

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

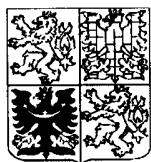
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3791-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.05.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/455866**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 05. 98**
(Věstník č. 5/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/08080**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/38150**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 D 239/26
C 07 D 273/04
C 07 D 307/10
C 07 D 207/08
C 07 D 333/10
C 07 D 275/02
C 07 D 307/38
C 07 D 207/333
C 07 D 215/06
C 07 D 271/06
A 61 K 31/34
A 61 K 31/38
A 61 K 31/41
A 61 K 31/425
A 61 K 31/47
A 61 K 31/505
A 61 K 31/445

(71) Přihlášovatel:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
Philadelphia, PA, US;

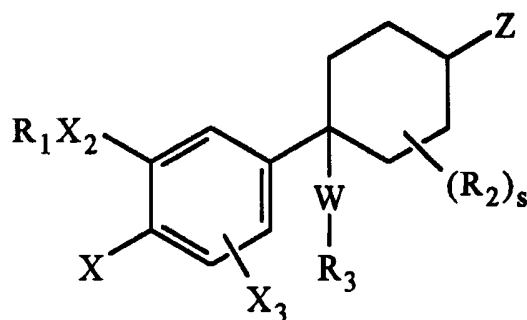
(72) Původce:

Christensen Siegfried B., Philadelphia, PA,
US;

Karpinski Joseph M., Pottstown, PA, US;
Ryan Dominic M., Pottstown, PA, US;
Bender Paul E., Cherry Hill, NJ, US;

(74) Zástupce:

Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**4,4-(disubstituované)cyklohexan-1-olové
monomery a odvozené sloučeniny, farma-
ceutický prostředek a použití**

(57) Anotace:

4,4-(Disubstituované)cyklohexan-1-olové monomery a odvozené sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém mají R_1 , R_2 , R_3 , Z , W , X_2 , X_3 specifické významy, které jsou použitelné pro léčení alergických a zánětlivých onemocnění a pro inhibování produkce TNF (faktor nekrotizující nádor). Farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny a použití uvedených sloučenin pro výše uvedené účely.

CZ 3791-97 A3

4,4-(disubstituované)cyklohexan-1-olové monomery a odvozené sloučeniny, farmaceutický prostředek a použití

Oblast vynálezu

Vynález se týká nových 4,4-(disubstituovaných)-cyklohexan-1-olových monomerů a odvozených příbuzných sloučenin, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a použití uvedených sloučenin pro léčení alergických a zánětových onemocnění a inhibování tvorby faktoru nekrotizujícího nádory (TNF).

Dosavadní stav techniky

Bronchiální astma představuje komplexní, vícefaktorové onemocnění charakterizované reverzibilním zúžením vzduchových cest a hyperaktivitou respiračního traktu na externí podněty.

Identifikace nových terapeutických činidel vhodných pro léčení astma je značně ztížena vzhledem ke skutečnosti, že vývoj tohoto onemocnění je způsoben řadou zprostředkovatelů (mediátorů). Vzhledem k výše uvedenému se jeví jako nepravděpodobné, že eliminování účinků jednoho mediátoru by mohlo vést k nějakému podstatnému efektu pokud se týče všech tří komponent chronického astma. Alternativou k "mediátorovému přístupu" je regulování aktivity buněk způsobujících patofyziologický stav této nemoci.

Jedním z těchto způsobů je zvýšení hladiny cAMP (adenosin cyklický 3',5'-monofosfát). Ukázalo se, že cyklický AMP představuje druhý posel zprostředkující

biologickou odezvu na široký rozsah hormonů, neurotransmitterů a léčiv [viz Krebs, *Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica*, 17-29, 1973]. V případě, že se vhodný agonist váže na specifické receptory povrchu buněk, potom se aktivuje adenylátcykláza, která přeměňuje Mg^{2+} -ATP na cAMP se zvýšenou rychlostí.

Cyklický AMP moduluje aktivitu většiny, ne-li všech, buněk, které přispívají k patofyziologii vnějšího (alergického) astma. Zvýšení hladiny cAMP by mohlo vyvolat příznivé efekty, zejména :

- (1) relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest,
- (2) inhibování uvolnění mediátoru žírných buněk,
- (3) potlačení degranulace neutrofilů,
- (4) inhibování degranulace bazofilů,
- (5) inhibování monocytové nebo makrofágové aktivace.

Z výše uvedeného vyplývá, že sloučeniny, které aktivují adenylátcyklázu nebo které inhibují fosfodiesterázu by mohly být účinné při potlačování nevhodné aktivace hladkého svalstva dýchacích cest a celé řady zánětových buněk. Základním buněčným mechanismem pro inaktivování cAMP je hydrolýza 3'-fosfodiesterové vazby jedním nebo více látek ze skupiny isozymů, označovány jako cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDE).

V poslední době bylo zjištěno, že distinktivní cyklický nukleotidový fosfodiesterázový (PDE) isozym, PDE IV, způsobuje cAMP rozrušení v hladkém svalstvu dýchacích cest a v zánětových buňkách [viz Torphy, "*Phosphodiesterase Isozymes : Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents*" v *New Drugs for Asthma*, Barnes, vydavatel IBC Technical Services Ltd., 1989]. Provedené výzkumy naznačují,

že inhibováním tohoto enzymu se nedosáhne jenom relaxace hladkého svalstva dýchacích cest, ale rovněž se potlačí degranulace žírných buněk, bazofilů a neutrofilů společně s inhibováním aktivace monocytů a neutrofilů. Kromě toho je třeba uvést, že pozitivní efekty PDE IV inhibitorů jsou značně umocněny, jestliže je adenylátcyklázová aktivita cílových buněk zvýšena vhodnými hormony nebo autokoidy, což by mohlo přicházet v úvahu *in vivo*. Vzhledem k výše uvedenému by mohly být PDE IV inhibitory účinné v případě astmatických plic, kdy hladina prostaglandinu E₂ a prostacyklinu (aktivátory adenylátcyklázy) jsou zvýšené. Tyto sloučeniny by mohly poskytnout unikátní přístup pokud se týče farmakoterapie bronchiálního astma a dosáhnout významných terapeutických výhod oproti činidlům, které jsou nyní běžně na trhu.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu rovněž inhibují faktor nekrotizující nádory (TNF), což je sérový glykoprotein. Nadměrná nebo neregulovaná produkce TNF má za následek zprostředkování nebo aktivování řady nemocí, včetně revmatoidní artritidy, revmatoidní spondylitidy, osteoartritidy, dnové artritidy a jiných artritidových stavů, dále sepse, septického šoku, endotoxického šoku gramnegativní sepse, syndromu toxického šoku, ARDS ("adult respiratory distress syndrom"), mozkové malárie, chronického pulmonálního zánětového onemocnění, silikózy, pulmonální sarkoidózy, resorpce kostí, reperfučního poškození, reakce štěp versus hostitel, odmítnutí aloimplantátu, horečka a myalgie v důsledku infekce, jako je například chřipka, kachexie sekundárně k infekci nebo zhoubnému bujení, kachexie sekundárně k syndromu získané imunodeficiencie (AIDS), AIDS, ARC (komplex souvisící s AIDS), keloidní tvorba, skarifikace tkáně, Crohnova nemoc, ulcerózní

kolitida nebo pyresis, kromě řady autoimunních onemocnění, jako je například roztroušená skleróza, autoimunní diabetes a systemický lupus erythematosus.

K AIDS dochází v důsledku infekce T lymfocytů virem lidské imunodeficiencie (HIV, Human Immunodeficiency Virus). Do současně doby byly identifikovány přinejmenším tři typy nebo kmeny HIV, to znamená HIV-1, HIV-2 a HIV-3. Důsledkem HIV infekce je to, že imunita zprostředkovaná T-buňkami se zhorší a u infikovaných jedinců se projevují závažné oportunní infekce a/nebo neobvyklý neoplasmus. Vstup HIV do T lymfocytu vyžaduje aktivaci tohoto T lymfocytu. Viry, jako jsou HIV-1, HIV-2, infikují T-lymfocyty po aktivaci T buněk a tato virová proteinová exprese a/nebo replikace je zprostředkována nebo udržena aktivací T buněk. Jakmile je T lymfocyt aktivován, je infikován HIV, přičemž tento T lymfocyt musí být kontinuálně udržován v aktivovaném stavu aby byla umožněna HIV genová exprese a/nebo HIV replikace.

Bylo prokázáno, že cytokiny, zejména TNF, jsou zapojeny do aktivování HIV proteinové exprese a/nebo virové replikace zprostředkované T buňkami tím, že udržují T lymfocytovou aktivaci. Z výše uvedeného vyplývá, že narušování cytokinové aktivity, jako je například inhibování produkce cytokinů, zejména TNF, u jedinců infikovaných HIV, napomáhá k omezování udržování aktivace T-buněk, čímž se zmenšuje postup HIV infekce na předtím neinfikované buňky, což má za následek zpomalení nebo eliminaci postupu imunitní dysfunkce způsobené HIV infekcí. Monocyty, makrofágy a příbuzné buňky, jako jsou například kupfer-buňky a gliové buňky, jsou rovněž zapojeny do udržování HIV infekce. Tyto buňky, podobně jako T buňky, jsou cílem virových replikací, přičemž úroveň virové replikace je závislá na aktivačním

stavu těchto buněk [viz. *Rosenberg a kol.*, *Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology*, 57 (1989)]. Z provedených výzkumů bylo zjištěno, že monokiny, jako je TNF, aktivují HIV replikace v monocytech a/nebo makrofázích [viz. *Poli a kol.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)], takže ze shora uvedeného je patrné, že prevence nebo inhibování produkce monokininů nebo jejich aktivity napomáhá při omezování šíření HIV, podobně jako to bylo uvedeno výše v případě T buněk.

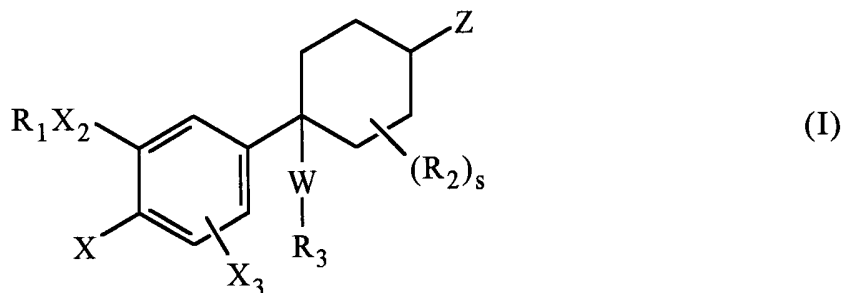
Z dosavadního stavu techniky bylo rovněž zjištěno, že TNF je zapojen různým způsobem do jiných virových infekcí, jako je například cytomegalovirus (CMV), virus chřipky a virus herpes, a sice z podobných důvodů jako bylo výše uvedeno.

TNF rovněž souvisí s infekcemi způsobené kvasinkami nebo plísněmi. Konkrétně je možno uvést, že bylo zjištěno, že *Candida albicans* vyvolává tvorbu TNF *in vitro* v případě lidských monocytů a přírodních buněk zabíječů [viz. *Riipi a kol.*, *Infection and Immunity*, 58(9):2750-54, 1990; a *Jafari a kol.*, *Journal of Infectious Diseases*, 164:389-95, 1991; a rovněž *Wasan a kol.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35, (10):2046-48, 1991; a *Luke a kol.*, *Journal of Infectious Diseases*, 162:211-214, 1990].

Schopnost kontrolovat nepříznivý účinek TNF je podpořen použitím sloučenin, které inhibují TNF u savců, kteří potřebují toto podání. V tomto oboru tedy existuje potřeba vyvinout sloučeniny, které by byly použitelné pro léčení nemocí zprostředkovaných TNF, které jsou aktivovány nebo způsobeny nadměrnou a/nebo neregulovanou tvorbou TNF.

Podstata vynálezu

Podle prvního aspektu se předmětný vynález týká sloučenin obecného vzorce I :



ve kterém znamená :

R_1 skupinu $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$, skupinu $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$, skupinu $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$ nebo skupinu $-(CR_4R_5)_r R_6$, ve kterých alkylové části mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenů,

m je 0 až 2,

n je 0 až 4,

r je 0 až 6,

R_4 a R_5 představují nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

R_6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, arylovou skupinu, halogenem substituovanou arylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, halogenem substituovanou aryloxyalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, indanylovou skupinu, indenylovou skupinu, polycykloalkylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, tetrahydrofuranylovou skupinu, furanylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu,

pyranylovou skupinu, tetrahydrothienylovou skupinu, thienylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu thiopyranylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 4 až 6 atomů uhlíku obsahující jednu nebo dvě nenasycené vazby, přičemž uvedená cykloalkylová část nebo heterocyklická část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 methylovými skupinami, jednou ethylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou,

s tou podmínkou, že :

(a) v případě, že R_6 znamená hydroxylovou skupinu, potom \underline{m} je 2, nebo

(b) v případě, že R_6 znamená hydroxylovou skupinu, potom \underline{r} je 2 až 6, nebo

(c) v případě, že R_6 znamená 2-tetrahydropyranylovou skupinu, 2-tetrahydrothiopyranylovou skupinu, 2-tetrahydrofuranylovou skupinu nebo 2-tetrahydrothienylovou skupinu, potom \underline{m} je 1 nebo 2, nebo

(d) v případě, že R_6 znamená 2-tetrahydropyranylovou skupinu, 2-tetrahydrothiopyranylovou skupinu, 2-tetrahydrofuranylovou skupinu nebo 2-tetrahydrothienylovou skupinu, potom \underline{r} je 1 až 6,

(e) v případě, že \underline{n} je 1 a \underline{m} je 0, potom R_6 má jiný význam než atom vodíku ve skupině $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$.

