



УКРАЇНА

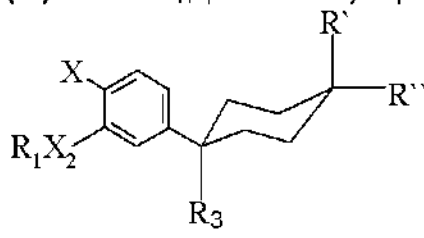
(19) UA (11) 58533 (13) C2

(51) 7 C07D303/38, C07B41/08,
C07C255/46, 23/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ (ВАРІАНТИ) ОДЕРЖАННЯ ЗАМІЩЕНИХ 4-ФЕНІЛ-4-ЦІАНОЦИКЛОГЕКСАНОВИХ КИСЛОТ
ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

1

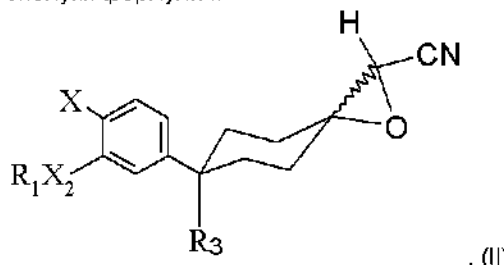
2

(21) 99084524
(22) 12 02 1998
(24) 15 08 2003
(86) PCT/US98/02749, 12 02 1998
(31) 60/037,608
(32) 12 02 1997
(33) US
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р
(72) Аллен Ендрю, US, Дідеріх Енн Марі, US, Ліу Лі, US, Мендельсон Вілфорд, US, Вебб Кевін, US
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН, US
(56) US5802173 A, 11 02 1997
US5552438 A, 03 09 1996
(57) 1 Спосіб одержання сполуки формули I



де R_1 є $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ або $(CR_4R_5)_rR_6$, де алкільні залишки можуть бути необов'язково заміщені одним або більше галогенами, m має значення від 0 до 2, n має значення від 1 до 4, r має значення від 0 до 6, R_4 і R_5 є незалежно вибраними з водню або C_1 алкілу, R_6 є водень, метил, гідроксил, арил, галогенозаміщений арил, арилокси C_1 алкіл, інданіл, інденіл, C_{7-11} поліциклоалкіл, тетрагідрофураніл, фураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тетрагідротієніл, тієніл, тетрагідротіопіраніл, тіопіраніл, C_3-6 циклоалкіл або C_4-6 циклоалкіл, що містить один або два ненасичені зв'язки, де циклоалкільні та гетероциклічні залишки можуть бути необов'язково заміщені від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, при цьому
а) якщо R_6 є гідроксил, то m має значення 2, або
б) якщо R_6 є гідроксил, то r має значення від 2 до 6, або

с) якщо R_6 є 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то m має значення 1 чи 2, або
д) якщо R_6 є 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то r має значення від 1 до 6,
е) якщо $n=1$ і $m=0$, то R_6 відмінний від H у $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$,
 X є YR_2 , галоген, нітро, NH_2 або форміламін,
 X_2 є O або NR_8 ,
 Y є O або $S(O)_m$,
 $m'=0,1$ або 2,
 R_2 є незалежно вибраним із $-CH_3$ чи $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених 1 або більше галогенами,
 R_3 є водень, галоген, C_1-4 алкіл, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, галогенозаміщений C_1-4 алкіл, $-CH=CR_8R_9$, циклопропіл, необов'язково заміщений R_8 , CN, OR_8 , CH_2OR_8 , NR_8R_{10} , $CH_2NR_8R_{10}$, $C(Z)H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$ або $C\equiv CR_8$,
 R_8 є водень або C_1-4 алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,
 R_9 є R_8 або фтор,
 R_{10} є OR_8 або R_{11} ,
 R_{11} є водень або C_1-4 алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,
 Z' є O, NOR_8 , NCN , $C(-CN)_2$, CR_8CN , CR_8NO_2 , $CR_8C(O)OR_8$, $CR_8C(O)NR_8R_9$, $C(-CN)NO_2$ або $C(-CN)C(O)NR_8R_9$,
 R' та R'' є незалежно воднем або $-C(O)OH$, який відрізняється тим, що він включає обробку сполуки формули II



де R_1 , R_3 , X_2 та X є тими ж, що й у формулі (I), к-слотою Льюїса у водному розчині при температурі приблизно 60-100°C необов'язково в інертній атмосфері протягом часу, достатнього для протікання реакції до кінця

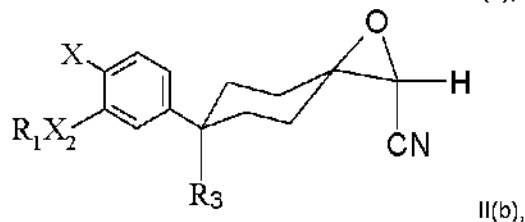
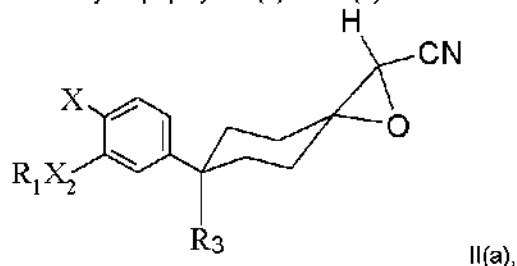
(13) C2

(11) 58533

(19) UA

2 Спосіб згідно з п. 1, який відрізняється тим, що R_1X_2 є цикlopентилокси, а X є метокси

3 Сполука формули II(a) або II(b)



R_1 є $-(CR_4R_5)_nC(O)(CR_4R_5)_mR_6$,
 $(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$,
 $(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ або $(CR_4R_5)_rR_6$, де алкільні залишки можуть бути необов'язково заміщені одним або більше галогенами,
 m має значення від 0 до 2,
 n має значення від 1 до 4,
 r має значення від 0 до 6,
 R_4 та R_5 є незалежно вибраними з водню або C_1 алкілу,

R_6 є водень, метил, гідроксил, арил, галогенозаміщений арил, арилокси C_1 алкіл, галогенозаміщений арилокси C_1 алкіл, інданіл, інденіл, C_7 поліциклоалкіл, тетрагідрофураніл, фураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тетрагідротієніл, тієніл, тетрагідротіопіраніл, тіопіраніл, C_3 циклоалкіл або C_4 циклоалкіл, що містить один або два ненасичені зв'язки, де циклоалкільні та гетероциклічні залишки можуть бути необов'язково заміщені від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, при цьому

a) якщо R_6 є гідроксил, то $m=2$, або

b) якщо R_6 є гідроксил, то r має значення від 2 до 6, або

c) якщо R_6 є 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то $m=1$ чи 2, або

d) якщо R_6 є 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то r має значення від 1 до 6,

e) якщо $n=1$ і $m=0$, то R_6 відмінний від H в $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$,

X є YR_2 , галоген, нітро, NH_2 або форміламін,

X_2 є O або NR_8 ,

Y є O або $S(O)_m$,

$m'=0, 1$ або 2,

R_2 є незалежно вибраним із $-CH_3$ чи $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,

R_3 є водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, галогенозаміщений C_{1-4} алкіл, $CH=CR_8R_8$, циклопропіл, необов'язково заміщений R_8 , CN, OR_8 , CH_2OR_8 , NR_8R_{10} , $CH_2NR_8R_{10}$, $C(Z')H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$ або $C \equiv CR_8$,

R_8 є водень або C_{1-4} алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,

R_8 є R_8 або фтор,

R_{10} є OR_8 або R_{11} ,

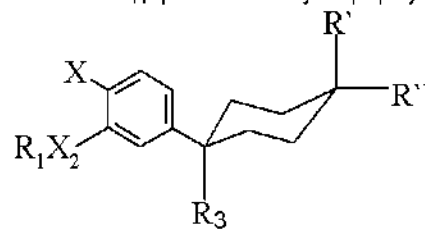
R_{11} є водень або C_{1-4} алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,

Z' є O, NOR_8 , NCN , $C(-CN)_2$, CR_8CN , CR_8NO_2 , $CR_8C(O)OR_8$, $CR_8C(O)NR_8R_8$, $C(-CN)NO_2$ або $C(-CN)C(O)NR_8R_8$

4 Сполука згідно з п. 3, яка відрізняється тим, що R_1X_2 є цикlopентилокси, а X є метокси

5 Спосіб згідно з пп. 1 або 2, який відрізняється тим, що кислотою Льюїса є бромід літію, вода присутня в кількості принаймні 2 еквівалентів відносно епоксиду і реакційну суміш нагрівають до приблизно 90-95°C впродовж приблизно 8 годин

6 Спосіб одержання сполуки формули (I)



R_1 є $-(CR_4R_5)_rR_6$, де алкільні залишки можуть бути незаміщені або заміщені одним або більше галогенами,

r має значення від 0 до 6,

R_4 та R_5 незалежно вибрані з водню або C_1 алкілу,

R_6 є C_3 циклоалкіл, де циклоалкільна група може бути незаміщена або заміщена від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою,

X є YR_2 ,

X_2 є O,

Y є O або $S(O)_m$,

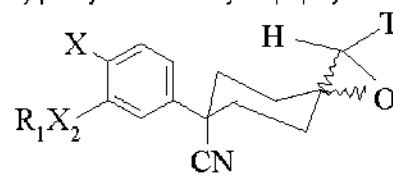
m' становить 0, 1 або 2,

R_2 незалежно вибраний з $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$, незаміщених або заміщених одним або більше галогенами,

R_3 є CN, та

R' та R'' є незалежно водень або $-C(O)OH$, який відрізняється тим, що проводять

a) реагування сполуки формули II

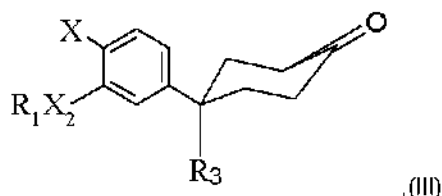


де R_1 , R_2 , та X є тими ж самими, що й у формулі (I), з принаймні приблизно 1,5 еквівалентами кислоти Льюїса при температурі від приблизно 60°C до 100°C необов'язково в інертній атмосфері,

