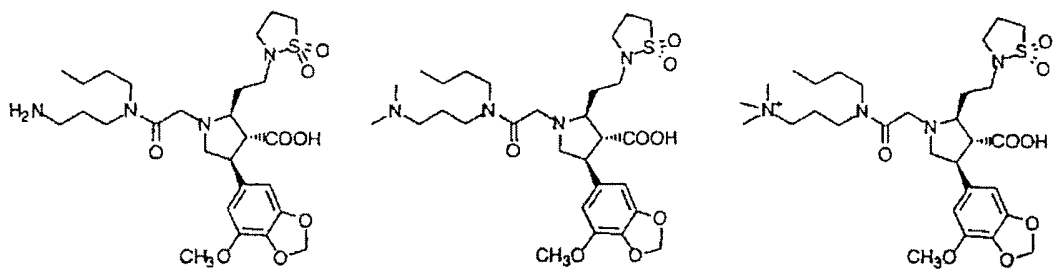
(904)



(905)



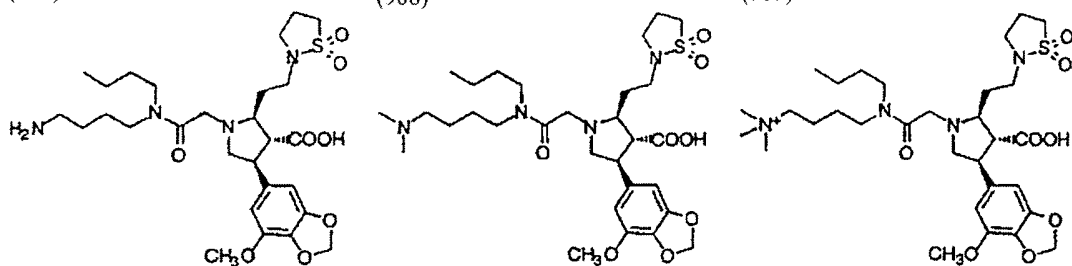
(906)



(907)

(908)

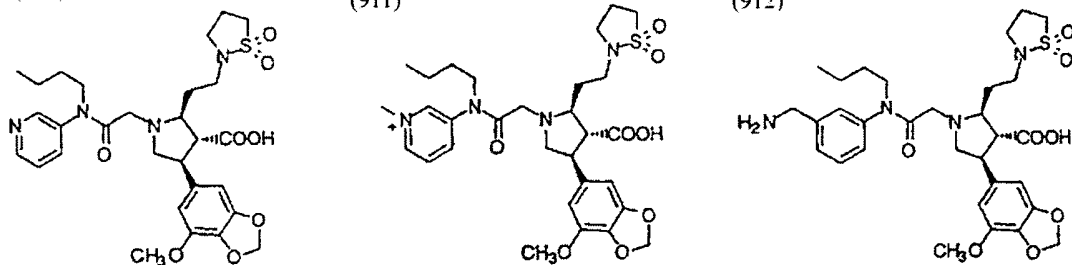
(909)



(910)

(911)

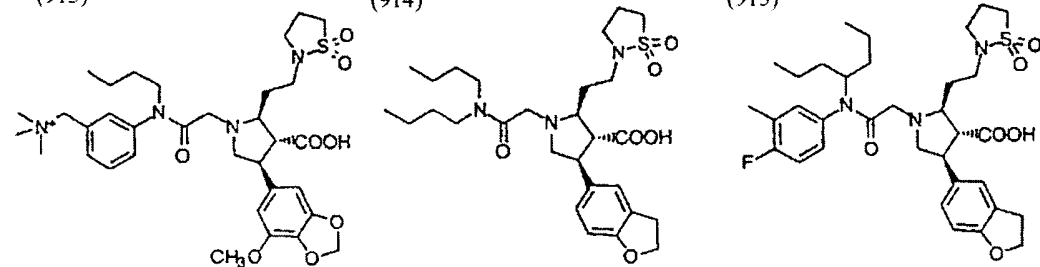
(912)



(913)

(914)

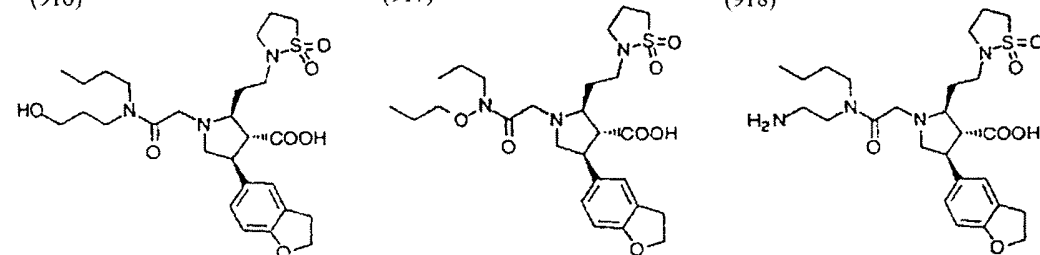
(915)



(916)

(917)

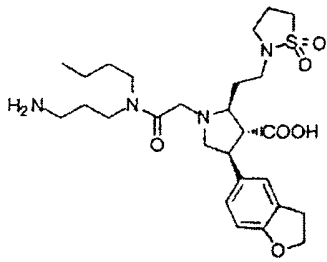
(918)



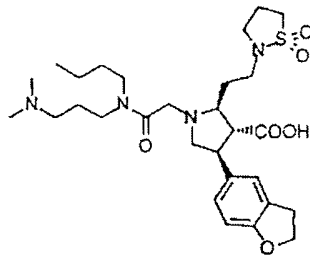
(919)

(920)

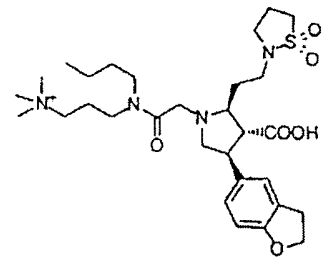
(921)



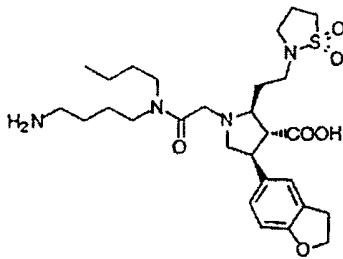
(922)



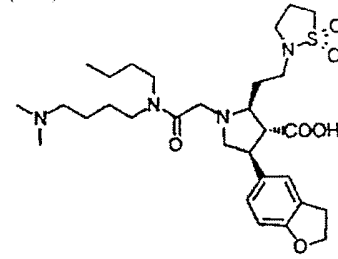
(923)



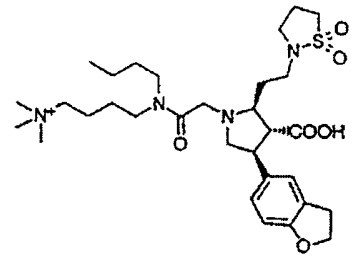
(924)



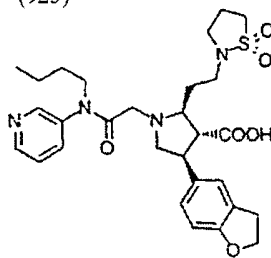
(925)



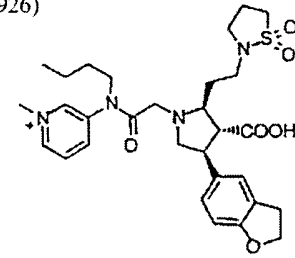
(926)



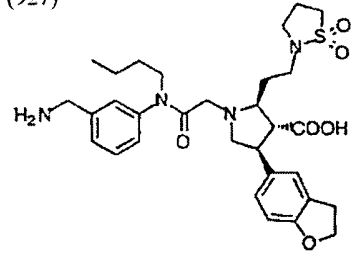
(927)



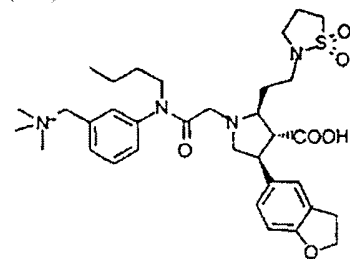
(928)



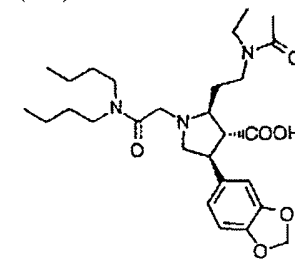
(929)



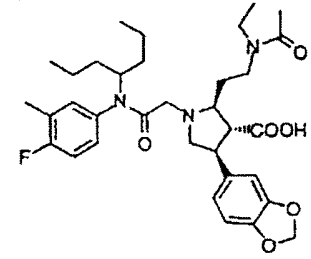
(930)



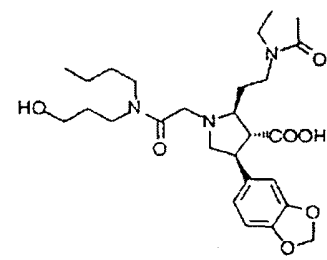
(931)



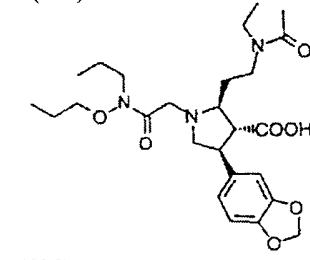
(932)



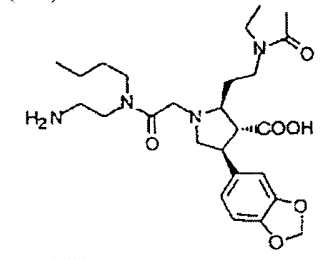
(933)



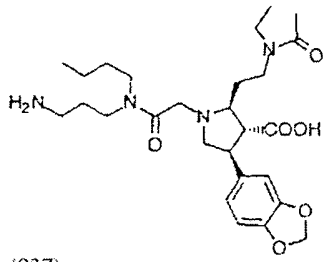
(934)



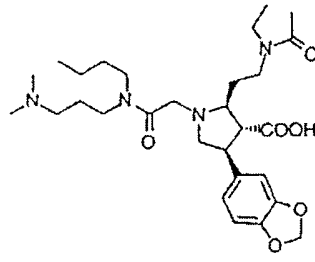
(935)



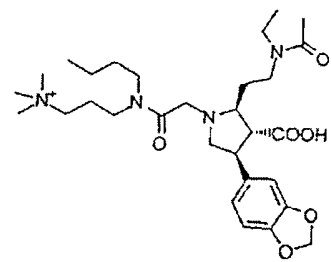
(936)



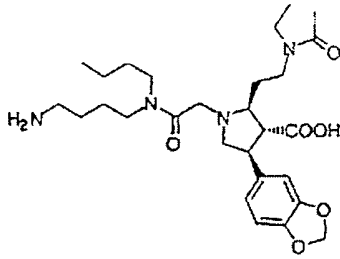
(937)



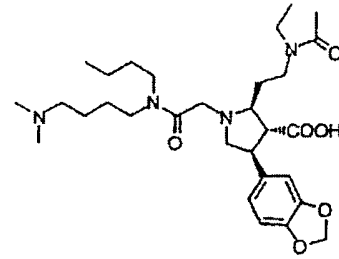
(938)



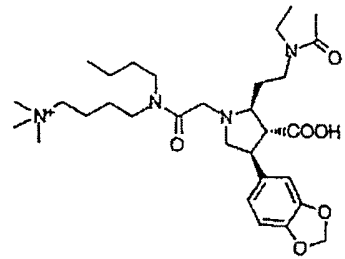
(939)



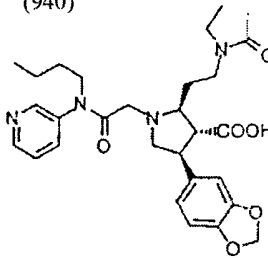
(940)



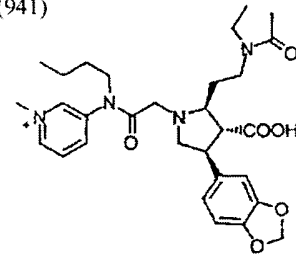
(941)



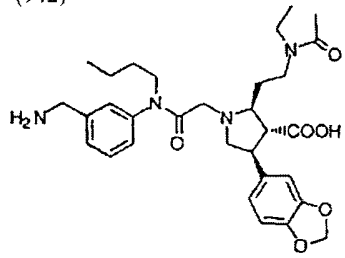
(942)



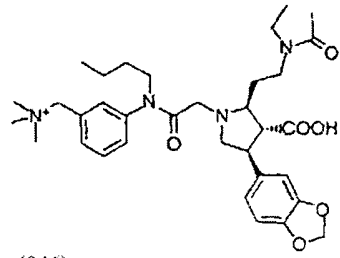
(943)



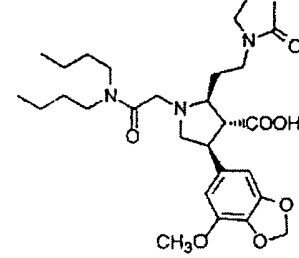
(944)



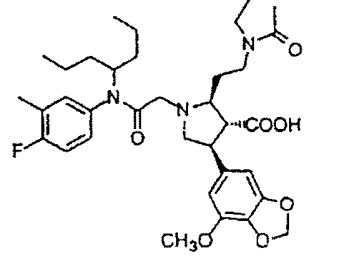
(945)



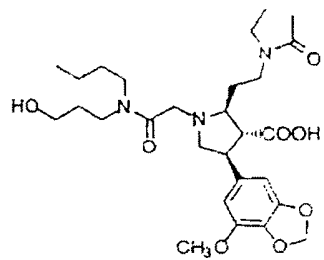
(946)



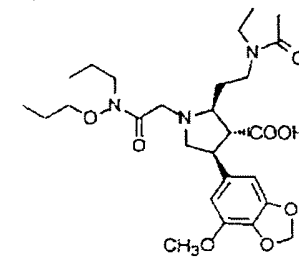
(947)



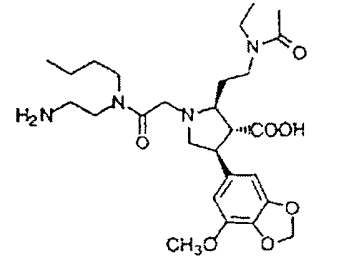
(948)



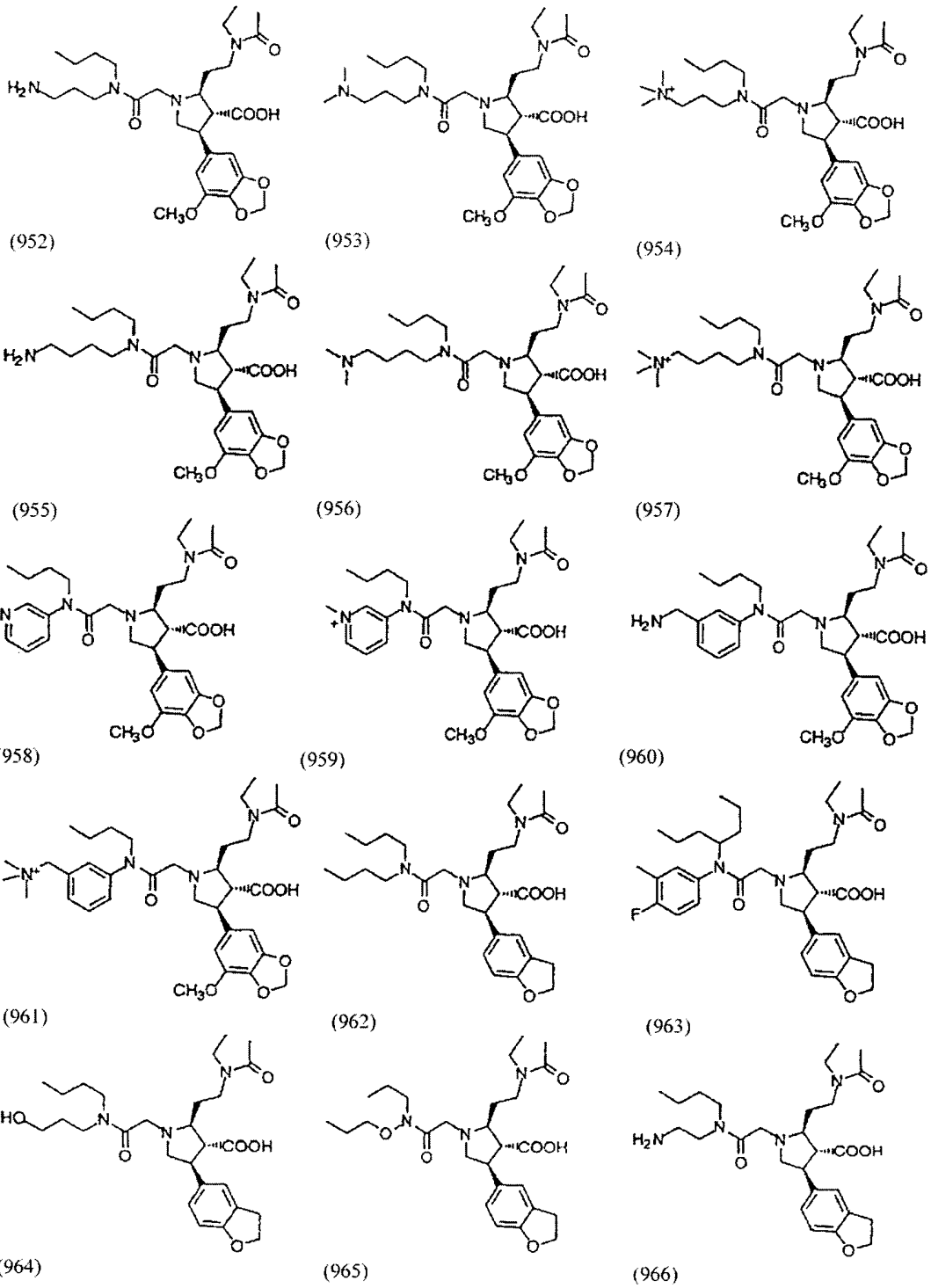
(949)

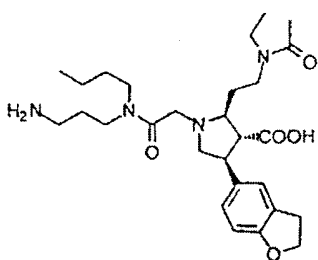


(950)

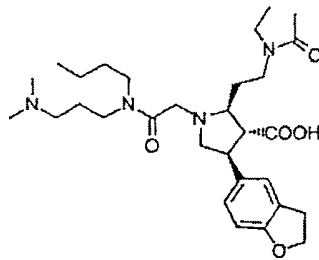


(951)

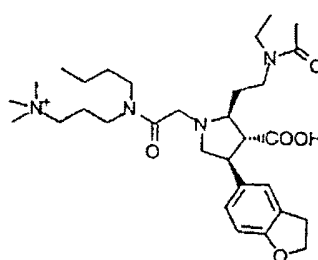




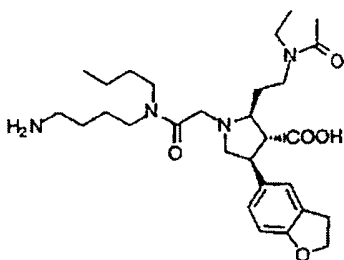
(967)



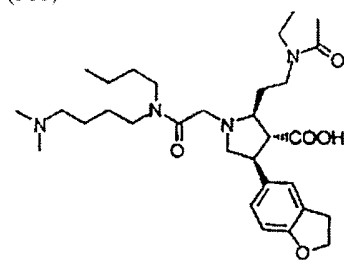
(968)



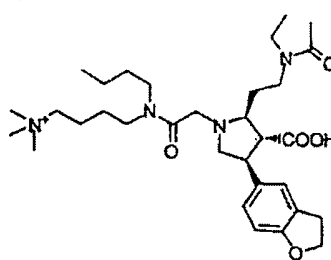
(969)



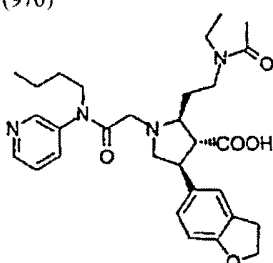
(970)



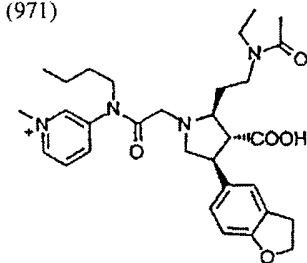
(971)



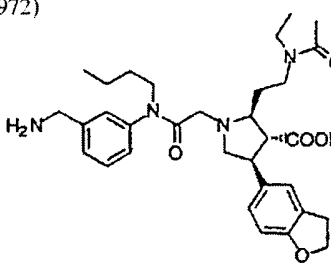
(972)



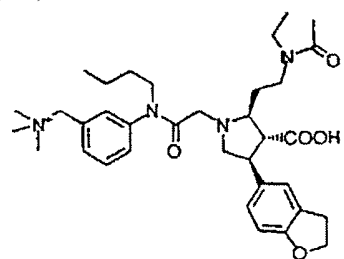
(973)



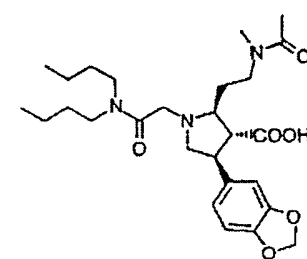
(974)



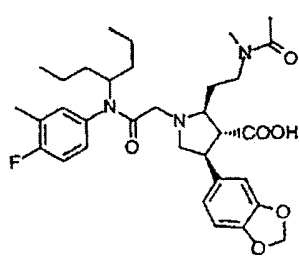
(975)



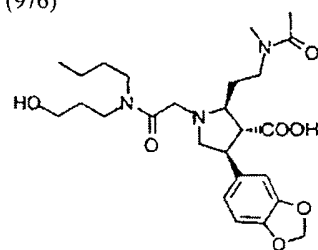
(976)



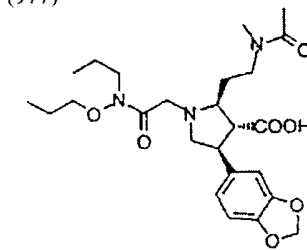
(977)



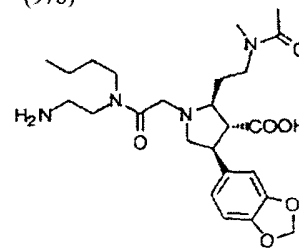
(978)



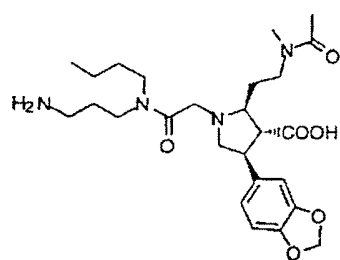
(979)



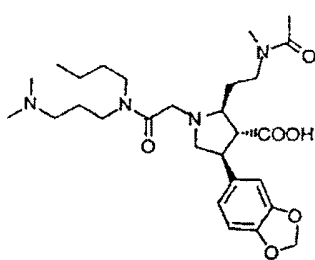
(980)



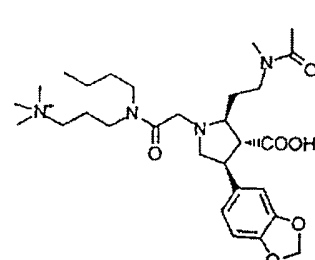
(981)



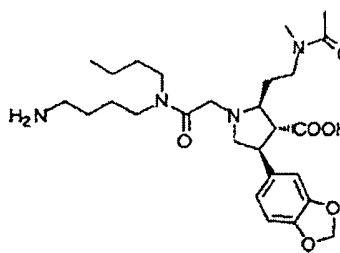
(982)



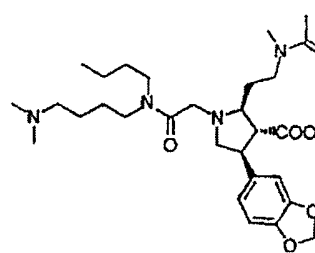
(983)



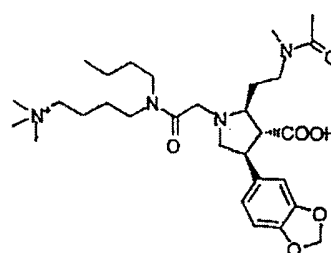
(984)



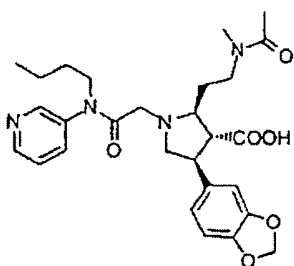
(985)



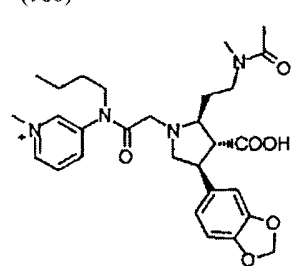
(986)



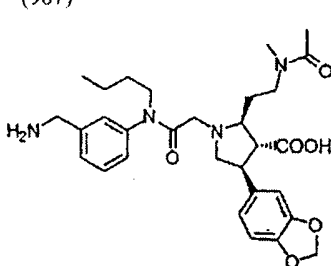
(987)



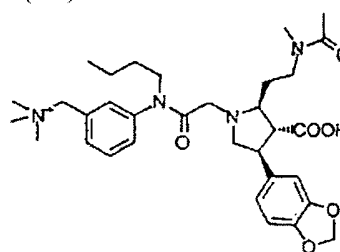
(988)



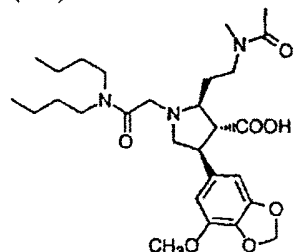
(989)



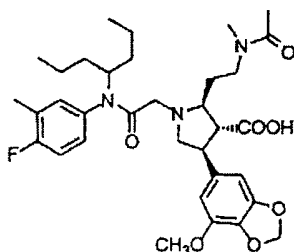
(990)



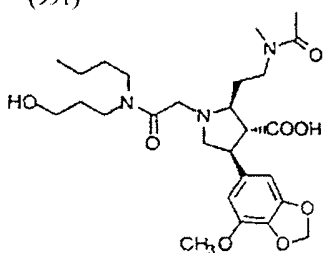
(991)



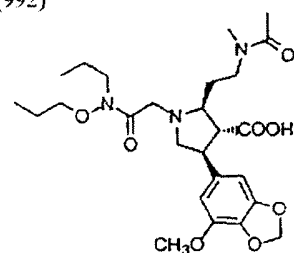
(992)



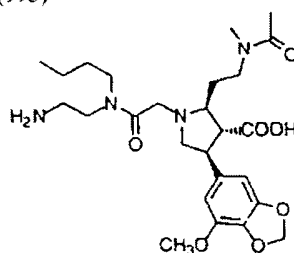
(993)



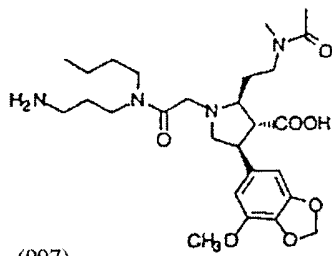
(994)



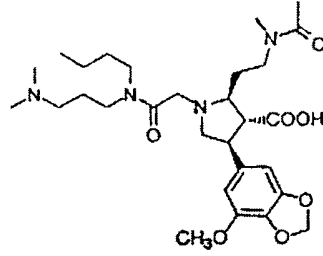
(995)



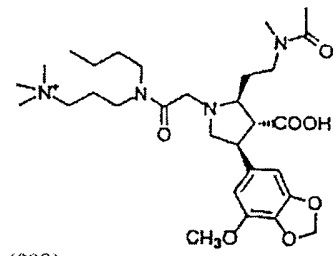
(996)



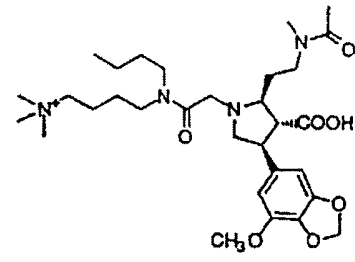
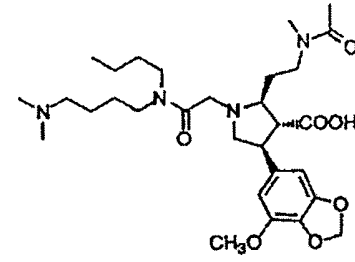
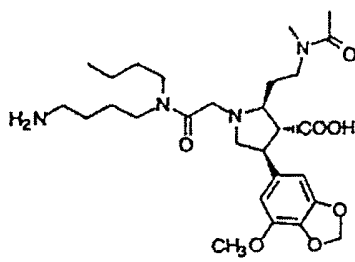
(997)



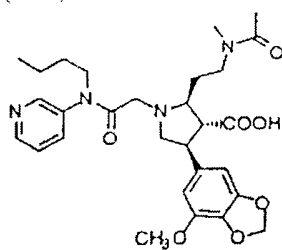
(998)



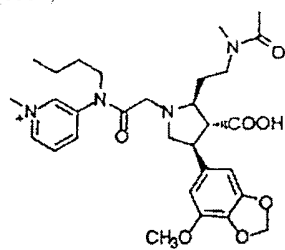
(999)



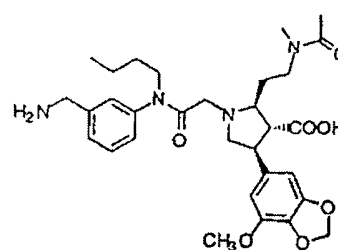
(1000)



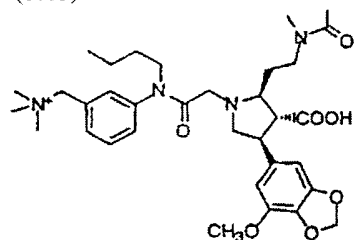
(1001)



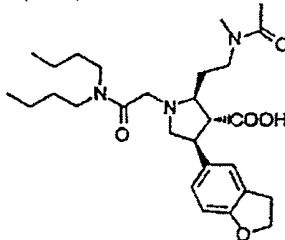
(1002)



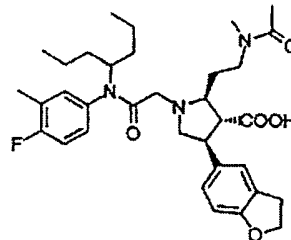
(1003)



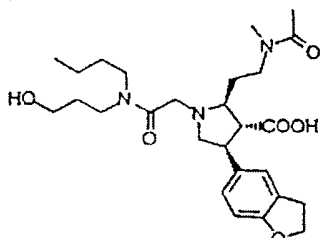
(1004)



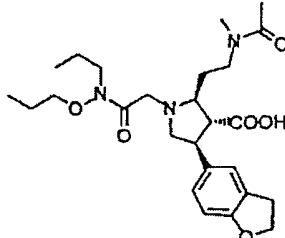
(1005)



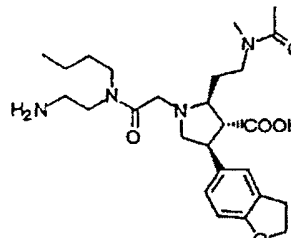
(1006)



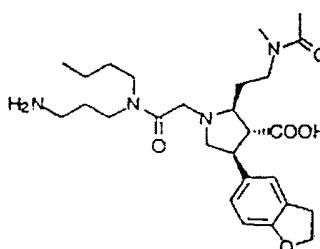
(1007)



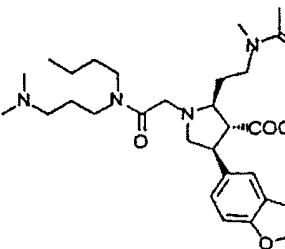
(1008)



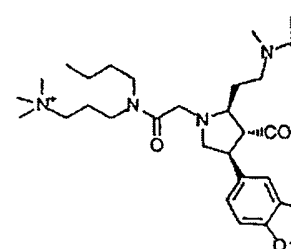
(1009)



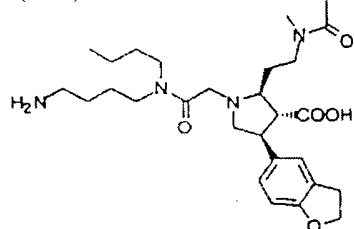
(1010)



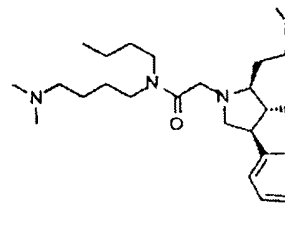
(1011)



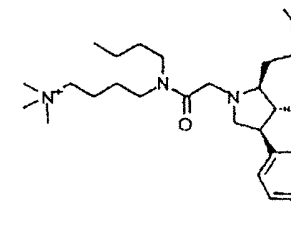
(1012)



(1013)



(1014)



(1015)