X znamená skupinu YR_2 , atom fluoru, skupinu NR_4R_5 nebo formylaminovou skupinu,

Y je kyslík nebo skupina $S(O)_{\underline{m}'}$,

\underline{m}' je 0, 1 nebo 2,

X_2 znamená atom kyslíku nebo skupinu NR_8 ,

X_3 znamená atom vodíku nebo X,

X_4 znamená atom vodíku, R_9 , OR_8 , CN, $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ nebo NR_8R_8 ,

R_2 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující $-CH_3$ nebo

-CH₂CH₃, které jsou případně substituované jedním nebo více atomy halogenů,

s je 0 až 4,

W znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

R_3 znamená skupina COOR₁₄, C(O)NR₄R₁₄ nebo R₇,

Z znamená skupinu OR₁₄, OR₁₅, SR₁₄, S(O) _{m} R₇, S(O)₂NR₁₀R₁₄, NR₁₀R₁₄, NR₁₄C(O)R₉, NR₁₀C(Y')R₁₄, NR₁₀C(O)OR₇, NR₁₀C(Y')NR₁₀R₁₄, NR₁₀S(O)₂NR₁₀R₁₄, NR₁₀C(NCN)NR₁₀R₁₄, NR₁₀S(O)₂R₇, NR₁₀C(CR₄NO₂)NR₁₀R₁₄, NR₁₀C(NCN)SR₉, NR₁₀C(CR₄NO₂)SR₉, NR₁₀C(NR₁₀)NR₁₀R₁₄, NR₁₀C(O)C(O)NR₁₀R₁₄ nebo NR₁₀C(O)C(O)OR₁₄,

Y' znamená atom kyslíku nebo síry,

R_7 znamená skupinu -(CR₄R₅) _{q} R₁₂ nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde uvedená R₁₂ část nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo vícekrát methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou nesubstituovanou nebo substituovanou 1 až 3 atomy fluoru, -F, -Br, -Cl, -NO₂, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₈, -CO₂R₈, -O(CH₂)₂₋₄OR₈, -O(CH₂) _{q} R₈, -CN, -C(O)NR₁₀R₁₁, -O(CH₂) _{q} C(O)NR₁₀R₁₁, -O(CH₂) _{q} C(O)R₉, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)OR₉, -NR₁₀C(O)R₁₃, -C(NR₁₀)NR₁₀R₁₁, -C(NCN)NR₁₀R₁₁, -C(NCN)SR₉, -NR₁₀C(NCN)SR₉, -NR₁₀C(NCN)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)₂R₉, -S(O) _{m} R₉, -NR₁₀C(O)C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₀ nebo R₁₃, q je 0, 1 nebo 2,

R_{12} znamená skupinu R₁₃, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, (2-, 3- nebo 4-pyridyl)ovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, (1- nebo 2-imidazolyl)ovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, furanylovou skupinu, (2- nebo

3-thienyl)ovou skupinu, chinolinylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

R_8 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku a skupinu R_9 ,

R_9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je případně substituovaná jedním až třemi atomy fluoru,

R_{10} znamená skupinu OR_8 nebo R_{11} ,

R_{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním až třemi atomy fluoru,

nebo v případě, že R_{10} a R_{11} tvoří skupinu $NR_{10}R_{11}$, potom mohou představovat společně s atomem dusíku pětičlenný až sedmičlenný kruh tvořený atomy uhlíku nebo atomy uhlíku a jedním nebo více dalšími heteroatomy vybranými ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru,

R_{13} oxazolidinylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, thiazolidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu a thiadiazolylovou skupinu, a každý z těchto heterocyklických kruhů je napojen prostřednictvím atomu uhlíku a každý může být nesubstituován nebo substituován jednou až dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 2 atomy uhlíku nesubstituovanými nebo substituovanými na methylové skupině jedním až třemi atomy fluoru,

R_{14} znamená atom vodíku nebo skupinu R_7 ,

nebo v případě, kdy R_8 a R_{14} znamenají NR_8R_{14} , potom mohou společně s atomem dusíku tvořit pětičlenný až sedmičlenný kruh tvořený atomy uhlíku nebo atomy uhlíku a jedním nebo více dalšími heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru,

s tou podmínkou, že :

(f) R₇ neznamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním až třemi atomy fluoru,
a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku nebo ředidlo.

Předmětný vynález se rovněž týká způsobu zprostředkování nebo inhibování enzymatické aktivity (nebo katalytické aktivity) PDE IV u savců, včetně lidí, jehož podstata spočívá v tom, že se při něm podává savci, potřebujícímu toto léčení, účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jak je uvedeno dále.

Dále se vynález týká způsobu léčení alergických a zánětových onemocnění, jehož podstata spočívá v tom, že se savci, včetně lidského jedince, který potřebuje toto léčení, podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se rovněž týká způsobu léčení astma, jehož podstata spočívá v tom, že se savci, včetně lidského jedince, který potřebuje toto léčení, podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Vynález se rovněž týká způsobu inhibování tvorby TNF u savce, včetně lidského jedince, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se savci, který potřebuje toto léčení, podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I pro inhibování TNF. Tento postup je možno použít pro

profylaktické léčení nebo pro prevenci určitých onemocnění zprostředkovaných TNF při podlehnutí této nemoci.

Vynález se rovněž týká způsobu léčení lidských jedinců postižených virem lidské imunodeficiencie (HIV), jehož podstata spočívá v tom, že se tomuto jedinci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I inhibující TNF.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž účinné při léčení dalších virových infekcí, u kterých jsou tyto viry senzitivní na regulaci TNF nebo u kterých je vyvolána tvorba TNF *in vivo*.

Kromě toho je třeba uvést, že sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž vhodné pro léčení kvasinkových a fungálních infekcí, u kterých jsou tyto kvasinky a plísně senzitivní na regulaci TNF nebo u kterých je vyvolána tvorba TNF *in vivo*.

Předmětný vynález se rovněž týká způsobu zprostředkování nebo inhibování enzymatické aktivity (nebo katalytické aktivity) PDE IV u savců, kteří potřebují tento druh inhibování enzymatické aktivity (nebo katalytické aktivity) PDE IV, a způsobu inhibování tvorby TNF u savců, u kterých se vyskytuje potřeba tohoto inhibování, jehož podstata spočívá v tom, že se postiženému savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I.

Inhibitory fosfodiesterázy IV jsou použitelné pro léčení řady různých alergických a zánětových onemocnění, včetně astma, chronické bronchitidy, atopické dermatitidy, urtikárie, alergické rinitidy, alergické konjunktivitidy, jarní konjunktivitidy, eozinofilního granulomu, psoriázy,

revmatoidní artritidy, septického šoku, ulcerativní kolitidy, Crohnovy nemoci, reperfuzečního poškození myokardu a mozku, chronické glomerulonefritidy, endotoxického šoku a ARDS (respirační distres syndrom u dospělých). Kromě toho jsou inhibitory PDE IV vhodné pro léčení diabetes insipidus a poruch centrálního nervového systému, jako jsou například deprese a multi-infarktová demence.

Postup léčení podle předmětného vynálezu se uvažuje v souvislosti s viry, které produkují TNF jako výsledek infekce, nebo jsou těmito viry takové viry, které jsou senzitivní na inhibování, jako je například snížená replikace, ať již přímé nebo nepřímé, dosažené TNF inhibitory výše uvedeného obecného vzorce I. Mezi tyto viry je možno zařadit například HIV-1, HIV-2 a HIV-3, cytomegalovirus (CMV), virus chřipky, adenovirus a viry ze skupiny Herpes, jako jsou například *Herpes zoster* a *Herpes simplex*, přičemž ovšem rozsah předmětného vynálezu není na tyto příkladně uvedené viry nijak omezen.

Konkrétně je možno uvést, že se předmětný vynález týká způsobu léčení savců, kteří jsou postiženi virem lidské imunodeficiency (HIV), jehož podstata spočívá v tom, že se savci podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I inhibující TNF.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mohou být rovněž použity pro veterinární léčení zvířat, to znamená živočichů jiných než lidé, u kterých se vyskytuje potřeba inhibovat TNF produkci. Mezi druhy léčení nemocí zprostředkovaných TNF, ať již terapeuticky nebo profylakticky, je možno v případě zvířat zařadit léčení takových nemocí, které jsou uvedeny výše, ovšem zejména je třeba zdůraznit léčení

virových infekcí. Jako příklad těchto virů je možno uvést virus kočičí imunodeficiency (FIV) nebo jiné retrovirové infekce, jako je například infekční virus koňské anémie, virus kozí artritidy, visna virus, maedi virus a jiné lentiviry.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu jsou rovněž použitelné pro léčení infekcí způsobených kvasinkami a pro léčení fungálních infekcí, v případech, kdy jsou tyto kvasinky a houby citlivé na regulaci prostřednictvím TNF nebo které vyvolávají tvorbu TNF *in vivo*. Ve výhodném provedení v tomto případě léčení fungální meningitidy. Kromě toho je třeba uvést, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány ve spojení s jinými doporučenými léčivými určenými pro léčení systemických infekcí způsobených kvasinkami nebo fungálních infekcí. Mezi tato doporučená léčiva v případě fungálních infekcí patří například látky ze skupiny sloučenin označovaných jako polymixiny, jako je například Polymycin B, dále ze skupiny sloučenin označovaných jako imidazoly, jako je například clotrimazol, econazol, miconazol a ketoconazol, dále ze skupiny sloučenin označovaných jako triazoly, jako je například fluconazol a itranazol, a ze skupiny sloučenin označovaných jako Amphotericiny, zejména je možno v této souvislosti uvést Amphotericin B a liposomální Amphotericin B, přičemž ovšem rozsah vynálezu není nijak na výše uvedené látky omezen.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I mohou být rovněž použity pro inhibování a/nebo snížení toxicity anti-fungálních, anti-bakteriálních nebo anti-virových činidel, při kterém se savci, u kterého je potřeba provést toto léčení, podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce I. Ve výhodném provedení se sloučenina obecného

vzorci I použije k podávání za účelem inhibování nebo snížení toxicity sloučenin ze skupiny Amphotericinů, zejména Amphotericinu B.

Výše uvedeným termínem "alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, "alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, "alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku" nebo "alkylová" skupina, které jsou použity v textu tohoto vynálezu, se míní jak skupiny s přímým tak s rozvětveným řetězcem, které obsahují 1 až 10 atomů uhlíku, pokud ovšem délka tohoto řetězce není omezena, jak bylo výše uvedeno, a jako příklad těchto skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terciární butylovou skupinu a podobné další skupiny, přičemž ovšem rozsah předmětného vynálezu není těmito příkladně uvedenými skupinami nijak omezen.

Termínem "alkenylová" skupina, se míní skupiny jak s přímým tak s rozvětveným řetězcem, které obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, pokud ovšem není délka tohoto řetězce omezena jinak, a jako příklad je možno uvést vinylovou skupinu, 1-propenylovou skupinu, 2-propenylovou skupinu nebo 3-methyl-2-propenylovou skupinu, přičemž ovšem rozsah předmětného vynálezu není těmito příkladně uvedenými skupinami nijak omezen.

Termínem "cykloalkylová" skupina nebo "cykloalkylalkylová skupina" se míní skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, jako je například cyklopropylová skupina, cyklopropylmethylová skupina, cyklopentylová skupina nebo cyklohexylová skupina.

Termínem "arylová" skupina nebo "aralkylová" skupina, pokud nebude výslovně specifikováno jinak, se míní aromatický kruh nebo kruhový systém obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, jako je například fenylová skupina, benzylová skupina, fenethylová skupina nebo naftylová skupina. Ve výhodném provedení je touto arylovou skupinou monocyklická skupina, jako je například fenylová skupina. Uvedeným alkylovým řetězcem se míní jak přímý tak rozvětvený řetězec obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Termínem "heteroarylová" skupina se míní aromatický kruhový systém obsahující jeden nebo více heteroatomů, jako je například imidazolylová skupina, triazolylová skupina, oxazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrrolylová skupina, furanylová skupina nebo thienylová skupina.

Termínem "halogen" se míní všechny halogeny, to znamená chlor, fluor, brom nebo jod.

Termínem "inhibování tvorby IL-1" nebo "inhibování tvorby TNF" se míní :

(a) pokles přebytečné úrovně IL-1 nebo TNF *in vivo* u lidských jedinců na normální úroveň nebo na podnormální úroveň inhibováním uvolňování IL-1 *in vivo* všemi buňkami, včetně monocytů nebo makrofágů, přičemž ovšem tímto není rozsah nijak omezen,

(b) na translační nebo transkripční úrovni regulování přebytečné úrovně IL-1 nebo TNF *in vivo* u lidských jedinců směrem dolů na normální hladinu nebo na podnormální hladiny, nebo

(c) regulace úrovně IL-1 nebo TNF inhibováním přímé

syntézy IL-1 nebo TNF směrem dolů při posttranslačním stádiu.

Termínem "nemoc nebo stav nemoci zprostředkovaný TNF" se míní libovolné nebo všechny stavy nemoci, ve kterých hraje nějakou roli TNF, ať již se to týká produkování TNF jako takového nebo jevů při kterých TNF způsobuje uvolňování dalšího cytokinu, jako je například IL-1 nebo IL-6, přičemž ovšem rozsah tímto není nijak omezen. Nemoc, ve které například IL-1 představuje hlavní komponentu a jejíž produkce nebo účinek je aktivován nebo secernován v odezvě na TNF, je tudíž možno považovat za stav nemoci zprostředkovaný TNF. Vzhledem k tomu, že TNF- β (který je rovněž znám jako lymfotoxin) má velice podobnou strukturální homologii jako TNF- α (který je rovněž znám jako kachektin) a vzhledem k tomu, že každý z nich vyvolává podobnou biologickou odezvu a váže se na stejné buněčné receptory, jsou oba TNF- α a TNF- β inhibovány sloučeninami podle předmětného vynálezu a vzhledem k výše uvedenému jsou proto v textu předmětného vynálezu společně označovány jako "TNF", pokud nebudou v konkrétním případě uváděny jinak. Ve výhodném provedení je inhibován TNF- α .

Termínem "cytokin" se míní jakýkoliv secernovaný polypeptid, který ovlivňuje funkci buněk, přičemž představuje molekulu, která moduluje interakce mezi buňkami při imunitní, zánětové nebo hematopoietické odezvě. Mezi tyto cytokiny je možno zařadit monokiny a lymfokiny, bez ohledu jakými buňkami jsou produkovány, přičemž ovšem není tímto rozsah nijak omezen.

Tento cytokin inhibovaný způsobem podle vynálezu při léčení lidských jedinců infikovaných HIV musí představovat

cytokin, který je zapojen :

(a) do iniciování a/nebo udržování aktivace T buněk a/nebo HIV genové exprese a/nebo replikace zprostředkované aktivovanými T buňkami,

(b) do jakýchkoliv potíží vyskytujících se při nemocích zprostředkovaných cytokiny, jako je například kachexie nebo degenerace svalů.

Ve výhodném provedení je tímto inhibovaným cytokinem TNF- α .

Všechny výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné pro použití při postupu inhibování tvorby TNF, ve výhodném provedení tohoto postupu se jedná o makrofágy, monocyty nebo makrofágy a monocyty, u savců, včetně lidí, u kterých se vyskytne potřeba tohoto léčení. Všechny tyto sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné při postupu inhibování nebo zprostředkování enzymatické nebo katalytické aktivity PDE IV a při léčení veškerých nemocí zprostředkovaných tímto způsobem.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceuticky přijatelné soli odvozené od sloučenin podle předmětného vynálezu, pokud je možno tyto sloučeniny v jednotlivých případech připravit. Těmito solemi jsou takové látky, které jsou přijatelné z hlediska jejich aplikování pro farmaceutické účely. Tímto konstatováním se míní to, že tato sůl si zachovává svoji biologickou aktivitu základní sloučeniny a kromě toho tato sůl neprojevuje nevhodné nebo škodlivé účinky pokud se týče její aplikace a použití při léčení těchto nemocí.

