

Цей винахід належить до проміжних сполук та синтетичних шляхів отримання 4-ціан-4-(3-циклопентілокси-4-метоксифеніл)циклогексанової кислоти та її аналогів. Ця кислота та її згадані аналоги є селективними для блокування активного центру в фосфодіестер ізоензими IV (далі PDE IV) і таким чином корисні для лікування великої кількості хвороб які залежать від впливу на PDE IV ензим та його підтипи.

Бронхіальна астма - це комплексна, багатофакторна хвороба, яка характеризується двухстороннім звуженням дихальних шляхів і гіперреактивністю дихальних шляхів до зовнішніх подразників.

Визначення нових терапевтичних засобів для астми ускладнене тим фактом, що велика кількість медіаторів спричиняє розвиток хвороби.

Тому здається мало ймовірним, що виключення одного медіатора матиме значний вплив на всі основні складові хронічної астми. Альтернативою "mediator approach" є регулювання активності клітин, що відповідають за патофізіологічний перебіг хвороби.

Одним з таких шляхів є збільшення рівню cAMP (циклоаденозін 3',5'-монофосфат). Показано, що cAMP є другим посилювачем, що є посередником біологічних відповідей на широкий діапазон гормонів, нейромедіаторів і наркотиків; [Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973].

Бронхіальна астма - це складна, багатофакторна хвороба, яка характеризується двухстороннім звуженням дихальних шляхів і гіперреактивністю дихальних шляхів до зовнішніх подразників.

Визначення нових терапевтичних засобів для астми ускладнене тим фактом, що розвиток хвороби спричиняє велика кількість медіаторів.

Тому здається мало ймовірним, що виключення одного медіатора матиме значний вплив на всі основні складові хронічної астми. Альтернативою "медіаторного підходу" є регулювання активності клітин, що відповідають за патофізіологічний перебіг хвороби.

Одним з таких шляхів є збільшення рівню cAMP (циклоаденозін 3',5'-монофосфат). Показано, що cAMP є вторинним месенджером, що є посередником біологічних відповідей на широкий діапазон гормонів, нейромедіаторів і ліків; [Krebs Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973].

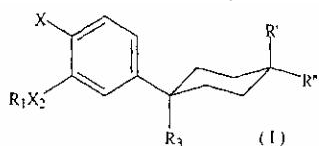
Коли відповідний агоніст зв'язується з характерними рецепторами поверхні клітини, активізується аденілатциклаза, що перетворює Md^{2+} -ATP до cAMP з високою швидкістю.

Циклічний AMP модулює діяльність більшості, якщо не усіх, клітин, що приймають участь в патофізіології зовнішньої (алергічної) астми. Таким чином, підвищення рівню cAMP спричинило б позитивні впливи, включаючи 1) релаксацію гладеньких м'язів дихальних шляхів, 2) інгібування вивільнення медіатору гладкої клітини, 3) пригнічення дегрануляції нейтрофілів, 4) інгібування дегрануляції базофілів, і 5) інгібування активації моноцитів і макрофагів. Отже, сполуки, що активізують аденілатциклазу або інгібують фосфодіестеразу, повинні бути ефективні в пригніченні невідповідної активації гладеньких м'язів дихальних шляхів і широкого кола запальних клітин. Основний клітинний механізм інактивації cAMP - гідроліз 3'-фосфодіестерного зв'язку одним або більшою кількістю ферментів сімейства ізозимів, що відносяться до фосфодіестераз циклічного нуклеотиду (PDE).

Тепер показано, що особлива фосфодіестераза циклічного нуклеотиду - ізозим PDE IV, відповідальна за розпад cAMP у гладеньких м'язах дихальних шляхів і запальних клітин [Torphy, "Phosphodiesterase Isozymes Potential Targets for Novel Anti-asthmatic Agents" in New Drugs for Asthma, Barnes, ed DBC Technical Services Ltd, 1989]. Дослідження вказує, що інгібування цього ферменту не тільки веде до релаксації гладких м'язів дихальних шляхів, але також і пригнічує дегрануляцію гладких клітин, базофілів і нейтрофілів поряд із інгібуванням активації моноцитів та нейтрофілів. Крім того, позитивні впливи інгібіторів PDE IV помітно зростають, коли діяльність аденілатциклази клітин-мішеней підвищена відповідними гормонами або аутокоідами як відбувається in vivo. У такий спосіб інгібітори PDE IV були б ефективні при астматичних легенях, де рівні простагландину E2 і простаглініну (активатори аденілатциклази) підвищені. Такі сполуки запропонували б унікальний підхід до фармакотерапії бронхіальної астми і мали б значні терапевтичні переваги уданий час на ринку.

Спосіб і проміжні продукти цього винаходу надають можливість для створення деяких 4-заміщених-4-(3,4-дизаміщених-феніл)циклогексанових кислот, що є корисними для лікування астми, і інших хвороб, що можуть бути зменшені при дії на фермент PDE IV і його підтипи. Кінцеві продукти особливого інтересу повністю описані в патенті US 5,552,483, виданому 03 вересня 1996. Інформація й уявлення, розкриті там, наскільки є необхідними для розуміння цього винаходу і практики, усього, включені тут як посилання.

