



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45970 (13) C2

(51) 6

A61K31/22,31/24,31/445,31/495,31/535,C0  
7C219/24,295/08МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) О-АЦИЛ-4-ФЕНИЛЦИКЛОАЛКАНОЛИ, ЇХ ЦИС/ТРАНСІЗОМЕРИ АБО ЇХ СОЛІ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ПРЕПАРАТ

1

2

(21) 96114361

(22) 25 04 1994

(24) 15 05 2002

(86) PCT/EP94/01276, 25 04 1994

(46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р.

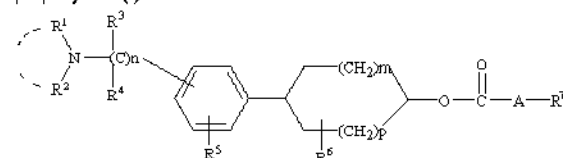
(72) Войтун Еберхард, DE, Майер Роланд, DE, Мюллер Петер, DE, Хурнаус Рудольф, DE, Марк Михаель, DE, Айзеле Бернхард, DE, Будцинск Ральф-Михаель, DE, Халлермайер Герхард, DE

(73) ДР. КАРЛ ТОМЕ ГМБХ, DE

(56) SU 1311617 A3, 15 05 1987

EP 464465 A1, 08 01 1992

(57) 1 О-ацил-4-фенилциклоалканолы общей формулы (I)



(I)

где n, m, p = 1,

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, которые могут быть одинаковыми или различными, означают атом водорода, неразветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, неразветвленный алкенил с 3-6 атомами углерода, при этом двойная связь изолирована от азотуглеродной связи и вышеупомянутый алкил может быть замещен остатком из группы, включающей гидроксил, алкилкарбонил, карбоксил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, при этом вышеупомянутые гидроксил и алкилкарбонил не могут быть связаны с ненасыщенным атомом углерода или же

атомом углерода в положении 1, или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> вместе с находящимся между ними атомом азота означают 5-7-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом в образованном таким образом 6-членном насыщенном моноциклическом гетероциклическом кольце одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена атомом кислорода или незамещенной или замещенной алкилом иминогруппой, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> означают атом водорода, R<sup>5</sup> - атом водорода, неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода или

алкоксил с 1-4 атомами углерода,

R<sup>6</sup> - атом водорода,

R<sup>7</sup> - атом водорода, циклоалкил с 3-7 атомами углерода, фенил, незамещенный, моно- или дизамещенный остатком из группы, включающей атом фтора, хлора и брома, алкил, алкоксил, фенил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, трифторметил, при этом заместители могут быть одинаковыми или различными и два смежных атома водорода в фенильной группе могут быть замещены метилendioксигруппой или 1,2-этилендио-сигруппой, фенил, замещенный двумя атомами хлора или брома и одной аминогруппой, нафтил или тетрагидронафтил, тиенил, фурил или пиридил, замещенные атомом галогена или 1-2 алкильными группами,

A - связь, неразветвленный или разветвленный алкилен с 1-6 атомами углерода или неразветвленный алкенилен с 2-4 атомами углерода, при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1-3 атома углерода, и их цис/транс-изомеры или их соли

2 О-ацилфенилциклогексанолы общей формулы I по п. 1, представляющие собой соединения, выбранные из группы, включающей

(1) цис-О-(4-хлорбензоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(2) цис-О-(4-фенил-3-бутеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(3) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(4) цис-О-(5-метилгексаноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(5) транс-О-(2-фенилпропионил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(6) транс-О-(4-фторфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(7) транс-О-(3,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(8) цис-О-(4-фторциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(9) транс-О-(п-толилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

(10) транс-О-(4-[трифторметил]-фенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол

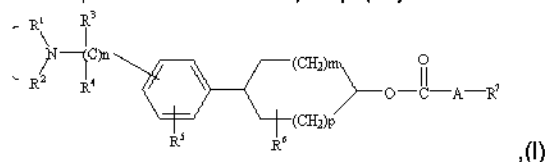
(11) транс-О-(2-нафтилацетил)-4-(4-диметиламино-

(13) C2

(11) 45970

(19) UA

нометилфенил)циклогексанол  
 (12) транс-О-(4-нитрофенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол  
 (13) транс-О-(4-бромфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол  
 (14) транс-О-(2,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол  
 (15) транс-О-([4-амино-3-хлорфенил] ацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол  
 (16) транс-О-(4-метоксифенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)циклогексанол  
 (17) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)циклогексанол,  
 и их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами  
 3 Фармацевтический препарат, обладающий свойствами ингибитора энзима эпоксисквален-ланостерин-циклазы, включающий активное начало и, по меньшей мере, инертный носитель и/или разбавитель, отличающийся тем, что в качестве активного начала он содержит О-ацил-4-фенил-циклоалканолы общей формулы I



Данное изобретение относится к О-ацил-4-фенил-циклоалканолам, их солям с физиологически переносимыми неорганическими органическими кислотами, способам получения этих соединений и содержащим их лекарственным средствам и их применению

Предлагаемые соединения представляют собой ингибиторы биосинтеза холестерина, в частности ингибиторы энзима 2,3-эпоксисквален-ланостерин-циклазы, ключевого энзима биосинтеза холестерина. Предлагаемые соединения пригодны для лечения и профилактики гиперлипидемий, гиперхолестеринемий и атеросклероза. Кроме того, их можно применять для лечения гиперпролиферативных заболеваний кожи и сосудов, опухолей, желчнокаменных болезней, а также микоз.

Соединения, вмешивающиеся в биосинтез холестерина, имеют значение для лечения ряда картин болезни. Здесь следует прежде всего называть гиперхолестеринемии и гиперлипидемии, представляющие собой факторы риска для возникновения атеросклеротических изменений сосудов и вызванных ими заболеваний, таких как, например, коронарная болезнь сердца, ишемия мозга, перемежающаяся хромота и гангрена.

Значение чрезмерно повышенного уровня холестерина в сыворотке в качестве главного фактора риска для возникновения атеросклеротических изменений сосудов общепризнано. Многочисленные клинические исследования привели к познанию, что путем снижения уровня холестерина в сыворотке можно уменьшить риск коронар-

где n, m, p = 1,

R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> могут быть одинаковыми или различными, означают неразветвленный алкил с 1-6 атомами углерода, или R<sup>1</sup> означает атом водорода и R<sup>2</sup> означает неразветвленный алкил с 1-6 атомами углерода,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> означают атом водорода,

R<sup>7</sup> - циклоалкил с 3-7 атомами углерода, фенил, незамещенный, моно- или дизамещенный остатком из группы, включающей атом фтора, хлора брома, алкил, алкоксил, фенил, нитро, амино, алкиламино, диалкиламино, трифторметил, при этом заместители могут быть одинаковыми или различными и два смежных атома водорода в фенильной группе могут быть замещены метилendioксигруппой или 1,2-этилендиокигруппой, фенил, замещенный двумя атомами хлора или брома и одной аминогруппой, нафтил,

A - связь, неразветвленный или разветвленный алкилен с 1-6 атомами углерода или неразветвленный алкенилен с 2-4 атомами углерода, при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1-3 атома углерода, и их цис/трансизомеры или их соли

ных болезней сердца (см. Current Opinion in Lipidology 2(4), стр. 234, 1991 г.). Так как большая часть холестерина синтезируется в самом организме и лишь незначительная часть принимается вместе с пищей, торможение биосинтеза является особенно привлекательным путем снижения повышенного уровня холестерина в сыворотке.

В качестве дополнительных возможных областей применения блокаторов биосинтеза холестерина можно назвать лечение гиперпролиферативных заболеваний кожи и сосудов, опухолевых заболеваний, лечение и профилактику желчнокаменных болезней, а также микоз. В случае микоз речь идет о вмешательстве в биосинтез эргостерина в грибковых организмах, в высокой степени протекающий аналогично биосинтезу холестерина в клетках млекопитающих.

Биосинтез холестерина или же эргостерина включает, исходя из уксусной кислоты, большее число реакционных стадий. Этот многоступенчатый процесс предоставляет целый ряд возможностей вмешательства. В качестве примеров можно назвать следующие:

Для торможения энзима 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-синтазы упоминаются β-лактоны и β-лактамы с потенциальным антигиперхолестеринемическим действием (см. J. Antibiotics 40, стр. 1356, 1987 г., патент США № 4751 237, заявку EP № 0 462 667, патент США № 4 983 597).

Ингибиторами энзима 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы являются 3,5-дигидроксикарбоновые кислоты типа статина и их 5-лактоны, которые применяются при лечении гиперхо-

лестеринемий в виде их представителей ловастатин, симвастатин и правастатин

Другими областями применения данных соединений являются грибковые инфекции (см патент США № 4375475, заявку EP № 0113881, патент США № 5 106 992), заболевания кожи (см заявку EP № 0 369 263), а также желчно-каменные болезни и опухолевые заболевания (см патент США № 5 106992, Lancet 339, стр 1154 - 1156, 1992г) Другую возможность терапии представляет собой торможение пролиферации клеток гладкой мускулатуры ловастатином (см Cardiovasc Drugs Ther 5, прилож 3, стр 354, 1991 г)

Ингибиторами энзима сквален-синтетазы являются, например, изопреноид-(фосфинилметил)фосфонаты, пригодность которых для лечения гиперхолестеринемий, желчнокаменных болезней и опухолевых заболеваний описана в заявке EP № 0 409 181, а также в источнике J Med Chemistry 24, стр 1912, 1991 г, далее сквалестатины со снижающим уровень холестерина и антимикотическим действием (см J Antibiotics 45, стр 639 - 647, 1992 г, и J Biol Chemistry 267 стр 11705 - 11708, 1992 г)

В качестве ингибиторов энзима сквален-эпоксидазы известны аллиламины как нафтифин и тербинафин, которые применяются в качестве терапевтических средств против грибковых заболеваний, а также аллиламин NB-598 с антигиперхолестеринемическим действием (см J Biol Chemistry 265, стр 18075 - 18078, 1990 г) и производные фторсквалена с гипохолестеринемическим действием (см патент США № 5 011 859) Кроме того описаны пиперидины и азадекалины с потенциальным гипохолестеринемическим и/или противогрибковым действием, механизм действия которых однозначно еще не выявлен, и представляющие собой ингибиторы сквален-эпоксидазы и/или 2,3-эпокси-сквален-ланостерин-циклазы (см заявку EP № 0 420 116, заявку EP № 0 468 434, патент США № 5 084 481 и заявку EP № 0 468 457)