Výhodnými sloučeninami podle předmětného vynálezu jsou následující látky :

V případě, že substituentem R_1 je alkylová skupina

substituovaná jedním nebo více atomy halogenů, potom těmito halogeny jsou ve výhodném provedení fluor a chlor, podle ještě výhodnějšího provedení se jedná o alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná jedním nebo více atomy fluoru. Výhodnou alkylovou skupinou substituovanou halogenem je řetězec obsahující jeden nebo dva uhlíkové atomy, a podle nejvýhodnějšího provedení se jedná o zbytky $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, CF_2CHF_2 , $-CH_2CF_3$ a $-CH_2CHF_2$. Ve výhodném provedení jsou těmito substituenty R_1 v případě sloučenin obecného vzorce I CH_2 -cyklopropylová skupina, CH_2 -cykloalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 4 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná hydroxylovou skupinou OH, polycykloalkylová skupina obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, (3- nebo 4- cyklopentenyl)ová skupina, fenylová skupina, tetrahydrofuran-3-yl, benzylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více atomy fluoru, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$ a $-(CH_2)_{2-4}OH$.

V případě, že R_1 obsahuje část (CR_4R_5) , potom R_4 a R_5 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu. Tímto způsobem je umožněno rozvětvení jednotlivých methylenových jednotek za vzniku například skupin $(CR_4R_5)_n$ nebo $(CR_4R_5)_m$, ve kterých každá opakující se methylenová jednotka je nezávislá na jiné, jako například skupina $(CR_4R_5)_n$, ve které n je 2, může představovat $-CH_2CH(-CH_3)-$, například. Jednotlivé vodíkové atomy opakujících se methylenových jednotek nebo rozvětveného uhlovodíku mohou být nesubstituovány nebo mohou být substituovány atomy fluoru, navzájem na sobě nezávisle, za vzniku například

výhodných substituovaných skupin R_1 , jak bylo uvedeno výše.

V případě, že skupina R_1 představuje polycykloalkylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, je možno jako příklad těchto skupin uvést bicyklo[2,2,1]-heptylovou skupinu, bicyklo[2,2,2]-oktylovou skupinu, bicyklo[3,2,1]-oktylovou skupinu, tricyklo[5,2,1,0^{2,6}]decylovou skupinu, atd. další podobné příklady, které jsou popisovány například v mezinárodní zveřejněné patentové přihlášce WO 87/06576, zveřejněné 5. listopadu 1987 (autoři Saccamano a kol.), která je zde uvedena celá jako odkazový materiál.

Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu W představuje alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, přičemž v případě, že touto skupinou je alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, potom mohou být přítomny jedna nebo dvě dvojně vazby nebo trojně vazby. Podle nejvýhodnějšího provedení W znamená acetylenovou skupinu nebo 1,3-butadienylovou skupinu.

Ve výhodném provedení jsou uvedenými skupinami Z skupiny OR_{14} , OR_{15} , SR_{14} , $S(O)_mR_7$, $S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}R_{14}$, $NR_{14}C(O)R_9$, $NR_{10}C(O)R_{14}$, $NR_{10}C(O)OR_7$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2R_7$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)SR_9$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)SR_9$, $NR_{10}C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{14}$ nebo $NR_{10}C(O)C(O)OR_{14}$.

Ve výhodném provedení jsou skupinami X ve sloučeninách výše uvedeného obecného vzorce I takové skupiny, ve kterých X znamená skupinu YR_2 , přičemž Y znamená atom kyslíku.

Výhodnými skupinami X_2 v případě sloučenin obecného vzorce I jsou takové skupiny, kdy X_2 je atom kyslíku. Výhodnými skupinami X_3 v případě sloučenin obecného vzorce I jsou takové skupiny, kdy X_3 je atom vodíku. Výhodnými skupinami R_2 , v případě kdy je to možné, jsou alkylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, které jsou nesubstituované nebo které jsou substituované jedním nebo více atomy halogenů. Těmito halogenovými atomy jsou ve výhodném provedení podle vynálezu atom fluoru a chloru, podle ještě výhodnějšího provedení atom fluoru. Ještě výhodnějšími skupinami R_2 jsou methylová skupina nebo alkylové skupiny substituované fluorem, zejména alkylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, jako je například $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ nebo $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. Podle nejvýhodnějšího provedení jsou uvedenými skupinami skupiny $-\text{CHF}_2$ a $-\text{CH}_3$.

Mezi výhodné R_7 skupiny je možno zařadit nesubstituovanou nebo substituovanou $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ (cyklopropyl)ovou skupinu, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (cyklobutyl)ovou skupinu, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (cyklopentyl)ovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou skupinou OH, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (cyklohexyl)ovou skupinu, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (2-, 3- nebo 4-pyridyl)ovou skupinu, $(\text{CH}_2)_{1-2}$ (2-imidazolyl)ovou skupinu, $(\text{CH}_2)_2$ (4-morfolinyl)ovou skupinu, $(\text{CH}_2)_2$ (4-piperazinyl)ovou skupinu, $(\text{CH}_2)_{1-2}$ (2-thienyl)ovou skupinu, $(\text{CH}_2)_{1-2}$ (4-thiazolyl)ovou skupinu a $(\text{CH}_2)_{0-2}$ fenylovou skupinu.

Výhodnými kruhovými systémy, v případě kdy R_{10} a R_{11} ve skupině $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří pětičlenný až sedmičlenný kruh obsahující atomy uhlíku nebo atomy uhlíku a přinejmenším

jeden heteroatom zvolený ze souboru zahrnujícího kyslík O, dusík N nebo síru S, jsou 1-imidazolylová skupina, 2-(R₈)-1-imidazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 3-(R₈)-1-pyrazolylová skupina, 1-triazolylová skupina, 2-triazolylová skupina, 5-(R₈)-1-triazolylová skupina, 5-(R₈)-2-triazolylová skupina, 5-(R₈)-1-tetrazolylová skupina, 5-(R₈)-2-tetrazolylová skupina, 1-tetrazolylová skupina, 2-tetrazolylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina, 4-(R₈)-1-piperazinylová skupina nebo pyrrolylový kruh, přičemž ovšem tímto výčtem není tento výše uvedený termín nijak omezen.

Výhodnými kruhovými systémy, v případě, kdy R₁₀ a R₁₄ ve skupině -NR₁₀R₁₄ společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou tvořit pětičlenný až sedmičlenný kruh obsahující atomy uhlíku nebo atomy uhlíku a přinejmenším jeden heteroatom vybraný ze souboru zahrnujícího kyslík O, dusík N nebo síru S, jsou 1-imidazolylová skupina, 1-pyrazolylová skupina, 1-triazolylová skupina, 2-triazolylová skupina, 1-tetrazolylová skupina, 2-tetrazolylová skupina, morfolinylová skupina, piperazinylová skupina a pyrrolylová skupina, přičemž ovšem tímto výčtem není tento termín nijak omezen. Odpovídající kruhy mohou být kromě toho dále substituovány, tam kde je to možné, na přístupném atomu dusíku nebo uhlíku skupinou R₇, která byla definována výše v souvislosti s definováním sloučenin obecného vzorce I. Pro ilustraci těchto substitucí na atomu uhlíku je možno uvést 2-(R₇)-1-imidazolylovou skupinu, 4-(R₇)-1-imidazolylovou skupinu, 5-(R₇)-1-imidazolylovou skupinu, 3-(R₇)-1-pyrazolylovou skupinu, 4-(R₇)-1-pyrazolylovou skupinu, 5-(R₇)-1-pyrazolylovou skupinu, 4-(R₇)-2-triazolylovou skupinu, 5-(R₇)-2-triazolylovou skupinu,

4-(R₇)-1-triazolylovou skupinu, 5-(R₇)-1-triazolylovou skupinu, 5-(R₇)-1-tetrazolylovou skupinu a 5-(R₇)-2-tetrazolylovou skupinu, přičemž ovšem těmito příklady není rozsah výše uvedeného termínu nijak omezen. Mezi vhodné substituce na atomu dusíku skupinou R₇ je možno zařadit například 1-(R₇)-2-tetrazolylovou skupinu, 2-(R₇)-1-tetrazolylovou skupinu, 4-(R₇)-1-piperazinylovou skupinu, přičemž ovšem těmito příklady není rozsah výše uvedeného termínu nijak omezen. V případě vhodnosti může být tento kruh substituován jednou nebo vícekrát skupinou R₇.

Výhodnými skupinami v případě NR₁₀R₁₄, které obsahují heterocyklický kruh, jsou 5-(R₁₄)-1-tetrazolylová skupina, 2-(R₁₄)-1-imidazolylová skupina, 5-(R₁₄)-2-tetrazolylová skupina, 4-(R₁₄)-1-piperazinylová skupina nebo 4-(R₁₅)-1-piperazinylová skupina.

Mezi výhodné kruhové systémy v případě R₁₃ je možno zařadit (2-, 4- nebo 5-imidazolyl)ovou skupinu, (3-, 4- nebo 5-pyrazolyl)ovou skupinu, (4- nebo 5-triazolyl[1,2,3])ovou skupinu, (3- nebo 5-triazolyl[1,2,4])ovou skupinu, (5-tetrazolyl)ovou skupinu, (2-, 4- nebo 5-oxazolyl)ovou skupinu, (3-, 4- nebo 5-isoxazolyl)ovou skupinu, (3- nebo 5-oxadiazolyl[1,2,4])ovou skupinu, (2-oxadiazolyl[1,3,4])ovou skupinu, (2-thiadiazolyl[1,3,4])ovou skupinu, (2-, 4- nebo 5-thiazolyl)ovou skupinu, (2, 4- nebo 5-oxazolidinyl)ovou skupinu, (2-, 4- nebo 5-thiazolidinyl)ovou skupinu nebo (2-, 4- nebo 5-imidazolidinyl)ovou skupinu.

V případě, že skupina R₇ je nesubstituovaná nebo substituovaná heterocyklickým kruhem, jako je například imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, triazolylová

skupina, tetrazolylová skupina nebo thiazolylová skupina, potom heterocyklický kruh jako takový může být nesubstituovaný nebo substituovaný skupinou R_8 buďto na přístupném dusíkovém atomu nebo na uhlíkovém atomu, jako je například 1-(R_8)-2-imidazolylová skupina, 1-(R_8)-4-imidazolylová skupina, 1-(R_8)-5-imidazolylová skupina, 1-(R_8)-3-pyrazolylová skupina, 1-(R_8)-4-pyrazolylová skupina, 1-(R_8)-5-pyrazolylová skupina, 1-(R_8)-4-triazolylová skupina nebo 1-(R_8)-5-triazolylová skupina V případě, kdy je to možné, může být tento kruhový systém substituován jednou nebo vícekrát substituentem R_8 .

Ve výhodném provedení podle vynálezu jsou sloučeninami výše uvedeného obecného vzorce I takové sloučeniny, ve kterých R_1 znamená $-CH_2$ -cyklopropylovou skupinu, $-CH_2-C_{5-6}$ -cykloalkylovou skupinu, C_{4-6} -cykloalkylovou skupinu, nesubstituovanou nebo substituovanou hydroxylovou skupinou OH, tetrahydrofuran-3-yllovou skupinu, (3- nebo 4-cyklopentenylovou skupinu), benzylovou skupinu nebo $-C_{1-2}$ -alkylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více atomy fluoru, a skupinu $-(CH_2)_{2-4}OH$; R_2 představuje methylovou skupinu nebo alkylovou skupinu substituovanou atomem fluoru; W znamená 1,3-butadiynylovou skupinu, a X znamená skupinu YR_2 .

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle předmětného vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých R_1 znamená $-CH_2$ -cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, 3-hydroxycyklopentylovou skupinu, methylovou skupinu nebo skupinu CF_2H ; X znamená skupinu YR_2 , Y znamená atom kyslíku, X_2 znamená atom kyslíku, X_3 znamená atom vodíku a R_2 znamená skupinu CF_2H nebo methylovou skupinu, W znamená acetylenovou

skupinu nebo 1,3-butadiynylovou skupinu, R_3 znamená skupinu $C(O)OR_{14}$ nebo R_7 .

Konkrétními sloučeninami podle předmětného vynálezu jsou :

cis[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-trifluormethyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenyl]ethinyl)-cyklohexan-1-ol],

cis[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(3-trifluormethyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)fenyl]ethinyl)-cyklohexan-1-ol],

cis[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-trifluormethyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenyl]ethinyl)-cyklohexan-1-ol], a

cis[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-trifluormethyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)fenyl]ethinyl)-cyklohexan-1-ol].

Z výše uvedeného je zřejmé pro odborníky v daném oboru, že určité sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jak v racemických formách tak v opticky aktivních formách, přičemž některé mohou rovněž existovat v odlišných diastereomerních formách, které projevují odlišné fyzikální a biologické vlastnosti. Všechny tyto sloučeniny spadají do rozsahu předmětného vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné soli se připraví standardním způsobem, běžně známým z dosavadního stavu techniky. Základní sloučenina, která se rozpustí ve vhodném rozpouštědle, se zpracuje přebytkovým množstvím organické nebo anorganické kyseliny, v případě adičních solí s kyselinami, nebo přebytkovým množstvím organické nebo anorganické bazické látky, v případech kdy uvedená molekula

obsahuje například skupinu COOH.

Farmaceutické kompozice podle předmětného vynálezu obsahují farmaceutickou nosičovou látku nebo ředidlo a určitý podíl sloučeniny obecného vzorce I. Tato výše uvedená sloučenina může být přítomna v množství účinném k dosažení fyziologické odezvy, nebo může být obsažena v množství menším, což platí pro případy, kdy uživatel potřebuje brát dvě nebo více jednotek tohoto prostředku k dosažení potřebného léčebného účinku. Tyto prostředky mohou být vyrobeny jako pevné látky, kapalné látky nebo mohou být v plynné formě. Libovolná z těchto třech forem může být převedena na jinou při podávání, jako například v případě, kdy je pevná látka podávána jako aerosolový přípravek, nebo kdy je kapalná látka uvolňována ve sprejové formě nebo jako aerosol.

Povaha tohoto prostředku a farmaceutické nosičové látky nebo ředidla bude samozřejmě záviset na uvažovaném způsobu podávání, přičemž může v úvahu přicházet například parenterální, místní nebo perorální podávání nebo aplikace inhalováním.

V případě místního podávání může být tento farmaceutický prostředek ve formě krému, masti, linimentu, lotionu, pasty, aerosolu a kapek vhodných pro aplikaci na kůži, do očí, do uší nebo do nosu.

V případě parenterálního podávání tohoto farmaceutického prostředku bude tento prostředek ve formě sterilní kapaliny vhodné pro injekce, jako je například ampule nebo vodný roztok nebo nevodná kapalinová suspenze.

V případě perorálního podávání je tento farmaceutický prostředek ve formě tablety, kapsle, prášku, pelety, dražé, pastilky, sirupu, kapaliny nebo emulze.