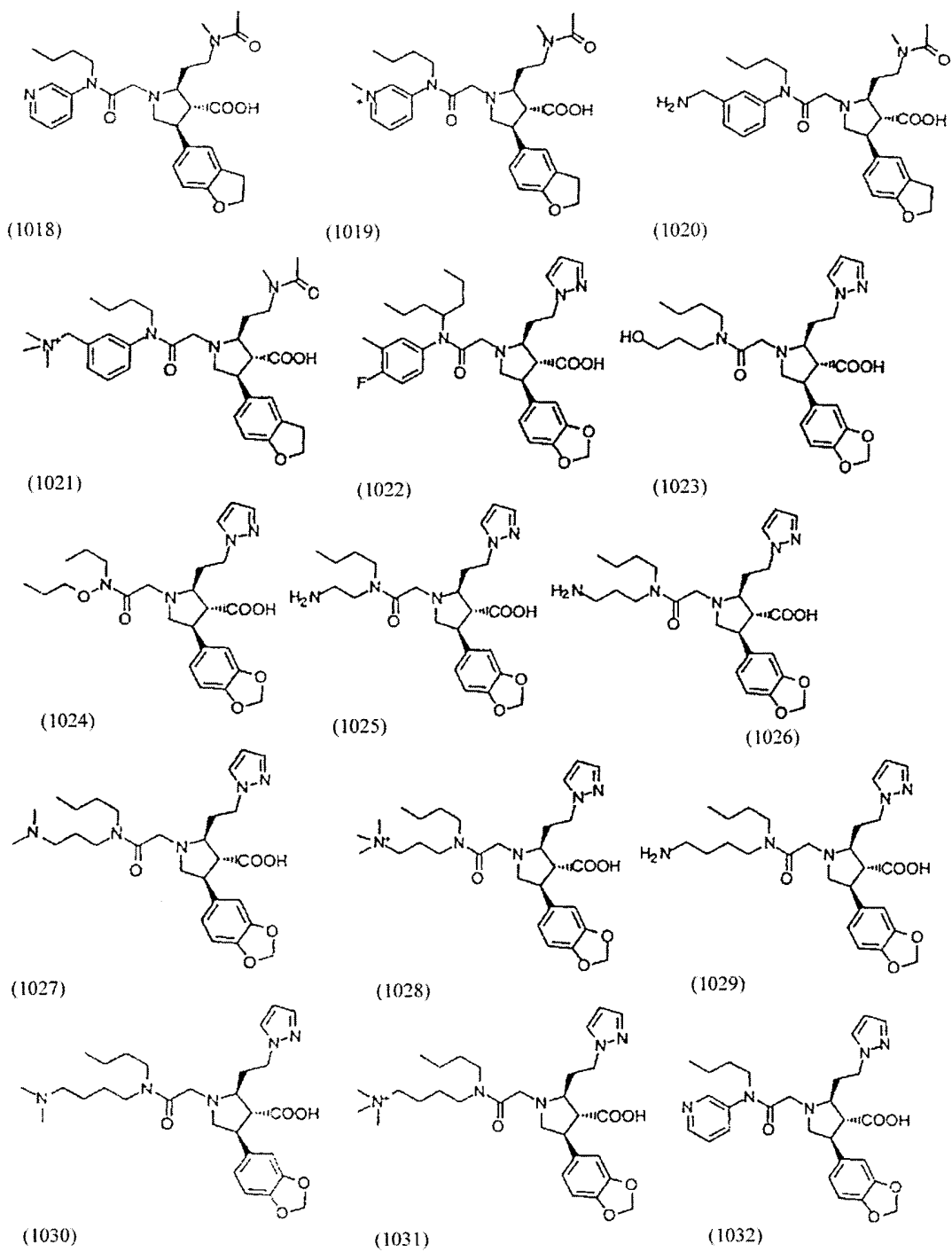


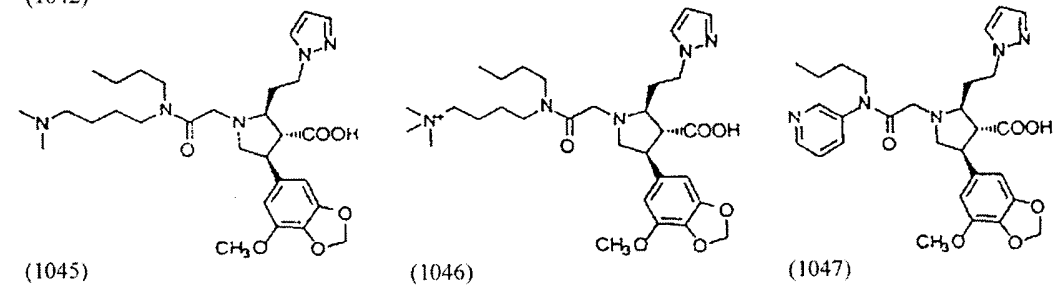
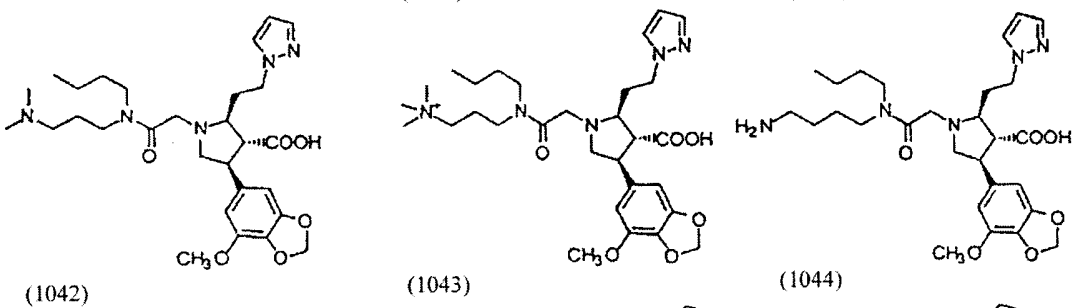
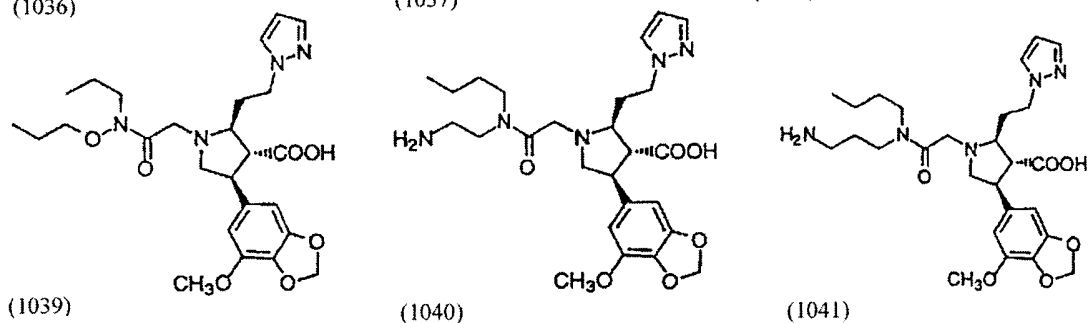
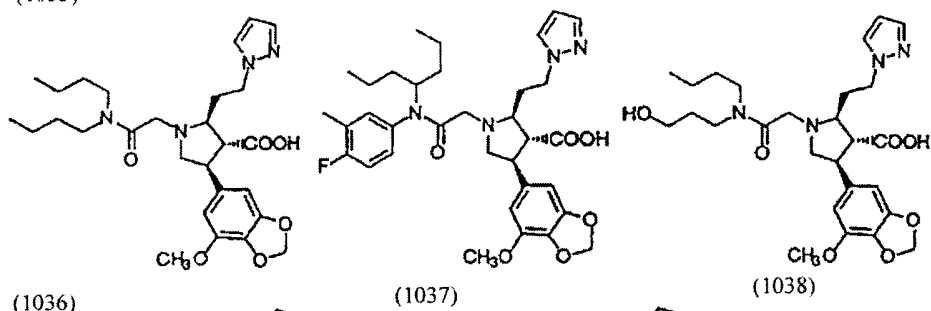
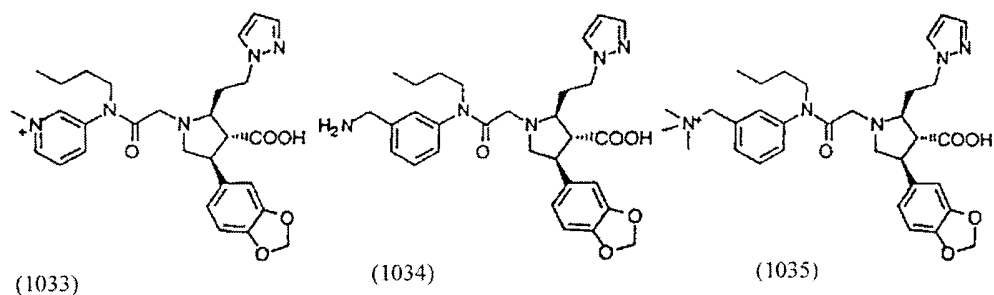
(1016)

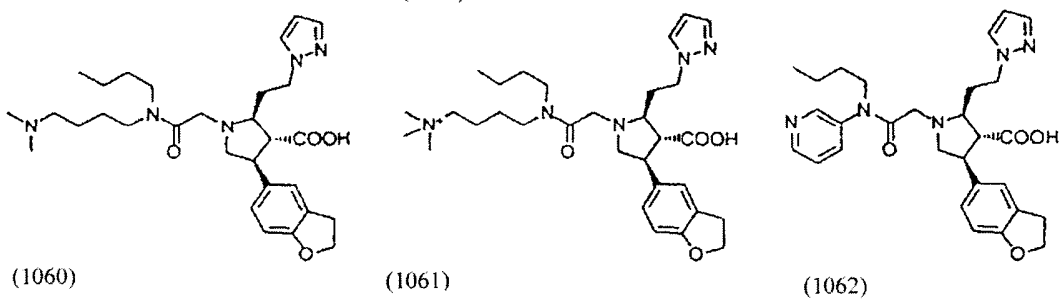
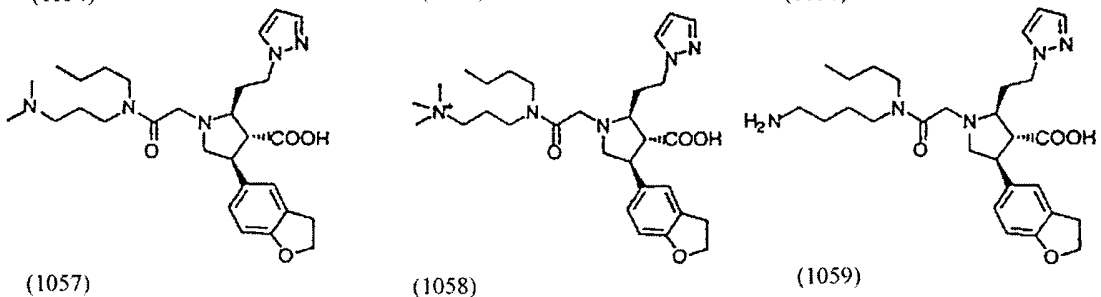
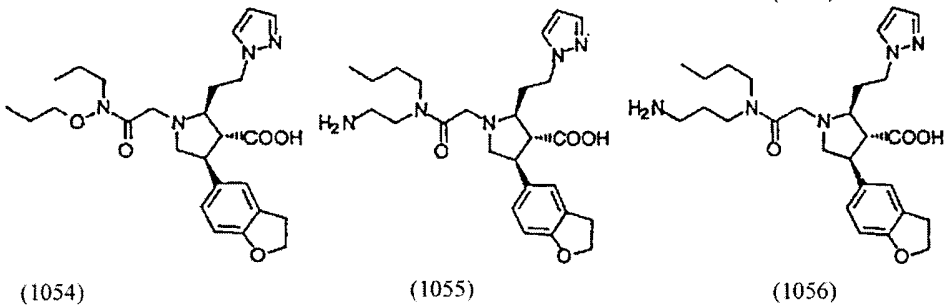
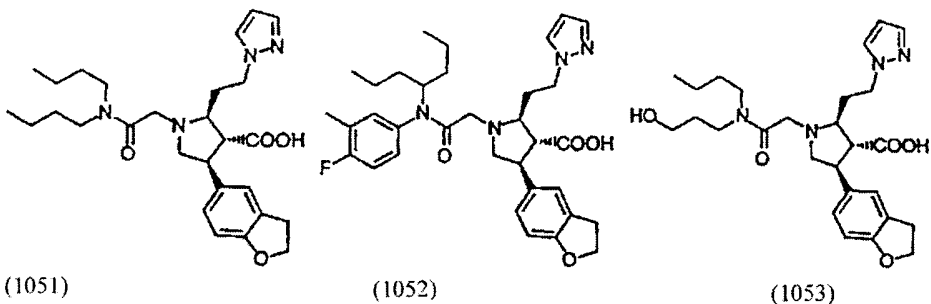
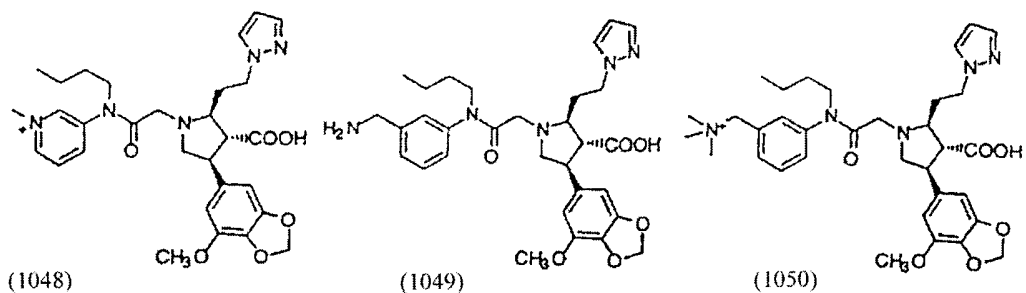


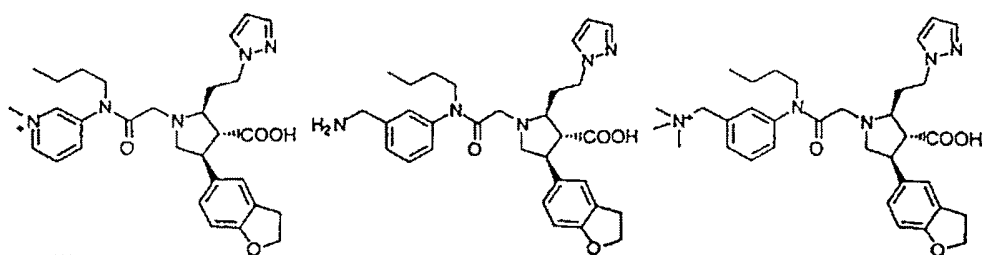
(1017)







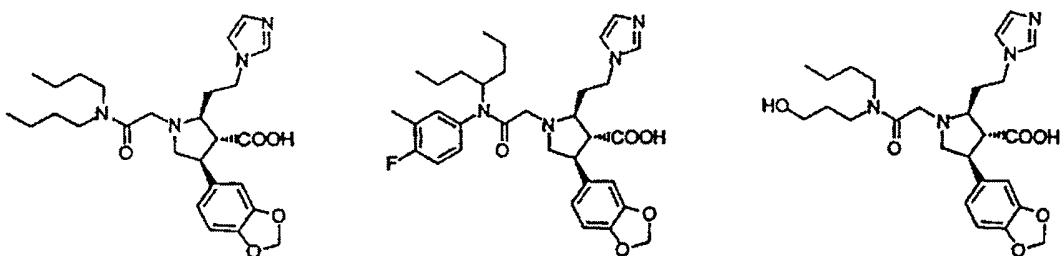




(1063)

(1064)

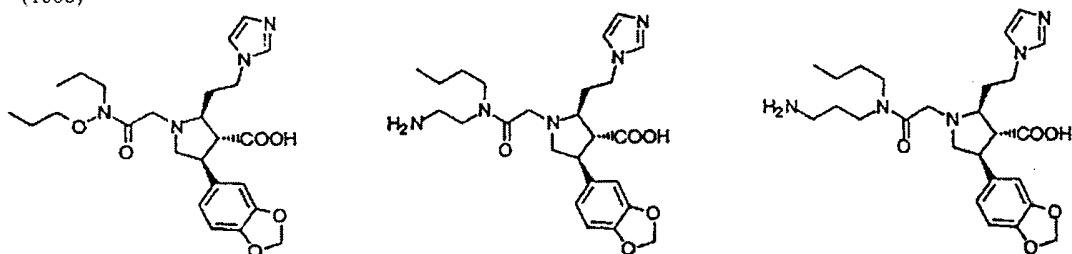
(1065)



(1066)

(1067)

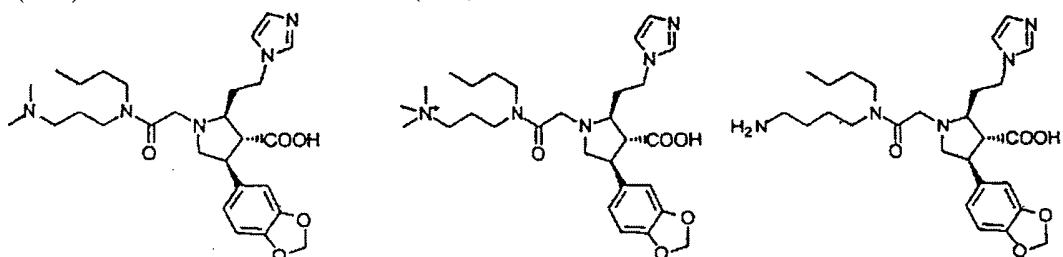
(1068)



(1069)

(1070)

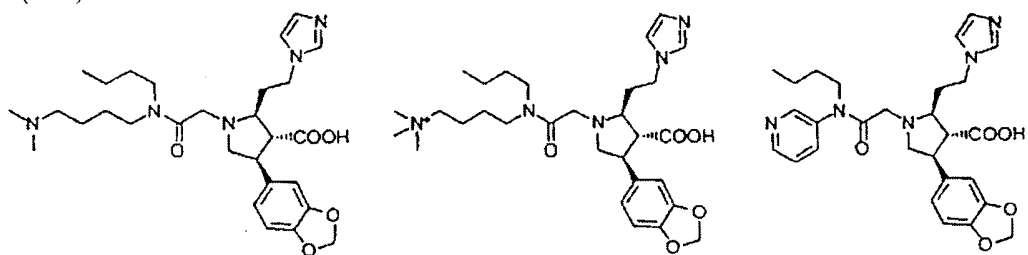
(1071)



(1072)

(1073)

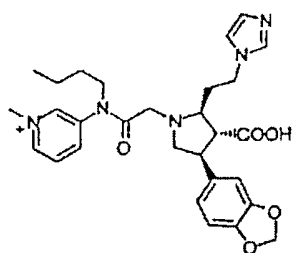
(1074)



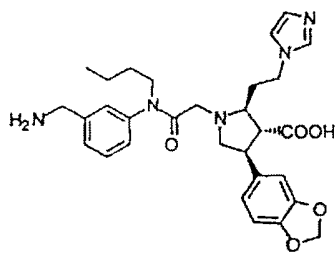
(1075)

(1076)

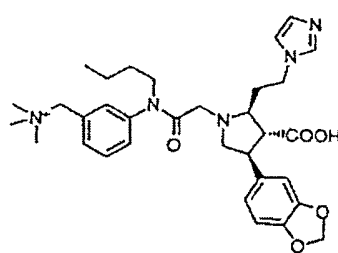
(1077)



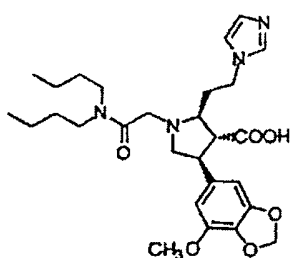
(1078)



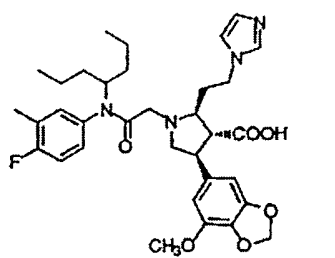
(1079)



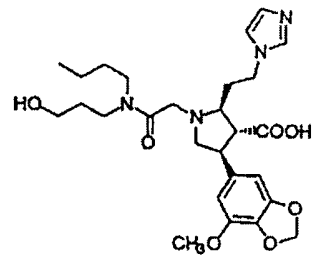
(1080)



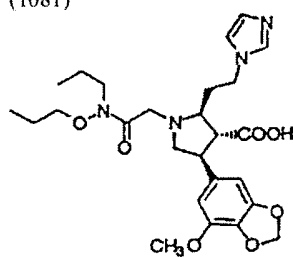
(1081)



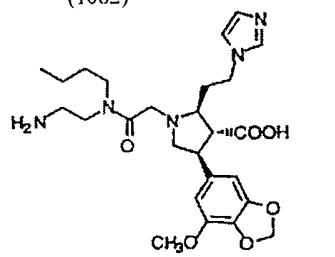
(1082)



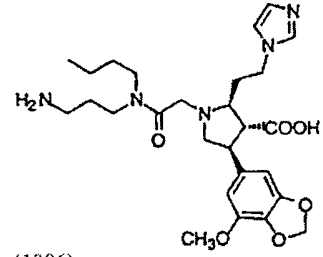
(1083)



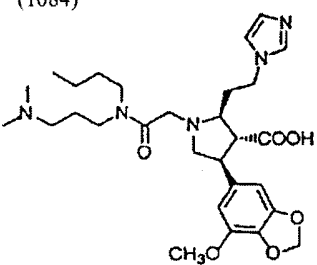
(1084)



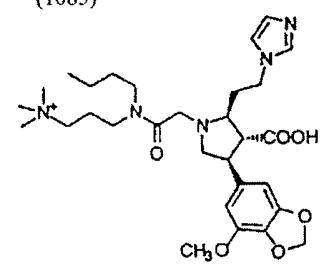
(1085)



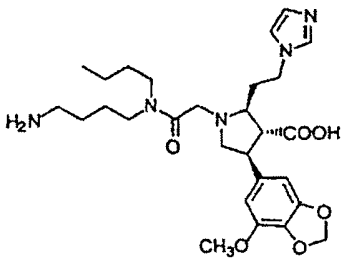
(1086)



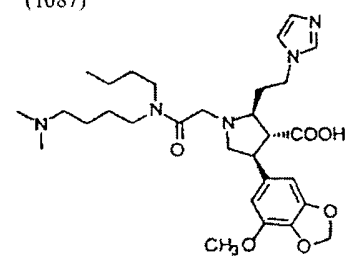
(1087)



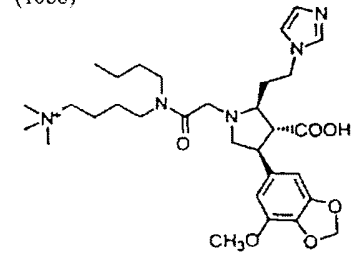
(1088)



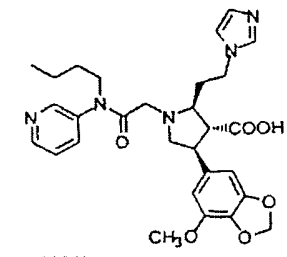
(1089)



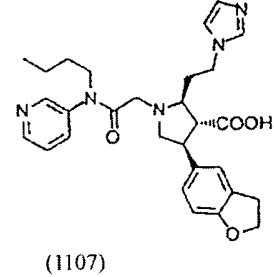
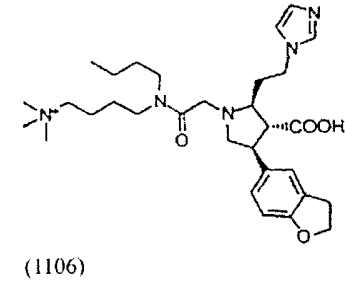
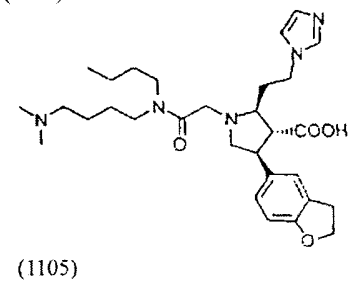
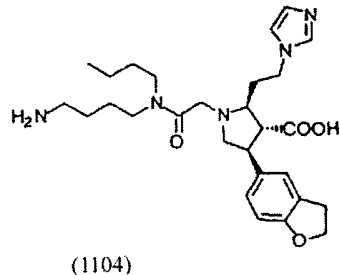
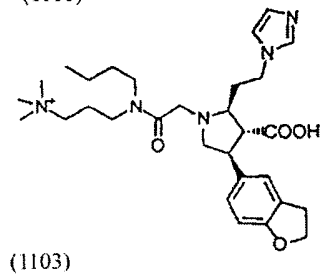
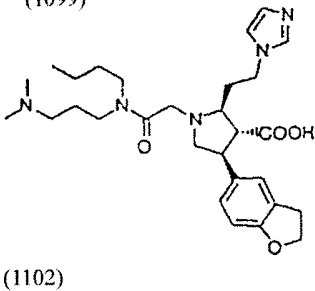
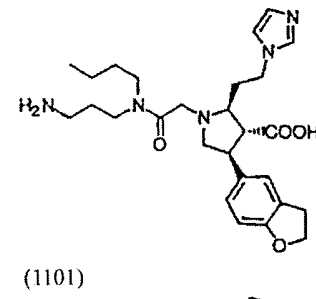
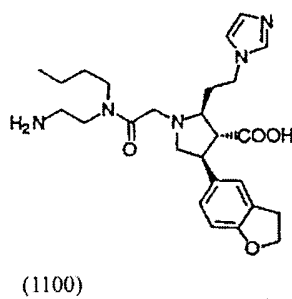
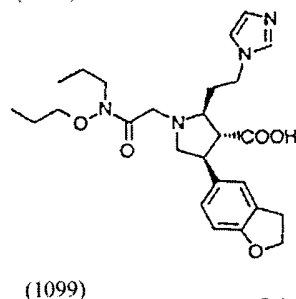
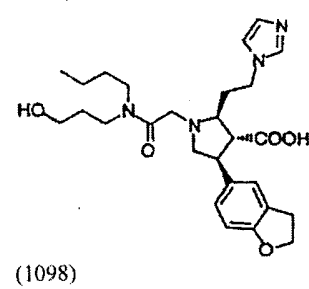
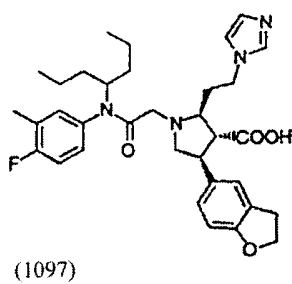
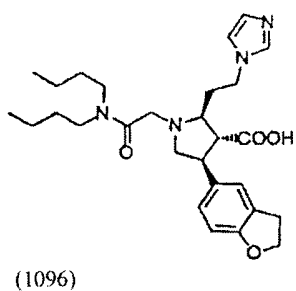
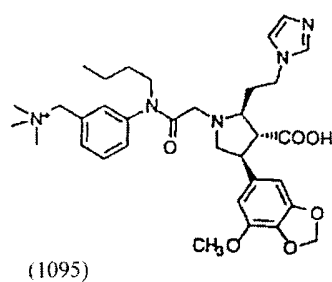
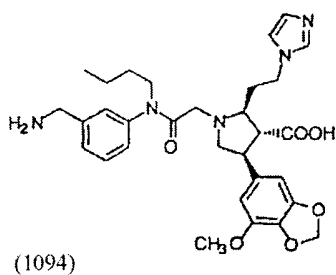
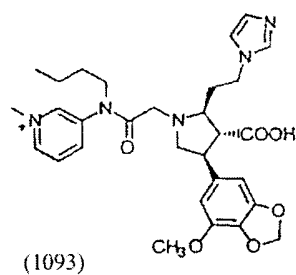
(1090)

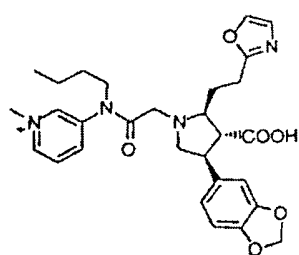


(1091)

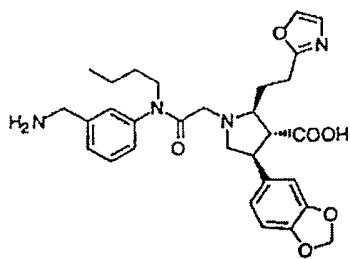


(1092)

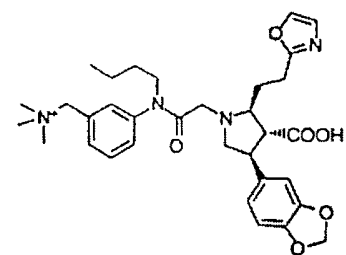




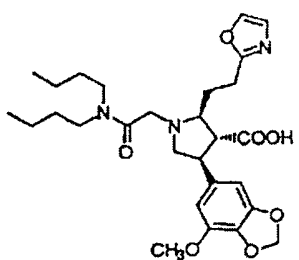
(1123)



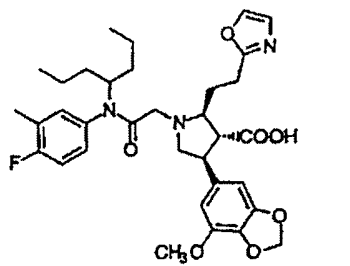
(1124)



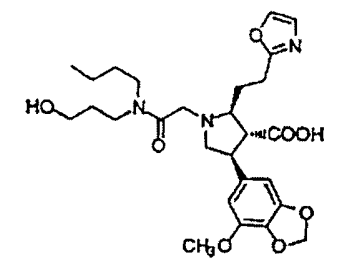
(1125)



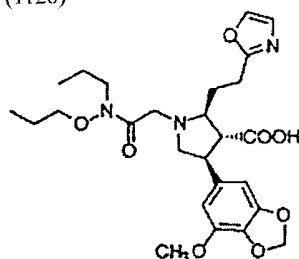
(1126)



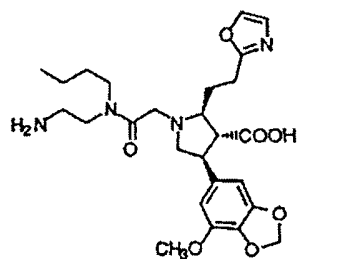
(1127)



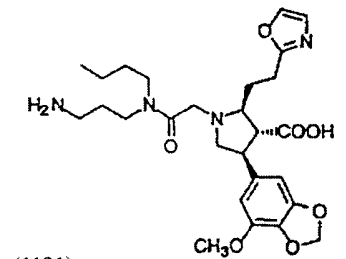
(1128)



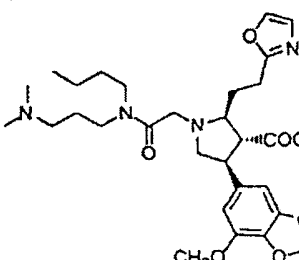
(1129)



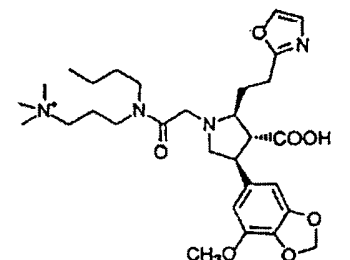
(1130)



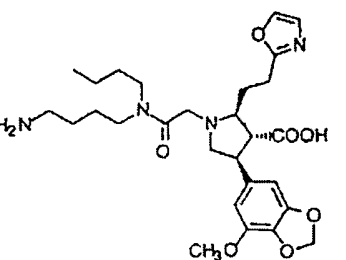
(1131)



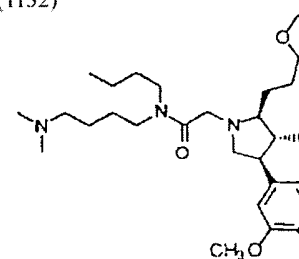
(1132)



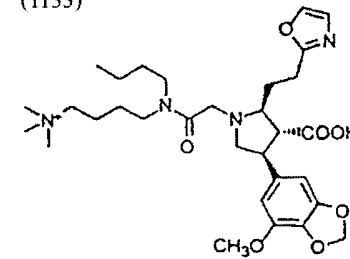
(1133)



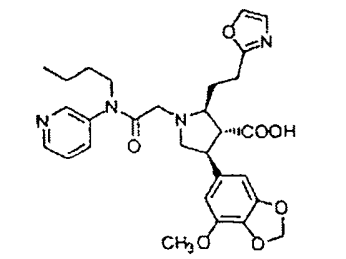
(1134)



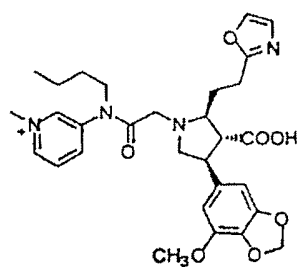
(1135)



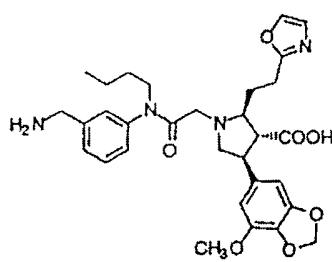
(1136)



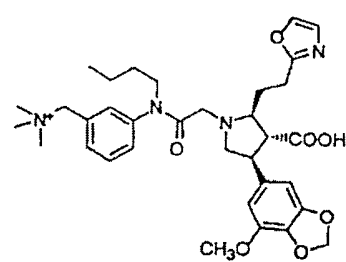
(1137)



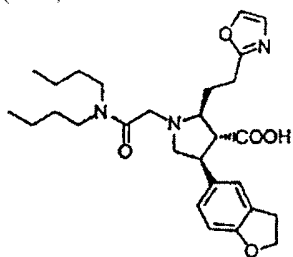
(1138)



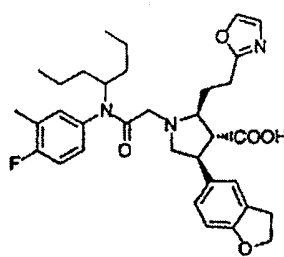
(1139)



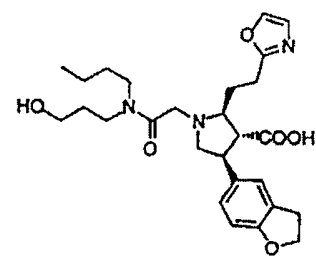
(1140)



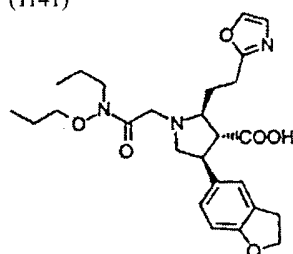
(1141)



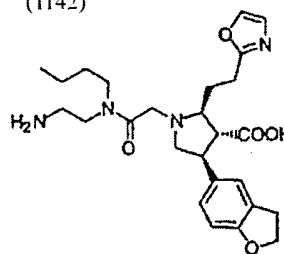
(1142)



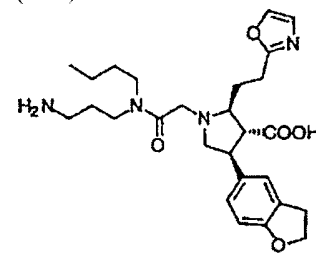
(1143)



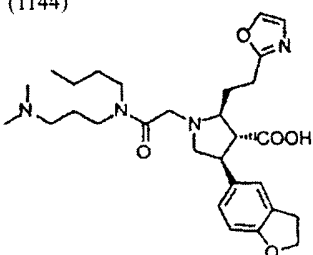
(1144)



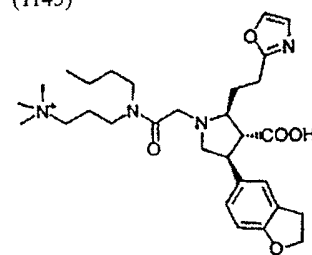
(1145)



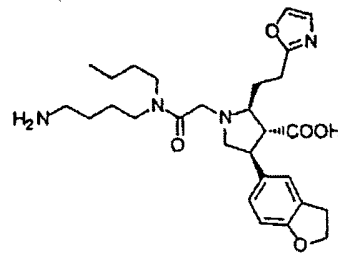
(1146)



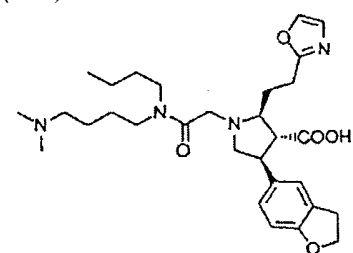
(1147)



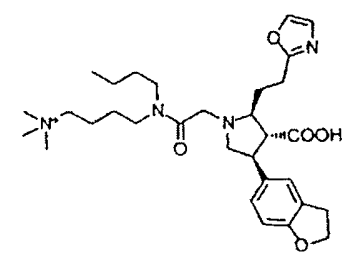
(1148)



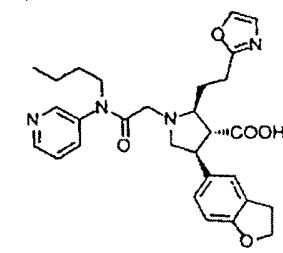
(1149)



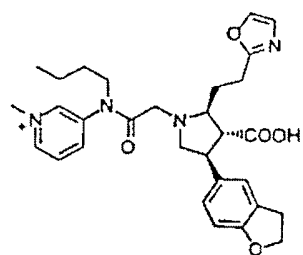
(1150)



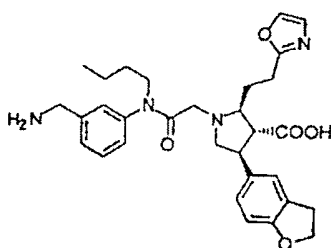
(1151)



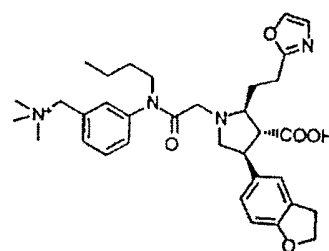
(1152)



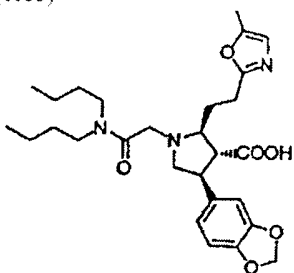
(1153)



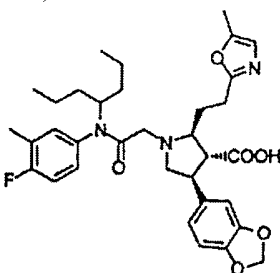
(1154)



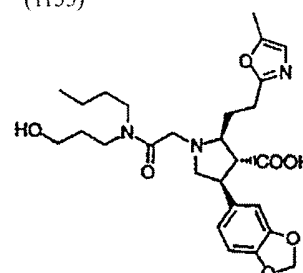
(1155)



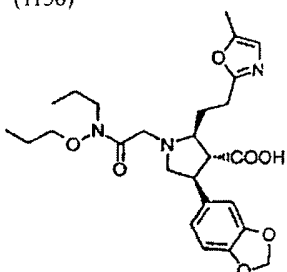
(1156)



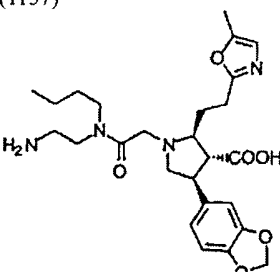
(1157)



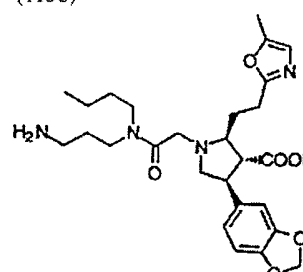
(1158)



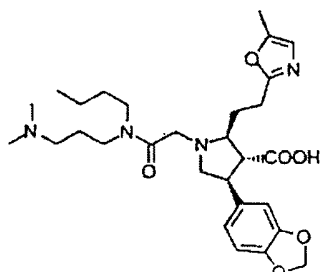
(1159)



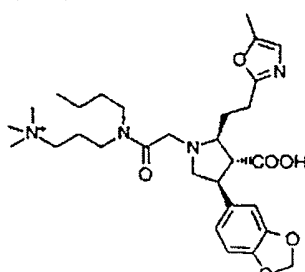
(1160)



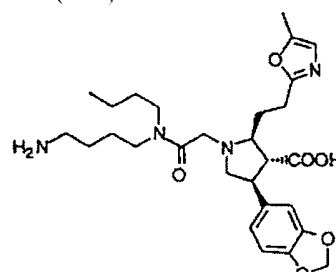
(1161)



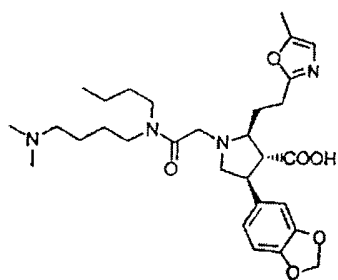
(1162)



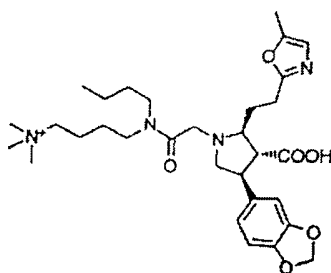
(1163)



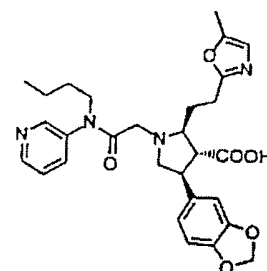
(1164)