Примерами ингибиторов энзима 2,3-эпокси-сквален-ланостерин-циклазы являются производные дифенила (см заявку EP № 0 464 465), производные amino-алкоксибензила (см заявку EP № 0 410 359), а также производные пиперидина (см J Org Chem 57 стр 2794 - 2803, 1992г), имеющие противогрибковое действие Далее, этот энзим в клетках млекопитающих тормозится декалином, азадекалином и производными индана (см международную заявку WO № 89/08450, J Biol Chemistry 254 стр 11258 - 11263, 1981 г, Biochem Pharmacology 3J7, стр 1955 - 1964, 1988 г), а также 2-аза-2,3-дигидроскваленом и 2,3-эпиминоскваленом (см Biochem Pharmacology 34, стр 2765 - 2777, 1985г), скваленоксид-эпокси-энолэфиром (см J Chem Soc Perkin Trans I, 1988, стр 461) и 29-метилен-2,3-оксидоскваленом (см J Amer Chem Soc 113, стр 9673 - 9674, 1991 г)

Кроме того, в качестве ингибиторов энзима ланостерин-14 $\alpha$ -деметилазы можно еще назвать производные стероида с потенциальным антигиперлипемическим действием, которые одновременно влияют на энзим 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазу (см патент США № 5 041

432, J Biol Chemistry 266, стр 20070 - 20078, 1991 г, патент США № 5034548) Данный энзим также тормозится антимикотическими средствами типа азола, представляющими собой N-замещенные имидазолы и триазолы К этому классу причисляются, например, торговые антимикотические средства кетоконазол и флуконазол

Соединения нижеприведенной общей формулы (I) являются новыми Неожиданно было найдено, что они представляют собой очень эффективные ингибиторы энзима 2,3-эпокси-сквален-ланостерин-циклазы (международная классификация EC5 4 99 7)

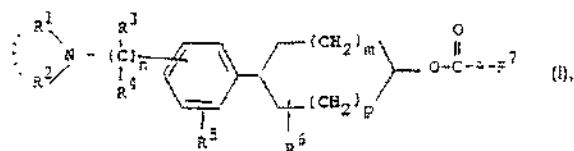
Энзим 2,3-эпокси-сквален-ланостерин-циклаза катализирует ключевой шаг биосинтеза холестерина или же эргостерина, а именно превращение 2,3-эпокси-сквалена в ланостерин, представляющий собой первое соединение со стероидной структурой в каскаде биосинтеза В отличие от ингибиторов более ранних стадий биосинтеза, таких как, например, синтез 3-окси-3-метилглутарил-коэнзима А и восстановление 3-окси-3-метилглутарил-коэнзима А, от ингибиторов данного энзима можно ожидать преимущество более высокой селективности, так как торможение этих ранних стадий биосинтеза приводит к уменьшению биосинтетически образованной мевалоновой кислоты и, вследствие этого, оно может также отрицательно влиять на биосинтез зависимых от мевалоновой кислоты веществ долохол, убихинон и изопентенил-т-РНК (см J Biol Chemistry 265 стр 18075 - 18078, 1990 г)

При торможении стадий биосинтеза после превращения 2,3-эпокси-сквалена в ланостерин существует риск накопления промежуточных продуктов со стероидной структурой в организме и вызывания обусловленных этим явлением токсических эффектов Это явление описано, например, для трипаранола, ингибитора десмостерол-редуктазы Это вещество необходимо было изъять из продажи (процитировано в источнике J Biol Chemistry 265, стр 18075 - 18078, 1990г)

Как уже изложено выше, ингибиторы 2,3-эпокси-сквален-ланостерин-циклазы описаны в некоторых литературных источниках Структуры этих соединений, однако, полностью отличаются от структуры предлагаемых соединений нижеприведенной общей формулы (I)

Изобретение относится к антигиперхолестеринемическим веществам, пригодных для лечения и профилактики атеросклероза и, по сравнению с известными активными началами, отличающихся лучшим антигиперхолестеринемическим действием при повышенной селективности и, таким образом, повышенной безопасности Так как предлагаемые соединения из-за их высокой эффективности в качестве ингибиторов энзима 2,3-эпокси-сквален-ланостерин-циклазы могут также тормозить биосинтез эргостерина в грибовом организме, они тоже пригодны для лечения микоз

Объектом настоящего изобретения являются новые О-ацил-4-фенил-циклоалканола общей формулы (I)



где

$n, m, p = 1$ ,

$R^1$  и  $R^2$ , которые могут быть одинаковыми или различными, означают атом водорода, неразветвленный алкил с 1 - 6 атомами углерода, неразветвленный алкенил с 3 - 6 атомами углерода, при этом двойная связь изолирована от азот-углеродной связи и вышеупомянутый алкил может быть замещен остатком из группы, включающей гидроксил, алкилкарбонил, карбоксил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, при этом вышеупомянутые гидроксил и алкилкарбонил не могут быть связаны с ненасыщенным атомом углерода или же атомом углерода в положении 1, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с находящимся между ними атомом азота означают 5- до 7-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом в образованном таким образом 6-членном насыщенном моноциклическом гетероциклическом кольце одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена атомом кислорода или незамещенной или замещенной алкилом имино-группой,

$R^3$  и  $R^4$  означают атом водорода,

$R^5$  - атом водорода, неразветвленный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода или алкоксил с 1 - 4 атомами углерода,

$R^6$  - атом водорода,

$R^7$  - атом водорода, циклоалкил с 3 - 7 атомами углерода, фенил, незамещенный, моно- или дизамещенный остатком из группы, включающей атом фтора, хлора и брома, алкил, алкоксил, фенил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, трифторметил, при этом заместители могут быть одинаковыми или различными и два смежных атома водорода в фенильной группе могут быть заменены метилendioкси-группой или 1,2-этилендиоксигруппой, фенил, замещенный двумя атомами хлора или брома и одной аминогруппой, нафтил или тетрагидронафтил, тиснил, фур или пиридил, замещенные атомом галогена или 1-2 алкильными группами, и

A - связь, неразветвленный или разветвленный алкилен с 1 - 6 атомами углерода или неразветвленный алкенилен с 2 - 4 атомами углерода, при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1-3 атома углерода, и их цис-трансизомеры, или их соли

Соединения общей формулы 1 относятся к категории малотоксичных соединений

Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (Ia), где

$n, m$  и  $p$  означают 1,

$R^1$  - атом водорода, неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный аминокарбонил или в положении 2, 3 или 4 гидроксильной или алкоксильной группой, или 2-пропенилен и

$R^2$  - атом водорода, алкил с 1 - 4 атомами углерода или 2-пропенилен, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с

находящимся между ними атомом азота означают 5- или 6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом в 6-членном насыщенном моноциклическом гетероциклическом кольце одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена атомом кислорода или незамещенной или замещенной алкилом имино-группой,

$R^3 - R^6$  означают атом водорода,

$R^7$  - атом водорода, циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода, фенил, незамещенный или монозамещенный в положении 4 остатком из группы, включающей атом фтора, хлора и брома, алкил, алкоксил, фенил, нитро и трифторметил, фенил, дизамещенный двумя атомами хлора, одним атомом хлора и одной алкильной группой или аминогруппой или двумя алкоксильными группами, фенил, тризамещенный двумя атомами хлора и одной аминогруппой, 3,4-метилendioксифенил, нафтил или тетрагидронафтил, 2-фурил или незамещенный или замещенный в положении 5 атомом хлора 2-тиенил или 3-пиридил,

A - связь, неразветвленный или разветвленный алкилен с 1 - 6 атомами углерода или алкенилен с 2 - 4 атомами углерода,

при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1 - 3 атома углерода, их энантиомеры, диастереомеры и геометрические изомеры и их соли, в частности для фармацевтического применения их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами

Особенно предпочтительными являются соединения общей формулы (Ia), где

$n, m$  и  $p$  означают 1,

$R^1$  - атом водорода, неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный аминокарбонил или в положении 2, 3 или 4 гидроксильной или алкоксильной группой, или 2-пропенилен и

$R^2$  - атом водорода, алкил с 1 - 4 атомами углерода или 2-пропенилен, или  $R^1$  и  $R^2$  вместе с находящимся между ними атомом азота означают 5- или 6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом в 6-членном насыщенном моноциклическом гетероциклическом кольце одна метиленовая группа в положении 4 может быть заменена атомом кислорода или незамещенной или замещенной алкилом имино-группой,

$R^3 - R^6$  означают атом водорода,

$R^7$  - атом водорода, циклоалкил с 3 - 6 атомами углерода, фенил, незамещенный или монозамещенный в положении 4 остатком из группы, включающей атом фтора, хлора и брома, алкил, алкоксил, фенил, нитро и трифторметил, фенил, дизамещенный двумя атомами хлора, одним атомом хлора и одной алкильной группой или аминогруппой или двумя алкоксильными группами, фенил, тризамещенный двумя атомами хлора и одной аминогруппой, 3,4-метилendioксифенил, нафтил или тетрагидронафтил, 2-фурил или незамещенный или замещенный в положении 5 атомом хлора 2-тиенил или 3-пиридил,

A - связь, неразветвленный или разветвленный

ный алкилен с 1 - 6 атомами углерода или алкилен с 2 - 5 атомами углерода,

при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1 - 3 атома углерода, их энантиомеры, диастереомеры и геометрические изомеры и их соли, в частности для фармацевтического применения их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами

В частности предпочитают соединения общей формулы (Ia), где

n, m и p означают 1,

R<sup>1</sup> - атом водорода, неразветвленный или разветвленный алкил с 1 - 4 атомами углерода, незамещенный или замещенный аминокарбониллом или в положении 2, 3 или 4 гидроксиллом или алкоксиллом, или 2-пропенилен,

R<sup>2</sup> - атом водорода или алкил с 1 - 4 атомами углерода, R<sup>3</sup> - R<sup>6</sup> означают атом водорода,

R<sup>7</sup> - фенил, незамещенный или замещенный в положении 4 остатком из группы, включающей атом фтора, хлора и брома, метил, трифторметил, метокси, фенил и нитро, 3,4-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 4-хлор-3-метилфенил, 4-амино-3-хлорфенил-, 3,4-диметоксифенил, 3,4-метилendioксифенил, 4-амино-3,5-дихлорфенил или 2-нафтил, и

A - связь, неразветвленный или разветвленный алкилен с 1 - 5 атомами углерода или алкилен с 2 или 3 атомами углерода, при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1 - 3 атома углерода, их энантиомеры, диастереомеры и геометрические изомеры и их соли, в частности для фармацевтического применения их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами,

в особенности, однако, предпочитают соединения, выбранные из группы, включающей

(1) цис-О-(4-хлорбензоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(2) цис-О-(4-фенил-3-бутеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(3) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(4) цис-О-(5-метилгексаноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(5) транс-О-(2-фенилпропионил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(6) транс-О-(4-фторфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(7) транс-О-(3,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(8) цис-О-(4-фторциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(9) транс-О-(n-топилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(10) транс-О-(4-[трифторметил]-фенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(11) транс-О-(2-нафтилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(12) транс-О-(4-нитрофенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(13) транс-О-(4-бромфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(14) транс-О-(2,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(15) транс-О-([4-амино-3-хлорфенил]ацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