V případech, kdy je tento farmaceutický prostředek podle vynálezu ve formě roztoku nebo suspenze, potom je možno jako příklady vhodných farmaceuticky nosičových látek nebo ředidel uvést :

- v případě vodných systémů vodu,
- v případě nevodných systémů ethanol, glycerol, propylenglykol, kukuřičný olej, olej ze lněného semene, olej z podzemnice olejné, sezamový olej, kapalné parafiny a směsi těchto látek s vodou,

- v případě pevných systémů laktozu, kaolin a manitol,
- a v případě aerosolových systémů dichlordifluormethan, chlortrifluorethan a komprimovaný oxid uhličitý.

Rovněž je třeba uvést, že kromě farmaceutických nosičových látek nebo ředidel mohou farmaceutické prostředky podle předmětného vynálezu obsahovat i jiné složky, jako jsou například stabilizátory, antioxidační látky, konzervační přísady, maziva, suspenzační činidla, modifikátory viskozity a podobné další látky, s tou podmínkou, že tyto další komponenty nemají nepříznivý vliv na terapeutický účinek prostředků podle předmětného vynálezu.

Tyto farmaceutické prostředky, jejichž popis je uveden v předchozím textu, je možno připravit za použití běžně používaných metod ve farmaceutické chemii, které jsou vhodné k přípravě požadovaného konečného produktu.

V těchto farmaceutických prostředcích se množství nosičové látky a ředidla mění podle potřeby, ovšem ve

výhodném provedení podle předmětného vynálezu tyto komponenty představují hlavní podíl suspenzí nebo roztoků obsahujících účinnou složku. V případech, kdy toto ředidlo je v pevné formě, potom může být přítomno v menším množství, ve stejném množství nebo ve větším množství než je podíl účinné látky.

V obvyklém provedení se sloučenina výše uvedeného obecného vzorce I podává danému subjektu ve formě prostředku obsahujícího netoxické množství, které je dostatečné k dosažení inhibování symptomů dané nemoci, v případě kterých představují faktory leukotrieny. Prostředky pro místní aplikaci (topické prostředky) obsahují účinnou látku v množství v rozmezí od asi 0,01 do asi 5,0 % hmotnostních, přičemž tyto látky se aplikují podle potřeby pro preventivní účely nebo jako léčebné prostředky na postižené místo. V případě, že se tyto látky použijí jako perorální prostředky, nebo jako jiné další prostředky pro vstřebávání nebo jako injekce, potom dávka tohoto prostředku se pohybuje v rozmezí od asi 50 miligramů do 1000 miligramů účinné látky v případě každého podávání. Pokud se týče tohoto podávání, je vhodné podávat odpovídající dávky jedenkrát až pětkrát za den a dávkovací režim zvolit v rozmezí od asi 50 miligramů do asi 5000 miligramů.

V souvislosti s farmakologickými testy je třeba uvést, že v případě podání těchto sloučenin podle předmětného vynálezu bylo zjištěno, že nenastávají žádné nežádoucí toxikologické účinky.

Postupy přípravy

Schemata syntetické přípravy a jejich popis.

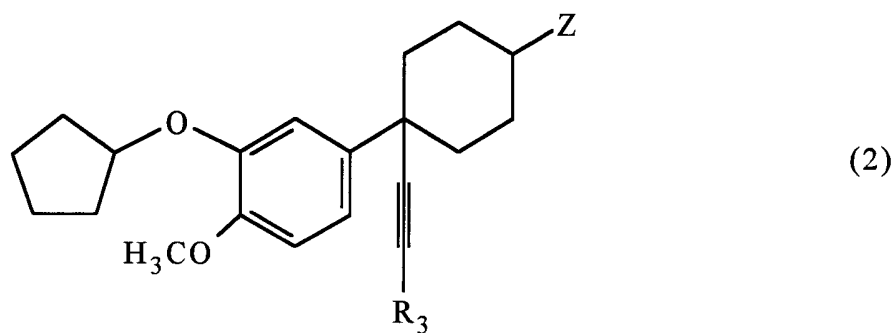
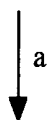
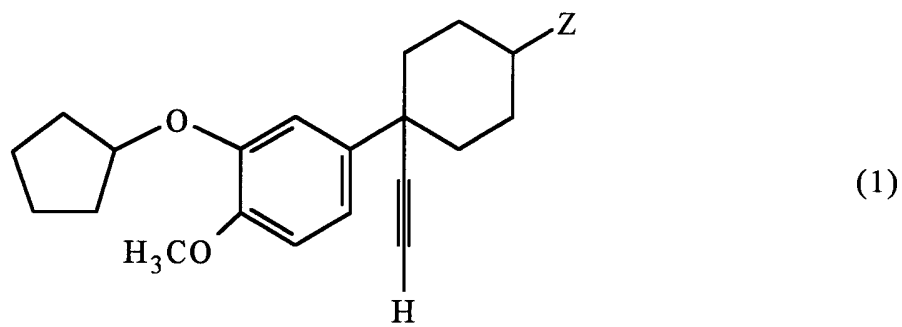
Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I je možno připravit postupem znázorněným dále, který zahrnuje reakci terminálního acetonu, ve kterém Z znamená Z definovaný v souvislosti s obecným vzorcem I nebo skupinu převeditelnou na Z, jako je například sloučenina vzorce 1 v dále uvedeném Schematu 1, se vhodným halogenidem obecného vzorce :



ve kterém :

R_3 znamená substituent R_3 definovaný v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I, nebo skupinu převoditelnou na R_3 , v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například halogenid měďný, a dvojmocné sloučeniny paladia nebo sloučeniny paladia s nulovým mocenstvím a v přítomnosti například trifenylfosfinu ve vhodném rozpouštědle, jako je například amin, přičemž je možno postupovat stejným způsobem jako je postup podle *Brandsma a kol.* (*Syn. Comm*, 1990, 20, 1889), přičemž se získá sloučenina vzorce 2, viz dále uvedené schema 1. Sloučeniny obecného vzorce 1 uvedené ve Schematu 1 je možno připravit postupem analogickým jako je postup popsáný v souvisících patentových přihláškách Spojených států amerických č. 07/862111, 07/968761 a ve zveřejněné mezinárodní patentové přihlášce PCT/US93/02516, publikované pod označením WIPO W093/19751.

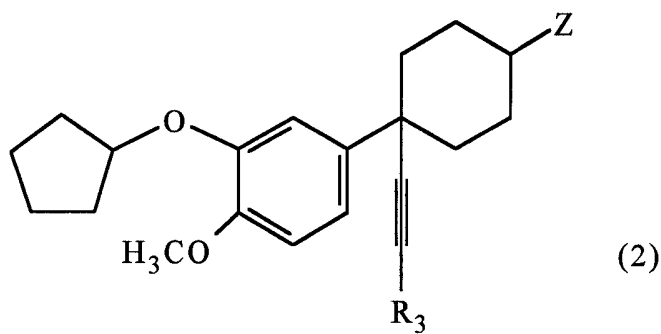
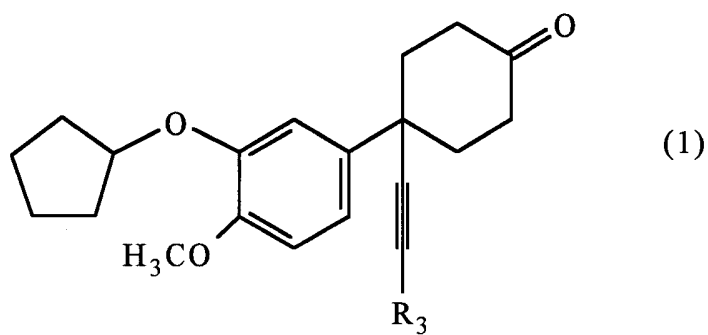
Reakční schéma 1



- a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,
 PPh_3
 CuI
 R_3X
piperidin

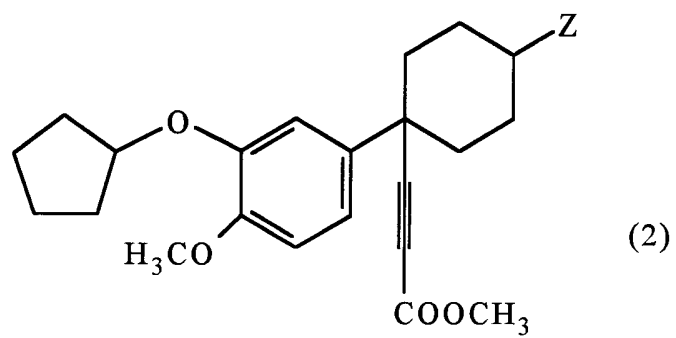
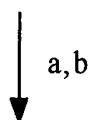
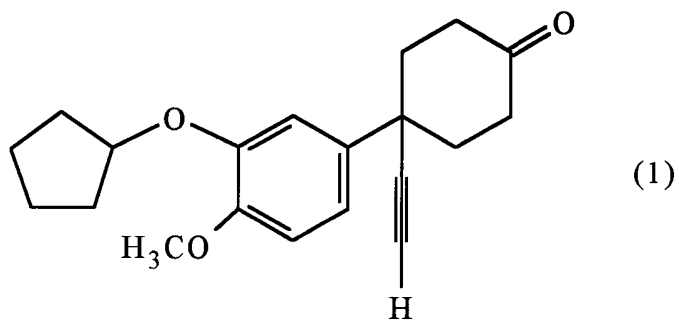
V alternativním provedení je možno sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterých Z a R₃ znamenají substituenty Z a R₃ tak jak byly definovány v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce I nebo skupiny převeditelné na Z a R₃, připravit z odpovídajících ketonů, jako je například sloučenina 1, viz dále uvedené Schema 2, přičemž se použije syntetického postupu uvedeného v mezinárodních patentových přihláškách PCT/US93/01990 a PCT/US93/02325 publikované pod označením WIPO W096/19750.

Reakční schéma 2



V alternativním provedení je možno sloučeninu obecného vzorce I připravit tak, že se provede oxidační karbonylace terminálního acetyleny, jako je například sloučenina 1 v dále uvedeném reakčním Schematu 3, přičemž se použije vhodná kovová sůl, jako je například sůl mědi s katalytickým množstvím soli paladia, a postup se provede v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny, jako je například acidická zachycující látka, například acetát sodný, ve vhodném alkoholu, jako je například methanol, což je postup obdobný jako postup podle *Tsuji a kol. (Tet. Lett. 1980, 21, 849)*, a tímto způsobem se získá sloučenina obecného vzorce 2, viz Schéma 3, přičemž tyto sloučeniny je možno potom převést na jiné sloučeniny obecného vzorce I manipulací s ketonovou částí, jak bylo blíže popisováno výše, a nezávislou manipulací karboxylové esterové části za použití běžných standardních transesterifikačních metod nebo amidačních podmínek. Syntetické postupy přípravy těchto ketonových výchozích látek jsou popsány v publikované PCT mezinárodní patentové přihlášce PCT/US93/02045 (WIPO publikovaná přihláška pod číslem WO 93/19748) nebo v publikované mezinárodní patentové přihlášce PCT/US93/02325 (WIPO publikované přihláška WO/93/19750).

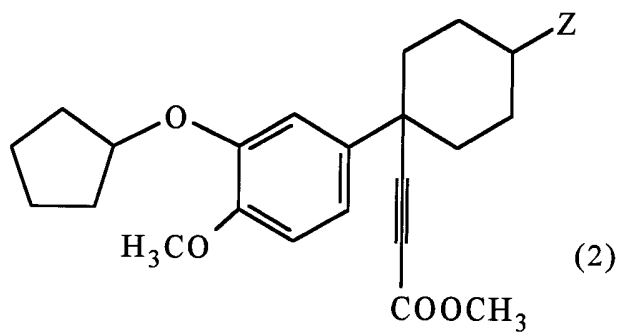
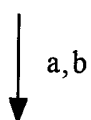
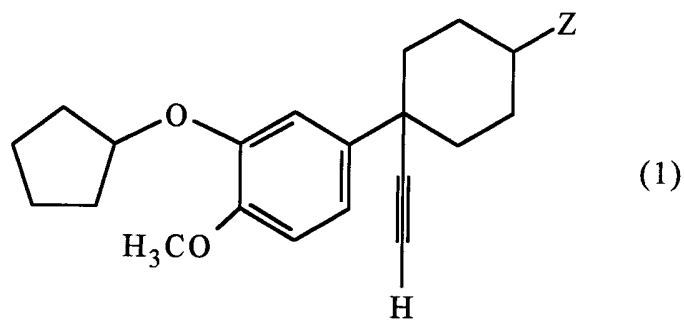
Reakční schéma 3



- a) $\text{PdCl}_2 \cdot \text{CuCl}_2$
 NaO_2CCH_3 ,
 CO ,
 CH_3OH
stejně jako u Schematu 2

Podobným způsobem je možno provést oxidační karbonylaci terminálního acetyleny, jako je například sloučenina 1 viz Schéma 4, ve kterém Z znamená substituent Z definovaný v souvislosti s definováním sloučeniny obecného vzorce I nebo skupiny převeditelné na tento substituent Z, přičemž se použije vhodné kovové soli, jako je například sůl mědi, s katalytickým množstvím soli paladia, a postup se provede v přítomnosti vhodné bazické sloučeniny, jako je například acidická zachycující látka, například acetát sodný, ve vhodném alkoholu, jako je například methanol, což je postup obdobný jako postup podle *Tsuji a kol.* (*Tet. Lett.* 1980, 21, 849), čímž se získá sloučenina obecného vzorce 2, viz Schéma 4, a tyto sloučeniny je možno potom převést na jiné sloučeniny obecného vzorce I manipulací s karboxylovou esterovou částí, přičemž se použije standardních transesterifikačních podmínek nebo amidačních podmínek.

Reakční schéma 4



- a) PdCl_2 ,
 CuCl_2
 NaO_2CCH_3 ,
 CO
 CH_3OH

Sloučeniny, ve kterých Z znamená skupinu jinou než -OH, je možno připravit metodami běžně známými v tomto oboru, a zejména je možno v tomto směru uvést zpracování hydroxylové skupiny -OH. Tyto postupy jsou popsány v souvisící patentové přihlášce Spojených států amerických č. 07/968753 a PCT mezinárodní patentové přihlášce PCT/US93/02325 (WIPO publikační číslo WO/93/19750).

Přípravu zbývajících sloučenin výše uvedených obecných vzorců I je možno provést postupy analogickými, jako jsou postupy uvedené výše a postupy obdobnými jako jsou dále uvedené postupy v příkladech.

V dané souvislosti je třeba poznamenat, že sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v rozdílných diastereomerních formách, přičemž tyto jednotlivé formy mají rozdílné fyzikální a biologické vlastnosti, a tyto isomery je možno oddělit standardními chromatografickými metodami běžně známými z dosavadního stavu techniky.

Příklady provedení vynálezu

Výše uvedené 4,4-(disubstituované)cyklohexan-1-olové monomery a odvozené sloučeniny, postup jejich přípravy a použití a rovněž testy farmakologické účinnosti budou v dalším blíže popsány s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu. Rozsah tohoto vynálezu je dán pouze patentovými nároky, které následují na těchto příklady.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(4-pyridylethynyl)cyklohexan-1-ol]u.

