

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 62034 B1

6(51) A 61 K 31/38 C 07 D 413/04
A 61 K 31/41 C 07 D 277/24
A 61 K 31/435 C 07 D 213/38
A 61 K 31/505 C 07 D 213/40
C 07 D 271/06 C 07 D 271/10
C 07 D 285/12 C 07 C 49/753
C 07 D 333/38 C 07 C 43/253
C 07 D 213/30

(21) Регистров № 101716
(22) Заявено на 01.07.97
(24) Начало на действие
на патента от: 21.12.95

Приоритетни данни

(31) 363506 (32) 23.12.94 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.98
(45) Отпечатано на 30.04.99
(46) Публикувано в бюлетин № 1
на 29.01.99
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
PHILADELPHIA, PA (US)

(72) Изобретател(и):
Siegfried B. Christensen IV, Philadelphia, PA
Joseph M. Karpinski
M. Dominic Ryan, Pottstown, PA
Paul E. Bender, Cherry Hill, NJ (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US95/16711, 21.12.95

(87) № и дата на PCT публикация:
WO96/19988, 04.07.96

(54) 4,4-(ДИЗАМЕСТЕНИ)ЦИКЛОХЕКСАН-1-ОЛОВИ МОНОМЕРИ И СРОДНИ СЪЕДИ-
НЕНИЯ

(57) Изобретението се отнася до нови 4,4-(дизаместени)-циклохексан-1-олови мономери и сродни съединения, до фармацевтични състави, които ги съдържат, и до използването им за лечение на алергични и възпалителни заболявания и инхибиране продуцирането на фактор на туморна некроза (TNF).

9 претенции

BG 62034 B1

4,4-(ДИЗАМЕСТЕНИ)ЦИКЛОХЕКСАН-1-ОЛОВИ МОНОМЕРИ И СРОДНИ СЪЕДИНЕНИЯ

Област на изобретението

Изобретението се отнася до нови 4,4-(дизаместени) циклохексан-1-олови мономерни и сродни съединения, до фармацевтични състави, съдържащи тези съединения и до използването им за лечение на алергични и възпалителни заболявания и за инхибиране продуцирането на фактор на туморна некроза (TNF).

Предшествуващо състояние на техниката

Бронхиалната астма е комплексно многофакторно заболяване, което се характеризира с обратимо стесняване на дихателния път и хиперактивност на дихателния път към външни дразнители.

Намирането на нови лечебни средства за астма е затруднено от факта, че много медиатори са отговорни за развитието на болестта. Така, изглежда невъзможно, че елиминирането на влиянието на един медиатор може да има значителен ефект върху всичките три компонента на хроничната астма. Алтернативно на „медиаторния подход“ е регулирането на активността на клетките, отговорни за патофизиологията на болестта.

Един такъв начин е повишаването на нивата на cAMP (циклически аденозин 3',5'-монофосфат). За циклическия AMP е доказано, че е вторият посредник, медиращ биологичните отговори към различни хормони, невромедиатори и лекарства;

[Krebs Endocrinology Proceedings от 4-тия Международен конгрес на Excerpta Medica, 17-29, 1973]. Когато съответният агонист се свърже към рецептори на специфична клетъчна повърхност, се активира аденилатциклаза, която превръща Mg^{+2} -АТР в сАМР с повишена скорост.

Цикличен АМР променя активността на повечето, но не на всички, клетки, които влияят върху патофизиологията на нетипична (алергична) астма. Ето защо, повишаването на сАМР би довело до положителни ефекти, включително: 1) релаксация на гладкия мускул на дихателния път; 2) инхибиране на освобождаването на мастноклетъчния медиатор; 3) потискане на неутрофилната дегрануация; 4) инхибиране на базофилната дегрануация и 5) инхибиране на моноцитната и макрофагна активация. Оттук, съединения, които активират аденилатциклаза или инхибират фосфодиестераза, следва да са ефективни при потискане на нежелано активиране на гладкия мускул на дихателния път и на различни възпалителни клетки. Основният клетъчен механизъм за инактивирането на сАМР е хидролиза на 3'-фосфодиестер, свързан чрез едно или повече семейства изозими, които се споменават тук като циклични нуклеотидни фосфодиестерази (PDEs).

Сега е доказано, че отделен цикличен нуклеотиден фосфодиестеразен (PDE) изозим, PDE IV, е отговорен за разрушаването на сАМР в гладкия мускул на дихателния път и възпалителните клетки. [Torhy, „Фосфодиестеразни изозими: Потенциални възможности за нови антиастматични средства „ в New Drugs for Asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd., 1989]. Изследване показва, че инхибирането на този ензим не само, че води до релаксация на гладкия мускул на дихателния път, но също потиска дегрануация на мастни клетки, базофи-

ли и неутрофили, като същевременно инхибира активацията на моноцити и неутрофили. Освен това, положителните ефекти на PDE IV инхибиторите значително се усилват когато се повиши аденилатциклазната активност на клетки-мишени с помощта на подходящи хормони или автокоиди, така както става в случаите *in vivo*. По този начин, PDE инхибиторите следва да бъдат ефективни в астматичен бял дроб, където нивата на простагландин E_2 и на простациклин (активатори на аденилатциклаза) са повишени. Такива съединения предлагат уникален подход към фармакотерапията на бронхиалната астма и притежават значителни терапевтични предимства в сравнение с продаваните понастоящем средства.

Съединенията, съгласно изобретението, инхибират, също, продуцирането на фактор на туморна некроза (TNF), серумен гликопротеин. Излишно или нерегулирано продуциране на TNF влияе върху медирането или изострянето на голям брой заболявания, включително ревматоиден артрит, ревматоиден спондилит, остеоартрит, подагрозен артрит и др. артритни състояния; сепсис, септичен шок, ендотоксичен шок, грам-отрицателен сепсис, токсичен шоков синдром, респираторен дистрес-синдром у възрастни, церебрална малария, хронично белодробно възпалително заболяване, силикоза, белодробна саркоидоза, костна резорбция, реперфузно увреждане, реакция на приемника при трансплантация, отхвърляне на алотрансплантант, треска и миалгии, причинени от инфекция, като инфлуенца, вторична кахексия, свързана с инфлуенца или злокачествено развитие на болестта, вторична кахексия, свързана със синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН), СПИН, СПИН-свързан комплекс (ARC), келоидно образуване, образуване на тъканен ръбец, болест на Крон, улцерозен колит

или пироза, както и много автоимунни заболявания, като множествена склероза, автоимунни диабети и системна червена вълчанка.

СПИН-ът се причинява от заразяване (инфекция) на Т-лимфоцити с вирус на човешка имунна недостатъчност (HIV). Идентифицирани са най-малко три типа или щама HIV, а именно, HIV-1, HIV-2 и HIV-3. Като следствие от HIV-инфекция, медираният от Т-клетки имунитет се нарушава и заразените индивиди показват остри, предизвикани от условно-патогенни микроорганизми, инфекции и/или нетипични неоплазми. Достъпът на HIV в Т-лимфоцита изисква активиране на Т-лимфоцита. Вируси като HIV-1 или HIV-2 заразяват Т-лимфоцити след Т-клетъчно активиране и такава вирусна протеинова експресия и/или репликация се медира или поддържа от Т-клетъчно активиране. След като веднъж активираният Т-лимфоцит е заразен с HIV, този Т-лимфоцит трябва да продължи да се поддържа в активирано състояние, за да позволи HIV генна експресия и/или HIV репликация.

Цитокини, по-специално TNF, са свързани с активирането на Т-клетъчно-медирана HIV протеинова експресия и/или вирусна репликация посредством ролята им в поддържане на лимфоцитното активиране. Следователно, намесата в цитокиновата активност, например, чрез инхибиране на продуцирането на цитокин и особено на TNF, у заразения с HIV индивид допринася за ограничаване поддържането на Т-клетъчната активация и по този начин се редуцира прогресирането на HIV заразата върху предварително незасегнати клетки, което води до забавяне или елиминиране на развитието на имунна дисфункция, причинено от заразата с HIV. Моноцити, макрофаги и сродни с тях клетки, такива като Купферови клетки в черния

дроб и глиални клетки, също са свързани с поддържане на заразата с HIV. Тези клетки, подобно на Т-клетки, са мишени за вирусна репликация и степента на вирусна репликация зависи от активираното състояние на клетките. [Виж, Rosenberg et al., Имунопатогенезисът на HIV-инфекция, „Advances in Immunology“, т. 57, 1989]. За монокини, като TNF, е доказано, че активират HIV-репликация в моноцити и/или макрофаги. [Виж, Poli et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 87: 782-784, 1990], поради което инхибиране на получаването или активирането на монокини допринася за ограничаване прогресивното развитие на HIV, както бе казано по-горе и за Т-клетките.

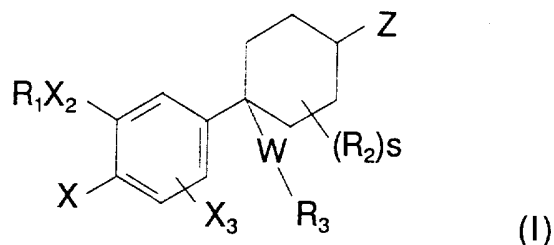
TNF е свързан, също, с действието на вируса при други вирусни инфекции, такива като цитомегаловирус (CMV), грипен вирус, аденовирус и херпесен вирус по причини, подобни, на изложените по-горе.

TNF е свързан, също и с гъбични и дрождеви инфекции. По-специално, за *Candida Albicans* е доказано, че индуцира продуцирането на TNF in vitro в човешки моноцити и естествени клетки-убийци. [Виж, Riipi et al., „Infection and Immunity“, 58(9): 2750-54, 1990; виж, също Wasan et al., „Antimicrobial Agents and Chemotherapy“, 35(10): 2046-48, 1991; и Luke et al., „Journal of Infectious Diseases“, 162: 211-214, 1990].

Възможността за контролиране неблагоприятните ефекти от TNF се дължи на използването на съединенията, които инхибират TNF у нуждаещи се от това бозайници. Но, остава необходимостта от съединения, които са полезни за лечение на TNF-медиирани болестни състояния и тази необходимост се изостря или се дължи на излишното и/или нерегулирано продуциране на TNF.

Същност на изобретението

Съединения с формула (I)



В КОЯТО:

R_1 е $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$, или $-(CR_4R_5)_rR_6$, където алкиловите остатъци са незаместени или заместени с един или повече халогенни атома;

m има стойности от 0 до 2;

n има стойности от 0 до 4;

r има стойности от 0 до 6;

R_4 и R_5 означават поотделно водород или C_{1-2} алкил;

R_6 е водород, метил, хидроксид, арил, арил, заместен с халоген, арилокси C_{1-3} алкил, арилокси C_{1-3} алкил, заместен с халоген, инданил, инденил, C_{7-11} полициклоалкил, тетрахидрофуранил, фуранил, тетрахидропиранил, пиранил, тетрахидро-тиенил, тиенил, тетрахидротииопиранил, тииопиранил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{4-6} циклоалкил, съдържащ една или две ненаситени връзки, като циклоалкиловият или хетероцикленият остатък е незаместен или заместен с от 1 до 3 метилови групи, една етилова група, или една хидроксилна група;

при условие, че:

a) когато R_6 е хидроксилна група, тогава m е 2; или

b) когато R_6 е хидроксилна група, тогава r е от 2 до 6; или

с) когато R_6 е 2-тетрахидропиранил, 2-тетрахидротиопи-
ранил, 2-тетрахидрофуранил или 2-тетрахидротиенил,
тогава m е 1 или 2; или

d) когато R_6 е 2-тетрахидропиранил, 2-тетрахидротиопи-
ранил, 2-тетрахидрофуранил или 2-тетрахидротиенил,
тогава r е от 1 до 6;

e) когато n е 1 и m е 0, тогава R_6 не означава водород в
групата $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$;

X е YR_2 , флуор, NR_4R_5 или формиламин;

Y е O или $S(O)_{m'}$;

m' е 0, 1 или 2;

X_2 е O или NR_8 ;

X_3 е водород или X ;

X_4 е H , R_9 , OR_8 , CN , $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ или
 NR_8R_8 ;

R_2 е избран независимо от групите $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$,
евентуално заместени с един или повече халогенни атома;

s е от 0 до 4;

W е алкил с от 2 до 6 въглеродни атома, алкенил с от 2 до
6 въглеродни атома или алкинил с от 2 до 6 въглеродни атома;

R_3 е $COOR_{14}$, $C(O)NR_4R_{14}$ или R_7 ;