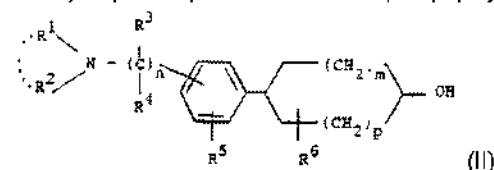
(16) транс-О-(4-метоксифенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

(17) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанол, и их соли

Способы получения

Соединения формулы (I) можно получать, например, по следующим способам

а) 4-фенилциклоалканол общей формулы (II)



где

n, m, p и R<sup>1</sup> - R<sup>6</sup> имеют вышеуказанные значения,

подвергают взаимодействию с карбоновой кислотой или ее реакционно-способными производными общей формулы (III)

R<sup>7</sup>-A-CO-X (III)

где

R<sup>7</sup> и A имеют вышеуказанные значения и X означает гидроксил или реакционно способную удаляемую группу, например атом галогена, как, например, атом хлора или брома, триметилсилилокси, сульфонилокси, например n-толуолсульфонилокси, N-гетероарил, например 1-имидазолил или 1-бензотриазолил, или O-изомеричину, например O-(N,N'-дициклогексил)-изомеричину

Взаимодействие целесообразно осуществляют в среде растворителя, такого, как, например, бензол, толуол, ксилол, диизопропиловый эфир, диоксан, тетра-гидрофуран, диметилформамид, дихлорметан или хлороформ и, в случае необходимости, в присутствии основания, такого, как, например, триэтиламин, пиридин или 4-диметиламинопиридин, или в присутствии кислоты, в частности тогда, если X в общей формуле (III) представляет собой гидроксил, например в присутствии бортрифторид-эфирата или кислого катионообменника при температуре между -10 и +150°C, предпочтительно, однако, при температуре между -10 и +80°C

Если остатки R<sup>1</sup> и/или R<sup>2</sup> имеют свободные гидроксильные группы, аминогруппы или карбоксильные группы, то рекомендуется перед осуществлением реакции защитить их пригодным образом, например, путем перевода гидроксильной группы в эфирную группу, например, 2-метоксиэтоксиметилэфирную группу, трет-бутил- или бензил-эфирную группу, амино-группы - в карбамат, например трихлорэтил-, 9-флуоренилметил или 2,4-дихлорбензилкарбамат, а карбоксильную группу - в сложно-эфирную группу, например, 2,2,2-трихлор-этил-, трет-бутил- или бензил-эфирную группу, а по осуществлении реакции снять защитные группы известными методами

б) O-ацил-4-фенилциклоалканол общей фор-

Далее, полученные соединения общей формулы (I) можно, при желании, переводить в их кислотно-аддитивные соли, в частности для фармацевтического применения в их физиологически приемлемые соли с неорганическими или органическими кислотами. В качестве кислот для этого

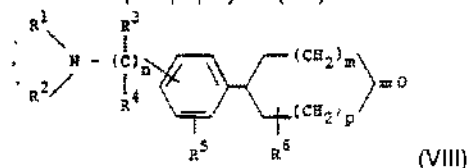
пригодны, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, молочная кислота, лимонная кислота, винная кислота или же maleиновая кислота

В предлагаемых соединениях формулы (I) в соответствии с положением заместителей у циклоалканового кольца или же формой заместителей  $R^1 - R^7$  могут иметься стереоизомеры как, например, диастереомеры, геометрические изомеры или оптические изомеры. Изобретение охватывает как чистые стереоизомеры, так и их смеси.

Исходные соединения

Исходные соединения общей формулы (II) можно получать, например, следующим образом:

1 путем восстановления 4-фенилциклоалканов общей формулы (VIII)

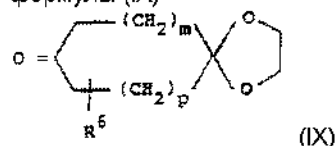


где

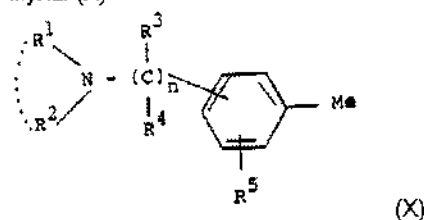
$n, m, p$  и  $R^1 - R^6$  имеют вышеуказанные значения

Выбором пригодных восстановителей, таких, как, например, боргидрид натрия или три-втор-бутилборгидрид лития (L-селектрид) можно управлять реакцией так, чтобы главным образом образовались  $e, e$ -изомер или же  $e, a$ -изомер соединения общей формулы (II)

Кетоны общей формулы (VIII) можно получать по известным приемам, например, в результате взаимодействия моноэтиленкеталена общей формулы (IX)



с металлоорганическим соединением общей формулы (X)



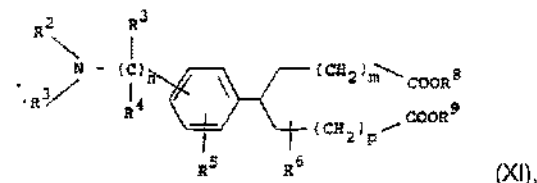
где

$n$  и  $R^1 - R^5$  имеют вышеуказанные значения и Me означает атом лития или группу  $-MgHal$ , при этом Hal означает атом галогена, предпочтительно атом хлора, и последующего отщепления воды, гидрирования образовавшейся двойной связи и гидролиза кеталевой группы

При этом способ можно варьировать так, что кетон общей формулы (VIII), где  $R^6$  означает атом водорода, по осуществлении вышеописанной последовательности реакций переводят в кетон общей формулы (VIII), в которой  $R^6$  означает алкил с 1 - 4 атомами углерода, например, путем алкилирования иона кетон-энولاتа

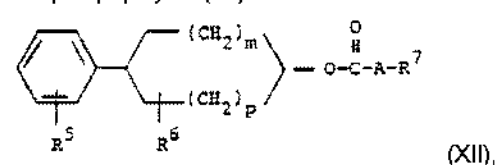
Другим методом получения соединений об-

щей формулы (VIII) является циклизация по Дикману сложных эфиров дикарбоновой кислоты общей формулы (XI)



$n, m, p$  и  $R^1 - R^6$  имеют вышеуказанные значения и  $R^8$  и  $R^9$ , которые могут быть одинаковыми или различными, означают алкил, аралкил или арил, с последующим омылением и декарбоксилацией по известным приемам

2 Исходные соединения общей формулы (IV) можно получать, например, в результате галогенметилирования О-ацил-4-фенилциклоалканолов общей формулы (XII)

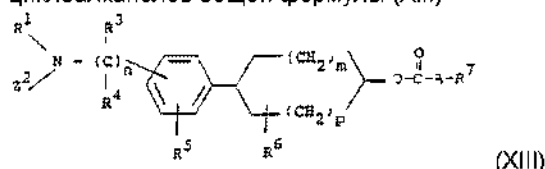


где

$m, p, R^5 - R^7$  и A имеют вышеуказанные значения,

соответствующим альдегидом и галогеноводородом, например, хлористым или бромистым водородом, в присутствии катализатора Фриделя-Крафтса, например, хлористого цинка, и, при желании, последующего замещения атома галогена пригодной другой реакционноспособной удаляемой группой

3 Исходные соединения общей формулы (VI) можно получать, например, из О-ацил-4-фенилциклоалканолов общей формулы (XIII)



где

$n, m, p, R^1, R^3 - R^7$  и A имеют вышеуказанные значения и  $Z^2$  означает пригодную защитную группу, в результате снятия данной защитной группы. В качестве защитной группы можно применять, например, трет-бутоксикарбонил, 1-(3,5-ди-трет-бутилфенил)-1-метилэтоксикарбонил или же 2-(4-пиридил)этоксикарбонил. Соединения общей формулы (XIII), например, можно синтезировать аналогично описанному в способе 1 образ

Исходные соединения формул (III) и (V) общеизвестны или же их можно получать общеизвестными приемами

Соединения общей формулы (I) обладают интересными биологическими свойствами. Они представляют собой ингибиторы биосинтеза холестерина, в частности ингибиторы энзима 2,3-эпоксискавален-ланостерин-циклазы. Благодаря их биологическим свойствам они особенно пригодны для лечения и профилактики гиперлипидемий, в частности гиперхолестеринемии, гиперлипопротеинемии и гипертриглицеридемии, и вытекающих

из них атеросклеротических изменений сосудов и вызванных ими заболеваний, таких как, например, коронарная болезнь сердца, ишемия мозга, перемежающаяся хромота, гангрена и другие

Для лечения этих заболеваний соединения общей формулы (I) можно применять отдельно для монотерапии или же в комбинации с другими снижающими уровень холестерина или липидов веществами, при этом соединения предпочтительно дают в качестве оральных препаратов, в случае необходимости и в качестве ректальных препаратов. В качестве партнеров для комбинации можно применять, например,

- связывающие желчную кислоту смолы как, например, холестирамин, холестипол и другие,
- соединения, тормозящие резорбцию холестерина, такие как, например, ситостерол и немолции,

- соединения, вмешивающиеся в биосинтез холестерина, такие как, например, ингибиторы 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы как ловастатин, симвастатин, правастатин и другие,

- ингибиторы сквален-эпоксидазы как, например, NB 598 и аналогичные соединения, а также

- ингибиторы сквален-синтетазы как, например, представители класса изо-преноид-(фосфинилметил)фосфонатов и сквалестатин

В качестве дальнейших возможных партнеров для комбинации можно еще назвать класс фибратов, таких как, например, клофибрат, безафибрат, гемфиброцил и другие, никотиновую кислоту, ее производные и аналоги как, например, аципимокс, а также пробукол

Кроме того, соединения общей формулы (I) пригодны для лечения заболеваний, связанных с чрезмерно повышенной клеточной пролиферацией. Холестерин является существенной составной частью клетки и должен иметься в достаточном количестве для клеточной пролиферации, т.е. деления клетки. Торможение клеточной пролиферации путем ингибирования биосинтеза холестерина ингибитором 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы типа статина, ловастатином, описано, как указано выше, на примере клеток гладкой мускулатуры

В качестве примеров заболеваний, связанных с чрезмерно повышенной клеточной пролиферацией, следует назвать сначала опухолевые заболевания. В экспериментах с применением клеточных культур и испытаниях *in vivo* было показано, что снижение уровня холестерина в сыворотке или вмешательство в биосинтез холестерина ингибиторами 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы уменьшает рост опухолей (см. Lancet 339, стр. 1154 - 1156, 1992 г.). Поэтому предлагаемые соединения формулы (I) благодаря их тормозящему биосинтез холестерина действию потенциально пригодны для лечения опухолевых заболеваний. При этом их можно применять отдельно или в поддержку известных терапевтических методов