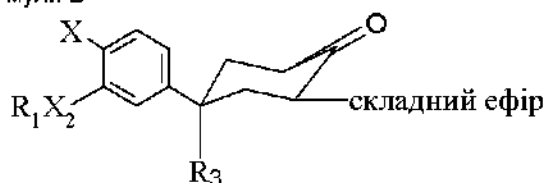
T є CN або SO_2R , де R є C_{1-6} алкіл або C_0 алкілфеніл,

причому сполуку формули (II) одержують шляхом

b) реагування кетону формули A

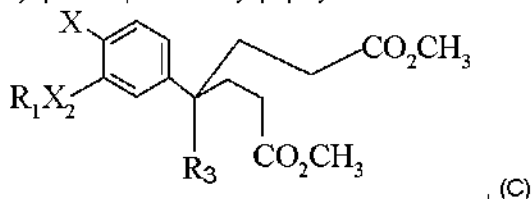


де R_1 , R_3 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), з надлишком хлористоводневої кислоти, причому сполуки формули (A) одержують шляхом с) декарбосилізації складного бета-кетоефіру формули B



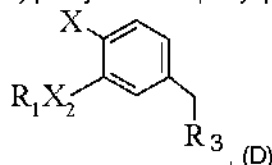
де R_1 , R_3 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), шляхом нагрівання розчину складного бета-кетоефіру з диметилсульфоксидом до приблизно 150°C, причому складний бета-кетоефір формули B одержують шляхом

d) циклізації пімелату формули C



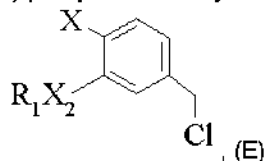
де R_1 , R_3 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), за допомогою приблизно 2 еквівалентів сильної основи при температурі приблизно 75°C, причому сполуки формули C одержують шляхом

e) реагування нітрилу формули D



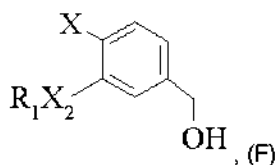
де R_1 , R_3 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), з алкілакрилатом при 3-4 разовому молярному надлишку в присутності каталітичної кількості тритону-B, причому сполуки формули (D) одержують шляхом

f) реагування сполуки формули (E)

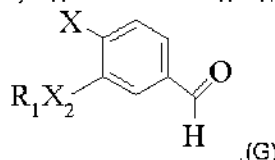


де R_1 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), з приблизно 50% молярного надлишку ціаніду лужного металу, причому сполуки формули (E) одержують шляхом

g) реагування алкоголю формули (F)



де R_1 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), з надлишком хлористоводневої кислоти, причому сполуки формули (F) одержують шляхом h) відновлення альдегіду формули (G)



де R_1 , X_2 та X є тими ж самими, що й у формулі (I), причому відновлення проводять, використовуючи неорганічний відновлюваний агент

7 Спосіб згідно з п. 6, який відрізняється тим, що в стадії а) кислотою Льюїса є бромід літій, присутні принаймні приблизно 2 еквіваленти води та реакційну суміш нагрівають до приблизно 90-95°C впродовж приблизно 8 годин

8 Спосіб згідно з п. 6, який відрізняється тим, що в стадії b) неорганічною основою є водний гідроксид калію, розчинником, що змішується з водою, є тетрагідрофуран, а реакцію проводять при температурі приблизно 0°C

9 Спосіб згідно з п. 6, який відрізняється тим, що в стадії c) сильною основою є метоксид натрію, який присутній в кількості приблизно 1,5 молярних еквівалентів, а реакцію проводять при температурі приблизно від 70 до 75°C впродовж 2 годин

10 Спосіб згідно з п. 6, який відрізняється тим, що стадії c) та d) сполучені шляхом циклізації пімелату реакцією його з метоксидом натрію, декарбосилізації одержаного в результаті складного бета-кетоефіру без ізолювання його шляхом додавання диметилсульфоксиду до розчину, що містить ефір, і нагрівання цього розчину до приблизно 145°C впродовж 2 годин

11 Спосіб згідно з п. 10, який відрізняється тим, що після завершення стадії реакції циклізації реакційну суміш охолоджують до приблизно кімнатної температури та pH відрегульовують до значення 6,8-7,2 перед додаванням диметилсульфоксиду

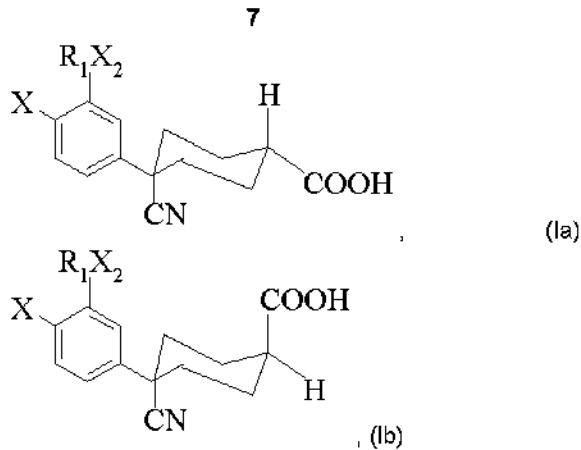
12 Спосіб згідно з п. 6, стадія e), який відрізняється тим, що алкілакрилатом є метилакрилат

13 Спосіб згідно з п. 6, стадія f), який відрізняється тим, що ціанідом лужного металу є ціанід натрію, а реакцію проводять при температурі приблизно 55°C

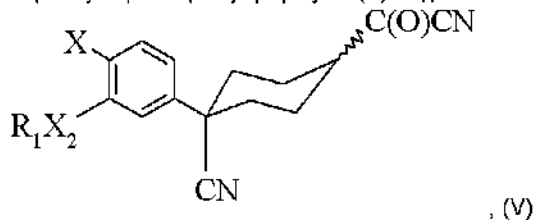
14 Спосіб згідно з п. 6, стадія h), який відрізняється тим, що відновлювальним агентом є борогідрид натрію

15 Спосіб згідно з будь-яким із пп. 6-14, який відрізняється тим, що у формулі (I) R_1 є циклопентил, Y є кисень, а R_5 є метил

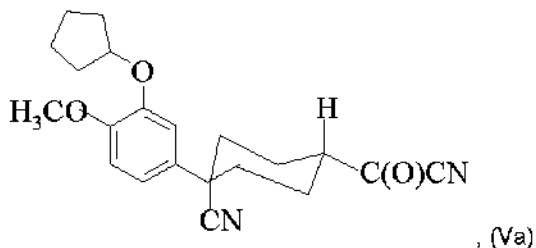
16 Спосіб одержання сполуки формули I(a) чи I(b), або їх суміші



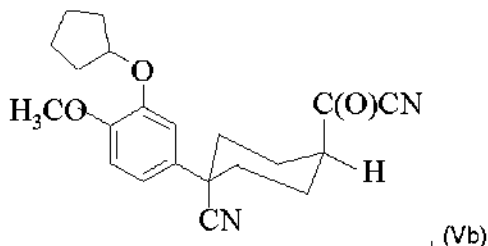
де $X \in OR_2$,
 R_2 незалежно вибраний із $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,
 $R_1 \in -(CR_4R_5)_rR_6$, r має значення від 0 до 6,
 R_4 та R_5 незалежно вибрані із водню або C_1 алкилу,
 $R_6 \in C_3$ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, та
 $X_2 \in O$, який відрізняється тим, що він включає обробку ацилнітрилу формули (V) водою



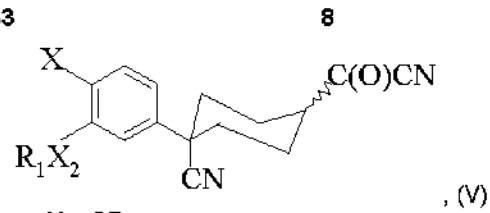
де X та R_1X_2 є тими ж самими, що й у формулах (Ia) та (Ib)
 17 Спосіб згідно з п. 16, який відрізняється тим, що сполука формули (V) є сполукою формули (Va)



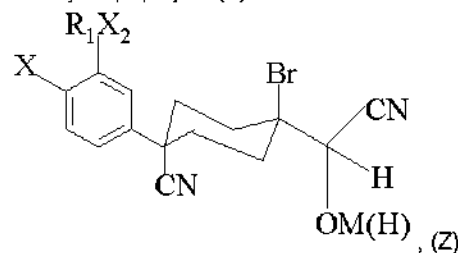
і результатом є утворення сполуки формули (Ia)
 18 Спосіб згідно з п. 16, який відрізняється тим, що сполука формули (V) є сполукою формули (Vb)



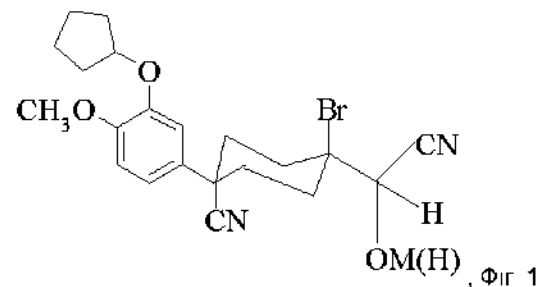
і результатом є утворення сполуки формули (Ib)
 19 Спосіб одержання сполуки формули (V)



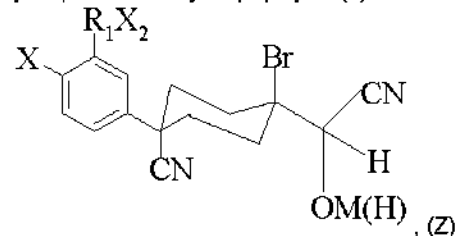
де $X \in OR_2$,
 R_2 незалежно вибраний із $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,
 $R_1 \in -(CR_4R_5)_rR_6$, r має значення від 0 до 6,
 R_4 та R_5 незалежно вибрані із водню або C_1 алкилу,
 $R_6 \in C_3$ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, та
 $X_2 \in O$, який відрізняється тим, що він включає витримку сполуки формули (Z)