Z е OR_{14} , OR_{15} , SR_{14} , $S(O)_{m'}R_7$, $S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}R_{14}$, $NR_{14}-$
 $C(O)R_9$, $NR_{10}C(Y')R_{14}$, $NR_{10}C(O)OR_7$, $NR_{10}C(Y')NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2-$
 $NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2R_7$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)NR_{10}R_{14}$,
 $NR_{10}C(NCN)SR_9$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)SR_9$, $NR_{10}C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}-$
 $C(O)C(O)NR_{10}R_{14}$ или $NR_{10}C(O)C(O)OR_{14}$;

Y' е O или S ;

R_7 е $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ или C_{1-6} алкил; където R_{12} или C_{1-6} алки-
ловата група са незаместени или заместени един или повече
пъти с метилова или етилова група, които също са незаместени

или заместени с от 1 до 3 флуорни атома; $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-NO_2$, $NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$, $-O(CH_2)_qR_8$, $-CN$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)R_9$, $-NR_{10}C(O)-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ или R_{13} ;

q е 0, 1 или 2;

R_{12} е R_{13} , C_3 - C_7 циклоалкил или незаместена или заместена арилова или хетероарилова група, избрана от групите: (2-, 3- или 4-пиридил), пиримидил, пиразолил, (1- или 2-имидазолил), пиролил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, фуранил, (2- или 3-тиенил), хинолинил, нафтил и фенил;

R_8 е избран поотделно от водород или R_9 ;

R_9 е C_{1-4} алкил, евентуално заместен с един до три флуорни атома;

R_{10} е OR_8 или R_{11} ;

R_{11} е водород или C_{1-4} алкил, който е незаместен или заместен с от 1 до 3 флуорни атома; или когато R_{10} и R_{11} са в групата $NR_{10}R_{11}$, те заедно с азота могат да образуват 5- до 7-членен пръстен, включващ само въглерод или въглерод и един или повече допълнителни хетероатоми, избрани от O, N или S;

R_{13} е незаместена или заместена хетероарилна група, избрана от оксазолидинил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, имидазолидинил, тиазолидинил, изоксазолил, оксадиазолил и тиадиазолил и когато R_{13} е заместител при R_{12} или R_{13} , пръстените са свързани чрез въглероден атом и всеки втори R_{13} пръстен може да бъде незаместен или заместен с една или повече C_{1-2} алкилни групи,

които са незаместени или метилната група е заместена с от 1 до 3 флуорни атома;

R_{14} е водород или R_7 ; или когато R_8 и R_{14} са включени в групата NR_8R_{14} те могат заедно с азота да образуват 5- до 7-членен пръстен, съдържащ само въглерод или въглерод и един или повече допълнителни хетероатоми, избрани от O, N, или S;

R_{15} е $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_8R_{14}$, $S(O)_qNR_8R_{14}$ или $S(O)_qR_7$, където q е 0, 1 или 2;

при условие, че:

f) R_7 е различен от C_{1-4} алкил, който е незаместен или заместен с от 1 до 3 флуорни атома; или техни фармацевтично приемливи соли.

Изобретението се отнася и до фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула (I) и фармацевтично приемлив носител или разредител.

Изобретението се отнася и до метод за медиране или инхибиране на ензимната активност (или каталитичната активност) на PDE IV у бозайници, включително хора, който метод включва прилагане към нуждаещия се от това бозайник на ефективно количество от съединение с формула (I), както е показано по-долу.

Изобретението осигурява и метод за лечение на алергични и възпалителни заболявания чрез прилагане към нуждаещия се от лечение бозайник, включително хора, на ефективно количество от съединение с формула (I).

Обект на изобретението е и метод за лечение на астма, който включва прилагане към нуждаещия се от лечение бозайник, включително хора, на ефективно количество от съединение с формула (I).

Изобретението се отнася и до метод за инхибиране продуцирането на TNF у бозайници, включително хора, чрез прилагане към нуждаещия се от това бозайник на ефективно TNF-инхибиращо количество от съединение с формула (I). Този метод може да се използва за профилактика или за предотвратяване на някои болестни състояния, медириани от TNF.

Изобретението се отнася и до метод за лечение на хора, поразени от вирус на човешка имунна недостатъчност (HIV), чрез прилагане към такива хора на ефективно TNF-инхибиращо количество от съединение с формула (I).

Съединения с формула (I) са полезни и за лечение на допълнителни вирусни инфекции, когато тези вируси са чувствителни към повишено регулиране с TNF или ще предизвикат продуциране на TNF *in vivo*.

Освен това, съединения с формула (I) са полезни и за лечение на гъбични и дрождеви инфекции, когато дрождите и гъбите са чувствителни към повишено регулиране с TNF или ще предизвикат продуциране на TNF *in vivo*.

Подробно описание на изобретението

Изобретението се отнася и до метод за медиране или инхибиране на ензимната активност (или каталитичната активност) на PDE IV у нуждаещи се от това бозайници и за инхибиране продуцирането на TNF у нуждаещи се от това бозайници, чрез прилагане към бозайниците на ефективно количество от съединение с формула (I).

Инхибитори на фосфодиестераза IV са подходящи за лечение на различни алергични и възпалителни заболявания, като: астма, хронични бронхити, фамилни дерматити, уртикария, алергични ринити, алергични конюнктивити, пролетни ко-

нюткивити, еозинофилен гранулом, псориазис, ревматоидни артрити, септичен шок, улцерозен колит, болест на Крон, реперфузно увреждане на миокарда и мозъка, хроничен гломерулонефрит, ендотоксичен шок и респираторен дистрес-синдром при възрастни. Освен това, инхибитори на PDE IV са полезни и при лечение на незахарен диабет и на смущения в централната нервна система, като депресия и мултиинфарктна деменция.

Вирусите, които се имат пред вид тук за лечение, са тези, които образуват TNF в резултат на инфекция или тези, които са чувствителни към инхибиране, например чрез понижена репликация, директно или косвено, с помощта на TNF-инхибитори с формула (I). Такива вируси са, но не се ограничават до тях: HIV-1, HIV-2 и HIV-3, цитомегаловирус (CMV), инфлуенца, аденовирус и вируси от групата на Herpes, като *Herpes zoster* и *Herpes simplex*, но не само тези.

По-специално, изобретението се отнася до метод за лечение на бозайници, поразени от HIV, чрез прилагане към бозайниците на ефективно TNF-инхибиращо количество от съединение с формула (I).

Съединенията, съгласно изобретението, могат да се използват и за ветеринарно лечение на животни, които се нуждаят от инхибиране на продуцирането на TNF. Болестите, при животните, медиирани от TNF, които се имат пред вид за лечение, както терапевтично, така и профилактично, включват болестните състояния, изброени по-горе, но по-специално вирусните инфекции. Примери за такива вируси са: вирус на котешка имунна недостатъчност (FIV) или друга ретровирусна инфекция, като вирус на инфекциозна анемия по конете, артритен вирус по козите и други.

Съединенията, съгласно изобретението, са полезни и за лечение на дрождеви и гъбични инфекции, когато дрождите и гъбите са чувствителни към повишено регулиране с TNF или ще предизвикат образуване на TNF *in vivo*. С предпочитание се лекуват такива болестни състояния като гъбичен менингит. Освен това, съединенията с формула (I) могат да се прилагат заедно с други лекарства, по избор, за системни дрождеви и гъбични инфекции. Такива лекарства за гъбични инфекции включват: (без да се ограничават до тях) клас съединения, наречени полимиксини, като Polymycin B; клас съединения, наречени имидазоли, като клотримазол, еконазол, миконазол и кетоконазол; клас съединения, наречени триазоли, като флуконазол и итраназол; и клас съединения, наречени амфотерицини, по-специално Amphotericin B и липозомен Amphotericin B.

Съединенията с формула (I) могат да се използват и за инхибиране и/или намаляване на токсичността на противогъбични, антибактериални или антивирусни средства, като се прилага ефективно количество от съединение с формула (I) към нуждаещия се от такова лечение бозайник. За предпочитане, съединение с формула (I) се прилага за инхибиране или намаляване токсичността на амфотерицините и по-специално на Amphotericin B.

Термините „C₁₋₃алкил“, „C₁₋₄алкил“, „C₁₋₆алкил“ или „алкил“, както са използвани тук, включват радикали с права и разклонена верига и с от 1 до 10 въглеродни атома, освен ако дължината на веригата не е изрично ограничена, като метил, етил, н.-пропил, изопропил, н.-бутил, вт.-бутил, изобутил, трет.-бутил и други подобни.

Терминът „алкенил“ означава радикал, както с права, така и с разклонена верига и с от 1 до 6 въглеродни атома, ако

дължината на веригата не е изрично ограничена, като винил, 1-пропенил, 2-пропенил или 3-метил-2-пропенил.

Терминът „циклоалкил“ или „циклоалкилалкил“ означава групи с от 3 до 7 въглеродни атома, като циклопропил, циклопропилметил, циклопентил или циклохексил.

Терминът „арил“ или „аралкил“, ако не е казано друго, означава ароматен пръстен или пръстенна система с от 6 до 10 въглеродни атома, като фенил, бензил, фенетил или нафтил. Алкилната част включва както права, така и разклонена верига с от 1 до 4 въглеродни атома. „Хетероарил“ означава ароматна пръстенна система, съдържаща един или повече хетероатома.

„Хало“ означава халогени, като хлоро, бром или йодо.

„Инхибиране продуцирането на IL-1“ или „инхибиране продуцирането на TNF“ означава:

а) понижаване на повишените *in vivo* нива на IL-1 или TNF, съответно, у човека до нормалните нива или под нормалните нива чрез инхибиране на освобождаването *in vivo* на IL-1 от всички клетки, включително от моноцити или макрофаги (без да се ограничава до тях);

б) понижаване, на транслационното или на транскрипционното ниво, на повишени *in vivo* нива на IL-1 или TNF, съответно, у човека до нормални нива или под нормални нива; или

с) понижаване, чрез инхибиране на директния синтез, на нивата на IL-1 или TNF след транслация.

Изразът „TNF- медирано заболяване или болестни състояния“ означава всяка болест или всички болестни състояния, в които TNF играе някаква роля, или чрез продуциране на самия TNF или чрез причиняване освобождаването на друг цитокин от TNF, като например IL-1 или IL-6. Болестно състояние, при което IL-1, например е основен компонент и чието проду-

циране или действие се усилва или секретира в отговор на TNF, следва да се счита като болестно състояние, медирано от TNF. Доколкото TNF- β (познат още като лимфотоксин) има близка структурна хомология с TNF- α (познат още като кахектин) и тъй като всеки от тях индуцира подобни биологични отговори и се свързва с един и същ клетъчен рецептор и TNF- α , и TNF- β се инхибират от съединенията, съгласно изобретението, поради което тук те се споменават общо като „TNF“, ако изрично не е казано друго. С предпочитание се инхибира TNF- α .

„Цитокин“ означава всеки секреторен полипептид, който влияе върху функциите на клетки и е молекула, която модулира взаимодействието между клетки в имунния, възпалителния или хемопсетичния отговори. Цитокин включва, без да се ограничава до избршените, монокини и лимфокини, без значение от кои клетки са продуцирани.

Цитокинът, инхибиран съгласно изобретението, предназначен за лечение на заразени с HIV хора, трябва да бъде цитокин, който участва в (а) инициирането и/или поддържането на Т-клетъчната активация, и/или активирана Т-клетъчно медирана HIV-генна експресия, и/или репликация, и/или (б) всеки проблем, свързан с цитокин-медирано заболяване, като кахексия или мускулна дегенерация. За предпочитане, неговият цитокин е TNF- α .

Всички съединения с формула (I) могат да се използват в метода за инхибиране продуцирането на TNF, за предпочитане чрез макрофаги, моноцити или макрофаги и моноцити, у бозайници, включително хора, които се нуждаят от това. Всички съединения с формула (I) могат да се използват в метода за инхибиране или медиране на ензимната или

каталитична активност на PDE IV и за лечение на болестни състояния, медиирани от PDE IV.

Фармацевтично приемливите соли на съединенията, когато е възможно получаването им, са също обект на изобретението. Това са соли, които са приемливи с оглед приложението им за фармацевтични цели. Оттук се разбира, че солта запазва биологичната активност на изходното съединение и няма да оказва неблагоприятни или вредни ефекти при прилагането ѝ за лечение на болести.

Предпочитани съединения са следните:

Когато R_1 е алкил, заместен с един или повече халогенни атома, като последните са за предпочитане флуорен и хлорен. Особено предпочитан е C_{1-4} алкил, заместен с един или повече флуорни атома. Предпочитаната дължина на хало-заместената алкилна верига е един или два въглеродни атома, като най-предпочитани са остатъците $-CF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ и $-CH_2CHF_2$. Предпочитани значения за заместителя R_1 в съединенията с формула (I) са: CH_2 -циклопропил, CH_2 - C_{5-6} циклоалкил, C_{4-6} циклоалкил, незаместен или заместен с OH C_{7-11} полициклоалкил, (3- или 4-циклопентил), фенил, тетраhydroфуран-3-ил, бензил или C_{1-2} алкил, незаместен или заместен с 1 или повече флуорни атома, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$, и $-(CH_2)_{2-4}OH$.