В качестве дополнительных примеров можно назвать гиперпролиферативные заболевания кожи, такие как, например, псориаз, базальноклеточные карциномы, плоскоклеточные карциномы, кератоз и расстройства кератинизации. Использо-

зуемый здесь термин "псориаз" обозначает гиперпролиферативное заболевание кожи, изменяющее механизм регулирования кожи. В частности образуются повреждения, охватывающие первичные и вторичные изменения пролиферации в эпидермисе, воспалительные реакции кожи и экспрессию регуляторных молекул, таких, как лимфокины, и факторы воспаления. Псориаз характеризуется усиленным обменом клеток эпидермиса, утолщенным эпидермисом, аномальной кератинизацией воспалительных клеточных инфильтратов в слой дермы и инфильтрацией полиморфно-ядерных лейкоцитов в эпидермис, обуславливающей увеличение базальноклеточного цикла. Кроме того присутствуют гиперкератотические и паракератотические клетки

Термины "кератоз", "базальноклеточные карциномы", "плоскоклеточные карциномы" и "расстройство кератинизации" относятся к гиперпролиферативным заболеваниям кожи, у которых прерван механизм регулирования пролиферации и дифференциации клеток кожи

Соединения формулы (I) эффективны в качестве антагонистов гиперпролиферации кожи, т.е. в качестве средств, тормозящих гиперпролиферацию кератиноцитов человека. Вследствие этого они пригодны в качестве средств для лечения гиперпролиферативных заболеваний кожи, таких как, например, псориаз, базальноклеточные карциномы, расстройства кератинизации и кератоз

Для лечения вышеуказанных болезней соединения формулы (I) можно применять орально или местно, причем их можно использовать отдельно в качестве монотерапии или же в комбинации с известными активными началами

Далее следует назвать вызванные хирургическими мероприятиями, такими, как, например, чрезкожная транслуминальная коронарная ангиопластика или шунтирование, гиперпролиферативные заболевания сосудов как стенозы и закупорки сосудов, основывающиеся на пролиферации клеток гладкой мускулатуры. Как упомянуто выше, данную клеточную пролиферацию можно, как известно, подавлять ингибиторами 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы типа статина, например, ловастатином. Благодаря их тормозящему действию на биосинтез холестерина и соединения общей формулы (I) пригодны для лечения и профилактики этих заболеваний, причем их можно применять отдельно или в комбинации с известными активными веществами, такими, как, например, внутривенно вводимый гепарин, предпочтительно орально

Другой областью применения предлагаемых соединений общей формулы (I) являются профилактика и лечение желчнокаменных болезней. Образование желчных камней вызывается неблагоприятным соотношением холестерина и желчной кислоты в желчи, за счет чего растворимость холестерина недостаточна и холестерин осаждается в виде желчных камней. Эффективность ингибитора 3-окси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы, ловастатина, при растворении желчных камней, в частности в комбинации с урзодезоксихолевой кислотой, описана в источнике Gastroen-



terology 102 № 4, ч 2, А319, 1992 г. Поэтому в связи с их механизмом действия соединения общей формулы (I) также имеют значение для профилактики и лечения желчнокаменных болезней. При этом их можно применять отдельно или в комбинации с известными видами терапии, такими как, например, лечение урзодеоксихолевой кислотой или литотрипсия ударными волнами, предпочтительно в качестве оральных препаратов.

Соединения общей формулы (I) также пригодны для лечения инфекций патогенными грибами, такими, как, например, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Penicillium sp*, *Cladosporium sp* и другие. Как уже упомянуто выше, конечным продуктом биосинтеза стерина в грибковом организме является не холестерин, а эргостерин, существенный для целостности и функционирования клеточных мембран грибов. Поэтому торможение биосинтеза эргостерина приводит к нарушениям роста и, может быть, и к умерщвлению грибковых организмов.

Для лечения микозов соединения общей формулы (I) можно применять орально или местно. При этом их можно употреблять отдельно или в комбинации с известными антимикотическими активными началами, в частности с такими, которые вмешиваются в другие стадии биосинтеза стерина, такие как, например, ингибиторы сквален-эпоксидазы тербинафин и нафтифин или ингибиторы ла-ностерин-14а-деметилазы типа азола как, например, кетоконазол и флуконазол.

Кроме того, соединения общей формулы (I) можно применять в птицеводстве. Снижение уровня холестерина в яйцах путем дачи ингибитора 3-окси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы по-вастатина курицам-несушкам описано в источнике FASEB Journal 4, A 533, Abstracts 1543, 1990 г. Получение бедных холестерином яиц интересно, так как нагрузка тела холестерином за счет яиц с пониженным содержанием холестерина может быть уменьшена без изменения привычек питания. Из-за их тормозящего действия на биосинтез холестерина соединения общей формулы (I) можно также применять в птицеводстве для получения бедных холестерином яиц, при этом вещества предпочтительно дают в качестве добавки к корму.

Биологическое действие соединений общей формулы (I) определялось по следующим методам.

I Измерение торможения включения  $^{14}\text{C}$ -ацетата в стероиды, осаждаемые дигитонином.

Метод

Клетки гепатомы человека (HEP-G2) после трехдневного культивирования стимулируют в свободной от холестерина среде в течение 16 часов. Испытуемые вещества (растворенные в диметилсульфоксиде, конечная концентрация 0,1%) добавляют во время данной фазы стимулирования. После добавления 200 мкмоль/л 2- $^{14}\text{C}$ -ацетата инкубацию продолжают в термостате при температуре 37°C в течение двух часов.

После отделения клеток и омыления сложных эфиров стерина по осуществлении экстракции добавляют дигитонин и выделяют осажденные стерин  $^{14}\text{C}$ -ацетат, включенный в осаждаемые

дигитонином стерин, определяют сцинтиляционным измерением.

Анализ тормозящего действия соединений осуществляли при концентрациях, равных  $10^{-7}$  моль/л и  $10^{-8}$  моль/л. Было найдено, что например нижеследующие соединения А - Р общей формулы (I) обладают хорошим тормозящим действием при этих концентрациях, например, при концентрации, равной  $10^{-8}$  моль/л, наблюдается по меньшей мере 50%-ное торможение.

А = цис-О-(4-хлорбензоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Б = цис-О-(4-фенил-3-бутеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

В = транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Г = цис-О-(5-метилгексаилол)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Д = транс-О-(2-фенилпропионил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Е = транс-О-(4-фторфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Ж = транс-О-(3,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

З = цис-О-(4-фторциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

И = транс-О-(п-толилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Й = транс-О-(4-[трифторметил]-фенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

К = транс-О-(2-нафтилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Л = транс-О-(4-нитрофенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

М = транс-О-(4-бромфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Н = транс-О-(2,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

О = транс-О-([4-амино-3-хлорфенил]ацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

П = транс-О-(4-метоксифенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

Р = транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанол

Процентные значения торможения включения  $^{14}\text{C}$ -ацетата вышеприведенными соединениями приведены в следующей таблице.

моль/л	$10^{-7}$	$10^{-8}$
А	-85	-51
Б	-87	-58
В	-83	-66
Г	-88	-53
Д	-89	-72
Е	-86	-66
Ж	-89	-74
З	-86	-51
И	-90	-72
Й	-89	-87
К	-86	-54
Л	-83	-67
М	-84	-64
Н	-85	-67
О	-79	-51
П	-73	-52
Р	-79	-50

Как уже вышеупомянуто, в некоторых литературных источниках описаны ингибиторы энзима 2,3-эпоксисквален-ланостерин-циклазы, которые, однако, по структуре сильно отличаются от предлагаемых соединений формулы (I). Соединения, самые близкие по структуре соединениям общей формулы (I), описаны в заявке EP № 0 468 457. Поэтому в целях сравнения испытанию подвергали пример 1 этой заявки в соответствии с вышеописанным методом определения торможения при концентрациях, равных  $10^5$  моль/л и  $10^6$  моль/л. Найденные при этом значения торможения, составляющие 41% и 13%, соответственно, показывают, что эти соединения значительно уступают предлагаемым соединениям общей формулы (I).

II. Определение активности *ин vivo* на крысах после орального введения

Торможение энзима 2,3-эпоксисквален-ланостерин-циклазы вызывает повышение уровня 2,3-эпоксисквалена в печени и плазме. Поэтому количество образовавшегося 2,3-эпоксисквалена служит в качестве непосредственной меры эффективности для животного. Определение осуществляется согласно следующему методу.

Крысам-самцам типа Вистар (160 - 190 г веса тела) с помощью вводимого через рот зонда дают испытуемое вещество, суспендированное в 1,5%-ной водной метилцеллюлозе. Через 5 часов после дачи ретроорбитально берут кровь из венозного сплетения. Плазму перерабатывают по методу Блая и Дайера (см. *Canad J Biochem Physiol* 37, стр. 912, 1959 г.), очищают на форколонке и анализируют с помощью высокоскоростной колоночной жидкостной хромато-графии. Полученные пики идентифицируют с помощью веществ-эталонных и подвергают количественному определению. Внутренний стандарт служит для проверки воспроизводимости результатов.

Испытания проводили с концентрациями, равными 0,1 и 1,0 мг/кг. В нижеследующей таблице в качестве примеров приведены данные опытных животных вышеуказанных веществ Б, В, И, М, Н и П для достигнутого уровня 2,3-эпоксисквалена в плазме крыс. У контрольных животных в условиях испытания измеримый уровень 2,3-эпоксисквалена не обнаруживается.

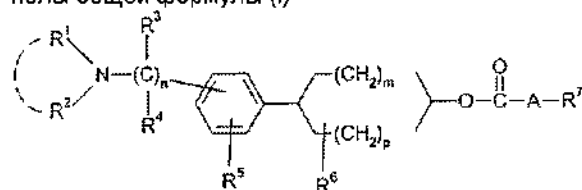
До сих пор в литературе не описано торможение биосинтеза холестерина у животного одним из общеизвестных ингибиторов энзима 2,3-эпоксисквален-ланостерин-циклазы.

Соединения в лечебной дозе оказались совсем нетоксичными. Так, например, соединение В у крысы, а соединения И и М у мыши после оральной дачи 100 мг/кг соединения раз в сутки в течение 5 суток не давали побочных эффектов.

Для фармацевтического применения соединения общей формулы (I) общеизвестным образом поддаются введению в стандартные фармацевтические препараты для орального и местного применения.

Таким образом объектом, данного, изобретения является фармацевтический препарат, обладающий свойствами ингибитора энзима эпоксисквален-ланостерин-циклазы, включающий активное начало и, по меньшей мере, инертный носитель и/или разбавитель, которым в качестве активного

начала он содержит О-ацил-4-фенил-циклоалканолы общей формулы (I).