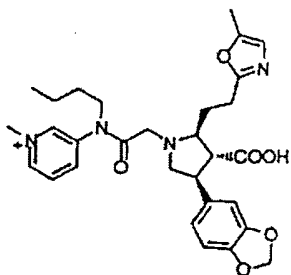
(1165)



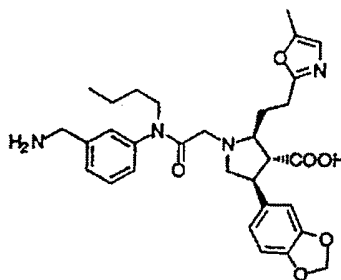
(1166)



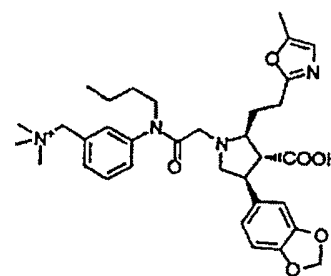
(1167)



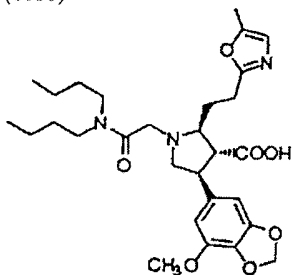
(1168)



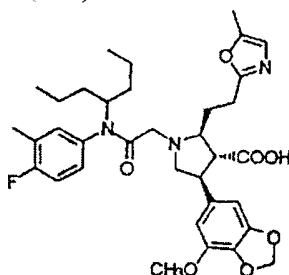
(1169)



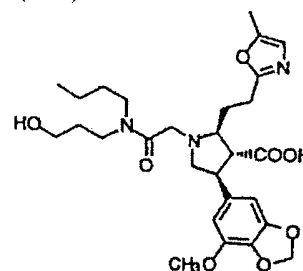
(1170)



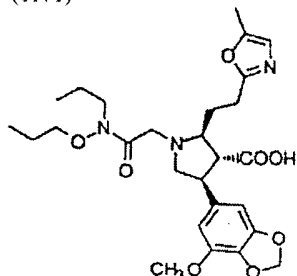
(1171)



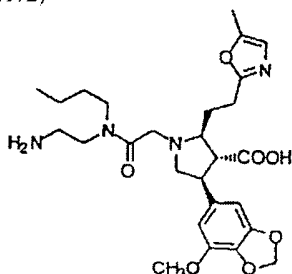
(1172)



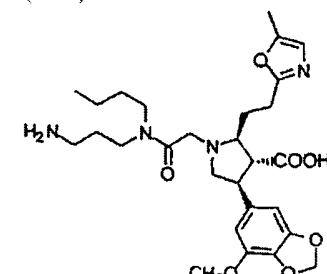
(1173)



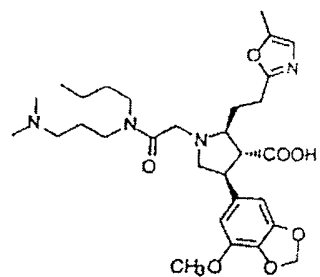
(1174)



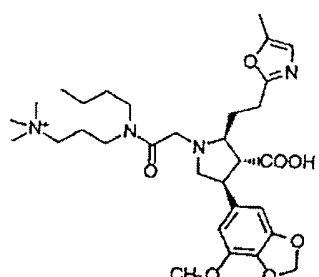
(1175)



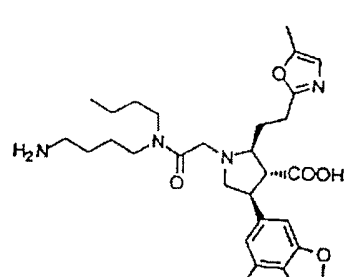
(1176)



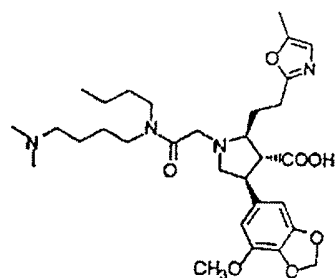
(1177)



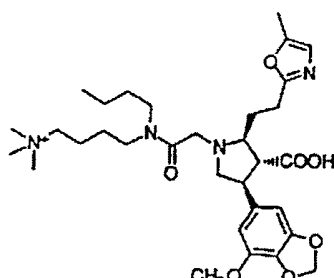
(1178)



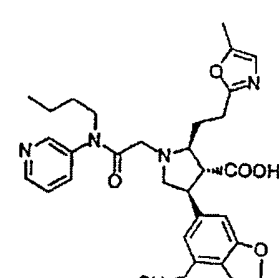
(1179)



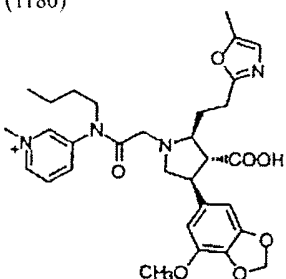
(1180)



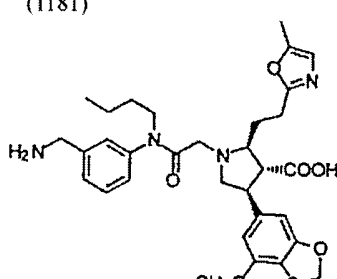
(1181)



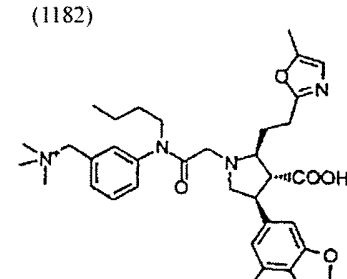
(1182)



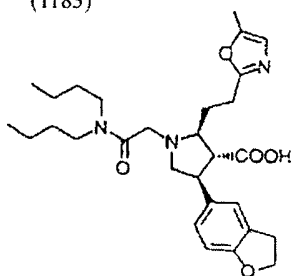
(1183)



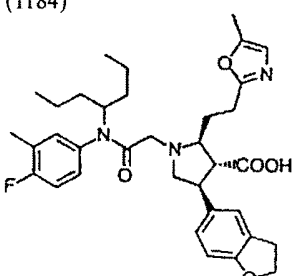
(1184)



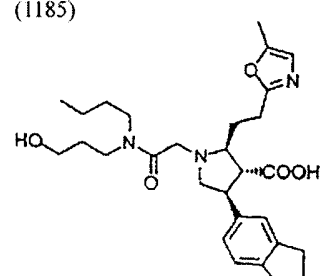
(1185)



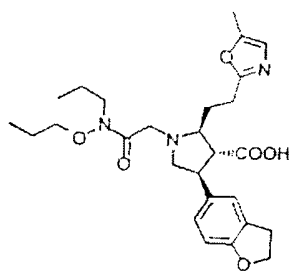
(1186)



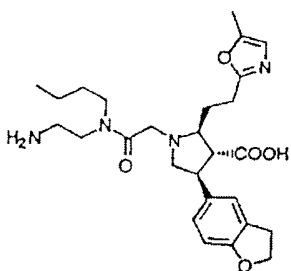
(1187)



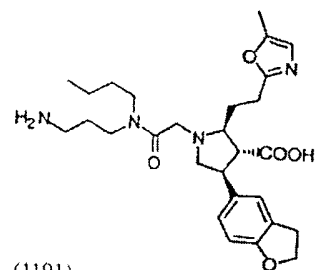
(1188)



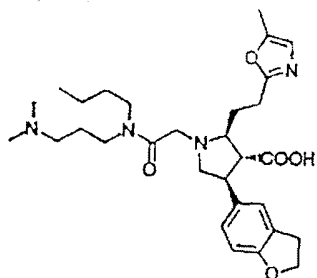
(1189)



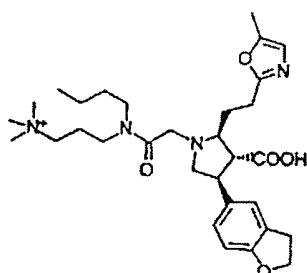
(1190)



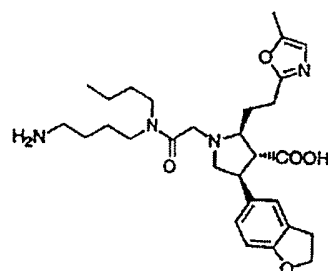
(1191)



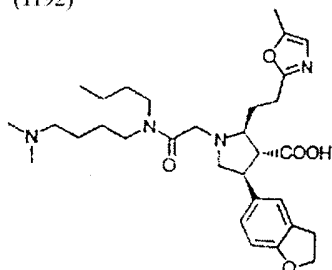
(1192)



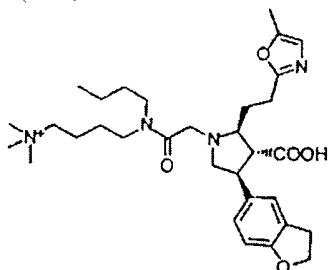
(1193)



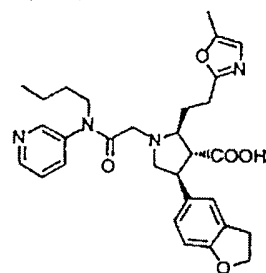
(1194)



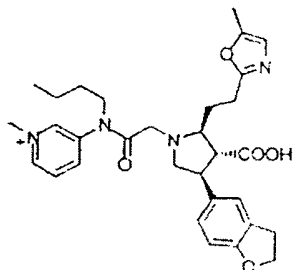
(1195)



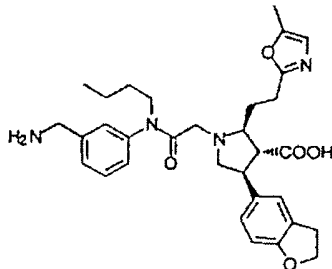
(1196)



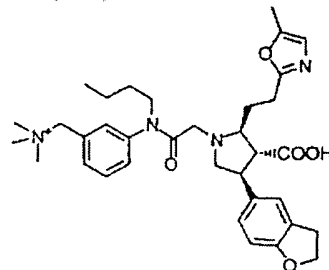
(1197)



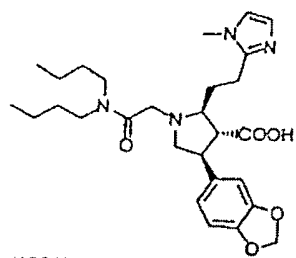
(1198)



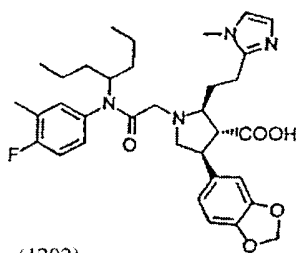
(1199)



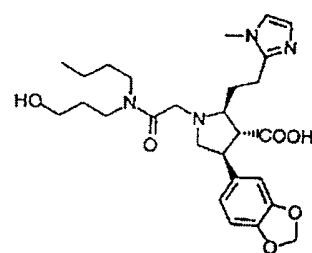
(1200)



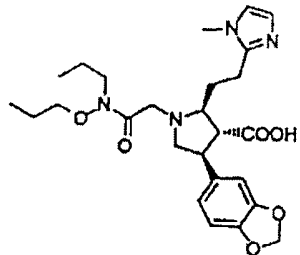
(1201)



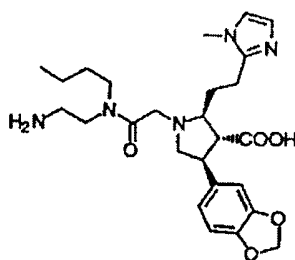
(1202)



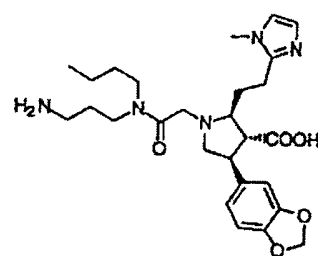
(1203)



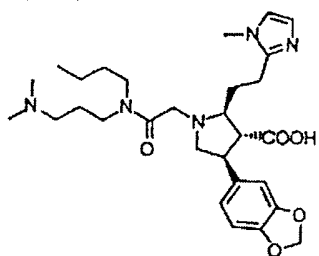
(1204)



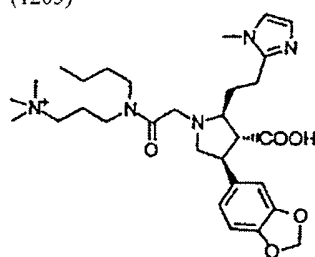
(1205)



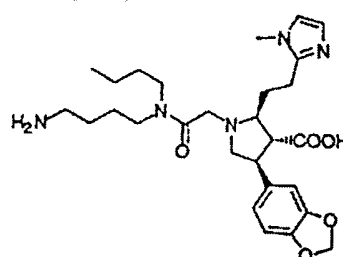
(1206)



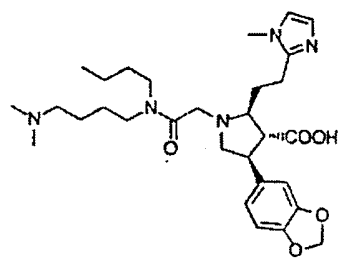
(1207)



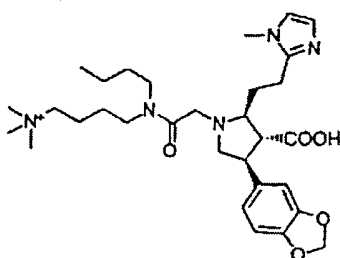
(1208)



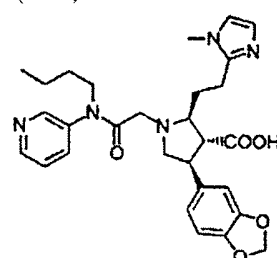
(1209)



(1210)

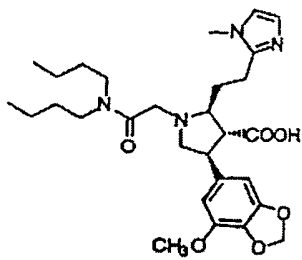


(1211)

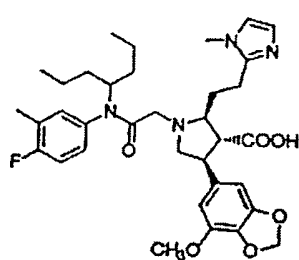


(1212)

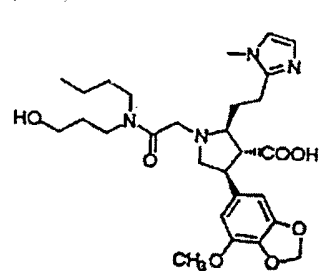
(1213)



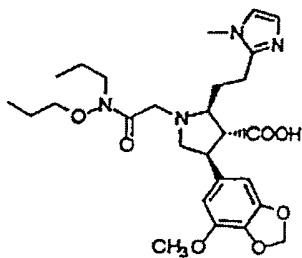
(1214)



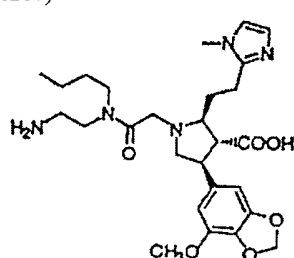
(1215)



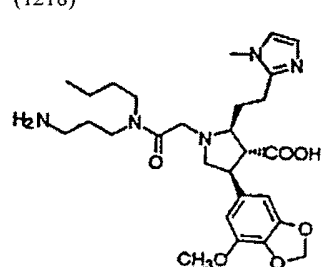
(1216)



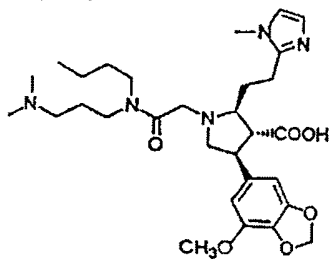
(1217)



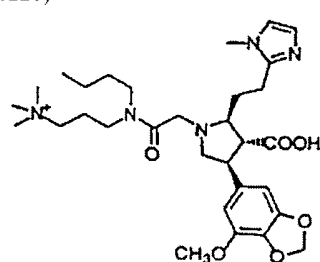
(1218)



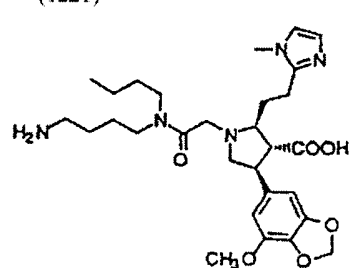
(1219)



(1220)



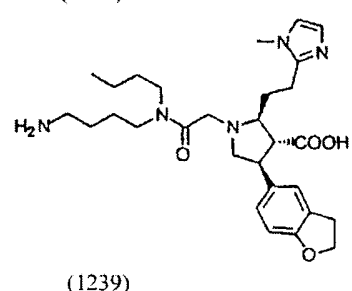
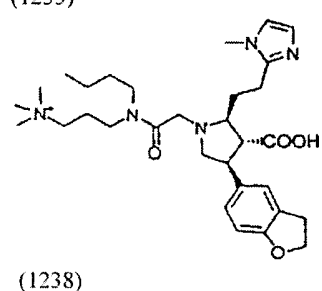
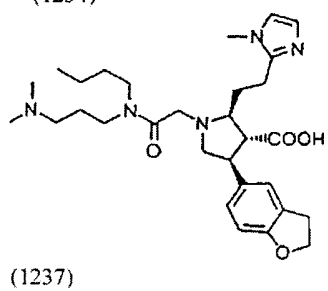
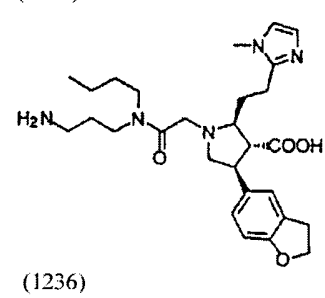
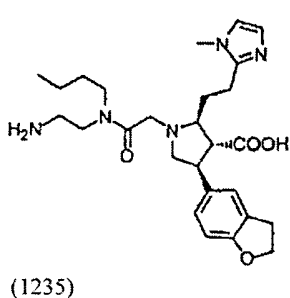
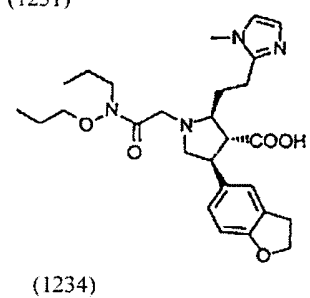
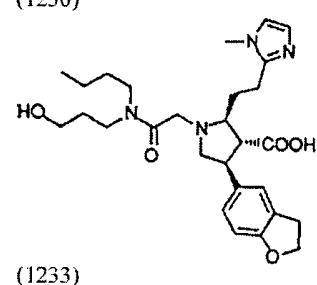
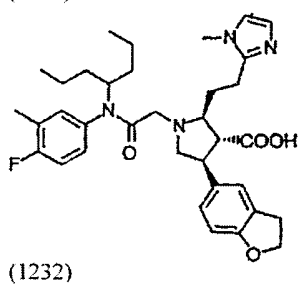
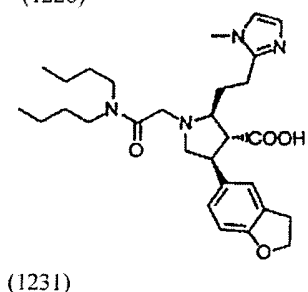
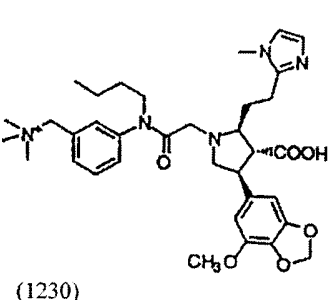
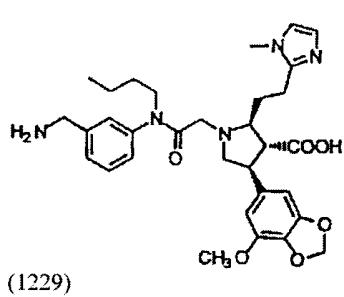
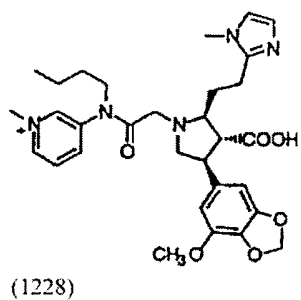
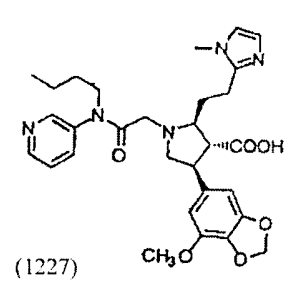
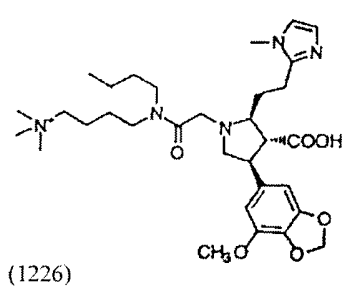
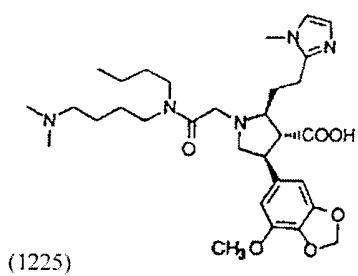
(1221)

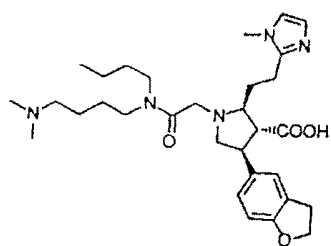


(1222)

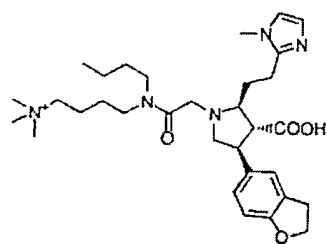
(1223)

(1224)

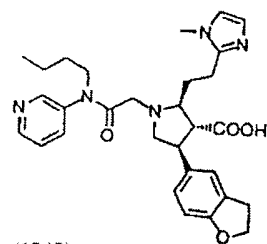




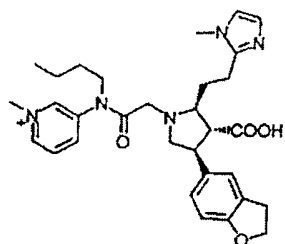
(1240)



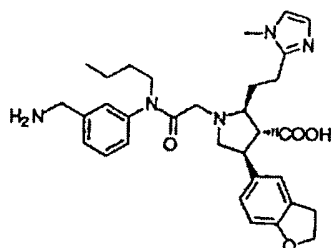
(1241)



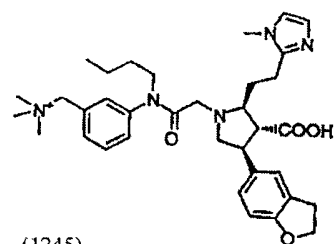
(1242)



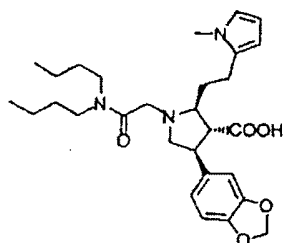
(1243)



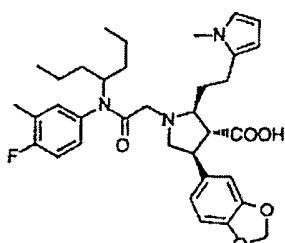
(1244)



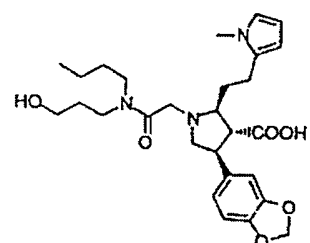
(1245)



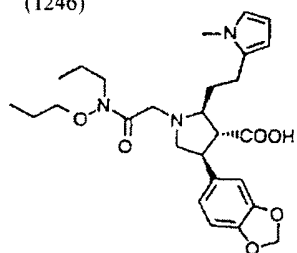
(1246)



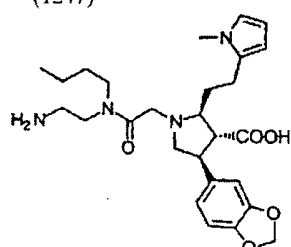
(1247)



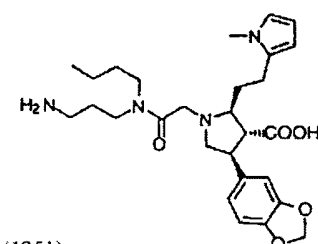
(1248)



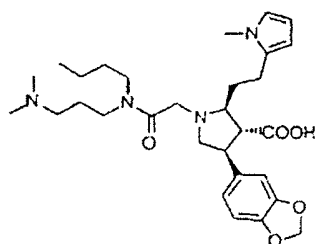
(1249)



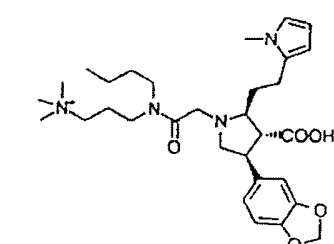
(1250)



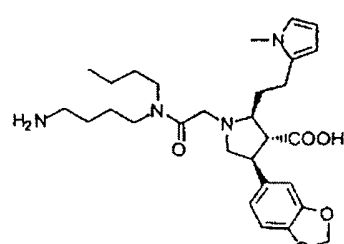
(1251)



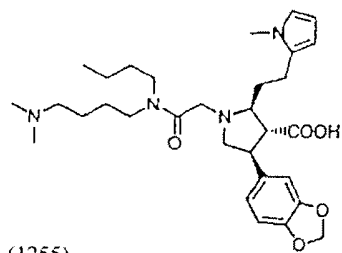
(1252)



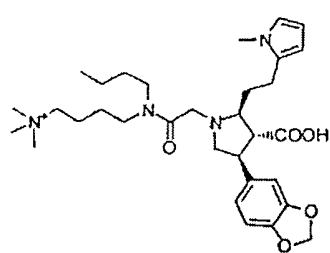
(1253)



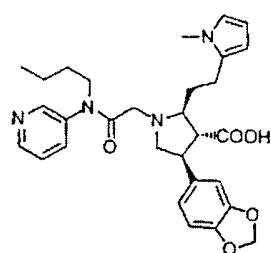
(1254)



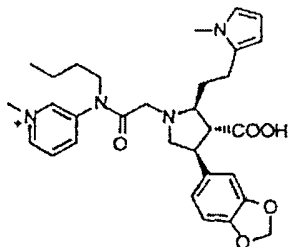
(1255)



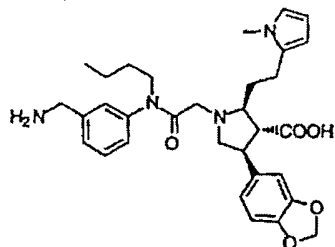
(1256)



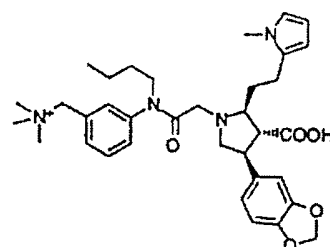
(1257)



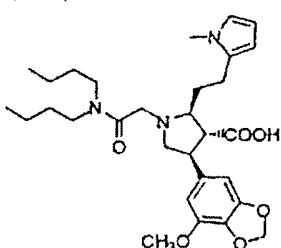
(1258)



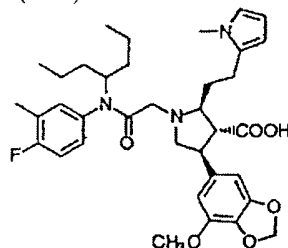
(1259)



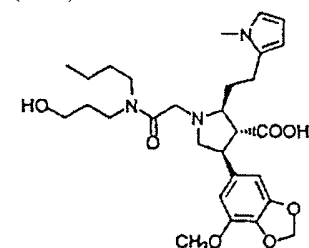
(1260)



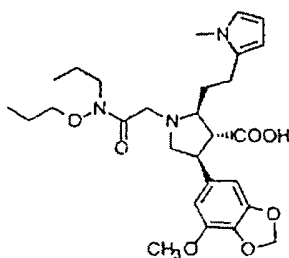
(1261)



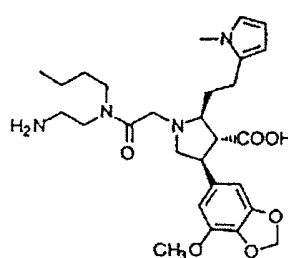
(1262)



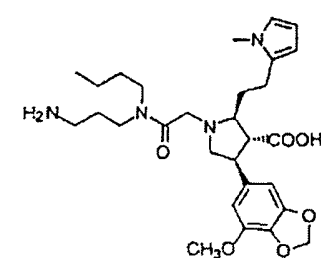
(1263)



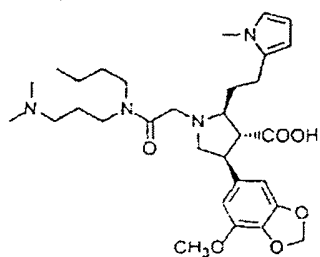
(1264)



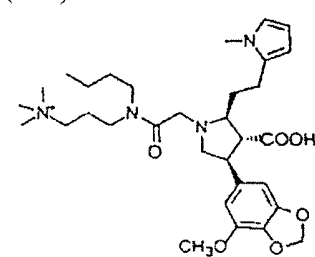
(1265)



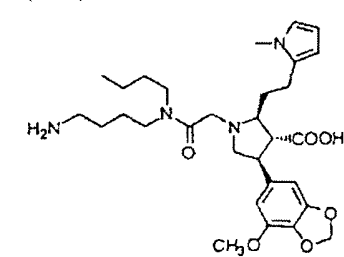
(1266)



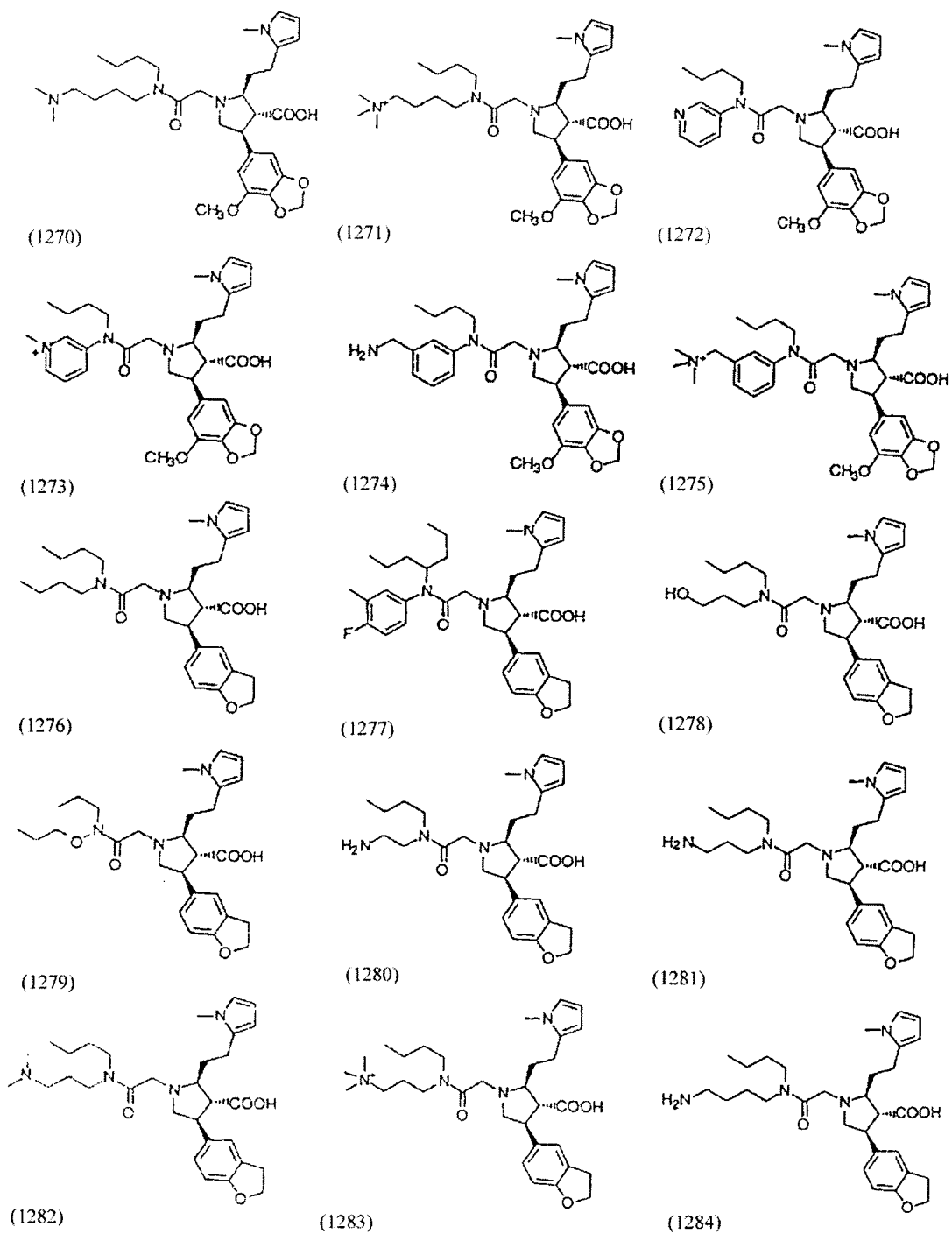
(1267)

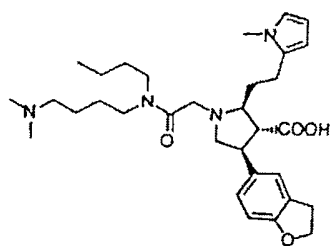


(1268)

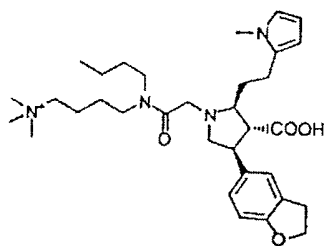


(1269)

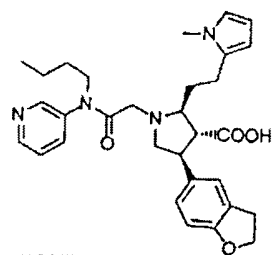




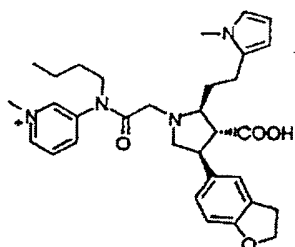
(1285)



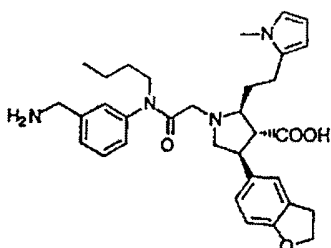
(1286)



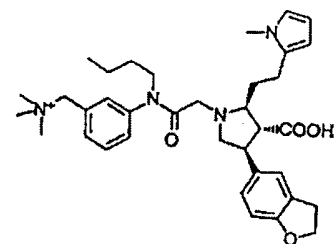
(1287)



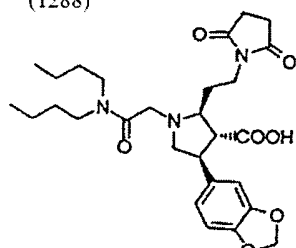
(1288)



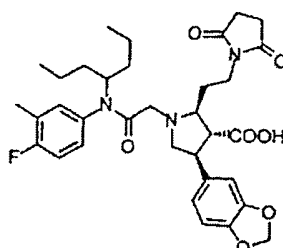
(1289)



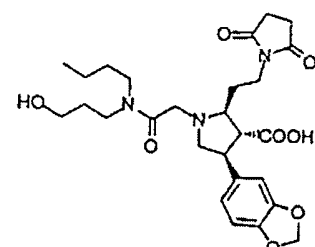
(1290)



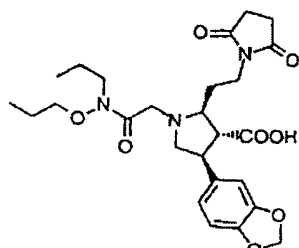
(1291)



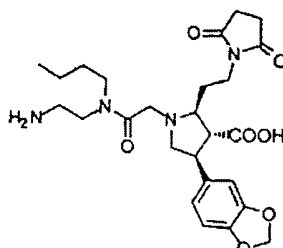
(1292)



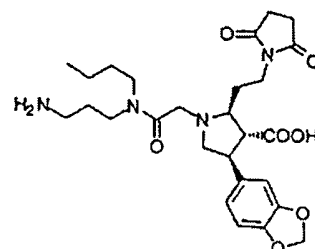
(1293)



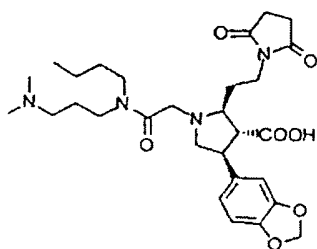
(1294)



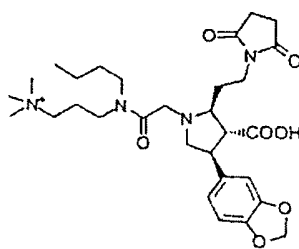
(1295)