Когато R_1 съдържа групата (CR_4R_5) , R_4 и R_5 означават поотделно водород или алкил. Това позволява разклоняване на отделните метиленови единици като $(CR_4R_5)_n$ или $(CR_4R_5)_m$; всяка повтаряща се метиленова единица е независима от другата, например, $(CR_4R_5)_n$, където n е 2 може да бъде, например, $-CH_2-CH(-CH_3)-$. Отделните водородни атоми на повтарящата се метиленова единица или разклонената въглеродородна верига

могат да бъдат незаместени или заместени с флуорен атом, независимо един от друг, за да се получат, например, предпочитаните значения за R_1 , както са изброени по-горе.

Когато R_1 е C_{7-11} полициклоалкил, примери за това значение са бицикло[2.2.1]-хептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил, трицикло[5.2.1.0^{2,6}]децил, като този и др. такива допълнителни примери са описани в WO 87/06576, публикуван на 05 ноември 1987 г, на Saccamano и др.

W означава, за предпочитане, алкил, алкенил или алкинил с от 3 до 5 въглеродни атома и когато той е алкенил или алкинил, тогава има една или две двойни или тройни връзки. Най-предпочитаното значение за W е етинил или 1,3-бутадиинил.

Z е, за предпочитане, OR_{14} , OR_{15} , SR_{14} , $S(O)_m \cdot R_7$, $S(O_2)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}R_{14}$, $NR_{14}C(O)R_9$, $NR_{10}C(O)R_{14}$, $NR_{10}C(O)OR_7$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(O)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2R_7$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)SR_9$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)SR_9$, $NR_{10}C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{14}$, или $NR_{10}C(O)C(O)OR_{14}$.

Предпочитани X групи във формула (I) са тези, когато X означава YR_2 и Y е кислород. Предпочитаната X_2 група във формула (I) е тази, която означава кислород. Предпочитана X_3 група във формула (I) е тази, която означава водород. Предпочитани R_2 групи, когато е възможно, са тези, които означават C_{1-2} алкил, незаместен или заместен с един или повече халогенни атома. Последните са за предпочитане флуорен и хлорен и най-вече флуорен. Особено предпочитани R_2 групи са тези, които означават метил или алкили, заместени с флуорен атом и по-точно C_{1-2} алкил, като например, $-CF_3$,

$-\text{CHF}_2$, или $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$. Най-предпочитани са групите $-\text{CHF}_2$ и $-\text{CH}_3$.

Предпочитани значения за R_7 са незаместен или заместен $-(\text{CH}_2)_{0.2}$ (2-, 3- или 4-пиридил), $(\text{CH}_2)_{1.2}$ (2-имидазолил), $(\text{CH}_2)_2$ (4-морфолинил), $(\text{CH}_2)_2$ (4-пиперазинил), $(\text{CH}_2)_{1.2}$ (2-тиенил), $(\text{CH}_2)_{1.2}$ (4-тиазолил), незаместен или заместен пиримидинил и заместен или незаместен $(\text{CH}_2)_{0.2}$ фенил.

Предпочитаните пръстени, които образуват R_{10} и R_{11} в групата $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ заедно с азота, към който са присъединени, са 5- до 7-членни пръстени, съдържащи въглерод или въглерод и най-малко един хетероатом, избран от O, N или S. Тук се включват (без да се ограничават до изброените) 1-имидазолил, 2-(R_8)-1-имидазолил, 1-пиразолил, 3-(R_8)-1-пиразолил, 1-пиразолил, 1-триазолил, 2-триазолил, 5-(R_8)-1-триазолил, 5-(R_8)-2-триазолил, 5-(R_8)-1-тетразолил, 5-(R_8)-2-тетразолил, 1-тетразолил, 2-тетразолил, морфолинил, пиперазинил, 4-(R_8)-1-пиперазинил или пиролил.

Предпочитаните пръстени, които образуват R_{10} и R_{14} в групата $-\text{NR}_{10}\text{R}_{14}$ заедно с азота, към който са присъединени, са 5- до 7-членни пръстени, съдържащи въглерод или въглерод и най-малко един хетероатом, избран от O, N или S. Тук се включват (без да се ограничават до изброените) 1-имидазолил, 1-пиразолил, 1-триазолил, 2-триазолил, 1-тетразолил, 2-тетразолил, морфолинил, пиперазинил и пиролил. Съответните пръстени могат да бъдат допълнително заместени, когато е възможно, при азота или въглерода със заместителя R_7 , както е дадено за формула (I). Примери за заместен въглерод са: (без да се ограничават до изброените) 2-(R_7)-1-имидазолил, 4-(R_7)-1-имидазолил, 5-(R_7)-1-имидазолил, 3-(R_7)-1-пиразолил, 4-(R_7)-1-пиразолил, 5-(R_7)-1-пиразолил, 4-(R_7)-2-триазолил, 5-(R_7)-2-триазолил,

4-(R_7)-1-триазолил, 5-(R_7)-1-триазолил, 5-(R_7)-1-тетразолил и 5-(R_7)-2-тетразолил. Примери за заместен азот с R_7 са: (без да се ограничават до изброените) 1-(R_7)-2-тет-разолил, 2-(R_7)-1-тетразолил, 4-(R_7)-1-пиперазинил. Когато е възможно, пръстенът може да бъде заместен един или повече пъти с R_7 .

Предпочитани значения за групата $-NR_{10}R_{14}$, когато в нея се включва хетероцикличен пръстен, са 5-(R_{14})-1-тетразолил, 2-(R_{14})-1-имидазолил, 5-(R_{14})-2-тетразолил, 4-(R_{14})-1-пиперазинил или 4-(R_{14})-1-пиперазинил.

Предпочитаните значения за R_{13} , когато е пръстен, са: (2-4- или 5-имидазолил), (3-, 4- или 5-пиразолил), (4- или 5-триазолил[1,2,3]), (3- или 5-триазолил[1,2,4]), (5-тетразолил), (2-, 4- или 5-оксазолил), (3-, 4- или 5-изоксазолил), (3- или 5-оксадиазолил[1,2,4]), (2-оксадиазолил[1,3,4]), (2-тиадиазолил-[1,3,4]), (2-, 4- или 5-тиазолил), (2, 4- или 5-оксазолидинил), (2-, 4- или 5-тиазолидинил) или (2-, 4- или 5-имидазолидинил).

Когато групата R_7 е незаместена или заместена с хетероцикличен пръстен, такъв като имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, или тиазолил, хетероцикличният пръстен може, също, да беде незаместен или заместен с R_8 при наличния азотен или въглероден атом, като например, 1-(R_8)-2-имидазолил, 1-(R_8)-4-имидазолил, 1-(R_8)-5-имидазолил, 1-(R_8)-3-пиразолил, 1-(R_8)-4-пиразолил, 1-(R_8)-5-пиразолил, 1-(R_8)-4-триазолил или 1-(R_8)-5-триазолил. Когато е възможно, пръстенът може да бъде заместен един или няколко пъти с R_8 .

Предпочитани са тези съединения с формула (I), в които R_1 е $-CH_2$ -циклопропил, $-CH_2-C_{5-6}$ циклоалкил, $-C_{4-6}$ циклоалкил, незаместен или заместен с OH, тетраhydroфуран-3-ил, (3- или 4-циклопентенил), бензил или C_{1-2} алкил, незаместен или заместен с един или повече флуорни атома и $-(CH_2)_{2-4}OH$; R_2 е метил

или алкил, заместен с флуор, W е етинил или 1,3-бутадиинил; R_3 е R_7 , като R_7 е незаместен или заместен арилов или хетеро-арилов пръстен, X е YR_2 и Z е OR_{14} , OR_{15} , $NR_{10}R_{14}$, или $NR_{14}C(O)R_9$.

Най-предпочитани са тези съединения, в които R_1 е $-CH_2$ -циклопропил, циклопентил, 3-хидроксициклопентил, метил или CF_2H ; X е YR_2 ; Y е кислород; X_2 е кислород; X_3 е водород; и R_2 е CF_2H или метил, W е етинил или 1,3-бутадиинил и R_3 е заместен или незаместен пиримидинилов пръстен.

Разбираемо е, че някои от съединенията с формула (I) могат да съществуват както в рацемична, така и в оптично активни форми; някои могат да съществуват и в различни диастереомерни форми, които притежават различни физични и биологични свойства. Всички тези съединения се включват в обхвата на изобретението.

Фармацевтично приемливи соли се получават по стандартен начин. Основното съединение, разтворено в подходящ разтворител, се обработва с излишък от органична или неорганична киселина, когато се получават присъединителни с киселина соли на основа или с излишък от органична или неорганична основа, когато молекулата съдържа, например, $COOH$ -групата.

Фармацевтичните състави, съгласно изобретението, съдържат фармацевтичен носител или разредител и известно количество от съединение с формула (I). Съединението може да присъства в количество, което предизвиква физиологична реакция или в по-малко количество, така че потребителят ще се нуждае от приемане на две или повече единични дози от състава, за да се постигне необходимото лечение. Съставите могат да се приготвят като твърди, течни или газообразни фор-

ми. Или, една от тези три форми може да се превърне в друга по време на прилагането, като например, когато твърдо вещество се прилага с помощта на аерозолно средство, или когато течност се прилага като спрей или аерозол.

Характерът на състава и на фармацевтичния носител или разредител, разбира се, ще зависят от предвидения начин на прилагане, като например, парентерално, локално, орално или чрез инхалация.

Когато се прилага локално, фармацевтичният състав ще бъде под формата на крем, мазило, масло за разтриване, лосион, пасти, аерозоли и капки, подходящи за прилагане към кожата, в очите, в ушите или в носа.

Когато се прилагат парентерално, фармацевтичните състави ще бъдат под формата на стерилна инжекционна течност, като ампули или водна, или неводна течна суспензия.

Предназначените за орално прилагане фармацевтични състави ще бъдат под формата на таблетки, капсули, прахове, пелети, хапчета за смукане, сиропи, течности или емулсии.

Когато фармацевтичният състав се прилага под формата на разтвор или суспензия, примери за подходящи фармацевтични носители или разредители са: за водни системи, вода; за неводни системи, етанол, глицерин, пропиленгликол, царевично масло, памучно масло, фъстъчено масло, сусамено масло, течни парафини и смеси от тях с вода; за твърди системи, лактоза, каолин и манитол; и за аерозолни системи, дихлородифлуорометан, хлоротрифлуороетан и сгъстен въглероден диоксид. Освен това, съставите могат да съдържат заедно с фармацевтичния носител или разредител и други ingredienti, като стабилизатори, антиокислителни, консерванти, мазилни вещества, суспендиращи агенти, коректори на вискозитета и други

подобни, при условие, че допълнителните ingredienti нямат вредно влияние при лечебното действие на съставите.

Описаните фармацевтични препарати се приготвят като се използват традиционните методи на фармацевтичната химия, които са подходящи за получаване на желания краен продукт.

В тези състави, количеството на носителя или разре- дителя варира, но за предпочитане представлява основната част от суспензията или разтвора на активния ingredient. Когато разредителят е твърдо вещество, той може да присъс- тва в състава в по-малко, равно или по-голямо количество от това на активния ingredient.

Обикновено, съединението с формула (I) се прилага към субекта в състав, съдържащ нетоксично количество, достатъч- но да осигури инхибиране на симптомите на болест, в която левкотриени са фактор. Формите, предназначени за локално прилагане, съдържат от около 0.01 до 5.0 тегл.% активен ингре- диент и се прилагат по необходимост като превантивно или лечебно средство към засегнатата област. Когато се приема орално или се поглъща по друг начин, или се прилага инжек- ционно, дозата от състава се избира в границите от 50 mg до 1000 mg активен ingredient за всеки прием. За удобство, се прилагат равни дози от 1 до 5 пъти дневно, като дневната доза е в границите от около 50 mg до около 1000 mg.

Не се очакват неприемливи токсикологични ефекти при прилагане на съединенията, съгласно изобретението.