де X та R_1X_2 є тими ж самими, що й у формулі (V),
 $M \in Li$ або Mg , а група (H) є водень,
 у розчині при приблизно кімнатній температурі впродовж часу, достатнього для впливу конверсії 20 Спосіб згідно з п. 19, який відрізняється тим, що формула (Z) є формулою фіг. 1

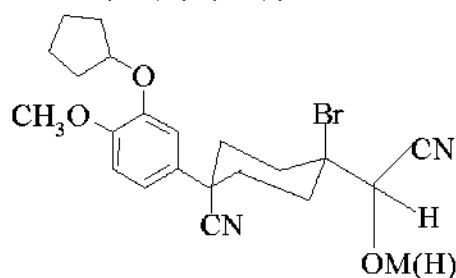


де $M \in Li$ або Mg , а (H) є водень
 21 Сполука формули (Z), яка є проміжною для утворення сполуки формули (1)



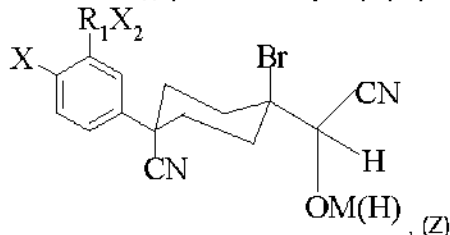
де $X \in OR_2$,
 R_2 незалежно вибраний із $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,
 $R_1 \in -(CR_4R_5)_rR_6$, r має значення від 0 до 6,
 R_4 та R_5 незалежно вибрані із водню або C_1 алкилу,
 $R_6 \in C_3$ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, та $X_3 \in O$

22 Сполука формули (Z) згідно з п. 21, яка є



де M є Li або Mg, а (H) є водень

23 Спосіб одержання сполуки формули (Z)



де X є OR₂,

R₂ незалежно вибраний із -CH₃ або -CH₂CH₃, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,

R₁ є -(CR₄R₅)_rR₆,

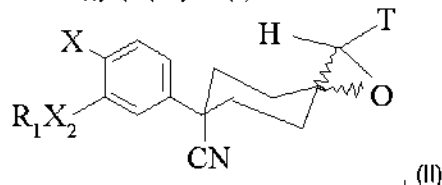
r має значення від 0 до 6,

R₄ та R₅ незалежно вибрані з водню або C₁ замісця,

R₆ є C₃ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, та

X₂ є O,

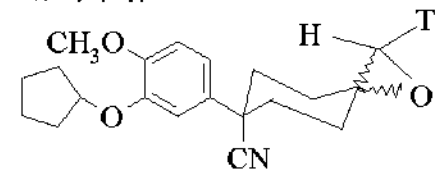
який відрізняється тим, що він включає обробку епоксиду формули (II)



де X та R₁X₂ ті самі, що й у формулі (Z), а T є CN або SO₂R, де R є C₁ алкіл або C₆ алкілфеніл, кистотою Льюїса у безводних умовах

24 Спосіб згідно з п. 23, який відрізняється тим, що кистотою Льюїса є LiBr

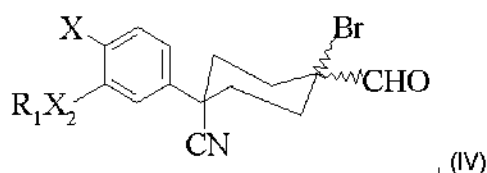
25 Спосіб згідно з пп. 22 або 23, який відрізняється тим, що епоксид формули (II) має структуру, подану фігурою 2



, Фіг. 2

де T є CN або p-топілсульфоніл

26 Сполука формули (IV), яка є проміжною для утворення сполук формули (I)



де X є OR₂,

R₂ незалежно вибраний із -CH₃ або -CH₂CH₃, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,

R₁ є -(CR₄R₅)_rR₆,

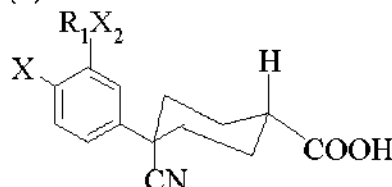
r має значення від 0 до 6,

R₄ та R₅ незалежно вибрані з водню або C₁ замісця,

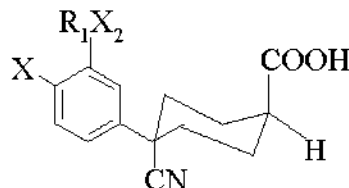
R₆ є C₃ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, та X₂ є O

27 Сполука формули (IV) згідно з п. 26, яка відрізняється тим, що X є метокси, R₁ є циклопентил, а X₂ є кисень

28 Спосіб одержання сполуки формули (Ia) або (Ib)



(Ia)



(Ib)

де X є OR₂,

R₂ незалежно вибраний із -CH₃ або -CH₂CH₃, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,

R₁ є -(CR₄R₅)_rR₆,

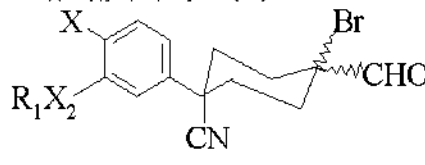
r має значення від 0 до 6,

R₄ та R₅ незалежно вибрані з водню або C₁ замісця,

R₆ є C₃ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою,

та X₂ є O,

який відрізняється тим, що він включає обробку альдегіду формули (IV)



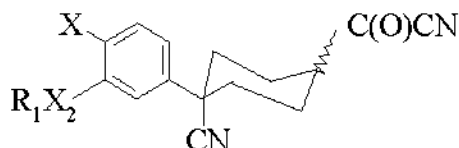
(IV)

де X та R₁X₂ є такими ж, як і в формулах I(a) та I(b), ціанідом лужного металу

29 Спосіб згідно з п. 28, який відрізняється тим, що ціанідом є LiCN

30 Спосіб згідно з пп. 28 або 29, який відрізняється тим, що у формулі (IV) X є метокси, R₁ є циклопентил, а X₂ є кисень

31 Спосіб одержання ацилнтрилу формули (V)



де $X \in OR_2$,

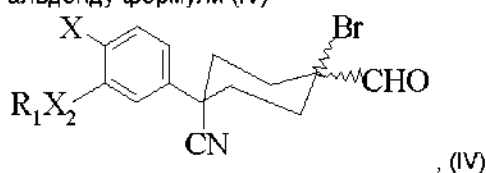
R_2 незалежно вибраний із $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених одним або більше галогенами,

$R_1 \in -(CR_4R_5)_tR_6$,

t має значення від 0 до 6,

R_4 та R_5 незалежно вибрані із водню або C_1 алкилу,

$R_6 \in C_{3-6}$ циклоалкіл, який може бути необов'язково заміщений від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою, та $X_2 \in O$, який відрізняється тим, що він включає обробку альдегиду формули (IV)



(IV)

Цей винахід охоплює проміжні продукти та хід синтезу для одержання 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексанової кислоти та її аналогів. Ця кислота і зазначені її аналоги є селективними інгібіторами каталітичної ділянки ізоферменту фосфодіестерази із найменуванням IV (тут і далі PDE IV), і таким чином ці кислоти є корисними при лікуванні ряду захворювань, які можуть бути полегшені шляхом впливу на фермент PDE IV та його підтипи.

Бронхіальна астма є комплексним, багатофакторним захворюванням, яке характеризується оборотним звуженням дихальних шляхів та гіперреактивністю дихального тракту до зовнішніх подразників.

Ідентифікацію нових терапевтичних агентів для астми проводити складно через той факт, що за розвиток захворювання несуть відповідальність різноманітні медіатори. Таким чином, здається мало імовірним, що усунення дії одного медіатору може мати значний ефект на всі три компоненти хронічної астми. Альтернативою до "медіаторного підходу" є регулювання активності клітин, відповідальних за патофізіологію захворювання.

Один із таких шляхів полягає в підвищенні рівня cAMP (аденозин 3',5'-монофосфат циклічний). Виявилось, що циклічний AMP є другим месенджером для широкого кола гормонів, нейротрансмітерів та ліків, [Krebs Endocrinology Proceeding of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]. Коли відповідний агоніст зв'язується зі специфічним рецептором поверхні клітини, то активується аденілатциклаза, яка перетворює Mg^{2+} -ATP на cAMP у прискореному темпі.

Циклічний AMP модулює активність більшості, якщо не всіх, клітин, які спричиняють патофізіоло-

гію зовнішньої (алергічної) астми. Таким чином, підвищення рівня cAMP може спричинити благотворні ефекти, які включають 1) розслаблення гладкої мускулатури дихальних шляхів, 2) інгібування вивільнення медіатору опасистих клітин, 3) пригнічення нейтрофільної дегрануляції, 4) інгібування базофільної дегрануляції, і 5) інгібування активації моноцитів та макрофагів. Звідси витікає, що сполуки, які активують аденілатциклазу або інгібують фосфодіестеразу, мусять бути ефективними для пригнічення невідповідної активації гладкої мускулатури дихальних шляхів та різноманітних запалених клітин.

Принциповим клітинним механізмом інактивації cAMP є гідроліз 3'-фосфодіестерного зв'язку одним або більше ізоферментами, які відносяться до сімейства циклічних нуклеотидних фосфодіестераз (PDE).

Нещодавно було показано, що певний циклічний нуклеотидний фосфодіестеразний (PDE) ізофермент, PDE IV, є відповідальним за розпад cAMP у гладкій мускулатурі дихальних шляхів і запалених клітинах [Torphy, "Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" in New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd., 1989]. Дослідження показали, що інгібування цього ферменту призводить не тільки до розслаблення гладкої мускулатури дихальних шляхів, а ще й пригнічує дегрануляцію опасистих клітин, базофілів та нейтрофілів разом з інгібуванням активації моноцитів та нейтрофілів.