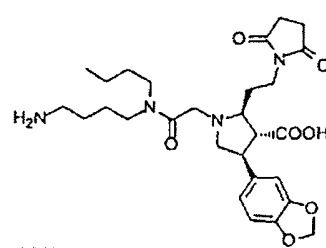
(1296)



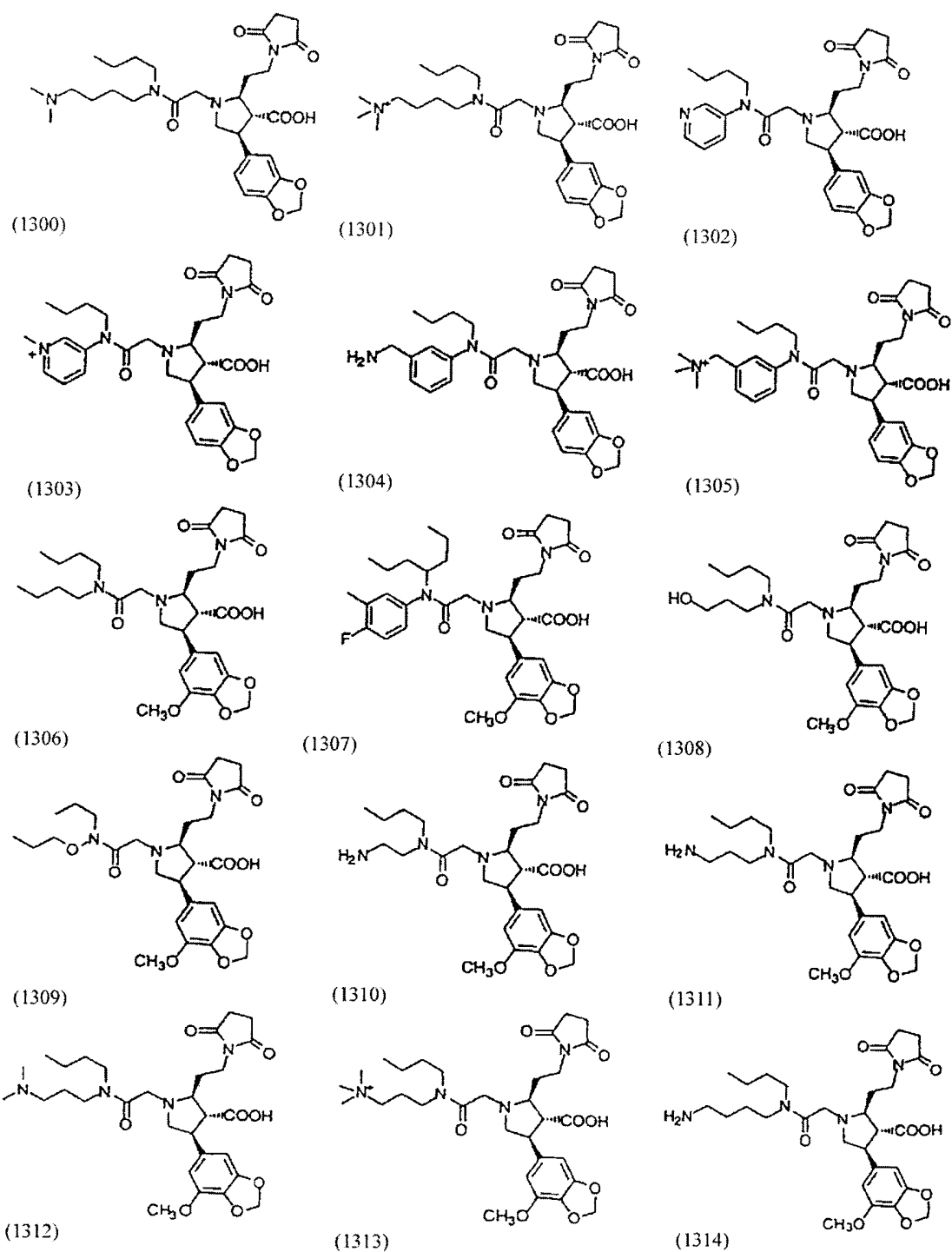
(1297)

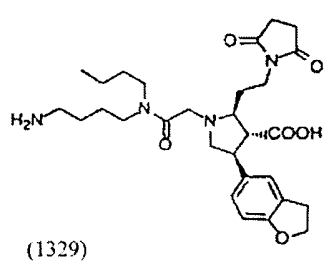
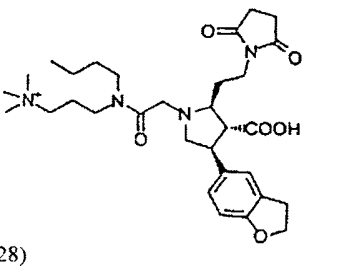
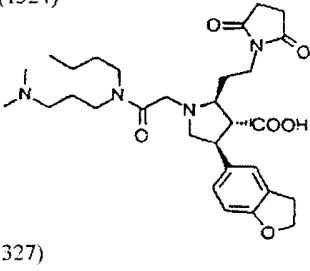
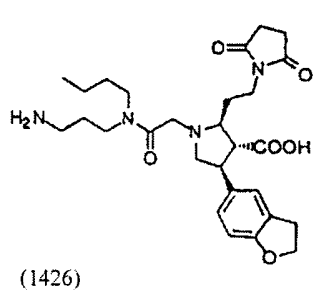
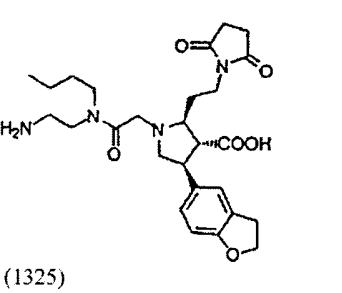
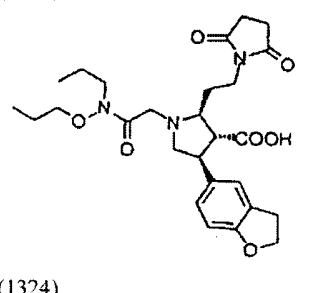
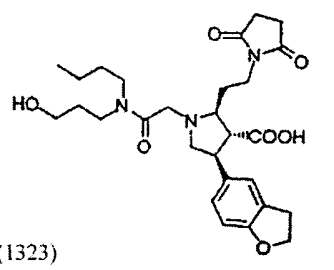
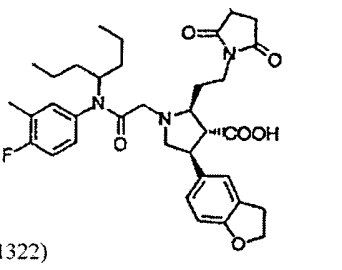
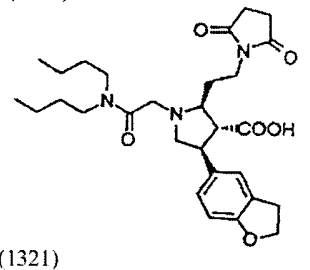
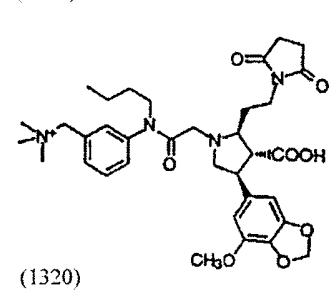
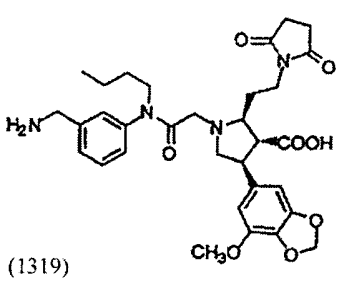
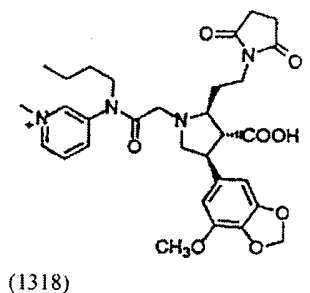
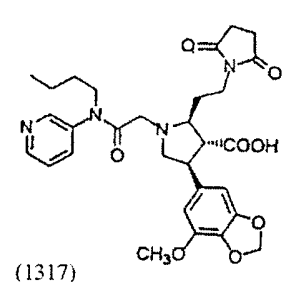
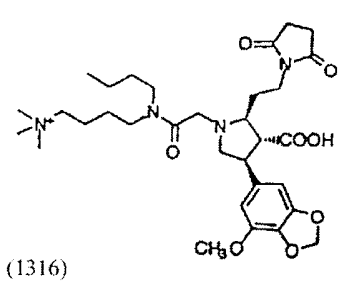
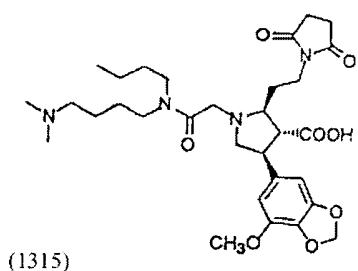


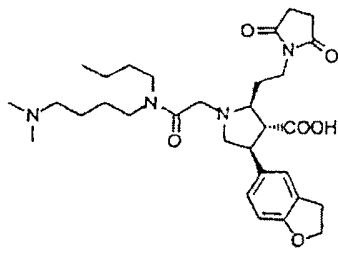
(1298)



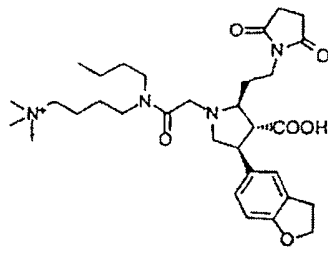
(1299)



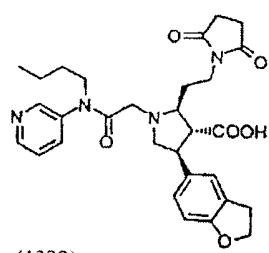




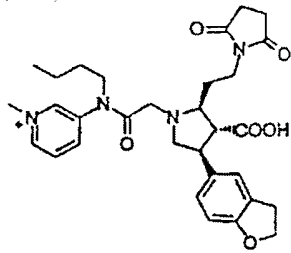
(1330)



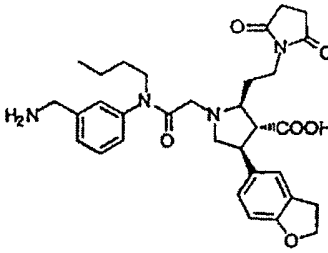
(1331)



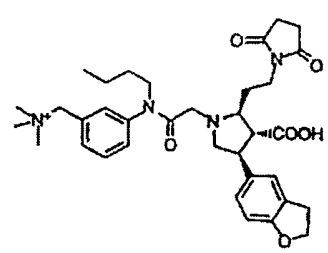
(1332)



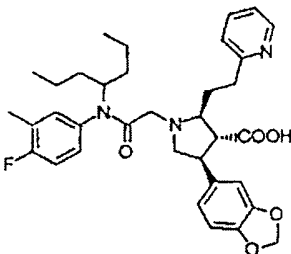
(1333)



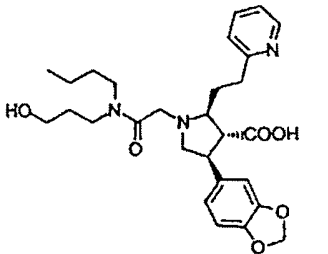
(1334)



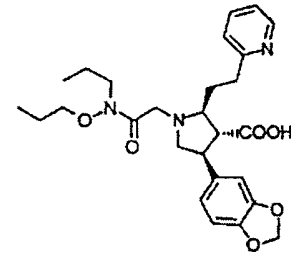
(1335)



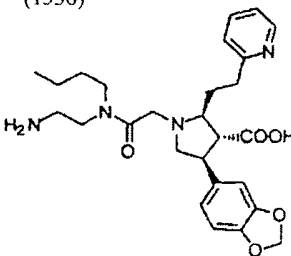
(1336)



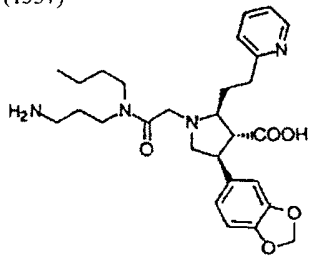
(1337)



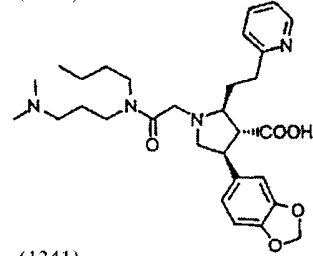
(1338)



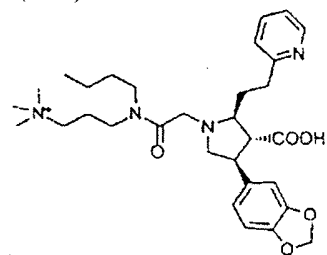
(1339)



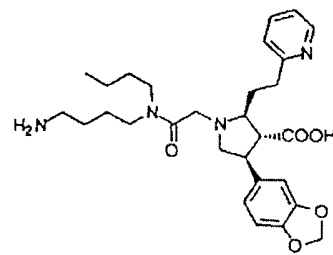
(1340)



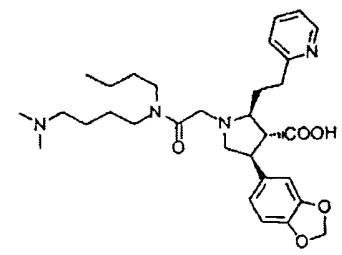
(1341)



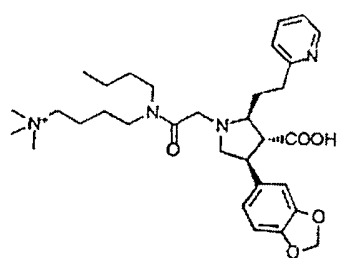
(1342)



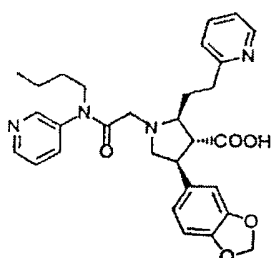
(1343)



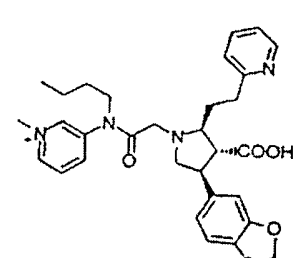
(1344)



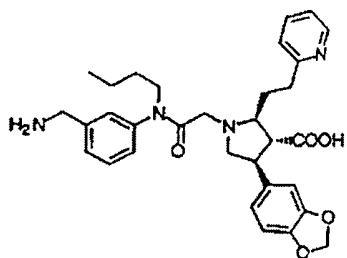
(1345)



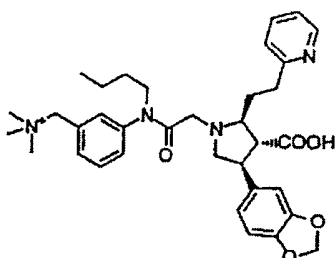
(1346)



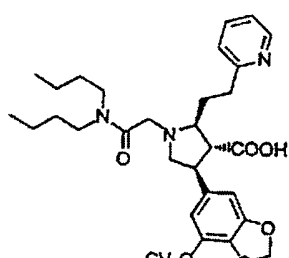
(1347)



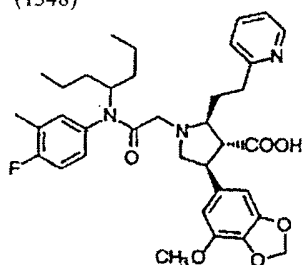
(1348)



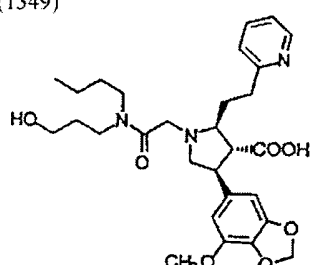
(1349)



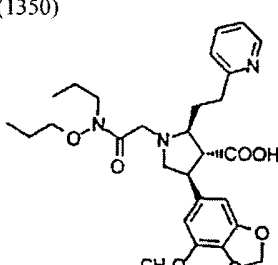
(1350)



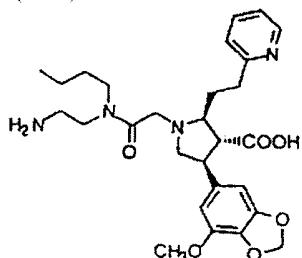
(1351)



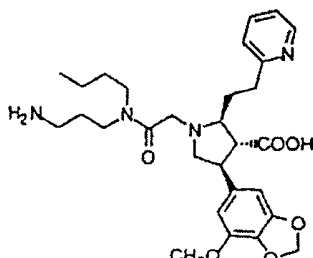
(1352)



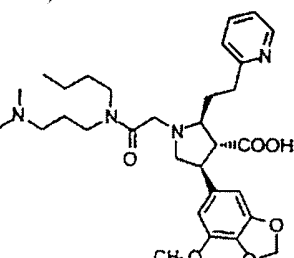
(1353)



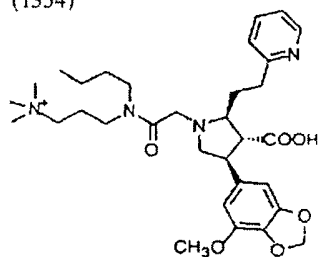
(1354)



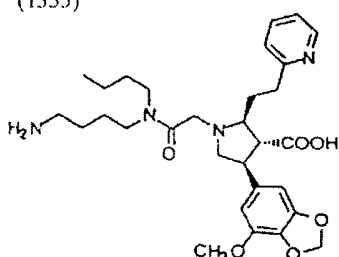
(1355)



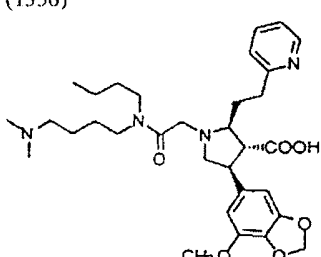
(1356)



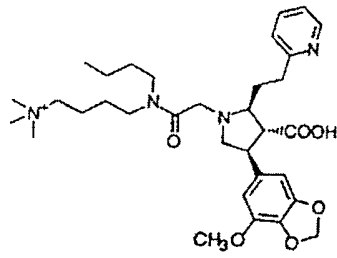
(1357)



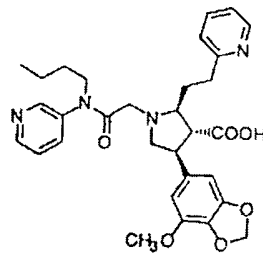
(1358)



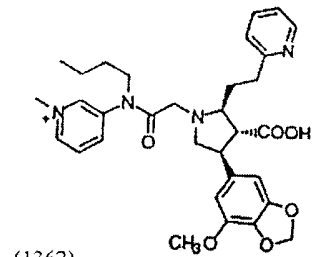
(1359)



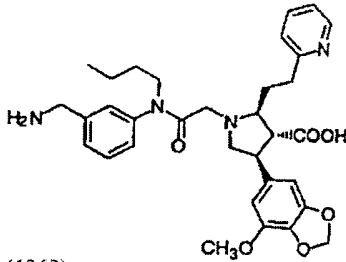
(1360)



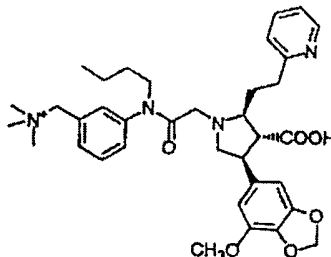
(1361)



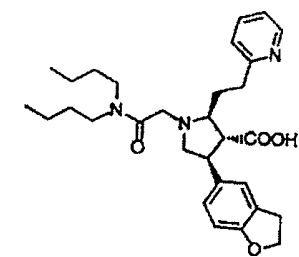
(1362)



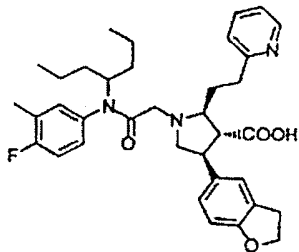
(1363)



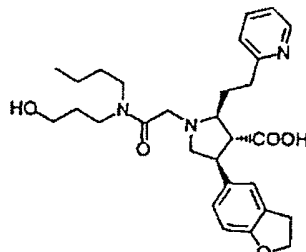
(1364)



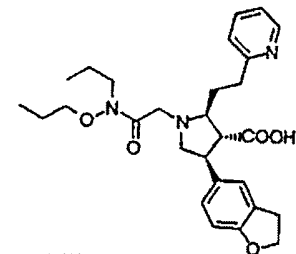
(1365)



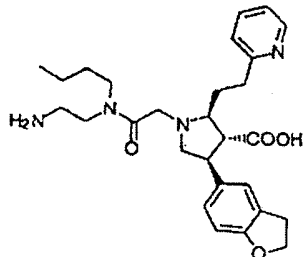
(1366)



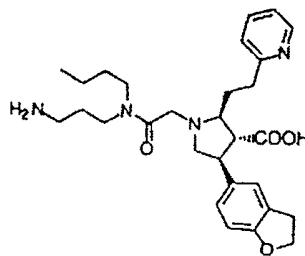
(1367)



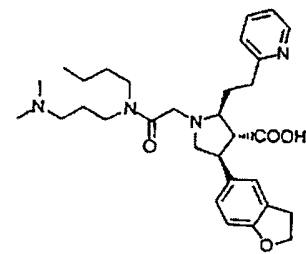
(1368)



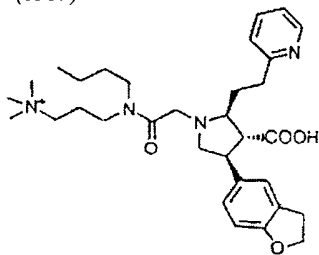
(1369)



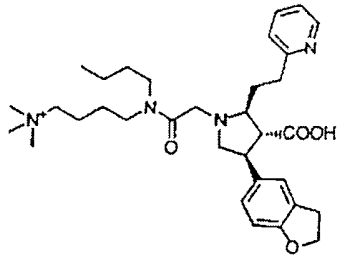
(1370)



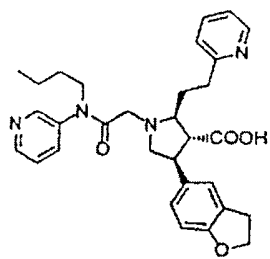
(1371)



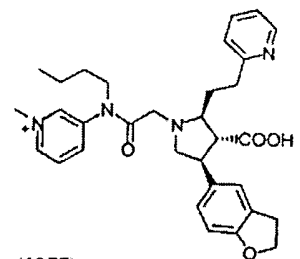
(1372)



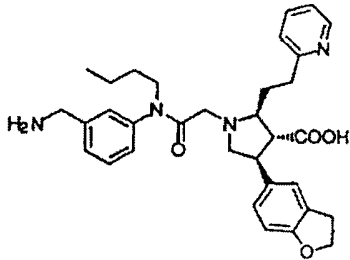
(1373)



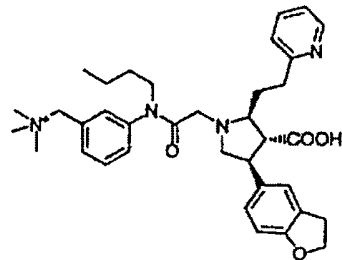
(1374)



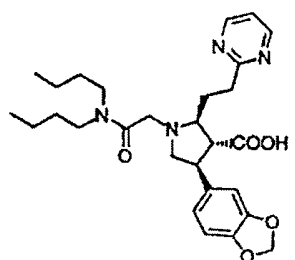
(1375)



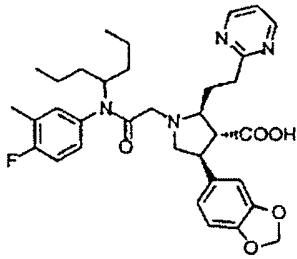
(1376)



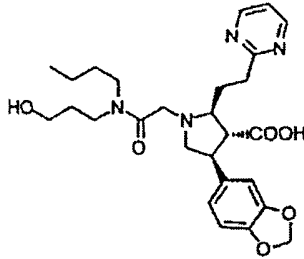
(1377)



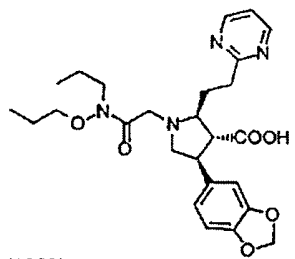
(1378)



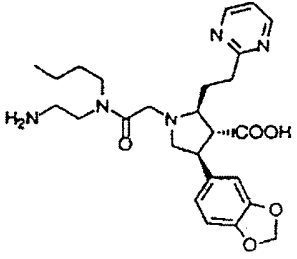
(1379)



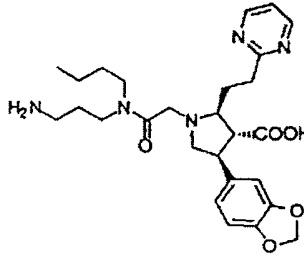
(1380)



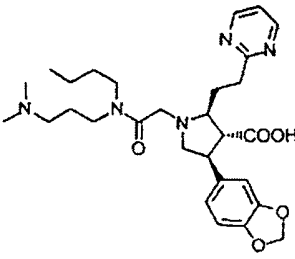
(1381)



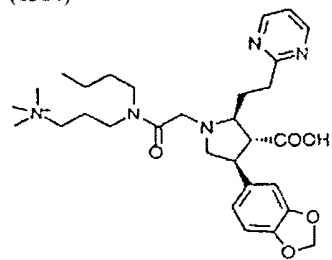
(1382)



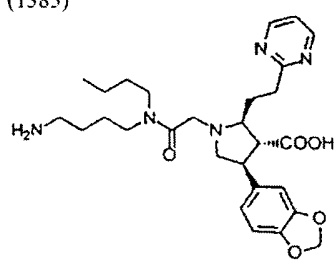
(1383)



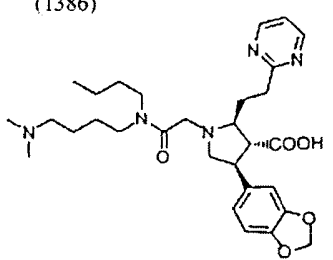
(1384)

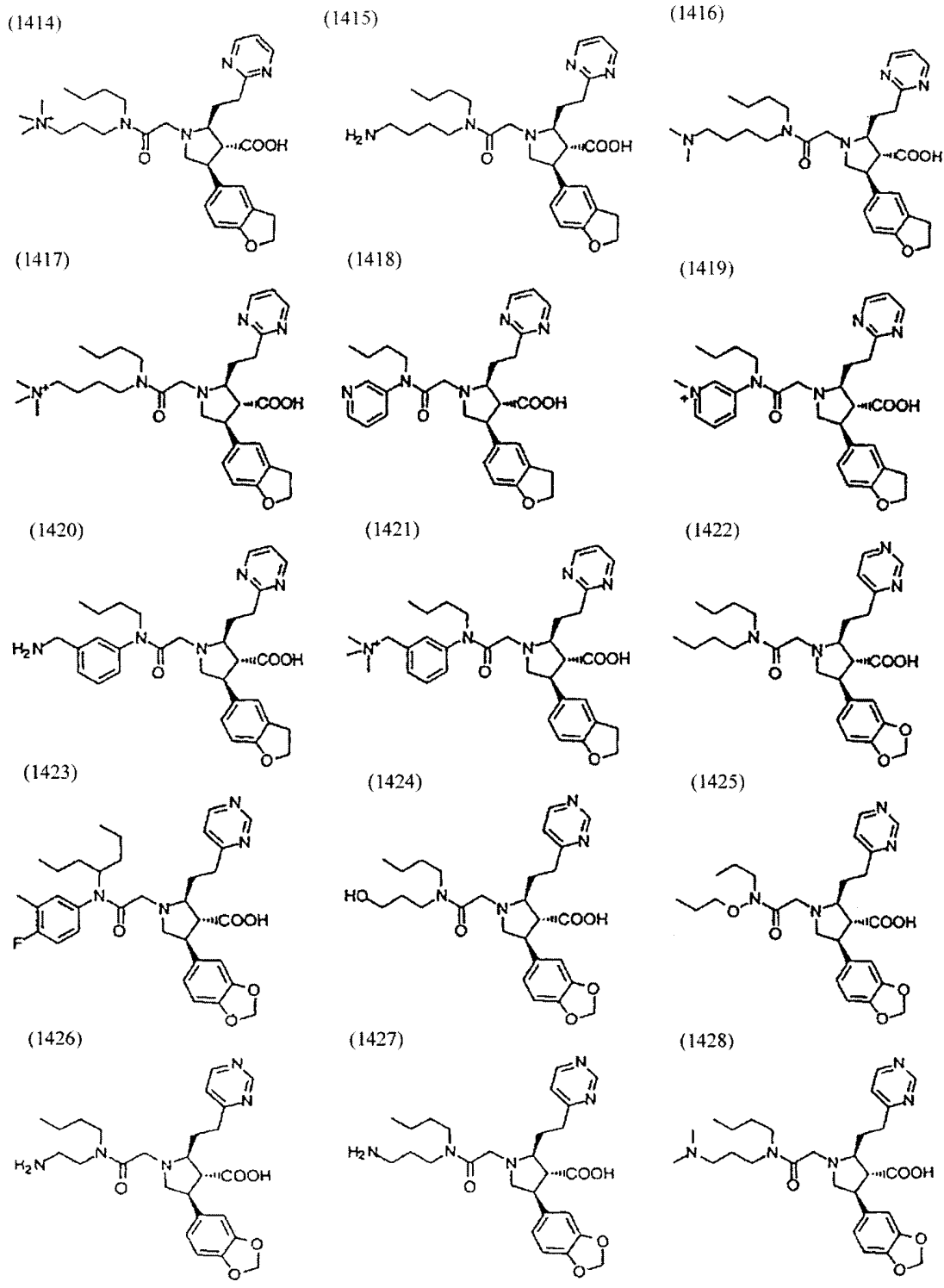


(1385)

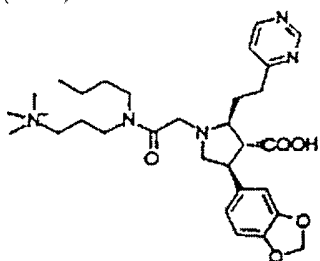


(1386)

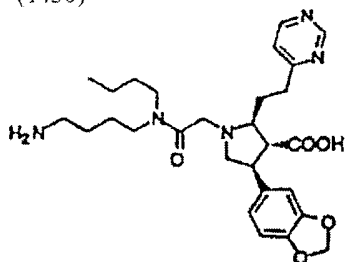




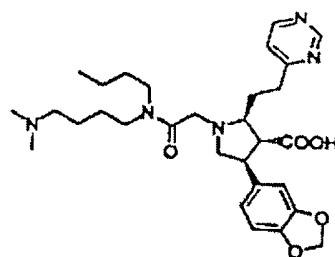
(1429)



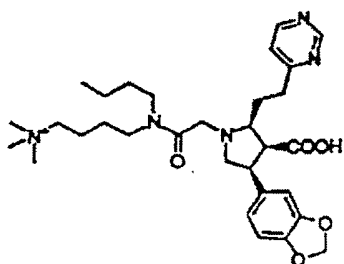
(1430)



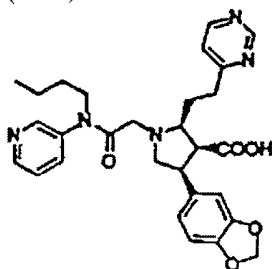
(1431)



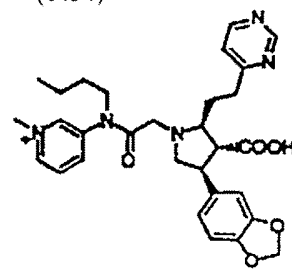
(1432)



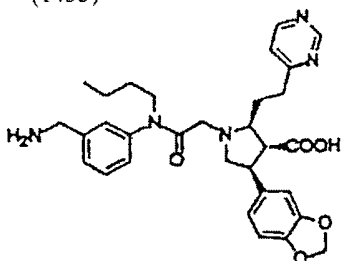
(1433)



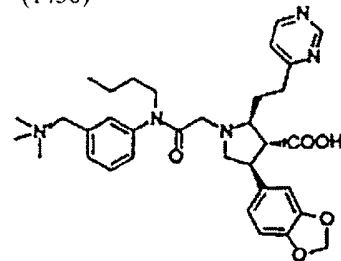
(1434)



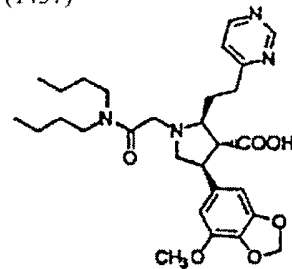
(1435)



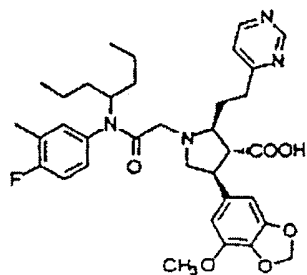
(1436)



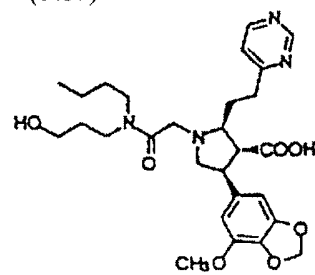
(1437)



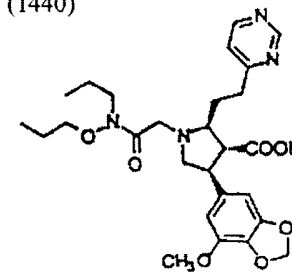
(1438)



(1439)



(1440)



(1441)

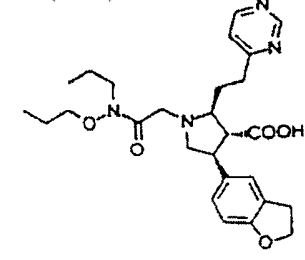
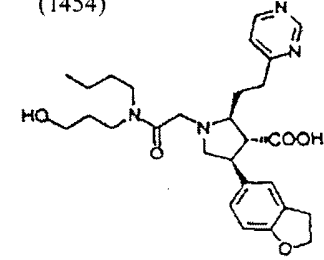
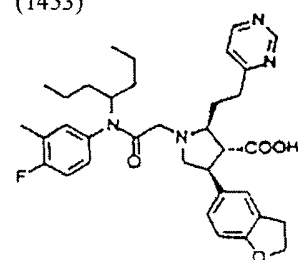
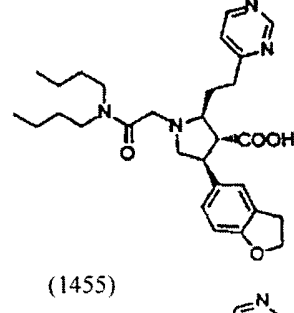
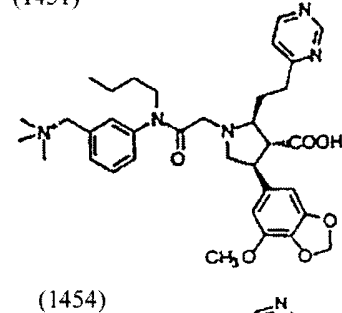
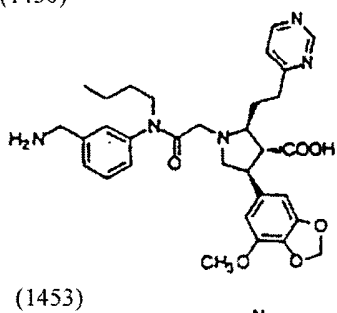
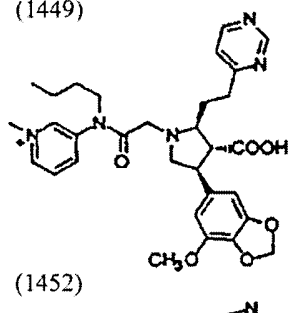
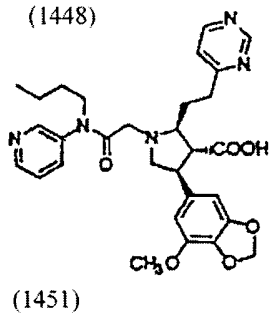
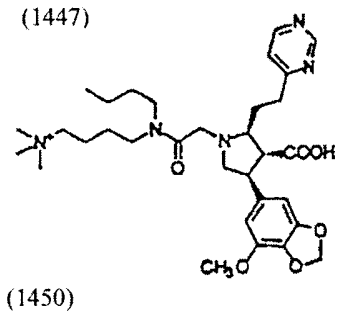
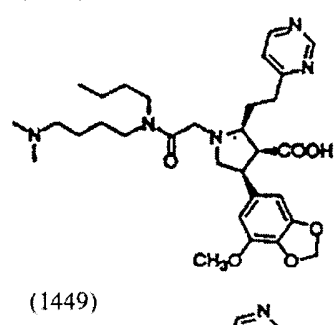
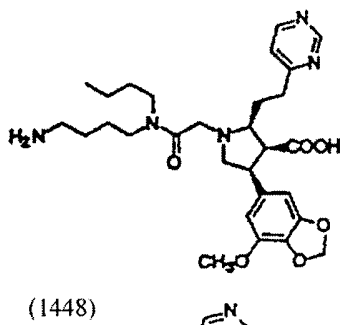
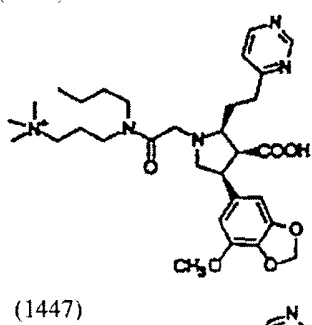
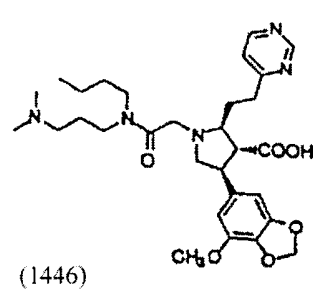
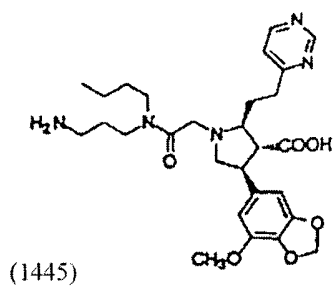
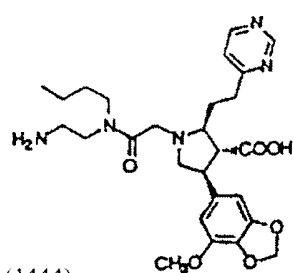