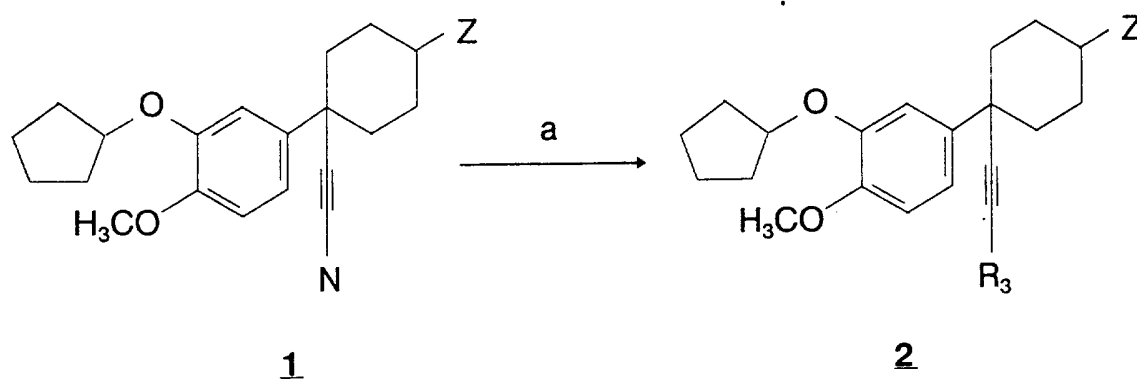
МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕ

Реакционни схеми с текстово описание

Съединения с формула (I) могат да се получат по описаните тук методи, които включват взаимодействие на кра-

ен ацетилен, в който Z означава Z, както е определено за формула (I) или група, която може да се превърне в Z, каквото е съединение 1 от схема 1, с подходящ халид, R_3X , където R_3 означава R_3 , както е определено за формула (I) или група, която може да се превърне в R_3 , в присъствието на подходящ катализатор, като меден (I) халид и двувалентно или от нулева валентност паладиево съединение в присъствието на, например, трифенилфосфин, в подходящ разтворител, като амин, така както е в описания метод от Brandsma et al. (Syn. Comm., 1990, 20, 1889). Получава се съединение с формула 2 от схема 1. Съединенията с формула 1 от схема 1 могат да се получат по методи, аналогични на тези, описани в неразгледана заявка за патент US 07/862111, 07/968761 и PCT заявка N PCT/US93/02516, публикувана под номер WO93/19571.

СХЕМА 1

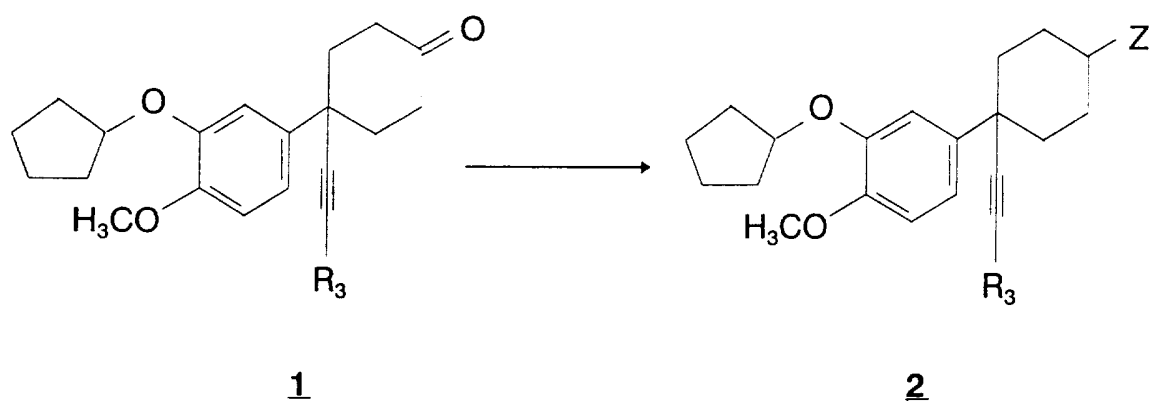


a) $Pd(PPh_3)_4$, PPh_3 , CuI , R_3X , пиперидин

Алтернативно, съединения с формула (I), в които Z и R_3 означават Z и R_3 , както са определени за формула (I) или група, която може да се превърне в Z или в R_3 , могат да се получат от съответните кетони, като например, съединение 1 от

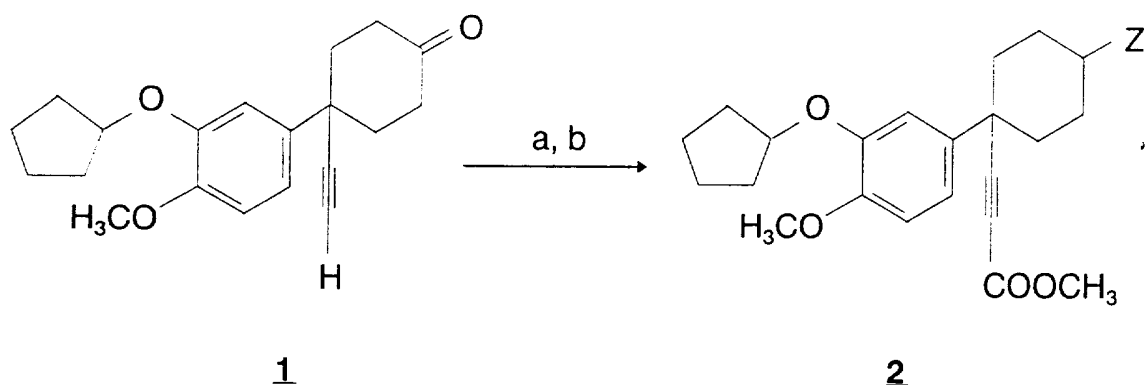
схема 2, като се използват методите за синтез, описани в PCT/US93/01990 и PCT/US93/02325, публикувана като WO93/19750.

СХЕМА 2



Алтернативно, може да се получи съединение с формула 2 от схема 3, като се прилага окислително карбонилиране на краен ацетилен, като например, съединение 1 от схема 3 с подходяща метална сол, като медна сол, с каталитично количество паладиева сол, в присъствието на подходяща основа за улавяне на киселината, като натриев ацетат, в подходящ алкохол, като метанол, като се работи по метода, описан от Tsuji et al. (Tet. Lett., 1980, 21, 849); тези съединения могат, след това, да се превърнат в други съединения с формула (I) чрез обработване на кетона, както е описано по-горе и чрез отделно обработване на карбоксилноестерния остатък, като се използват стандартни условия за трансестерифициране и амидиране. Синтезите на изходния кетон са описани в публикувана PCT заявка PCT/US93/02045 под N WO93/19748 или публикувана PCT заявка PCT/US93/19750 под N WO93/19750.

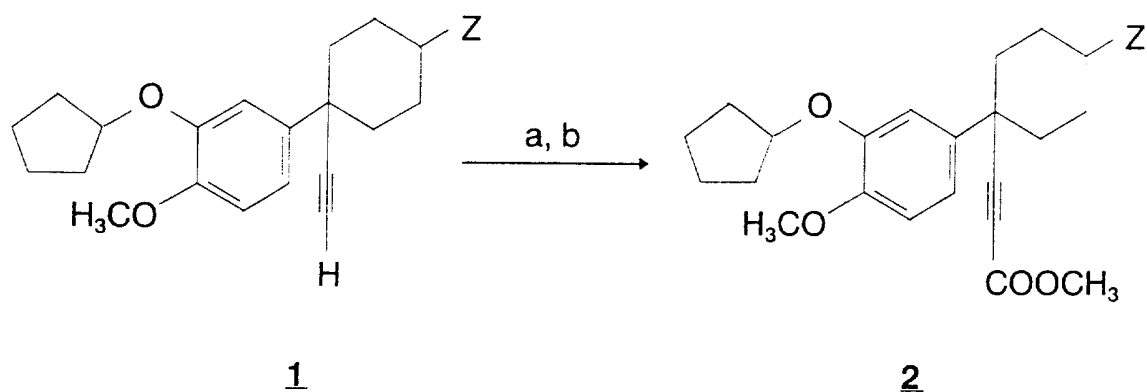
СХЕМА 3



a) PdCl_2 , CuCl_2 , NaO_2CCH_3 , CO , CH_3OH ; както в схема 2

По подобен начин, може да се получи съединение с формула 2 от схема 4, като се прилага окислително карбонилиране на краен ацетилен, като например, съединение 1 от схема 4, в което Z означава Z, както е определено за формула (I) или група, която може да се превърне в Z, като се използва подходяща метална сол, като медна сол, и каталитично количество паладиева сол, в присъствието на подходяща основа за улавяне на киселината, като натриев ацетат, в подходящ алкохол, като метанол и се работи по метода, описан от Tsuji et al. (Tet. Lett., 1980, 21, 849); тези съединения могат, след това, да се превърнат в други съединения с формула (I) чрез обработване на карбоксилноестерния остатък, като се използват стандартни условия за трансестерифициране и амидиране.

СХЕМА 4



a) PdCl_2 , CuCl_2 , NaO_2CCH_3 , CO , CH_3OH

Съединения, в които Z е група, различна от $-\text{OH}$, могат да се получат по известни методи и по-специално чрез въздействие върху $-\text{OH}$ групата. Такива методи са описани във висяща заявка за патент US 07/968753 и в PCT заявка N PCT/US93/02325, публикувана под номер WO93/19750.

Получаването на останалите съединения с формула (I) се осъществява по аналогични методи на тези описани по-горе и в примерите, които следват.

Разбираемо е, че някои съединения с формула (I) могат да съществуват в различни диастереомерни форми, притежаващи различни физични и биологични свойства; такива изомери могат да се разделят чрез стандартни хроматографски методи.

Следващите примери имат за цел да илюстрират описаното изобретение, без да го ограничават по какъвто и да е начин. Обхвата на защита се определя от претенциите.

ПРИМЕРНИ ИЗПЪЛНЕНИЯ**ПРИМЕР 1**

Получаване на цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридилетинил)циклохексан-1-ол]

1а) транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] и цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол]

Към разтвор на 4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-он (0.34 g, 1.1 mmol, получен както е описано в PCT заявка N PCT/US93/001990, публикувана под номер WO93/19748 или в PCT/US93/02325, публикувана като WO93/19750) в 1,2-диметоксиетан (5 ml) под атмосфера от аргон се прибавя натриев борохидрид (0.08 g, 2.2 mmol) и сместа се разбърква при стайна температура 30 минути. Прибавя се вода, сместа се екстрахира трикратно с дихлорметан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване чрез флаш хроматография, елуиране с 3:7 етилацетат:хексани, се получава транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (описан в американска патентна заявка, подадена и като PCT/US93/02516, публикувана под номер WO93/19751, като цис-[4-(3-циклопентил-окси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол]) във вид на восък.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.5$ 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).

При тази процедура се изолира, също и цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] като безцветно масло.

^1H -ЯМР (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) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридил-етинил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.15 g, 0.48 mmol) и 4-бромопиридин (0.75 g, 5 mmol) в пиперидин (2 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.022 g, 4%), меден(I) йодид (0.005 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 30 минути. Прибавя се амониев хлорид и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, екстрактът се суши над магнезиев сулфат и се изпарява. Пречистване с флаш хроматография, елуиране с 3:1 етилацетат:хексани, дава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(4-пиридилетинил)циклохексан-1-ол] във вид на бледожълто твърдо вещество, което след това се обработва с етер-хексани. Т.т. 183-184°C.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (br, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.14 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=8.5, 2\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 1.8-2.1 (m, 14H), 1.6 (m, 2H).

ПРИМЕР 2

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.14 g, 0.43 mmol) и 2-бромопиридин (0.40 ml, 4.3 mmol) в пиперидин (2 ml), под атмос-

фера от аргон, се прибавят тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.020 g, 4%), меден(I) йодид (0.005 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура 80-85°C в продължение на 30 минути. Прибавя се амониев хлорид и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, екстрактът се суши над магнезиев сулфат и се изпарява. Пречистване с флаш хроматография, елуиране със 75:25 етилацетат:хексани, дава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексан-1-ол] във вид на бяло твърдо вещество (0.14 g, 84%), т.т. 49-51°C.

Анализ за $C_{25}H_{29}NO_3 \cdot 0.5 H_2O$

Изчислено: C, 74.97; H, 7.55; N, 3.50;

Намерено: C, 74.90; H, 7.52; N, 3.33.

ПРИМЕР 3

Разделяне на (+/-)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-етинил-циклохексан-1-он

Съединението от пример 1b се разделя по описания начин, като се получават енантиомерни масла: BETX $R_t = 15.5$ min (енантиомер 1 = E1), 23.2 min (енантиомер 2 = E2) (Diacel Chiralpak AS®; 21.2 x 250 mm; хексан:изопропанол, 4:1; 10 ml/min; откриване с УВ при 295 nm).

