

- (21), (22) Заявка: 98119085/04, 06.03.1997
- (24) Дата начала действия патента: 06.03.1997
- (30) Приоритет: 15.03.1996 DE 19610103.4
- (43) Дата публикации заявки: 10.10.2000
- (46) Дата публикации: 27.01.2003
- (56) Ссылки: US 5288514 A, 22.02.1994. WO 95/16712 A1, 22.06.1995. WO 96/00148 A1, 04.01.1996. WO 92/00091 A1, 09.01.1992. WO 95/30642 A1, 16.01.1995. L.F. TIETZE ET AL.: "Non-induced, highly diastereoselective intramolecular ene reactions of 1,7-dienes to trans-1,2-disubstituted cyclohexanes" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WEINHEIM, DE, XP002032269, 12.12.1985, vol. 24, no. 12, p. 1042-1043. L.F. TIETZE ET AL.: "Stereoselective synthesis of trans-decalins via intramolecular ene reactions; synthesis of the enantiomerically pure cadinane-sesquiterpene veticalinol" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WEINHEIM, DE, XP002032270, 05.05.1988, vol. 27, no. 5, p. 703-705. L.F. TIETZE ET AL.: "Induced and non-induced diastereoselective intramolecular ene reaction of 1,6-dienes: the unusual formation of trans-1,2-disubstituted cyclopentanes" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, WEINHEIM, DE, XP002032271, 1988, vol. 27, no. 9, p. 1186-1187. L.F. TIETZE ET AL.: "Asymmetric induction in intramolecular ene reactions of chiral 1,7-dienes: a diastereo- and enantioselective synthesis of substituted cyclohexanes" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, WASHINGTON, DC, US, XP002032272, 23.06.1989, vol. 54, no. 13, p.3120-2129. L.F. TIETZE ET AL.: "New and efficient Lewis acid catalysts in intramolecular ene reactions" SYNTHESIS, STUTTGART, DE, XP002032273, May 1988, no. 5, p. 359-362. L.F. TIETZE ET AL.: "Asymmetric induction in intramolecular ene reactions of 1,7-dienes" TETRAHEDRON LETTERS, OXFORD, GB, XP002032274, 1986, vol. 27, no. 16, p. 1767-1770. E.J. COREY ET AL.: "A new enantiospecific route to the pseudoterosins" TETRAHEDRON LETTERS, OXFORD, GB, XP002032275, 1990, vol. 31, no. 27, p.3857-3858. C. TSCHIRSKE ET AL.: "Liquid crystalline properties of 2-(trans-4-n-alkylcyclohexyl)-propane-1,3-diol" MOLECULAR CRYSTALS AND LIQUID CRYSTALS, READING, GB, XP000206512, 1990, vol. 191, p.295-300. G. GUANTI, ETAL.: "Chemoenzymatic approach to the AB ring system of Aklavinone" TETRAHEDRON LETTERS, OXFORD, GB, XP002032276, 24.12.1993, vol. 35, no. 52, p.8549-8552. Химический энциклопедический словарь. - М.: Советская энциклопедия, 1983, с.683.
- (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 15.10.1998
- (86) Заявка РСТ:
EP 97/01127 (06.03.1997)
- (87) Публикация РСТ:
WO 97/34852 (25.09.1997)

- (71) Заявитель:
БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
- (72) Изобретатель: ШТАЙНМЕЦ Адриан (DE),
ТИЦЕ Луц Ф. (DE)
- (73) Патентообладатель:
БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
- (74) Патентный поверенный:
Квашнин Валерий Павлович



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 197 458** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **С 07 В 61/00, С 07 С 69/608,
33/12, 33/14, 33/16, С 08 G 85/00,
С 08 В 11/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

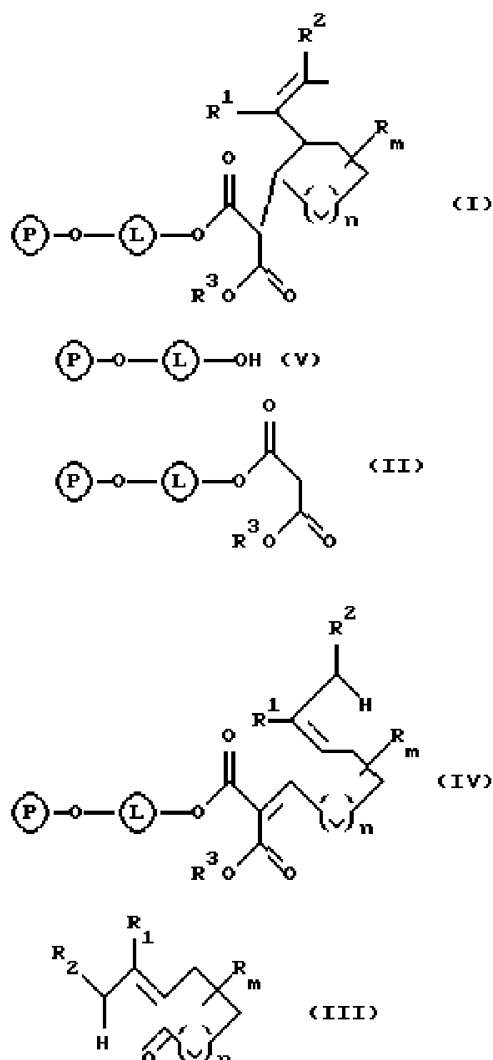
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
Сапельников и партнеры", пат. пов. В.П.
Квашнину, рег. № 0004

(57)

Изобретение относится к новым циклоалкильным производным формулы (I), которые могут быть использованы для получения фармакологически активных соединений, новому твердофазному их синтезу и промежуточным продуктам для получения соединений общих формул (II), (IV), (V). Способ получения соединений формулы (I), где Р означает твердую фазу, выбранную из керамики, стекла, латекса, поперечносшитых полистиролов, полиакриламидов, силикагелей, частиц целлюлозы и смолы, (L) означает остаток диола с 2-12 атомами углерода, R¹ означает водород, незамещенный или замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоакинил, R² означает водород, незамещенный или замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или R¹ и R² вместе образуют незамещенное или замещенное 4-8-членное кольцо, R³ означает незамещенный или замещенный алкил с 1-10 атомами углерода, циклоалкил с 3-8 атомами углерода, арил, R означает незамещенный или замещенный алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или два соседних R вместе образуют незамещенное или замещенное 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, n означает числа от 0 до 4, m означает числа от 0 до n+2, заключается в том, что соединение формулы (II) подвергают взаимодействию с соединением формулы (III) в присутствии основания и полученное при этом соединение (IV) подвергают циклизации в присутствии кислоты Льюиса. Соединение формулы (II) получают из соединения формулы (V). Предлагаемый способ повышает эффективность химического синтеза исходных соединений для синтеза биологически активных соединений. 5

с.п.ф-лы, 1 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 197 458** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 B 61/00, C 07 C 69/608, 33/12, 33/14, 33/16, C 08 G 85/00, C 08 B 11/08**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

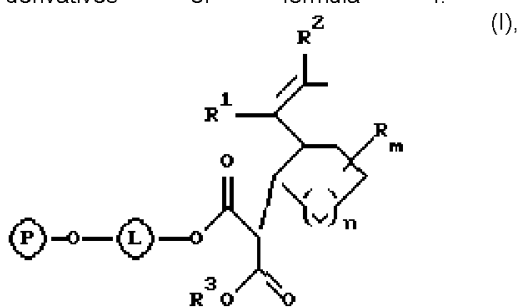
(21), (22) Application: 98119085/04, 06.03.1997
(24) Effective date for property rights: 06.03.1997
(30) Priority: 15.03.1996 DE 19610103.4
(43) Application published: 10.10.2000
(46) Date of publication: 27.01.2003
(85) Commencement of national phase: 15.10.1998
(86) PCT application: EP 97/01127 (06.03.1997)
(87) PCT publication: WO 97/34852 (25.09.1997)
(98) Mail address: 103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR Kantseljarija "Patentnye poverennye Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov. V.P. Kvashninu, reg.№ 0004

(71) Applicant: BASF AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(72) Inventor: ShTAJNMETs Adrian (DE), TITsE Luts F. (DE)
(73) Proprietor: BASF AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(74) Representative: Kvashnin Valerij Pavlovich

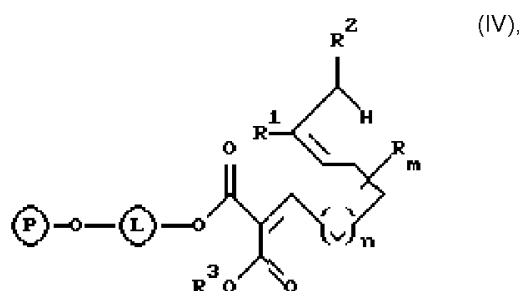
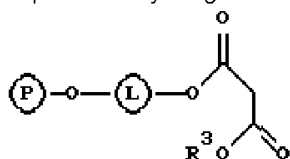
(54) CYCLOALKYL DERIVATIVES, METHOD OF PREPARATION THEREOF, AND INTERMEDIATES

(57) Abstract:

FIELD: organic synthesis. SUBSTANCE: invention provides novel cycloalkyl derivatives of formula I:



which can be used for preparation of pharmacologically active compounds, novel solid-phase synthesis thereof, and intermediates for preparation thereof depicted by general formulas II, IV:



and V:

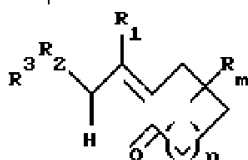
(V). In formula I,

P denotes solid phase selected from ceramics, glass, latex, cross-linked polystyrenes, polyacrylamides, silica gels, cellulose and resin particles; L denotes C2-C12- diol residue; R¹ represents hydrogen, unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, or cycloalkyl; or R² form together unsubstituted or substituted 4-8-membered ring; R¹ and R² represents unsubstituted or substituted C1- C10-alkyl, C3-C8-cycloalkyl, or aryl; R represents unsubstituted or substituted alkyl, alkenyl, alkynyl, or cycloalkyl; or two adjacent R radicals form together unsubstituted or substituted 3-8-membered carbocyclic or heterocyclic

RU 2 197 458 C2

RU 2 197 458 C2

ring; n denotes number from 0 to 4; m number from 0 to n+2. Compounds I are prepared by reaction of compound II with compound of formula III:



presence of an Lewis acid. Compounds II are prepared from compounds V. EFFECT: increased efficiency of chemical synthesis of precursors of biologically active compounds. 5 cl, 2 dwg, 1 tbl, 7 ex

RU 2 1 9 7 4 5 8 C 2

RU 2 1 9 7 4 5 8 C 2

Изобретение относится к углеводородным соединениям, которые могут служить для получения активных веществ в областях фармации и средств защиты растений, более конкретно к циклоалкильным производным, способу их получения и промежуточным соединениям.

В ходе классических поисковых исследований активных веществ испытания биологической активности новых соединений проводятся по схеме вероятностного скрининга на целом организме, например на растении или на микроорганизме. В результате этого биологические испытания становятся лимитирующим фактором в сравнении с синтетической химией. Такая ситуация претерпела резкие изменения благодаря тому, что молекулярная биология и биология клетки представила в распоряжение исследователей молекулярные объекты тестирования.