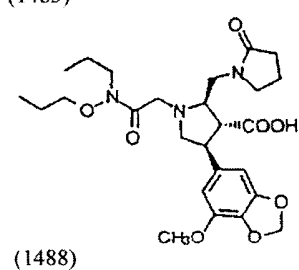
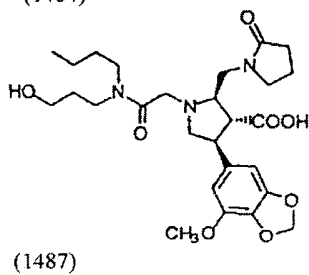
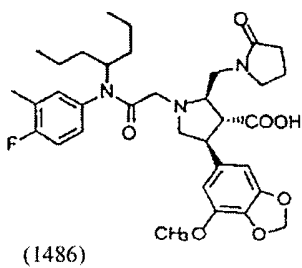
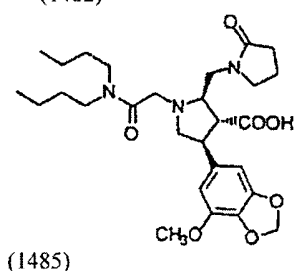
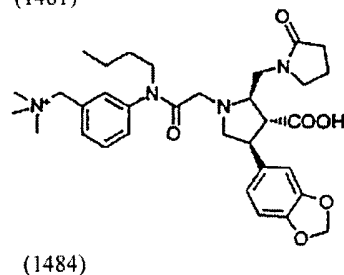
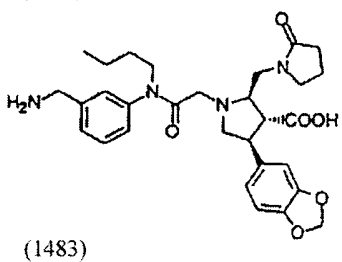
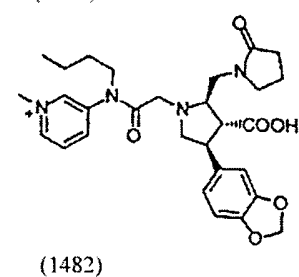
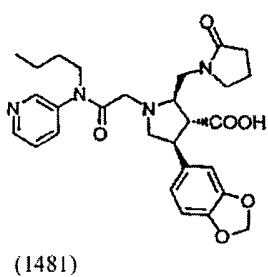
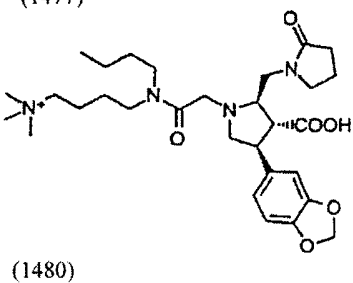
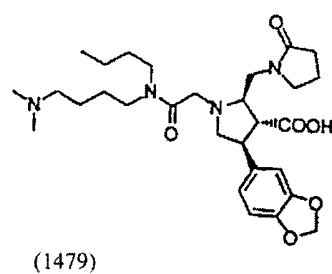
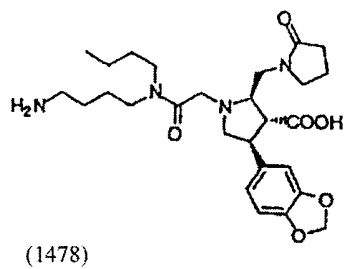
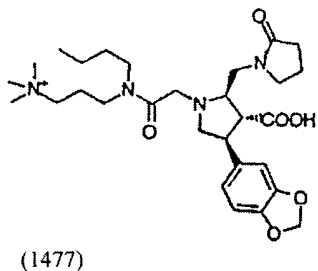
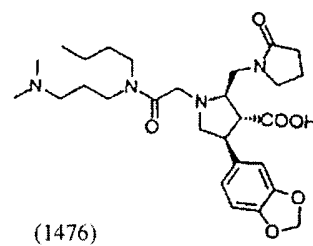
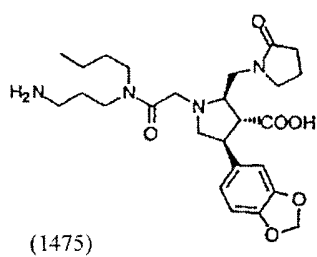
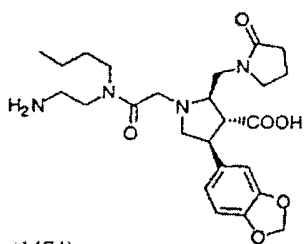
(1442)

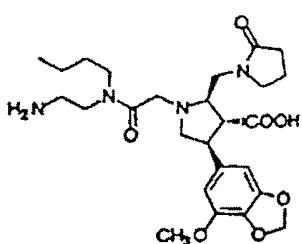


(1443)

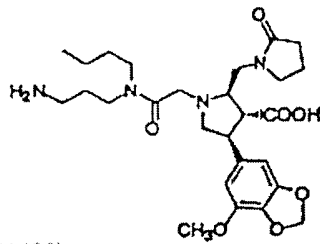




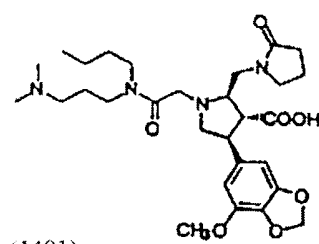




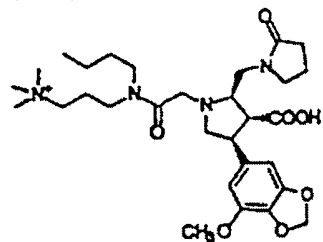
(1489)



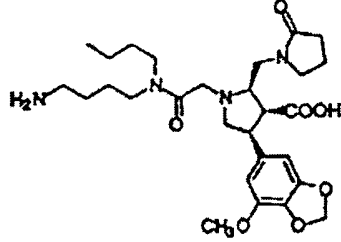
(1490)



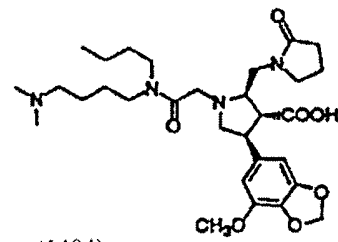
(1491)



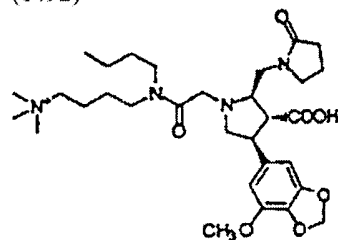
(1492)



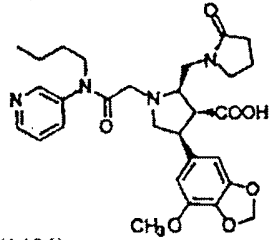
(1493)



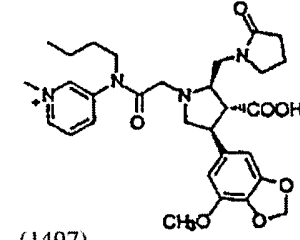
(1494)



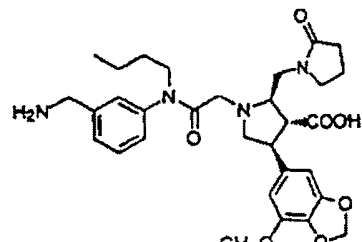
(1495)



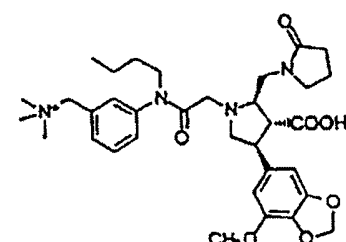
(1496)



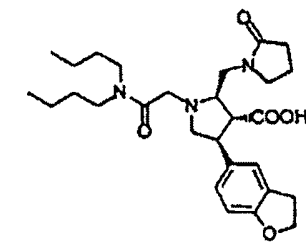
(1497)



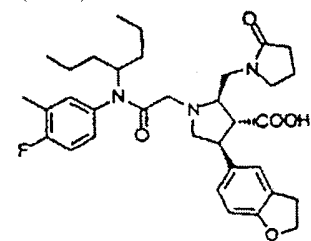
(1498)



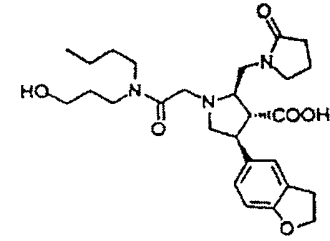
(1499)



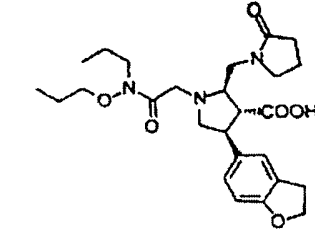
(1500)



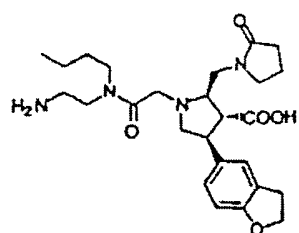
(1501)



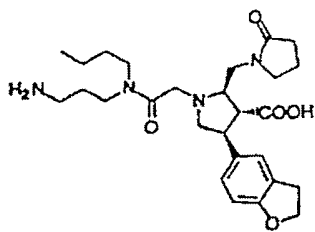
(1502)



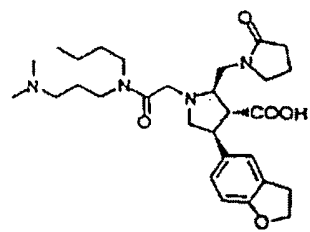
(1503)



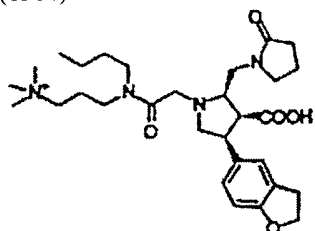
(1504)



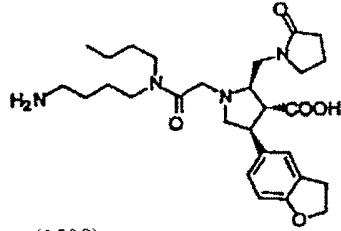
(1505)



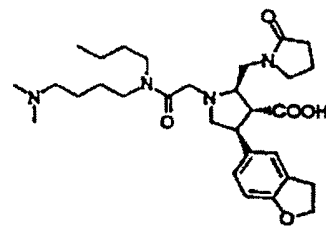
(1506)



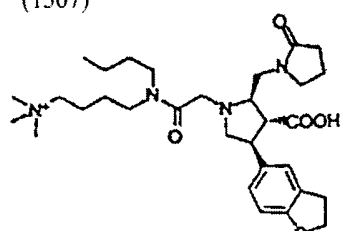
(1507)



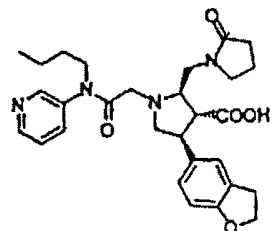
(1508)



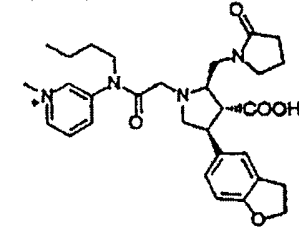
(1509)



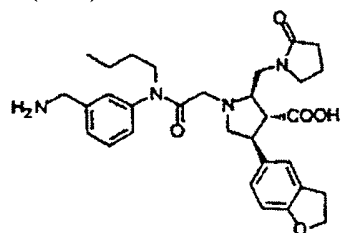
(1510)



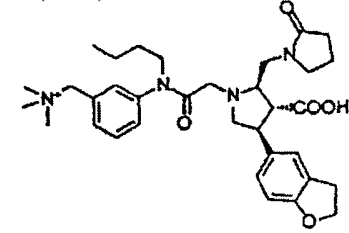
(1511)



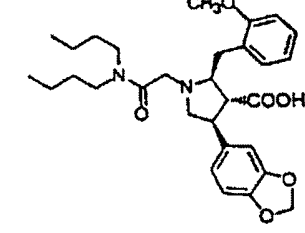
(1512)



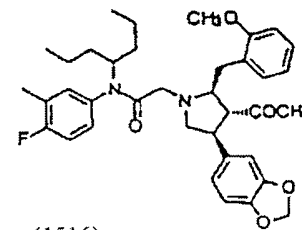
(1513)



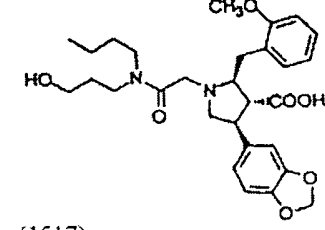
(1514)



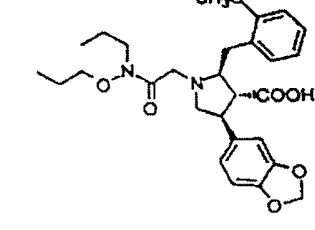
(1515)



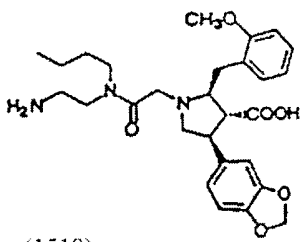
(1516)



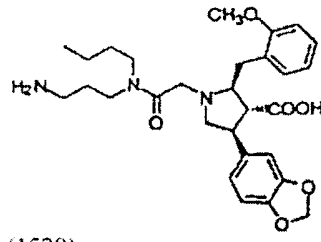
(1517)



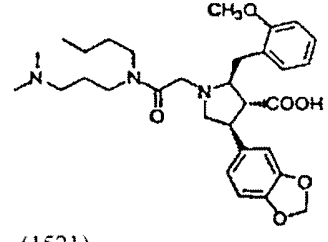
(1518)



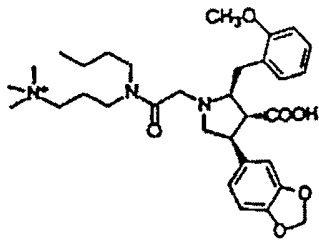
(1519)



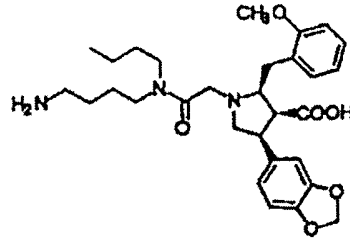
(1520)



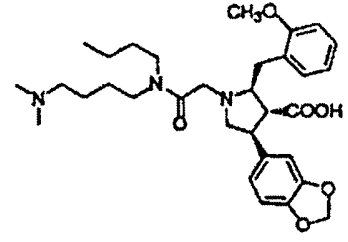
(1521)



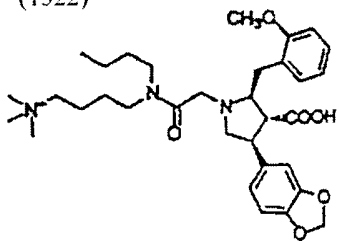
(1522)



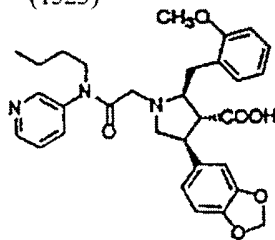
(1523)



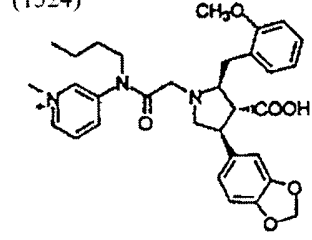
(1524)



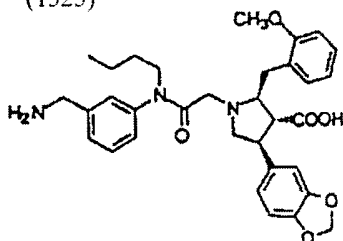
(1525)



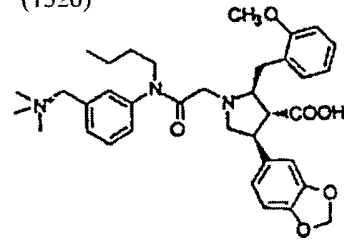
(1526)



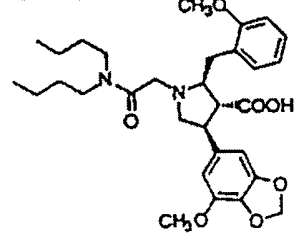
(1527)



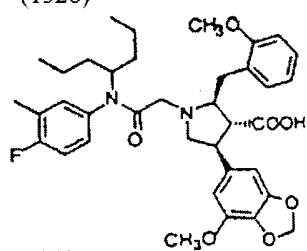
(1528)



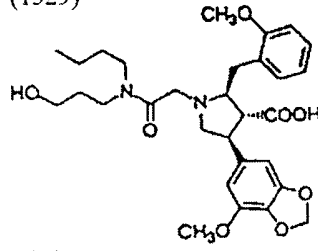
(1529)



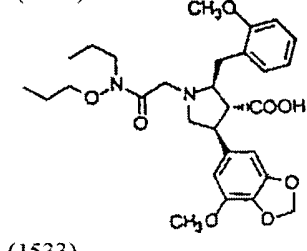
(1530)



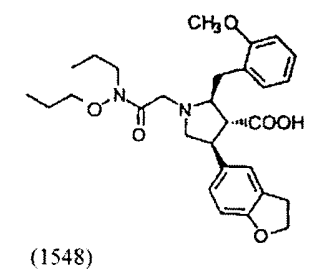
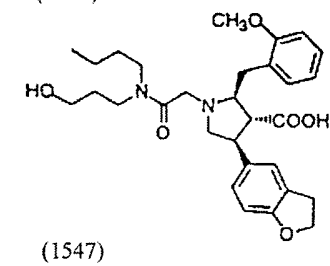
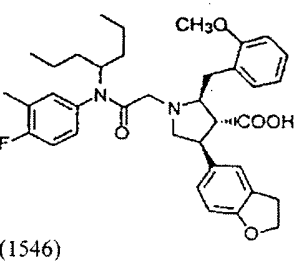
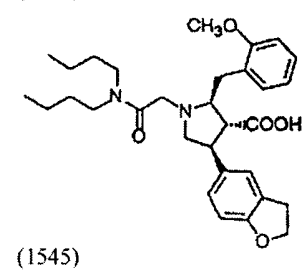
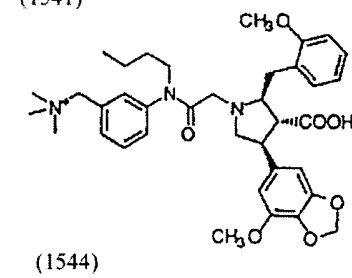
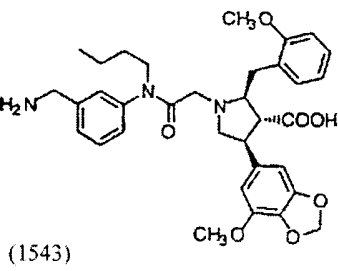
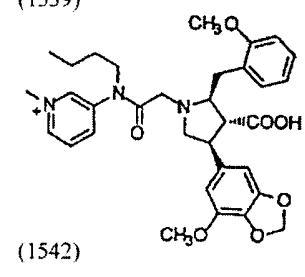
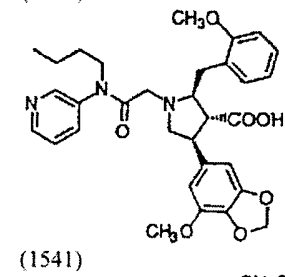
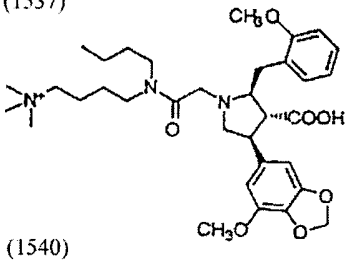
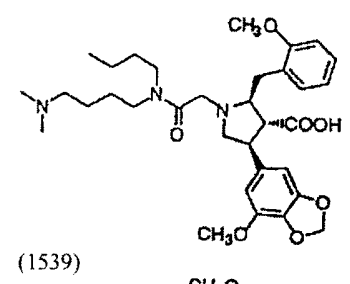
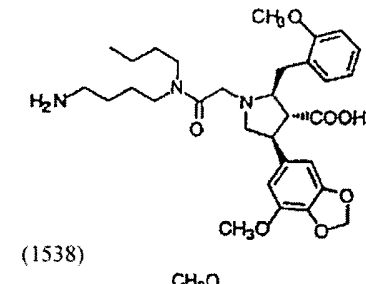
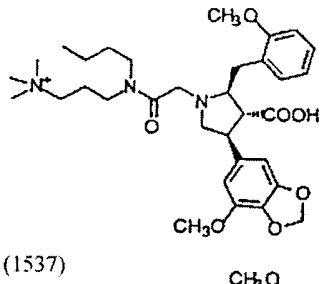
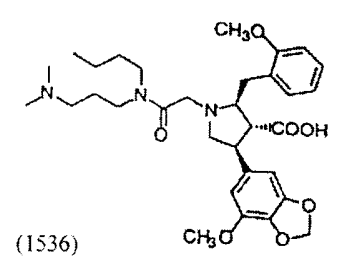
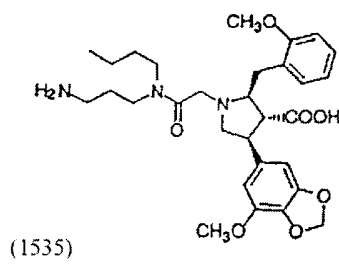
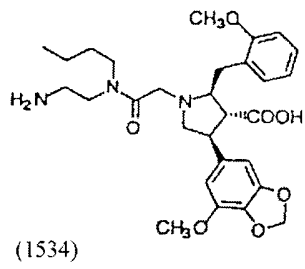
(1531)

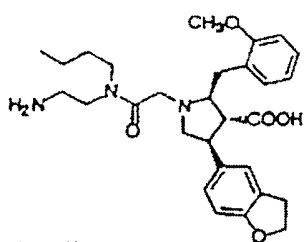


(1532)

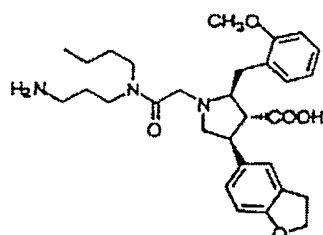


(1533)

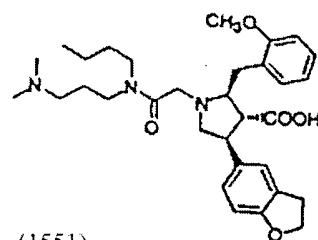




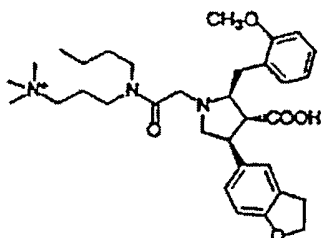
(1549)



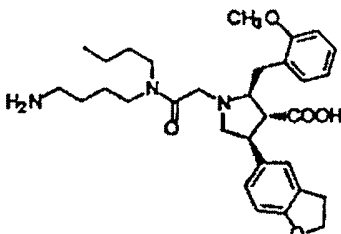
(1550)



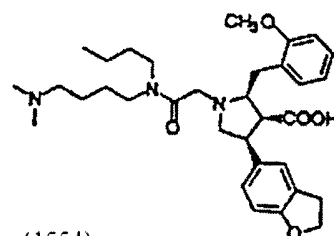
(1551)



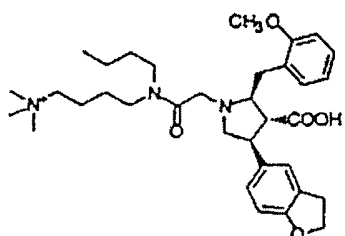
(1552)



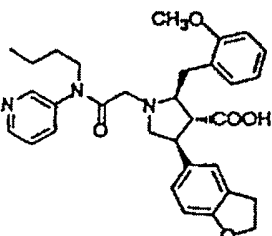
(1553)



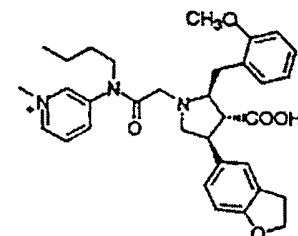
(1554)



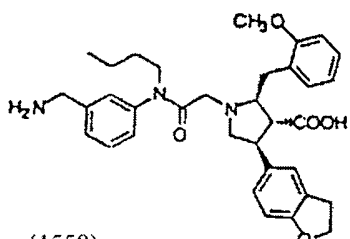
(1555)



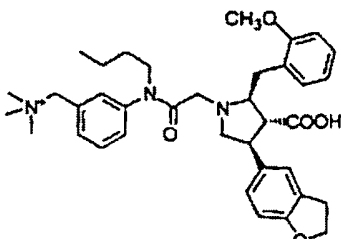
(1556)



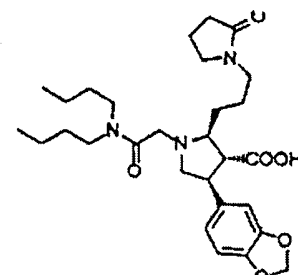
(1557)



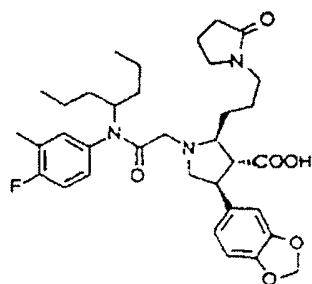
(1558)



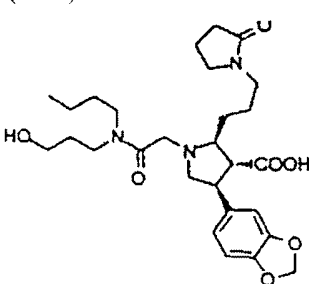
(1559)



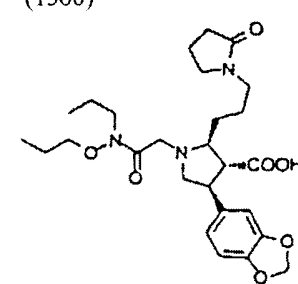
(1560)



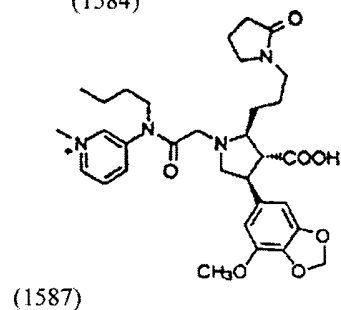
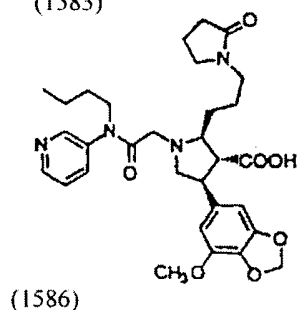
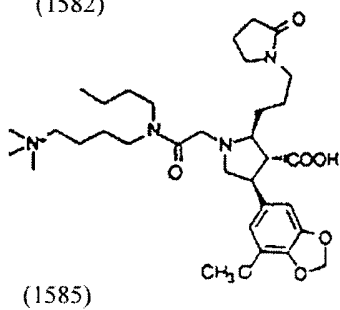
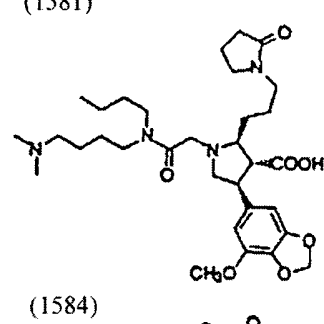
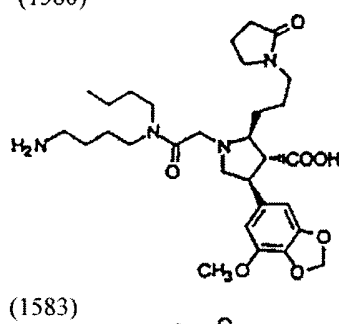
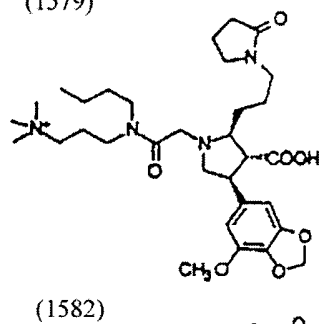
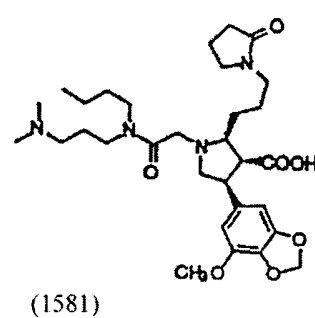
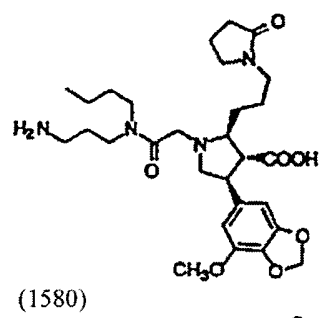
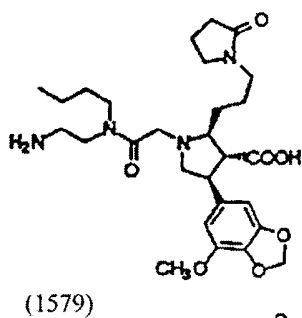
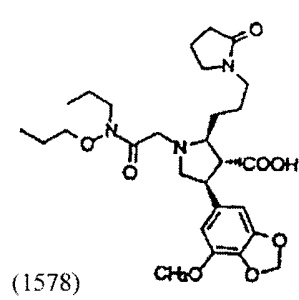
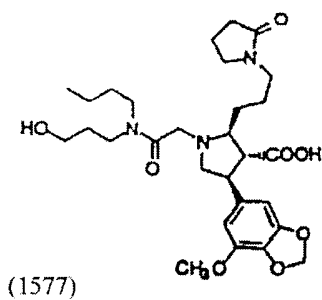
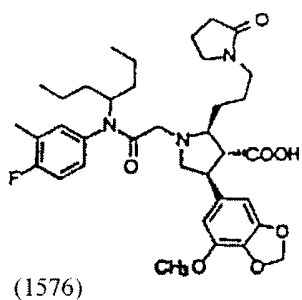
(1561)

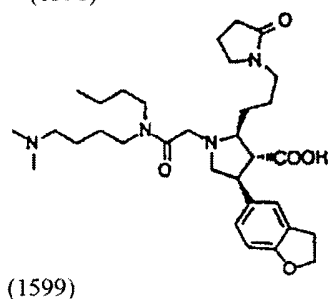
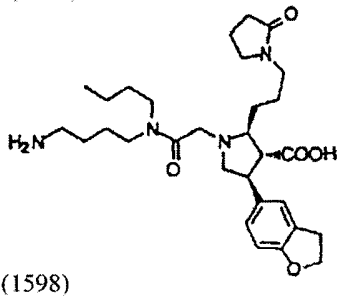
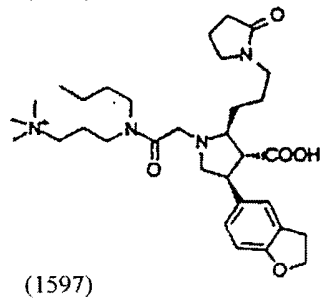
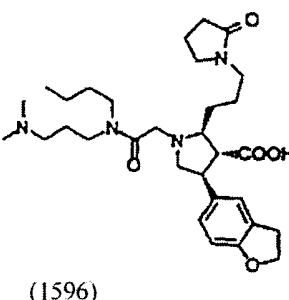
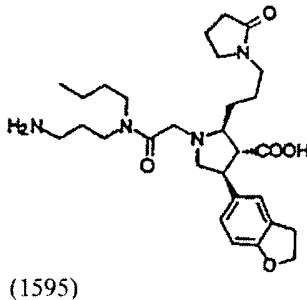
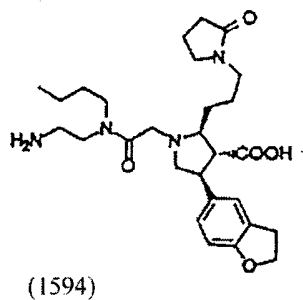
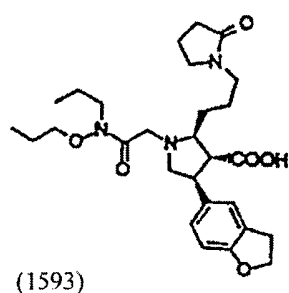
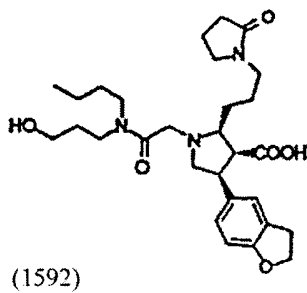
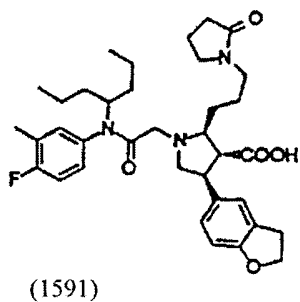
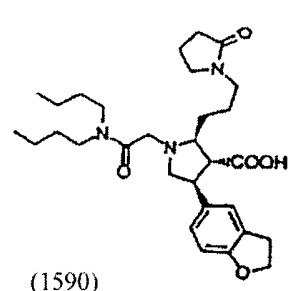
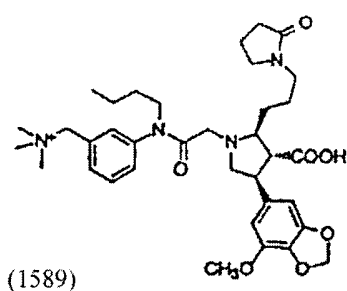
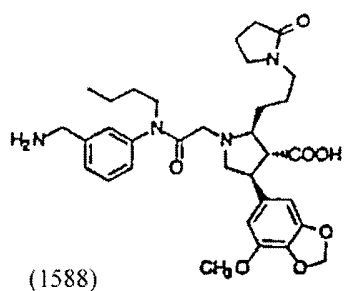


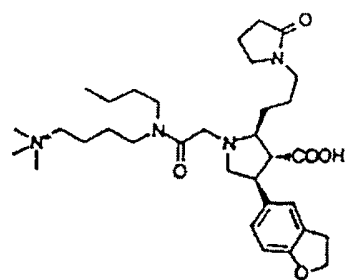
(1562)



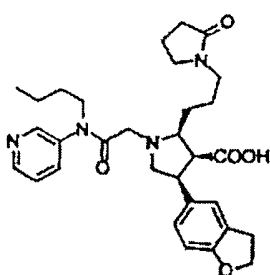
(1563)



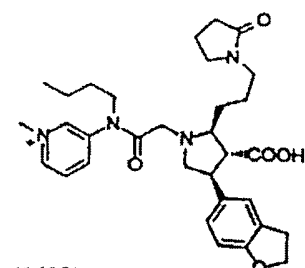




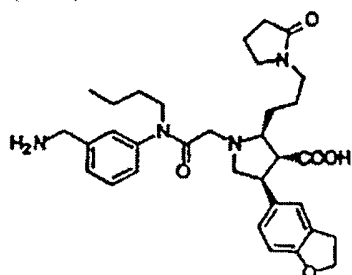
(1600)



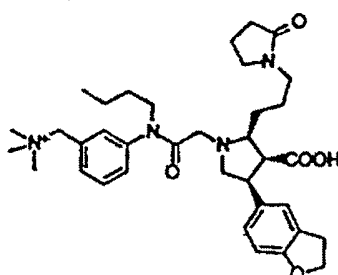
(1601)



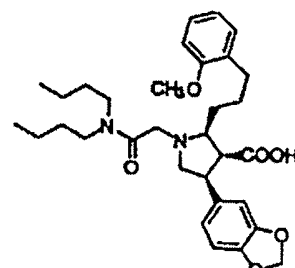
(1602)