ПРИМЕР 4

Получаване на (+/-) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-фенилетинилциклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 1b, (0.125 g, 0.4 mmol) и йодобензен (0.4 ml, 2.0 mmol) в пиперидин (6 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и

трифенилфосфин. Сместа се нагрива под обратен хладник 5 часа, след което се концентрира във вакуум. Остатъкът се разрежда с етилацетат (100 ml), промива се с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След флаш хроматография, елуиране с 2:1 хексани/етилацетат и обработване с етер/хексани се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.09 g, 58%), т.т. 90-91°C.

ПРИМЕР 5

Получаване на (+/-) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-карбометоксифенил)етинилциклохексан-1-он

5a) метил 3-йодобензоат

Метил 3-йодобензоатът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област, във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 40-41°C.

5b) (+/-) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-карбометоксифенил)етинилциклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 1b, (0.30 g, 0.96 mmol) и метил 3-йодобензоат (0.30 g, 1.15 mmol) в триетиламин (10 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива под обратен хладник 0.5 часа, след което се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 2:1 хексани/етилацетат, се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бледожълто масло (0.35 g, 80%).

Анализ за $C_{28}H_{30}O_5 \cdot 1.0 H_2O$

Изчислено: C, 72.39; H, 6.94;

Намерено: C, 72.47; H, 6.80.

ПРИМЕР 6

Получаване на (+/-) 3-(3-карбоксифенилетирил)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 5b в 5:5:2 тетраhydroфуран/метанол/вода (10 ml), под атмосфера от аргон, се прибавя натриев хидроксид (0.60 g, 1.5 mmol). Сместа се нагрява при 60°C в продължение на 2 часа, след което се концентрира във вакуум. Остатъкът се екстрахира от 3N HCl с етилацетат, промива се с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над безводен магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 98:2:0.3 хлороформ/метанол/оцетна киселина, се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 71-73°C.

ПРИМЕР 7

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он

7a) 1-йодо-3-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензен

1-йодо-3-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област, във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 86-89°C.

7b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.10 g, 0.32 mmol) и 1-йодо-3-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)бензен (0.10 g, 0.32 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмос-

фера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива под обратен хладник 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарива. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 1:1 хексани/етилацетат, се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.135 g, 87%), т.т. 97-99°C.

Енантиомерът се получава по подобен начин, като се излиза от съединението, получено в пример 3 (E2), във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 97-99°C.

ПРИМЕР 8

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он

8a) 1-йодо-3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)бензен

1-йодо-3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)бензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалистите в тази област, във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 104-105°C.

8b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3, (0.125 g, 0.4 mmol) и 1-йодо-3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-бензен (0.09 g, 0.32 mmol) в триетиламин (3 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до

стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 2:1 етилацетат/хексани, следвано от прекристализация от етилацетат/хексани, се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.11 g, 61%), т.т. 117-119°C.

Енантиомерът се получава по подобен начин, като се излиза от съединението, получено в пример 3 (E2), във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 117-119°C.

ПРИМЕР 9

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он
9a) 1-йодо-3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)бензен

1-йодо-3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)бензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 101.5-103°C.

8b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3, (0.125 g, 0.4 mmol) и 1-йодо-3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-бензен (0.09 g, 0.32 mmol) в триетиламин (3 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се про-

мива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 2:1 хексани/етилацетат, след което се обработва с хексани/етилацетат и се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 122-123°C.

Енантиомерът се получава по подобен начин, като се излиза от съединението, получено в пример 3 (E2), във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 122-123°C.

ПРИМЕР 10

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он
10a) 1-йодо-3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)бензен

1-йодо-3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)бензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалистта в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 86-87°C.

10b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенилетирил]циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3, (0.125 g, 0.4 mmol) и 1-йодо-3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-бензен (0.09 g, 0.32 mmol) в триетиламин (3 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства с флаш

хроматография, елуиране с 2:1 хексани/етилацетат, след което се обработва с хексани/етилацетат и се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на безцветни кристали, (0.12 g, 67%), т.т. 116-118°C.

Енантиомерът се получава по подобен начин, като се излиза от съединението, получено в пример 3 (E2), във вид на безцветни кристали, т.т. 116-118°C.

ПРИМЕР 11

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-цианофенилетирил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.125 g, 0.4 mmol) и 3-йодобензонитрил (Transworld, 0.09 g, 0.4 mmol) в триетиламин (3 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 2:1 хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на прозрачна жълта стъкловидна маса, (0.12 g, 73%). MS(EI) m/e 414 [M+H]⁺.

Енантиомерът се получава по подобен начин, като се излиза от съединението, получено в пример 3 (E2), във вид на прозрачна жълта стъкловидна маса.

ПРИМЕР 12

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-нитрофенилетинил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.2 g, 0.64 mmola) и 3-йодонитробензен (Aldrich, 0.16 g, 0.64 mmola) в триетиламин (4 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 3:1 хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на жълто твърдо вещество, (0.25 g, 90%). Т.т. 46-48°C.

Енантиомерът се получава по подобен начин, като се излиза от съединението, получено в пример 3 (E2) и е във вид на жълто твърдо вещество с т.т. 46-48°C.

ПРИМЕР 13

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(2-хидроксиетоксифенилетинил)циклохексан-1-он

13a) 2-хидроксиетокси-1-йодобензен

2-хидроксиетокси-1-йодобензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на безцветно масло.

¹H-ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.3 (t, J=7Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.74 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.13 (t, J=4.3 Hz, 2H), 3.99 (t, J=4.3 Hz, 2H), 2.2 (br s, 1H).

13b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(2-хидроксиетоксифенилетинил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.25 g, 0.8 mmol) и 2-хидроксиетокси-1-йодобензен (0.21 g, 0.8 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се разделя между вода и етилацетат. Органичната фаза се промива с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 1:1 хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество, (0.05 g, 14%). Т.т. 93-94°C.

ПРИМЕР 14

Получаване на 3-(3-ацетамидофенилетинил)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-он

14a) 3-ацетамидо-1-йодобензен

3-ацетамидо-1-йодобензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 117-118°C.

14b) 3-(3-ацетамидофенилетинил)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.2 g, 0.64 mmol) и 3-ацетамидо-1-йодобензен (0.17 g, 0.64 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура

80°C 0.30 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 1:1 хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на червеникавокафяво твърдо вещество, (0.17 g, 60%). Т.т. 58-60°C.

ПРИМЕР 15

Получаване на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-метансулфонамидофенилетинил)циклохексан-1-он

15a) 1-йодо-3-метансулфонамидобензен

1-йодо-3-метансулфонамидобензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на светлорозово твърдо вещество, т.т. 102-103°C.

15b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-метансулфонамидофенилетинил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.2 g, 0.64 mmol) и 1-йодо-3-метансулфонамидобензен (0.19 g, 0.64 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура 80°C 0.30 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 1:1 хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на червеникавокафяво твърдо вещество, (0.18 g, 58%). Т.т. 59-62°C.

ПРИМЕР 16

Получаване на 3-(3-аминофенилетинил)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-он

16a) 1-йодо-3-трифлуороацетамидобензен

1-йодо-3-трифлуороацетамидобензенът се получава по стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 120-121°C.

16b) 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-трифлуороацетамидофенилетинил)циклохексан-1-он

Към разтвор на съединението, получено в пример 3 (E1), (0.5 g, 1.6 mmol) и 1-йодо-3-трифлуороацетамидобензен (0.5 g, 1.6 mmol) в триетиламин (10 ml), под атмосфера от аргон, се прибавя малко количество от тетракис(трифенилфосфин)паладий(0), меден(I) йодид и трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура 80°C 0.20 часа, след което се охлажда до стайна температура и се концентрира във вакуум. Остатъкът се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 3:1 хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бледожълто твърдо вещество, (0.62 g, 78%). Т.т. 63-65°C.

16c) 3-(3-аминофенилетинил)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-он

Към разтвор на 3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-3-(3-трифлуороацетамидофенилетинил)циклохексан-1-он (0.62 g, 1.24 mmol) в 95:5 метанол/вода (10 ml), под атмосфера от аргон, се прибавя калиев карбонат (0.86 g, 6.2 mmol). Сместа се нагрива под обратен хладник 6 часа и се разбърква при стайна температура 18 часа. Твърдата утайка се събира и се пречиства чрез обработване с етилацетат/хексани, при което

се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.39 g, 77%), т.т. 100-102°C.

ПРИМЕР 17

цис-[4-(4-цианотиен-2-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

17a) 2-бромо-4-цианотиофен

2-бромо-5-цианотиофенът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на базцветно масло.

¹H-ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.2 Hz, 1H) ppm.

17b) цис-[4-(4-цианотиен-2-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.20 g, 0.64 mmol) и 2-бромо-4-цианотиофен (0.12 g, 0.64 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.030 g, 4%), меден(I) йодид (0.008 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа. Добавя се солна киселина (5%) и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 1:1 етилацетат/хексани и обработване с дихлорометан/хексани, се получава цис-[4-(4-цианотиен-2-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол] във вид на бледожълто твърдо вещество (0.12 g, 45%), т.т. 70-71°C.

Анализ: (C₂₅H₂₇NO₃S)

Изчислено: C, 71.23; H, 6.46; N, 3.30;

Намерено: C, 71.24; H, 6.72; N, 3.14.

ПРИМЕР 18

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан-1-ол]

18a) 2-бромо-4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиофен

2-бромо-4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиофенът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 72-73°C.

18b) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.25 g, 0.8 mmol) и 2-бромо-4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиофен (0.20 g, 0.8 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенил-фосфин)паладий(0) (0.038 g, 4%), меден(I) йодид (0.009 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 70-75°C в продължение на 0.5 часа. Добавя се солна киселина (5%) и сместа се екстрахира трикратно с дихло-рометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 1:1 етилацетат/хексани, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан-1-ол], който по-нататък се обработва с дихлорометан-хексани, при което се получава бяло твърдо вещество (0.20 g, 53%), т.т. 142-143°C.

Анализ: (C₂₇H₃₀N₂O₄S · 0.75 H₂O)

Изчислено: C, 65.90; H, 6.45; N, 5.69;

Намерено: C, 66.06; H, 6.42; N, 5.50.

ПРИМЕР 19

цис-[4-(2-аминопиримидин-4-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

19a) 4-йодо-2-тиометилпиримидин

4-йодо-2-тиометилпиримидинът се получава като се използва метод, описан в литературата (A. J. Majeed, Q. Antonsen, T. Benneche, K. Undheim, Tetrahedron, 1989, 45, 993-1006).

19b) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-метилтиопиримидин-4-илетинил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.30 g, 0.95 mmol) и 4-йодо-2-тиометилпиримидин (0.50 g, 2.5 mmol), като смес от 4-йодо-2-тиометилпиримидин и 4-хлоро-2-тиометилпиримидин, в триетиламин (2 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.044 g, 4%) и меден(I) йодид (0.010 g, 6%) и сместа се нагрива при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа. Добавя се амониев хлорид и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 1:1 етилацетат/хексани, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-метилтиопиримидин-4-илетинил)циклохексан-1-ол] във вид на жълто масло (0.36 g, 87%).

¹H-ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (br d, J=12 Hz, 2H), 1.8-2.0 (m, 10H), 1.6 (m, 2H) ppm.

19c) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-метил-сулфонилпиримидин-4-илетинил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-метилтиопиримидин-4-илетинил)циклохексан-1-ол] (0.36 g, 0.82 mmol) в хлороформ (5 ml), при температура -10°C и под атмосфера от аргон, се прибавя на капки, в продължение на 20 минути, разтвор на 3-хлоропероксибензоена киселина (0.34 g, 1.97 mmol) в хлороформ (3 ml). Реакционната смес се разбърква 3 часа при -10°C , след което разбъркването продължава още 3 часа при стайна температура. Прибавя се втора порция 3-хлоропероксибензоена киселина (0.11 g, 0.62 mmol) в хлороформ (1 ml) и разбъркването продължава още 1.5 часа. Реакцията се прекъсва с добавяне на натриев карбонат (5%), реакционната смес се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 2.5:97.5 метанол/дихлорометан, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-метилсулфонилпиримидин-4-илетинил)-циклохексан-1-ол] във вид на бяла пяна (0.31 g, 81%), т.т. $75-77^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.20 (br d, $J=12$ Hz, 2H), 1.8-2.0 (m, 10H), 1.6 (m, 2H) ppm.

19d) цис-[4-(2-аминопиримидин-4-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

В разтвор на цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-метилсулфонилпиримидин-4-илетинил)-циклохексан-1-ол] (0.31 g, 0.66 mmol) в метанол (5 ml) при температура -78°C

се кондензира течен амоняк (5 ml). Тръбата под налягане се запечатва и реакционната смес се разбърква при стайна температура 2 часа. След охлаждане, разтворителите се изпаряват. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 4:96 метанол/дихлорометан и следващо обработване с дихлорометан-етерхексани, се получава цис-[4-(2-аминопиримидин-4-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол] във вид на бяло твърдо вещество (0.19 g, 74%), т.т. 173-174°C.