где

$n, m, p = 1$ ,

$R^1$  и  $R^2$  могут быть одинаковыми или различными и означают

неразветвленный алкил с 1 - 6 атомами углерода, или  $R^1$  означает атом водорода и  $R^2$  означает неразветвленный алкил с 1 - 6 атомами углерода,

$R^3, R^4, R^5, R^6$  означают атом водорода,

$R^7$  - циклоалкил с 3 - 7 атомами углерода, фенил, незамещенный, моно- или дизамещенный остатком из группы, включающей атом фтора, хлора и брома, алкил, алкоксил, фенил, нитро, amino, алкиламино, диалкиламино, трифторметил, при этом заместители могут быть одинаковыми или различными и два смежных атома водорода в фенильной группе могут быть заменены метилendioкси-группой или 1,2-этилендиоки-группой, фенил, замещенный двумя атомами хлора или брома и одной аминогруппой, нафтил, и

A - связь, неразветвленный или разветвленный алкилен с 1 - 6 атомами углерода или неразветвленный алкенилен с 2 - 4 атомами углерода, при этом все вышеупомянутые алкильные и алкоксильные группы, если ничего другого не было упомянуто, могут содержать 1-3 атома углерода, и их *cis* трансизомеры или их соли. Препараты для орального введения охватывают, например, таблетки, драже и капсулы, а для ректального введения предпочтительно применяют суппозитории. Препараты для местного применения включают гели, кремы, лосьоны, мази, пудры, аэрозоли и другие стандартные композиции для применения лечебных средств на коже. Количество активного начала для местного применения составляет 1 - 50 мг/г композиции, предпочтительно, однако, 5 - 20 мг/г. Наряду с применением на коже препараты для местного применения согласно данному изобретению можно также применять при лечении слизистых оболочек, доступных для местного лечения. Препараты для местного применения можно наносить, например, на слизистые оболочки рта, нисходящей ободочной кишки и другие. Суточная оральная или ректальная доза составляет 1 - 1200 мг для человека 60 кг веса тела, предпочтительно, однако, 5 - 100 мг. Суточную дозу предпочтительно делят на 1 - 3 разовые дозы.

При местном применении соединения можно давать в композициях, содержащих приблизительно 1 - 1000 мг, в частности 10 - 300 мг активного начала в сутки. Суточную дозу предпочтительно делят на 1 - 3 разовые дозы.

Для применения в птицеводстве для получения бедных холестерином яиц активные начала общей формулы (I) животным дают по стандартным методам в качестве добавки к пригодному

корму Концентрация активных начал в готовом корме обычно составляет 0,01 - 1%, предпочтительно, однако, 0,05 - 0,5%

Активные начала можно добавлять к корму как таковые. Таким образом, наряду с активным началом и, в случае необходимости, наряду с стандартной смесью витаминов и минералов, корм для куриц-несушек содержит еще, например, кукурузу, соевую муку, мясную муку, кормовой жир и соевое масло. Корм смешивают с одним из вышеуказанных соединений формулы (I) в качестве активного начала в концентрации 0,01 - 1%, предпочтительно, однако, 0,05 - 0,5%. Нижеследующие примеры поясняют изобретение.

В нижеприведенных примерах испытания тонкослойной хроматографии осуществлялись с применением готовых плиток фирмы E. Merck, DE, а именно на

а) силикагеле 60 F<sub>254</sub>

б) окиси алюминия F<sub>254</sub> (тип E)

Получение исходных соединений

Пример I

4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанон

а) 4-(4-диметиламинометилфенил)-4-оксициклогексанон-этиленкетал

К охлажденному до -70°C раствору 36,4г (0,17моль) 4-бром-N,N-диметилбензиламина в 250мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота при перемешивании прикапывают 112мл (0,179моль) 1,6-молярного раствора н-бутиллития в гексане так, чтобы температура -65°C не превысилась. Раствор оранжевого цвета перемешивают еще 15 минут при -70°C, после чего в течение 10 минут смешивают с раствором 27,6г (0,172моль) 1,4-циклогександион-моноэтиленкетала в 110мл тетрагидрофурана, при этом температура не должна превысить -65°C. Реакционную смесь перемешивают сначала 30 минут при -70°C, а затем без внешнего охлаждения до достижения + 20°C. Смесь подают в 600мл ледяной воды и экстрагируют 200мл этилацетата. Органическую фазу отделяют и водную фазу несколько раз экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия, сгущают в вакууме и остаток перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают 41,9г (85% теории) 4-(4-диметиламинометилфенил)-4-оксициклогексанон-этиленкетала с температурой плавления 84 - 86°C.

б) 1-(4-диметиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексен

Смесь 22,4г (0,077моль) 4-(4-диметиламинометилфенил)-4-оксициклогексанон-этиленкетала, 15,0г (0,079моль) n-толуолсульфокислоты в виде моногидрата, 39мл этиленгликоля и 240мл толуола при перемешивании нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 часов и образующуюся реакционную воду непрерывно удаляют. Охлажденную реакционную смесь подают в 200мл воды и 2 н. гидроокисью натрия доводят до pH 12 - 13. Органическую фазу отделяют и водную фазу несколько раз экстрагируют толуолом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Получают 21г (около 100%) целевого соединения в виде желтого

масла

в) 1-(4-диметиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексан

Раствор 21г (0,077моль) сырого 1-(4-диметиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексана в 200мл этилацетата и 100мл метанола смешивают с 5г смеси палладия и сульфата бария в качестве катализатора и гидрируют в течение 1,5 часов при давлении водорода 5 бар. После отделения катализатора сгущают в вакууме. Получают 20г (около 100%) целевого соединения в виде желто-коричневого масла.

г) 4-(4-диметиламинометил)фенил-циклогексанон

Смесь 20г (0,077моль) сырого 1-(4-диметиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексана и 110мл 2н. соляной кислоты перемешивают в течение 3,5 часов при комнатной температуре. Образовавшийся водный раствор несколько раз экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты удаляют.

Водную фазу при охлаждении 50%-ным натровым щелочком доводят до pH 13 - 14 и вновь несколько раз экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Получают 14г (79% теории) 4-(4-диметиламинометил)фенил-циклогексанона с температурой плавления 64 - 67°C в виде светло-желтого продукта. Аналитическую пробу перекристаллизуют из петролейного эфира. Т. пл. 65 - 67°C. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO (231,34).

Рассчитано	C	77,88	H	9,15	N	6,05
Найдено		77,69		9,32		5,98

Пример II

транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

К охлажденному до -10°C раствору 11,1г (0,048моль) 4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанона в 100мл абсолютного метанола при перемешивании порциями добавляют 1,82г (0,048моль) боргидрида натрия. Реакционную смесь оставляют стоять еще 1,5 часа при комнатной температуре, после чего сгущают в вакууме. Остаток смешивают с водой, подкисляют концентрированной соляной кислотой, перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, подщелачивают 50%-ным натровым щелочком и несколько раз экстрагируют хлороформом. Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Остаток, состоящий из смеси транс/цис-изомеров 4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола (доля цис-изомеров <10%), очищают путем колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и метилэтилкетона в соотношении 5:1. Получают белые кристаллы с температурой плавления 63 - 65°C. Выход 8,8г (79% теории). C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO (233,36).

Рассчитано	C	77,21	H	9,93	N	6,00
Найдено		77,34		10,02		5,89

Пример III

цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

50мл (0,05моль) 1-молярного раствора тривтор-бутилборгидрида лития в абсолютном тетрагидрофуране в атмосфере азота разбавляют 100мл абсолютного тетрагидрофурана, после чего при температуре -65°C до -70°C при перемешивании в течение 10 минут смешивают с раствором 5,8г (0,025моль) 4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола в 50мл абсолютного тетрагидрофурана. Потом реакционную смесь оставляют стоять в течение 3 часов при -70°, после чего в течение часа нагревают до комнатной температуры. Затем гидролизуют 20мл 75%-ного водного этанола и органоборан окисляют щелочной перекисью водорода (смесь 10мл 6М гидроокиси натрия и 15мл 30%-ной перекиси водорода). Органическую фазу отделяют, водную фазу насыщают карбонатом калия и экстрагируют 50мл этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Жирный остаток, состоящий из смеси цис/транс-изомеров 4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола (доля транс-изомеров <5%), очищают путем колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петroleйного эфира и метилэтилкетона в соотношении 5:1. Получают продукт в виде бесцветного масла.

Выход 4,1г (71% теории)

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл 1,5 - 2,0 (2м, 8H), 2,25 (с, 6H), 2,4 - 2,65 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 4,1 - 4,18 (м, 1H), 7,15 - 7,3 (м, 4H)

Пример IV

транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанол

а) 4-фенилциклогексанол

К охлажденному до -10°C раствору 31,4г (0,18моль) 4-фенилциклогексанола в 500мл абсолютного метанола при перемешивании порциями добавляют 6,8г (0,18моль) боргидрида натрия. Реакционную смесь оставляют стоять в течение 0,5 часов при температуре -10°C и в течение 3 часов - при комнатной температуре, после чего сгущают в вакууме. Остаток смешивают с водой и подкисляют 2 н. соляной кислотой. Полученную суспензию перемешивают в течение часа. Кристаллический продукт отсасывают, сушат и перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают 21г (86% теории) 4-фенилциклогексанола с температурой плавления 112 - 114°C.

б) О-ацетил-4-фенилциклогексанол

К смеси 20,3г (0,115моль) 4-фенилциклогексанола, 14,2мл (0,15моль) ацет-ангидрида и 29мл триэтиламина при комнатной температуре при перемешивании добавляют 2,3г (0,02моль) 4-диметиламинопиридина, причем в экзотермических условиях образуется прозрачный раствор. Нагревают до 80°C в течение 3 часов, после чего реакционную смесь подают в ледяную воду. Выпавший кристаллический продукт отсасывают, растворяют в диэтиловом эфире, промывают раствором бикарбоната натрия, сушат и сгущают в вакууме. Получают 23г (92% теории) О-ацетил-4-фенилциклогексанола. Продукт получают сначала в виде

масла, которое, однако, кристаллизуется при стоянии Т пл 43 - 45°C.

в) транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанол

Раствор 24,3г (0,11моль) О-ацетил-4-фенилциклогексанола в 1300мл хлористого метилена смешивают с 26,0г (0,86моль) параформальдегида и 26,0г (0,19моль) хлористого цинка. В эту суспензию в течение 2,5 часов при перемешивании подают хлористый водород, причем температура повышается приблизительно до 30°C и образуются в основном гомогенный раствор. Потом смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение 15 часов, после чего реакционную смесь гидролизуют при перемешивании в около 1,5л ледяной воды. Органическую фазу отделяют, водную фазу еще раз экстрагируют хлористым метиленом и обе органические фазы объединяют. Их промывают до нейтральной реакции, сушат и упаривают в вакууме. Оставшееся желтое масло растиранием вместе с диизопропиловым эфиром доводят до кристаллизации и твердый продукт перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают белые кристаллы с температурой плавления 87 - 89°C. Выход 12,7г (43% теории) C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub> (266,77).