В настоящее время для проведения поисковых исследований активных веществ на современном уровне разработано множество молекулярных объектов для тестирования, среди которых, например, эксперименты по изучению связывания с рецепторами, опыты на ферментах и опыты по изучению межклеточного взаимодействия. Автоматизация и миниатюризация этих систем для тестирования делает возможной высокую пропускную способность для соответствующих образцов. Благодаря этим разработкам появилась возможность исследования в постоянно сокращающиеся сроки биологической активности все более и более растущего числа химических соединений по схеме вероятностного скрининга, на основании которого можно сделать вывод о возможности использования той или иной структуры в качестве отправной точки для получения активного вещества в области медицины или ветеринарии или для защиты растений.

Современная автоматизированная система для тестирования представляет возможность проведения исследования биологической активности в ходе широкоохватного скрининга 100000 и более химических соединений в год.

Благодаря этим разработкам лимитирующим фактором в области поиска биологически активных веществ стала уже классическая синтетическая химия.

Для того, чтобы с максимальной отдачей использовать производительность этих систем тестирования, нужно значительно повысить эффективность химического синтеза ключевых структур активных веществ.

Свой вклад в назревшую проблему необходимости повышения эффективности может внести комбинаторная химия, особенно, если она основана на методиках автоматизированного синтеза в твердой фазе (например, по материалам обзорных статей в J. Med. Chem., 1994, 37, 1233, и 1994, 37, 1385). Комбинаторная химия представляет возможность синтеза широкого разнообразия различных химических соединений, так называемых библиотек химических соединений. А к преимуществам синтеза в твердой фазе относится простота отделения избыточных реагентов и побочных продуктов,

что освобождает от необходимости проведения трудоемких операций по очистке продуктов. Готовые конечные продукты синтеза могут сразу поступать на широкий скрининг, будучи связанными с носителем или после отделения их от твердой фазы. На широкий скрининг могут быть переданы и промежуточные продукты.

Описанные до настоящего времени области применения твердофазного синтеза ограничиваются главным образом пептидами и нуклеотидами (Lebl и др., Int. J. Pept. Prot. Res., 41, 1993, 203, и международная заявка 92/00091) или их производными (международная заявка 96/00391). Поскольку пептиды и нуклеотиды отличаются неблагоприятными фармакологическими показателями, их применение в качестве лекарственных веществ ограничено. И в связи с этим желательно использовать известные и оправдавшие себя методики твердофазного синтеза в области химии пептидов и нуклеотидов для синтетической органической химии.

В патенте США 5288514 сообщается об одном из первых применений комбинаторных синтезов в твердой фазе в органической химии вне области химии пептидов и нуклеотидов. Патент США 5288514 описывает последовательный твердофазный синтез 1,4-бензодиазепинов.

В международных заявках 95/16712, 95/30642 и 96/00148 описываются другие твердофазные синтезы потенциальных активных веществ способами комбинаторной химии.

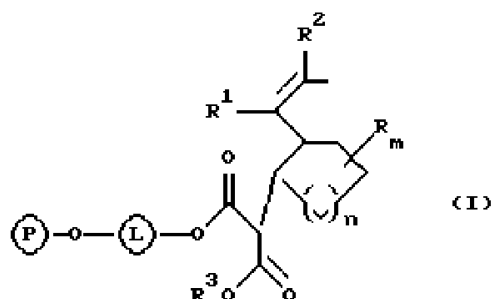
И все же, для полного использования возможностей современных систем тестирования в широком скрининге требуется постоянная поставка новых соединений с максимально возможным разнообразием их структур для проведения таких исследований. Благодаря этому можно значительно сократить время идентификации и оптимизации новой ключевой структуры активного вещества.

В связи с этим существует постоянная потребность в разработке новых разнообразных комбинаторных твердофазных синтезов. При этом целесообразно ориентироваться на биологически активные соединения.

Принимая во внимание значение циклоалкильных производных и особенно производных эфиров циклоалкилмалоновых кислот в качестве потенциальных активных веществ в области лекарственных средств и средств защиты растений, очень важно иметь в своем распоряжении эффективные способы получения их в твердой фазе, особенно когда речь идет о последующем тестировании в системе широкого скрининга.

Задача настоящего изобретения состоит в разработке новых циклоалкильных производных и отвечающего требованиям комбинаторной химии быстрого и эффективного твердофазного способа их получения.

Поставленная задача решается предлагаемыми циклоалкильными производными общей формулы (I)



где (P) означает твердую фазу, выбранную из группы, включающей керамику, стекло, латекс, поперечносшитые полистиролы, полиакриламиды, силикагели, частицы целлюлозы и смолы;

(L) означает остаток диола с 2-12 атомами углерода;

R¹ означает атом водорода, незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил;

R² означает атом водорода и незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил

или R¹ и R² вместе образуют незамещенное или замещенное 4-8-членное кольцо;

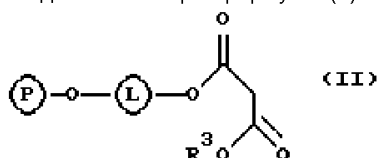
R³ означает незамещенную или замещенную алкильную группу с числом атомов углерода от одного до десяти, циклоалкильную группу с числом атомов углерода от трех до восьми или арильную группу;

R означает незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил или два соседних остатка R вместе образуют незамещенное или замещенное 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

n означает числа от 0 до 4;

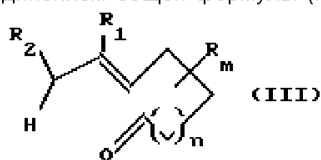
m означает числа от 0 до n + 2.

Соединение общей формулы (II)



где (P), (L) и R³ имеют вышеуказанные значения,

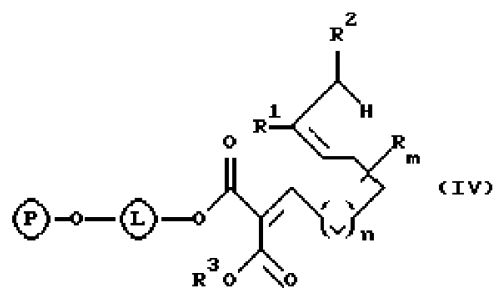
подвергают взаимодействию с соединением общей формулы (III)



где R¹, R², m и n имеют вышеуказанные значения,

в присутствии основания и получаемое при этом соединение общей формулы (IV)

5
10



где (P), (L), R¹-R³, m и n имеют вышеуказанные значения,

подвергают циклизации в присутствии кислоты Льюиса.

15
20

Твердая фаза (P) имеется в виде частиц, предпочтительные размеры которых лежат в пределах от 1 мкм до 1,5 см. В случае полимеров особенно предпочтительны частицы размером от 1 мкм до 100 мкм. Форма частиц может быть любой, но предпочтительны сферические частицы. По распределению размеров частиц твердая фаза (P) может быть как гомогенной, так и гетерогенной, однако гомогенные размеры частиц более предпочтительны.

25
30

В качестве твердой фазы (P) предпочтительны хлорбензильная смола (смола Меррифилда), смола Ринка (производства Новабиохем), смола Зибер (производства Новабиохем), смола Ванга (производства Бахем), смолы Тентагель (Рапп-полимеры), смола Пега (Полимер лабораториз) или полиакриламиды. Особенно предпочтительны хлорбензильные смолы, смолы Тентагель или полиакриламиды.

35
40

В качестве остатков диолов линкера (L) следует назвать, например, этиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,2-пропандиол, 1,2-бутандиол, 1,3-бутандиол, 1,4-бутандиол, 2,3-бутандиол, 1,2-пентандиол, 1,3-пентандиол, 1,4-пентандиол, 1,5-пентандиол, 2,4-пентандиол, 2-метил-1,4-бутандиол, 1,2-гександиол, 1,3-гександиол, 1,4-гександиол, 1,5-гександиол, 1,6-гександиол, 2,3-гександиол, 2,4-гександиол, 2,5-гександиол, 2-метил-1,5-пентандиол или 3-метил-1,5-пентандиол.

45
50

Для определения концентрации гидроксильных групп в связанной с линкером смоле проводят ее взаимодействие с 3,5-динитробензоилхлоридом в пиридине и содержание азота в полученном сложном эфире является отправной точкой для расчета концентрации гидроксильных групп. Она лежит в пределах от 0,5 до 0,85 ммоль гидроксильных групп на грамм смолы.

55

Из полиакриламидов [(P)-NH₂] могут быть, например, получены производные с 4-хлорметилбензойной кислотой таким образом, что становится возможным присоединение дважды депротонированного линкера (см. схему I в конце описания).

60

Образование амидной связи по реакции 1) между твердой фазой и 4-хлорметилбензойной кислотой может протекать в растворителе с помощью, например, диизопропилкарбодиимида. Другие конденсирующие реагенты, которые могут быть использованы для образования амидной связи, представлены, например, тетрафторборатом 2-(1H-бензотриазол-1-илокси)-1,1,3,3-тетрамет

илурония, гексафторфосфатом 2-(1Н-бензтриазол-1-илокси)-1,1,3,3-тетраметилурония, гексафторборатом бензтриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония или гексафторборатом бензтриазол-1-илокситрипирролидинилфосфония.

В качестве растворителей для образования функционализированной твердой фазы пригодны апротонные неполярные или полярные растворители, например диметилформамид, метиленхлорид, диметилсульфоксид или тетрагидрофуран. Возможно использование как отдельных растворителей, так и их смесей.

Сочетание выбранного линкера со смолой Меррифиляда может протекать в результате прямой реакции дважды депротонированного линкера в соответствии со схемой 2) в присутствии приведенных выше растворителей.

Реакцию 2) проводят в интервале температур от 30 до 150°C, предпочтительно при температурах от 60 до 100°C.

Расщепление связи целевого продукта синтеза формулы I с твердой фазой может быть проведено в результате реакции восстановления, перезтерификации, амидирования или при катализе основанием.

Незамещенный или замещенный алкил R, R¹ и R² представлен линейными или разветвленными алкильными цепями с числом атомов углерода от одного до восьми, например метильной, этильной, н-пропильной, 1-метилэтильной, н-бутильной, 1-метилпропильной, 2-метилпропильной, 1,1-диметилэтильной, н-пентильной, 1-метилбутильной, 2-метилбутильной, 3-метилбутильной, 2,2-диметилпропильной, 1-этилпропильной, н-гексильной, 1,1-диметилпропильной, 1,2-диметилпропильной, 1-метилпентильной, 2-метилпентильной, 3-метилпентильной, 4-метилпентильной, 1,1-диметилбутильной, 1,2-диметилбутильной, 1,3-диметилбутильной, 2,2-диметилбутильной, 2,3-диметилбутильной, 3,3-диметилбутильной, 1-этилбутильной, 2-этилбутильной, 1,1,2-триметилпропильной, 1,2,2-триметилпропильной, 1-этил-1-метилпропильной, 2-этил-2-метилпропильной, н-гептильной или н-октильной группой.