Цей винахід стосується способу отримання сполук формули I



де

R_1 — $-(CR_4R_5)_nC(O)O(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nC(O)NR_4(CR_4R_5)_mR_6$, $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$, або $-(CR_4R_5)_mR_6$, де алкіл не обов'язково може бути частково заміщений одним або більшою кількістю галогенів;

m - має значення від 0 до 2;

n - має значення від 1 до 4;

g - має значення від 0 до 6;

R_4 та R_5 незалежно вибирається з атома водню або C_{1-2} -алкіла;

R_6 - атом водню, метил, гідроксил, арил, галогензаміщений арил, арил- C_{1-3} -алкіл, галогензаміщений арилокси- C_{1-3} -алкіл, інданіл, інденіл, C_{1-11} -поліциклоалкіл, тетрагідрофураніл, фураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тетрагідротієніл, тієніл, тетрагідротіопіраніл, тіопіраніл, C_{3-6} -циклоалкіл, або C_{4-6} -циклоалкіл, що

містить один або два ненасичені зв'язки, де циклоалкіл та гетероцикли не обов'язково можуть бути частково заміщені від 1 до 3 метильними групами або однією етильною групою; при умові, що:

- a) коли R_6 - гідроксил, тоді m має значення 2; або
- b) коли R_6 - гідроксил, тоді g має значення від 2 до 6; або
- c) коли R_6 - 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл, або 2-тетрагідротієніл, тоді m має значення від 1 до 2; або
- d) коли R_6 - 2-тетрагідропіраніл, 2-тетрагідротіопіраніл, 2-тетрагідрофураніл, або 2-тетрагідротієніл, тоді g має значення від 1 до 6;

е) коли $n = 1$ та $m = 0$, тоді R_6 в $-(CR_4R_5)_nO(CR_4R_5)_mR_6$ відрізняється від H;

X - YR_2 , галоген, нітрогрупа, NH_2 , або форміламін;

X_2 - O або NR_8 ;

Y - O або $S(O)_{m'}$;

$m' = 0, 1$, або 2;

R_2 - незалежно вибирається із $-CH_3$ або $-CH_2CH_3$ по бажанню заміщених одним або більшою кількістю атомів галогену;

R_3 - атом водню, галоген, C_{1-4} -алкіл, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, галогензаміщений C_{1-4} -алкіл, $-CH=CR'_8R'_8$, циклопропіл не обов'язково заміщений замісниками R_8 , CN, OR_8 , CH_2OR_8 , NR_8R_{10} , $CH_2NR_8R_{10}$, $C(Z')H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$, або $C=CR'_8$;

R_8 - водень або C_{1-4} -алкіл не обов'язково заміщений одним або трьома атомами фтору;

$R'_8 = R_8$ або фтор;

$R_{10} = OR_8$ або R_{11} ;

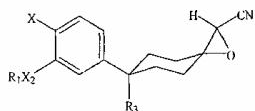
R_{11} - водень, або C_{1-4} -алкіл не обов'язково заміщений одним або трьома атомами фтору;

Z - O, NR_9 , NOR_8 , NCN , $C(-CN)_2$, CR_8CN , CR_8NO_2 , $CR_8C(O)OR_8$, $CR_8C(O)NR_8R_8$, $C(-CN)NO_2$, $C(-CN)C(O)OR_9$, or $C(-CN)C(O)NR_8R_8$;

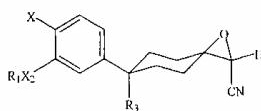
R' та R'' - незалежно водень або $-C(O)OX$ де X - водень або метал, або катіон амонію;

способом, що включає:

a) змішування галогеніду металу першого або другого головного періоду з апротонним полярним амід-основним розчинником та водою і сполук формули А або В,



(A)



(B)

Де R_1 , R_3 , X_2 і X - такі як в формулі (I);

b) нагрівання суміші до температури принаймні приблизно 60° протягом декількох годин, не обов'язково під інертною атмосферою;

c) осадження сполуки формули (I), додаючи сильну основу до сказаної суміші;

d) видалення амід-основного розчинника і води від сказаного осаду, і не обов'язково

1) подальше очищення осаду, або

2) підкислення осаду, щоб одержати вільну кислоту. Характерні втілення винаходу

Цей спосіб стосується синтезу деяких 4-заміщених-4-(3,4-дизаміщенийфеніл)циклогексанових кислот. Він дозволяє перетворення ціанепоксидів в відповідні їм кислоти за допомогою використання солевих інтермедіатів металів першого або другого головного періоду.

Сполуки, що отримані цим способом - PDE IV інгібітори. Вони корисні для лікування багатьох хвороб які описано в патенті США №5,552,438 виданий 3 вересня 1996 року.

Переважають сполуки, що можуть бути отримані цим способом такі:

В усіх названих формулах замісники R_1 переважно - CH_2 -циклопропіл, CH_2 - C_{5-6} -циклоалкіл, C_{4-6} -циклоалкіл незаміщені або заміщені $ОНC_{7-11}$ -поліциклоалкілом, (3- або 4-циклопентілом), фенілом, тетрагідрофуран-3-ілом, бензілом або C_{1-2} -алкілом незамещеним або заміщеним 1 або більшою кількістю фторів, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$, і $-(CH_2)_{2-4}OH$.