Рассчитано С 67,53 Н 7,18 Cl 13,29

Найдено 67,68 7,29 13,11

Пример V

цис/транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-N-трет-бутоксикарбонил-1-метиламино-метил)фенил-циклогексанол

а) 4-(4-метиламинометил)фенил-4-оксициклогексанонэтиленкетал

Раствор 94г (0,47моль) 4-бром-(М-метил)-бензиламина в 460мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота при температуре -30°C до -25°C смешивают сначала с 300мл (0,48моль) 1,6-молярного раствора н-бутиллития в гексане и потом 52,5г (0,48моль) триметилхлорсилана. Реакционную смесь перемешивают еще 15 минут при этой температуре, после чего охлаждают до -75°C. Затем добавляют еще 320мл (0,51моль) 1,6-молярного раствора н-бутиллития в гексане так, чтобы температура -70°C не превысилась. Смесь перемешивают еще 20 минут при -75°C, после чего в течение 20 минут смешивают с раствором 76г (0,47моль) 1,4-циклогександион-моноэтиленкетала в 200мл тетрагидрофурана, причем температура не должна превысить -65°C. Потом реакционную смесь перемешивают сначала 30 минут при температуре -70°C, а потом без внешнего охлаждения до достижения температуры + 20°C. Смесь подвергают разложению в холодном как лед водном растворе хлористого аммония и несколько раз экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия, растворитель удаляют и остаток перекристаллизуют из диизопропилового эфира. Получают 77г (59% теории) 4-(4-метиламинометил)фенил-4-оксициклогексанон-этиленкетала с температурой плавления 95 - 97°C.

б) 1-(4-метиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексен

Смесь 68г (0,24моль) 4-(4-метиламинометил)фенил-4-оксициклогексанон-этиленкетала, 51г

(0,27 моль) *n*-толуолсульфокислоты в виде моногидрата, 150мл этиленгликоля и 900мл толуола при перемешивании нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 часов, а образовавшуюся реакционную воду непрерывно удаляют. Охлажденную реакционную смесь подщелачивают 1*n* натровым щелочом (рН 12 - 13), органический слой отделяют и водную фазу несколько раз экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Получают 63г (около 100% теории) 1-(4-метиламинометил)-фенил-4-этилендиокси-1-циклогексена в виде желтоватого масла.

в) 1-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексен

Раствор 63г (0,24моль) сырого 1-(4-метиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексена в 350мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании смешивают с раствором 58г (0,26моль) ди-трет-бутилдикарбоната в 100мл абсолютного тетрагидрофурана, при этом температуру при охлаждении хранят между 15 и 20°C. После прекращения выделения двуокиси углерода смесь оставляют стоять еще 10 часов при комнатной температуре, растворитель отгоняют в вакууме, остаток смешивают с водой и несколько раз экстрагируют ди-этиловым эфиром. После сушки над сульфатом натрия и упаривания получают 84г (около 100% теории) 1-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексена в виде желтоватого масла.

г) 4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексанон

Раствор 84г (0,24моль) сырого 1-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-4-этилендиокси-1-циклогексена в смеси 250мл метанола и 250мл этилацетата смешивают с 10г смеси палладия и сульфата бария в качестве катализатора и гидрируют в течение 4 часов при комнатной температуре и давлении водорода, равном 3 бар. Катализатор отделяют, растворитель отгоняют в вакууме, маслянистый остаток растворяют в смеси 1400мл ацетона и 140мл воды, а после добавления 8,5г (0,034моль) тозилата пиридиния нагревают с обратным холодильником в течение 15 часов. Потом растворитель отгоняют в вакууме, остаток смешивают с водой и несколько раз экстрагируют хлористым метиленом. После сушки органической фазы над сульфатом натрия и упаривания получают 61г (77% теории) 4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексанона в виде бледно-желтого масла, которое затвердевает после длительного стояния *T* пл 55 - 57°C.

д) 4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексанол (смесь *цис*-/*транс*-изомеров)

К охлажденному до -10°C раствору 11г (0,035моль) 4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексанона в 70мл абсолютного метанола при перемешивании порциями добавляют 1,31г (0,035моль) боргидрида натрия. Реакционную смесь оставляют еще стоять в течение 0,5 часов при -10°C и в течение 2 часов - при комнатной температуре, после чего сгущают в вакууме. Остаток смешивают с водой и переме-

шивают при комнатной температуре в течение часа. Полученный при этом твердый продукт отсасывают, растворяют в этилацетате и этот раствор сушат над сульфатом натрия. После сгущения в вакууме получают 8,6г (77% теории) смеси *цис*- и *транс*-изомеров 4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексаноло в виде бесцветного масла. Его можно разделять на чистые изомеры путем колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этил-ацетата в соотношении 3/1.

Значение *R<sub>f</sub>* (окись алюминия, смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3/1) 0,21 (*транс*) и 0,31 (*цис*).

е) 0-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексанол (смесь *цис*-/*транс*-изомеров)

Смесь 0,54г (0,0032моль) 4-хлорфенилуксусной кислоты, 0,52г (0,0032моль) *N,N'*-карбонилдиимидазола и 20мл ксилола при перемешивании в течение часа нагревают до 80°C. Потом к смеси добавляют раствор 0,85г (0,0027моль) 4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексаноло (смесь *цис*-/*транс*-изомеров) в 10мл ксилола и реакционную смесь нагревают еще 8 часов до 160°C. После охлаждения сгущают в вакууме, остаток смешивают с водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Получают 1,3г (около 100% теории) 0-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексаноло (смесь *цис*-/*транс*-изомеров) в виде красно-коричневого масла. Значение *R<sub>f</sub>* (окись алюминия, смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 3/1) 0,78 (*транс*) и 0,85 (*цис*).

Аналогичным образом синтезируют следующее соединение

(1) *транс*-0-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексанол

из *транс*-4-(4-*N*-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)фенил-циклогексаноло и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и *N,N'*-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы *T* пл 94 - 96°C.

Получение целевых продуктов

Пример 1

*транс*-0-(4-хлорбензоил)-4-(4-диметиламинометил)фенил-циклогексанол

К раствору 1,0г (0,0043моль) *транс*-4-(4-диметиламинометил)фенил-циклогексаноло и 0,6мл триэтиламина в 50мл хлористого метилена при перемешивании прикалывают 0,75г (0,0043моль) 4-хлорбензоилхлорида и нагревают с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения смешивают с 50мл воды, натровым щелочом доводят до рН 12 - 13, метиленхлористую фазу отделяют и водную фазу еще раз экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные органические фазы сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Твердый остаток очищают путем колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петро-

лейного эфира и этилацетата в соотношении 40/1. Получают белые кристаллы с температурой плавления 94 - 95°C. Выход 1,1 г (89% теории).

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 1,55 - 1,8 (м, 4H), 1,9 - 2,1 (м, 2H), 2,15 - 2,3 (с + м, 6 + 2H), 2,5 - 2,7 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 4,9 - 5,1 (м, 1H), 7,15 - 7,3 (м, 4H), 7,4 (д, 2H), 8,0 (д, 2H).

Аналогичным образом синтезируют следующие соединения

(1) транс-О-ацетил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси ацетилхлорида и триэтиламина. Бесцветный сироп.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 1,45 - 1,7 (м, 4H), 1,9 - 2,05 (м, 2H), 2,05 - 2,15 (с + м, 3 + 2H), 2,23 (с, 6H), 2,4 - 2,65 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,1 - 7,3 (м, 4H).

(2) транс-О-бутирил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси хлорида масляной кислоты и триэтиламина. Бесцветное масло.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 0,9 - 1,02 (т, 3H), 1,45 - 1,75 (м, 6H), 1,89 - 2,05 (м, 2H), 2,05 - 2,18 (м, 2H), 2,18 - 2,38 (с + м, 6 + 2H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,1 - 7,3 (м, 4H).

(3) транс-О-циклопропаноил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси хлорида циклопропанкарбонной кислоты и триэтиламина. Бесцветный воск.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 0,81 - 0,87 (м, 2H), 0,95 - 1,02 (м, 2H), 1,45 - 1,7 (м, 4H), 1,9 - 2,0 (м, 2H), 2,05 - 2,15 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,4 - 2,63 (2м, 2H), 3,4 (с, 2H), 4,73 - 4,83 (м, 1H), 7,12 - 7,25 (м, 4H).

(4) транс-О-циклогексаноил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси хлорида циклогексанкарбонной кислоты и триэтиламина. Белые кристаллы. Т. пл. 66 - 68°C.

(5) цис-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенил-ацетилхлорида и триэтиламина. Бесцветное масло.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 1,5 - 1,75 (м, 6H), 1,88 - 2,05 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,4 - 2,65 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 5,05 - 5,15 (м, 1H), 7,08 (д, 2H), 7,2 - 7,4 (м, 6H).

(6) транс-О-(4-фенил-3-бутеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси хлорида 4-фенил-3-бутеновой кислоты и триэтиламина. Белые кристаллы. Т. пл. 90-91°C.

(7) цис-О-(4-фенил-3-бутеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси хлорида 4-фенил-3-бутеновой кислоты и триэтиламина. Белые кристаллы. Т. пл. 71 - 73°C.

Пример 2

транс-О-(4-хлорфенилаацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

К смеси 0,43 г (0,0025 моль) 4-хлорфенилуксусной кислоты и 30 мл ксилола добавляют 0,41 г (0,0025 моль) N,N'-карбонилдиимидазола, при этом при выделении двуокиси углерода образуется белый продукт. Реакционную смесь в течение часа при перемешивании нагревают до 60°C, после чего к смеси добавляют 0,5 г (0,0021 моль) транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола. При перемешивании нагревают до 160°C в течение 12 часов, охлаждают до комнатной температуры, смешивают с водой и 2 н натровым щелочком доводят до pH 12 - 13. Ксилольную фазу отделяют, водную фазу несколько раз экстрагируют этилацетатом, органические фазы объединяют, сушат и сгущают в вакууме. Твердый остаток очищают путем колоночной хроматографии на щелочной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 10/1. Получают белые кристаллы с температурой плавления 75 - 77°C. Выход 0,7 г (86% теории).

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 1,4 - 1,7 (м, 4H), 1,8 - 2,15 (м, 4H), 2,25 (с, 6H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,6 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,1 - 7,35 (м, 8H).