(1a) Postup přípravy trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol]u a cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol]u.

Při provádění tohoto postupu byl k roztoku, který obsahoval 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-on (v množství 0,34 gramu, což je 1,1 mmolu, tato sloučenina byla připravena stejným způsobem jako je uvedeno v PCT mezinárodní patentové přihlášce PCT/US93/001990 (WIPO publikační číslo WO 93/19748) nebo postupem podle PCT mezinárodní patentové přihlášky PCT/US93/02325 (WIPO publikační číslo WO/93/19750) v 1,2-dimethoxyethanu (5 mililitrů) pod atmosférou argonu přidán borohydrid sodný (0,08 gramu, což je 2,2 mmolu) a tato směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 0,5 hodiny. Potom byla přidána voda a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byla usušena (síranem hořečnatým) a odpařena. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 3 : 7, a tímto způsobem byl připraven trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol] (tato sloučenina je popisována v patentové přihlášce Spojených států amerických odpovídající PCT mezinárodní patentové přihlášce PCT/US93/02516, publikované pod publikačním číslem WIPO W093/1975 jako cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol], přičemž tato sloučenina byla připravena ve formě voskovité

látky.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,14 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H), 7,04 (dd, $J=8,5$, $2,3\text{Hz}$, 1H),
6,82 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,83 (s, 3H),
3,68 (m, 1H), 2,46 (s, 1H), 1,7 - 2,1 (m, 14H), 1,6 (m, 2H).

Uvedený cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol] byl rovněž oddělen při tomto postupu ve formě bezbarvého oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,17 (d, $J=1,9\text{Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H),
6,84 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,13 (br s, 1H),
3,84 (s, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,15 (m, 4H),
1,7 - 2,0 (m, 10H), 1,75 (m, 2H).

(1b) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(4-pyridylethynyl)cyklohexan-1-ol]u.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol] (v množství 0,15 gramu, což je 0,48 mmolu) v 4-brompyridin (v množství 0,75 gramu, což je 5 mmolů) v piperidinu (2 mililitry) pod atmosférou argonu přidán tetrakis(trifenylfosfin)paladium (v nulovém množství paladia) (0,022 gramu, 4 %), jodid měďný (0,005 gramu, 6 %) a malý podíl krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato směs byla potom zahřívána při teplotě v rozmezí od 80 do 85 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byl k této reakční směsi přidán chlorid amonný a získaná reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, přičemž extrakt byl usušen (síranem hořečnatým) a potom odpařen. Produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi

ethylacetátu a hexanů v poměru 3 : 1 a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(4-pyridylethynyl)cyklohexan-1-ol] ve formě světle žluté pevné látky, která byla potom triturována ze směsi etheru a hexanů.

Teplota tání : 183 - 184 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

8,6 (br, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,14 (d, J=2Hz, 1H),
7,06 (dd, J=8,5, 2Hz, 1H), 6,85 (dd, J=8,5Hz, 1H),
4,79 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 1,8 - 2,1 (m, 14H),
1,6 (m, 2H).

P ř í k l a d 2

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexan-1-ol]u.

Při provádění postupu podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan-1-ol] (v množství 0,14 gramu, což je 0,43 mmolu) v 2-brompyridin (v množství 0,40 gramu, což je 4,3 mmolu) v piperidinu (2 mililitry) pod atmosférou argonu přidán tetrakis(trifenylfosfin)paladium (v nulovém množství paladia) (0,020 gramu, 4 %), jodid měďný (0,005 gramu, 6 %) a malý podíl krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato směs byla potom zahřívána při teplotě v rozmezí od 80 do 85 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byl k této reakční směsi přidán chlorid amonný a získaná reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, přičemž extrakt byl usušen (síranem hořečnatým) a potom odpařen. Produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 75 : 25 a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný cis-[4-(3-

cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)-
cyklohexan-1-ol] ve formě světle bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,14 gramu (84 %).

Teplota tání : 49 - 51 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{49}NO_3 \cdot H_2O$:

vypočteno :	74,97 % C	7,55 % H	3,50 % N
nalezeno :	74,90 % C	7,52 % H	3,33 % N.

P ř í k l a d 3

Rozštěpení (+/-)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-
3-ethinylcyklohexan-1-onu.

Sloučenina podle příkladu 1b byla rozštěpena
následujícím způsobem za vzniku enantiomerních olejů :
HPLC R_t = 15,5 minuty (enantiomer 1 = E1), 23,2 minuty
(enantiomer 2 = E2), (Diacel Chiralpak AS^R, 21,2 x 250
milimetrů, hexan : isopropanol v poměru 4 : 1,
10 mililitrů/minutu, UV detekce při 295 nm).

P ř í k l a d 4

Postup přípravy (+/-) 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy-
fenyl)-3-fenylethynyl-cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval
sloučeninu podle příkladu 1b (v množství 0,125 gramu, což je
0,4 mmolu) a jodbenzen (0,4 mililitru, 2,0 mmoly)
v piperidinu (6 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno
stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium
v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato
reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod
zpětným chladičem po dobu 5 hodin, načež byla zkoncentrována
ve vakuu. Získaný zbytek byl zředěn ethylacetátem (100
mililitrů), načež byl tento podíl promyt solankou, usušen

(síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, načež následovala trituration ze směsi etheru a hexanů, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,09 gramu (58 %).

Teplota tání : 90 - 91 °C

P ř í k l a d 5

Postup přípravy (+/-) 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-karbomethoxyfenyl)ethinylcyklohexan-1-onu.

(5a) Postup přípravy methyl-3-jodbenzoátu.

Podle tohoto provedení byl methylester kyseliny 3-jodbenzoové připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 40 - 41 °C.

(5b) Postup přípravy (+/-) 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-karbomethoxyfenyl)ethinylcyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 1b (v množství 0,30 gramu, což je 0,96 mmolu) a methylester kyseliny jodbenzoové (0,30 gramu, což je 1,15 mmolu) v triethylaminu (10 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem

po dobu 0,5 hodiny, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla potom usušena (za pomoci síranu sodného) a tento podíl byl odpařen. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žlutého oleje.

Výtěžek : 0,35 gramu (80 %).

Analýza pro $C_{28}H_{30}O_5$. 1,0 H_2O :

vypočteno : 72,39 % C 6,94 % H

nalezeno : 72,47 % C 6,80 % H.

P ř í k l a d 6

Postup přípravy (+/-) 3-(3-karboxyfenylethynyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval sloučeninu připravenou postupem podle příkladu 5(b) ve směsi THF, methanolu a vodu v poměru 5 : 5 : 2 (10 mililitrů) pod atmosférou argonu přidán hydroxid sodný (v množství 0,60 gramu, což je 1,5 mmolu). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin, načež byla zkoncentrována ve vakuu. Takto získaný zbytek byl potom extrahován z 3 N roztoku kyseliny chlorovodíkové ethylacetátem, načež byl tento podíl promyt solankou, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Přečištěním tohoto produktu mžikovou chromatografickou metodou, při které bylo jako elučního činidla použito směsi chloroformu, methanolu a kyseliny octové v poměru 98 : 2 : 0,3 byla získána požadovaná sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 71 - 73 °C.

P ř í k l a d 7

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)fenylethynyl]cyklohexan-1-onu.

(7a) Postup přípravy 1-jod-3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzenu.

Podle tohoto provedení byl 1-jod-3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 86 - 89 °C.

(7b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)fenylethynyl]cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,10 gramu, což je 0,32 mmolu) a 1-jod-3-(5-methyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzen (0,10 gramu, což je 0,32 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazená na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen.

Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,135 gramu (87 %).

Teplota tání : 97 - 99 °C.

Enantiomer byl připraven podobným způsobem, přičemž jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle příkladu 3 (E2), a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 97 - 99 °C.

P ř í k l a d 8

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenylethynyl]-cyklohexan-1-onu.

(8a) Postup přípravy 1-jod-3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzenu.

Podle tohoto provedení byl 1-jod-3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)benzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 104 - 105 °C.

(8b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenylethynyl]-cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval

sloučeninu podle příkladu 3 (v množství 0,125 gramu, což je 0,4 mmolu) a 1-jod-3-(5-methyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)benzen (0,09 gramu, což je 0,32 mmolu) v triethylaminu (3 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 2 : 1, načež následovala rekrystalizace takto získaného produktu ze směsi ethylacetátu a hexanů a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,11 gramu (61 %).

Teplota tání : 117 - 119 °C.

Enantiomer byl připraven podobným způsobem, přičemž jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle příkladu 3 (E2), a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 117 - 119 °C.

P ř í k l a d 9

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)fenylethynyl]-cyklohexan-1-onu.

(9a) Postup přípravy 1-jod-3-(3-methyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)benzenu.

Podle tohoto provedení byl 1-jod-3-(3-methyl[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)benzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 101,5 - 103 °C.

(9b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)fenylethynyl]-cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,125 gramu, což je 0,4 mmolu) a 1-jod-3-(3-methyl[1,2,4]thiadiazol-5-yl)benzen (0,09 gramu, což je 0,32 mmolu) v triethylaminu (3 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid mědný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, načež následovala trituratione takto získaného produktu ze směsi ethylacetátu a hexanů a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 122 - 123 °C.

Enantiomer byl připraven podobným způsobem, přičemž jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle příkladu 3 (E2), a produkt byl získán ve formě bílé pevné látky.
Teplota tání : 122 - 123 °C.

P ř í k l a d 10

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenylethynyl]-cyklohexan-1-onu.

(10a) Postup přípravy 1-jod-3-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzenu.

Podle tohoto provedení byl 1-jod-3-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)benzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 86 - 87 °C.

(10b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-[3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenylethynyl]-cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,125 gramu, což je 0,4 mmolu) a 1-jod-3-(5-methyl[1,2,4]thiadiazol-3-yl)benzen (0,09 gramu, což je 0,32 mmolu) v triethylaminu (3 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom

zkonzentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, načež následovala trituratione takto získaného produktu ze směsi ethylacetátu a hexanů a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvých krystalků.

Výtěžek : 0,12 gramu (67 %).

Teplota tání : 116 - 118 °C.

Enantiomer byl připraven podobným způsobem, přičemž jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle příkladu 3 (E2), a produkt byl získán ve formě bezbarvých krystalků. Teplota tání : 116 - 118 °C.

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-kyanofenylethynyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,125 gramu, což je 0,4 mmolu) a 3-jodbenzonitril (Transworld, 0,09 gramu, což je 0,4 mmolu) v triethylaminu (3 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom zkonzentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla

promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 2 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě čiré žluté sklovité látky.

Výtěžek : 0,12 gramu (73 %).

MS (EI) m/e 414 [M+H]⁺.

Enantiomer byl připraven podobným způsobem, přičemž jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle příkladu 3 (E2), a produkt byl získán ve formě čiré žluté sklovité látky.

P ř í k l a d 12

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-nitrofenylethynyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,2 gramu, což je 0,64 mmolu) a 3-jodnitrobenzen (Aldrich, 0,16 gramu, což je 0,64 mmolu) v triethylaminu (4 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)-paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid mědný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazená na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi

hexanů a ethylacetátu v poměru 3 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě čiré žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,25 gramu (90 %).

Teplota tání : 46 - 48 °C.

Enantiomer byl připraven podobným způsobem, přičemž jako výchozí látky bylo použito sloučeniny podle příkladu 3 (E2), a produkt byl získán ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání : 46 - 48 °C.

P ř í k l a d 13

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(2-hydroxyethoxyfenylethynyl)cyklohexan-1-onu.

(13a) Postup přípravy 2-hydroxyethoxy-1-jodbenzenu.

Podle tohoto provedení byl 2-hydroxy-1-jodbenzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

7,77 (dd, J=7,9, 1,3Hz, 1H), 7,3 (t, J=7H, 1H),
6,84 (d, J=7,9Hz, 1H), 6,74 (t, J=7,9Hz, 1H),
4,13 (t, J=4,3Hz, 2H), 3,99 (t, J=4,3Hz, 2H),
2,2 br s, 1H).

(13b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(2-hydroxyethoxyfenylethynyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,25 gramu, což je 0,8 mmolu) a 2-hydroxy-1-jodbenzen (0,21 gramu, což je

0,8 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)-paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylester kyseliny octové. Organická fáze byla promyta solankou a potom usušena (za pomoci síranu hořečnatého) a tento podíl byl odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,05 gramu (14 %).

Teplota tání : 93 - 94 °C.

P ř í k l a d 14

Postup přípravy 3-(3-acetamidofenylethynyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-onu.

(14a) Postup přípravy 3-acetamido-1-jodbenzenu.

Podle tohoto provedení byl 3-acetamido-1-jodbenzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 117 - 118 °C.

(14b) Postup přípravy 3-(3-acetamidofenylethynyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval

sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,2 gramu, což je 0,64 mmolu) a 3-acetamido-1-jodbenzen (0,17 gramu, což je 0,64 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)-paladia (paladium v nulovém mocenství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,3 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé červenohnědé látky.

Výtěžek : 0,17 gramu (60 %).

Teplota tání : 58 - 60 °C.

P ř í k l a d 15

Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-methansulfonamidofenylethinyl)cyklohexan-1-onu.

(15a) Postup přípravy 1-jod-3-methansulfonamidobenzenu.

Podle tohoto provedení byl 1-jod-3-methansulfonamidobenzem připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě světle růžové pevné látky.

Teplota tání : 102 - 103 °C.

(15b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-methansulfonamidofenylethinyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval

sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,2 gramu, což je 0,64 mmolu) a 1-jod-3-methansulfonamidobenzen (0,19 gramu, což je 0,64 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém množství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,3 hodiny, načež byla ochlazená na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé červenohnědé látky.

Výtěžek : 0,18 gramu (58 %).

Teplota tání : 59 - 62 °C.

P ř í k l a d 16

Postup přípravy 3-(3-aminofenylethynyl)-3-(3-cyklopentyl-oxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-onu.

(16a) Postup přípravy 1-jod-3-trifluoracetamidobenzenu.

Podle tohoto provedení byl 1-jod-3-trifluoracetamido-benzen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.
Teplota tání : 120 - 121 °C.

(16b) Postup přípravy 3-(3-cyklopentyl-oxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-trifluoracetamidofenylethynyl)-cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval

sloučeninu podle příkladu 3 (E1) (v množství 0,5 gramu, což je 1,6 mmolu) a 1-jod-3-trifluoracetamidobenzen (0,5 gramu, což je 1,6 mmolu) v triethylaminu (10 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno stopové množství tetrakis(trifenylfosfin)paladia (paladium v nulovém množství), jodid měďný a trifenylfosfin. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 0,2 hodiny, načež byla ochlazena na teplotu místnosti a potom zkoncentrována ve vakuu. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 3 : 1, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,62 gramu (78 %).