В роли заместителей могут выступать один или несколько таких заместителей, как атомы галогенов, например атомы фтора, хлора или брома, цианогруппа, нитрогруппа, аминогруппа, гидроксильная группа, тиогруппа, алкильная, арильная, алкоксильная, карбоксильная группа, бензилоксигруппа, фенильная или бензильная группа.

Незамещенный или замещенный алкенил R, R¹ и R² представлен линейными или разветвленными алкенильными остатками с числом атомов углерода от двух до восьми, например этинильной, пропенильной, 1-бутенильной, 2-бутенильной, 3-бутенильной, 2-метилпропенильной, 1-пентенильной, 2-пентенильной, 3-пентенильной, 4-пентенильной, 1-метил-1-бутенильной, 2-метил-1-бутенильной,

3-метил-1-бутенильной, 1-метил-2-бутенильной, 2-метил-2-бутенильной, 3-метил-2-бутенильной, 1-метил-3-бутенильной, 2-метил-3-бутенильной, 3-метил-3-бутенильной, 1,1-диметил-2-пропенильной, 1,2-диметил-1-пропенильной, 1,2-диметил-2-пропенильной, 1-этил-1-пропенильной, 1-этил-2-пропенильной, 1-гексенильной, 2-гексенильной, 3-гексенильной, 4-гексенильной, 5-гексенильной, 1-метил-1-пентенильной, 2-метил-1-пентенильной, 3-метил-1-пентенильной, 4-метил-1-пентенильной, 1-метил-2-пентенильной, 2-метил-2-пентенильной, 3-метил-2-пентенильной, 4-метил-2-пентенильной, 1-метил-3-пентенильной, 2-метил-3-пентенильной, 3-метил-3-пентенильной, 4-метил-3-пентенильной, 1-метил-4-пентенильной, 2-метил-4-пентенильной, 3-метил-4-пентенильной, 4-метил-4-пентенильной, 1,1-диметил-2-бутенильной, 1,1-диметил-3-бутенильной, 1,2-диметил-1-бутенильной, 1,2-диметил-2-бутенильной, 1,2-диметил-3-бутенильной, 1,3-диметил-1-бутенильной, 1,3-диметил-2-бутенильной, 1,3-диметил-3-бутенильной, 2,2-диметил-3-бутенильной, 2,3-диметил-1-бутенильной, 2,3-диметил-2-бутенильной, 2,3-диметил-3-бутенильной, 3,3-диметил-1-бутенильной, 3,3-диметил-2-бутенильной, 1-этил-1-бутенильной, 1-этил-2-бутенильной, 1-этил-3-бутенильной, 2-этил-1-бутенильной, 2-этил-2-бутенильной, 2-этил-3-бутенильной, 1,1,2-триметил-2-пропенильной, 1-метил-1-этил-2-пропенильной, 2-метил-1-этил-1-пропенильной, 2-метил-1-этил-2-пропенильной, 1-гептенильной, 2-гептенильной, 3-гептенильной, 4-гептенильной, 5-гептенильной, 6-гептенильной, 1-октенильной, 2-октенильной, 3-октенильной, 4-октенильной, 5-октенильной, 6-октенильной, 7-октенильной группой.

В роли заместителей могут выступать один или несколько таких заместителей, как атомы галогенов, например атомы фтора, хлора или брома, цианогруппа, нитрогруппа, аминогруппа, гидроксильная группа, тиогруппа, алкильная, арильная, алкоксильная, карбоксильная группа, бензилоксигруппа, фенильная или бензильная группа.

Незамещенный или замещенный алкинил R, R¹ и R² представлен алкинильными остатками с числом атомов углерода от двух до шести, например этинильной, проп-1-ин-1-ильной, проп-2-ин-1-ильной, н-бут-1-ин-1-ильной, н-бут-1-ин-3-ильной, н-бут-1-ин-4-ильной, н-бут-2-ин-1-ильной, н-пент-1-ин-1-ильной, н-пент-1-ин-3-ильной, н-пент-1-ин-4-ильной, н-пент-1-ин-5-ильной,

н-пент-2-ин-1-ильной, н-пент-2-ин-4-ильной,
н-пент-2-ин-5-ильной,
3-метилбут-1-ин-3-ильной,
3-метил-бут-1-ин-4-ильной,
н-гекс-1-ин-1-ильной, н-гекс-1-ин-3-ильной,
н-гекс-1-ин-4-ильной, н-гекс-1-ин-5-ильной,
н-гекс-1-ин-6-ильной, н-гекс-2-ин-1-ильной,
н-гекс-2-ин-4-ильной, н-гекс-2-ин-5-ильной,
н-гекс-2-ин-6-ильной, н-гекс-3-ин-1-ильной,
н-гекс-3-ин-2-ильной,
3-метилпент-1-ин-1-ильной,
3-метилпент-1-ин-3-ильной,
3-метилпент-1-ин-4-ильной,
3-метилпент-1-ин-5-ильной,
4-метилпент-1-ин-1-ильной,
4-метилпент-2-ин-4-ильной или
4-метилпент-2-ин-5-ильной группой.

Алкильный остаток может быть замещен одним или несколькими заместителями, например, такими атомами галогенов, как атомы фтора, хлора или брома, цианогруппой, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксильной группой, тиогруппой, алкильной, арильной, алкоксильной, карбоксильной группой, бензилоксигруппой, фенильной или бензильной группой.

Незамещенный или замещенный циклоалкил R , R^1 и R^2 представлен циклическими алкильными цепями с числом атомов углерода от трех до восьми, например циклопропильной, циклобутильной, цикlopентильной, циклогексильной, циклогептильной или циклооктильной группой.

В роли заместителей могут выступать один или несколько таких остатков, как атомы галогенов, например атомы фтора, хлора или брома, цианогруппа, нитрогруппа, аминогруппа, гидроксильная группа, тиогруппа, алкильная, арильная, алкоксильная, карбоксильная группа, бензилоксигруппа, фенильная или бензильная группа.

Незамещенный или замещенный алкил представлен линейными или разветвленными алкильными цепями с числом атомов углерода от одного до десяти, например метильной, этильной, н-пропильной, 1-метилэтильной, н-бутильной, 1-метилпропильной, 2-метилпропильной, 1,1-диметилэтильной, н-пентильной, 1-метилбутильной, 2-метилбутильной, 3-метилбутильной, 2,2-диметилпропильной, 1-этилпропильной, н-гексильной, 1,1-диметилпропильной, 1,2-диметилпропильной, 1-метилпентильной, 2-метилпентильной, 3-метилпентильной, 4-метилпентильной, 1,1-диметилбутильной, 1,2-диметилбутильной, 1,3-диметилбутильной, 2,2-диметилбутильной, 2,3-диметилбутильной, 3,3-диметилбутильной, 1-этилбутильной, 2-этилбутильной, 1,1,2-триметилпропильной, 1,2,2-триметилпропильной, 1-метил-1-этилпропильной, 2-метил-1-этилпропильной, н-гептильной, н-октильной, н-нонильной или н-децильной группой и при этом алкильный остаток может быть замещен незамещенным или замещенным ароматическим или гетероароматическим циклом.

Незамещенный или замещенный циклоалкил R^3 представлен, например, циклопропильной, циклобутильной, цикlopентильной, циклогексильной,

циклогептильной или циклооктильной группой, а незамещенный или замещенный арил представален фенильной или нафтильной группой.

5 Циклоалкильные и арильные фрагменты могут быть замещены по крайней мере одним остатком, например, таким атомом галогена, как атом фтора, хлора или брома, цианогруппой, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксильной группой, тиогруппой или другими остатками.

10 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может быть насыщенным, ненасыщенным с не менее чем одной двойной связью или ароматическим.

15 В качестве гетероатомов эти циклы могут включать один или несколько атомов азота, серы и/или кислорода.

20 Эти циклы могут быть замещены, например, такими атомами галогенов, как атомы фтора, хлора или брома, цианогруппой, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксильной группой или тиогруппой.

Переменная n предпочтительно означает 1 или 2.

25 Предлагаемый способ может быть проведен в три отдельные стадии, представленные схемой II в конце описания, или все эти три стадии могут быть последовательно одна за другой проведены в одной операции.

30 Соответствующий изобретению способ может быть реализован в серии параллельных автоматизированных синтетических операций. Возможно также использование смесей реагентов в одной синтетической операции или в параллельных синтетических операциях.

35 Синтез может быть остановлен и на стадии образования продукта IV, а полученное после отщепления вещество может быть выделено и сразу испытано в системе широкого скрининга.

40 Реакцию (а) проводят в присутствии основания, предпочтительно в присутствии третичного амина, например диизопропилэтиламина, пиридина, триэтиламина или 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена. В качестве растворителей следует использовать любые апротонные растворители, например диметилформамид, тетрагидрофуран, метиленхлорид или их смеси. Реакцию проводят в интервале температур от -20 до 40°C, предпочтительно при температурах от -10 до 10°C.

45 Реакцию (б) проводят в температурном интервале от 10 до 130°C, предпочтительно при температурах от 20 до 70°C, в присутствии солей аминов с карбоновыми кислотами, например диацетата этилендиамина или ацетата пиперидиния. Хорошие результаты могут быть получены также при добавлении таких водоотнимающих средств, как сульфат натрия или ортоэфир.

50 55 Заключительная циклизация (реакция (в)) протекает в присутствии кислоты Льюиса в температурном интервале от -10 до 130°C, предпочтительно при температурах от 0 до 40 °C, но возможно также проведение реакции циклизации без добавления катализатора по чисто термической схеме. Предпочтительными кислотами Льюиса являются хлорид алюминия, бромид алюминия, бромид цинка, хлорид цинка,

трифторид бора, эфират трифторида бора, тетрагидрохлорид олова, хлордиэтилалюминий или тетрагидрохлорид титана. В качестве растворителей для реакций (а) и (б) могут быть использованы любые устойчивые к действию кислот Льюиса апротонные растворители.

Если образующееся соединение III не содержит олефиновой двойной связи и вследствие этого не может вступить в реакцию циклизации на завершающей стадии, то для взаимодействия с продуктом реакции (б) может быть добавлен дополнительный реагент олефиновой природы.

Соединение II, представляющее собой C-H-кислоту, в принципе может быть использовано для проведения любых реакций образования C-C-связей с участием C-H-кислот (Organikum, Барт Ферлагсгезеллшафт мБХ, 1993, 459-503), в числе которых присоединение по Михаэлю, альдольная конденсация, реакция аннелирования Робинсона, катализируемая палладием реакция аллильного замещения или реакция Кневенагеля. Предпочтительно использование реакции Кневенагеля.

Продукт I может быть направлен на испытания в системе широкого скрининга сразу или после отщепления от носителя.

Расщепление связи синтезируемого продукта I с твердой фазой может быть проведено с помощью восстановления, переестерификации, амидирования или при катализе основаниями (см. схему III в конце описания). Реакцию (г) целесообразно проводить в интервале температур от -20 до 40°C, предпочтительно от -10 до 20°C, в присутствии растворителя и подходящего для этого восстановителя, например гидрида диизобутилалюминия, алюмогидрида лития или борогидрида лития. Продуктами реакции при этом становятся симметричные диолы. В качестве растворителей могут быть использованы любые апротонные или протонные растворители, например тетрагидрофуран, серный эфир, метанол или толуол.