Переважними групами X для Формул (I) або (II) є ті де X - YR_2 , і Y - кисень. Переважна група X_2 для Формули (I) - та де X_2 - кисень. Переважні групи R_2 - C_{1-2} -алкіл незамещений або заміщений 1 або більшою кількістю галогенів. Атоми галогену - переважно фтор і хлор, більш переважно фтор. Більш переважні групи R_2 є тими де R_2 , метил, або фтор-заміщені алкіли, зокрема C_{1-2} -алкіл, типу $-CF_3$, $-CHF_2$, або $-CH_2CHF_2$. Краще — $-CHF_2$ і $-CH_3$.

Найбільш кращі - ті сполуки де R_1 - CH_2 -циклопропіл, цикlopентил, 3-гідроксициклопентил, метил або CF_2H ; X - YR_2 ; Y - кисень; X_2 - кисень; і R_2 - CF_2H або метил; і R_3 - CN.

Літєва сіль цієї сполуки подає субмножину кращих сполук. Зокрема літєва сіль 4-ціан-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-г-1-циклогексанкарбонової кислоти, тобто, літій-4-ціано-4-(3-циклопентилокси -4- метоксифеніл)-г-1-циклогексанкарбоксилат краще втілення. Особливо, сполука цис-літій-4-ціано-4-(3- циклопентилокси -4-метоксифеніл)-г-1-циклогексанкарбоксилат переважно більше усього.

Карбоксилат зроблений розкриттям епоксиду галогенідом металу першого або другого головного періоду, щоб одержати нітрит арила, що гідролізує водою до кислоти. Проблема в отриманні кислоти з нитрилацिला в тому, що коли карбоксилат формується з нитрилацила, утворюється ціаністий водень (HCN). Складність задачі - видалення цього HCN рентабельним способом. Особливість цього винаходу - спосіб для здійснення більш ефективного видалення HCN. Було виявлено, що якщо реакція виконується в апротонному полярному амідному розчиннику, що містить воду, в присутності сильної основи, то ціаніди утворюються і залишаються в розчині, а карбоксилатні солі, що утворюються в той ж самий час випадають з розчину. Це дозволяє збирати осад і видаляти розчинник, і тим самим, видаляти практично всю ціаністу сіль від осаду алканової солі. Це

позбавляє необхідності додаткового кроку очищення, наприклад, окислення HCN.

Галогенід металу першого або другого головного періоду використані в цьому винаході - будь-які з галогенідів лужних і лужно-земельних металів, тобто, літію, натрію, калію, рубідію, цезію або францію; і берилію, магнію, кальцію, стронцію, барію, або радію. Кращі метали - літій і магній. Галогеніди включають фторид, хлорид, бромід і йодид. Кращі галогеніди - броміди. Галогеніди літію і магнію більш бажані. Бромистий літій і бромистий магній найбільш бажані. Переважно - бромід літію.

У відношенні амід-основаних розчинників, вони ілюструються, подібними до диметилформаміду (DMF), диметилацетаміду, і N-метилпіролідіону. DMF бажаний більше усього. Другий органічний розчинник може використовуватися на додаток до амід-основного розчинника - наприклад ацетонітрил використовувався успішно в реакції, що ілюструється нижче. Звичайно вода додана до резервуара реакції з метою гідролізу ацил нітрилу *in situ*, що дає алканову кислоту. Отже подальше краще втілення цього винаходу повинно використовувати апротонний полярний розчинник, що змішується з водою. DMF, диметилацетамід, і N-метилпіролідіон виконують цей стандарт. У той час як необхідно мати воду в середовищі реакції, кількість води може широко змінюватися. Реакція йде навіть, коли присутня незначна кількість води. Бажано, щоб мати принаймні 0,1% ваги на вагу, що є в реакторі (вага/вага), розрахованою на основі рідин і твердих часток, що є в реакторі. Більш краща кількість води - принаймні приблизно 1% вага/вага, і найбільше переважно приблизно 1-5% води по вага/вага. У той час як не всі можливі комбінації водяних і амід-основних систем розчинника були перевірені, відомо що реакція продовжується з 20% води (вага/вага). Отже вважаємо, що навіть більш високі відсотки води можуть використовуватися. Оптимізація співвідношення органічного розчинника до води може бути досягнута кваліфікованим спеціалістом. Використання будь-якої кількості води в комбінації з амід-основним розчинником, вважається, є в межах області цього винаходу.

Реакція може протікати при будь-якій температурі вище приблизно 60°C. Оскільки можуть бути численні комбінації амідного розчинника і води, недоцільно встановлювати точну верхню межу температури, тому що фона міняється в залежності від розчинника і відношення кількостей відібраних розчинників.

Галогенід металу першого або другого головного періоду розкриває епоксид, що дає ацил нітрил. Що гідролізується водою до кислоти. Але замість виділення вільної кислоти, утворюють нерозчинну сіль, додаючи приблизно 2 або більшу кількість еквівалентів сильної основи до реакційного посуду. Ця основа формує дві солі, сіль циклогексанової кислоти і сіль HCN, що утворюється при гідролізі нітрильної групи. Ціанід металу, що утворюється, розчиняється в реакційному розчиннику, а солі алканових кислот - ні, і випадають з розчину. Це дає можливість відокремити алканову сіль від ціаністої солі, просто усуваючи розчинник. Винахід може бути здійснено, використовуючи менше ніж 2 еквівалента основи, але це, можливо, призвело до втрати алканової кислоти, через її невисадження з розчину, що небажано з економічної точки зору. Також HCN, що не прореагувала, могла б забруднювати алканову кислоту, що осаджувалася з розчину. Отже кращий спосіб повинен використовувати 2 або більшу кількість еквівалентів основи.