Teplota tání : 63 - 65 °C.

(16c) Postup přípravy 3-(3-aminofenylethynyl)-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-onu.

Podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval 3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3-trifluoracetamidofenylethynyl)-cyklohexan-1-on (0,62 gramu, což je 1,24 mmolu) ve směsi methanolu a vody v poměru 95 : 5 (10 mililitrů) pod atmosférou argonu přidán uhličitan draselný (0,86 gramu, což je 6,2 mmolu). Takto připravená reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin, načež byla promíchávána po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Získaná pevná sraženina byla oddělena a přečištěna triturací ze směsi ethylacetátu a hexanů, přičemž tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,39 gramu (77 %).

Teplota tání : 100 - 102 °C.

P ř í k l a d 17

Postup přípravy cis-[4-(4-kyanothien-2-ylethynyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-ol]u.

(17a) Postup přípravy 2-brom-4-kyanothiofenu.

Podle tohoto provedení byl 2-brom-4-kyanothiofen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,85 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1 H), 7,25 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H) ppm.

(17b) Postup přípravy cis-[4-(4-kyanothien-2-ylethynyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan-1-ol (v množství 0,20 gramu, což je 0,64 mmolu) a 2-brom-4-kyanothiofen (0,12 gramu, což je 0,64 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,030 gramu, 4 %), jodid měďný (0,008 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byla přidána kyselina chlorovodíková (5 %) a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl podíl obsahující produkt usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl

přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, načež následovala trituration ze směsi dichlormethanu a hexanů, a tímto shora uvedeným postupem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[4-(4-kyanothien-2-yl-ethinyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-ol], ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,12 gramu (45 %).

Teplota tání : 70 -71 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{27}NO_3S$

vypočteno : 71,23 % C 6,46 % H 3,30 % N

nalezeno : 71,24 % C 6,72 % H 3,14 % N.

P ř í k l a d 18

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethinyl]-cyklohexan-1-ol]u.

(18a) Postup přípravy 2-brom-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofenu.

Podle tohoto provedení byl 2-brom-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 72 - 73 °C.

(18b) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-yl-ethinyl]cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan-1-ol (v množství 0,25 gramu, což je 0,8 mmolu) a 2-brom-4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofen (0,20 gramu, což je 0,8 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,038 gramu, 4 %), jodid měďný (0,009 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 70 °C do 75 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byla přidána kyselina chlorovodíková (5 %) a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-yl-ethynyl]cyklohexan-1-ol], načež následovala trituration ze směsi dichlormethanu a hexanů, a tímto shora uvedeným postupem byl připraven produkt ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,20 gramu (53 %),

Teplota tání : 142 - 143 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{30}N_2O_3S \cdot 0,75 H_2O$:

vypočteno :	65,90 % C	6,45 % H	5,69 % N
nalezeno :	66,06 % C	6,42 % H	5,50 % N.

P ř í k l a d 19

Postup přípravy cis-[4-(2-aminopyrimidin-4-ylethynyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-cyklohexan-1-ol]u.

(19a) Postup přípravy 4-jod-2-thiomethylpyrimidinu.

Podle tohoto postupu byl 4-jod-2-thiomethylpyrimidin připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým (viz. *A.J. Majeed, Ø. Antonsen, T. Beneche, K. Undheim, Tetrahedron 1989, 45, 993-1006*).

(19b) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-methylpyrimidin-4-ylethynyl)cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan-1-ol (v množství 0,30 gramu, což je 0,95 mmolu) a 4-jod-2-thiomethylpyrimidin (0,50 gramu, což je 2,5 mmolu, ve formě směsi 4-jod-2-thiomethylpyrimidinu a 4-chlor-2-thiomethylpyrimidinu) v triethylaminu (2 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,044 gramu, 4 %), jodid měďný (0,010 gramu, 6 %), přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byl přidán chlorid amonný a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hexanů a ethylacetátu v poměru 1 : 1, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-methylpyrimidin-4-ylethynyl)cyklohexan-1-ol] ve formě žlutého oleje.

Výtěžek : 0,36 gramu (87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

8,45 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J=2,3\text{Hz}$, 1H),
7,03 (dd, $J=8,5$, $2,3\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J=5,0\text{Hz}$, 1H),
6,84 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,84 (s, 3H),
3,72 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (br d, $J=12\text{Hz}$, 2H),
2,05 (m, 2H), 1,8 - 2,0 (m, 10H), 1,6 (m, 2H) ppm.

(19c) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-4-ylethynyl)-cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-methylthio-pyrimidin-4-ylethynyl)cyklohexan-1-ol] (v množství 0,36 gramu, což je 0,82 mmolu) v chloroformu (5 mililitrů) při teplotě $-10\text{ }^\circ\text{C}$ pod atmosférou argonu přidáván po kapkách během intervalu 20 minut roztok obsahující 3-chlorperoxybenzoovou kyselinu (v množství 0,34 gramu, což je 1,97 mmolu) v chloroformu (3 mililitry). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 3 hodin při teplotě $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a potom po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Potom byl přidán druhý podíl 3-chlorperoxybenzoové kyseliny (v množství 0,11 gramu, což je 0,62 mmolu) v chloroformu (1 mililitr) a míchání této reakční směsi bylo potom prováděno po dobu další 1,5 hodiny. Tato reakční směs byla potom zpracována přidavkem uhličitanu sodného (5 %), načež byla extrahována třikrát dichlormethanem, usušena (uhličitanem draselným) a potom odpařena. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 2,5 : 97,5, a tímto shora uvedeným postupem byl připraven konečný produkt cis-[4-(3-

cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-methylsulfonyl-pyrimidin-4-ylethynyl)cyklohexan-1-ol] ve formě bílé pěnové látky.

Výtěžek : 0,31 gramu (81 %).

Teplota tání : 75 - 77 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

8,84 (d, J=5,3Hz, 1H), 7,54 (d, J=5,3Hz, 1H),
7,10 (d, J=2,3Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,5, 2,3Hz, 1H),
6,85 (d, J=8,5Hz, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,85 (s, 3H),
3,73 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,20 (br d, J=12Hz, 2H),
2,06 (m, 2H), 1,8 - 2,0 (m, 10H), 1,6 (m, 2H) ppm.

(19d) Postup přípravy cis-[4-(2-aminopyrimidin-4-ylethynyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto postupu byl do roztoku, který obsahoval cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-methylsulfonylpyrimidin-4-ylethynyl)cyklohexan-1-ol] (v množství 0,31 gramu, což je 0,66 mmolu) v methanolu (5 mililitrů) při teplotě -78 °C přidán zkondenzovaný kapalný amoniak (5 mililitrů). Tlaková trubice byla potom utěsněna a reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Po ochlazení byla použitá reakční rozpouštědla odpařena. Získaný produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 4 : 96, načež následovala trituratione ze směsi dichlormethanu, etheru a hexanů, a tímto shora uvedeným postupem byl připraven požadovaný produkt, cis-[4-(2-aminopyrimidin-4-ylethynyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-cyklohexan-1-ol], ve formě bílé pevné látky.
Výtěžek : 0,19 gramu (74 %).

Teplota tání : 173 - 174 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 0,25 H_2O$

vypočteno : 69,96 % C 7,22 % H 10,20 % N

nalezeno : 69,66 % C 7,10 % H 10,11 % N.

P ř í k l a d 20

Postup přípravy cis-[4-(2-aminopyrimidin-5-ylethynyl)-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan-1-ol (v množství 0,20 gramu, což je 0,64 mmolu) a 2-amino-5-brompyrimidin (0,55 gramu, což je 3,2 mmolu) v piperidinu (2 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,030 gramu, 4 %), jodid měďný (0,006 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byla přidána voda a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (uhličitanem draselným) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn pomocí dvou následně provedených mžikových chromatografických postupů, přičemž jako elučního činidla bylo v prvním případě směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 5 : 95 a ve druhém případě směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 3 : 97, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-amino-pyrimidin-5-ylethynyl)cyklohexan-1-ol] ve formě červenohnědé pevné látky.

Výtěžek : 0,076 gramu (29 %).

Teplota tání : 136 - 137 °C.

Analýza pro $C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 0,75 H_2O$:
vypočteno : 68,25 % C 7,09 % H 9,78 % N
nalezeno : 68,25 % H 7,09 % H 9,78 % N.

P ř í k l a d 21

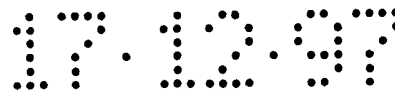
Postup přípravy cis-[4-(thiazol-2-ylethynyl)-4-(3-cyklo-pentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan-1-ol (v množství 0,15 gramu, což je 0,48 mmolu) a 2-bromthiazol (0,20 mililitru, což je 2,4 mmolu) v triethylaminu (1,5 mililitru), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,022 gramu, 4 %), jodid měďný (0,006 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 1 hodiny. Potom byl přidán chlorid amonný a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn pomocí dvou následně provedených mžikových chromatografických postupů, přičemž jako elučního činidla bylo v prvním případě směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 6 : 4 a ve druhém případě směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 2 : 98, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-aminopyrimidin-5-yl-ethynyl)cyklohexan-1-ol] ve formě šedavě bílé pěnové látky.

Výtěžek : 0,13 gramu (68 %).

Teplota tání : 45 - 48 °C.

Analýza pro $C_{23}H_{27}NO_3S \cdot 0,5 H_2O$:



vypočteno :	67,95 % C	6,94 % H	3,45 % N
nalezeno :	67,91 % C	6,76 % H	3,39 % N.

P ř í k l a d 22

Postup přípravy trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-aminu].

(22a) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyklohexyl-1-aminu].

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyklohexan-1-ol (v množství 1,0 gram, což je 3,18 mmolu), ftalimid (0,70 gramu, což je 4,77 mmolu) a trifenylfosfin (1,25 gramu, což je 4,77 mmolu) v tetrahydrofuranu (32 mililitry), po kapkách přidáván diethylazodikarboxylát (v množství 0,75 mililitru, což je 4,77 mmolu), a takto připravený roztok byl potom promícháván pod atmosférou argonu a při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Takto získaný produkt byl odpařen a přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 2 : 8, a tímto způsobem byl získán ftalimid jako meziprodukt (v množství 1,43 gramu) ve formě voskovité bílé pevné látky. Teplota tání : 45 - 52 °C. Tento produkt byl potom rozpuštěn ve směsi ethanolu a tetrahydrofuranu v poměru 2 : 1 (30 mililitrů), načež byl tento podíl zpracován hydrátem hydrazinu (1,55 mililitru, 32 mmolů) a tato reakční směs byla promíchávána pod atmosférou argonu při teplotě místnosti po dobu 4 dní. K této reakční směsi byla potom přidána voda, načež byla extrahována třikrát směsí methanolu a dichlormethanu v poměru 10 : 90, usušena (uhličitanem draselným) a odpařena. Takto získaný produkt byl potom

přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, při které bylo jako elučního činidla použito směsi hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu v poměru 0,5 : 5 : 95, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinyl-cyklohexyl-1-aminu] ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,71 gramu (72 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,17 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,09 (dd, $J=8,5$, 2,2Hz, 1H),
6,82 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,82 (s, 3H),
3,26 (br s, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,1 - 2,2 (m, 4H),
1,8 - 2,0 (m, 10H), 1,6 (m, 2H) ppm.

(22b) Postup přípravy cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyklohexanu].

Podle tohoto provedení byla směs, obsahující cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinyl-cyklohexyl-1-amin] (0,55 gramu, což je 1,75 mmolu) a di-terc.butylidihličitan (0,42 gramu, což je 1,93 mmolu) v dichlormethanu (8 mililitrů), promíchávána po dobu 20 hodin, načež byla odpařena. Získaný produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 2 : 8, a tímto shora uvedeným postupem byl připraven požadovaný produkt, cis-[1-terc-butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinyl-cyklohexan] ve formě bezbarvého oleje.

Výtěžek : 0,70 gramu, 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,13 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,02 (dd, $J=8,5$, 2,2Hz, 1H),
6,84 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,64 (m, 1H),
3,84 (s, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,6 - 2,0 (m, 14H),

1,45 (s, 9H) ppm.

(22c) Postup přípravy trans-[1-terc-butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridyl-ethinylcyclohexan]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval cis-[1-terc-butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyclohexan] (v množství 0,35 gramu, což je 0,85 mmolu) a 2-brompyridin (0,80 mililitru, což je 8,5 mmolu) v piperidinu (2,5 mililitru), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,0039 gramu, 4 %), jodid měďný (0,010 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 0,5 hodiny v tmavém prostředí. Potom byla přidána voda a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 25 : 75, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridyl-ethinylcyclohexan] ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,30 gramu (72 %).

Teplota tání : 69 - 70 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

8,57 (d, J=4Hz, 1H), 7,66 (dt, J=8,4 Hz, 1H),
7,42 (d, J=8 Hz, 1H). 7,26 (br, 1H), 7,17 (d, J=2,2 Hz, 1H),
7,09 (dd, J=8,5, 22 Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,5 Hz, 1H),
4,82 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,2 (m, 2H),

1,8 - 2,1 (m, 12H), 1,6 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm.

(22d) Postup přípravy trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-aminu].

Podle tohoto provedení byl k roztoku, který obsahoval trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyclohexan] (v množství 0,30 gramu, což je 0,61 mmolu) v dichlormethanu (5 mililitrů) při teplotě 0 °C a pod atmosférou argonu přidána trifluoroctová kyselina (0,60 mililitru, což je 7,89 mmolu). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 6 hodin, načež byla ochlazena na teplotu 0 °C, zpracována hydrogenuhličitanem sodným, tento podíl byl potom zředěn vodou a extrahován třikrát dichlormethanem, usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu v poměru 0,7 : 7 : 93, a tímto shora popsaným způsobem byl připraven požadovaný trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(pyrid-2-yl-ethynyl)cyklohexyl-1-amin] ve formě velmi viskózního oleje. Výtěžek : 0,19 gramu (82 %).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ :

8,59 (d, J=4Hz, 1H), 7,63 (dt, J=7,8, 4Hz, 1H),
7,41 (d, J=7,8Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22 (m, 2H),
6,81 (d, J=8,5Hz, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H),
3,4 (br s, 1H), 2,31 (m, 4H), 1,8 - 2,0 (m, 10H),
1,6 (m, 2H) ppm.

Analýza pro C₂₅H₃₀N₂O₂ · 0.5H₂O)

vypočteno : 75,16 % C 7,82 % H 7,01 % N

nalezeno : 75,42 % C 7,77 % H 6,91 % N.

P ř í k l a d 23

Postup přípravy trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy-fenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-formamid].