Переестерификацию по схеме реакции (д) проводят известными способами в подходящем для этого растворителе в интервале температур от 40 до 130°C, предпочтительно от 60 до 100°C, в присутствии $Ti(OR^7)_4$, причем R^7 означает неразветвленный или разветвленный алкильный радикал с числом атомов углерода от одного до шести, предпочтительно это тетраэтилат титана. В качестве сложноэфирного компонента реакции могут быть использованы любые сложные эфиры. При этом R^4 имеет следующие значения:

- атом водорода;
- алкильный остаток с числом атомов углерода от одного до десяти, например метильная, этильная, н-пропильная, 1-метилэтильная, н-бутильная, 1-метилпропильная, 2-метилпропильная, 1,1-диметилэтильная, н-пентильная, 1-метилбутильная, 2-метилбутильная, 3-метилбутильная, 2,2-диметилпропильная, 1-этилпропильная, н-гексильная, 1,1-диметилпропильная, 1,2-диметилпропильная, 1-метилпентильная, 2-метилпентильная, 3-метилпентильная, 4-метилпентильная, 1,1-диметилбутильная,

- 1,2-диметилбутильная, 1,3-диметилбутильная, 2,2-диметилбутильная, 2,3-диметилбутильная, 3,3-диметилбутильная, 1-этилбутильная, 2-этилбутильная, 1,1,2-триметилпропильная, 1,2,2-триметилпропильная, 1-метил-1-этилпропильная, 2-метил-1-этилпропильная, н-гептильная, н-октильная, н-нонильная или н-децильная группа, которая может быть замещена незамещенным или замещенным ароматическим или гетероароматическим остатком с числом атомов углерода от трех до десяти, а гетероатомами в цикле могут быть один или несколько атомов азота, серы и/или кислорода;

- циклоалкильная группа с числом атомов углерода от трех до восьми, например циклопропильная, циклобутильная, цикlopentильная, циклогексильная, циклогептильная или циклооктильная группа;

- арильная группа, например фенильная или нафтильная группа, которая может быть замещена такими атомами галогенов, как атомы фтора, хлора или брома, а также цианогруппой, нитрогруппой, аминогруппой, гидроксильной группой или тиогруппой.

В качестве растворителей пригодны любые апротонные растворители, например метилхлорид, толуол, тетрагидрофуран или их смеси.

Если в результате реакции (д) должна образоваться свободная кислота, то расщепление связи соединения I с носителем проводят предпочтительно при катализе основаниями. В качестве оснований могут быть использованы любые соединения основного характера, например гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия. Предпочтительно реакцию проводят при кипячении с обратным холодильником в присутствии смешивающегося с водой растворителя, например диметоксизетана, тетрагидрофурана, этилового или метилового спирта, в температурном интервале от 60 до 130°C, предпочтительно при температуре от 95 до 110°C.

Реакция аминотриазолиза (е) протекает в присутствии подходящего для этого амина формулы HNR^5R^6 в температурном интервале от 60 до 130°C, предпочтительно при температуре от 70 до 90°C, в присутствии апротонного растворителя, например толуола, или без него.

R^5 и R^6 независимо друг от друга имеют следующие значения:

- атом водорода;
- алкильный остаток с числом атомов углерода от одного до десяти, например метильная, этильная, н-пропильная,

- 1-метилэтильная, н-бутильная, 1-метилпропильная, 2-метилпропильная, 1,1-диметилэтильная, н-пентильная, 1-метилбутильная, 2-метилбутильная, 3-метилбутильная, 2,2-диметилпропильная, 1-этилпропильная, н-гексильная, 1,1-диметилпропильная, 1,2-диметилпропильная, 1-метилпентильная, 2-метилпентильная, 3-метилпентильная, 4-метилпентильная, 1,1-диметилбутильная, 1,2-диметилбутильная, 1,3-диметилбутильная, 2,2-диметилбутильная,

2,3-диметилбутильная,
3,3-диметилбутильная, 1-этилбутильная,
2-этилбутильная, 1,1,2-триметилпропильная,
1,2,2-триметилпропильная,
1-метил-1-этилпропильная,
2-метил-1-этилпропильная, n-гептильная,
n-октильная, n-нонильная или n-децильная
группа, которая может быть замещена
незамещенным или замещенным
ароматическим или гетероароматическим
остатком с числом атомов углерода от трех до
десяти, а гетероатомами в цикле могут быть
один или несколько атомов азота, серы и/или
кислорода;

- циклоалкильная группа с числом атомов
углерода от трех до восьми, например
циклопропильная, циклобутильная,
циклопентильная, циклогексильная,
циклогептильная или циклооктильная группа;

- арильная группа, например фенильная
или нафтильная группа, которая может быть
замещена такими атомами галогенов, как
атомы фтора, хлора или брома, а также
цианогруппой, нитрогруппой, аминогруппой,
гидроксильной группой или тиогруппой.

Предлагаемый способ может быть с
успехом использован для получения
большого числа разнообразных в структурном
отношении соединений формул I, IV и VIa) -
VIb), поскольку заместители R и от R¹ до
R⁷ можно легко и просто варьировать
независимо друг от друга в широких
пределах.

По сравнению с протекающими в
растворах реакциями реакции на полимерных
носителях отличаются несомненными
преимуществами. Так, например, при этом
содержание загрязнений в продуктах реакций
оказывается значительно ниже и выделение
их хроматографическими методами уже не
требуется. Особенно важно, что часто
наблюдаемая при проведении реакций в
растворах изомеризация по двойной связи в
образующемся на начальном этапе
алкили-ден-1,3-дикарбонильном соединении в
этом случае исключена практически
полностью. Кроме того, не мешает и
протекающее в качестве побочной реакции
внутримолекулярное превращение
альдегидов с участием карбонильной и
двойной связи, поскольку соответствующие
спирты при промывке связанных с полимером
продуктов удаляются. Хорошие выходы,
высокая чистота отщепляемых продуктов и
простота проведения реакции в соответствии
с предлагаемым в изобретении способом
делают его применение очень
привлекательным в рамках комбинаторного
синтеза. К числу особых преимуществ этого
способа относится, например, возможность
отказа от применения дорогостоящих
полимеров, так как доступный в ценовом
отношении линкер может быть присоединен
для функционализации к любым твердым
фазам.

Этот способ особенно хорошо подходит
для получения определенных смесей
циклоалкильных производных формулы I. Для
этого в качестве исходного продукта берут не
одно отдельное соединение, а присоединяют
к твердой фазе смесь, предпочтительно
известную по веществам и по
стехиометрическому составу смесь исходных
продуктов.

Тогда связанный с твердой фазой реагент

в соответствии с описанным способом вводят
в реакцию с другим участником реакции и уже
после этого проводят циклизацию, если она
необходима.

Так, например, исходя из хлорангидридов
моноэфиров малоновой кислоты и восьми
альдегидов при последующем отщеплении
продуктов реакции переэтерификацией
четырьмя различными сложными эфирами
или аминолизом четырьмя различными
аминами по методу Furka A., Sebestyen F.,
Asgedom M., Dibo G., 1988, Abstr. 14th Int.
Congr. Biochem, Prague, Czechoslovakia, T.
5, с. 47; Abstr. 10th Int. Symp. Med. Chem.,
Budapest, Hungary, с.288; Furka A.,
Sebestyen F., Asgedom M., Dibo G., General
Method for Rapid Synthesis of
Multicomponent Peptide Mixtures, Int. J.
Pept. Protein Res., 1991, 37, 487-493, можно
получить 64 циклоалкильных производных.

Преимущество такого синтеза в твердой
фазе состоит в быстром получении большого
числа индивидуальных соединений, которые
после этого могут быть испытаны на
биологическую активность в системе
соответствующих тестов.

К тому же смеси веществ могут быть
предварительно разделены или же вещества
могут быть сразу направлены на испытания в
виде смеси. Во втором случае
идентификацию потенциального активного
вещества проводят после биологических
испытаний.

Связанные с твердой фазой или
свободные циклоалкильные производные
формул I и IV можно применять для создания
библиотек химических соединений. Под этим
следует понимать как получение смесей
циклоалкильных производных, так и
получение большого числа индивидуальных
соединений формул I, IV или VIa) - VIb),
например, в результате параллельного
проведения многих однотипных реакций, при
которых в каждом случае меняется только
один участник реакции.

Параллельное проведение многих
однотипных реакций позволяет проводить
ускоренное варьирование всех
функциональных групп в соединениях формул
I, IV или VIa)-VIb).

Получаемые таким образом библиотеки
химических соединений могут быть быстро
проверены в системе так называемого
широкого скрининга на определенный вид
активности. Благодаря этому поиск
потенциальных активных веществ заметно
ускоряется.

Еще одним объектом настоящего
изобретения являются связанные с твердой
фазой циклоалкильные производные общих
формул II и IV, представляющие собой
промежуточные продукты I для получения
циклоалкильных производных формулы (I).

Связанные с твердой фазой
циклоалкильные производные формулы (I)
или промежуточные продукты могут быть
легко использованы для соответствующих
испытаний, предпочтительно для испытаний
in vitro.

Преимущество связанных с твердой фазой
циклоалкильных производных и
промежуточных продуктов состоит в том, что
они более просты в обращении. Например, их
можно легко выделять из реакционной среды
фильтрацией или центрифугированием.

В дополнение к этому значительно облегчается идентификация активного вещества, поскольку связанные с твердой фазой циклоалкильные производные уже представляют собой индивидуальные соединения и разделение их становится ненужным.

Нижеследующие примеры поясняют данное изобретение.

Пример 1 (см. схему IV).

К 5 г набухшей в диметилформамиде смолы Меррифила 1 (2,58 ммоль Cl/g, 2% дивинилбензола, фирма Акрос) добавляют 26 мл молярного раствора 1,3-пропандиолата натрия в диметилформамиде (26 ммоль, 2 эквивалента). Суспензию в течение 24 часов нагревают при температуре 85°C, после охлаждения до примерно 60°C добавляют 50 мл воды и равный объем диметилформамида и перемешивают еще 20 минут. После этого модифицированную линкером смолу 2 отсасывают через пористый стеклянный фильтр, промывают смесью воды и диметилформамида, затем диметилформамидом, метанолом и метиленхлоридом и в течение 24 часов высушивают в вакууме водоструйного насоса при температуре 55°C.

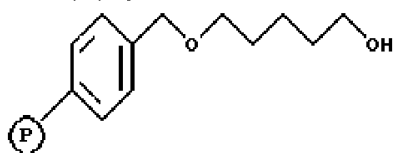
По аналогичной схеме проводят реакцию с 1,5-пентандиолом.

Для определения концентрации гидроксильных групп в связанной с линкером смоле 2 на нее действуют хлорангидридом 3,5-динитробензойной кислоты в пиридине. Определение азота в полученном сложном эфире показало, что в 1 г смолы содержится 0,75 ммоль гидроксильных групп.

Пример 2 (см. схему V).