Сильна основа для цілей цього винаходу - будь-яка основа, що утворює сіль із ціаністим іоном. Можна використовувати, будь-яку достатньо сильну основу для утворення цієї солі. Неорганічні гідроксиди є переважними. Наприклад, можна використовувати LiOH, NaOH, або KOH. Можна також використовувати солі амонію, наприклад гідроксиди тетраалкіламмонію або NH₄OH. Переважним є гідроксид літію, тому що сіль ціаністої літію високорозчинна у водному апротонному біполярному амідному розчиннику, і в таким чином вищеописані впливи більш ефективні і більш повне видалення ціаністого іона від солі кислоти, при видаленні амідного розчинника. Ціаністий літій більш розчинний в DMF, ніж ціаністий натрій або ціаністий калій, і, таким чином, більш вигідно робити літій катионом у сильній основі на кроці солеутворення способу.

Краще здійснення цього винаходу - в якому розчинник(и) подаються до реактора, додається бромистий літій, і потім додається епоксид. Як тільки реакція доходить до практичного завершення, додаються два або більше еквіваленти водяного розчину гідроксиду літію, циклогексанова сіль випадає з розчину й відфільтровується, і розчинник видалається. Літієва сіль циклогексанової кислоти може бути далі очищена при потребі, щоб видалити залишкові забруднюючі домішки типу ціаністих солей, або перетворена на кислоту, розчиняючи або суспендуючи сіль у розчиннику і підкислюючи суміш, для одержання вільної кислоти.

Представлення в вигляді схеми способу викладено на Схемі I і Схемі II. Ці графічні схеми використовують характерні конкретні приклади для пояснення загальної методології, використаної в цьому винаході.

Схема I

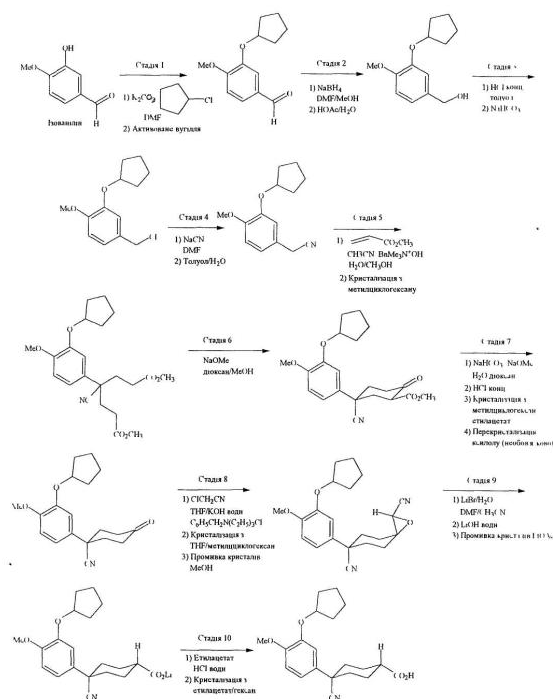
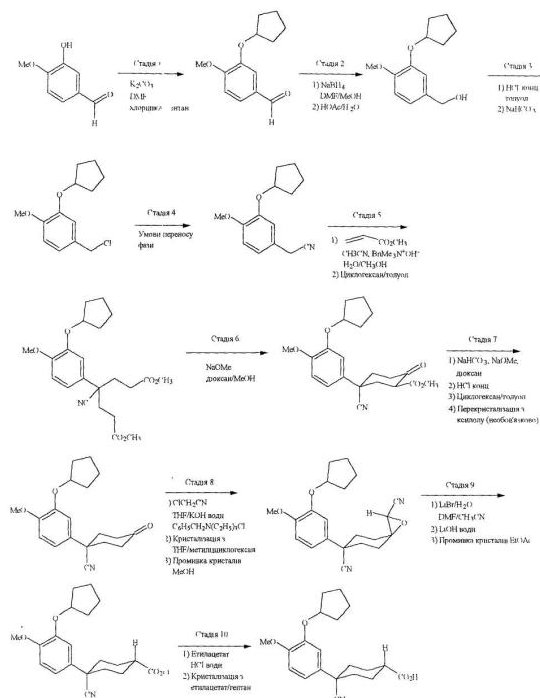


Схема II пояснює інший дуже подібний набір умов, що можуть використовуватися в цьому винаході. Ця схема слідує тим самим шляхом, що викладений в Схемі I; деякі з умов у деяких стадіях змінені.

Схема II



Хімічні перетворення, що ілюструються в схемі I, викладені в поданій заявці США, якій було призначений номер USSN 60/061613 (подана 12 лютого 1997) і також подані як заявка РСТ, зареєстрований номер РСТ/US98/02749 створений inter alia США; був виданий патент W098/34584. Той додаток включений тут як посилання, особливо що стосується хімічних перетворень, що стосується кроків 1-7.