Podle tohoto provedení byl k přípravku obsahujícímu anhydrid kyseliny octové (v množství 0,035 mililitru, což je 0,38 mmolu) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu přidán roztok obsahující trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxy-fenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-amin] (v množství 0,096 gramu, což je 0,24 mmolu) v tetrahydrofuranu (1,5 mililitru). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, načež byla zředěna dichlormethanem a tento podíl byl promyt hydrogenuhličitanem sodným a vodou a potom byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, při které jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 5 : 95, a tímto shora popsáním způsobem byl připraven požadovaný trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-formamid] (který obsahoval stopové množství acetamidu) ve formě bílé pěnové látky.

Výtěžek : 0,08 gramu (79 %).

Teplota tání : 75 - 76 °C.

Analýza pro $C_{26}H_{30}N_2O_3 \cdot 0,375 H_2O$

vypočteno : 73,43 % C 7,26 % H 6,59 % N

nalezeno : 73,46 % C 7,29 % H 6,25 % N.

P ř í k l a d 24

Postup přípravy trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]-

cyklohexyl-1-amin]u, cyklohexylsulfamátová sůl.

(24a) Postup přípravy 2-brom-5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofenu.

Podle tohoto provedení byl 2-brom-5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 48 - 49 °C.

(24b) Postup přípravy trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethiny]lcyklohexan]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyklohexan] (v množství 0,30 gramu, což je 0,73 mmolu) a 2-brom-5-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofen v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,0033 gramu, 4 %), jodid měďný (0,008 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 1 hodiny. Potom byla přidána voda a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 2 : 8,

načež následovala trituration ze směsi dichlormethanu a hexanů, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethiny]lcyklohexan] ve formě bílé pěnové látky (výtěžek 0,38 gramu) obsahující přibližně 40 % 1,4-bis-{{t-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl-r-1-cyklohexyl-1-amin]-4-yl}buta-1,3-diyln, zjištěný metodou ^1H NMR.

(24c) Postup přípravy trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)-thien-2-ylethiny]cyklohexyl-1-aminu],
cyklohexylsulfamátová sůl.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)-thien-2-ylethiny]lcyklohexan] (v množství 0,38 gramu, obsahující 40 % dimeru) v dichlormethanu (10 mililitrů) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu zpracováván kyselinou trifluorooctovou (0,50 mililitru, což je 6,5 mmolu) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Získaný roztok byl potom zpracován hydrogenuhlíčanem sodným při teplotě 0 °C, načež byl tento podíl zředěn vodou, extrahován třikrát směsí obsahující metanol a dichlormethan v poměru 10 : 90, načež byl tento produkt usušen (uhlíčanem draselným) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu v poměru 0,5 : 5 : 95, čímž byla získána požadovaná sloučenina, trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]-

oxadiazol-2-yl)-thien-2-ylethynyl]cyklohexyl-1-amin] ve formě sklovité pevné látky (výtěžek 0,18 gramu, 59 %). Tato látka byla potom rozpuštěna v acetonu (0,5 mililitru) a přidána do roztoku kyseliny cyklohexylsulfamové (0,066 gramu, což je 0,37 mmolu) v acetonu (0,5 mililitru). Sůl byla izolována a oddělen byl rovněž volný amin. Druhým chromatografickým zpracováním, při kterém bylo použito stejného rozpouštědlového systému, byl získán volný amin (výtěžek 0,048 gramu), který byl potom zpracován kyselinou cyklohexylsulfamovou (0,018 gramu, 0,10 mmolu) v acetonu (1 mililitr). Po přidání etheru (20 mililitrů) byla vzniklá sraženina odfiltrována a tímto způsobem byl získán požadovaný produkt, trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)-thien-2-ylethynyl]cyklohexyl-1-amin], cyklohexylsulfamátová sůl ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,043 gramu (18 %).

Teplota tání : 134 - 135 °C.

Analýza pro $C_{33}H_{44}N_4O_6S_2 \cdot 0,5 H_2O$

vypočteno : 59,52 % C 6,81 % H 8,41 % N

nalezeno : 59,37 % C 6,71 % H 8,46 % N.

P ř í k l a d 25

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-aminu].

(25a) Postup přípravy cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan]u.

Podle tohoto postupu byl použit roztok, který obsahoval 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexan-1-on (0,82 gramu, což je 2,63 mmolu), acetát

amonný (2,03 gramu, což je 26 mmolů), kyanoborohydrid sodný (v množství 0,17 gramu, což je 2,63 mmolu) a určitý podíl molekulového síta 4Å v methanolu (10 mililitrů), přičemž tento roztok byl promícháván pod atmosférou argonu při teplotě místnosti po dobu 3 dní. Potom bylo přidáno několik krystalků methylované, načež byl přidáván nasycený roztok chlorovodíku v methanolu až do dosažení hodnoty pH přibližně 3. Tato reakční směs byla potom zalkalizována hydroxidem sodným (10 %), potom byla extrahována směsí methanolu a dichlormethanu v poměru 10 : 90, načež byla usušena (uhličitanem draselným) a odpařena, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl připraven surový trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexyl-1-amin] ve formě žlutého oleje (výtěžek 0,88 gramu, což je 100 %). Roztok tohoto meziprojektu v dichlormethanu (15 mililitrů) byl potom zpracován di-terc.butyliduhličitanu (použito 0,63 gramu, což je 2,89 mmolu), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 5 hodin a potom byla odpařena. Získaný produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 15 : 85, a tímto způsobem byl připraven požadovaný trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynylcyklohexan] ve formě bílé pěnové látky.

Výtěžek : 0,57 gramu (53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :

7,11 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H), 7,04 (dd, $J=8,5, 2,2\text{Hz}$, 1H),
6,82 (d, $J=8,5\text{Hz}$, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,6 (m, 0,2H),
4,5 (m, 0,8H), 4,0 (m, 0,2H), 3,84 (s, 0,6H),
3,83 (s, 2,4H), 2,43 (s, 0,8H), 2,36 (s, 0,2H),
1,6 - 2,1 (m, 16H), 1,46 (s, 9H) ppm.

(25b) Postup přípravy cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(pyrid)-2-yl-ethinylcyklohexanu].

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyklohexan] (v množství 0,45 gramu, což je 1,09 mmolu) a 2-brom-pyridin (1,0 mililitr, což je 11 mmolů) v piperidinu (3 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,050 gramu, 4 %), jodid mědný (0,012 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 0,5 hodiny. Potom byla přidána voda a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 2 : 8, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethinylcyklohexan] ve formě žluté pěnové látky.

Výtěžek : 0,41 gramu (78 %),

Produkt obsahoval přibližně 35 % trans isomeru, zjištěno metodou ^1H NMR :

Teplota tání : 40 - 43 °C.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :

8,4 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,1 (m, 3H),
6,85 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,6 (m, 0,65H), 3,85 (s, 1H),
3,84 (s, 2H), 3,55 (m, 0,65H), 1,5 - 2,2 (m, 16H),
1,45 (s, 9H) ppm.

(25c) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-aminu].

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexan] (v množství 0,41 gramu, což je 0,84 mmolu) v dichlormethanu (10 mililitrů) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu zpracováván kyselinou trifluoroctovou (0,65 mililitru, což je 8,4 mmolu) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 20 hodin při teplotě místnosti, načež byla ochlazená na teplotu 0 °C a tento podíl byl potom zpracován hydrogenuhličitanem sodným při teplotě 0 °C, načež byl tento podíl zředěn vodou, extrahován dvakrát směsí obsahující methanol a dichlormethan v poměru 10 : 90, načež byl tento produkt usušen (uhličitanem draselným) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu v poměru 0,5 : 5 : 95, načež následovala trituration z etheru a tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-amin] ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,23 gramu (69 %).

Tento produkt obsahoval přibližně 20 % trans-isomeru :

Teplota tání : 78 - 80 °C.

Analýza pro $C_{25}H_{30}N_2O_2$:

vypočteno :	66,06 % C	6,65 % H	6,16 % N
nalezeno :	65,73 % C	6,96 % H	5,98 % N.

P ř í k l a d 26

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-

4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-formamid]u.

Podle tohoto provedení byl k přípravku obsahujícímu anhydrid kyseliny octové (v množství 0,057 mililitru, což je 0,64 mmolu) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu přidán roztok obsahující cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-amin] (v množství 0,16 gramu, což je 0,40 mmolu) v tetrahydrofuranu (1,5 mililitru). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 3 hodin při teplotě místnosti, načež byla zředěna dichlormethanem a tento podíl byl promyt hydrogenuhličitanem sodným a vodou a potom byl tento podíl usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, při které jako elučního činidla bylo použito směsi methanolu a dichlormethanu v poměru 5 : 95, a tímto shora popsáním způsobem byl připraven požadovaný produkt, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-pyridylethynyl)cyklohexyl-1-formamid] (který obsahoval stopové množství acetamidu), ve formě bílé pěnové látky.

Výtěžek : 0,08 gramu (79 %).

Teplota tání : 80 - 81 °C.

Analýza pro $C_{26}H_{30}N_2O_3 \cdot 0,375 H_2O$

vypočteno : 73,43 % C 7,26 % H 6,59 % N

nalezeno : 73,46 % C 7,29 % H 6,25 % N.

P ř í k l a d 29

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexyl-1-aminu], cyklohexylsulfamátová sůl.

(29a) Postup přípravy 2-brom-5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofenu.

Podle tohoto provedení byl 2-brom-5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofen připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 48 - 49 °C.

(29b) Postup přípravy cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexanu].

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethynyl-cyklohexyl-1-amin] (v množství 0,21 gramu, což je 0,52 mmolu) a 2-brom-5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thiofen (použito 0,13 gramu, což je 0,52 mmolu) v triethylaminu (5 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (paladium v nulovém mocenství) (v množství 0,024 gramu, 4 %), jodid měďný (0,006 gramu, 6 %) a malé množství krystalků trifenylfosfinu, přičemž tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě pohybující se v rozmezí od 80 °C do 85 °C po dobu 1 hodiny. Potom byl přidán chlorid amonný a tato reakční směs byla extrahována třikrát dichlormethanem, načež byl získaný podíl produktu usušen (síranem hořečnatým) a odpařen. Získaný zbytek byl dvakrát přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito v prvním případě směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 2 : 8 a potom směsi acetonu a hexanů v poměru 2 : 8, a tímto způsobem byla připravena požadovaná titulní sloučenina, cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-

[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexan] ve formě bílé pěnové látky.

Výtěžek : 0,20 gramu (69 %).

Tento produkt obsahoval přibližně 20 % dimeru jako znečišťující složky, což bylo zjištěno metodou ^1H NMR :

Teplota tání : 60 - 68 °C.

(29c) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexyl-1-amin]u, cyklohexylsulfamátová sůl.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující cis-[1-terc.butoxykarbonylamino-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexan] (v množství 0,21 gramu, obsahující 20 % dimeru) v dichlormethanu (5 mililitrů) při teplotě 0 °C pod atmosférou argonu zpracováván kyselinou trifluoroctovou (0,28 mililitru, což je 3,6 mmolu) a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Tento roztok byl potom zpracován hydrogenuhlíčanem sodným při teplotě 0 °C, načež byl tento podíl zředěn vodou, extrahován třikrát směsí obsahující methanol a dichlormethan v poměru 10 : 90, načež byl tento produkt usušen (uhlíčanem draselným) a odpařen. Získaný zbytek byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi hydroxidu amonného, methanolu a dichlormethanu v poměru 0,3 : 3 : 97, a tímto shora uvedeným postupem byl získán cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexyl-1-amin ve formě bezbarvé sklovité látky (výtěžek 0,11 gramu, což je 0,24 mmolu neboli 69 %). Tento meziprodukt byl potom

rozpuštěn v acetonu (0,5 mililitru) a potom byl přidán do roztoku obsahujícího cyklohexylsulfamovou kyselinu (0,045 gramu, což je 0,24 mmolu) v acetonu (1 mililitr). Po přidavku etheru byla vzniklá sraženina zfiltrována a tímto způsobem byla získána cyklohexylsulfamátová sůl cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-2-yl)thien-2-ylethynyl]cyklohexyl-1-amin]u ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,14 gramu (58 %).

Teplota tání : 152 - 154 °C,

Analýza pro $C_{33}H_{44}N_4O_6S_2$:

vypočteno :	60,34 % C	6,75 % H	8,53 % N
nalezeno :	60,01 % C	6,63 % H	8,32 % N.

P ř í k l a d 30

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyphenyl)-4-(2-[3-(3-methyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)fenyl]ethynyl)-cyklohexan-1-ol]u.

(30a) Postup přípravy 5-(3-jodfenyl)-3-methyl[1,2,4]-oxadiazolu.

Podle tohoto provedení byl 5-(3-jodfenyl)-3-methyl[1,2,4]oxadiazol připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 102 - 103 °C.

(30b) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(3-methyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-fenyl]ethynyl]cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinyl-cyklohexan-1-ol] (v množství 0,11 gramu, což je 0,35 mmolu) a 5-(3-jodfenyl)-3-methyl-[1,2,4]oxadiazol (použito 0,15 gramu, což je 0,52 mmolu) v triethylaminu (4 mililitry), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (v množství 0,017 gramu, což je 0,015 mmolu), jodid měďný (0,004 gramu, což je 0,021 mmolu) a malé množství krystalků trifenylfosfinu. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 70 °C po dobu 1,5 hodiny, přičemž tato reakční směs byla potom zpracována přidavkem vodného roztoku chloridu amonného, načež bylo použité rozpouštědlo odstraněno. Tato reakční směs byla potom extrahována třikrát methylenchloridem, přičemž organická fáze byla promyta vodou, potom usušena (síranem sodným) a odpařena. Získaný zbytek byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 45 : 55 a produkt byl krystalován z ethyletheru, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný titulní produkt, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(3-methyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)fenyl]ethinyl)cyklohexan-1-ol] ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,144 gramu (87 %).

Teplota tání : 71,5 - 73,5 °C.

Analýza pro $C_{29}H_{32}N_2O_4$:

vypočteno :	73,71 % C	6,83 % H	5,93 % N
nalezeno :	73,60 % C	6,91 % H	5,76 % N.

P ř í k l a d 31

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenyl]ethinyl)-cyclohexan-1-ol]u.

(31a) Postup přípravy 2-(3-jodfenyl)-5-methyl[1,3,4]-oxadiazolu.

Podle tohoto provedení byl 2-(3-jodfenyl)-5-methyl[1,3,4]-oxadiazol připraven běžným standardním chemickým postupem, odborníkům pracujícím v daném oboru běžně známým, přičemž tento produkt byl připraven ve formě bílé pevné látky.

Teplota tání : 112 - 113,5 °C.