В стеклянной аппаратуре в атмосфере инертного газа к суспензии набухшей в 12 мл метиленхлорида смолы 2 (2,5 г) прибавляют 642 мкл основания Гунига (диизопропилэтиламин, 3,75 ммоль, 2 эквивалента) и охлаждают до 0°C. Затем при интенсивном перемешивании медленно прибавляют по каплям 402 мкл хлорангидрида монометилового эфира малоновой кислоты (3,75 ммоль, 2 эквивалента), после окончания прибавления продолжают перемешивание при этой температуре в течение 2 часов и еще один час перемешивают при 20°C. Смолу 3 отфильтровывают, промывают метанолом и метиленхлоридом и сушат в вакууме водоструйного насоса при температуре 55°C.

По аналогичной схеме проводят реакцию со смолой формулы



Пример 3 (см. схему VI).

В стеклянной аппаратуре в атмосфере инертного газа к 1 г набухшего в 6 мл метиленхлорида функционализированного малонатом полимера 3 (1 г) добавляют соответствующие альдегиды (3 эквивалента), 30 минут перемешивают при 20°C и после этого последовательно прибавляют 8,6 мкл 99,9%-ной ледяной уксусной кислоты (0,15 ммоль, 0,2 эквивалента из расчета на полимерный малонат) и 14,8 мкл

свежеперегнанного пиперидина (0,15 ммоль, 0,2 эквивалента из расчета на полимерный малонат). Реакции проводят в течение 2 часов, для их завершения прибавляют еще раз такое же количество катализатора и перемешивают еще 1 час. После окончания взаимодействия отфильтровывают смолу 4 и промывают ее метиленхлоридом, не допуская просасывания воздуха через ее слой (увлажнение недопустимо!).

При проведении реакции с α -замещенными альдегидами в дополнение к перечисленным реагентам прибавляют свежепрокаленный сульфат натрия (около пяти порций на кончике шпателя на 1 г смолы). Температуру предпочтительно повышают до 40°C. При одинаковых прочих условиях проведения реакции в этом случае применяют кипячение с обратным холодильником.

Протекание реакций (то есть количество прореагировавшего альдегида) можно контролировать с помощью газожидкостной хроматографии, используя в качестве внутреннего стандарта 1-додецен.

Пример 4 (см. схему VII).

В стеклянной аппаратуре в атмосфере инертного газа к набухшей в 7 мл метиленхлорида смоле 4 (около 1 г, получена по предыдущей методике) прибавляют 202 мг свежепрокаленного бромида цинка (0,83 ммоль, 1,1 эквивалента). Суспензию перемешивают в течение 3 дней при температуре 20°C, затем прибавляют метанол до полного растворения суспендированного бромида цинка, отфильтровывают смолу 5, промывают ее метанолом и метиленхлоридом и сушат в вакууме водоструйного насоса в течение 24 часов при температуре 55°C.

Пример 5 (см. схему VIII).

В стеклянной аппаратуре в атмосфере инертного газа охлаждают до температуры 0°C 1 г набухшей в 5 мл толуола смолы 5 и прибавляют по каплям 10 мл 1,2 молярного раствора гидроксида диизобутилалюминия в толуоле (12 ммоль, 4 эквивалента из расчета на одну функциональную группу сложного эфира). После окончания прибавления оставляют на ночь, повышая температуру до 20°C. Для разложения избыточного гидроксида диизобутилалюминия к реакционной массе при охлаждении льдом осторожно прибавляют метанол (при этом реакционная масса может превратиться в твердый гель), интенсивно встряхивают реакционную массу с равным объемом раствора тритрата калия и натрия и отделяют органическую фазу. Смола собирается преимущественно на границе раздела фаз и для ее отделения дополнительная операция не требуется. Водную фазу экстрагируют трет-бутилметиловым эфиром до тех пор, пока в экстрактах не перестанет обнаруживаться диол. Объединенные органические фазы промывают раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, упаривают в вакууме и сушат остаток в вакууме масляного насоса.

Пример 6 (см. схему IX).

В стеклянной аппаратуре в атмосфере инертного газа в 10 мл сухого метилового эфира пропионовой кислоты суспендируют 1 г смолы 7. После добавления 157 мкл

тетраэтилата титана (0,75 ммоль, 1 эквивалент) реакционную массу в течение 3 дней кипятят с обратным холодильником. После охлаждения до 20 °С к реакционной массе приливают около 20 мл 2 н. соляной кислоты и интенсивно встряхивают. Смола собирается преимущественно на границе раздела фаз и для ее отделения дополнительная рабочая операция не нужна. После разделения фаз несколько раз экстрагируют водную фазу трет-бутилметилэфиром, объединенные органические фазы промывают раствором бикарбоната натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме досуха.

Получают 82 мг соединения 8 (выход 41% из расчета на концентрацию свободных гидроксильных групп в модифицированном линкере полимера).

Пример 7 (см. схему X).

Отраженная в примерах от 3 до 6 последовательность реакций с отдельным проведением их на каждой из стадий может быть проведена и в одном реакторе без выделения отдельных промежуточных продуктов реакций.

В стеклянной аппаратуре в атмосфере инертного газа к 1 г функционализированного малонатом полимера 3, набухшего в 6 мл метилхлорида, прибавляют 3 эквивалента соответствующего альдегида и 30 минут перемешивают при температуре 20 °С. Далее последовательно прибавляют 8,6 мкл 99,9%-ной ледяной уксусной кислоты (0,15 ммоль, 0,2 эквивалента из расчета на полимерный малонат) и 14,8 мкл свежеперегнанного пиперидина (0,15 ммоль, 0,2 эквивалента из расчета на полимерный малонат), реакцию проводят в течение 2 часов, после этого еще раз добавляют такое же количество катализатора и перемешивают еще 1 час. Затем добавляют 202 мг (0,83 ммоль, 1,1 эквивалента) свежепрокаленного бромида цинка и 1 мл метилхлорида и перемешивают суспензию в течение 3 дней при температуре 20 °С. После этого добавлением метанола переводят в раствор суспендированный бромид цинка, отфильтровывают смолу 5, промывают ее метанолом и метилхлоридом и сушат в вакууме водоструйного насоса при температуре 55 °С в течение 24 часов.

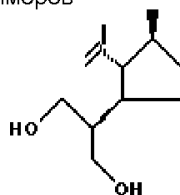
Как в представленном здесь синтезе без выделения промежуточных продуктов, так и в синтезах по примерам от 3 до 6 целевые продукты получают с хорошими выходами с высокой степенью чистоты и с прекрасной неиндуцируемой и индуцируемой диастереоселективностью. Выходы из расчета на свободные гидроксильные группы в полимере составляют от 41 до 61%. Чистота отщепляемых продуктов составляет обычно около 90%. Из данных таблицы следует, что при проведении реакции циклизации связь с полимером не влияет на неиндуцируемую и индуцируемую диастереоселективность. Так, простая диастереоселективность при получении транс-1,2-дизамещенных циклогексанов составляет > 99:1, а для соответствующих транс-1,2-дизамещенных цикlopentanов эта величина равна 98,5: 1,5.

Индуцируемая диастереоселективность для α-монозамещенных альдегидов (а) и (б) составляет в каждом случае > 99:1, тогда

как для β-монозамещенного альдегида (в) обнаруженная индуцируемая диастереоселективность равна 96,9: 3,1.

Спектроскопические данные для трех примеров

5



10

15

¹H-ЯМР (дейтерохлороформ, 200 МГц): δ=0,89 (д., J=6 Гц; 3H, 3'-CH₃), 0,96-1,89 (м.; 7H, остальные протоны), 1,68 (м.; 3H, 2"-CH₃), 1,98 (м.; 1H), 2,38 (ш. с.; 2H, OH, обмениваются с D₂O), 3,53-3,93 (м; 4H, 1-H₂, 3-H₂), 4,82 (м.; 2H, 1"-H₂).

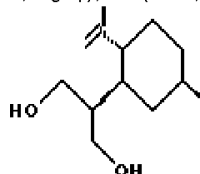
20

¹³C-ЯМР (дейтерохлороформ, 20 МГц): δ=18,21 и 18,91 (C-3" и 3'-CH₃), 27,51 (C-5'), 32,83 (C-4'), 38,68 (C-3'), 41,43 (C-1'), 45,64 (C-2), 60,42 (C-2'), 63,53 и 64,58 (C-1 и C-3), 112,44 (C-1"), 146,75 (C-2").

25

Масс-спектр (70 эВ): m/e=198 (1 %, M⁺), 183 (2%, M-CH₃), 180 (9%, M-H₂O), 165 (10%, 180-CH₃), 123 (100%, C₉H₁₅), 109 (41%), 107 (42%, C₈H₁₁), 93 (36%, C₇H₉), 83 (45%, C₆H₁₁), 82 (35%), 81 (80%, C₆H₉), 79 (37%, C₆H₇), 67 (54%, C₅H₇), 55 (58%, C₄H₇), 43 (34%, C₃H₇), 41 (65%, C₃H₅).

30



35

¹H-ЯМР (дейтерохлороформ, 200 МГц): δ=0,64 (кв., J=12 Гц; 1H, 6'-H_{акс}), 0,87 (д., J=6,5 Гц; 3H, 5'-CH₃), 0,91 (д. кв., J=4, 12 Гц; 1H, 3'-H_{акс} или 4'-H_{акс}), 1,14-1,82 (м.; 6H, остальные протоны), 1,66 (м.; 3H, 2"-CH₃), 1,84-2,06 (м.; 2H), 2,17 (м.; 1H, OH, обменивается с D₂O), 2,37 (м.; 1H, OH, обменивается с D₂O), 3,56-3,76 (м; 2H, 1-H₂ или 3-H₂, после обмена с D₂O сигнал сужается), 3,78-4,00 (м; 2H, 1-H₂ или 3-H₂, после обмена с D₂O сигнал сужается), 4,78 (ш. с., 2H, 1"-H₂).

40

45

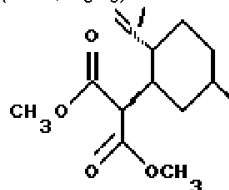
¹³C-ЯМР (дейтерохлороформ, 50 МГц): δ = 18,43 (C-3"), 22,72 (5'-CH₃), 32,65 (C-3'), 32,97 (C-5'), 34,93 (C-4'), 35,96 (C-6'), 39,60 (C-1'), 42,96 (C-2), 49,14 (C-2'), 62,96 и 66,73 (C-1 и C-3), 111,76 (C-1"), 148,50 (C-2").

50

Масс-спектр (70 эВ): m/e =212 (0,3%, M⁺, HA), 194 (8%, M-H₂O), 151 (17 %, M-C₂H₅O₂), 137 (67%, C₁₀H₁₇), 109 (43%), 107 (41%), 95 (79%, C₇H₁₁), 93 (49%), 81 (100 %, C₆H₉), 69 (51%, C₅H₉), 67 (51%, C₅H₇), 55 (51%, C₄H₇), 41 (60%, C₃H₅).