Аналогичным образом синтезируют следующие соединения

(1) транс-О-(5-метилгексаноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 5-метилгексановой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы. Т. пл. 35 - 36°C.

(2) цис-О-(5-метилгексаноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 5-метилгексановой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Бесцветное масло.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл: 0,9 (д, 6H), 1,15 - 1,32 (м, 2H), 1,5 - 1,88 (м, 9H), 1,95 - 2,1 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,3 (д, 2H), 2,48 - 2,69 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 5,08 - 5,18 (м, 1H), 7,12 - 7,3 (м, 4H).

(3) транс-О-циклогексилацетил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси циклогексилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы. Т. пл. 37 - 39°C.

(4) транс-О-(2-бутеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси кретоновой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы. Т. пл. 69 - 71°C.

(5) транс-О-(2-гексеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-гексеновой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы. Т. пл. 40 - 42°C.

(6) транс-О-(3-циклогексилпропеноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3-циклогексилпропеновой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 46 - 47°C

(7) транс-О-бензоил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси бензойной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 68 - 70°C

(8) транс-О-(4-хлор-3-метилбензоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлор-3-метилбензойной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 100 - 102°C

(9) транс-О-(2-нафтоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-нафтойной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 110 - 112°C

(10) транс-О-фенилацетил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси фенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 38 - 40°C

(11) транс-О-(4-фторфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-фторфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 68 - 70°C

(12) цис-О-(4-фторфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-фторфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Бесцветное масло  $^1\text{H-NMR}$  (200МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), сигналы при  $\delta$ /милл 1,5 - 1,75 (м, 6H), 1,85 - 2,05 (м, 2H), 2,3 (с, 6H), 2,4 - 2,65 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,65 (с, 2H), 5,05 - 5,15 (м, 1H), 7,0 - 7,15 (м, 4H), 7,2 - 7,38 (м, 4H)

(13) транс-О-(4-бромфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-бромфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 72 - 74°C

(14) транс-О-(3,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 95 - 97°C

(15) цис-О-(3,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3,4-дихлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Бесцветное масло  $^1\text{H-NMR}$  (200МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), сигналы при  $\delta$ /милл 1,5 - 1,75 (м, 6H), 1,9 - 2,05 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,4 - 2,65 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 5,8 - 5,17 (м, 1H), 7,05 - 7,3 (м, 5H), 7,35 - 7,49 (м, 2H)

(16) транс-О-(2,4-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2,4-дихлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 78 - 80°C

(17) транс-О-(*n*-толилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси *n*-толилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 40 - 42°C

(18) транс-О-(4-[трифторметил]-фенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-(трифторметил)-фенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 73 - 75°C

(19) транс-О-(4-метоксифенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-метоксифенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 47 - 49°C

(20) транс-О-(4-нитрофенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-нитрофенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Желтоватые кристаллы Т пл 136 - 137°C

(21) транс-О-[3-(4-фторфенил)-пропионил]-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3-(4-фторфенил)-пропионовой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 58 - 59°C

(22) транс-О-[3-(4-хлорфенил)-пропионил]-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3-(4-хлорфенил)-пропионовой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 85 - 87°C

(23) транс-О-(4-бифенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-бифенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 88 - 89°C

(24) транс-О-(2-нафтилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-нафтилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 85 - 87°C

(25) транс-О-[2-(1,2,3,4-тетрагидро)нафтоил]-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-(1,2,3,4-тетрагидро)нафтойной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Белые кристаллы Т пл 95 - 96°C

(26) цис-О-[2-(1,2,3,4-тетрагидро)нафтоил]-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-(1,2,3,4-тетрагидро)нафтойной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола. Бесцветное масло

$^1\text{H-NMR}$  (200МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), сигналы при  $\delta$ /милл

1,55 - 1,85 (м, 6H), 1,9 - 2,1 (м, 3H), 2,15 - 2,32 (с + м, 6 + 1H), 2,4 - 2,65 (м, 1H), 2,72 - 2,95 (м, 3H), 3,05 (д, 2H), 3,4 (с, 2H), 5,1 - 5,2 (м, 1H), 7,05 - 7,3 (2м, 8H)

(27) транс-О-(2-фенилпропионил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-фенилпропионовой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветный воск

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл 1,25 - 1,7 (д + м, 3 + 3H), 1,8 - 2,15 (м, 5H), 2,3 (с, 6H), 2,38 - 2,6 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 3,7 (кв, 1H), 4,68 - 4,9 (м, 1H), 7,15 (д, 2H), 7,18 - 7,38 (д + м, 2 + 5H)

(28) цис-О-(2-фенилпропионил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-фенилпропионовой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл 1,3 - 1,7 (д + м, 3 + 6H), 1,8 - 2,05 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,35 - 2,58 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 3,78 (кв, 1H), 5,0 - 5,1 (м, 1H), 7,0 (д, 2H), 7,2 (д, 2H), 7,25 - 7,4 (м, 5H)

(29) транс-О-(4-фторциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-фторкоричной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 118 - 120°C

(30) цис-О-(4-фторциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-фторкоричной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 68 - 88°C

(31) транс-О-(4-хлорциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлоркоричной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 131 - 133°C

(32) цис-О-(4-хлорциннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлоркоричной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 88 - 90°C

(33) транс-О-(4-[трифторметил]-циннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-(трифтор-метил)коричной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 134 - 136°C

(34) цис-О-(4-[трифторметил]-циннамоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-(трифтор-метил)коричной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 61 - 63°C

(35) транс-О-(5-хлор-2-теноил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 95 - 97°C

(36) транс-О-никотиноил-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси никотиновой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 86 - 88°C

(37) транс-О-(2-фуриил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 2-фуранкарбоновой кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 58 - 60°C

(38) транс-О-(3,4-диметоксифенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 32 - 34°C

(39) транс-О-(4-амино-3-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-амино-3-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 83 - 85°C

(40) транс-О-(4-амино-3,5-дихлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-амино-3,5-дихлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 78 - 80°C

(41) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диэтиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диэтиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветное масло <sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл 1,05 (т, 6H), 1,4 - 1,72 (м, 4H), 1,9 - 2,2 (м, 4H), 2,4 - 2,6 (кв + м, 5H), 3,5 (с, 2H), 3,6 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,18-7,35 (м, 6H)

(42) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-дипропиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-дипропиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветное масло <sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл 0,88 (т, 6H), 1,38 - 1,7 (м, 8H), 1,9 - 2,19 (м, 4H), 2,35 (кв, 4H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,5 (с, 2H), 3,6 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,15 - 7,38 (м, 6H)

(43) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-[N-метилбутиламино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-[N-метилбутиламино]метилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\tau$ /млл 0,9 (т, 3H), 1,2 - 1,7 (м, 8H), 1,8 - 2,15 (м, 4H), 2,18 (с, 3H), 2,35 (т, 2H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,6 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,2 - 7,35 (м, 6H)

(44) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диаллиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диаллиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветное



масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 1,4 - 1,75 (м, 4H), 1,9 - 2,2 (м, 4H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,0 - 3,18 (дд, 4H), 3,5 (с, 2H), 3,6 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 5,1 - 5,3 (м, 4H), 5,75 - 6,0 (м, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,15 - 7,38 (м, 6H)

(45) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-[N-пирролидино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-[N-пирролидино]-метилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлор-фенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 57 - 59°C

(46) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-[N-пиперидино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-[N-пиперидино]-метилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 87 - 89°C

(47) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-[N-морфолино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-[N-морфолино]-метилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 114 - 116°C

(48) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-[N-метил-N'-пиперазино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-[N-метил-N'-пиперазино]-метилфенил)-циклогексанола и смеси 4-хлорфенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Белые кристаллы Т пл 97 - 99°C

(49) транс-О-(3,4-[метилendiокси]-фенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола и смеси 3,4-(метилendiокси)-фенилуксусной кислоты и N,N'-карбонилдиимидазола Бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 1,4 - 1,7 (м, 4H), 1,8 - 2,0 (м, 2H), 2,0 - 2,15 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,38 (с, 2H), 3,5 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 5,94 (с, 2H), 6,7 - 6,85 (м, 3H), 7,1 - 7,3 (м, 4H)

Пример 3

цис-О-(4-хлорбензоил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол

0,24г (0,001моль) цис-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола, 0,34мл (0,0025моль) триэтиламина и 0,12г (0,001моль) диметиламинопиридина растворяют в 20мл хлористого метилена, смешивают с 0,175г (0,001моль) 4-хлорбензоилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь смешивают с водой и натровым щелоком доводят до pH 12 - 13. Метиленхлористую фазу отделяют и водную фазу несколько раз экстрагируют хлористым метилом. Объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором поваренной соли, сушат и сгущают в вакууме. Остаток очищают путем колоночной хроматографии на нейтральной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 45:1. Белые кристаллы Т пл 96 - 97°C. Выход 0,27г (73% теории)

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 1,7 - 2,0 (м, 6H), 2,1 - 2,25 (м, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,55

- 2,75 (м, 1H), 3,4 (с, 2H), 5,33 - 5,4 (м, 1H), 7,15 - 7,3 (м, 4H), 7,45 (д, 2H), 8,2 (д, 2H)

Пример 4

транс-О-ацетил-4-(4-диэтиламинометилфенил)-циклогексанол

Раствор 1г (3,75ммоль) транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола в 10мл диметилформамида смешивают с 0,52г (3,75ммоль) карбоната калия и 0,27г (3,75ммоль) диэтиламина. Смесь при перемешивании нагревают до 50°C в течение 6 часов, потом смешивают с водой и экстрагируют хлористым метилом. Органическую фазу сушат и сгущают в вакууме. Остаток очищают путем колоночной хроматографии на щелочной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 15:1. Бесцветное масло. Выход 0,79г (69% теории)

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 1,05 (т, 6H), 1,45 - 1,75 (м, 4H), 1,9 - 2,2 (с + м, 7H), 2,4 - 2,6 (кв + м, 5H), 3,55 (с, 2H), 4,68 - 4,9 (м, 1H), 7,12 (д, 2H), 7,28 (д, 2H)

Аналогичным образом синтезировали следующие соединения

(1) транс-О-ацетил-4-(4-дипропиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и дипропиламина. Бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 0,9 (т, 6H), 1,35 - 1,75 (м, 8H), 1,9 - 2,2 (с + м, 7H), 2,3 - 2,6 (кв + м, 5H), 3,5 (с, 2H), 4,65 - 4,9 (м, 1H), 7,1 (д, 2H), 7,25 (д, 2H)

(2) транс-О-ацетил-4-(4-[N-метилбутиламино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и N-метилбутиламина. Бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 0,9 (т, 3H), 1,2 - 1,75 (м, 10H), 1,9 - 2,2 (с + м, 8H), 2,38 (т, 2H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,15 (д, 2H), 7,25 (д, 2H)