Анализ: ($C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 0.25 H_2O$)

Изчислено: C, 69.96; H, 7.22; N, 10.20;

Намерено: C, 69.66; H, 7.10; N, 10.11.

ПРИМЕР 20

цис-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.20 g, 0.64 mmol) и 2-амино-5-бромопиримидин (0.55 g, 3.2 mmol) в пиперидин (2 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.030 g, 4%), меден(I) йодид (0.006 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява. След пречистване с две последователни флаш хроматографии, елуиране първоначално с 5:95 метанол/дихлорометан и след това с 3:97 метанол/дихлорометан се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)циклохексан-1-ол] във вид на

червеникавокафяво твърдо вещество (0.076 g, 29%), т.т. 136-137°C.

Анализ: ($C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 0.75 H_2O$)

Изчислено: C, 68.47; H, 7.30; N, 9.98;

Намерено: C, 68.25; H, 7.30; N, 9.78.

ПРИМЕР 21

цис-[4-(тиазол-2-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.15 g, 0.48 mmol) и 2-бромотиазол (0.20 ml, 2.4 mmol) в триетиламин (1.5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.022 g, 4%), меден(I) йодид (0.006 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 1 час. Добавя се амониев хлорид и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с две последователни флаш хроматографии, елуиране първоначално с 6:4 етилацетат/хексани и след това с 2:98 метанол/дихлорометан се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)циклохексан-1-ол] във вид на белезникава пена (0.13 g, 68%), т.т. 45-48°C.

Анализ: ($C_{23}H_{27}NO_3S \cdot 0.5 H_2O$)

Изчислено: C, 67.95; H, 6.94; N, 3.45;

Намерено: C, 67.91; H, 6.76; N, 3.39.

ПРИМЕР 22

транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин]

22a) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексил-1-амин]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (1.0 g, 3.18 mmol), фталимид (0.70 g, 4.77 mmol) и трифенилфосфин (1.25 g, 4.77 mmol) в тетраhydroфуран (32 ml) се прибавя на капки диетилазodicарбоксилат (0.75 ml, 4.77 mmol) и разтворът се разбърква под атмосфера от аргон при стайна температура 2 часа. След изпаряване и пречистване чрез флаш хроматография, елуиране с 2:8 етилацетат/хексани, се получава междинният фталимид (1.43 g) във вид на восъкоподобно бяло твърдо вещество, т.т. 45-52°C. То се разтваря в 2:1 етанол/тетраhydroфуран (30 ml), обработва се с хидразинхидрат (1.55 ml, 32 mmol) и се разбърква под атмосфера от аргон при стайна температура в продължение на 4 дни. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с 10:90 метанол/дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 0.5:5:95 амониев хидроксид:метанол:дихлорометан, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексил-1-амин] във вид на безцветно масло (0.71 g, 72%).

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$, 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) цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан]

Смес от цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексил-1-амин] (0.55 g, 1.75 mmol) и ди-трет.-бутил-дикарбонат (0.42 g, 1.93 mmol) в дихлорометан (8 ml) се разбърква 20 часа и се изпарява. Пречистване чрез флаш хроматография, елуиране с 2:8 етилацетат/хексани, дава цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан] във вид на безцветно масло (0.70 g, 97%).

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ 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) транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексан]

Към разтвор на цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан] (0.35 g, 0.85 mmol) и 2-бромопиримидин (0.80 ml, 8.5 mmol) в пиперидин (2.5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.039 g, 4%), меден(I) йодид (0.010 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа на тъмно. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 25:75 етилацетат/хексани, се получава транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-

(пирид-2-илетинилциклохексан] във вид на бледожълто твърдо вещество (0.30 g, 72%), т.т. 69-70°C.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=4$ Hz, 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, $J=8.5$, 2.2 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) транс- [4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин]

Към разтвор на транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил-циклохексан] (0.30 g, 0.61 mmol) в дихлорометан (5 ml) при 0°C, под атмосфера от аргон, се прибавя трифлуорооцетна киселина (0.60 ml, 7.89 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 6 часа, охлажда се до 0°C, добавя се натриев бикарбонат за прекъсване на реакцията, реакционната смес се разрежда с вода, екстрахира се трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 0.7:7:93 амониев хидроксид/метанол/дихлорометан, се получава транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин] във вид на много вискозно масло (0.19 g, 82%).

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J=7.8$, 4 Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.81 (d, $J=8.5$ Hz, 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.

Анализ: ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$)

Изчислено: C, 75.16; H, 7.82; N, 7.01;

Намерено: C, 75.42; H, 7.77; N, 6.91.

ПРИМЕР 23

транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-формаид]

Към предварително приготвен анхидрид на оцетната и мравчената киселина (0.035 ml, 0.38 mmol), при 0°C и под атмосфера от аргон, се прибавя разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин] (0.096 g, 0.24 mmol) в тетраhydroфуран (1.5 ml). Сместа се разбърква 3 часа при стайна температура, разрежда се с дихлорометан, промива се с натриев бикарбонат и вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 5:95 метанол/дихлорометан, се получава транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-формаид], който съдържа следи от ацетамид, във вид на бяла пена (0.08 g, 79%), т.т. 75-76°C.

Анализ: (C₂₆H₃₀N₂O₃ . 0.375 H₂O)

Изчислено: C, 73.43; H, 7.26; N, 6.59;

Намерено: C, 73.46; H, 7.29; N, 6.25.

ПРИМЕР 24

транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1.2.4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин].
циклохексилсулфаматна сол

24a) 2-бромо-5-(5-метил-[1.2.4]оксадиазол-2-ил)тиофен

2-бромо-5-(5-метил-[1.2.4]оксадиазол-2-ил)тиофенът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 48-49°C.

24b) транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан]

Към разтвор на цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан] (0.30 g, 0.73 mmol) и 2-бромо-5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)-тиофен (0.18 g, 0.73 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.033 g, 4%), меден(I) йодид (0.008 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 1 час. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 2:8 етилацетат/хексани, следвано от обработване с дихлорометан-хексани, се получава транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]-циклохексан], като жълта пена (0.38 g), съдържащ ~40% 1,4-бис-[[t-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-г-1-циклохексил-1-амин]-4-ил]бута-1,3-диен, установено чрез ^1H -ЯМР.

24c) транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол

Разтвор на транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан] (0.38 g, съдържащ 40% от димера) в дихлорометан (10 ml) при 0°C, под атмосфера от аргон, се обработва с трифлуорооцетна киселина (0.50 ml, 6.5 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура.

тура 24 часа, разтворът се охлажда бързо с натриев бикарбонат до 0°C. Реакционната смес се разрежда с вода, екстрахира се трикратно с 10:90 метанол:дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 0.5:5:95 амониев хидроксид/метанол/дихлорометан, се получава транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин] като стъкловидно твърдо вещество (0.18 g, 59%). Това вещество се разтваря в ацетон (0.5 ml) и се прибавя към разтвор на циклохексилсулфаминова киселина (0.066 g, 0.37 mmol) в ацетон (0.5 ml). Солта се изолира и свободният амин се регенерира. Втора хроматография, при която се използва същата система от разтворители, дава свободен амин (0.048 g), който се обработва с циклохексилсулфаминова киселина (0.018 g, 0.10 mmol) в ацетон (1 ml). Добавя се етер (20 ml) и утайката се отфилтрува, като се получава транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол (0.043 g, 18%) под формата на бяло твърдо вещество, т.т. 134-135°C.

Анализ: (C₃₃H₄₄N₄O₆S₂ · 0.5 H₂O)

Изчислено: C, 59.52; H, 6.81; N, 8.41;

Намерено: C, 59.37; H, 6.71; N, 8.64.

ПРИМЕР 25

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин]

25a) цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан]

Разтвор на 4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-он (0.82 g, 2.63 mmol), амониев ацетат (2.03 g, 26 mmol), натриев цианоборохидрид (0.17 g, 2.63 mmol) и няколко молекулни сита 4Å в метанол (10 ml) се разбърква под атмосфера от аргон при стайна температура в продължение на 3 дни. Добавят се няколко кристала метилоранж и след това метанол, наситен с хлороводород, до pH ~3. Реакционната смес се алкализирa с натриев хидроксид (10%), екстрахира се с 10:90 метанол/дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява, като се получава суров транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексил-1-амин] във вид на жълто масло (0.88 g, 100%). Разтвор на междинното съединение в дихлорометан (15 ml) се обработва с ди-трет.-бутилдикарбонат (0.63 g, 2.89 mmol), сместа се разбърква 5 часа и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 15:85 етилацетат/хексани, се получава транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан] във вид на бяла пена (0.57 g, 53%, ^1H -ЯМР показва приблизително 20% цис изомер), т.т. 39-43°C.

^1H -ЯМР (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) цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексан]

Към разтвор на транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан] (0.45 g, 1.09 mmol) и 2-бромопиримидин (1.00 ml, 11 mmol) в пиперидин (3 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят

тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.050 g, 4%), меден(I) йодид (0.012 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрива при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа на тъмно. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 2:8 етилацетат/хексани, се получава цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинилциклохексан)] във вид на жълта пена (0.41 g, 78%, съдържа приблизително 35% транс изомер, установено с ^1H -ЯМР), т.т. 40-43°C.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.4 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.40 (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.

25с) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин]

Към разтвор на цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинилциклохексан)] (0.41 g, 0.84 mmol) в дихлорометан (5 ml) при 0°C, под атмосфера от аргон, се прибавя трифлуорооцетна киселина (0.65 ml, 8.4 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 20 часа, охлажда се до 0°C, добавя се натриев бикарбонат за прекъсване на реакцията, реакционната смес се разрежда с вода, екстрахира се двукратно с 10:90 метанол/дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 0.5:5:95 амониев хидроксид/метанол/дихлорометан, следвано от обработване с етер се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин] във

вид на бяло твърдо вещество (0.23 g, 60%, съдържа приблизително 20% транс изомер), т.т. 78-80°C

Анализ: ($C_{25}H_{30}N_2O_2$)

Изчислено: C, 66.06; H, 6.65; N, 6.16;

Намерено: C, 65.73; H, 6.96; N, 5.98.

ПРИМЕР 26

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-формамид]

Към предварително приготвен анхидрид на оцетната и мравчената киселина (0.057 ml, 0.64 mmol), при 0°C и под атмосфера от аргон, се прибавя разтвор на цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-амин] (0.16 g, 0.40 mmol) в тетраhydroфуран (1.5 ml). Сместа се разбърква 3 часа при стайна температура, разрежда се с дихлорометан, промива се с натриев бикарбонат и вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 5:95 метанол/дихлорометан, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексил-1-формамид], (който съдържа следи от ацетамид), във вид на бяла пена (0.08 g, 79%), т.т. 80-81°C.

Анализ: ($C_{26}H_{30}N_2O_3 \cdot 0.375 H_2O$)

Изчислено: C, 73.43; H, 7.26; N, 6.59;

Намерено: C, 73.46; H, 7.29; N, 6.25.

ПРИМЕР 27

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-1,2,4)оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин],
циклохексилсулфаматна сол

27a) 2-бромо-5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиофен

2-бромо-5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиофенът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 48-49°C.

27b) цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексил-1-амин] (0.21 g, 0.52 mmol) и 2-бромо-5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)-тиофен (0.13 g, 0.52 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.024 g, 4%), меден(I) йодид (0.006 g, 6%) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 1 час. Добавя се амониев хлорид и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След двукратно пречистване с флаш хроматография, елуиране първоначално с 2:8 етилацетат/хексани и след това с 2:8 ацетон/хексани, се получава цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]-циклохексан], като бяла пена (0.20 g, 69%, съдържащ ~20% димер с чистота, установена чрез ¹H-ЯМР), т.т. 60-68°C.

27c) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол

Разтвор на цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-

2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан] (0.21 g, съдържащ 20% от димера) в дихлорометан (5 ml) при 0°C, под атмосфера от аргон, се обработва с трифлуорооцетна киселина (0.28 ml, 3.6 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 24 часа, разтворът се охлажда бързо с натриев бикарбонат до 0°C. Реакционната смес се разрежда с вода, екстрахира се трикратно с 10:90 метанол:дихлорометан, суши се над калиев карбонат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 0.3:3:97 амониев хидроксид/метанол/дихлорометан, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин] като безцветно стъкло (0.11 g, 0.24 mmol, 59%). Това междинно вещество се разтваря в ацетон (0.5 ml) и се прибавя към разтвор на циклохексилсулфаминова киселина (0.045 g, 0.24 mmol) в ацетон (1 ml). Добавя се етер и утайката се отфилтрува, като се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол (0.14 g, 18%) под формата на бяло твърдо вещество, т.т. 152-154°C.