55

60



¹H-ЯМР (дейтерохлороформ, 200

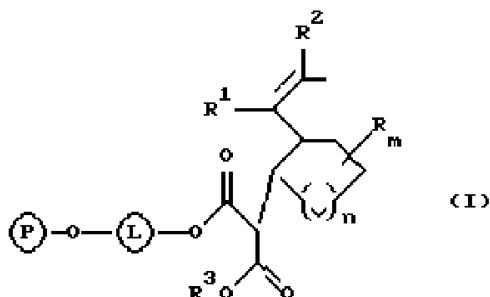
МГц): $\delta=0,91$ (д., $J=6,5$ Гц; 3H, 5'-CH₃), 0,95 (д. кв., $J=3,5$, 12 Гц; 1H, 4'-H_{акс}), 1,11 (кв., $J=11,5$ Гц; 1H, 6'-H_{акс}), 1,24-1,57 (м.; 2H, 3'-H_{акс}, 5'-H_{акс}), 1,65 (м.; 3H, 2''-CH₃), 1,57-1,94 (м.; 3H, 3'-H_{экв}, 4'-H_{экв}, 6'-H_{экв}), 2,05 (д. т., $J=3,0$, 11,5 Гц; 1H, 2'H), 2,13 (т. т., $J=3,5$, 11,5 Гц; 1H, 1'H), 3,56 (д., $J=3,5$ Гц; 1H, 2-H), 3,73 (с.; 6H, OCH₃), 4,74 (м., 1H, 1''-H), 4,79 (м., 1H, 1''-H).

¹³С-ЯМР (дейтерохлороформ, 50 МГц): $\delta=18,96$ (C-3''), 22,54 (5'-CH₃), 32,35 (C-3'), 32,73 (C-5'), 34,68 (C-4'), 36,59 (C-6'), 39,88 (C-1'), 48,68 (C-2'), 51,80 и 52,22 (OCH₃), 53,22 (C-2), 112,43 (C-1''), 147,52 (C-2''), 169,03 и 170,11 (C-1 и C-3).

Масс-спектр (70 эВ): $m/e=268$ (4%, M⁺), 250 (1%, M-H₂O), 237 (3%, M-CH₃O), 236 (3%, M-CH₃OH), 209 (3%, M-C₂H₅O₂), 208 (7%, M-C₂H₄O₂), 137 (19%, C₁₀H₁₇), 136 (100%, C₁₀H₁₆ McL, HA), 133 (29%), 132 (16%, C₅H₈O₄), 121 (35%, C₉H₁₃), 107 (41%, C₈H₁₁), 94 (14%, C₇H₁₀, RDA), 93 (34%, C₇H₉), 79 (21%, C₆H₇), 59 (10%, C₂H₃O₂).

Формула изобретения:

1. Циклоалкильные производные общей формулы (I)



где (P) означает твердую фазу, выбранную из группы, включающей керамику, стекло, латекс, поперечно сшитые полистиролы, полиакриламиды, силикагели, частицы целлюлозы и смолы;

(L) означает остаток диола с 2-12 атомами углерода;

R¹ означает атом водорода, незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил;

R² означает атом водорода и незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил; или

R¹ и R² вместе образуют незамещенное или замещенное 4-8-членное кольцо;

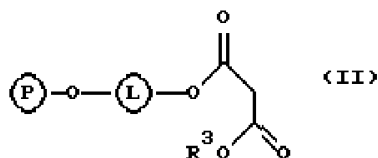
R³ означает незамещенную или замещенную алкильную группу с числом атомов углерода от одного до десяти, циклоалкильную группу с числом атомов углерода от трех до восьми или арильную группу;

R означает незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил или циклоалкил, или два соседних остатка R вместе образуют незамещенное или замещенное 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

n означает числа от 0 до 4;

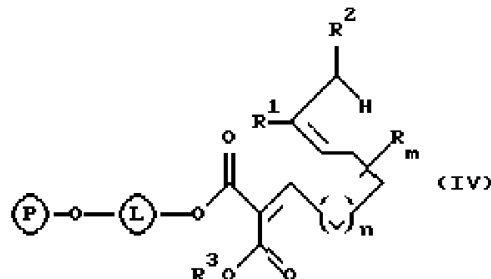
m означает числа от 0 до n+2.

2. Соединения общей формулы (II)



где (P), (L) и R³ имеют указанные в п. 1 значения, представляющие собой промежуточные соединения для циклоалкильных производных по п. 1.

3. Соединения общей формулы (IV)



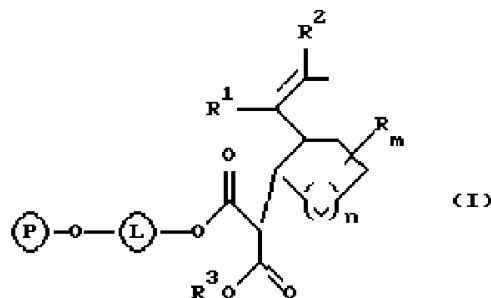
где (P), (L), R¹ - R³, m и n имеют указанные в п. 1 значения, представляющие собой промежуточные соединения для циклоалкильных производных по п. 1.

4. Соединения общей формулы (V)



где (P) и (L) имеют указанные в п. 1 значения, представляющие собой промежуточные соединения для циклоалкильных производных по п. 1.

5. Способ получения циклоалкильных производных общей формулы (I)



где (P) означает твердую фазу, выбранную из группы, включающей керамику, стекло, латекс, поперечно сшитые полистиролы, полиакриламиды, силикагели, частицы целлюлозы и смолы;

(L) означает остаток диола с 2-12 атомами углерода;

R¹ означает атом водорода, незамещенные или замещенные алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил;

R² означает атом водорода и незамещенные и замещенные алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил; или

R¹ и R² вместе образуют незамещенное или замещенное 4-8-членное кольцо;

R³ означает незамещенную или замещенную алкильную группу с числом атомов углерода от одного до десяти, циклоалкильную группу с числом атомов углерода от трех до восьми или арильную группу;

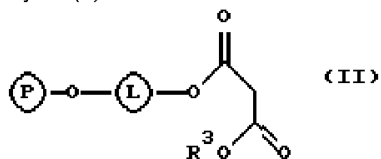
R означает незамещенные или

замещенные алкил, алкенил, алкинил и циклоалкил, или два соседних остатка R вместе образуют незамещенное или замещенное 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо;

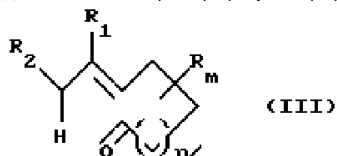
n означает числа от 0 до 4;

m означает числа от 0 до n+2,

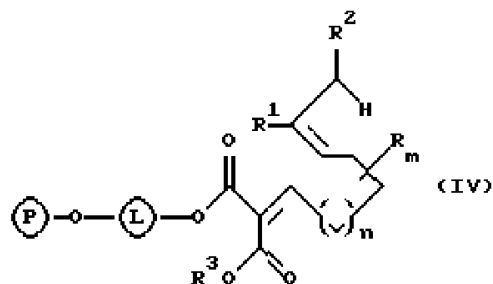
отличающийся тем, что соединение общей формулы (II)



где (P), (L) и R³ имеют вышеуказанные значения, подвергают воздействию с соединением общей формулы (III)



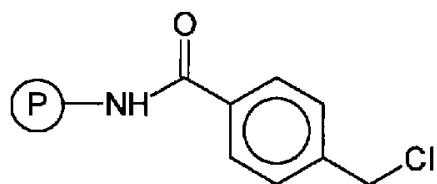
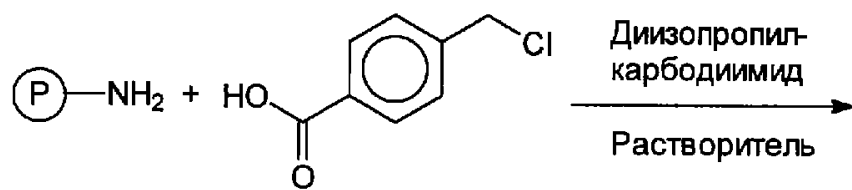
где R¹, R², m и n имеют вышеуказанные значения, в присутствии основания и получаемое при этом соединение общей формулы (IV)



где (P), (L), R¹ - R³, m и n имеют вышеуказанные значения, подвергают циклизации в присутствии кислоты Льюиса.

Схема I

1)



2)

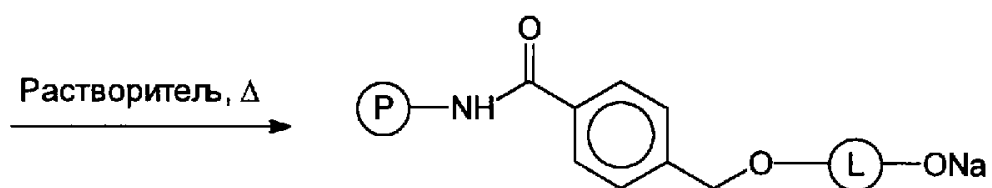
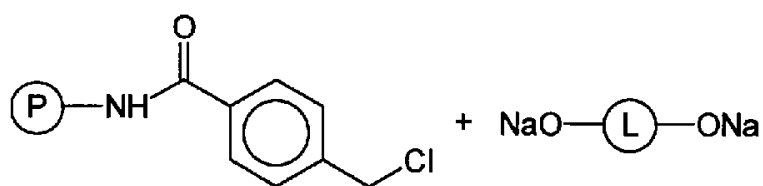