Крім того, благотворні впливи інгібіторів PDE IV значно посилюються, якщо активність аденілатциклази клітин-мішеней підвищена відповідними гормонами або паракринними гормонами у випадку in vivo. Таким чином, інгібітори PDE IV можуть бути ефективними в астматичних легенях, де рівні про-

32 Спосіб збагачення цис-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексанкарбонової кислоти, утвореної із суміші цис- і транс-ізомерів кислоти, який відрізняється тим, що він має у своєму складі кристалізацію цис-ізомеру, по суті вільного від транс-ізомеру, із розчину цис- та транс-ізомерів у гексані/етилацетаті.

33 Спосіб згідно з п. 32, який відрізняється тим, що суміш цис/транс ізомерів розчиняють в етилацетаті та гексані.

34 Спосіб згідно з п. 33, який відрізняється тим, що суміш цис/транс ізомерів розчиняють в етилацетаті, а потім додають гексан.

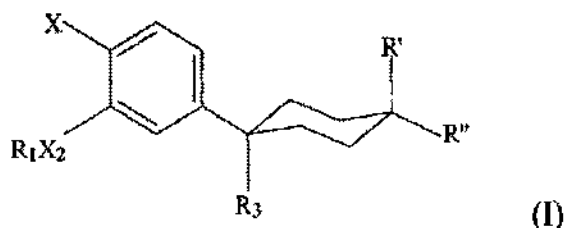
35 Спосіб згідно з п. 34, який відрізняється тим, що розчин цис/транс ізомерів в етилацетаті нагрівають зі зворотним холодильником, охолоджують і потім додають гексан, після чого проводять кристалізацію.

стагландину E₂ і простацикліну (активаторів аденилатциклази) підвищені. Такі сполуки можуть відкрити унікальний підхід до фармакотерапії бронхіальної астми і надавати значні терапевтичні переваги порівняно з засобами, що в даний час є на ринку.

Процес та проміжні продукти цього винаходу передбачають засоби для виробництва певних 4-заміщених-4-(3,4-

дизаміщенихфеніл)циклогексанових кислот, які є корисними при лікуванні астми та інших хвороб, які можуть бути полегшені шляхом впливу на фермент PDE IV та його підтипи. Кінцеві продукти, що викликають особливий інтерес, повністю описані в патенті US 5 552 483, який опубліковано 3 вересня 1996 р. Інформація та пояснення, наведені в ньому, через те, що ця інформація та ці пояснення необхідні для розуміння даного винаходу та в цій практиці в цілому, включені сюди як посилання.

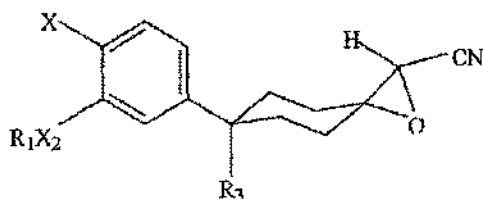
Цей винахід відноситься до способу одержання сполуки формули I



R₁ є -(CR₄R₅)_nC(O)O(CR₄R₅)_mR₆, -(CR₄R₅)_nC(O)NR₄(CR₄R₅)_mR₆, (CR₄R₅)_nO(CR₄R₅)_mR₆ або (CR₄R₅)_nR₆, де алкільні залишки можуть бути необов'язково заміщені одним або більше галогенами, n має значення від 0 до 2, m має значення від 1 до 4, r має значення від 0 до 6,

R₄ і R₅ є незалежно вибраними серед водню або C₁₋₂ алкілу,

R₆ є водень, метил, гідроксил, арил, галогенозаміщений арил, арилоксиC₁₋₃ алкіл, галогенозаміщений арилоксиC₁₋₃ алкіл, інданіл, інденіл, C₇₋₁₁ поліциклоалкіл, тетрагідрофураніл, фураніл, тетрагідротіопіраніл, піраніл, тетрагідротієніл, тієніл,



де R₁, R₃, X₂ та X є тими ж, як у формулі (I), бромідом літію або бромідом магнію в полярному розчиннику при температурі приблизно 60° - 100°C, необов'язково в інертній атмосфері протягом часу, достатнього для протікання реакції до кінця.

Цей винахід також стосується сполук формули II самих по собі.

Інший аспект цього винаходу стосується способу одержання кетону формули III в одній посудині, починаючи з ізованіліну,

тетрагідротіопіраніл, тіопіраніл, C₃₋₆ циклоалкіл або C₄₋₆ циклоалкіл, що містить один або два ненасичені зв'язки, де циклоалкільні та гетероциклічні залишки можуть бути необов'язково заміщені від 1 до 3 металічними групами або однією стильною групою,

при цьому

а) якщо R₆ - гідроксил, то m = 2, або

б) якщо R₆ - гідроксил, то r має значення від 2 до 6, або

в) якщо R₆ - 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то m = 1 або 2, або

г) якщо R₆ - 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то r має значення від 1 до 6

д) якщо n = 1 і m = 0, то R₆ відмінний від H в -(CR₄R₅)_nO(CR₄R₅)_mR₆,

X є YR₂, галоген, нітро, NH₂ або форміламін,

X₂ є O або NR₈,

Y є O або S(O)_m,

m' = 0, 1 або 2,

R₂ є незалежно вибраним із -CH₃ чи -CH₂CH₃, необов'язково заміщених 1 або більше галогенами,

R₃ є водень, галоген, C₁₋₄ алкіл, CH₂NHC(O)C(O)NH₂, галогенозаміщений C₁₋₄ алкіл, -CH=CR₈R₉, циклопропіл, необов'язково заміщений R₈, CN, OR₈, CH₂OR₈, NR₈R₁₀, CH₂NR₈R₁₀, C(Z')H, C(O)OR₈, C(O)NR₈R₁₀ або C≡CR₈,

R₈ є водень або C₁₋₄ алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,

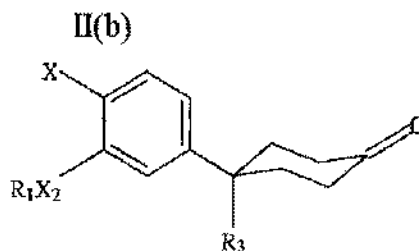
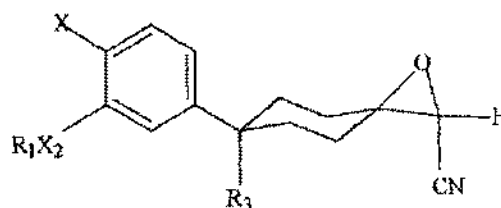
R₉ є R₈ або фтор,

R₁₀ є OR₈ або R₁₁,

R₁₁ є водень або C₁₋₄ алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,

Z' є O, NR₈, NOR₈, NCN, C(-CN)₂, CR₈CN, CR₈NO₂, CR₈C(O)OR₈, CR₈C(O)NR₈R₁₀, C(-CN)NO₂, C(-CN)C(O)OR₈ або C(-CN)C(O)NR₈R₁₀,

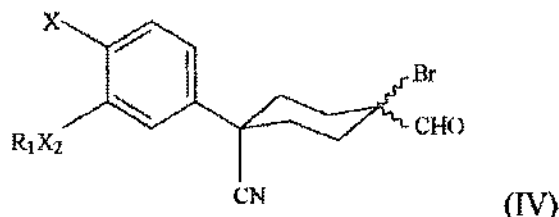
R' та R'' є незалежно воднем або -C(O)OH, який включає обробку сполуки формули II(a) або II(b)



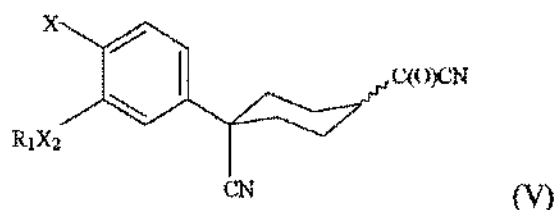
де R₁, R₃, X₂ та X є тими ж, як у формулі (I), що більш повно описано нижче.

I, нарешті, третій аспект цього винаходу стосу-

ється процесу приготування сполуки формули (I), який включає обробку сполуки формули (IV) із застосуванням ціаніду лужного металу, наприклад, LiCN, у сумісному розчиннику, такому як диметилформамід, який містить в малій пропорції воду,

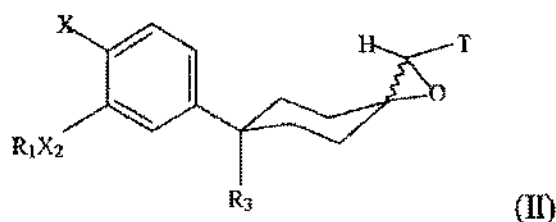


де, у формулі III, R_1 , X та X_2 є тими ж, як у формулі (I). Подальше втілення цього винаходу стосується процесу одержання сполуки формули (I), який включає обробку ацилнітрилу формули V водою



Групи X , X_2 та R_1 у формулі (V) є тими ж, як у формулі I

Нарешті, подальше втілення цього винаходу стосується сполук формули II



R_1 є $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ або $-(CR_4R_5)_rR_6$, де алкільні залишки можуть бути необов'язково заміщені одним або більше галогенами,

m має значення від 0 до 2,

n має значення від 1 до 4,

r має значення від 0 до 6,

R_4 і R_5 є незалежно вибраними серед водню або C_{1-2} алкілу,

R_6 є водень, метил, гідроксил, арил, галогенозаміщений арил, арилокси C_{1-3} алкіл, галогенозаміщений арилокси C_{1-3} алкіл, інданіл, інденіл, C_{7-11} поліциклоалкіл, тетрагідрофураніл, фураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тетрагідротієніл, тієніл, тетрагідротієніл, тієніл, C_{3-6} циклоалкіл або C_{4-6} циклоалкіл, що містить один або два ненасичені зв'язки, де циклоалкільні та гетероциклічні залишки

можуть бути необов'язково від 1 до 3 заміщені метильними групами або однією етильною групою, при цьому

а) якщо R_6 - гідроксил, то $m = 2$, або

б) якщо R_6 - гідроксил, то r має значення від 2 до 6, або

в) якщо R_6 - 2-тетрагідропіраніл, 2-

тетрагідротієніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то $m = 1$ чи 2, або