(31b) Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenyl]-ethinyl)cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto provedení bylo k roztoku, který obsahoval trans-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-ethinylcyklohexan-1-ol] (v množství 0,125 gramu, což je 0,40 mmolu) a 2-(3-jodfenyl)-5-methyl-[1,3,4]oxadiazol (použito 0,171 gramu, což je 0,60 mmolu) v triethylaminu (7 mililitrů), pod atmosférou argonu přidáno tetrakis(trifenylfosfin)paladium (v množství 0,020 gramu, což je 0,017 mmolu), jodid měďný (0,0042 gramu, což je 0,022 mmolu) a malé množství krystalků trifenylfosfinu. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 75 °C po dobu 1,75 hodiny, přičemž tato reakční směs byla potom zpracována přidavkem vodného roztoku chloridu amonného, načež bylo použité rozpouštědlo odstraněno. Tato reakční směs byla potom extrahována třikrát methylenchloridem, přičemž organická fáze byla promyta vodou, potom usušena (síranem sodným) a odpařena. Získaný zbytek byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi 40 % až 50 %-ního roztoku ethylacetátu v methylenchloridu,

načež byl produkt krystalován z ethyletheru a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný titulní produkt, cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-methyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenyl]ethinyl)cyklohexan-1-ol] ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,119 gramu (63 %).

Teplota tání : 117,5 - 119 °C.

Analýza pro $C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot 1/8 H_2O$:

vypočteno :	73,36 % C	6,85 % H	5,90 % N
nalezeno :	73,25 % C	6,94 % H	5,75 % N.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :

8,12 (s, 1H), 7,98 (d-d, J=1,4Hz; J=7,9Hz, 1H),
7,60 (d-d, J=1,3Hz, J=7,8Hz, 1H),
7,46 (t, J=7,8Hz, 1H), 7,19 (d, J=2,2, 1H),
7,10 (d-d, J=2,1Hz, J=8,5Hz, 1H), 6,85 (d, J=8,5Hz, 1H),
4,81 (p, J=4,3Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (m, 1H),
2,63 (s, 3H), 2,2 - 1,8 (m, 14H), 1,7 - 1,5 (m, 7H s H_2O).

P ř í k l a d 32

Postup přípravy cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenyl]ethinyl)-cyklohexan-1-ol]u.

Podle tohoto postupu byl použit roztok, který obsahoval 4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenyl]ethinyl)cyklohexin-1-on (v množství 0,084 gramu, což je 0,18 mmolu, připravený postupem podle souvisící patentové přihlášky P50283, podané ve stejný datum jako předmětný vynález) v 1,2-dimethoxyethanu (3 mililitry), ke kterému bylo pod atmosférou argonu přidáván po kapkách roztok borohydridu sodného (0,015 gramu, což je 0,40 mmolu) v 1,2-dimethoxyethanu (5 mililitrů). Po 2 hodinách

promíchávání při teplotě místnosti byla takto získaná reakční směs zpracována přidavkem vodného roztoku chloridu amonného. Použité rozpouštědlo bylo potom odstraněno a zbytek byl extrahován do methylenchloridu, načež byl tento podíl promyt vodou, usušen (za pomoci síranu sodného) a odpařen. Získaný produkt byl přečištěn mžikovou chromatografickou metodou, přičemž jako elučního činidla bylo použito 35 %-ního roztoku ethylacetátu v hexanech, a potom následovala krystalizace z ethyletheru, přičemž tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenyl]ethynyl)cyclohexan-1-ol] ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,050 gramu (58 %).

Teplota tání : 101 - 103 °C.

Analýza pro $C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot 1/5H_2O$:

vypočteno :	73,15 % C	6,86 % H	5,88 % N
nalezeno :	73,11 % C	6,85 % H	5,85 % N.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ :

8,18 (s, 1H), 8,00 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,8$ Hz, 1H),
7,43 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,2$, 1H),
7,10 (d-d, $J=2,1$ Hz, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H),
4,82 (p, $J=4,3$ Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,72 (m, 1H),
2,67 (s, 3H), 2,2 - 1,8 (m, 13H), 1,7 - 1,5 (m, 6H s H_2O).

Další sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno připravit podobným způsobem, přičemž se pouze nahradí výchozí látky uvedené v tomto příkladu jinými vhodnými výchozími látkami a meziprodukty. Tímto způsobem je možno například připravit následující sloučeniny :

cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(5-trifluormethyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenyl]ethynyl)-cyclohexan-1-ol],

cis-[4-(3-cyklopropyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(3-trifluormethyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)fenyl]ethynyl)-cyklohexan-1-ol],
cis-[4-(3-cyklopropyloxy-4-methoxyfenyl)-4-[2-[3-(5-trifluormethyl[1,3,4]oxadiazol-2-yl)fenyl]ethynyl)-cyclohexan-1-ol], a
cis-[4-(3-cyklopropyloxy-4-methoxyphenyl)-4-[2-[3-(5-trifluormethyl[1,3,4]thiadiazol-2-yl)fenyl]ethynyl)-cyclohexan-1-ol].

Testy na použitelnost sloučenin podle vynálezu

P ř í k l a d A

Inhibiční účinek sloučenin obecného vzorce I a II na tvorbu TNF *in vitro* lidskými monocyty.

Inhibiční účinek sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I na tvorbu TNF *in vitro* lidskými monocyty byla stanovena testem podle protokolu v EPO publikované přihlášce vynálezu 0 411 754 A2, ze 6.února 1991 (autor Badger a kol.), a v mezinárodní zveřejněné patentové přihlášce WO 90/15534 ze 27.prosince 1990 (autor Hanna).

P ř í k l a d B

V případě sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I bylo ke stanovené endotoxického šoku použito dvou modelů sloužících k určení TNF aktivity *in vivo*. Popis těchto modelů je uveden v EPO publikované přihlášce vynálezu 0 411 754 A2, ze 6.února 1991 (autor Badger a kol.), a v mezinárodní zveřejněné patentové přihlášce WO 90/15534 ze 27.prosince 1990 (autor Hanna).

V případě sloučeniny podle příkladu 1, viz výše, byla prokázána pozitivní *in vivo* odezva při snižování hladiny TNF v séru vyvolaná injekcí endotoxinu.

P ř í k l a d C

Izolování PDE izozymů.

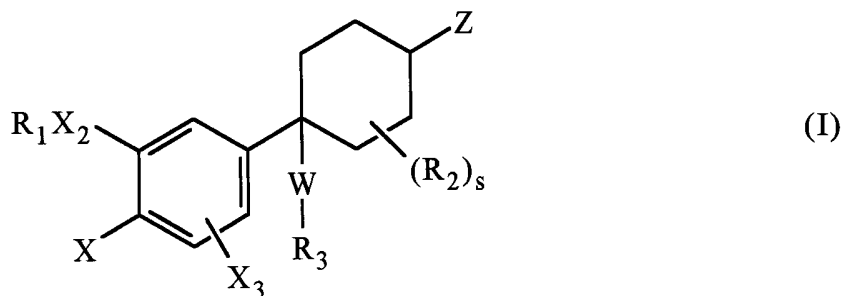
Fosfodiesterázový inhibiční účinek a selektivitu sloučenin výše uvedeného obecného vzorce I je možno určit za použití skupiny pěti odlišných PDE izozymů. Jednotlivé tkáně použité jako zdroje těchto rozdílných izozymů byly následující :

- (1) PDE Ib aorta vepře,
 - (2) PDE Ic, srdce morčete,
 - (3) PDE III, srdce morčete,
 - (4) PDE IV, lidský monocyt, a
 - (5) PDE V, (rovněž označovaný "Ia"), canine trachealis,
- PDE Ia, Ib, Ic a III byly částečně vyčištěny za použití běžných standardních chromatografických metod [viz. *Torphy a Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37:206-214, 1990*]. PDE IV byl vyčištěn na kinetickou homogenitu postupným použitím aniontové výměny, po které následovala heparin-Sepharosová chromatografie [viz. *Torphy a kol., J. Biol. Chem. 267:1798-1804, 1992*].

Fosfodiesterázová aktivita byla testována za použití protokolu popsaného v publikaci *Torphy a Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37:206-214*. V případě sloučenin podle výše uvedených příkladů obecného vzorce I a II byly prokázány pozitivní hodnoty IC₅₀ v nanomolárním až μM rozsahu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I :



ve které znamená :

R_1 skupinu $-(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$, skupinu $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4R_5)_m R_6$, skupinu $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$ nebo skupinu $-(CR_4R_5)_r R_6$, ve kterých alkylové části mohou být nesubstituované nebo substituované jedním nebo více atomy halogenů,

m je 0 až 2,

n je 0 až 4,

r je 0 až 6,

R_4 a R_5 představují nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 2 atomy uhlíku,

R_6 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, arylovou skupinu, halogenem substituovanou arylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, halogenem substituovanou aryloxyalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, indanylovou skupinu, indenylovou skupinu, polycykloalkylovou skupinu obsahující 7 až 11 atomů uhlíku, tetrahydrofuranylovou skupinu, furanylovou skupinu, tetrahydropyranylovou skupinu, pyranylovou skupinu, tetrahydrothienylovou skupinu,

thienylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu thiopyranylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu obsahující 4 až 6 atomů uhlíku obsahující jednu nebo dvě nenasycené vazby, přičemž uvedená cykloalkylová část nebo heterocyklická část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 methylovými skupinami, jednou ethylovou skupinou nebo hydroxylovou skupinou,

s tou podmínkou, že :

(a) v případě, že R_6 znamená hydroxylovou skupinu, potom \underline{m} je 2, nebo

(b) v případě, že R_6 znamená hydroxylovou skupinu, potom \underline{r} je 2 až 6, nebo

(c) v případě, že R_6 znamená 2-tetrahydropyranylovou skupinu, 2-tetrahydrothiopyranylovou skupinu, 2-tetrahydrofuranylovou skupinu nebo 2-tetrahydrothienylovou skupinu, potom \underline{m} je 1 nebo 2, nebo

(d) v případě, že R_6 znamená 2-tetrahydropyranylovou skupinu, 2-tetrahydrothiopyranylovou skupinu, 2-tetrahydrofuranylovou skupinu nebo 2-tetrahydrothienylovou skupinu, potom \underline{r} je 1 až 6,

(e) v případě, že \underline{n} je 1 a \underline{m} je 0, potom R_6 má jiný význam než atom vodíku ve skupině $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$,

X znamená skupinu YR_2 , atom fluoru, skupinu NR_4R_5 nebo formylaminovou skupinu,

Y je kyslík nebo skupina $S(O)_{\underline{m}'}$,

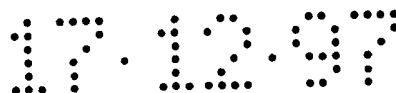
\underline{m}' je 0, 1 nebo 2,

X_2 znamená atom kyslíku nebo skupinu NR_8 ,

X_3 znamená atom vodíku nebo X,

X_4 znamená atom vodíku, R_9 , OR_8 , CN, $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ nebo NR_8R_8 ,

R_2 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující $-CH_3$ nebo $-CH_2CH_3$, které jsou případně substituované jedním nebo více



atomy halogenů,

s je 0 až 4,

W znamená alkylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo alkylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku,

R_3 znamená skupina $COOR_{14}$, $C(O)NR_4R_{14}$ nebo R_7 ,

Z znamená skupinu OR_{14} , OR_{15} , SR_{14} , $S(O)_m \cdot R_7$,

$S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}R_{14}$, $NR_{14}C(O)R_9$, $NR_{10}C(Y')R_{14}$,

$NR_{10}C(O)OR_7$, $NR_{10}C(Y')NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2NR_{10}R_{14}$,

$NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2R_7$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)NR_{10}R_{14}$,

$NR_{10}C(NCN)SR_9$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)SR_9$, $NR_{10}C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$,

$NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{14}$ nebo $NR_{10}C(O)C(O)OR_{14}$,

Y' znamená atom kyslíku nebo síry,

R_7 znamená skupinu $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde uvedená R_{12} část nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku jsou nesubstituované nebo substituované jednou nebo vícekrát methylovou skupinou nebo ethylovou skupinou nesubstituovanou nebo substituovanou 1 až 3 atomy fluoru, $-F$, $-Br$, $-Cl$,

$-NO_2$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$, $-O(CH_2)_qR_8$,

$-CN$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)R_9$,

$-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$,

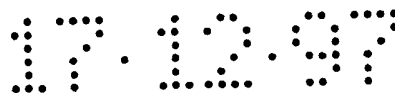
$-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$,

$-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$,

$-S(O)_m \cdot R_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ nebo R_{13} ,

q je 0, 1 nebo 2,

R_{12} znamená skupinu R_{13} , cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, (2-, 3- nebo 4-pyridyl)ovou skupinu, pyrimidylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, (1- nebo 2-imidazolyl)ovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, furanylovou skupinu, (2- nebo 3-thienyl)ovou skupinu, chinolinylovou skupinu, naftylovou



skupinu nebo fenylovou skupinu,

R_8 je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku a skupinu R_9 ,

R_9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je případně substituovaná jedním až třemi atomy fluoru,

R_{10} znamená skupinu OR_8 nebo R_{11} ,

R_{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním až třemi atomy fluoru,

nebo v případě, že R_{10} a R_{11} tvoří skupinu $NR_{10}R_{11}$, potom mohou představovat společně s atomem dusíku pětičlenný až sedmičlenný kruh tvořený atomy uhlíku nebo atomy uhlíku a jedním nebo více dalšími heteroatomy vybranými ze souboru zahrnujícího kyslík, dusík a síru,

R_{13} znamená oxazolidinylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, thiazolidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu nebo thiadiazolylovou skupinu, přičemž každý z uvedených heterocyklických kruhů je připojen před atom uhlíku a každý může být nesubstituován nebo substituován jednou nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 2 atomy uhlíku nesubstituovanými nebo substituovanými na methylová částí 1 až 3 atomy fluoru,

R_{14} znamená atom vodíku nebo skupinu R_7 ,

nebo v případě, kdy R_8 a R_{14} znamenají NR_8R_{14} , potom mohou společně s atomem dusíku tvořit pětičlenný až sedmičlenný kruh tvořený atomy uhlíku nebo atomy uhlíku a jedním nebo více dalšími heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru,

s tou podmínkou, že :

(f) R_7 neznamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním až třemi atomy fluoru, nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R_1 znamená $-CH_2$ -cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, 3-hydroxycyklopentylovou skupinu, methylovou skupinu nebo skupinu CF_2H ; X znamená skupinu YR_2 ; Y znamená atom kyslíku; X_2 znamená atom kyslíku; X_3 znamená atom vodíku, a R_2 znamená skupinu CF_2 nebo methylovou skupinu, W znamená acetylenovou skupinu nebo 1,3-butadiynylovou skupinu, a R_3 znamená skupinu $C(O)OR_{14}$ nebo R_7 .

3. Sloučenina, kterou je :

cis-[4-[(2-aminopyrimidin-5-yl)ethynyl]-4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)cyklohexan-1-ol], nebo

cis-[4-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-4-(2-[3-(5-methyl[1,2,4]oxadiazol-3-yl)fenyl]ethynyl)cyklohexan-1-ol].

4. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelnou nosičovou látku.

5. Způsob léčení astma, vyznačující se tím, že se savci, u kterého se vyskytne potřeba tohoto léčení, podává sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 samotná nebo ve směsi s farmaceuticky přijatelným excipientem.

Zastupuje :

Dr. Pavel Zelený