Хімічні перетворення, що ілюструються в схемі II, викладені в заявці РСТ, зареєстрований номер РСТ/EP98/05504 від 26 серпня 1998, який, inter alia, визначає США як відібраний країну. Повне розкриття цієї заявки включене тут як посилання. Крім того деталі цього другого набору хімічних перетворень подаються нижче.

Загальний опис хімії в схемі I і II:

Суміш цикlopентилхлориду, ізованіліну і вуглекислого калію в диметилформаміді розмішується при приблизно 125°C, поки не закінчиться утворення цикlopентилоксихпродукту (приблизно 2 години). Суміш охолоджується до 20-25°C, твердий осад (хлористий калій і кислий вуглекислий калій) видаляються центрифугуванням і промиваються метанолом перед відкиданням. Диметилформамідний розчин і метанольний змив об'єднуються для використання на наступній стадії.

Розчин циклопентилоксихпродуку у диметилформаміді і метанолі охолоджується до приблизно 0°C і обробляється боргідром натрію (приблизно 1,5 години). Температура підтримується нижче 5°C. Після цього суміш розміщується при температурі від 0 до 10°C на протязі 30 хвилин і при 25-30°C, поки закінчиться реакція відновлення (приблизно 1 година). Далі додається 50% оцтова кислота, щоб знищити надлишковий боргідрід, диметилформамід і метанол видаляються перегонкою у вакуумі. Після охолодження до 20-25°C суміш розподіляють між водою і толуолом. Толуольна фаза, що містить спирт, промивається демінералізованою водою, і фільтрується для пропускання фільтр для використання на наступній стадії.

Розчин спирту в толуолі обробляється концентрованою соляною кислотою (мін. 36%) при температурі від 15 до 25°C. Органічна фаза, що містить хлорсполуку відділяється і обробляється кислим вуглекислим натрієм, для нейтралізації слідів HCl. Тверді сполуки (хлористий натрій, кислий вуглекислий натрій) видаляються фільтруванням.

Розчин хлорсполуки упарюють перегонкою у вакуумі. Після охолодження до приблизно 20°C, додаються демінералізована вода, бромід тетрабітиламонію і ціаністий натрій. Після цього суміш нагрівається до 80°C і розміщується при цій температурі, поки не закінчиться реакція ціанування (приблизно 2 години).

Після охолодження до <60°C суміш розподіляється між фодою та толуолом, і толуольна фаза, що містить ціаносполуку, промивається при температурі від 30 до 25°C демінералізованою водою, переганається у вакуумі до мінімального об'єму, і додається ацетонітрил Розчин продукту в ацетонітрилі використовується на наступній стадії.

Готується розчини метилакрілату в ацетонітрилі, Тритону В і ацетонітрилу Приблизно 16,6% розчину метилакрілату додається до ціановмісного розчину при <25°C, приблизно 12,5% розчину Тритону В додається, суміш розміщується на протязі декількох хвилин, потім охолоджується до <25°C. Ця послідовність повторюється ще три рази, тоді додаються останні 33% розчину метилакрілату і останні 50% розчину Тритону. В розчин у двох частинах. Реакційна суміш розміщується при температурі від 20 до 25°C, поки реакція закінчиться (приблизно 2-3 години). Ацетонітрил видаляється перегонкою у вакуумі до мінімального об'єму. Суміш розподіляється між циклогексаном/толуолом і водою при 50°C. Фази циклогексану/толуолу, що містять пімелат залишають на приблизно 1 годину при приблизно 0°C.

Продукт виділяється центрифугуванням і промивається холодним (<0°C) циклогексан/толуолом. Вологий осад висушується під вакуумом при макс. 50°C, з отриманням пімелату в вигляді від білого до бежевого порошку.

29% метанольний розчин метилату натрію додається однією порцією до розчину пімелату в діоксані. Суміш нагрівається до приблизно 75°C (флегма) і підтримується при цій температурі, поки не закінчиться утворення 2-карбометоксициклогексан-1-ону (приблизно 1 година). Більшість метанолу випаровується і замінюється діоксаном. Додаються кислий вуглекислий натрій і демінералізована вода. Суміш нагрівається до кипіння з зворотнім холодильником (приблизно від 85 до 88°C) і підтримується при цій температурі, поки не закінчиться утворення циклогексан-1-ону (приблизно 10 годин).

Після цього суміш охолоджується до <60°C, і додається концентрований розчин соляної кислоти, для зменшення pH від >10 до 7,5.

Більшість діоксану і метанолу видаляється в вакуумі. Після цього суміш розподіляється між циклогексаном/толуолом і водою при приблизно 70°C. Органічна фаза, що містить кетон двічі промивається демінералізованою водою при приблизно 70°C.

Розчин продукту охолоджується до 10°C і залишається на час приблизно 1 годину при температурі від 9 до 11°C. Продукт відокремлюють фільтруванням і промивають холодним (10°C) циклогексан/толуолом. Вологий осад висушується під вакуумом при макс. 50°C, з отриманням кетону в вигляді білого порошку.