г) якщо R_6 - 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротієніл, 2-тетрагідрофураніл або 2-тетрагідротієніл, то r має значення від 1 до 6,

д) якщо $n = 1$ і $m = 0$, то R_6 відмінний від H в $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$,

X є YR_2 , галоген, нітро, NH_2 або форміламін,

X_2 є O або NR_8 ,

Y є O або $S(O)_m$,

m є 0, 1 або 2,

R_2 є незалежно вибраним із $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$, необов'язково заміщених 1 або більше галогенами,

R_3 є водень, галоген, C_{1-4} алкіл, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, галогенозаміщений C_{1-4} алкіл, $-CH=CR_8R_9$, циклопропіл, необов'язково заміщений R_8 , CN, OR_8 , CH_2OR_8 , NR_8R_{10} , $CH_2NR_8R_{10}$, $C(Z)H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$ або $C\equiv CR_8$,

R_8 є водень або C_{1-4} алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,

R_9 є R_8 або фтор,

R_{10} є OR_8 або R_{11} ,

R_{11} є водень або C_{1-4} алкіл, необов'язково від 1 до 3 заміщений фтором,

Z' є O, NR_9 , NOR_8 , NCN , $C(-CN)_2$, CR_8CN , CR_8NO_2 , $CR_8C(O)OR_8$, $CR_8C(O)NR_8R_8$, $C(-CN)NO_2$, $C(-CN)C(O)OR_9$ або $C(-CN)C(O)NR_8R_8$ та

T є CN або SO_2R , де R є C_{1-8} алкіл або C_0 алкілфеніл

Цей спосіб передбачає дев'ятиступінчастий синтез для одержання певних 4-заміщених-4(3,4-дизаміщенихфеніл)циклогексанових кислот. Вихідною речовиною є ізованіл, 3-гідрокси-4-метоксибензальдегід, або його аналог. Під "аналогом" мається на увазі інший замісник у 3 і/або 4 позиції, що відповідає визначенням R_1 , R_3 , X_2 та X у визначенні формули (I).

Сполуки, що одержують за цим процесом, є інгібіторами PDE IV. Вони є корисними при лікуванні ряду хвороб, як описано у патенті US 5552438 який опубліковано 3 вересня 1996 року.

Переважаючими сполуками, які можна одержати за цим способом є наступні:

Переважаючими R_1 замісниками в сполуках усіх зазначених формул є CH_2 -циклопропіл, CH_2-C_5 циклоалкіл, C_4 циклоалкіл, що незаміщено або заміщено OH - C_{7-11} поліциклоалкілом, (3- або 4-циклопентил), феніл, тетрагідрофуран-3-іл, бензил або C_{1-2} аліл, що незаміщено або одно- або більше заміщено фтором, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$ і $-(CH_2)_{2-4}OH$.

Переважаючими X групами для формул (I), (II) або (III) є такі, де X є YR_2 та Y є киснем. Переважною X_2 групою для формули (I) є така, де X_2 є киснем. Переважаючими R_2 групами є C_{1-2} алкіл, незаміщений або одно- або більше заміщений галогенами. Атомами галогену є переважно фтор і хлор, більш переважно фтор. Більш переважними R_2 групами є такі, де R_2 є метил або фторозаміщений алкіл, особливо C_{1-2} алкіли, такі як $-CF_3$, $-CHF_2$ або $-CH_2CHF_2$ залишки. Найбільш переважними є $-CHF_2$ і $-CH_3$ залишки.

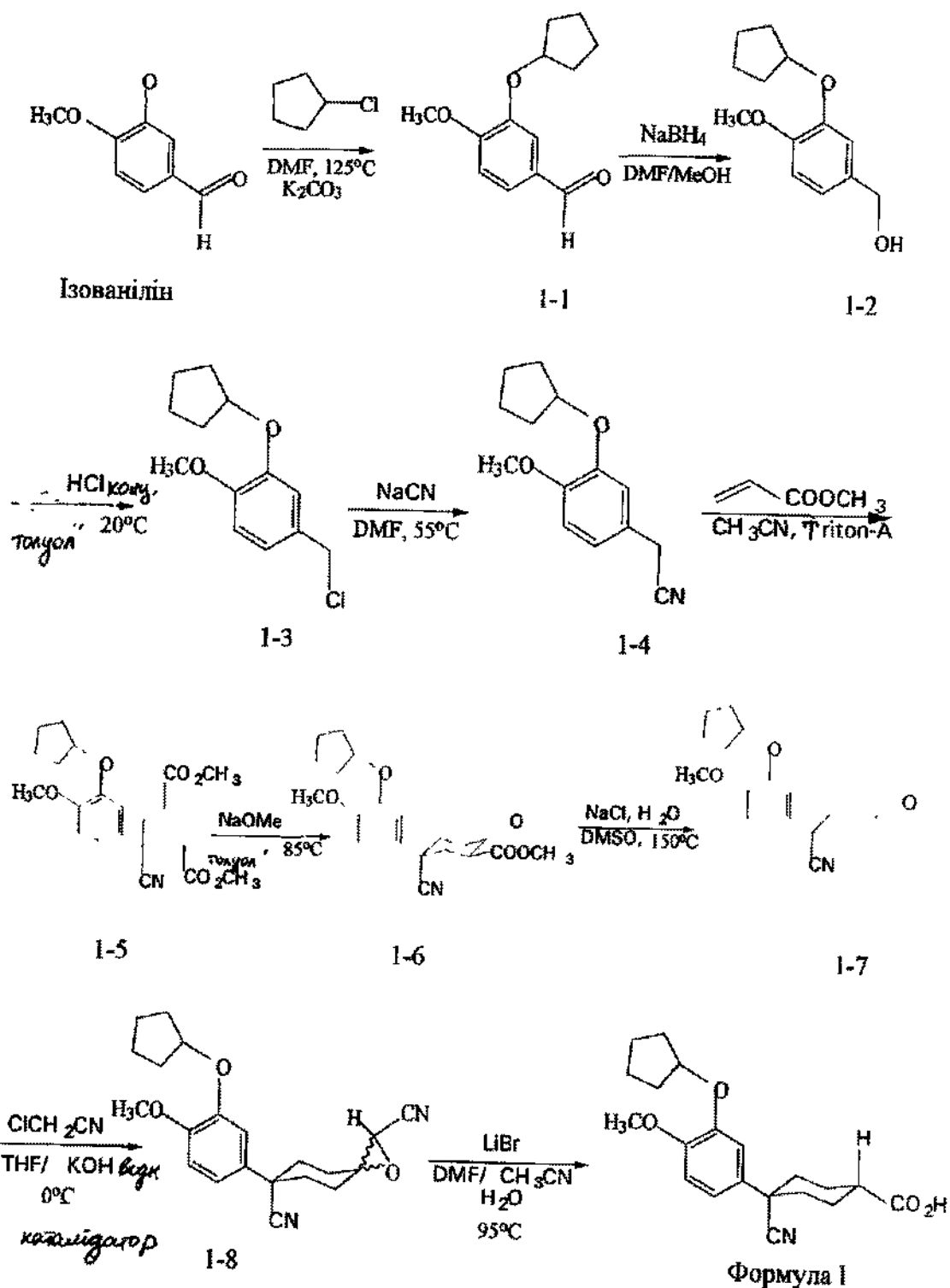
Найбільш переважними є такі сполуки, де R_1 є $-CH_2$ -циклопропіл, циклопентил, 3-гідроксициклопентил, метил або CF_2H , X є YR_2 , Y є

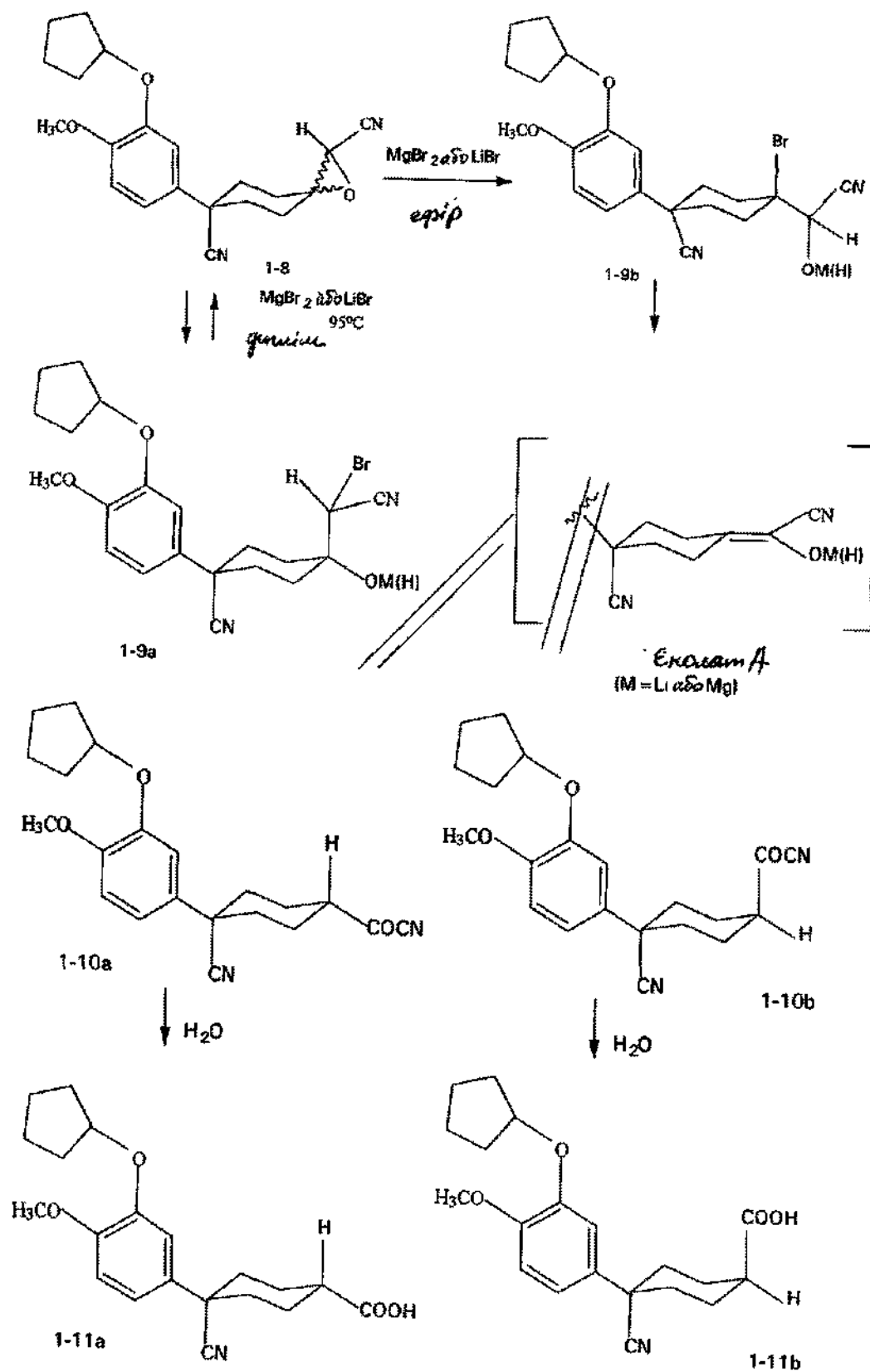
кисень, X_2 є кисень, та R_2 є CF_2H або метил, і R_3 є CN