Анализ: (C₃₃H₄₄N₄O₆S₂)

Изчислено: C, 60.34; H, 6.75; N, 8.53;

Намерено: C, 60.01; H, 6.63; N, 8.32.

ПРИМЕР 28

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол]

28a) 5-(3-йодофенил)-3-метил[1.2.4]оксадиазол

5-(3-йодофенил)-3-метил[1.2.4]оксадиазолът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на

специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 102-103°C.

28b) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]етинил]циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.11 g, 0.35 mmol) и 5-(3-йодофенил)-3-метил[1.2.4]оксадиазол (0.15 g, 0.52 mmol) в триетиламин (4 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.017 g, 0.015 mmol), меден(I) йодид (0.004 g, 0.021 mmol) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 70°C в продължение на 1.5 часа, след което реакцията се прекъсва чрез добавяне на воден разтвор на амониев хлорид и разтворителят се концентрира. Сместа се екстрахира трикратно с метиленхлорид и органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 45:55 етилацетат/хексани и кристализация от етилтер, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]етинил]циклохексан-1-ол] във вид на бяло твърдо вещество (0.144 g, 87%), т.т. 71.5-73.5°C.

Анализ: (C₂₉H₃₂N₂O₄)

Изчислено: C, 73.71; H, 6.83; N, 5.93;

Намерено: C, 73.60; H, 6.91; N, 5.76.

ПРИМЕР 29

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол]

28a) 2-(3-йодофенил)-5-метил[1.3.4]оксадиазол

2-(3-йодофенил)-5-метил[1.3.4]оксадиазолът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 112-113.5°C.

29b) цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]етинил]циклохексан-1-ол]

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.125 g, 0.40 mmol) и 2-(3-йодофенил)-5-метил[1.3.4]оксадиазол (0.171 g, 0.60 mmol) в триетиламин (7 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) (0.020 g, 0.017 mmol), меден(I) йодид (0.0042 g, 0.022 mmol) и малък кристал от трифенилфосфин. Сместа се нагрява при температура 75°C в продължение на 1.75 часа, след което реакцията се прекъсва чрез добавяне на воден разтвор на амониев хлорид и разтворителят се концентрира. Сместа се екстрахира трикратно с метиленхлорид и органичната фаза се промива с вода, суши се над натриев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 40 до 50% етилацетат в метиленхлорид и кристализация от етилтер, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]етинил]циклохексан-1-ол] във вид на бяло твърдо вещество (0.119 g, 63%), т.т. 117.5-119°C.

Анализ: (C₂₉H₃₂N₂O₄ · 1/8 H₂O)

Изчислено: C, 73.36; H, 6.85; N, 5.90;

Намерено: C, 73.25; H, 6.94; N, 5.75.

¹H-ЯМР (400 MHz, CDCl₃) 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=7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.10 (d-d, J=2.1Hz; J=8.5Hz, 1H),

6.85 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.81 (p, $J=4.3$ Hz, 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 с H_2O).

ПРИМЕР 30

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на 4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-он (0.084 g, 0.18 mmol) (получен както е описано във висяща заявка за патент P50238, подадена едновременно с настоящата) в 1,2-диметоксиетан (3 ml), под атмосфера от аргон, се прибавя на капки разтвор на натриев борохидрид (0.015 g, 0.40 mmol), в диметоксиетан (5 ml). След 2 часа разбъркване при стайна температура, реакцията се прекъсва чрез добавяне на воден разтвор на амониев хлорид. Разтворителят се концентрира и остатъкът се екстрахира в метиленхлорид, промива се с вода, суши се над натриев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 35% етилацетат в хексани и кристализация от етилтер, се получава цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол] във вид на бяло твърдо вещество (0.050 g, 58%), т.т. 101-103°C.

Анализ: ($C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot 1/5 H_2O$)

Изчислено: C, 73.15; H, 6.86; N, 5.88;

Намерено: C, 73.11; H, 6.85; N, 5.85.

1H -ЯМР (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, $J=2.2$ Hz, 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 с H_2O).

Други съединения, съгласно изобретението, могат да се получат като се работи по аналогичен начин, но се заместят изброените по-долу в този пример изходни и междинни съединения със съответните. Например:

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-трифлуорометил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(3-трифлуорометил[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-трифлуорометил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол], и

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-трифлуорометил[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол].

ПРИМЕР 31

Получаване на цис-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[3-(5-трифлуорометил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил-етинил)циклохексан-1-ол]

31a) 3-(3-йодофенил)-5-трифлуорометил-[1,2,4]оксадиазол

3-(3-йодофенил)-5-трифлуорометил[1,2,4]оксадиазолът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 36-37°C.

31b) цис-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[3-(5-трифлуорометил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенилетинил)циклохексан-1-ол]

Смес от транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.22 g, 0.7 mmol) и 3-(3-йодофенил)-5-трифлуорометил[1.2.4]оксадиазол (0.24 g, 0.7 mmol) в сух триетиламин (5 ml), при разбъркване и под атмосфера от аргон, се обработва със следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) и меден(I) йодид. Сместа се нагрява под обратен хладник в продължение на 0.2 часа, охлажда се до стайна температура и се изпарява. Остатъкът се адсорбира върху силикагел и се пречиства с флаш хроматография, елуиране с 1:1 хексани/етилацетат, след което се обработва с хексани/етилацетат, при което се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.26 g, 71%), т.т. 85-86°C.

ПРИМЕР 32

Получаване на цис-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[3-(5-метил[1.3.4]тиадиазол-2-ил)фенилетинил]циклохексан-1-ол

32a) 1-йодо-3-(5-метил-[1.3.4]тиадиазол-2-ил)бензен

1-йодо-3-(5-метил-[1.3.4]тиадиазол-2-ил)бензенът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 86-89°C.

32b) 4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[3-(5-метил-[1.3.4]тиадиазол-2-ил)фенилетинил]циклохексан-1-ол

Към разтвор на транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.15 g, 0.48 mmol) и 1-йодо-3-(5-метил-[1.3.4]тиадиазол-2-ил)бензен (0.15 g, 0.48 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се добавят следи от тетраakis(трифенилфосфин)паладий(0) и меден(I) йодид. Сместа се нагрява под обратен хладник в продължение на 0.2 часа, охлажда се до стайна температура и се концентрира във

вакуум. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 1:1 хексани/етилацетат и обработване с хексани/етилацетат, се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.17 g, 74%), т.т. 129-130°C.

ПРИМЕР 33

Получаване на транс-[4-(2-ацетамидопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

Към суспензия от цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.50 g, 1.59 mmol) и 2-ацетамидо-5-бромопиримидин (0.35 g, 1.59 mmol) в триетиламин (7 ml), под атмосфера от аргон, се добавят следи от тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0) (0.073 g, 4%) и меден(I) йодид (0.019 g, 6%) и сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 0.75 часа. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се адсорбира предварително върху силикагел и се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиране на неполярните онечиствания с 30:70 до 50:50 етилацетат:дихлорометан и на желанния продукт с 60:40:1 етилацетат:дихлорометан:метанол. Този продукт кристализира от етилацетат/хексани и се получава транс-[4-(2-ацетамидопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-циклохексан-1-ол] във вид на бяло твърдо вещество (0.47 g, 66%) т.т. 163-164°C.

Анализ: (C₂₆H₃₁N₃O₄ · 0.25 H₂O)

Изчислено: C, 69.47; H, 6.95; N, 9.35;

Намерено: C, 69.27; H, 6.98; N, 8.97.

ПРИМЕР 34

Получаване на транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

Към разтвор на натриев метилат (0.137 g, 2.5 mmol) в сух метанол (3.8 ml) се прибавя през тръба разтвор на транс-[4-(2-ацетамидопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол] (0.32 g, 0.71 mmol) в сух метанол (7.6 ml, включително промивните разтвори). Реакционната смес се разбърква 3 часа при температура 25°C, охлажда се бързо в студена вода, екстрахира се с метиленхлорид, филтрува се, суши се над магнезиев сулфат и се концентрира във вакуум. Полученото твърдо вещество се прекристализира от етилацетат/хексани и се суши във вакуум при 80°C, при което се получава желаният продукт във вид на бяло твърдо вещество (0.154g, 53%), т.т. 170.5-172.0°C.

Анализ: ($C_{24}H_{29}N_3O_3 \cdot 0.125 H_2O$)

Изчислено: C, 70.35; H, 7.20; N, 10.25;

Намерено: C, 70.34; H, 7.18; N, 10.14.

ПРИМЕР 35

Получаване на цис-[4-(2-метиламинопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

35a) 5-бромо-2-метилацетамидопиримидин

Смес от 2-ацетамид-5-бромопиримидин (0.22 g, 1 mmol), калиев карбонат (0.21 g, 1.5 mmol) и йодометан (0.10 ml, 1.6 mmol) в тетраhydroфуран се разбърква при стайна температура в продължение на 3 дни. Сместа се филтрува, изпарява се и се пречиства чрез флаш хроматография, елуиране с 2:8 етилацетат:хексани, при което се получава желаният продукт във вид на бяло твърдо вещество (0.03 g, 13%).

¹H-ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm.

35b) цис-[4-(2-метилацетамидопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

Към суспензия от транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан-1-ол] (0.20 g, 0.64 mmol) и смес (приблизително 6:4) от 2-ацетамидо-5-бромопиридин и 5-бромо-2-метилацетамидопиримидин (0.14 g, прибл. 0.32 mmol от всеки компонент) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се добавят тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.03 g, 4%) и меден(I) йодид (0.008 g, 6%) и сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа. Реакционната смес се охлажда, добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху силикагел, елуиране с 1:1 и 1:3 етилацетат/хексани, при което се получава желаният продукт във вид на безцветно масло (което съдържа следи от 2-ацетамидо-5-бромопиридин).

¹H-ЯМР (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 2H), 7.12 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.8-2.2 (m, 14H), 1.65 (m, 2H) ppm.

35c) цис-[4-(2-метиламинопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол]

Към смес от натриев метилат (0.025 g, 0.43 mmol) и сух метанол (2 ml), при разбъркване и под атмосфера от аргон, се прибавя разтвор на цис-4-(2-метилацетамидопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол (0.07 g, 0.15 mmol). Сместа се нагрява под обратен хладник 0.5 часа, охлажда се до стайна температура, разрежда се с

вода, екстрахира се трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 3:1 етилацетат/хиксонш, следвано от обработване с етилацетат/хексани, се получава съединението, посочено в заглавието, във вид на бяло твърдо вещество (0.032 g, 615), т.т. 118-119°C.

Анализ: ($C_{25}H_{31}N_3O_3 \cdot 0.75 H_2O$)

Изчислено: C, 69.02; H, 7.52; N, 9.66;

Намерено: C, 68.84; H, 7.11; N, 9.53.

ПРИМЕР 36

Получаване на транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин].

циклохексилсулфаматна сол

36a) 5-бромо-2-пропионамидопиримидин

5-бромо-2-пропионамидопиримидинът се получава като се използва стандартен химически метод, известен на специалиста в тази област и е във вид на бяло твърдо вещество, т.т. 161-164°C.

36b) транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-пропионамидопиримидин-5-илетинил)циклохексан]

Към разтвор на цис-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-етинилциклохексан] (0.29 g, 0.69 mmol) и 5-бромо-2-пропионамидопиримидин (0.16 g, 0.69 mmol) в триетиламин (5 ml), под атмосфера от аргон, се прибавят тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.032 g, 4%) и меден(I) йодид (0.008 g, 6%) и сместа се нагрява при температура 80-85°C в продължение на 0.5 часа. Добавя се вода и сместа се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над

магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 35:65 етилацетат/хексани, се получава транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-пропионамидопиримидин-5-илетинилциклохексан] във вид на бяло твърдо вещество (0.21 g, 54%), т.т. 87-89°C.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 2H), 8.17 (m, 1H), 7.11 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.5, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.75 (q, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H), 1.8-2.1 (m, 14H), 1.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.24 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm.

36с) транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан]

Смес от транс-[1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-пропионамидопиримидин-5-илетинил)циклохексан] (0.21 g, 0.37 mmol) и натриев метилат (0.07 g, 1.29 mmol) в метанол (5 ml) при 0°C се нагрява под обратен хладник под атмосфера от аргон в продължение на 0.5 часа, след което се охлажда. Добавя се вода и реакционната смес се екстрахира трикратно с дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява, при което се получава чист транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан] под формата на бяло твърдо вещество, т.т. 183-185°C.