Дикарбонітрил готують з кетону шляхом обробки кетону хлорацетонітрилом в присутності неорганічної основи і каталітичної кількості хлориду бензилтриетиламонію (BTEAC). Кетон і невеликий надлишок хлорацетонітрилу у відповідному розчиннику типу THF додаються до суміші сильної основи (водний гідроксид калію) і BTEAC і розчинник, що змішується з водою, наприклад, тетрагідрофуран при пониженій температурі, приблизно 0°C або близько. Суміш підтримується при цій температурі на протязі реакції, звичайно приблизно 1 час. Продукт може бути виділений або використовуватися у вигляді сирого масла.

Дикарбонітрил перетворюють на циклогексанкарбонову кислоту, використовуючи галогеніди металів I (а) або II (а) груп. Ця реакція включає завантаження посудини розчинниками, у цьому зразку, DMF, ацетонітрилом і водою, і галогенідом металу I (а) або II (а) груп (переважно приблизно 1,5 еквіваленти), наприклад, LiBr, пропускання через посудину інертного газу, додавання дикарбонітрилу А або В, або суміші А і В, і нагрівання посудини до приблизно 100°C й утримання його протягом деякого часу, 8 годин, для прикладу. Реакційна суміш розводиться DMF і, необов'язково, водою. Додається LiOH, розчинений у воді, (близько 50% мол. надлишок є переважним). Утворюється суспензія, яка розміщується при злепкій підвищеній температурі (від 40 до 80°C) на протязі години або близько. Літєва сіль отримується звичайним способом.

Кислоту отримують, наприклад, обробкою водною неорганічною кислотою суспензії літєвої солі в органічному розчиннику типу етилацетату. Органічний розчинник промивається, і випаровується. Продукт отримується звичайним шляхом.

Наступні приклади забезпечують ілюстрацію характерних втілень винаходу, і не обмежують винаходу. Що заявлено винахідниками, сформульований у вимогах, доданих у кінці.

Характерні приклади

Приклад 1

Отримання 3-циклопентілокси-4-метоксибензальдеїду.

Суміш циклопентіл хлориду (8,48г 0,08моль), ізованіліну (6,12г 0,04моль) і карбонату калію (1,1г 0,08 моль) у диметилформаміді (4,04г) перемішували в реакторі (100мл) при температурі від 120 до 125°C протягом 1,5 годин. Повноста перетворення перевірялась відбором проби. Результат (газова хроматографія): 0,5% області ізованіліна (було на меті: =1,0% області). Суміш була охолоджена до 20°C і відфільтрована, щоб видалити тверду фазу (кислий вуглекислий калій, хлористий калій). Вологий фільтрат промили метанолом.

Приклад 2

Отримання 3-циклопентілокси-4-метоксибензилового спирту

Диметилформамідний розчин та метанольні промивки прикладу 1, об'єднали і повторно перемістили в очищений реактор. Додатково додали 8,52г метанола і вміст реактора охолодили до 0°C. Натрій боргідрид (0,49г, 0,0129моль) був доданий малими частинами протягом 1 години і 10 хвилин, підтримуючи температуру між 4 та 9°C. Завантаження розмішали при температурі від 7,2 до 10°C протягом 30 хвилин і потім нагріли до 25°C. Проба була взята після 110 хвилин перемішування при температурі від 25 до 31°C і проаналізована (газова хроматографія) це підтвердило, що реакція пройшла повністю. В реактор додали 50% оцтової кислоти (1,80г) щоб знешкодити залишки боргідриду натрію. Температура вмісту колби протягом цього додавання підтримувалась від 24 до 25°C. Диметилформамід і метанол були видалені відгонкою у вакуумі (кінець дистиляції: 58°C, 6мбар). Після охолодження до 20-25°C суміш була розділена між водою (3,13г) і толуолом (28,07г). Фаза толуолу (що містить цільову сполуку) промили демінералізованою водою (2,65г).

Приклад 3

Отримання 4-хлорметил-2-циклопентілокси-1-метоксибензену.

Толуольний розчин з прикладу 2 охолодили до 20°C і додали концентрованої соляної кислоти (37,5%; 9,80г), зберігаючи температуру між 20 і 22,7°C. Пробу відбирали через 40 хвилин після закінчення додавання кислоти і аналізували (газова хроматографія), що підтверджувало закінчення реакції. Фазам дозволяли відокремитися і більш низьку, водяну фазу відкинули. В реактор додали гідрокарбонат натрію (1,20г) щоб знешкодити залишки соляної кислоти. Після перемішування протягом 15 хвилин суміш була охолоджена до 23°C і відфільтрована, щоб видалити твердий гідрокарбонат натрію. Частина толуолу (17,07г) була видалена відгонкою у вакуумі (кінець дистиляції: 28°C, 7мбар).

Приклад 4

Отримання 4-ціанометил-2-циклопентілокси-1-метоксибензену

Після охолодження розчину від прикладу 3 до температури <25°C додали тетрабутиламонійбромід (0,205г, 0,63ммоль), демінералізовану воду (2,775г) і ціаністий натрій (1,976г, 0,039моль), суміш була нагріта до 80°C і потім розмішувалася при температурі від 78,1 до 80,4°C протягом 1 часу і 50 хвилин. Після чого була взята проба, для перевірки закінчення перетворення.