Характерна схематика цього процесу наведена у Схемі 1. В цьому графічному поясненні вико-

ристані специфічні приклади, що ілюструють загальну методологію, яка використовується в цьому винаході

СХЕМА 1





Відповідно до Схеми I, ізованілін, 3-гідрокси-4-метоксибензальдегід, є легко доступним вихідним матеріалом. Він може бути алкілований R_1X записком ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), як показано, за допомогою цик-

лопентилхлориду. Реакційну посудину спочатку продувають інертним газом, наприклад, азотом. Після цього до посудини вводять полярний розчинник, такий як DMF, потім - ізованілін, потім -

R_1X аддукт і якусь основу. Використовують близько 2 еквівалентів R_1X аддукту по відношенню до ізованіліну. Використовують також близько 2 еквівалентів основи, знов таки по відношенню до ізованіліну. Основою може бути будь-яка неорганічна основа або карбонат. Тут це проілюстровано на прикладі карбонату калію. Вміст посудини нагрівають до приблизно 125°C протягом приблизно від 90 до 120 хвилин, за цей час реакція має пройти до кінця. Вміст посудини охолоджують до навколишньої температури, фільтрують для видалення неорганічних солей і промивають спиртом, таким як метанол. Цей фільтрат містить альдегід, означений як 1-1.

Потім альдегід відновлюють до спирту з використанням неорганічного відновника. Для цього цей фільтрат з вищезгаданої реакції обробляють боропідридом натрію, і в результаті здійснення процесу одержують бажаний спирт 1-2 з максимальним виходом по відношенню до ізованіліну 97%. Це досягається охолодженням фільтрату до приблизно 0°C , після чого додають відновник, тут боропідрид натрію. Використовують приблизно від 0,25 до 0,5 еквівалентів цього відновника. Температуру підтримують близько 0°C під час додавання відновника та протягом наступних приблизно 30 - 40 хвилин. Потім дозволяється підвищити температуру приблизно до кімнатної температури, після чого до реакційної посудини додають близько половини еквівалента HCl . Спирт потім екстрагують органічним розчинником, проілюстровано на прикладі толуолу, і промивають розбавленим бікарбонатом натрію.

Верхній органічний шар, що містить спирт, після цього обробляють надлишком концентрованої соляної кислоти при температурі навколишнього середовища для одержання після процесу бажаного бензилхлориду 1-3. Хлорид виділяється у вигляді w/w розчину в амідному розчиннику, проілюстровано на прикладі DMF , і обробляють приблизно 50% молярним надлишком ціаніду натрію при помірно підвищеній температурі, тут проілюстровано при 55°C . Це дає бажаний нїтрил 1-4. Нїтрил виділяється у вигляді w/w розчину у відповідному розчиннику, такому як безводний ацетонїтрил, та використовують безпосередньо у наступній стадії.

До розчину нїтрилу додають метилакрилат. Його охолоджують приблизно до -10°C та повільно обробляють Triton-B в каталітичній кількості, в тому ж розчиннику, що використовувався для розчинення нїтрилу. Метилакрилат додають в 3-4-кратному надлишку. Реакція завершується через 30 - 45 хвилин після додавання акрилату, її продукт, пімелат, 1-5 виділяють у вигляді w/w розчину в толуолі та обробляють приблизно 2 еквівалентами метилату натрію при близько 75°C для одержання продукту, β -кетоефіру, 1-6. Реакційний розчин охолоджують та нейтралізують до pH 7 неорганічною кислотою, такою як 8N соляна кислота. В розчин додають диметилсульфоксид, хлорид натрію, воду і нагрівають, наприклад, до при-

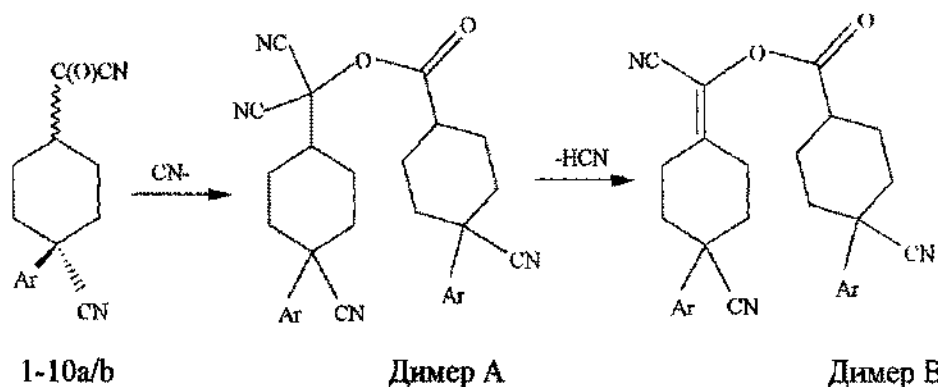
близно 150°C , щоб спричинити декарбоксиляцію для одержання 1-7. Кетон, 1-7, виділяють із системи розчинників у вигляді білуватого осаду.

Дикарбонїтрил 1-8 одержують із кетону шляхом обробки кетону хлороацетонїтрилом в присутності неорганічної основи та каталітичної кількості хлориду бензилтриетиламонію (BTEAC). Кетон додають до суміші сильної основи (водний гідроксид калію) та змішаного з водою розчиннику, такого як тетрагідрофуран. Додають незначний надлишок хлороацетонїтрилу при зниженій приблизно до 0°C чи близько до такої температури. Реакцію проводять при приблизно такій самій температурі протягом всього часу реакції, як правило, близько 1 години. Продукт виділяють, як правило, він є кристалічним.

Дикарбонїтрил перетворюють на циклогексанкарбоксильну кислоту із застосуванням кислотного каталізатора Льюїса, для одержання в ході реакції кислоти необхідна також вода. Без води проміжні продукти 1-10a та 1-10b можуть димеризуватися. Цю реакцію проводять шляхом введення в посудину розчинників, як приклад в цьому випадку наведені DMF , ацетонїтрил і вода, та кислоти Льюїса (близько 1,5 еквівалентів), проілюстровано на прикладі LiBr , продування посудини інертним газом, додавання дикарбонїтрилу IIa або IIb, або суміші IIa та IIb і нагрівання посудини та її вмісту приблизно до 100°C протягом багатьох годин, прикладом є 8 годин. Кислоту виділяють загальноприйнятими способами.

Треба зазначити, що ця реакція, яка є перетворенням епоксиду на кислоту, включає декілька проміжних продуктів, які немає потреби виділяти. Виявлено, що обробка епоксиду LiBr дає проміжні продукти 1-9a та 1-9b. Проміжний продукт 1-9a утворюється при введенні в реакційну посудину LiBr . Але проміжний продукт 1-9a перетворюється знову на епоксид при зазначених умовах реакції. Проміжний продукт 1-9b також утворюється, але, очевидно, швидко вступає в реакцію із утворенням проміжних продуктів, таких як енолат A, 1-10a і 1-10b і так далі, які приводять до продукту реакції. Таким чином, схоже, утворюються 1-9a і 1-9b, але 1-9a перетворюється знову на епоксид, який в решті решт утворює 1-9b, котрий потім перетворюється на інші проміжні продукти на шляху утворення кислот 1-11a і 1-11b. Наведене у дужках позначення "OM(H)" в 1-9a і 1-9b означає спиртову сіль металу або спирт сам по собі, залежно від умов реакції. Гадаємо, що проміжний продукт 1-9b перетворюється на ацилонїтрили з формулами 1-10a і 1-10b через запропонований проміжний продукт, зазначений у дужках. Існування запропонованого проміжного продукту, який зазначено у дужках, (енолату) не було повністю підтверджене і, незважаючи на те, що ацилонїтрили 1-10a та 1-10b не спостерігалися безпосередньо, є непрямий доказ існування цих сполук завдяки тому факту, що був виділений продукт біс-конденсації димер B, і про аналогічні сполуки повідомлялося, що схожий біс-конденсат є продуктом ацилонїтрилу.