(3) транс-О-ацетил-4-(4-диаллиламинометилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и диаллиламина. Бесцветное масло

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /милл 1,4 - 1,7 (м, 4H), 1,9 - 2,18 (с + м, 7H), 2,4 - 2,6 (м, 1H), 3,09 (дд, 4H), 3,52 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 5,01 - 5,3 (м, 4H), 5,75 - 6,0 (м, 2H), 7,12 (д, 2H), 7,35 (д, 2H)

(4) транс-О-ацетил-4-(4-[N-пирролидино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и пирролидина. Бесцветные кристаллы Т пл 43 - 45°C

(5) транс-О-ацетил-4-(4-[N-морфолино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и морфолина. Бесцветные кристаллы Т пл 53 - 55°C

(6) транс-О-ацетил-4-(4-[N-пиперидино]-метилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и пиперидина. Бесцветные кристаллы Т пл 62 - 64°C

(7) транс-О-ацетил-4-[N-метил-M'-пиперазино] метилфенил)-циклогексанол

из транс-О-ацетил-4-(4-хлорметилфенил)-циклогексанола и N-метилпиперазина. Бесцветные кристаллы Т пл 50 - 52°C

#### Пример 5

транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанол

Раствор 8,9г (0,019моль) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-N-[трет-бутоксикарбонил]-метиламинометил)-фенил-циклогексанола в 200мл хлористого метилена смешивают с 35мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Потом летучие компоненты отгоняют в вакууме, остаток подают в хлористый метилен и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия до нейтральной реакции. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и сгущают в вакууме. Остаток в виде желтоватого масла очищают путем колоночной хроматографии на щелочной окиси алюминия, имеющей степень активности 111, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира, этилацетата и метанола в соотношении 10 : 10 : 1. Получают желто-белые кристаллы с температурой плавления 65 - 67°C. Выход 6,4г (91% теории).

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>), сигналы при  $\delta$ /мл 1,4 - 1,7 (м, 4H), 1,8 - 2,0 (м, 2H), 2,0 - 2,2 (м, 2H), 2,4 - 2,6 (с + м, 3 + 1H), 3,58 (с, 2H), 3,7 (с, 2H), 4,7 - 4,9 (м, 1H), 7,1 - 7,35 (м, 8H).

Аналогичным образом синтезировали следующее соединение

(1) О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанол (смесь цис-/транс-изомеров)

из О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-N-[(трет-бутоксикарбонил)-метиламинометил]-фенил)-циклогексанола (смесь цис-/транс-изомеров) и трифторуксусной кислоты. Желтоватое масло.

Значение R<sub>f</sub> (окись алюминия, смесь петролейного эфира, этилацетата и метанола в соотношении 10 : 10 : 1) 0,28 - 0,53.

#### Пример 6

О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-N-[карбоксамидометил]-метиламинометил)-фенил-циклогексанол (смесь цис-/транс-изомеров)

Смесь 1,0г (0,0027моль) О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанола (смесь цис-/транс-изомеров), 0,5г (0,0027моль) йод-ацетамида, 0,37г (0,0027моль) карбоната калия и 5мл диметилформамида при перемешивании в течение 2 часов нагревают до 50°C. После охлаждения до комнатной температуры смешивают с водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и летучие компоненты отгоняют в вакууме. Остаток очищают путем колоночной хроматографии на щелочной окиси алюминия, имеющей степень активности III, с применением в качестве элюента смеси петролейного эфира, этилацетата

и метанола в соотношении 60 : 40 : 2,5. Получают белый кристаллический продукт, спекающийся начиная с 110°C и плавящийся при температуре 128 - 132°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (200МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD), сигналы при  $\delta$ /мл 1,4 - 1,75 (м, 5H), 1,8 - 2,2 (м, 3H), 2,32 (дд, 3H), 2,4 - 2,63 (м, 1H), 3,0 (дд, 2H), 3,5 - 3,7 (дд + дд, 2 + 2H), 4,7 - 4,9 (м, 0,5H), 5,08 - 5,15 (м, 0,5H), 7,0 - 7,4 (м, 8H).

Аналогичным образом синтезировали следующие соединения

(1) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-N-[карботоксиметил]-метиламинометил)-фенил-циклогексанол

из транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанола, сложного этилового эфира бромуксусной кислоты и смеси карбоната калия и диметилформамида. Твердый белый продукт Т пл 40 - 42°C.

(2) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-N-[3-оксипропил]-метиламинометил)-фенил-циклогексанол

из транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-метиламинометилфенил)-циклогексанола, 3-бромпропанола и смеси карбоната калия и диметилформамида. Белые кристаллы.

Т пл 75 - 77°C

#### Пример 7

Гидрохлорид транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламино-метилфенил)-циклогексанола

Раствор 0,39г (0,001моль) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламино-метилфенил)-циклогексанола в 10мл диэтилового эфира при комнатной температуре при перемешивании по каплям смешивают с 1,5-кратным эквимолярным количеством хлористого водорода в изопропанол. Выпавший осадок в течение часа оставляют стоять при комнатной температуре, отсасывают, несколько раз промывают диэтиловым эфиром и сушат. Получают белые кристаллы с температурой плавления 231 - 233°C. Выход 0,32г (76% теории) C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> (422,40).

	C	H	N	Cl
Рассчитано	65,40	6,92	3,32	16,79
Найдено	65,33	7,06	3,45	16,92

#### Пример 8

транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанол-тарtrat

В 7мл абсолютного этанола сначала растворяют 0,15г (0,001моль) безводной винной кислоты, а потом 0,39г (0,001моль) транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометилфенил)-циклогексанола. Прозрачный раствор смешивают с диэтиловым эфиром до легкого помутнения, после чего оставляют стоять при температуре + 4°C в течение 8 часов. Выпавший кристаллический продукт отсасывают, промывают диэтиловым эфиром и сушат Т пл 169 - 171°C.

Выход 0,46г (86% теории)

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClO<sub>8</sub> (536,02)

	C	H
Рассчитано	60,50	6,39
Найдено	60,37	6,38

	N	Cl
	2,61	6,61
	2,65	6,73

В нижеследующем описывается получение

фармацевтических препаратов на некоторых при-

мерах

Пример I

Таблетки, содержащие 5мг транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламино-метилфенил)-циклогексанола

Состав

Одна таблетка содержит	
активное начало	5,0мг
молочный сахар	148,0мг
картофельный крахмал	65,0мг
стеарат магния	2,0мг
	<hr/> 220,0мг

Способ получения

В результате нагревания части картофельного крахмала получают 10%-ную слизь. Активное начало, молочный сахар и остаточный картофельный крахмал смешивают и вместе со слизью гранулируют через сито с размером отверстий 1,5мм. Гранулы сушат при 45°C, еще раз пропускают через сито, смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетки.

Вес таблетки	220мг
Штмпель	9мм

Пример II

Драже, содержащие 5мг транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометил-фенил)-циклогексанола

Полученные по примеру I таблетки по известному способу покрывают оболочкой, в основном состоящей из сахара и талька. Готовые драже полируют с помощью пчелиного воска. Вес драже 300мг.

Пример III

Суппозитории, содержащие 5мг транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметил-аминометил-фенил)-циклогексанола

Состав

Один суппозиторий содержит	
активное начало	5,0мг
основную массу суппозитория (например Witepsol W 45)	1695,0мг
	<hr/> 1700,0мг

Способ получения

Мелкопорошковое активное начало суспендируют в расплавленной и охлажденной до 40°C основной массе суппозитория. При температуре 37°C массу подают в предварительно слегка охлажденные формы для суппозитория. Вес суппозитория 1,7г.

Пример IV

Капсулы, содержащие 5мг транс-О-(4-[трифторметил]-фенилацетил)-4-(4-диметиламинометил-фенил)-циклогексанола

Состав

Одна капсула содержит	
активное начало	5,0мг
лактозу	82,0мг
крахмал	82,0мг
стеарат магния	1,0мг
	<hr/> 170,0мг

Способ получения

Порошковую смесь интенсивно перемешивают и на разливочной машине подают в твердые желатиновые разъемные капсулы размера 3, при этом конечный вес постоянно контролируется.

Пример V

Таблетки, содержащие 5мг транс-О-(4-бромфенилацетил)-4-(4-диметиламино-метил-фенил)-циклогексанола

Состав

Одна таблетка содержит	
активное начало	5,0мг
молочный сахар	148,0мг
картофельный крахмал	65,0мг
стеарат магния	2,0мг
	<hr/> 220,0мг

Способ получения

В результате нагревания части картофельного крахмала получают 10%-ную слизь. Активное начало, молочный сахар и остаточный картофельный крахмал смешивают и вместе со слизью гранулируют через сито с размером отверстий 1,5мм. Гранулы сушат при 45°C, еще раз пропускают через сито, смешивают со стеаратом магния и прессуют в таблетки.

Вес таблетки	220мг
Штмпель	9мм

Пример VI

Крем для местного применения, содержащий 1г транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометил-фенил)-циклогексанола

Препарат для местного применения соединительной формулы (I) может иметь следующий состав

1	активное начало	1,0г
2	стеариловый спирт	4,0г
3	цетиловый спирт	4,0г
4	минеральное масло	3,0г
5	полисорбат 60	4,5г
6	стеарат сорбитана	4,5г
7	пропиленгликоль	10,0г
8	метилпарабен	0,18г
9	пропилпарабен	0,02г
10	вода	до 100,00г

Ингредиенты 2 - 6 нагревают до 80°C до полного расплавления. Потом ингредиент 1 растворяют в масляной фазе. Ингредиенты 7 и 10 нагревают до 90°C и ингредиенты 8 и 9 растворяют в полученной таким образом водной фазе. Затем водную фазу подают в масляную фазу и быстро перемешивают с получением эмульсии. Ей дают медленно охлаждаться до 50°C для затвердевания эмульсии. При дальнейшем перемешивании препарат охлаждают до комнатной температуры.

Нижеследующий пример описывает получение корма для куриц-несушек.

Пример VII

Корм для куриц-несушек, содержащий в качестве активного начала транс-О-(4-хлорфенилацетил)-4-(4-диметиламинометил-фенил)-циклогексанол

Кукуруза	633г/кг
соевая мука	260г/кг
мясная мука	40г/кг
кормовой жир	25г/кг
соевое масло	17г/кг
бикальцийфосфат	12г/кг
карбонат кальция	6г/кг
смесь витаминов и минералов	5г/кг
активное начало	2г/кг

В результате интенсивного смешивания данных компонентов в указанных количествах получают 1кг корма.

---

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)  
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна  
(044) 456 – 20 – 90

---

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»  
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна  
(044) 216 – 32 – 71