Додали толуолу (5,841г) і демінералізованої води (8,76г), дозволили відокремитися фазам (при температурі приблизно 54°C) і більш низьку водяну фазу викинули через непотрібність. Толуольна фаза (що містить продукт) була промита демінералізованою водою (13,32г). Толуол був видалений перегонкою у вакуумі (кінець перегонки: 55°C, 1мбар).

Приклад 5

Отримання 4-диметил-4-ціан-(3-циклопентілокси-4-метоксифеніл)пімелату

Ціанметильну сполуку, отриману у прикладі 4 (9,05г, 85,4%; 7,73г, 100%; 0,0334моль) помістили у реактор (0,5 L) при кімнатній температурі. Ацетонітрил (28,56г) і демінералізована води (0,07г) також помістили до реактору. Були підготовлені розчини метилакрилату (6,88г, 0,029моль) в ацетонітрилі (4,02г) та метанольного розчину Трітона Б (40,2% 0,94г, 2,269ммоль Трітона Б) в ацетонітрилі (4,06г). Перша частина, приблизно 16,6% метилакрилатного розчину (1,81г) була додана при 20°C. Потім була додана перша частина, приблизно 12,5% розчину Трітона Б (0,63г). Температура вмісту реактора після додавання була 31°C. Друга частина, приблизно 16,6% розчину метилакрилату (1,82г) була додана при температурі 28°C. Потім була додана друга частина, приблизно 12,5% розчину Трітона Б (0,63г). Температура вмісту реактора після додавання була 36°C. Третя частина, приблизно 16,6% розчину метилакрилату (1,81г) була додана при температурі 35°C. Потім була додана третя частина, приблизно 12,5% розчину Трітона Б (0,62г). Температура вмісту реактора після додавання була 32°C. Четверта частина, приблизно 16,6% розчину метилакрилату (1,81г) була додана при температурі 32°C. Потім була додана четверта частина, приблизно 12,5% розчину Трітона Б (0,63г). Температура вмісту реактора після додавання була 36°C. П'ята частина, приблизно 33,2% розчину метилакрилату (3,64г) була додана при температурі 34°C. Потім була додана п'ята частина, приблизно 25% розчину Трітона Б (1,25г). Температура вмісту реактора після додавання була 38°C. Потім була додана остання частина, приблизно 25% розчину Трітона Б (1,25г). Температура вмісту реактора після додавання була 36°C. Реакційну суміш розмішувалася протягом 1,5 годин при температурі 20-25°C. Ацетонітрил був видалений перегонкою у вакуумі (кінець перегонки 59°C, 20мбар). Суміш була розділена при температурі приблизно 50°C між циклогексаном/толуолом (1145,9/254,6г) і водою (559,8г). Фаза циклогексан/толуол, що містить продукт, була промита демінералізованою водою (559,8г) при температурі від 50 до 52°C. Щоб кристалізувати озаглавлений продукт, суміш охолоджувалась більш ніж 50 хвилин до 0°C. Потім до суміші внесли затравку пімелата і витримали протягом 1 години при температурі від -1 до 1°C. Пімелат відфільтрували і промили сумішшю циклогексан/толуол (6,51г/1,44г).

Приклад 6

Отримання 4-Ціан-4-(3-циклопентілокси-4-метоксифеніл)циклогексан-1-ону

Пімелат, отриманий у прикладі 5 (76,52г, 1,8112моль) помістили у реактор (100мл). Додали диоксану (2214г) та 29,1% метанольного розчину метилата натрію (0,44г 24ммоль). Суміш була нагріта з оберненим холодильником (77°C) і розмішувалась при цій температурі протягом 1 години. Повноту перетворення перевіряли відбираючи пробу. Метанол був відігнаний дистиляцією (16,82г дистиляту) при нагріванні до температури 97°C. Втрати диоксану протягом цієї дистиляції компенсували додаванням нового диоксану (121,6г). Додали кислий вуглекислий натрій (22,2г, 26ммоль) і демінералізовану воду (2,47г). Суміш була нагріта, з оберненим холодильником (87°C) і перемішувалася в при температурі 87°C протягом 10 годин. Повноту перетворення перевіряли відбираючи пробу. Вміст реактора було охолоджено до 78°C. Сильним потоком додали диоксан (0,13г) і демінералізовану воду (0,12г). Після охолодження до <60°C додали концентровану соляну кислоту (37%, 0,265г) щоб значення рН складало 7,5. Диоксан, метанол і частина води (27,73г перегнано) були видалені перегонкою у вакуумі (кінець перегонки 66°C, 305мбар).