Схема II

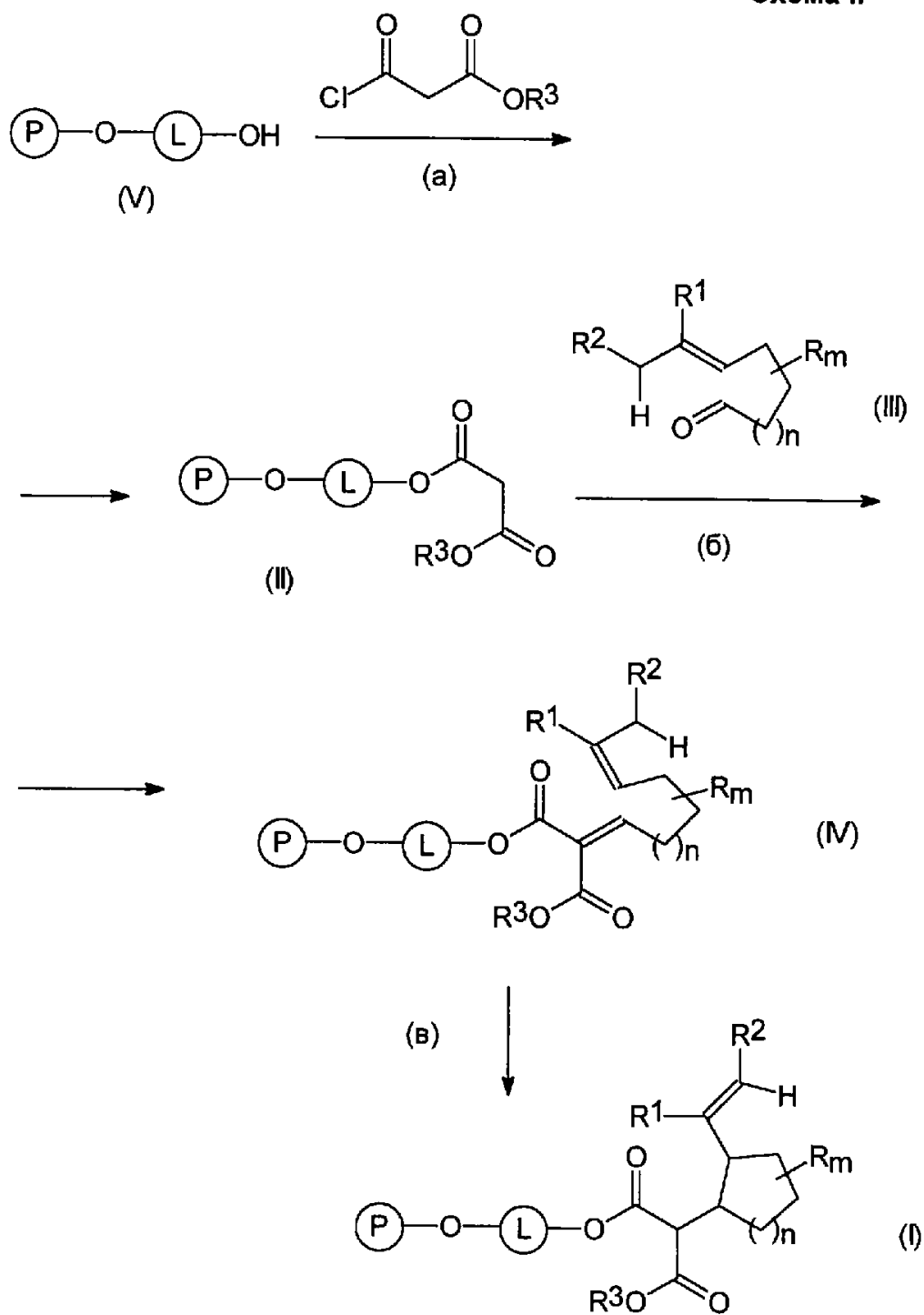


Схема III

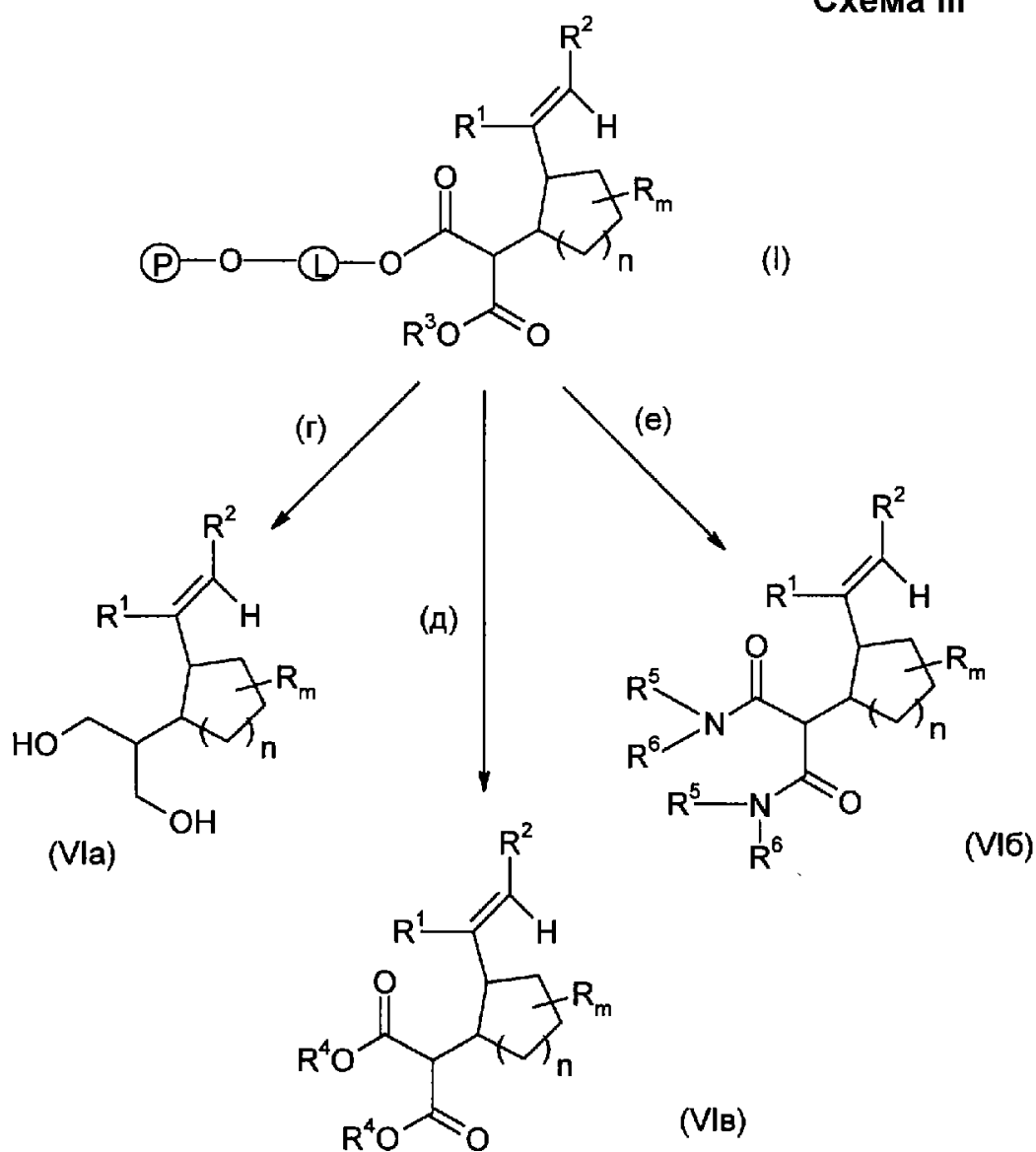


Схема IV

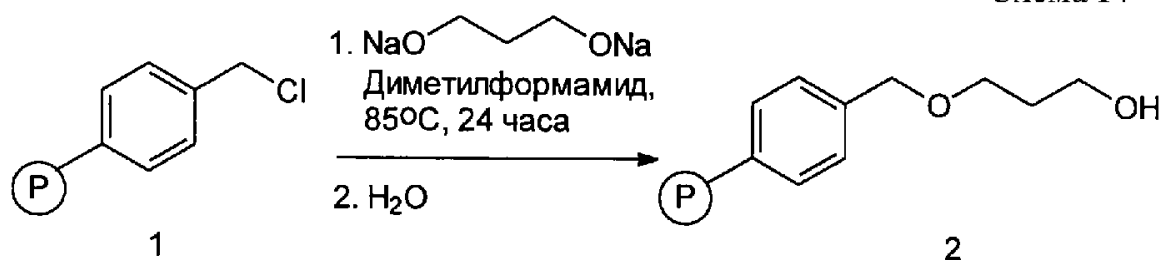
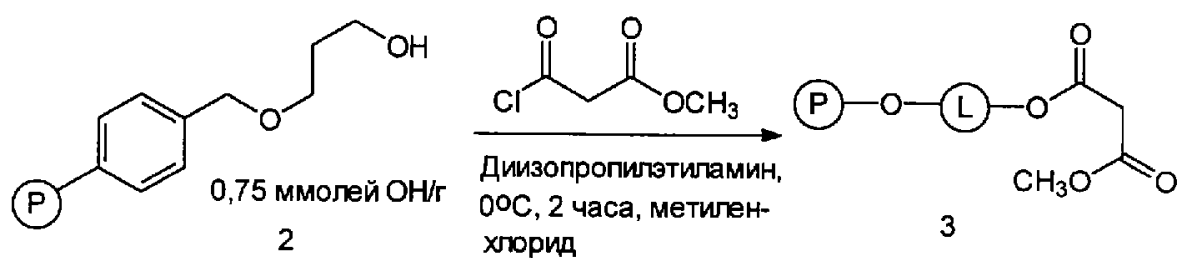


Схема V



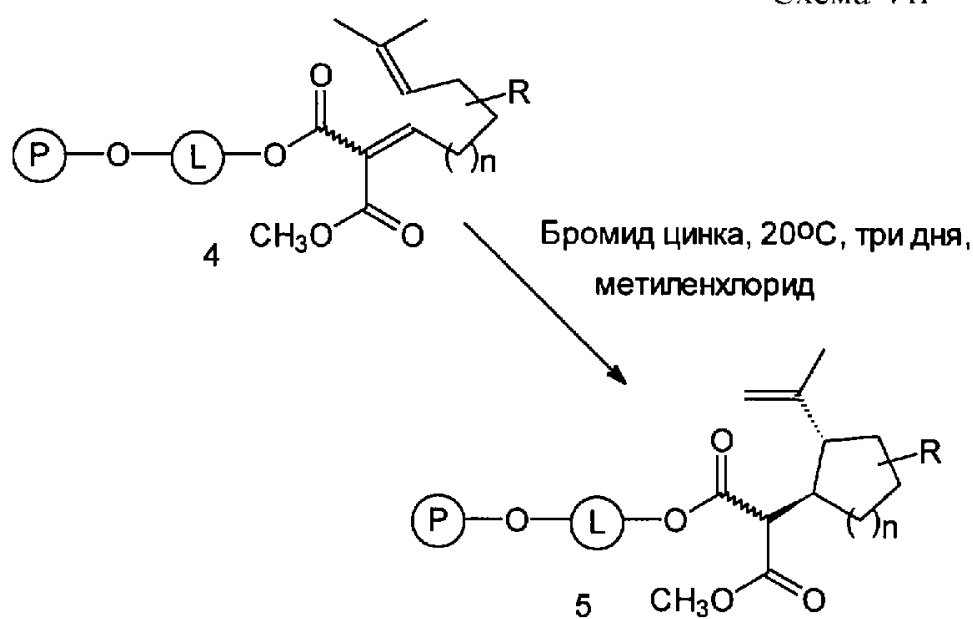
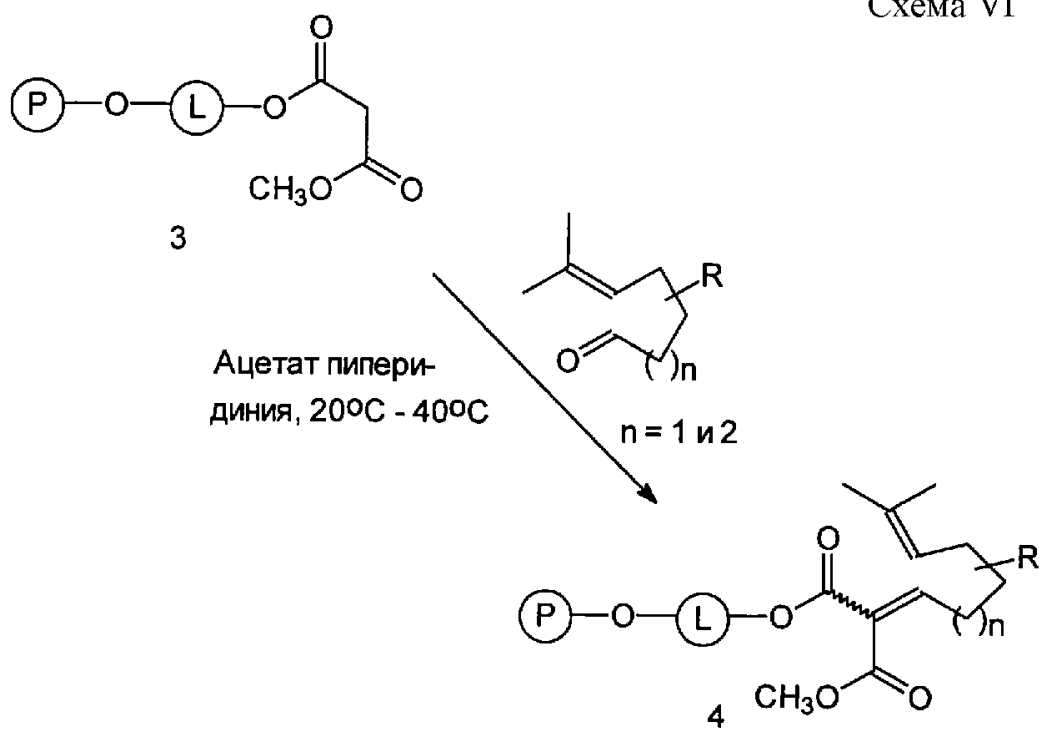