^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 2H), 7.13 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=8.5, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.8-2.1 (m, 14H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm.

36d) транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол

Към разтвор на транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-1-трет.-бутоксикарбониламино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан] (0.18 g, 0.35 mmol) в дихлорометан (5 ml), при температура 0°C и под атмосфера от аргон, се прибавя трифлуорооцетна киселина (0.27 ml, 3.52 mmol). Реакционната смес се разбърква при стайна температура 24 часа, охлажда се до 0°C, обработва се с натриев бикарбонат, разрежда се с вода, екстрахира се трикратно с 10:90 метанол:дихлорометан, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. След пречистване с флаш хроматография, елуиране с 0.5:10:90 амониев хидроксид:метанол:дихлорометан, се получава транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин] като много вискозно безцветно масло (0.13 g, 0.33 mmol, 95%). Това междинно съединение се разтваря в ацетон (0.5 ml) и се обработва с разтвор на циклохексилсулфаминова киселина (0.059 g, 0.33 mmol) в ацетон (1.0 ml). Следва разреждане с етер и филтруване, следвано от обработване с дихлорометан/хексани, при което се получава съединението, посочено в заглавието във вид на бяло твърдо вещество, т.т. >230°C, с разлагане.

ПРИМЕР 37

цис-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол

цисс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин], циклохексилсул-

фаматната сол се получава както транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин], като се излиза от цис-[1-трет.-бутоксикарбонил-амино-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-5-илетинил)циклохексан].

ПРИМЕРИ ЗА ПОЛЕЗНОСТ

ПРИМЕР А

Инхибиторен ефект на съединения с формула (I) върху *in vitro* продуциране на TNF посредством човешки моноцити

Инхибиторният ефект на съединения с формула (I) върху *in vitro* продуциране на TNF посредством човешки моноцити може да се определи с протокола, както е описано от Badger et al. в EP-A2-411,754, 6 февруари, 1991 и от Hanna в WO 90/15534, 27 декември, 1990.

ПРИМЕР Б

Два модела на ендотоксичен шок се прилагат за определяне на *in vivo* активността на TNF за съединенията с формула (I). Протоколът, използван в тези модели е описан в EP-A2-411,754 и в WO 90/15534, споменати по-горе.

Съединението, получено съгласно пример 1, показва положителен отговор *in vivo* при редуциране серумните нива на TNF, индуцирани чрез инжектиране на ендотоксин.

ПРИМЕР В

Изолиране на PDE изозими

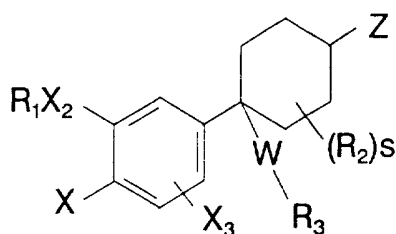
Фосфородиестеразната инхибиторна активност и селективността на съединенията с формула (I) могат да се определят като се използва набор от 5 различни PDE изозима. Тъканите,

използвани като източници за различните изозими са следните: 1) PDE Ib, свинска аорта; 2) PDE Ic, сърце на морско свинче; 3) PDE III, сърце на морско свинче; 4) PDE IV, човешки моноцит; и 5) PDE V (наречена също „Ia“), кучешка трахея. Фосфородиестеразите Ia, Ib, Ic и III са частично пречистени с помощта на стандартни хроматографски методи [Torphy и Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37:206-214, 1990]. PDE IV е пречистена до кинетична хомогенност чрез последователно използване на анионобменна, следвана от хепарин-сефарозна хроматография [Torphy et al., J. Biol. Chem., 267:1798-1804, 1992].

Фосфородиестеразната активност се преценява както е описано в протокола на Torphy и Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37:206-214, 1990. Съединения с формула (I) от представените примери тук имат положителни IC₅₀-стойности в от наномоларния до μ M диапазон.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с формула I



(I)

В КОЯТО:

R_1 е $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$, или $-(CR_4R_5)_rR_6$, където алкиловите остатъци са незаместени или заместени с един или повече халогенни атома;

m има стойности от 0 до 2;

n има стойности от 0 до 4;

r има стойности от 0 до 6;

R_4 и R_5 означават поотделно водород или C_{1-2} алкил;

R_6 е водород, метил, хидроксигрупа, арил, арил, заместен с халоген, арилокси C_{1-3} алкил, арилокси C_{1-3} алкил, заместен с халоген, инданил, инденил, C_{7-11} полициклоалкил, тетрахидрофуранил, фуранил, тетрахидропиранил, пиранил, тетрахидро-тиенил, тиенил, тетрахидротииопиранил, тииопиранил, C_{3-6} циклоалкил, или C_{4-6} циклоалкил, съдържащ една или две ненаситени връзки, като циклоалкиловият или хетероцикленият остатък е незаместен или заместен с от 1 до 3 метилови групи, една етилова група, или една хидроксилна група;

при условие, че:

а) когато R_6 е хидроксилна група, тогава m е 2; или

б) когато R_6 е хидроксилна група, тогава r е от 2 до 6; или

с) когато R_6 е 2-тетрахидропиранил, 2-тетрахидротииопиранил, 2-тетрахидрофуранил или 2-тетрахидротииенил, тогава m е 1 или 2; или

d) когато R_6 е 2-тетрахидропиранил, 2-тетрахидротииопиранил, 2-тетрахидрофуранил или 2-тетрахидротииенил, тогава r е от 1 до 6;

e) когато n е 1 и m е 0, тогава R_6 не означава водород в групата $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$;

X е YR_2 , флуор, NR_4R_5 или формиламин;

Y е O или $S(O)_m$;

m е 0, 1 или 2;

X_2 е O или NR_8 ;

X_3 е водород или X;

X_4 е H, R_9 , OR_8 , CN, $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ или NR_8R_8 ;

R_2 е избран независимо от групите $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$, евентуално заместени с един или повече халогенни атома;

s е от 0 до 4;

W е алкил с от 2 до 6 въглеродни атома, алкенил с от 2 до 6 въглеродни атома или алкинил с от 2 до 6 въглеродни атома;

R_3 е $COOR_{14}$, $C(O)NR_4R_{14}$ или R_7 ;

Z е OR_{14} , OR_{15} , SR_{14} , $S(O)_mR_7$, $S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}R_{14}$, $NR_{14}-C(O)R_9$, $NR_{10}C(Y')R_{14}$, $NR_{10}C(O)OR_7$, $NR_{10}C(Y')NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}S(O)_2R_7$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}C(NCN)SR_9$, $NR_{10}C(CR_4NO_2)SR_9$, $NR_{10}C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, $NR_{10}-C(O)C(O)NR_{10}R_{14}$ или $NR_{10}C(O)C(O)OR_{14}$;

Y' е O или S;

R_7 е $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ или C_{1-6} алкил; където R_{12} или C_{1-6} алкиловата група са незаместени или заместени един или повече пъти с метилова или етилова група, които също са незаместени

или заместени с от 1 до 3 флуорни атома; $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-NO_2$, $NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-CO_2R_8$, $-O(CH_2)_{2-4}OR_8$, $-O(CH_2)_qR_8$, $-CN$, $C(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)NR_{10}R_{11}$, $-O(CH_2)_qC(O)R_9$, $-NR_{10}C(O)-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$ или R_{13} ;

q е 0, 1 или 2;

R_{12} е R_{13} , C_3 - C_7 -циклоалкил или незаместена или заместена арилова или хетероарилова група, избрана от групите: (2-, 3- или 4-пиридил), пиримидил, пиразолил, (1- или 2-имидазолил), пиролил, пиперазинил, пиперидинил, морфолинил, фуранил, (2- или 3-тиенил), хинолинил, нафтил и фенил;

R_8 е избран поотделно от водород или R_9 ;

R_9 е C_{1-4} алкил, евентуално заместен с един до три флуорни атома;

R_{10} е OR_8 или R_{11} ;

R_{11} е водород или C_{1-4} алкил, който е незаместен или заместен с от 1 до 3 флуорни атома; или когато R_{10} и R_{11} са в групата $NR_{10}R_{11}$, те заедно с азота могат да образуват 5- до 7-членен пръстен, включващ само въглерод или въглерод и един или повече допълнителни хетероатоми, избрани от O, N или S;

R_{13} е незаместена или заместена хетероарилна група, избрана от оксазолидинил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, имидазолил, имидазолидинил, тиазолидинил, изоксазолил, оксадиазолил и тиадиазолил и когато R_{13} е заместител при R_{12} или R_{13} , пръстените са свързани чрез въглероден атом и всеки втори R_{13} пръстен може да бъде незаместен или заместен с една или повече C_{1-2} алкилни групи,

които са незаместени или метилната група е заместена с от 1 до 3 флуорни атома;

R_{14} е водород или R_7 ; или когато R_8 и R_{14} са включени в групата NR_8R_{14} те могат заедно с азота да образуват 5- до 7-членен пръстен, съдържащ само въглерод или въглерод и един или повече допълнителни хетероатоми, избрани от O, N, или S;

R_{15} е $C(O)R_{14}$, $C(O)NR_8R_{14}$, $S(O)_qNR_8R_{14}$ или $S(O)_qR_7$, където q е 0, 1 или 2;

при условие, че:

f) R_7 е различен от C_{1-4} алкил, който е незаместен или заместен с от 1 до 3 флуорни атома; или негови фармацевтично приемливи соли.

2. Съединение, съгласно претенция 1, в което R_1 е $-CH_2$ -циклопропил, $-CH_2-C_{5-6}$ циклоалкил, $-C_{4-6}$ циклоалкил, незаместен или заместен с OH, тетраhydroфуран-3-ил, (3- или 4-циклопентенил), бензил или C_{1-2} алкил, незаместен или заместен с 1 или повече флуорни атома и $-(CH_2)_{2-4}OH$; R_2 е метил или алкил, заместен с флуорен атом, W е етинил или 1,3-бутадиинил, R_3 е R_7 , като R_7 е незаместен или заместен арилов или хетероарилов пръстен, X е YR_2 и Z е OR_{14} , OR_{15} , $NR_{10}R_{14}$, $N R_{14}C(O) R_9$.

3. Съединение, съгласно претенция 2, в което R_7 е незаместен или заместен $-(CH_2)_{0-2}$ (2-, 3- или 4-пиридил), $-(CH_2)_{1-2}$ (2-имидазолил), $(CH_2)_2$ (4-морфолинил), $(CH_2)_2$ (4-пиперазинил), $(CH_2)_{1-2}$ (4-тиазолил), $(CH_2)_{1-2}$ (2-тиенил), незаместен или заместен пиримидинил, или незаместен или заместен $-(CH_2)_{0-2}$ фенил.

4. Съединение, съгласно претенция 3, в което R_7 е заместен или незаместен пиримидин-5-ил.

5. Съединение, съгласно претенция 4, в което Z е OH и което е едно от следните:

цис-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(2-аминопиримидин-4-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол],

транс-[4-(2-ацетамидопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол],

транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол], или

цис-[4-(2-метиламинопиримидин-5-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол].

6. Съединение, съгласно претенция 1, 2 или 3, в което Z е ОН и което е едно от следните

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-4-илетинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-цианотиен-2-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(тиазол-2-илетинил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетинил]циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(2-[3-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]етинил)циклохексан-1-ол],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[3-(5-трифлуорометил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенилетирил]циклохексан-1-ол, или

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[3-(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенилетирил]циклохексан-1-ол.

7. Съединение, съгласно претенция 1, 2 или 3, в което Z е $\text{NR}_{10}\text{R}_{14}$, или $\text{NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{R}_9$, което съединение е

транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетирил)циклохексил-1-амин],

транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетирил)циклохексил-1-формамид],

транс-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетирил]циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол,

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетирил)циклохексил-1-амин],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-(пирид-2-илетирил)циклохексил-1-формамид],

цис-[4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4-[5-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-2-ил)тиен-2-илетирил]циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол,

транс-[4-(2-аминопиримидин-5-илетирил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол или

цис-[4-(2-аминопиримидин-5-илетирил)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)циклохексил-1-амин], циклохексилсулфаматна сол.

8. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че съдържа съединение с формула I, съгласно която и да е претенция от 1 до 7 и фармацевтично приемлив ексципиент.

9. Метод за лечение на астма, характеризиращ се с това, че към нуждаещ се от лечение бозайник се прилага съединение с формула I, съгласно която и да е претенция от 1 до 7, самостоятелно или заедно в смес с фармацевтично приемлив ексципиент.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Е. Калайджиева

Пор. № 39262

Тираж: 40 ЗС