Схема 2



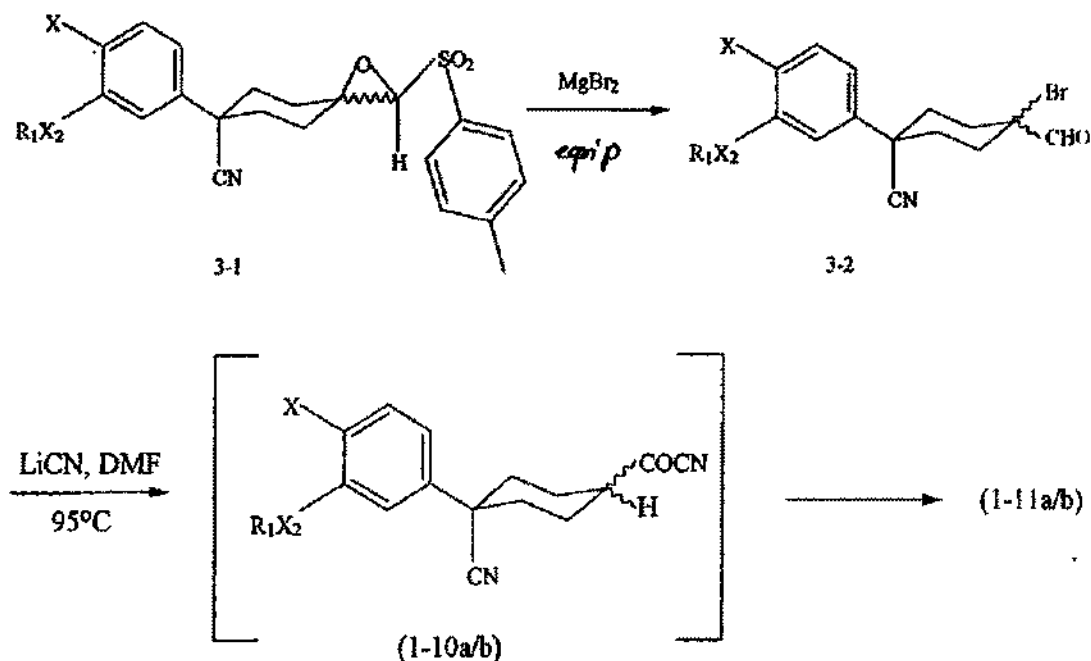
Відомо, що димери, такі як димер А, утворюються із сполук, подібних ацилнітрилам 1-10a/b, у присутності HCN (Thesing, J., Witzel, D., Brehm, A. *Angew Chem* 1956, 68, 425, and Hunig, S., Schaller, R. *Angew Chem Int Ed Engl* 1982, 21, 36).

І у доповнення, були виготовлені достовірні зразки проміжних продуктів 1-10a і 1-10b, і виявилося, що вони перетворюються на кислоти 1-11a і 1-11b під дією води. Екваторіальний ізомер 1-10a

перетворюється на кислоту в співвідношенні екваторіальний/аксіальний приблизно 98/2, у той час, як аксіальний ізомер 1-10a ізомеризувався з переважанням екваторіального ізомеру 1-11a (77/23). Вважається, що аксіальний ацилнітрил перетворюється на екваторіальний ацилнітрил через запропонований у дужках проміжний енолат.

Друга, наступна схема реакції ілюструє одержання кислоти формули (I) із бромомальдегіду формули (IV).

Схема 3



Наступні приклади мають проілюструвати особливості винаходу, але не обмежити його. Те, що оговорене у винаході, зазначається далі у формулі, яка додається.

Специфічні приклади

Приклад 1

Одержання 3-циклопентилокси-4-метоксибензальдегіду
12л круглодонна колба, обладнана зверху мі-

шалкою, внутрішнім термометром та зворотним холодильником із входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели диметилформамід (2,4л), ізованілін (350г, 2,3 моль, 1 еквівалент), циклопентилхлорид (481г, 4,6 моль, 2,0 еквівалента) та карбонат калію (634г, 4,6 моль, 2,0 еквівалента). Інтенсивно перемішану суспензію нагріли до 125°C протягом двох годин або до зникнення ізованіліну. Реакційну суміш охолодили до $20 - 30^\circ\text{C}$ і відфіль-

трували для видалення неорганічних солей. Осад на фільтрі промили метанолом (1,0л).

Чистий, світло-коричневий фільтрат (DMF та метанол), який містить продукт, 3-циклопентилокси-4-метоксибензальдегід, використовували безпосередньо у наступній стадії (вихід розчину 100%).

Приклад 2

Одержання 3-циклопентилокси-4-метоксибензилового спирту 12л круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою, внутрішнім термометром та зворотним холодильником із входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели диметилформамід (2,4л), метанол (1,0л) і 3-циклопентилокси-4-метоксибензальдегід (506г, 2,3 моль, 1 еквівалент). Вміст колби охолодили до температури від 0 до 5°C, з наступним додаванням бор гидриду натрію (32,2г, 0,85 моль, 0,37 еквівалента). Реакційну суміш витримали при температурі від 0 до 5°C протягом 30 хв, та підвищили температуру до 20 - 25°C, витримали 2 години або до зникнення альдегід. Протягом 20 хвилин додавали розчин 6N соляної кислоти (195мл, 1,17 моль, 0,51 еквівалента). Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском та охолоджували до 20 - 25°C. У колбу ввели деіонізовану воду (1,9л), і толуол (1,9л). Шари розділили, виділили органічний шар і двічі промили деіонізованою водою (2 x 800мл). Продукт, 3-циклопентилокси-4-метоксибензиловий спирт збирали у вигляді розчину в толуолі (вихід розчину 97%) та використовували безпосередньо у наступній стадії.

Приклад 3

Одержання 4-хлорметил-2-циклопентилокси-1-метоксибензену 12л круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою, внутрішнім термометром та зворотним холодильником із входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели 3-циклопентилокси-4-метоксибензиловий спирт (495г, 2,2 моль, 1 еквівалент) у розчині толуолу. У інтенсивно перемішану реакційну суміш при 22°C додали концентровану HCl (600г, 2,75 еквівалента). Реакційну суміш витримали при температурі від 20 до 25°C протягом 30 хвилин. Верхній органічний шар відокремили, а нижній кислотний шар викинули. До верхнього органічного шару додали 10%-ний розчин бікарбонату натрію (550г, 0,65 моль, 0,36 еквівалента) та t-бутилметиловий ефір (814г). Вміст колби інтенсивно перемішали та залишили відстоюватися. Продукт, 4-хлорметил-2-циклопентилокси-1-метоксибензен, виділили у вигляді розчину у толуолі і t-бутилметиловому ефірі (вихід розчину 96,8%). Його безпосередньо використовували у наступній стадії.

Приклад 4

Одержання 4-ціанометил-2-циклопентилокси-1-метоксибензену

12л круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою та дистилятором, була продута азотом. В колбу ввели 4-хлорметил-2-циклопентилокси-1-метоксибензен (519г, 2,15 моль, 1,0 еквівалент) у розчині толуолу і t-бутилметилового ефіру. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до залишку. У 12л колбу додали DMF (1,44кг) і цанід натрію (142г, 2,9 моль, 1,35 еквівалента). Реакційну суміш нагріли до 55°C на 6 год або до

передбачуваного завершення зникнення бензилхлориду. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском до залишку. До колби ввели t-бутилметиловий ефір (2,30кг) і деіонізовану воду (800мл). Вміст колби інтенсивно перемішали та залишили відстоюватися. Верхній органічний шар відділили, тричі промили деіонізованою водою (3 x 800мл) та концентрували при атмосферному тиску до залишку. До колби ввели ацетонітрил (1,26кг) і дистиляція тривала до збору додаткових 400мл розчинника. Продукт, 4-ціанометил-2-циклопентилокси-1-метоксибензен, було виділено у вигляді розчину в ацетонітрилі (вихід 92,2%). Його безпосередньо використовували у наступній стадії.

Приклад 5

Одержання диметил-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)пімелату

12л круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою, внутрішнім термометром та зворотним холодильником із входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели розчин 4-ціанометил-2-циклопентилокси-1-метоксибензену (460г, 1,99 моль, 1,0 еквівалент) в ацетонітрилі і метилакрилат (520г, 6,0 моль, 3,0 еквівалента). Вміст колби охолодили до -10°C. У краплинну ліжку з урівноваженим тиском ввели ацетонітрил (1,1л) і гідроксид бензилтриметиламонію (40% w/w розчин у метанолі, 25г, 0,06 моль, 0,03 еквівалента). Вміст краплинної ліжки додали у колбу. Спостерігалось виділення тепла, і після перемішування протягом 30 хвилин вміст колби охолодили до 20°C. Реакційну суміш концентрували під зниженим тиском до залишку. До залишку додали толуол (2,6л). Цей розчин диметил-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)пімелату (вихід розчину 90%) безпосередньо використовували у наступній стадії.

Приклад 6

Одержання 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-ону

12л круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою, внутрішнім термометром та зворотним холодильником із входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели розчин диметил-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)пімелату (720г, 1,78 моль, 1 еквівалент) у толуолі і метилат натрію (25 ваг % у метанолі, 545г, 2,67 моль, 1,5 еквівалента). Реакційну суміш нагріли до 70 - 75°C на 2 години або до передбачуваного завершення зникнення пімелату. Реакційну суміш охолодили до 25°C. Додали розчин 6N соляної кислоти, щоб досягти pH 6,8 - 7,2. Реакційну суміш концентрували під вакуумом до залишку. У колбу ввели диметилсульфоксид (3,3л), деіонізовану воду (250мл) і хлорид натрію (250г).