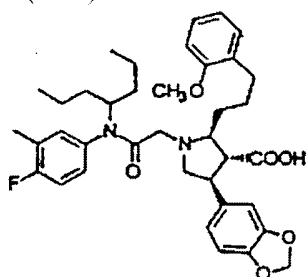
(1603)



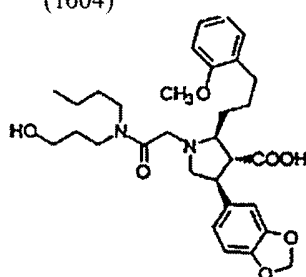
(1604)



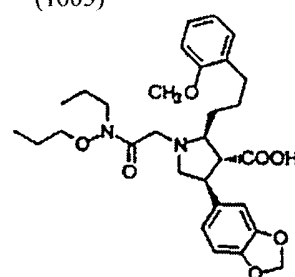
(1605)



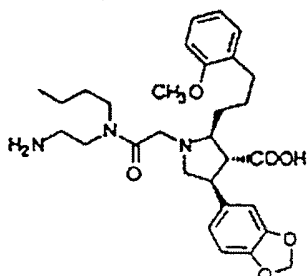
(1606)



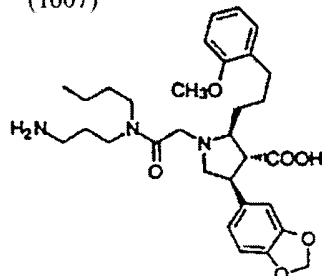
(1607)



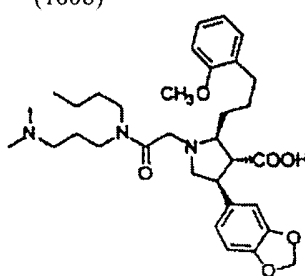
(1608)



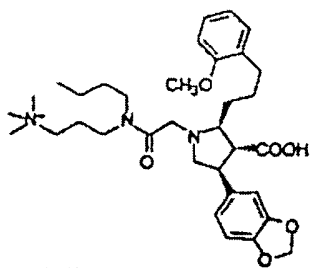
(1609)



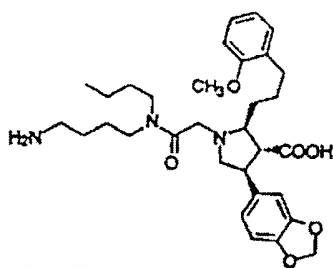
(1610)



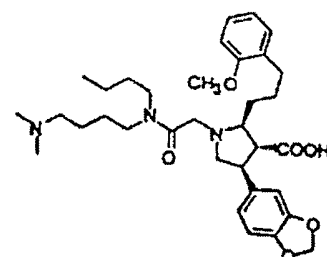
(1611)



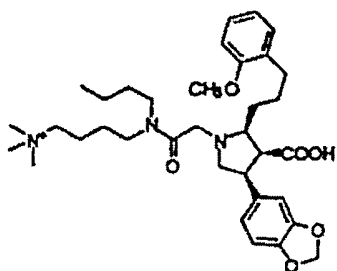
(1612)



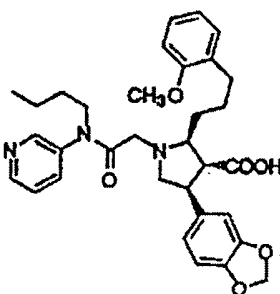
(1613)



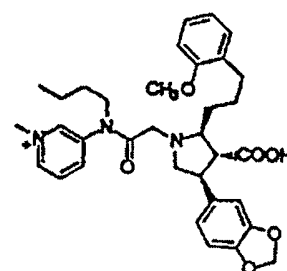
(1614)



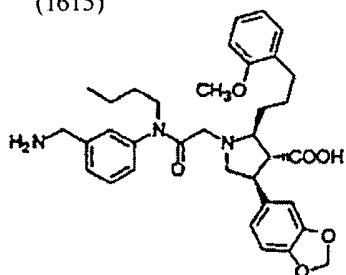
(1615)



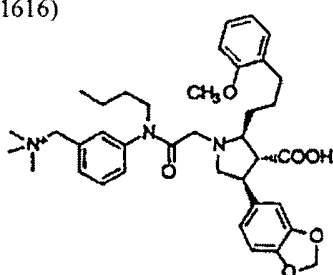
(1616)



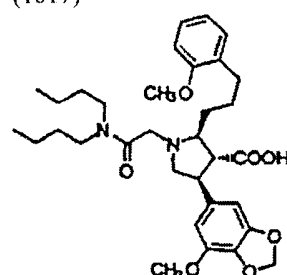
(1617)



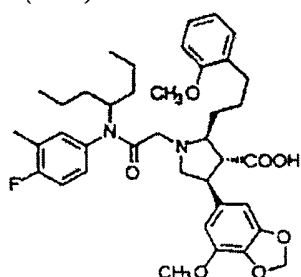
(1618)



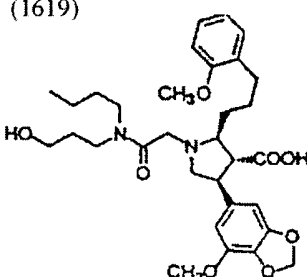
(1619)



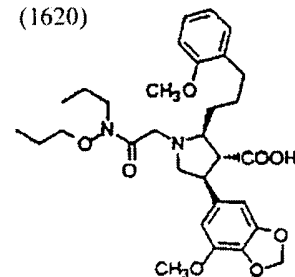
(1620)



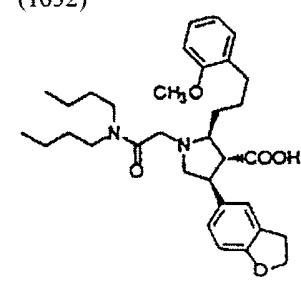
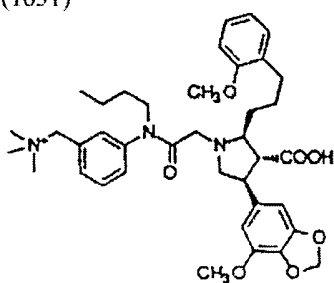
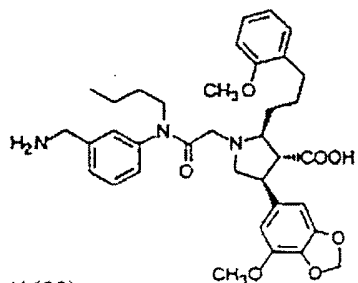
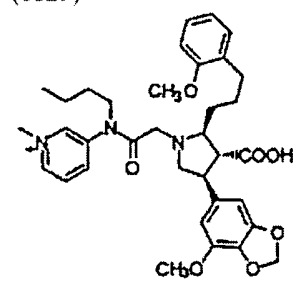
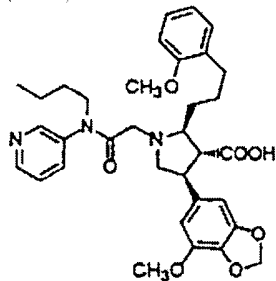
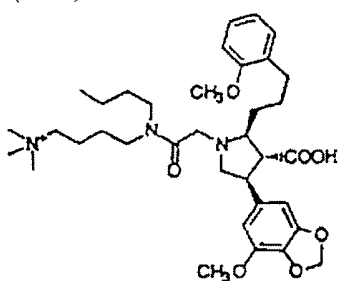
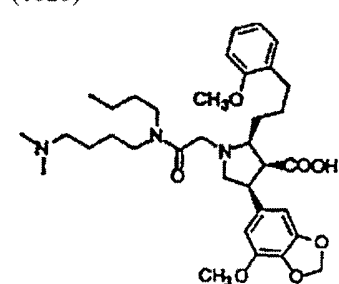
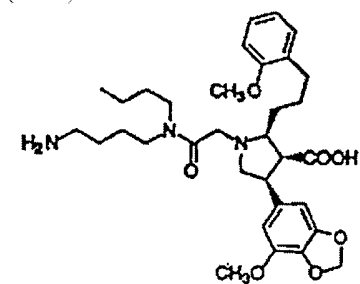
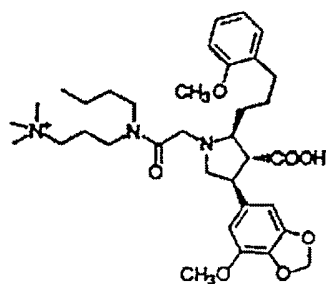
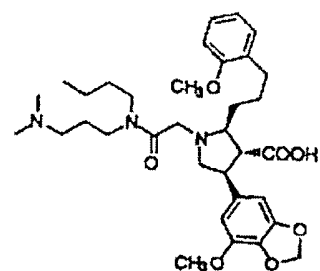
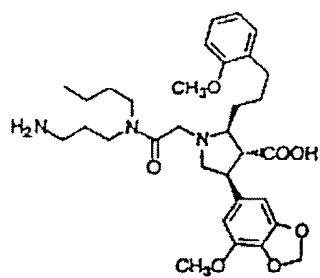
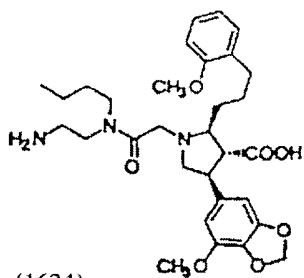
(1621)

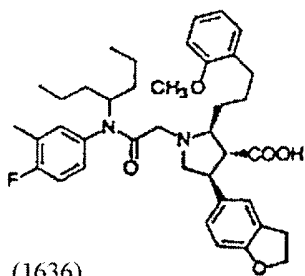


(1622)

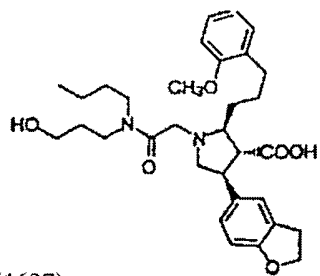


(1623)

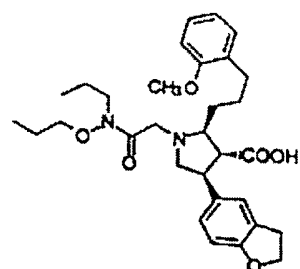




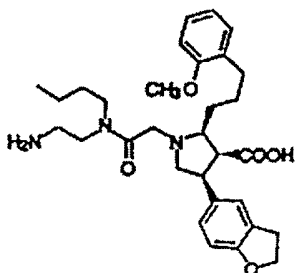
(1636)



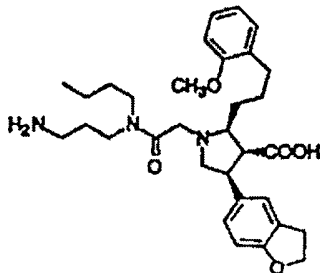
(1637)



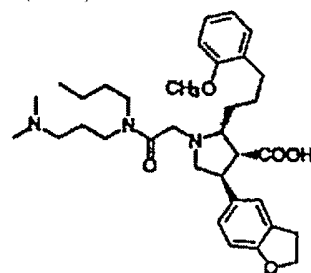
(1638)



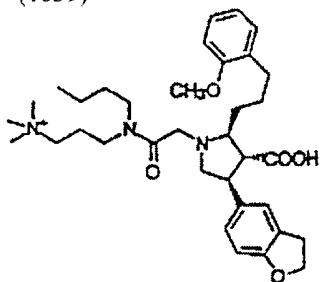
(1639)



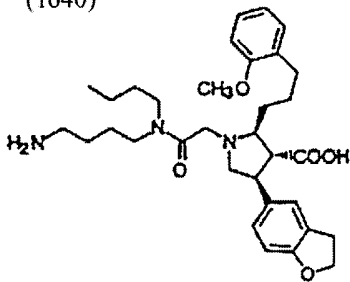
(1640)



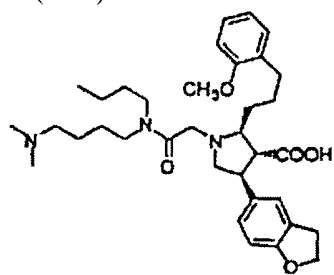
(1641)



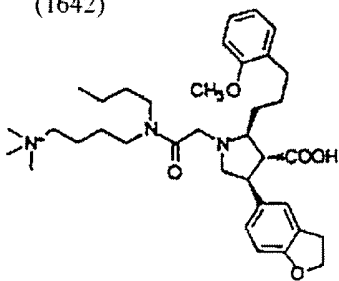
(1642)



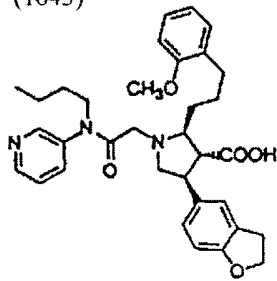
(1643)



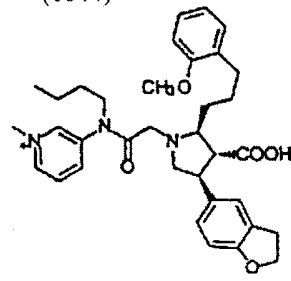
(1644)



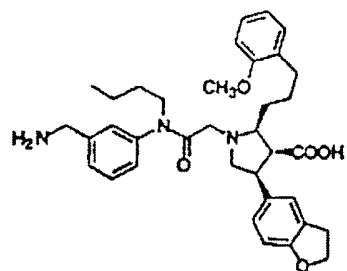
(1645)



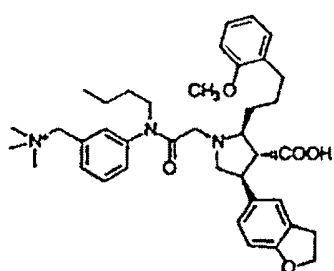
(1646)



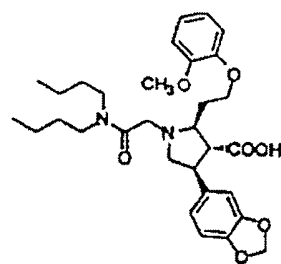
(1647)



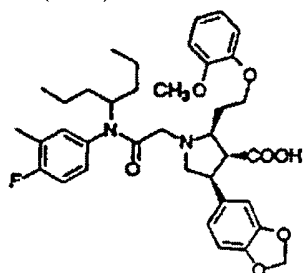
(1648)



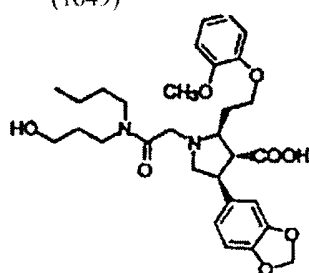
(1649)



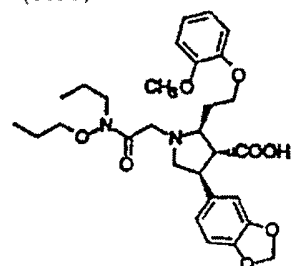
(1650)



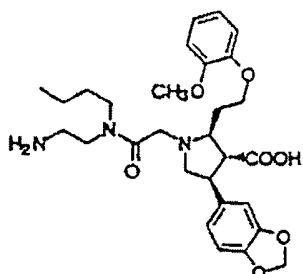
(1651)



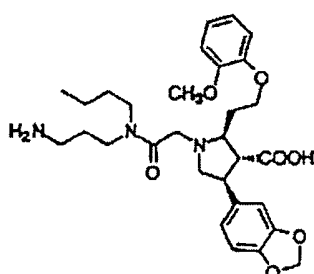
(1652)



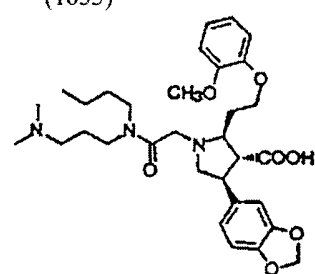
(1653)



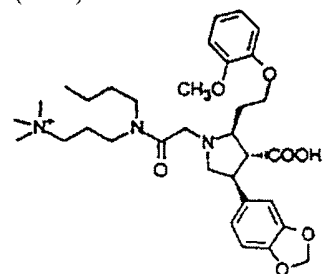
(1654)



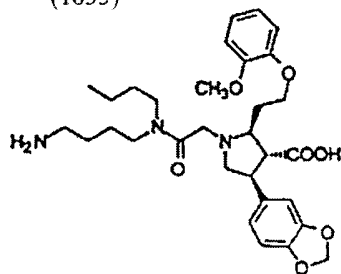
(1655)



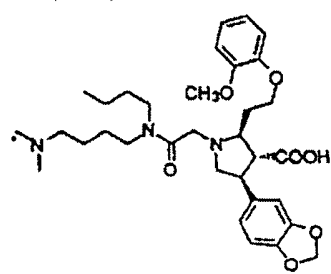
(1656)



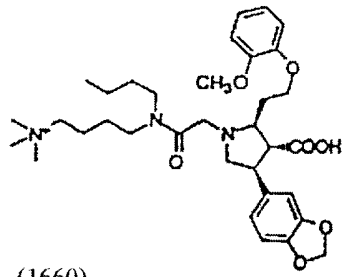
(1657)



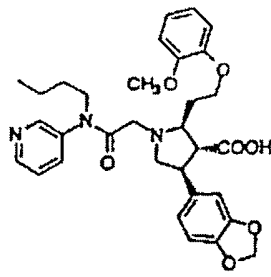
(1658)



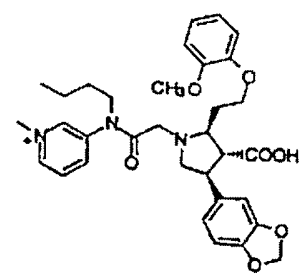
(1659)



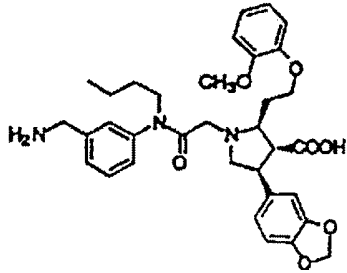
(1660)



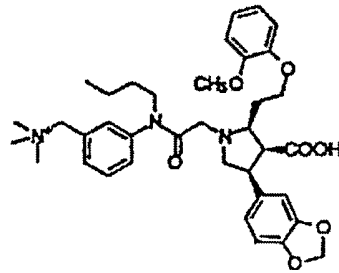
(1661)



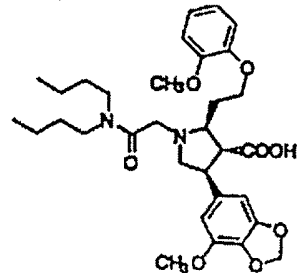
(1662)



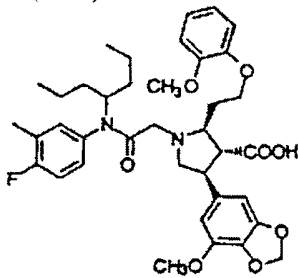
(1663)



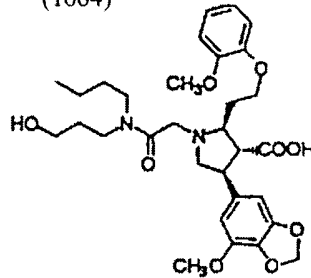
(1664)



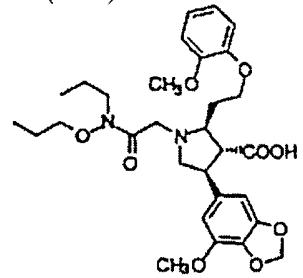
(1665)



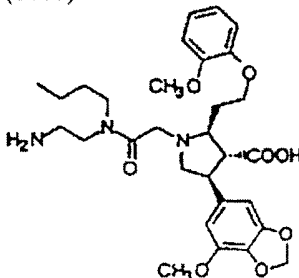
(1666)



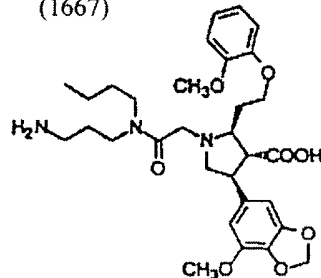
(1667)



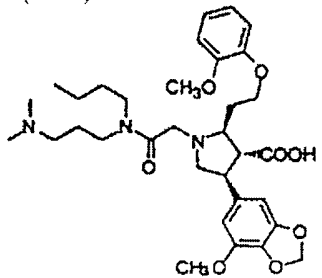
(1668)



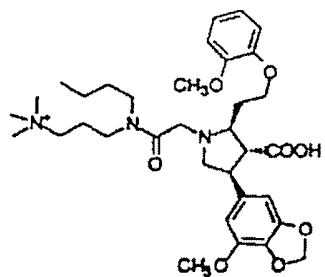
(1669)



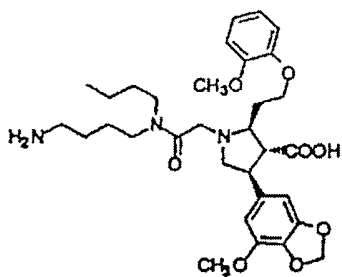
(1670)



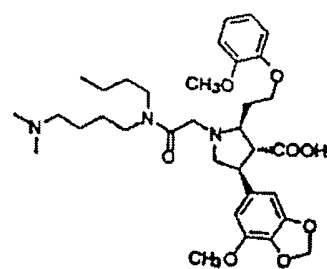
(1671)



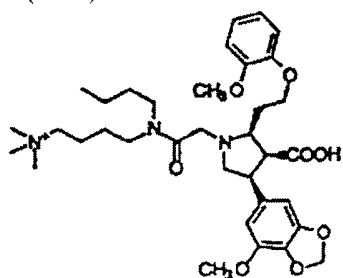
(1672)



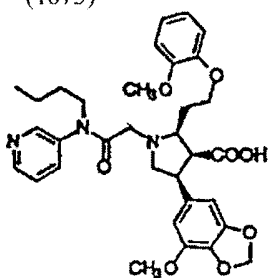
(1673)



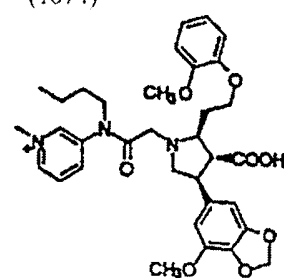
(1674)



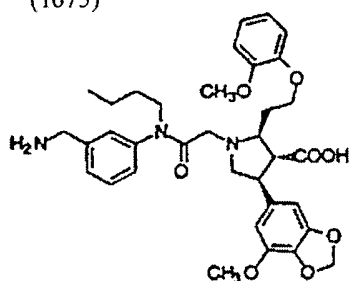
(1675)



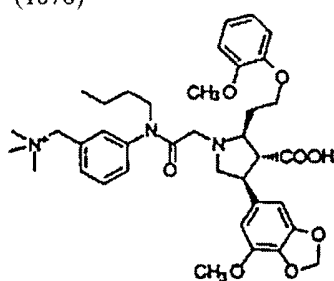
(1676)



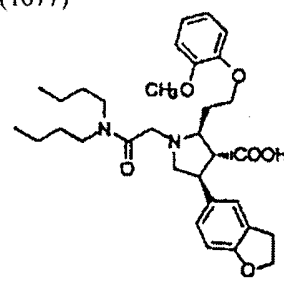
(1677)



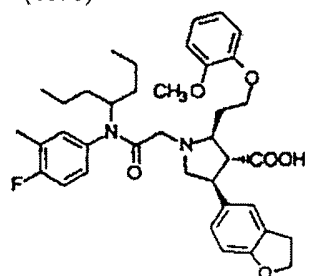
(1678)



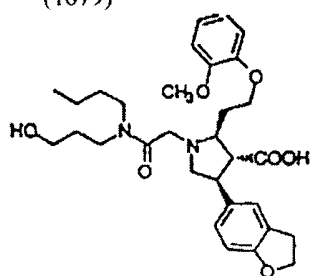
(1679)



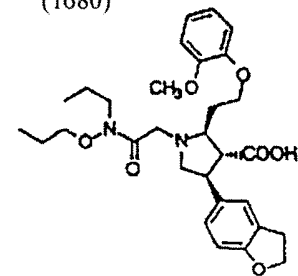
(1680)



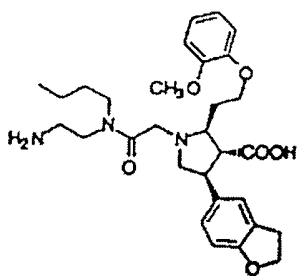
(1681)



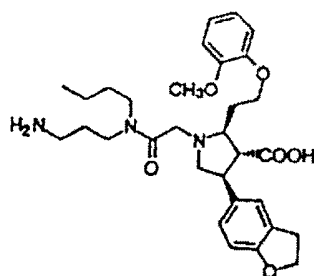
(1682)



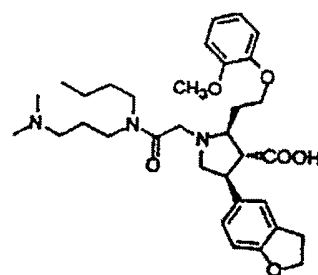
(1683)



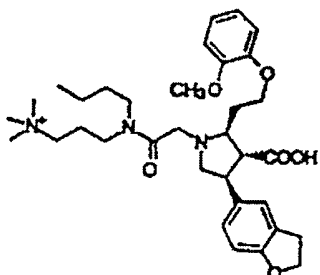
(1684)



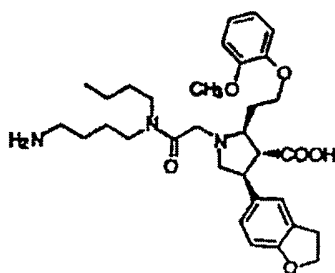
(1685)



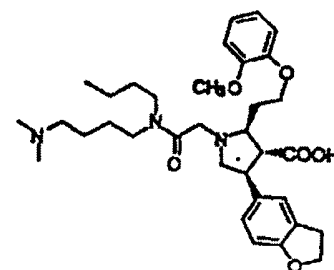
(1686)



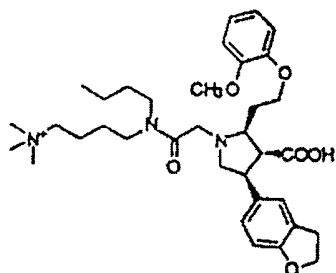
(1687)



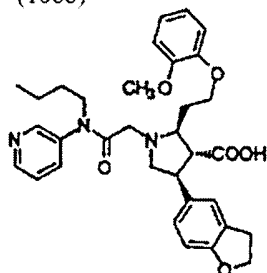
(1688)



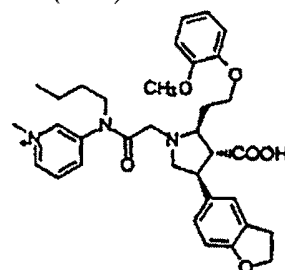
(1689)



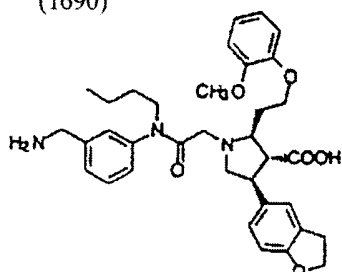
(1690)



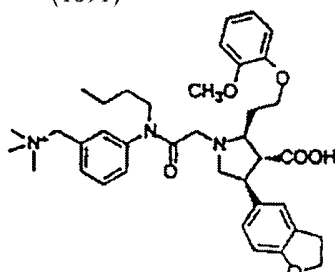
(1691)



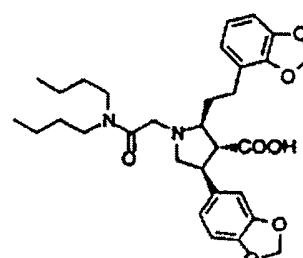
(1692)



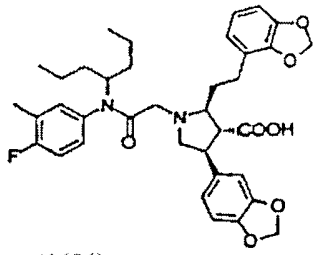
(1693)



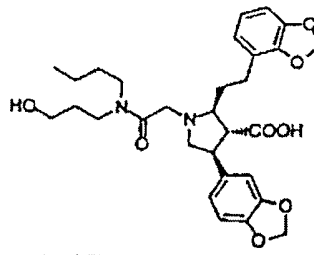
(1694)



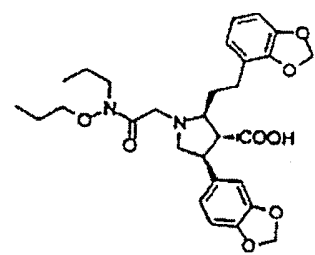
(1695)



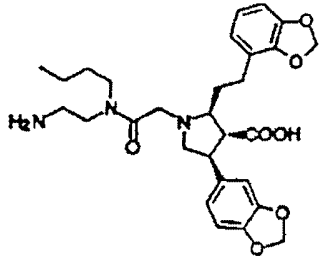
(1696)



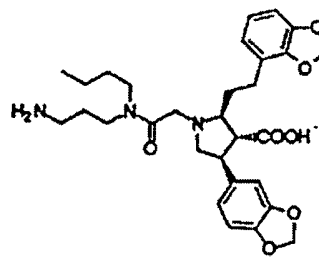
(1697)



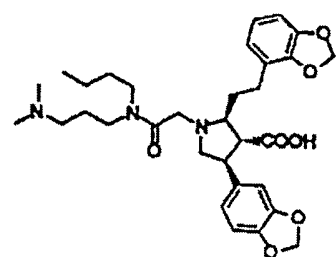
(1698)



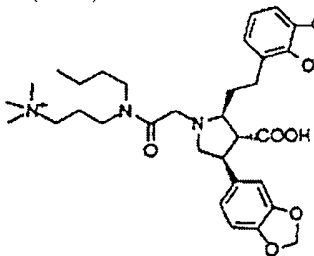
(1699)



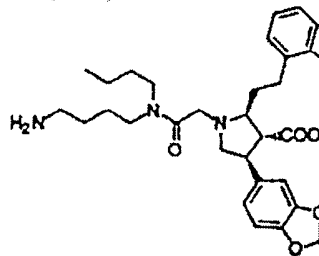
(1700)



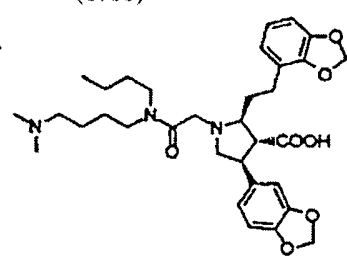
(1701)



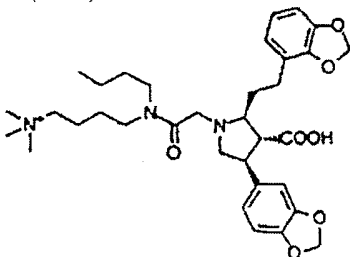
(1702)



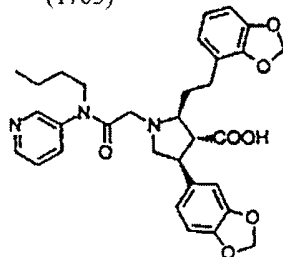
(1703)



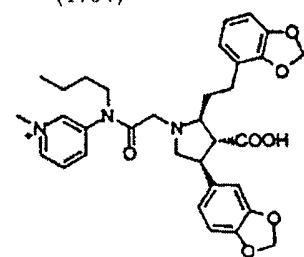
(1704)



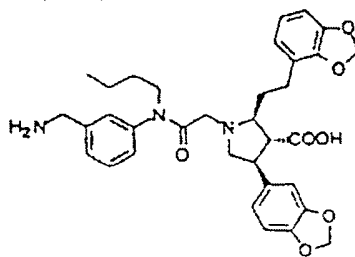
(1705)



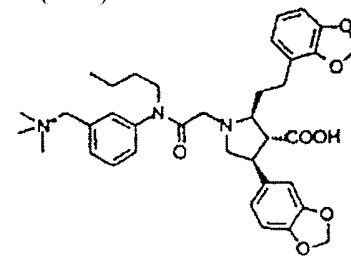
(1706)



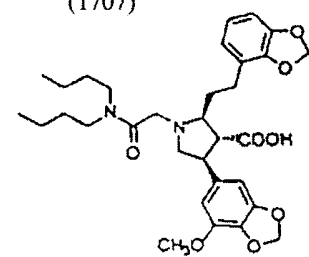
(1707)



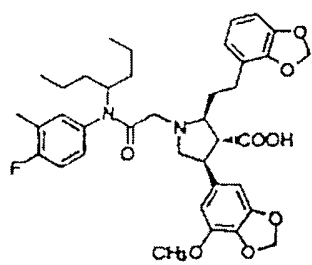
(1708)



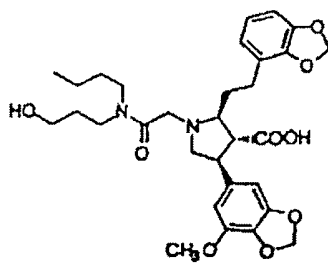
(1709)



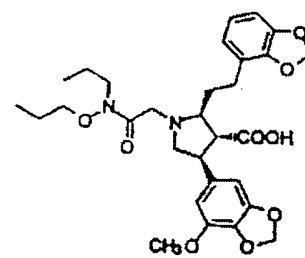
(1710)



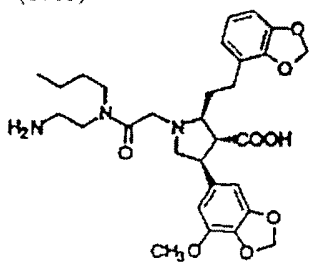
(1711)



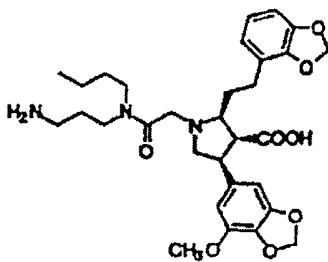
(1712)



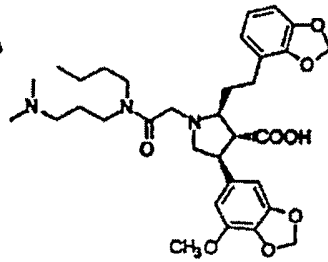
(1713)



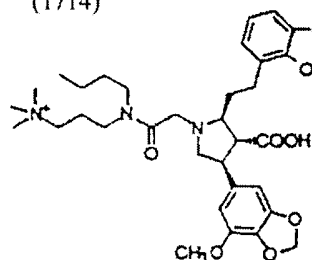
(1714)



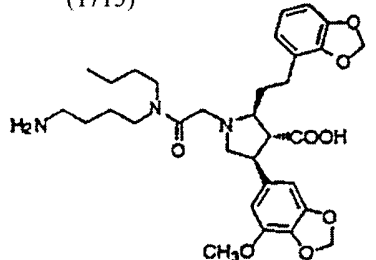
(1715)



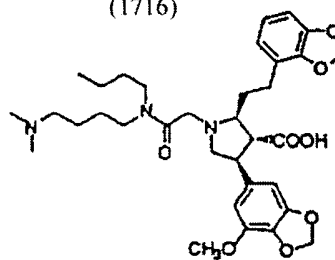
(1716)



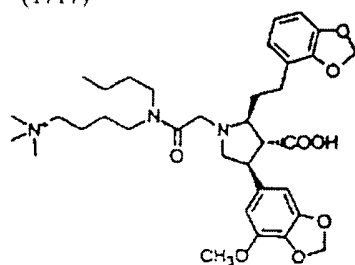
(1717)



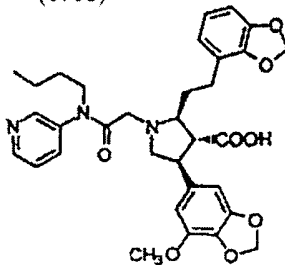
(1718)



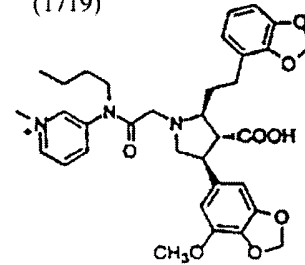
(1719)



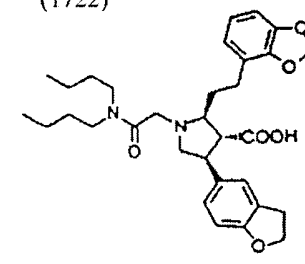
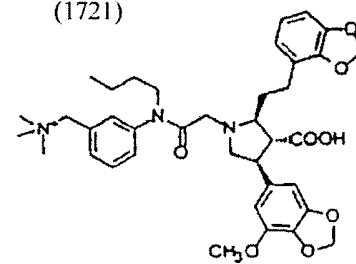
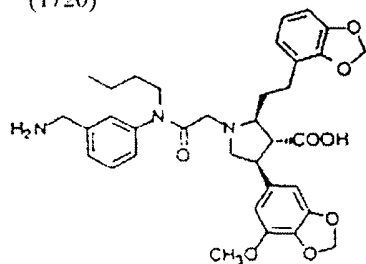
(1720)



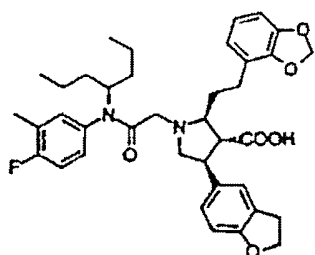
(1721)