При перемішуванні додали в реактор, циклогексан (180,0г) і толуол (65,5г). Суміш була нагріта до 70°C, і

фазам дозволяли відокремитися при температурі 70°C і більш низька водяна фаза була відкинута. Органічна фаза, що містить цільвий кетон була промита в двох частинах демінералізованої води (169,4г загальна кількість) при температурі приблизно 70°C. Сильним потоком додали до реактора циклогексан (165,0г). Щоб кристалізувати продукт, суміш охолодили до 10°C протягом 1 години. Потім його витримали протягом 6 годин при температурі від 9 до 11°C для закінчення кристалізації. Продукт фільтрували і промили сумішшю циклогексан/толуол (81,5г/27,2г)

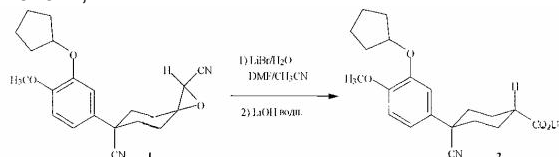
Приклад 7

Отримання 6-цис-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибеніл]-1-оксапіро[2,5]октан-2,6-дикарбонітрил

Круглодонну колбу об'ємом 500мл, обладнану верхньою мішалкою, внутрішнім термометром, і азотним виходом продули азотом. В колбу помістили 50% водний гідроксид калію (22,0г) і тетрагидрофуран (55,0мл). При перемішуванні, при кімнатній температурі додали бензилтриетиламонійхлорид (0,81г, 35ммоль, 0,05 еквівалента). Розчин охолодили до 0°C. Через крапельну воронку з компенсатором тиску додали розчин, що містив тетрагидрофуран (55,0мл), 4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксибеніл)циклогексан-1-он (23,0г, 73ммоль, 1,0 еквівалент), і хлорацетонітрил (5,9г, 78ммоль, 1,07 еквівалент) при кімнатній температурі. Додавали при перемішуванні вмісту колби при температурі 0°C протягом більш ніж 15 хвилин. Температура підтримувалася між 0 і 5°C, і вміст колби перемішувався протягом однієї години. Реакція була нагріта до 25°C, розведена водою (90,0мл), і етилацетатом (90,0мл). Розчин розмішали дали відстоятись протягом 30 хвилин. Прошарки були відділені, органічний прошарок був ізольований, і сконцентрований перегонкою у вакуумі до залишку. Додали суміш метилциклогексан/THF (5:1) 54,0мл, і розчин нагріли до 60°C, а потім охолодили до 20°C протягом 90 хвилин; продукт почав кристалізуватися при температурі приблизно 40°C. Потім суспензія була охолоджена до 0°C і витримана при температурі від -0 до 5°C протягом двох годин. Продукт відфільтрували і промили метанольною сумішшю (46,0мл) охолодженою до 0°C. Продукт було висушено, що дало білий твердий кристалічний продукт).

Приклад 8

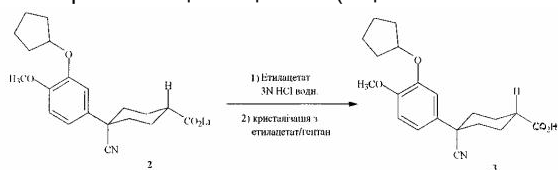
Отримання літєвої солі 4-цис-4-ціан-(3-циклопентилокси-4-метоксибеніл)-г-1-циклогексан карбонової кислоти, 2.



До 1,0л 3-горлої круглодонної колби, обладнаною верхньою мішалкою, внутрішнім термометром і оберненим холодильником з'єднаним з їдким скруббером, помістили диметилформамід (200мл), ацетонітрил (200мл), бромід літію (32,4г, 0,37моль) і воду (5,6г, 0,31моль). Суспензія розмішувалася, поки розчин не став прозорим, з послідовним додаванням 6-цис-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибеніл]-1-оксапіро[2,5]октан-2,6-дикарбонітрилу, 1 (90,0г, 0,25моль). Зміст колби нагріли до температури між 90 і 95°C протягом 8-12 годин. Реакція була охолоджена до 60°C і розведена диметилформамідом (270мл). До янтарного розчину (60°C) ?видко додали водяний розчин гідроксиду літію (21,65г, 0,51моль моногідрату гідроксиду літію, розчиненого в 112,5мл води). Суспензія розмішувалася при 60°C протягом 1 години, потім охолоджена до 5°C, і витримана при температурі 5°C протягом 1 години. Суспензію відфільтрували, промили етилацетатом (100мл) і висушили повітрям, що дало 2 з виходом 79,5%.

Приклад 9

Отримання цис-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксибеніл)-г-1-циклогексанкарбонової кислоти, 3.



До 1,0 літрової, трьохгорлої круглодонної колби, обладнаною верхньою мішалкою і внутрішнім термометром була додана літєва сіль цис-4-ціано-4-(3-циклопентилокси-4-метоксибеніл)-г-1-циклогексанової кислоти, (2) (58,5г, 0,167моль) і етилацетат (500мл). Легка суспензія розмішувалася при температурі оточуючого середовища, супроводжуваної додаванням 3N водної HCl (70мл, 0,21моль). Реакція перемішувалася протягом десятих хвилин і перемішувалась до ділільної лійки. Органічний прошарок був ізольований і один раз промитий водою (100мл). Органічний прошарок був ізольований і відфільтрований у чисту літрову трьохгорлу круглодонну колбу, обладнану колонкою для ректифікації та механічною мішалкою. Реакція була сконцентрована, відганяючи етилацетат (200мл). Зміст колби було охолоджено до 60°C супроводжуваного доповненням гептану (275мл). Суспензія була охолоджена до 5°C, витримкою протягом 2-х годин при температурі 5°C, відфільтрована, і промита охолодженим (5°C) гептаном (50мл). Продукт було висушено у вакуумному термостаті до постійної ваги, що становила 50,0г (85%) речовини 3.