Вміст колби нагріли до 145 - 155°C і витримали при цій температурі 2 години. Реакційну суміш охолодили і концентрували під вакуумом до залишку. До залишку додали воду (1,9л), етилацетат (1,25л) і t-бутилметиловий ефір (620мл). Розчин перемішали та залишили відстоюватися. Шари розділили, і водний шар повторно екстрагували етилацетатом (1,25л). Змішані органічні шари двічі промили деіонізованою водою (2 x 2,5л). Органічний шар відокремили і концентрували під зниженим тиском до залишку. До цього залишку додали

ізопропанол (1,66л) і нагріли для утворення розчину з наступним повільним введенням гексану (1,66л)

Суспензію охолоджували до 5°C на протязі 30 хвилин і витримали при 0 - 5°C 2 години. Продукт відфільтрували і промили 50 - 50 ізопропанол-гексаною сумішшю (840мл) при 0°C. Продукт висушили для одержання 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-ону (315г, 56% від пімелату)

Приклад 7

Одержання цис-(+/-)-6-[3 -(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-1-оксобіцикло [2,5] октан-2,6-дикарбонітрилу

5л круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою, внутрішнім термометром та входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели 50% розчин гідроксиду калію (220г) і тетрагідрофуран (550мл). Під час перемішування при кімнатній температурі ввели хлорид бензилтриетиламонію (8,1г, 0,035 моль, 0,05 еквівалента). Розчин охолодили до 0°C. У краплинну лійку з урівноваженим тиском ввели розчин, що містив тетрагідрофуран (550мл), 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-он (230г, 0,73 моль, 1,0 еквівалент) і хлорацетонітрил (59г, 0,78 моль, 1,07 еквівалент) при кімнатній температурі. Під час перемішування вмісту колби при 0°C, протягом 15 хвилин до нього додавали розчин із краплинної лійки з урівноваженим тиском. Протягом 1 години підтримували температуру між 0 і 5°C та вели перемішування. Реакційну суміш нагріли до 25°C та розвели водою (900мл) і етилацетатом (900мл). Розчин перемішали і залишили відстоюватися на 30 хвилин. Шари розділили, органічний шар відокремили і концентрували вакуумною дистляцією до залишку. Додали метанол (540мл) і нагріли розчин до 40°C. Під час охолодження до 20°C тривалістю 90 хвилин було додано гексан (540мл). Охолодження продовжили, і продукт почав кристалізуватися при 10°C. Далі суспензію охолодили до -5°C і витримали при -5 - 0°C протягом двох годин. Продукт відфільтрували і промили 50-50 метанол-гексаною сумішшю (300мл) при 0°C. Продукт висушили для одержання цис-(+/-)-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-1-оксобіцикло[2,5]октан-2,6-дикарбонітрилу (190г, 73%) у вигляді білої кристалічної речовини.

Приклад 8

Одержання 1-9a

В 12-ти дражмову склянку із шийкою з різьбою, що закривається пробкою, ввели диглім (5,92г) і епоксинітрил (0,70г, 1 екв.) із прикладу 7. Цю суміш перемішували при нагріві на масляній бані протягом 5 хвилин. Потім додали $MgBr_2 \cdot 6H_2O$ (0,906г, 1,55 екв.) Через 3 години вихідна речовина виявлена не була. Реакційну суміш охолодили, потім змішали із 5%-ною водною лимонною кислотою/етилацетатом, шари збовтали і розділили. Друга екстракція ефіром/етилацетатом дала деякий колір, що переходив у органічний шар, але наступна екстракція кольору не мала. Органічні фракції з'єднали і промили водою і соляним розчином, та висушили за допомогою $MgSO_4$. Продукт кристалізували із гексану, т. пл. 151 - 152°C.

Елементний аналіз C - 58,20, H - 5,82, Br -

18,44, N - 6,46, знайдено C - 58,32, H - 5,73, Br - 18,48, N - 6,34. Структура підтвердилася при рентгеноструктурному аналізі кристалічного зразка, одержаного з метипового спирту.

Приклад 9

Одержання 1-9b

До Mg (0,189г, 2,02 екв.) (відшліфований за допомогою ступки та пестика) в ефірі додали 1,2-диброметан (1,55г, 2,08 екв.) у невеликому об'ємі ефіру для ініціації реакції Грін'яра. Коли більша частина магнію була використана і з етаном більше не спостерігалось ніяких змін, реакційну суміш перемішували додаткові 0,5 год при кімнатній температурі, після чого до неї додали епоксид із прикладу 7 (1,41г, 1 екв.) в мінімальній кількості сухого тетрагідрофурану при навколишній температурі. Після близько 70 годин при кімнатній температурі були виявлені і бромціаноспирт (1-9b), і бромціаногідрин (1-9a) у співвідношенні 6:1. Продукт 1-9b виділили у вигляді масла за допомогою препаративної HPLC. Структура була підтверджена шляхом вуглецевого та протонного NMR.

Приклад 10

Одержання сполуки 3-1 - епокисульфону

До 25мл круглодонної колби, обладнаної магнітним мішалним стержнем і гумовою прокладкою додали 1,00г 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-ону, 0,70г хлорометил-р-толилсульфому, і 7мл тетрагідрофурану. Все це перемішали, потім додали 3мл 50% w/w водного NaOH і бензилтриметильний ланцюг (0,05г). Цю суспензію інтенсивно перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемістили у дилільну лійку, до якої додали 50мл етилацетату і підкислили 8N HCl. Органічний шар зібрали, промили 2х деіонізованою водою, висушили за допомогою $MgSO_4$ та профільтрували для видалення солей.

Приклад 11

Одержання сполуки 3-2 - бромовальдегіду

До Mg (0,048г, 1,03 екв., 0,021 моль) (відшліфований за допомогою ступки та пестика) в ефірі додали 1,2-дибромоетан (0,40г, 1,06 екв., 0,02 моль) в атмосфері азоту. До ефіру добавили дві краплі йоду, щоб розпочати реакцію, після чого реакційну суміш обережно розігріли. Після утворення сполуки Грін'яра реакційну колбу охолодили до приблизно 5°C і ввели епоксисульфен із прикладу 10 (0,93г, 1 екв., 0,002 моль) в ефір/метиленхлориді. Реакційну суміш піддали TLC (умови: силікагель з циклогексаном:толуол:ацетонітрил:оцтова кислота 40:40:20:4). Реакційну суміш перемішували при 5°C протягом 2 годин. Продукт відділили шляхом введення води та ефіру/ТВМЕ до реакційної суміші і відділення органічного шару. Його промили водою і соляним розчином та висушили за допомогою $MgSO_4$. Випарювання дало масло, яке одразу ж хроматографували через 40г силікагелю із застосуванням суміші гексану і етилацетату (5 - 40% етилацетату). Це дало чисте масло (0,49г), що містило, як показав протонний NMR, приблизно рівні пропорції екваторіального та аксіального ізомерів. Мас-спектр показав наявність молекулярного іону при m/e 405, що містить 1 атом бромів $[C_{20}H_{24}BrNO_3]$.

Приклад 12

Одержання с-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексанкарбонової кислоти

Бл круглодонна колба, обладнана зверху мішалкою, внутрішнім термометром та зворотним холодильником із входом для азоту, була продута азотом. У колбу ввели диметилформамід (580г), ацетонітрил (480г), бромід літію (72г, 0,83 моль, 1,62 еквівалента) і деіонізована вода (20г, 1,1 моль, 2,2 еквівалента). Розчин перемішали в атмосфері азоту при 25 - 30°C, після чого додали цис-(+/-)-6-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-1-оксобіцикло[2,5]октан-2,6-дикарбонітрил (180г, 0,51 моль, 1,0 еквівалент). Реактор нагріли до 90 - 95°C на 8 годин або до передбачуваного завершення зникнення епоксидтрилу. Вміст колби охолодили до 20°C, після чого додали розчин гідроксиду натрію (92г гідроксиду натрію, 2,3 моль, 4,5 еквівалента, що розчинено у 200мл деіонізованої води). Суспензію перемішували при 20°C протягом 30 хвилин, після чого додали пліохлорит натрію (600мл, 0,46 моль, 0,9 еквівалента). Вміст колби перемішували протягом 90 хвилин, після чого додали t-бутилметиловий ефір (2,27кг) і 6N HCl (644мл, 3,86 моль, 7,5 еквівалентів). Нижній водний шар знов екстрагували t-бутилметилмовим ефіром (454г), а змішаний органічний шар промили 4 рази деіонізованою водою (4 x 800мл). Органічний шар концентрували до залишку. У колбу ввели етилацетат (900г) і нагріли із зворотним холодильником. Вміст колби охолодили до 50°C, після чого додали гексан (672г). Вміст колби охолодили до 0°C і витримали 1 годину. Продукт відфільтрували і промили холодними етилацетатом/гексаном (1/9, 175г). Продукт висушили для одержання с-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексанкарбонової кислоти (125г, 69%) у вигляді білуватого порошку.

Приклад 13

Одержання хлориду с-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексанкарбонової кислоти

У колбі з однією шийкою, обладнаній для продування азотом, змішали с-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексаноксиканкарбонову кислоту (1,372г, 1 екв, 0,004 моль) і оксалілхлорид (4,568г, 9 екв, 0,036 моль). Потім додали одну краплю диметилформаміду. Цю суміш перемішували при навколишній температурі протягом ночі. Після випарювання під високим вакуумом одержали продукт, зазначений у заголовку.

Приклад 14

Одержання форми 1-10a - 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексанацилнтрилу

У колбі зразок хлориду кислоти (0,217г, 0,006 моль, 1 екв), що одержано у прикладі 12, розчинили у $CDCl_3$ (2,34мл). До цього розчину (охолодженого до 5°C) додали триметилсилілціанід (0,07г, 1,3 екв, 0,008 моль) і каталітичну кількість ZnI_2 (0,004г). Цей розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. При цьому вихід продукту, зазначеного в заголовку, становив 0,211г. IR $COCN$, ν 2220 cm^{-1} , $C=O$, ν 1720 cm^{-1} . Ізомеричну чистоту 1-10a визначали шляхом гідролізування ацилнтрилу у теплій воді, продукт є по суті чистою сполукою 1-11a.

Приклад 15

Одержання форми 1-10b - 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-циклогексанацилнтрилу

В експерименті, аналогічному до прикладу 14, аксальну карбонову кислоту було перетворено на хлорид кислоти з використанням оксалілхлориду і каталітичної кількості диметилформаміду. Хлорид кислоти було перетворено безпосередньо на відповідний ацилнтрил, 1-10b, ізомер сполуки, одержаної в прикладі 14. Ізомеричну чистоту аналізували шляхом гідролізування ацилнтрилу при перемішуванні його в теплій воді протягом 20 годин. Аналітичне визначення при HPLC виявило, що >96% продукту має форму 1-10b.