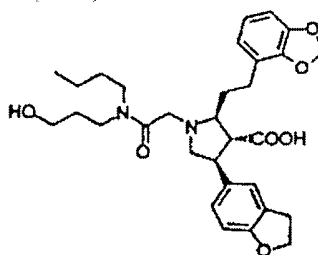
(1722)



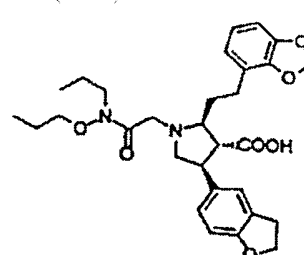
(1723)



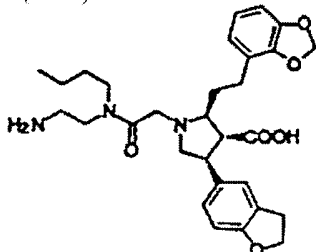
(1724)



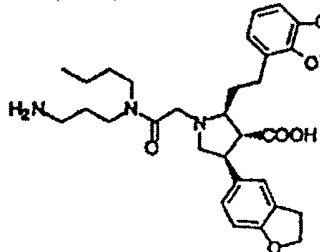
(1725)



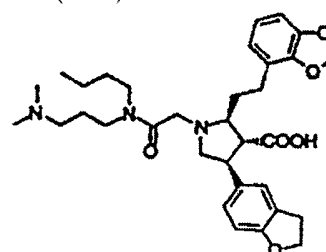
(1726)



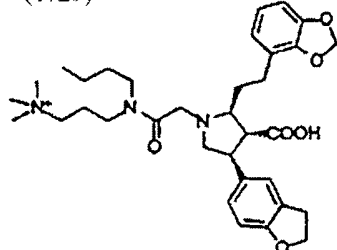
(1727)



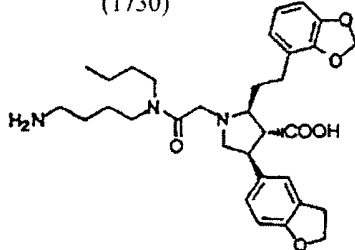
(1728)



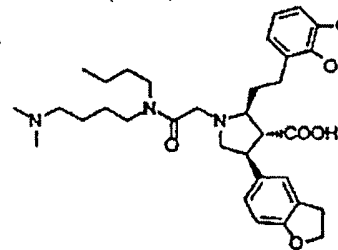
(1729)



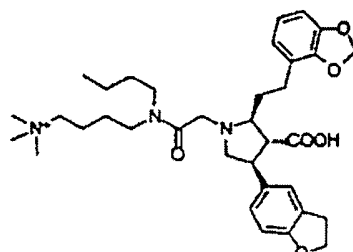
(1730)



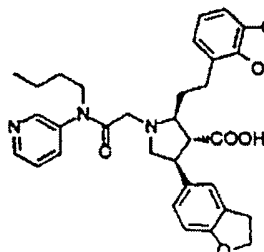
(1731)



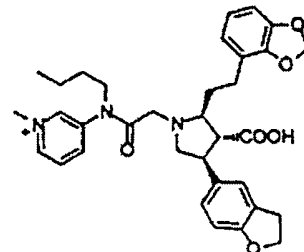
(1732)



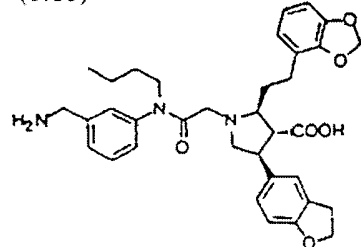
(1733)



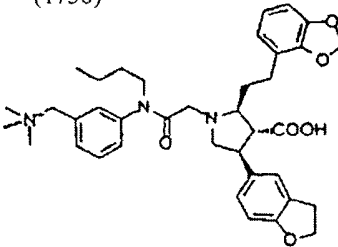
(1734)



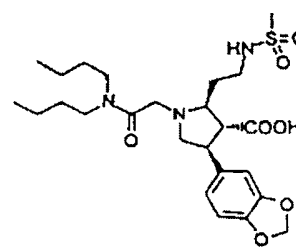
(1735)



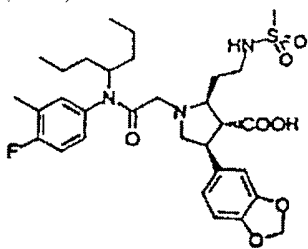
(1736)



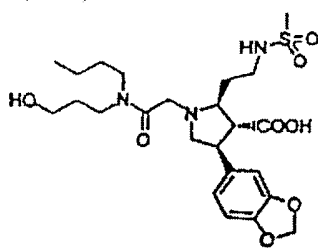
(1737)



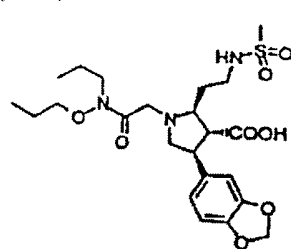
(1738)



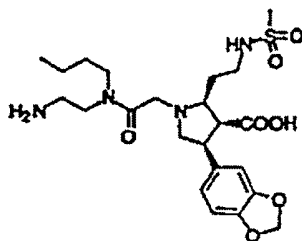
(1739)



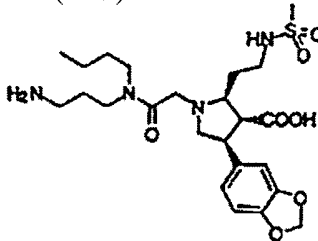
(1740)



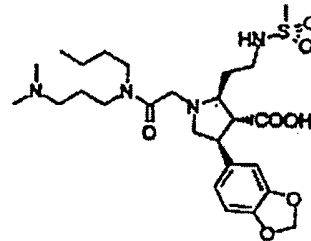
(1741)



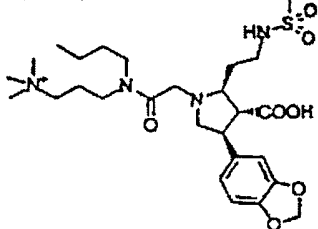
(1742)



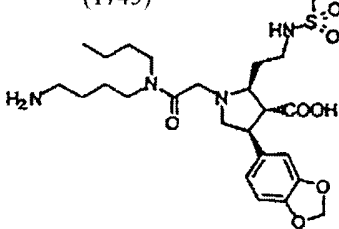
(1743)



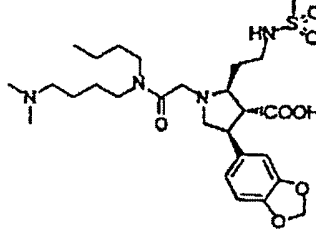
(1744)



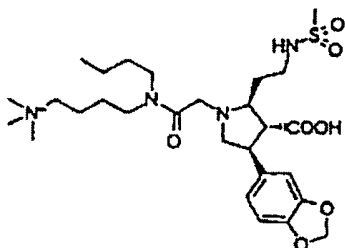
(1745)



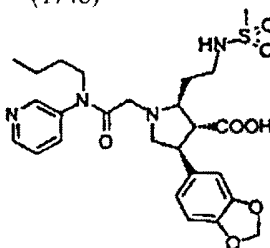
(1746)



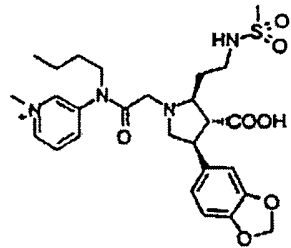
(1747)



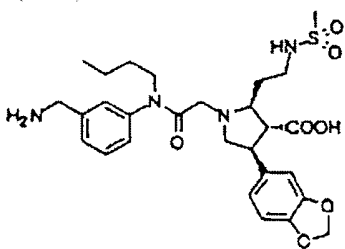
(1748)



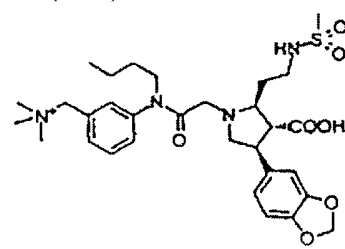
(1749)



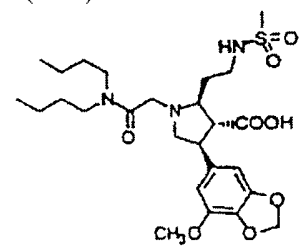
(1750)



(1751)



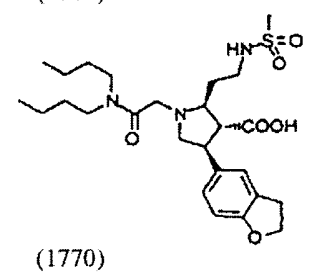
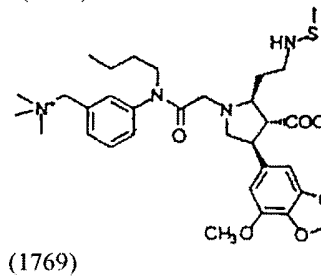
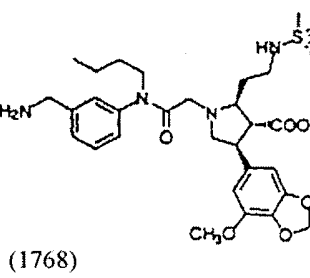
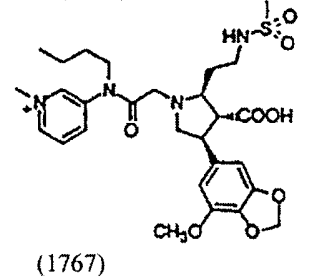
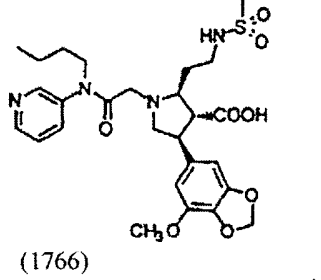
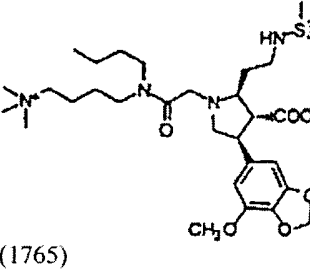
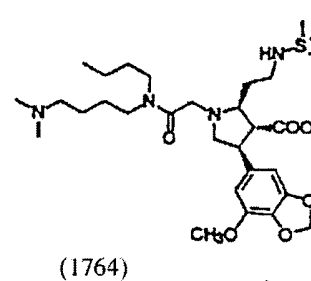
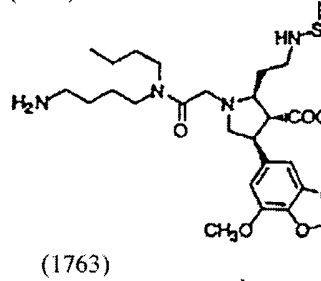
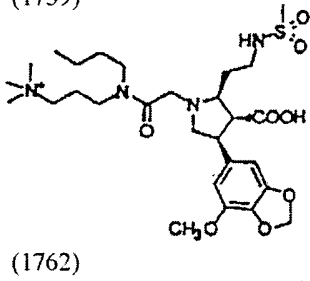
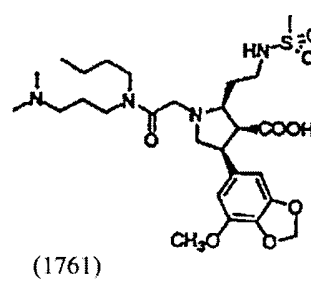
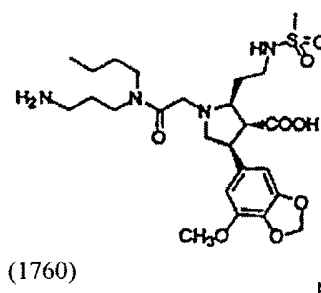
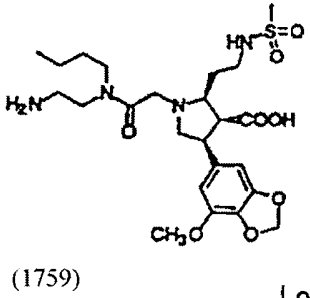
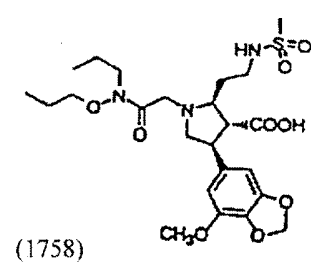
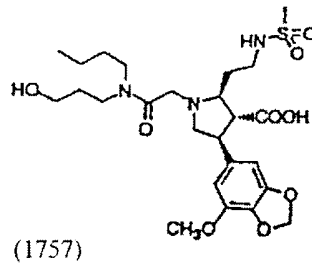
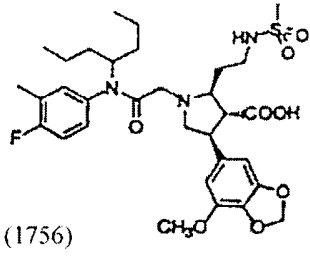
(1752)

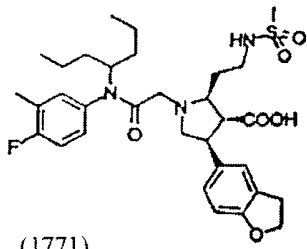


(1753)

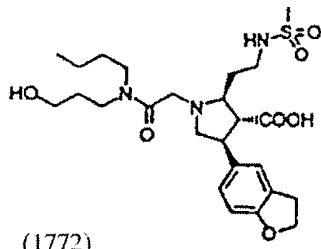
(1754)

(1755)

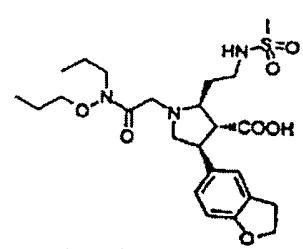




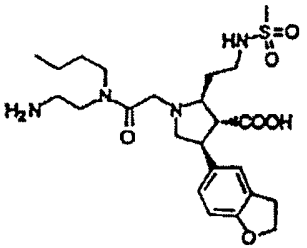
(1771)



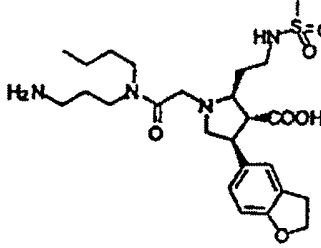
(1772)



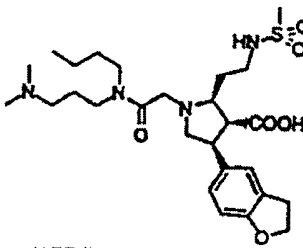
(1773)



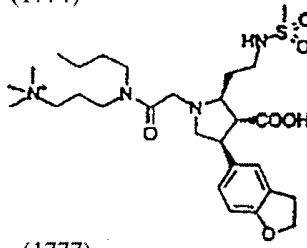
(1774)



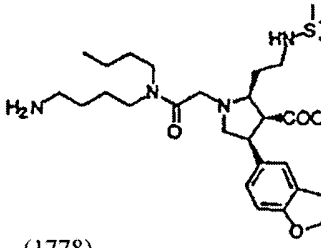
(1775)



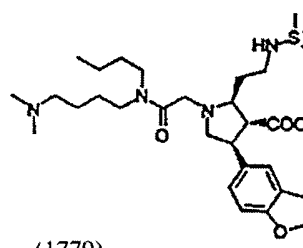
(1776)



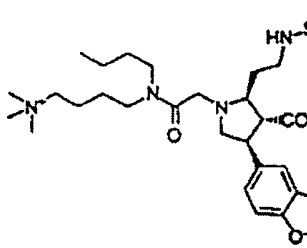
(1777)



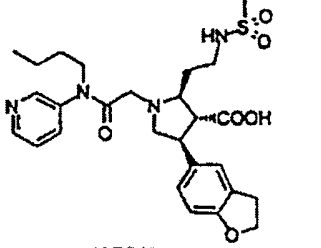
(1778)



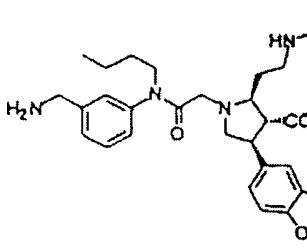
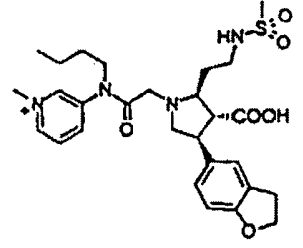
(1779)



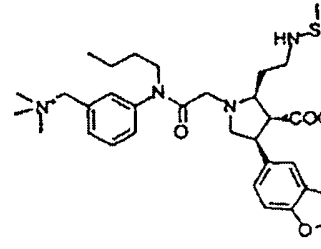
(1780)



(1781)



(1780)



(1781)



Jako potvrzení, že sloučeniny podle vynálezu působí skrze vazbu na receptory endothelinu, byla hodnocena schopnost sloučenin vytěšňovat endothelin z jeho receptoru.

5 Vazebný test

ET_A receptor

Příprava membrán z buněk MMQ:

10

Buňky MMQ [buněčná linie MacLeod/MacQueen/Login (buňky krysí hypofýzy vylučují prolaktin)] ze 150 ml kultivačních baněk byly shromážděny odstředěním (1000xg po dobu 10 min) a pak homogenizovány v 25 ml 10 mM HEPES (pH 7,4) s obsahem 0,25 M sacharózy a inhibitorů proteázy [3 mM EDTA, 0,1 mM PMSF a 5 µg/ml Pepstatin A] s použitím mikroultrasvukového rozrušovače buněk (Kontes). Směs byla odstředována při 1000xg po dobu 10 min. Byl shromážděn supernatant a odstředován při 60,000xg po dobu 60 min. Sraženina byla resuspendována v 20 mM Tris, pH 7,4, s obsahem výše uvedených inhibitorů proteázy a znovu odstředěna. Konečná peleta byla resuspendována v 20 mM Tris, pH 7,4, s obsahem inhibitorů proteázy a do použití uchovávána při -80 °C. Pomocí testu vazby barviv proteiny Bio-Rad byl stanoven obsah proteinů.

15

20

Vazba [¹²⁵I]ET-1 na membrány:

25

Vazebné testy byly prováděny v 96-jamkových mikrotitračních plotnách, předem ošetřených 0,1% BSA. Membrány připravené z buněk byly ~ 100 násobně zředěny v pufru B (20 mM Tris, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, pH 7,4, s, 0,2% BSA, 0,1 mM PMSF, 5 µg/ml Pepstatin A, 0,025% bacitracin a 3 mM EDTA) na konečnou koncentraci 0,2 mg/ml proteinu. V kompetičních studiích byly membrány (0,02 mg) inkubovány s 0,1 nM [¹²⁵I]ET-1 v pufru B (konečný objem: 0,2 ml) v přítomnosti zvyšujících se koncentrací neznačeného ET-1 nebo testované sloučeniny po dobu 4 h při 25 °C. Po inkubaci byly nenavázané ligandy odděleny od navázaných metodou vakuové filtrace s použitím proužků filtru ze skleněných vláken ve sběrném zařízení PHD (Cambridge Technology, Inc., MA), načež byly proužky filtru promyty třikrát solankou (1 ml). Nespecifická vazba byla stanovena v přítomnosti 1 µM ET-1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 4. Je uvedeno procento inhibice při koncentraci 1 mM. Výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu se vážou na receptor endothelinu.

30

35

Tabulka 4
Vazebné údaje

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM	Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
1D	96,4	34	95,5
2	58,4	35	91,8
3	42,2	36	94,5
4	78,2	37	47,9
5	95,1	38	100,0
6B	34,9	39	83,6
7	63,4	40	94,8
8	53,7	41	89,9
9	69,2	42	95,2
10	66,1	43	99,2
14	86,6	44	91,3
15	84,8	45	85,4
16	96,0	46	90,4
17	73,9	47	95,1
18	97,3	48	96,3
19	90,3	52	84,0
20	80,9	54	64,6
21	56,3	55	50,5
22	86,3	56	34,3
23	85,9	57	93,2
26	83,0	58	81,9
27	61,2	59	70,8
28	63,8	60	42,8
29	85,3	61C	90,6
30	80,0	62	94,1
31B	93,6	63	92,0

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM	Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
64	95,0	98	86,8
65	82,8	99	92,1
66	87,7	100	76,8
67	96,3	101	89,2
68	84,6	102	75,2
69D	37,4	103	69,0
70	62,7	104	98,0
71	81,4	105	98,6
72C	80,7	106	90,0
73C	96,3	107	97,2
74	95,6	109	96,8
75C	95,3	110	94,4
76	93,1	111	101,8
79	100,4	112	94,9
80	89,4	113	94,3
82	90,3	114	86,2
83	85,0	115	88,4
84	65,3	116	79,3
86	52,6	117	95,2
87	62,4	118	93,2
88	84,3	119	86,6
89	84,6	120	99,5
91C	91,6	121	98,6
92C	107,4	122	95,3
93C	59,2	125	97,2
95D	82,1	126	91,7
96	86,1	127	91,4
97	89,0	128	95,4

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM	Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
123	89,7	156	92,6
124	91,0	157	83,8
129	100,1	158	91,8
130	91,0	159	36,2
131	89,5	160B	80,3
132	90,0	161	93,6
133	88,6	162B	91,5
134	92,2	163	90,6
135B	77,7	164	98,6
136	79,4	165	54,1
138	83,0	166	91,6
139	98,6	167	94,4
140	106,3	291	100,0
141	92,8	293	89,8
142B	78,7	294	77,7
143	20,6	295	93,0
144	78,2	296	87,1
145	32,4	297	84,4
146	25,0	298	93,3
147	73,0	299	90,4
148	94,7	300	96,1
149	84,6	301	96,7
150	93,6	302	86,6
151	80,5	303	87,2
152	86,9	304	89,7
153	97,1	305	87,4
154	80,2	306	93,3
155	92,7	307	92,2

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM	Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
308	93,0	351	99,0
309	80,7	352	96,2
310	87,1	353	73,7
311	92,3	354	79,3
312	88,2	355	100
313	96,3	356	93,5
314	86,0	357	96,3
315	82,7	358	62,7
316	74,0	359	94,7
317	68,5	360	93,7
318	79,0	361	92,8
319	79,0	362	94,1
320	82,2	363	82,3
322	95,6	365	59,2
323	91,3	366	91,5
324	95,0	367	71,0
334	88,0	368	94,6
335	84,1	370	84,3
340	94,0	371	97,2
341	87,4	372	91,6
342	89,9	373	92,9
343	98,7	374	91,4
344	95,6	375	97,8
345	86,6	376	90,2
346	88,9	377	85,6
348	91,3	378	91,1
349	73,0	379	90,7
350	92,1	380	99,0

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM	Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
381	95,7	408	100
382	96,8	409	89,4
383	91,4	410	91,4
384	79,4	411	93,5
385	86,2	412	86,4
386	47,8	413	99,5
387	98,7	414	91,4
388	69,2	415	87,3
389	100	416	86,4
390	98,2	417	98,7
391	45,6	418	100
392	93,7	420	100
393	100	421	100
394	97,8	422	96,6
395	79,8	423	89,1
396	98,7	424	85,8
397	100	425	90,8
398	90,0	426	97,2
399	59,9	427	100
400	93,0	428	100
401	96,5	429	100
402	80,5	430	94,1
403	96,1	431	99,1
404	95,4	432	95,5
405	86,4	433	99,6
406	94,5	434	100
407	100	435	97,8

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM	Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
436	100	459	97,4
437	100	460	91,6
438	94,3	461	99,6
439	94,3	462	98,3
440	100	463	96,1
441	98,3	464	97,1
442	100	465	95,1
443	100	466	94,2
444	100	467	93,6
445	98,1	468	88,7
446	97,8	469	98,7
447	96,9	470	100
448	97,4	471	100
449	100,0	475	91,6
450	99,7	476	82,3
451	100	477	80,1
452	100	479	96,5
453	94,4	495	95,9
454	96,8	496	92,7
455	99,1	497	83,7
456	95,3	498	81,6
457	88,9	499	68,5
458	93,4	500	55,7

Příklad	% Inhibice ETA při 1 mM
502	95,7
503	97,0
504	97,1
505	95,8
506	99,7
507	99,3
508	97,6
509	100
510	100
511	99,2
512	98,9
513	98,0
514	100
515	99,1
516	99,7
517	94,1
518	96,3
519	99,1
520	97,4
521	100
523	99,0
524	99,2
525	100
526	100
527	96,6
528	98,3
529	98,1
531	99,8
532	100
533	97,9

Jako další důkaz účinnosti popisovaných sloučenin jako funkčních antagonistů endothelinu byla zjišťována schopnost popisovaných sloučenin inhibovat hydrolýzu fosfatidylinositolu vyvolanou ET-1.

5 Stanovení hydrolýzy fosfatidylinositolu (PI)

Buňky MMQ (0,4 x 10⁶ buněk/ml) byly značeny po dobu 16 h pomocí 10 μCi/ml [³H]myo-
 inositolu v RPMI. Buňky byly promyty PBS, pak inkubovány po dobu 60 min s pufrům A, obsa-
 hujícím inhibitory proteázy a 10 mM LiCl. Poté byly buňky inkubovány po dobu 5 s testovanými
 10 sloučeninami a pak uvedeny do styku s 1 nM ET-1. Působení ET-1 bylo ukončeno přidavkem
 1,5 ml směsi 1:2 (v/v) chloroform-methanol. Po přidavku chloroformu a vody byly extrahovány
 celkové inositolfosfáty a poskytly konečný poměr 1:1:0,9 (v/v/v) směsi chloroform-methanol-
 voda, jak je popsáno v Berridge (Biochem. J. 206 (587-595 (1982))). Vrchní vodná fáze (1 ml)
 byla uschována a malý podíl (100 μl) byl podroben sčítání. Zbytek vodného vzorku byl analyzo-
 15 ván vsázkovou chromatografií s použitím aniontovýmenné pryskyřice AG1-X8 (Bio-Rad). IC₅₀
 je koncentrace testované sloučeniny nutná k inhibici zvýšení přeměny PI o 50 %, vyvolaného
 působením ET. Výsledky této studie jasně potvrzují, že sloučeniny působí jako funkční antago-
 nisté ET.

20

Tabulka 5
 Hydrolýza fosfatidylinositolu

Příklad	IC ₅₀ mM
1D	0,025
14	0,017
15	0,010
16	0,009
18	0,009
19	0,024
30	0,001
31B	0,002
43	0,0001
46	0,002
47	0,0005
48	0,0004
291	0,0098
300	0,0012
534	0,05

Tabulka 6

25 Buňky MMQ, prasečí cerebelární tkáň (o níž je známo, že obsahuje receptory ET_B) a vaječní-
 kové buňky křečka (CHO), trvale transfikované lidským receptorem ETA nebo ETB, byly s pou-
 žitím ultrazvukového rozrušovače buněk homogenizovány v 25 ml 10 mM Hepes (pH 7,4)
 s obsahem 0,25 M sacharózy a inhibitoru proteázy [50 mM EDTA, 0,1 mM PMSF, 5 μg/ml
 30 Pepstatin A a 0,025 % bacitracin]. Směs byla odstředována při 1000xg po dobu 10 min. Byl
 odebrán supernatant a odstředován při 60 000xg po dobu 60 min. Sraženina byla resuspendována
 ve 20 mM Tris, pH 7,4, s obsahem inhibitoru proteázy, a znovu odstředěna. Konečná membráno-

vá peleta byla resuspendována ve 20 mM Tris, pH 7,4, s obsahem inhibitorů proteázy a do použití uchovávána ve 20 mM Tris, pH 7,4, s obsahem inhibitorů proteázy a do použití uchovávána při $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Obsah proteinů byl stanoven s použitím testu vazby barviv proteinu Bio-Rad.

- 5 Testy vazby byly prováděny v 96-jamkových mikrotitračních plotnách, předem ošetřených 0,1% BSA. Membrány připravené z buněk byly zředěny ~ 100 násobně v pufru B (20 mM, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, pH 7,4, s obsahem 0,2 % BSA, 0,1 mM PMSF, 5 µg/ml Pepstatin A, 0,025% bacitracin a 50 mM EDTA) na konečnou koncentraci 0,1 mg/ml proteinu. V kompetičních vazebných studiích byly membrány (0,02 mg) inkubovány po dobu 3 h při 25 °C s 0,1 nM [125I]ET-1 (při testu na ETA v MMQ nebo CHO buňkách transfikovaných receptorem ET_A) nebo [125I]ET-3 (při testu na ETB v prasečích cerebelárních nebo CHO buňkách transfikovaných lidských receptorech ET_B) v pufru B (konečný objem: 0,2 ml) v přítomnosti zvyšujících se koncentrací testované sloučeniny. Po inkubaci byly odděleny nenavázané ligandy od navázaných metodou vakuové filtrace se použitím proužků filtru ze skleněných vláken ve sběrném zařízení PHD (Cambridge Technology, Inc., MA), načež byly proužky filtru promyty třikrát solankou (1 ml). Nеспецифická vazba byla stanovena v přítomnosti 1 µM ET-1. Hodnoty IC₅₀ se počítají s použitím průměru alespoň dvou samostatných stanovení. Výsledky dokládají selektivitu sloučenin podle vynálezu při vazbě na receptory endothelinu.

20

Tabulka 6

Příklad č.	mET-A (%I @ 1µM)	mET-A IC ₅₀ (nM)	pET-B IC ₅₀ (nM)	Selektivita (poměr mA/pB)	hET-A IC ₅₀ (nM)	hET-B IC ₅₀ (nM)	Selektivita (poměr hA/hB)
502	95,7	3,0	71,000	23,000			
503	97,0	1,4	50,000	35,000	0,92	52,000	56,000
504	97,1	3,1	>100,000	>32,000	4,6	>100,000	>21,000
505	95,8	2,0	60,000	30,000	5,7	68,000	12,000
506	99,7	3,2	>100,000	>31,000	3,0	61,000	20,000
507	99,3	3,0	>100,000	>33,000	1,63	>100,000	>60,000
508	97,6	1,9	45,000	23,000	2,1	51,000	24,000
509	100	0,56	30,000	53,000	0,51	23,000	45,000
510	100	0,50	35,000	68,000	1,0	11,000	11,000
511	99,2	0,81	N.D.	–	0,60	15,000	25,000
512	98,9	0,42	>80,000	>190,000	0,58	60,000	>102,000
513	98,0	0,30	8,800	29,000	0,36	14,000	37,000
514	100	1,0	26,000	26,000	0,36	9,800	29,000
515	99,1	1,6	>62,000	>37,000	6,7	>100,000	>15,000

516	99,7	0,71	29,000	40,000	1,8	37,000	21,000
517	54,1	1,0	30,000	30,000	0,43	12,000	29,000
518	96,3	1,3	85,000	63,000	0,31	38,000	124,000
519	99,1	0,38	14,000	36,000	0,23	19,000	83,000
520	97,4	0,20	28,000	130,000			
521	100	0,67	37,000	54,000			
523	99,0	0,42	360	880	0,33	290	880
524	99,2	0,79	1,700	2,100	0,82	890	1,100
525	100	8,2	569	70			
526	100	42	–	–	17	7,400	440
527	69,6	7,9	10,000	1,300			
528	98,3	11	43,000	3,800			
529	98,1	3,6	6,300	1,700			
531	99,8	1,2	–	–	0,71	870	1,200
532	100	5,1	3,200	630			
533	97,9	76	7,900	100	40	22,000	560
534		0,12	0,36	3,0	0,08	0,28	3,5

Stanovení vazby plazmových proteinů

- 5 Zásobní roztok testované sloučeniny v 50% ethanolu (2 mg/ml) byl 10X naředěn do PBS. Vzorek 0,4 ml tohoto sekundárního zásobního roztoku byl přidán k 3,6 ml čerstvé plazmy a inkubován při teplotě místnosti po dobu 1 h. Vzorek 1 ml této inkubační směsi byl přenesen do ultrafiltrační zkumavky Centrifree. Vzorek byl přibližně 2 min odstředován v odstředivce s pevnými úchyty a filtrát byl kanalizován. Vzorek byl odštědován ještě dalších 15 až 30 min. Vzorek 100 µl ultra-
- 10 filtrátu byl přenesen do mikronádobky HPLC s obsahem 150 ml mobilní fáze HPLC a důkladně promíchán. Byl nastříknut vzorek 50 µl a analýzou HPLC a důkladně promíchán. Byl nastříknut vzorek 50 µl a analýzou HPLC v porovnání se standardním vzorkem, připraveným identicky v nepřítomnosti plazmy byla stanovena koncentrace léčiva v ultrafiltrátu. Koncentrace v ultra-
- 15 filtrátu se počítají z kalibrační křivky. Vazba proteinu se počítá podle rovnice:

$$\% \text{PB} = [1 - (\text{Cu}/\text{Ci})] * 100\%$$

kde Cu je koncentrace v ultrafiltrátu a Ci je počáteční koncentrace v plazmě.

Výsledky

Příklad # 43 > 99,5 %

5 Příklad # 532 96,8%

Příklad # 533 82,6%

10 Schopnost sloučenin podle vynálezu snižovat krevní tlak může být demonstrována metodami popsanými v Matsumur, et al., Eur. J. Pharmacol. 185 103 (1990) a Takata, et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10 131 (1983).

15 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit městnavé selhání srdce může být demonstrována metodou popsanou v Margulies, et al., Circulation 82 2226 (1990).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit myokardiální ischemii může být demonstrována metodou popsanou v Watanabe, et al., Nature 344 114 (1990).

20 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit koronární anginu může být demonstrována metodou popsanou v Heistad, et al., Circ. Res. 54 711 (1984).

25 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit cerebrální vasospasmus může být demonstrována metodami popsanými v Nakagomi, et al., J. Neurosurg. 66 915 (1987) nebo Matsumura, et al., Life Sci. 49, 841–848 (1991).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit cerebrální ischemii může být demonstrována metodou popsanou v Hara et al., European, J.Pharmacol. 197, 75–82, (1991).

30 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit akutní selhání ledvin může být demonstrována metodou popsanou v Kon, t al., J. Clin. Invest. 83 1762 (1989).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit chronické selhání ledvin může být demonstrována metodou popsanou v Benigni, et al. Kidney, Int. 44 440–444 (1993).

35 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit žaludeční vředy může být demonstrována metodou popsanou v Wallace, et al., Am. J. Physiol. 256 G661 (1989).

40 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit nefrotoxicitu vyvolanou cyklosporinem může být demonstrována metodou popsanou v Kon, et al., Kidnes Int. 37 1487 (1990).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit endotoxiny vyvolanou toxicitu (šok) může být demonstrována metodou popsanou v Takahashi, et al., Clinical Sci. 79 619 (1990).

45 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit astma může být demonstrována metodou popsanou v Potvin a Varma, Can. J. Physiol. and Pharmacol. 67 1213 (1989).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit transplantací vyvolanou aterosklerózu může být demonstrována metodou popsanou v Foegh, et al, Atherosclerosis 78 229-236 (1989).

50 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit aterosklerózu může být demonstrována metodou popsanou v Bobik, et al., Am. J. Physiol. 258 C 408 (1990) a Chobanian, et al., Hypertension 15 327 (1990).

55 Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit lipoproteinové poruchy související s LPL může být demonstrována metodou popsanou v Ishida, et al., Biochem. Pharmacol. 44, 1431–1436 (1992).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit proliferativní onemocnění může být demonstrována metodou popsanou v Bunchman Et and CA Broockshire, Transplantation Proceed. 23 967–968 (1991); Yamagishi, et al., Biochem, Biophys. Res. Comm. 191 840–846 (1993); a Shichiri, et al., J. Clin Invest. 87 1867–1871 (1991). Proliferativní onemocnění zahrnují proliferaci hladkého svalstva, systemickou sklerózu, cirrhosu jater, syndrom respirační tísně u dospělých, idiopatickou kardiomyopatii, lupus erythematosus, diabetickou retinopatii nebo jiné retinopatie, psoriasis, skleroderma, prostetickou hyperplasii, kardiakální hyperplasii, restenózu po poškození tepen nebo jinou patologickou stenózu cév.

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit akutní nebo chronickou pulmonální hypertenzi může být demonstrována metodou popsanou v Bonvallet et al., Am. J. Physiol. 266 H1327 (1994). Pulmonální hypertenze může být spojena s městnavým selháním srdce, stenózou mitrální chlopně, emfysemem, fibrózou plic, chronickým obstrukčním onemocněním plic (COPD), syndromem akutní respirační tísně (ARDS), výškovou chorobou, chemickou expozicí nebo může být idiopatická.

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit shlukování destiček a trombózu může být demonstrována metodou popsanou v McMurdo et al. Eu. J. Pharmacol. 259 51 (1994).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit rakovinu může být demonstrována metodou popsanou v Schichiri, et al., J. Clin, Invest. 87 1867 (1991).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit kardiotoxicitu zprostředkovanou IL–2 (a jinými cytokiny) a poruchy propustnosti cév může být demonstrována metodou popsanou v Klemm et al., proc. Natl Acad. Sci. 92 2691 (1995).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit nocicepci může být demonstrována metodou popsanou v Yamamoto et al., J. Pharmacol. Exp. Therap. 271 156 (1994).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit kolitidu může být demonstrována metodou popsanou v Hogaboam et al. (EUR. J. Pharmacol. 1996, 309, 261–269).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit ischemicko–reperfuzní poškození při transplantaci ledvin může být demonstrována metodou popsanou v Aktan et al. (Transplant Int 1996, 9, 201–207).