Схема VIII

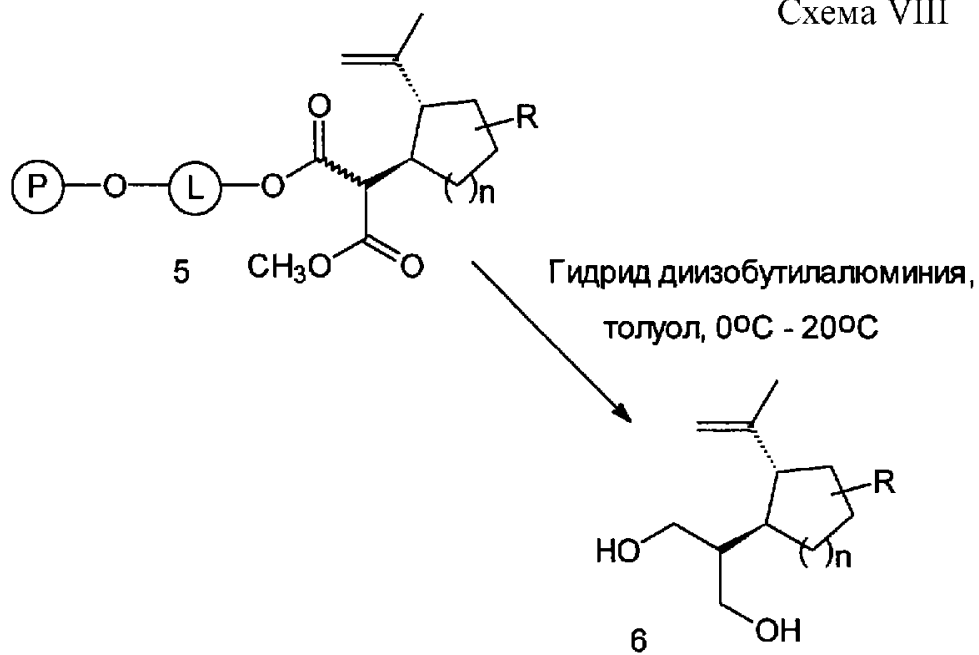
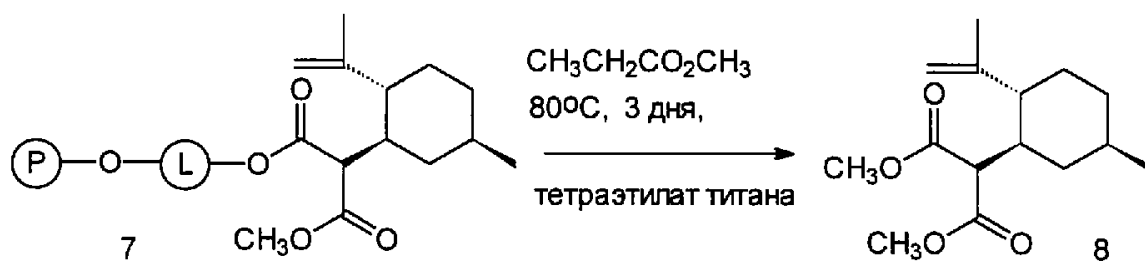
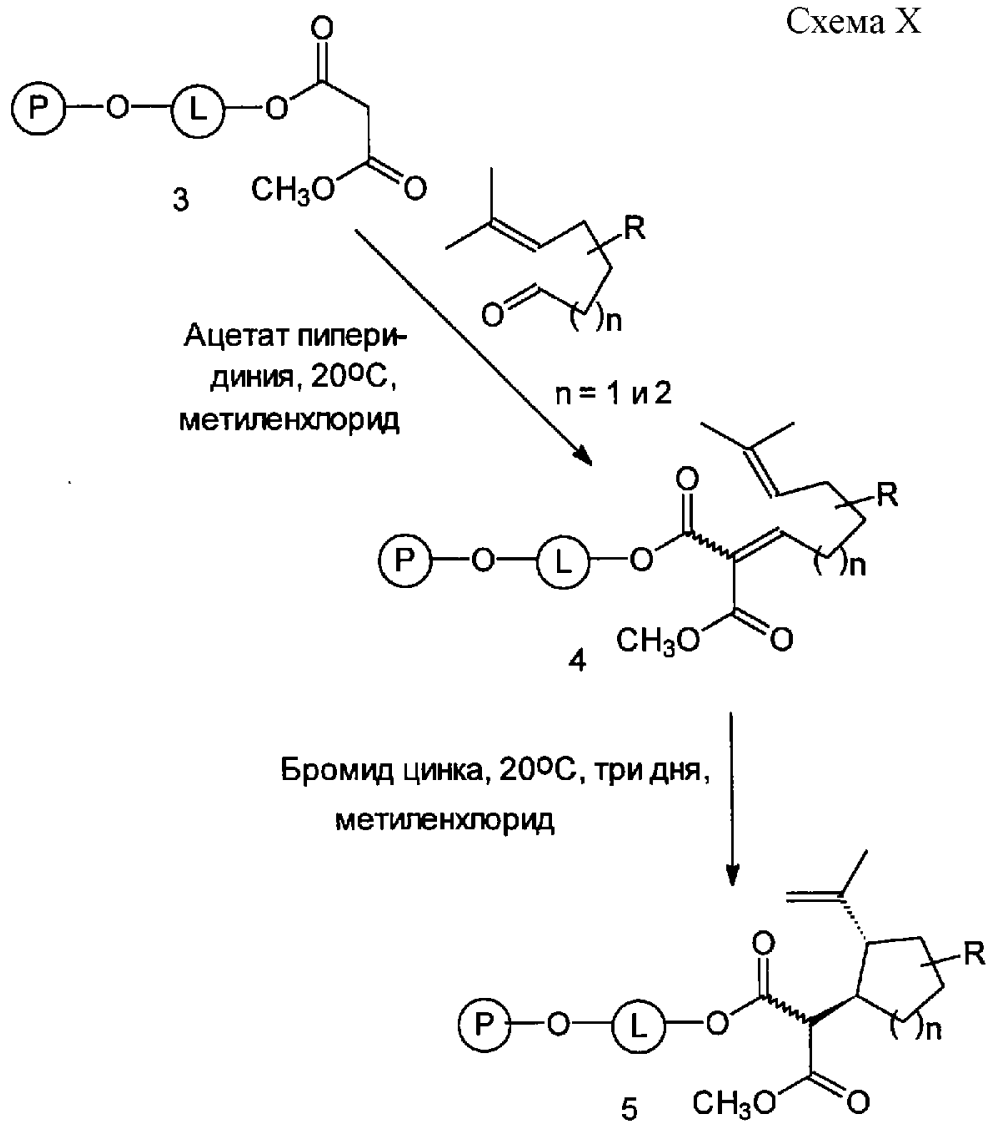
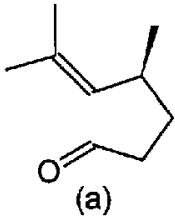
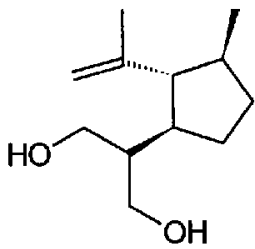
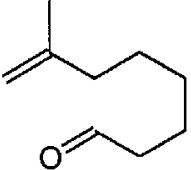
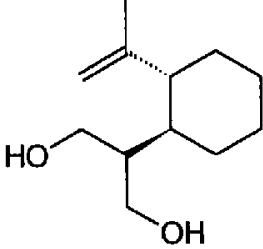
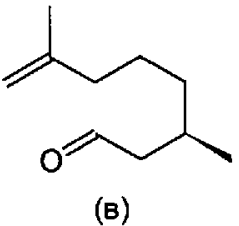
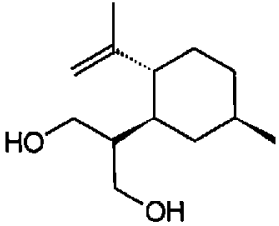
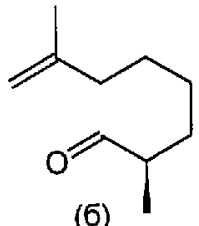
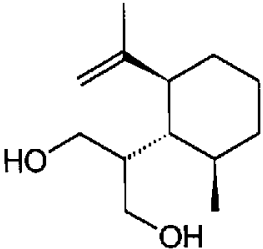


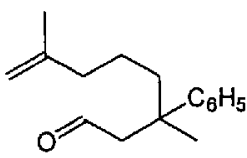
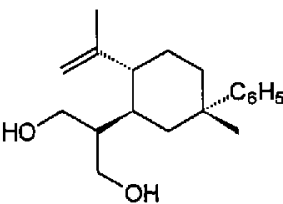
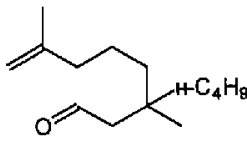
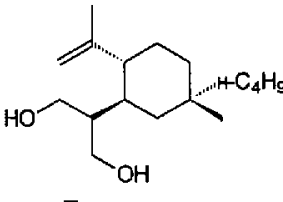
Схема IX





Выходы и диастереоселективность веществ, полученных по примерам от 3 до 7

Субстрат	Основной продукт	Выход ^{a)} в %	Диастереоселективность, транс:цис ^{b)}
 (a)		61	98,5:1,5
		63	> 99:1
 (b)	 + Диастереомер 97,2 : 2,8	61	> 99:1
 (b)		59	> 99:1

	 + Диастереомер 78 : 22 ^{в)}	51	> 99:1
	 + Диастереомер 58 : 42	48	> 99:1

- а) Общий выход из расчета на концентрацию свободных гидроксильных групп в полимере.
- б) По данным ГЖХ силилированных неочищенных продуктов.
- в) Отнесение конфигурации основного продукта проводилось на основании предположения о креслообразной структуре переходного состояния с учетом предпочтительной ориентации геминальных заместителей.