Schopnost sloučenin podle vynálezu léčit anginu, pulmonální hypertenzi, Raynaudovu chorobu a migrénu může být demonstrována metodou popsanou v Ferro a Webb (Drugs 1996, 51, 12–27).

Sloučeniny podle vynálezu mohou být používány ve formě solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Tyto soli zahrnují, ale neomezují se na acetáty, adipáty, algináty, citráty, aspartáty, benzoáty, benzensulfonáty, bisulfáty, butyráty, kamforáty, kamforsulfonáty, diglukonáty, cyklopentanpropionáty, dodecylsulfáty, ethansulfonáty, glukohheptanoáty, glycerofosfáty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, fumaráty, hydrochloridy, hydrochromidy, hydrojodidy, 2–hydroxy–ethansulfonáty, laktáty, maleáty, methansulfonáty, nikotináty, 2–naftalensulfonáty, oxaláty, pamoáty, pektináty, persulfáty, 3–fenylpropionáty, pikráty, pivaláty, propionáty, sukcináty, tartráty, thiokyanáty, p–toluensulfonáty a undekanoáty. Skupiny obsahující bazický dusík mohou být dále kvarternizovány pomocí činidel, jako jsou nižší alkyhalogenidy, jako je methyl–, ethyl–, propyl– a butylchlorid, –bromid a –jodid; dialkylsulfáty, jako je dimethyl–, diethyl–, dibutyl– a diamylsulfát, halogenidy s dlouhým řetězcem, jako je decyl–, lauryl–, myristyl– a stearylchlorid, –bromid a –jodid, aralkylhalogenidy, jako je benzyl– a fenethylbromid a jiné. Získávají se tak produkty rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo oleji.

Příklady kyselin, které mohou být použity k vytváření farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, zahrnují anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina fosforečná, a organické kyseliny, jako je kyselina šťavelová, maleinová, jantarová a citronová.

5

Bazické adiční soli mohou být připravovány *in situ* během konečné izolace a čištění sloučenin vzorce I nebo zvlášť reakcí karboxylové funkční skupiny s vhodnou bází, jako je hydroxid, uhličitan nebo bikarbonát farmaceuticky přijatelného kovového kationtu nebo s amoniakem nebo s organickým primárním sekundárním nebo terciálním aminem. Takové farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, avšak neomezují se na kationty na bázi alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je sodík, lithium, draslík, vápník, hořčík, hliník apod., jakož i netoxické amonné, kvartérní amonné kationty, zahrnující, ale neomezující se na amonium, tetramethylamonium, tetraethylamonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, triethylamin, ethylamin apod. Další reprezentativní organické aminy, použitelné pro tvorbu adičních solí s bázemi zahrnující diethylamin, ethylendiamin, ethanolamin, diethanolamin, piperazin apod.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné pro antagonizaci endothelinu u člověka nebo jiných savců. Kromě toho jsou sloučeniny podle vynálezu vhodné (u člověka nebo jiných savců) pro léčbu hypertenze, akutní nebo chronické pulmonální hypertenze, Raynaudovy choroby, městnavého selhání srdce, myokardiální ischemie, reperfučního poškození, koronární anginy, cerebrální ischemie, cerebrálního vasospasmu, chronického nebo akutního selhání ledvin, žaludečních vředů vyvolaných nesteroidními protizánětlivými léky, nefrotoxicity vyvolané cyklosporinem, toxicity vyvolané endotoxiny, astmatu, fibrotických nebo proliferativních onemocnění, včetně proliferace hladkého svalstva, systemické sklerózy, cirrhózy jater, syndromu respirační tísně dospělých, idiopatické kardiomyopatie, lupus erythematosus, diabetické retinopatie nebo jiných retinopatií, psoriasis, skleroderma, prostatické hyperplasie, kardiální hyperplasie, restenózy po poškození tepen nebo jiné patologické stenózy cév, lipoproteinových poruch souvisejících s LPL, aterosklerózy vyvolané transplantací nebo aterosklerózy obecně, shlukování destiček, trombózy, nádorů, rakoviny prostaty, kardiotoxicity a poruch permeability zprostředkované IL-2 a jinými cytokiny a nociceptce, zejména bolestí kostí spojených s rakovinou kostí.

Celková denní dávka, podávaná hostiteli v jediné nebo rozdělených dávkách, může být v množství například od 0,001 do 1000 mg/kg tělesné hmotnosti denně, obvykleji 0,1 až 100 mg/kg pro orální aplikaci nebo 0,01 až 10 mg/kg pro parenterální aplikaci. Složení jednotkových dávek může obsahovat tato množství nebo jejich zlomky, poskytující v součtu denní dávku.

Dané množství účinné složky může být kombinováno s nosným materiálem za vzniku jednotkové dávky, která se liší v závislosti na ošetřovaném hostiteli a konkrétním způsobu aplikace.

Je však pochopitelné, že konkrétní velikost dávky pro každého konkrétního pacienta závisí na různých faktorech, zahrnujících účinnost konkrétní použité sloučeniny, věk, tělesnou hmotnost, zdravotní stav, pohlaví, dietu, dobu podávání způsob podávání, rychlost vylučování, kombinaci léčiv a vážnost konkrétního onemocnění, které je léčeno.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány orálně, parenterálně, sublinguálně, v inhalačních sprejích, rektálně nebo lokálně v dávkových formulacích s obsahem běžných netoxických farmaceuticky přijatelných nosičů, adjuvans a vehikul podle potřeby. Lokální aplikace může zahrnovat také použití transdermální aplikace, jako jsou transdermální náplasti a zařízení pro iontoforézu. Výraz „parenterální“, jak je zde používán, zahrnuje subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intrasternální injekce nebo infuzní techniky.

Injekční preparáty, například sterilní injekční vodné nebo olejové suspenze, mohou být formulovány známým způsobem s použitím vhodných dispergačních nebo smáčecích prostředků a suspenzních činidel. Sterilním injekčním preparátem může být rovněž sterilní injekční roztok nebo suspenze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, například roztok

55

v 1,3–propandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita, patří voda, Ringerův roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědlo nebo suspenzní činidlo používají sterilní fixní oleje. Pro tento účel se hodí jakýkoli neutrální stabilní olej včetně syntetických mono– nebo diglyceridů. Při přípravě injekčních preparátů lze mimoto
5 použít mastných kyselin, jako je kyselina olejová.

Čípky pro rektální aplikaci léčiva mohou být připravovány mísením léčiva s vhodným nedráždivým nosičem, jako je kakaové máslo a polyethylenglycoly, které jsou při běžné teplotě tuhé, avšak při rektální teplotě kapalné, a proto v rektálním prostředí tají a uvolňují léčivo.
10

Pevné dávkové formy pro orální aplikaci mohou zahrnovat kapsle, tablety, pilulky, prášky a granulace. V těchto pevných dávkových formách může být účinná sloučenina smíšena s alespoň jedním inertním ředidlem, jak oje sacharóza, laktóza nebo škrob. Tyto dávkové formy mohou také zahrnovat, jak je běžná praxe, další látky jiné než inertní ředidla, například maziva, jako je stearát hořečnatý. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou dávkové formy také obsahovat pufrý. Tablety a pilulky mohou být navíc připravovány s enterosolventním povlakem.
15

Kapalné dávkové formy pro orální aplikaci mohou zahrnovat farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry s obsahem v oboru běžně používaných inertních ředidel, jako je voda. Tyto kompozice mohou dále obsahovat adjuvans, jako jsou smáčedla, emulgátory a suspenzní činidla, a sladící, ochucovací a parfemační přísady.
20

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány také ve formě liposomů. Jak je známo, liposomy jsou obecně odvozeny od fosfolipidů nebo jiných lipidických látek. Liposomy jsou tvořeny mono– nebo multilamelárními hydratovanými kapalnými krystaly, které jsou dispergovány ve vodném prostředí. Může být použit jakýkoli netoxický, fyziologicky přijatelný a metabolizovatelný lipid, schopný tvořit liposomy. Kompozice podle vynálezu ve formě liposomů mohou kromě sloučenin podle vynálezu obsahovat stabilizátory, konzervační prostředky, excipienty apod. Výhodnými lipidy jsou fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecithiny), jako přírodní, tak syntetické.
25

Metody tvoření liposomů jsou známé, viz například Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.
30

Reprezentativní pevná dávková forma, například tableta nebo kapsle, má složení:
35

sloučenina podle vynálezu:	35% hmotn.
škrob, předželatinovaný, NF	50 % hmotn.
mikrokrystalická celulóza, NF	10 % hmotn.
talek, práškový, USP	5 % hmotn.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány jako jediné účinné léčivo, avšak mohou být také používány v kombinaci s jedním nebo více kardiovaskulárními léčivy, nezávisle volenými z diuretik, adrenergických blokátorů, vasodilatátorů, blokátorů vápníkového kanálu, inhibitorů reninu, inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin (ACE), antagonistů angiotensinu II, aktivátorů draslíkového kanálu a jiných kardiovaskulárních prostředků.
40

Reprezentativní diuretika zahrnují hydrochlorothiazid, chlorothiazid, acetazolamid, amilorid, bumetanid, benzthiazid, kyselinu ethakrynovou, furosemid, indakrinon, metolazon, spironolaktan, triamteren, chlorthalidon apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
45

Reprezentativní adrenergní blokátory zahrnují fentolamin, fenoxibenzamin, prazosin, terazosin, tolazin, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.
50

Reprezentativní vasodilatátory zahrnují hydralazin, minoxidil, diazoxid, nitroprussid apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

5 Reprezentativní blokátory vápníkového kanálu zahrnují amrinon, bencyklan, diltiazem, fendilin, flunarizin, nicardipin, nimodipin, perhexilen, varapamil, gallopamil, nifedipin apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

10 Reprezentativní inhibitory reninu zahrnují enalkiren, zankiren, RO 42-5892, PD-134672 apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

10 Reprezentativní antagonisté angiotensinu II zahrnují DUP 753, A-81988 apod.

15 Reprezentativní ACE inhibitory zahrnují captopril, enalapril, lisinopril apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

15 Reprezentativní aktivátory draslíkového kanálu zahrnují pinacidil apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

20 Další reprezentativní kardiovaskulární prostředky zahrnují sympatholytika jako je methyldopa, clonidin, guanabenz, reserpin apod. nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

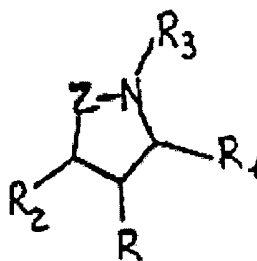
25 Sloučeniny podle vynálezu a kardiovaskulární prostředek mohou být podávány v doporučené maximální klinické dávce nebo v nižších dávkách. Velikost dávky účinné sloučeniny v kompozicích podle vynálezu se může měnit podle požadované terapeutické odpovědi v závislosti na způsobu aplikace, vážnosti onemocnění a reakci pacienta. Kombinace může být podávána ve formě oddělených přípravků nebo jako jediná dávková forma s obsahem obou činidel.

30 Podávají-li se jako kombinace, mohou být léčiva formulována jako jednotlivé kompozice, které se podávají současně nebo v rozdílných časech, nebo mohou být podávány jako jediná kompozice.

35 Výše uvedené skutečnosti jsou uvedeny pouze pro objasnění vynálezu a neomezují vynález na popsané sloučeniny, způsoby, kombinace a metody. Obměny a modifikace, které jsou odborníkovi zřejmé, se považují za spadající do rozsahu a charakteru vynálezu, který je definován v přípojených patentových nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Benzo-1,3-dioxolyl- a benzofuranyl-substituované pyrrolidinové deriváty obecného vzor-
ce I



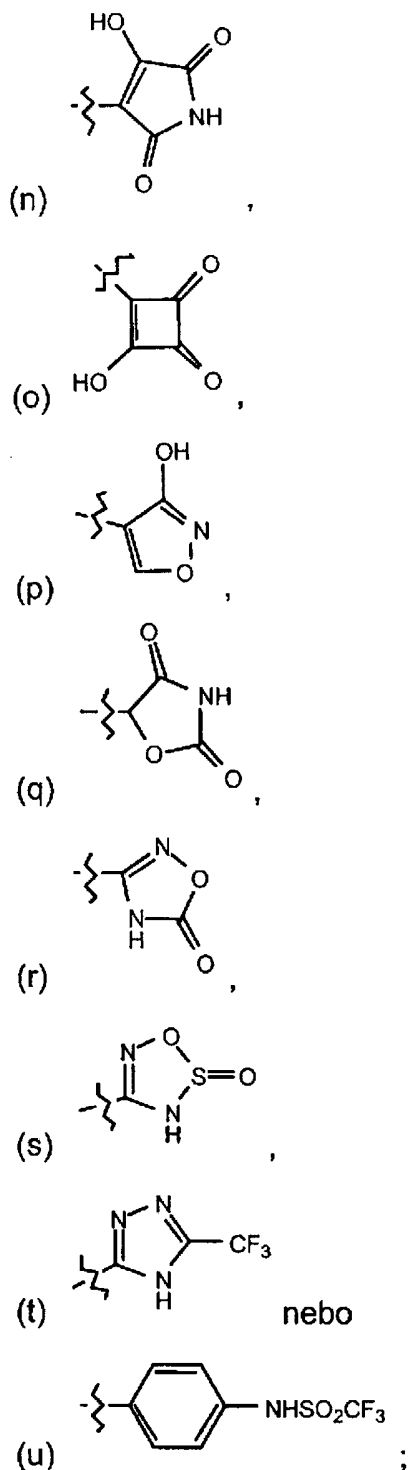
(I),

kde

10 Z je $-C(R_{18})(R_{19})-$ nebo $-C(O)-$, kde R₁₈ a R₁₉ jsou nezávisle zvoleny z vodíku a C₁-C₁₀ alkyly;

R je

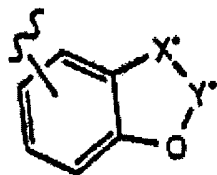
- 15 (a) $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, nižší alkyl a arylalkyl,
- (b) $-PO_3H_2$,
- 20 (c) $-P(O)(OH)E$, kde E je vodík, C₁-C₁₀alkyl nebo arylalkyl,
- (d) $-CN$,
- (e) $-C(O)NHR_{17}$, kde R₁₇ je C₁-C₁₀alkyl,
- 25 (f) alkylaminokarbonyl,
- (g) dialkylaminokarbonyl,
- (h) tetrazolyl,
- 30 (i) hydroxy,
- (j) alkoxy,
- 35 (k) sulfonamido,
- (l) $-C(O)NHS(O)_2R_{16}$, kde R₁₆ je C₁-C₁₀alkyl, halogenalkyl, fenyl nebo dialkylamino,
- (m) $-S(O)_2NHC(O)R_{16}$, kde R₁₆ má výše uvedený význam,



5 R_1 je substituent zvolený ze skupiny zahrnující C_1 - C_{10} alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, alkoxykarbonylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkoxyalkyl, thioalkoxyalkoxyalkyl, cykloalkyl, aminokarbonylalkyl, alkylaminokarbonylalkyl, dialkylaminokarbonylalkyl, aminokarbonyl-
 10 alkenyl, alkylaminokarbonylalkenyl, dialkylaminokarbonylalkenyl, hydroxyalkenyl, aryl, arylalkoxyalkyl, zbytek heterocyklu a $(R_{aa})(R_{bb})N-R_{cc}$, kde R_{aa} je aryl nebo arylalkyl, R_{bb} je vodík nebo alkanoyl a R_{cc} je alkylen;

10 R_2 je substituent zvolený ze skupiny zahrnující aryl a zbytek heterocyklu, který může být popřípadě substituován, jak uvedeno dále, přičemž uvedený heterocyklus je vybrán ze skupiny

5 zahrnující indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizo-
chinolyl, benzofuryl, benzothienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyri-
midinyl, pyridazinyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, izothiazolyl, benzimidazolyl, benzo-
thiazolyl, benzoxazolyl, furyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl a skupi-
ny vzorce



kde X* je $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{O}-$ a Y* je $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $[-\text{C}(\text{R}'')_2-]_v$, kde R'' je vodík nebo C_1 - C_4 alkyl a v je 1, 2 nebo 3;

10 R₃ je

(a) $\text{R}_4-\text{C}(\text{O})-\text{R}_5-$, $\text{R}_6-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_7-$ nebo $\text{R}_{26}-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{27}-$, kde R₅ je (i) kovalentní vazba, (ii) alkylen, (iii) alkenylen, (iv) $-\text{N}(\text{R}_{20})-\text{R}_8-$ nebo $-\text{R}_{8a}-\text{N}(\text{R}_{20})-\text{R}_8-$, kde R₈ a R_{8a} jsou nezá-
visle zvoleny z alkylenů a R₂₀ je vodík, C_1 - C_{10} alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkyl-
15 alkyl, nebo (v) $-\text{O}-\text{R}_9-$ nebo $-\text{R}_{9a}-\text{O}-\text{R}_9-$, kde R₉ a R_{9a} jsou nezávisle zvoleny z alkylenů;

R₇ je (i) kovalentní vazba, (ii) alkylen, (iii) alkenylen nebo (iv) $-\text{N}(\text{R}_{21})-\text{R}_{10}-$, kde R₁₀ je alkylen a R₂₁ je vodík nebo C_1 - C_{10} alkyl;

20 R₄ a R₆ jsou nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující

(i) $(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})\text{N}-$, kde R₁₁ a R₁₂ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující

25 (1) vodík,

(2) C_1 - C_{10} alkyl,

(3) alkoxyalkyl,

30 (4) alkenyl,

(5) alkynyl,

(6) cykloalkyl,

35 (7) cykloalkylalkyl,

(8) aryl,

40 (9) zbytek heterocyklu,

(10) arylalkyl a

(11) (heterocyklyl)alkyl,

45 (ii) C_1 - C_{10} alkyl,

(iii) alkenyl,

- (iv) alkynyl,
 (v) cykloalkyl,
 5 (vi) cykloalkylalkyl,
 (vii) aryl,
 10 (viii) arylalkyl,
 (ix) zbytek heterocyklu,
 (x) (heterocyklyl)alkyl a
 15 (xi) alkoxyalkyl;

R₂₆ je (i) C₁–C₁₀alkyl, (ii) halogenalkyl, (iii) alkenyl, (iv) alkynyl, (v) cykloalkyl, (vi) cyklo-
 20 alkylalkyl, (vii) aryl, (viii) arylalkyl, (ix) zbytek heterocyklu, (x) (heterocyklyl)alkyl, (xi) alkoxyalkyl nebo (xii) alkoxy-substituovaný halogenalkyl; a

- R₂₇ je alkylen nebo alkenylen;
- (b) R₂₂–O–C(O)–R₂₃–, kde R₂₂ je chránicí skupina karboxyskupiny nebo zbytek hetero-
 25 cyklu a R₂₃ je (i) kovalentní vazba, (ii) alkylen, (iii) alkenylen nebo (iv) –N(R₂₄)–R₂₅–, kde R₂₅ je alkylen a R₂₄ je vodík nebo C₁–C₁₀alkyl,
- (c) C₁–C₁₀alkyl,
 30 (d) alkenyl,
 (e) alkynyl,
 (f) cykloalkyl,
 35 (g) cykloalkylalkyl,
 (h) aryl,
 40 (i) arylalkyl,
 (j) aryloxyalkyl,
 (k) zbytek heterocyklu,
 45 (l) (heterocyklyl)alkyl,
 (m) alkoxyalkyl,
 50 (n) alkoxyalkoxyalkyl nebo
 (o) R₁₃–C(O)–CH(R₁₄)–,

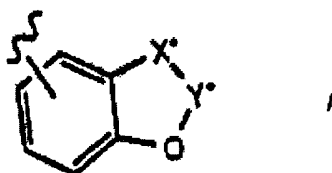
kde R₁₃ je amino, alkylamino nebo dialkylamino a R₁₄ je aryl nebo R₁₅–C(O)–, kde R₁₅ je amino,
 55 alkylamino nebo dialkylamino;

kde alkyl jako takový nebo jako součást jiné skupiny může mít 1 až 15 uhlíkových atomů, není-li uvedeno jinak,

5 aryl jako takový nebo jako součást jiné skupiny je vybrán ze skupiny zahrnující fenylyl, naftyl, tetrahydronaftyl, indanyl a indenyl a tento aryl může být popřípadě substituován jednou, dvěma nebo třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁–C₁₀alkyl, halogen, halogenalkyl, halogenalkoxy, alkenyloxy, alkoxy, alkoxyalkoxy, alkoxykarbonyl, alkoxykarbonylalkenyl, (alkoxykarbonyl)thioalkoxy, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aminokarbonyl, aminokarbonylalkoxy, alkanoylamino, arylalkoxy, aryloxy, merkaptó, nitro, karboxaldehyd, karboxy, karboxyalkenyl, karboxyalkoxy, alkylsulfonylamino, kyanoalkoxy, (heterocyklyl)alkoxy, hydroxy, hydroxyalkoxy a tetrazolylalkoxy, nebo může tímto arylem být tetrafluorfenyl nebo pentafluorfenyl,

15 cykloalkyl jako takový nebo jako součást jiné skupiny může mít 3 až 10 uhlíkových atomů a 1 až 3 kruhy a může být popřípadě substituován jednou, dvěma nebo třemi skupinami nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁–C₁₀alkyl, halogenalkyl, alkoxy, thioalkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxy, halogen, merkaptó, nitro, karboxaldehyd, karboxy, alkoxykarbonyl a karboxamid,

20 zbytek heterocyklu jako takový nebo jako součást jiné skupiny je vybrán ze skupiny zahrnující indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizochinolyl, dekahydrochinolyl, dekahydroizochinolyl, benzofuryl, benzothienyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyridyl, piperidinyl, homopiperidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, izoxazolyl, izoxazolidinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, izothiazolyl, izothiazolidinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, oxetanyl, furyl, tetrahydrofuranyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, chinuklidinyl a skupiny vzorce



30 kde X* je –CH₂– nebo –O– a Y* je –C(O)– nebo [–C(R'')₂–]_v, kde R'' je vodík nebo C₁–C₄alkyl a v je 1, 2 nebo 3, přičemž tento heterocyklus může být substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující hydroxy, halogen, oxo, C₁–C₁₀alkylamino, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, alkoxyalkoxy, halogenalkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, –COOH, –SO₃H a C₁–C₁₀alkyl nebo dusíkaté heterocykly mohou být N–chráněny,

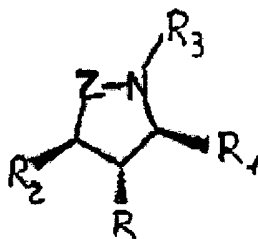
nebo je sloučeninou vzorce I

40 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminomethylkarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina nebo

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*tert*-butyl)oxykarbonylmethyl)amino]ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

45 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce



kde R, R₁, R₂, R₃ a Z mají význam uvedený v nároku 1.

5

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Z je $-\text{CH}_2-$.

4. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Z je $-\text{CH}_2-$ a R₃ je R₄-C(O)-R₅-, R₆-SO₂-R₇- nebo R₂₆-S(O)-R₂₇-, kde R₄, R₅, R₆, R₇, R₂₆ a R₂₇ mají význam uvedený v nároku 1.

10

5. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Z je $-\text{CH}_2-$ a R₃ je alkoxyalkyl nebo alkoxyalkoxyalkyl.

6. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Z je $-\text{CH}_2-$ a R₃ je R₄-C(O)-R₅-, kde R₄ význam (R₁₁)(R₁₂)N-, definovaný v nároku 1, a R₅ je alkylen nebo R₃ je R₆-SO₂-R₇- nebo R₂₆-S(O)-R₂₇-, kde R₇ je alkylen, R₂₇ je alkylen a R₆ a R₂₆ a mají význam uvedený v nároku 1.

15

7. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde Z je $-\text{CH}_2-$ a R₃ je R₄-C(O)-N-(R₂₀)-R₈- nebo R₆-S(O)₂-N(R₂₁)-R₁₀-, kde R₈ a R₁₀ jsou alkylen a R₄, R₆, R₂₀ a R₂₁ mají význam uvedený v nároku 1.

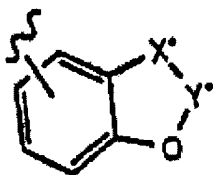
20

8. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je tetrazolyl nebo $-\text{C}(\text{O})_2-\text{G}$, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, nebo R je $-\text{C}(\text{O})-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{16}$, kde R₁₆ je C₁-C₁₀alkyl nebo aryl, Z je $-\text{CH}_2-$, R₁ je substituent vybraný ze skupiny zahrnující (i) C₁-C₁₀alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) substituovaný aryl, kde aryl je fenyl substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, alkoxy, halogen, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy a (iv) substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek heterocyklu, R₂ je substituent vybraný ze skupiny zahrnující (i) substituovaný aryl, kde arylem je fenyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny zahrnující C₁-C₁₀alkyl, alkoxy, halogen, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy a (ii) substituovaný nebo nesubstituovaný zbytek heterocyklu, kde zbytek heterocyklu je vybrán ze skupiny zahrnující indolyl, dihydroindolyl, chinolyl, izochinolyl, tetrahydrochinolyl, tetrahydroizochinolyl, benzofuryl, benzothienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, izothiazolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl a skupiny vzorce

25

30

35



kde X* je $-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{O}-$ a Y* je $-\text{C}(\text{O})-$ nebo $[-\text{C}(\text{R}'')_2-]_v$, kde R'' je vodík nebo C₁-C₄alkyl a v je 1, 2 nebo 3, a R₃ je R₄-C(O)-R₅-, kde R₄ je (R₁₁)(R₁₂)N-, kde R₁₁ a R₁₂ jsou nezávisle

40

vybrány ze skupiny zahrnující C₁–C₁₀alkyl, aryl a arylalkyl a R₅ je alkylen; nebo R₃ je R₄–C(O)–N(R₂₀)–R₈– nebo R₆–S(O)₂–N(R₂₁)–R₁₀–, kde R₄ je C₁–C₁₀alkyl, aryl, alkoxy, alkylamino, aryloxy nebo arylalkoxy a R₆ je C₁–C₁₀alkyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, aryl nebo arylalkyl, R₈ a R₁₀ jsou alkylen a R₂₀ a R₂₁ jsou C₁–C₁₀alkyl; nebo R₃ je R₆–S(O)₂–R₇– nebo R₂₆–S(O)–R₂₇–, kde R₆ je C₁–C₁₀alkyl, R₇ je alkylen, R₂₆ je C₁–C₁₀alkyl a R₂₇ je alkylen.

9. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je –C(O)₂–G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je –CH₂–, R₁ je (i) C₁–C₁₀alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) fenyl, (iv) pyridyl, (v) furanyl nebo (vi) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxolyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je vybrán ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R₂ je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxolyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující nižší alkyl, alkoxy a halogen, a R₃ je R₄–C(O)–N(R₂₀)–R₈– nebo R₆–S(O)₂–N(R₂₁)–R₁₀–, kde R₈ a R₁₀ jsou alkylen, R₂₀ a R₂₁ jsou C₁–C₁₀alkyl, R₄ je C₁–C₁₀alkyl, aryl, alkoxy, alkylamino, aryloxy nebo arylalkoxy a R₆ je C₁–C₁₀alkyl, halogenalkyl, alkoxyalkyl, aryl nebo arylalkyl.

10. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je –C(O)₂–G, G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybrané ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je –CH₂–, R₁ je (i) C₁–C₁₀alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) fenyl, (iv) pyridyl, (v) furanyl nebo (vi) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R₂ je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl, nebo difluorfenyl a R₃ je R₄–C(O)–R₅–, kde R₅ je alkylen a R₄ je (R₁₁)(R₁₂)N–, kde R₁₁ a R₁₂ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující C₁–C₁₀alkyl, aryl a arylalkyl.

11. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je –C(O)₂–G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je –CH₂–, R₁ je substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R₂ je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl a R₃ je R₄–C(O)–R₅–, kde R₅ je alkylen a R₄ je (R₁₁)(R₁₂)N–, kde R₁₁ a R₁₂ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující C₁–C₁₀alkyl, aryl a arylalkyl.

12. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je –C(O)₂–G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je –CH₂–, R₁ je substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R₂ je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl a R₃ je R₄–C(O)–R₅–, kde R₅ je alkylen a R₄ je (R₁₁)(R₁₂)N–, kde R₁₁ a R₁₂ jsou nezávisle zvoleny ze skupiny zahrnující C₁–C₁₀alkyl.

13. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je –C(O)₂–G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je –CH₂–, R₁ je (i) fenyl nebo (ii) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen

len ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl a R_3 je $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$, kde R_{10} je alkylen, R_6 je C_1-C_{10} alkyl, aryl nebo arylalkyl a R_{21} je C_1-C_{10} alkyl.

5

14. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde R je $-C(O)_2-G$, kde G je vodík nebo chránící skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, Z je $-CH_2-$, R_1 je substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxymethoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, R_2 je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl a R_3 je $R_6-S(O)_2-N(R_{21})-R_{10}$, kde R_{10} je alkylen, R_6 je C_1-C_{10} alkyl a R_{21} je C_1-C_{10} alkyl.

15. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze skupiny, kterou tvoří

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(propylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

20 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-propoxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(*n*-propyl)-N-methylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

25

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(izobutylaminokarbonylmethyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

30 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(cyklopentylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxy-2-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

35 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-diizoamylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-dipentylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

40

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(2-methoxyethyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

45 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-cyklopropylmethyl-N-propylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-diizobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

50 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(2-propynyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-(*n*-hexyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

55

- trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 5 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-diethylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-cyklohexylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 10 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-propyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-izobutylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 15 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-ethylsulfinyl)ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-izopropylkarbonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 20 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-propionylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-methyl-N-benzylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 25 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-ethyl-N-butylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 30 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2-(N-methyl-N-propylsulfonylamino)ethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(3,4-dimethoxybenzyl)-N-methylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 35 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-(3,4-dimethoxybenzyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 40 (2R,3R,4R)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(N,N-dipropylaminokarbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-((1R)-1-(N,N-dipropylaminokarbonyl)-1-butyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 45 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-3-(5-tetrazolyl)pyrrolidin;
- trans,trans*-2-(4-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 50 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-*n*-butyl)-N-(*n*-propyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N,N-di(*n*-propyl)amino-karbonyl)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

5 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonyl)methyl]pyrrolidin-3-(N-methansulfonyl)karboxamid;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)amino-karbonyl)methyl]pyrrolidin-3-(N-benzensulfonyl)karboxamid;

10 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-dibutylamino)karbonyl-1-(*RS*)-ethylpyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(pentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[(N,N-dibutylamino)karbonylmethyl]-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

15 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-butyrylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

20 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(ethylamino-karbonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-butyrylamino)-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

25 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-ethoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-methyl-N-(2-propyl-valeryl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

30 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methoxy-fenoxykarbonyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

35 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(4-methoxy-benzoyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-benzoyl-amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

40 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-benzoyloxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-ethoxykarbonyl-amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

45 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-butyl-N-propoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

50 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-propoxy-karbonylamino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonyl)methyl-2,4-di(1,3-benzodioxol-5-yl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

- trans,trans*-1-(2-(N-di(*n*-butyl)-N-propylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 5 *trans,trans*-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-propylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 10 *trans,trans*-1-(2-(N-butyl-N-butylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(2-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxymethoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 15 *trans,trans*-1-(2-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-hydroxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, hydrochlorid;
- 20 *trans,trans*-1-(2-(N-izobutyl-N-propylsulfonylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(2-(N-benzensulfonyl-N-propylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 25 *trans,trans*-1-(2-(N-(4-methoxybenzensulfonyl)-N-propylamino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-2-(2-methoxyethoxy-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 30 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(2,4-dimethylbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 35 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(3-chlorpropylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(2-methoxyethylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 40 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(2-ethoxyethylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(5-dimethylamino-1-naftylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 45 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(ethylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 50 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(4-methylbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)-2-(3-pyridyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 55

- trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(*n*-butylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 5 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(4-chlorbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(benzylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 10 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-N-(4-fluorbenzensulfonyl)amino)ethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N-methyl-N-propylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 15 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 20 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(6-benzofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 25 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-methoxyfenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 30 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3,4-difluorfenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(2,4-dimethoxyfenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 35 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-fenyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 40 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-fenyl-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-*terc*-butylfenyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 45 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(4-fluorfenyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-furyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;
- 50 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(izopropyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-*terc*-butylfenyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

5 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(*anti*-4-methoxycyklohexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(*syn*-4-methoxycyklohexyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

10 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2,4-di(5-benzo-2,3-dihydrofuranyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-furyl)-4-(5-benzo-2,3-dihydrofuranyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

15 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(3-fluorfenyl)-pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

20 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N-butyl-N-fenylaminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(2-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

25 (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

30 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-fluorfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

35 *trans,trans*-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(4-ethylfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-1-(N,N-dibutylaminokarbonylmethyl)-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

40 *trans,trans*-1-(2-(N-propyl-(*n*-pentylsulfonyl)amino)ethyl)-2-(3-fluor-4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

trans,trans-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminomethylkarbonyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

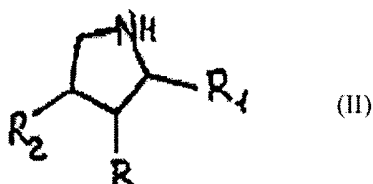
45 *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(N-propyl-N-(*terc*-butyl-oxykarbonylmethyl)amino)ethyl]pyrrolidin-3-karboxylová kyselina;

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

50 **16.** Sloučenina podle nároku 1, kterou je *trans,trans*-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

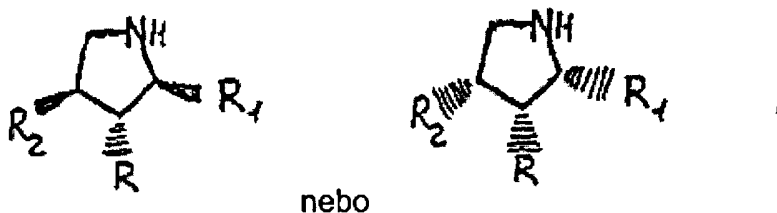
17. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kterou je (2R,3R,4S)-(+)-2-(4-methoxyfenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(N,N-di(*n*-butyl)aminokarbonylmethyl)pyrrolidin-3-karboxylová kyselina, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

5 18. Sloučenina obecného vzorce II



nebo její sůl, kde R₁, R₂, a R mají význam uvedený v nároku 1.

19. Sloučenina podle nároku 18 obecného vzorce



10

kde R₁, R₂ a R mají význam uvedený v nároku 18.

20. Sloučenina podle nároku 18 nebo 19 obecného vzorce II, kde R je -CO₂-G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík alkyl a arylalkyl.

15

21. Sloučenina podle nároku 18 nebo 19 obecného vzorce II, kde R je -CO₂-G, kde G je vodík nebo chránicí skupina karboxyskupiny, vybraná ze souboru zahrnujícího vodík, alkyl a arylalkyl, a R₁ je (i) C₁-C₁₀alkyl, (ii) cykloalkyl, (iii) fenyl, (iv) pyridyl, (v) furanyl nebo (vi) substituovaný nebo nesubstituovaný 4-methoxyfenyl, 4-fluorfenyl, 3-fluorfenyl, 2-fluorfenyl, 4-methoxy-methoxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 4-*tert*-butylfenyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl nebo dihydrobenzofuranyl, kde substituent je zvolen ze skupiny zahrnující alkoxy, alkoxyalkoxy a karboxyalkoxy, a R₂ je 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, dihydrobenzofuranyl, 4-methoxyfenyl, dimethoxyfenyl, fluorfenyl nebo difluorfenyl.

20

22. Farmaceutická kompozice pro antagonizaci endothelinu, **vyznačující se tím**, že zahrnuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 a farmaceuticky přijatelný nosič.

25

23. Použití sloučeniny podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 k výrobě léčiva pro antagonizaci endothelinu u savce.

30

24. Použití sloučeniny podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 k výrobě léčiva pro léčení hypertenze, městnavého selhání srdce, restenózy po poškození tepen, cerebrální nebo myokardiální ischemie nebo aterosklerózy.

35

25. Použití sloučeniny podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 v kombinaci s jedním nebo více kardiovaskulárními činidly k přípravě léčiva pro léčení hypertenze, městnavého selhání srdce, restenózy po poškození tepen, cerebrální nebo myokardiální ischemie nebo aterosklerózy.

40 26. Sloučenina podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 pro použití jako terapeutické činidlo.

27. Použití sloučeniny podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 k výrobě léčiva pro léčení rakoviny.

28. Použití sloučeniny podle nároku 1, 2, 15, 16 nebo 17 k výrobě léčiva pro léčení rakoviny prostaty.

5

10

Konec dokumentu
