



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07C 311/18 (2006.01)
C07D 213/16 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
C07D 207/08 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004121684/04, 05.12.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.12.2002

(30) Конвенционный приоритет:
12.12.2001 EP 01129271.1

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2005

(45) Опубликовано: 27.11.2006 Бюл. № 33

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **Bioorganic and Medicinal Chemistry
Letters**, 10, (2000), p.1175-1179. EP 0599203
A1, 01.06.1994. SU 876135 A1, 30.10.1981.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
12.07.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 02/13786 (05.12.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/053919 (03.07.2003)

Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

АККЕРМАНН Жан (CH),
ЭБИ Иоганнес (CH),
ДЕМЛОВ Генриетта (DE),
ХИРТ Жорж (FR),
МЕРКИ Ханс-Петер (CH),
МОРАН Оливье (FR)

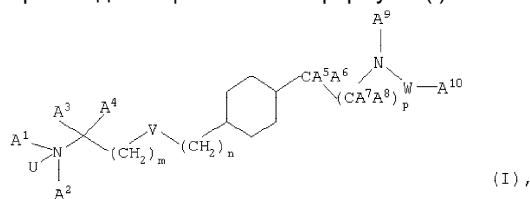
(73) Патентообладатель(и):

Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОГЕКСАНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым замещенным
производным циклогексана формулы (I):



где U означает свободную электронную пару; V
означает простую связь, -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-
CH₂-O-, -C≡C-; W означает COO, CSO или SO₂; m
и n независимо друг от друга означают числа от 0
до 7 и m+n означают число от 0 до 7; A¹ означает
H, низший алкил, гидрокси(низш.)алкил или низший
алкенил; A² означает пирролил, пиримидинил,
необязательно замещенный (низш.)алкилом, или

низший алкил, необязательно замещенный R²,
или A¹ и A² связаны друг с другом с образованием
кольца и -A¹-A²- означает низший алкилен,
необязательно замещенный R², в котором одна
группа -CH₂- в -A¹-A²- может необязательно быть
заменена NR³ или O;
A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸ означают H; R⁹ означает H,
низший алкил; R¹⁰ означает (низш.)алкил, фенил,
причем фенил может быть замещен 1-3
заместителями, независимо выбранными из
группы, содержащей галоген, CF₃, (низш.)алкил;
p означает 0, 1; R² означает H; R³ означает H,
низший алкил; и их фармацевтически приемлемые
соли. Соединения I обладают ингибирующим
действием в отношении 2,3-
оксидоскваленланостеринциклазы и могут быть
использованы в фармацевтической композиции и

способе лечения и/или профилактики таких заболеваний, как гиперлипемия, артериосклероз,

гиперхолестеринемия и др. 4 н. и 23 з.п. ф-лы, 11 табл.

R U 2 2 8 8 2 2 1 1 C 2

R U 2 2 8 8 2 2 1 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 311/18 (2006.01)*C07D 213/16* (2006.01)*C07D 211/16* (2006.01)*C07D 207/08* (2006.01)*A61K 31/18* (2006.01)*A61K 31/40* (2006.01)*A61P 9/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004121684/04, 05.12.2002**(24) Effective date for property rights: **05.12.2002**(30) Priority:
12.12.2001 EP 01129271.1(43) Application published: **27.06.2005**(45) Date of publication: **27.11.2006 Bull. 33**(85) Commencement of national phase: **12.07.2004**(86) PCT application:
EP 02/13786 (05.12.2002)(87) PCT publication:
WO 03/053919 (03.07.2003)Mail address:
**101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11**

(72) Inventor(s):

AKKERMANN Zhan (CH),**EhBI Iogannes (CH),****DEMLOV Genrietta (DE),****KhIRT Zhorzh (FR),****MERKI Khans-Peter (CH),****MORAN Oliv'e (FR)**

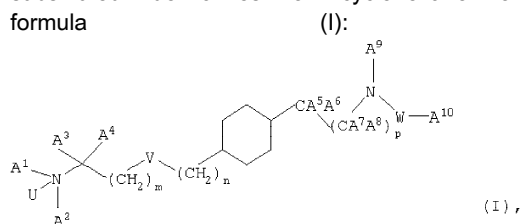
(73) Proprietor(s):

F.KhOFFMANN-LJa ROSh AG (CH)(54) **SUBSTITUTED DERIVATIVES OF CYCLOHEXANE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine.

SUBSTANCE: invention relates to novel substituted derivatives of cyclohexane of the formula



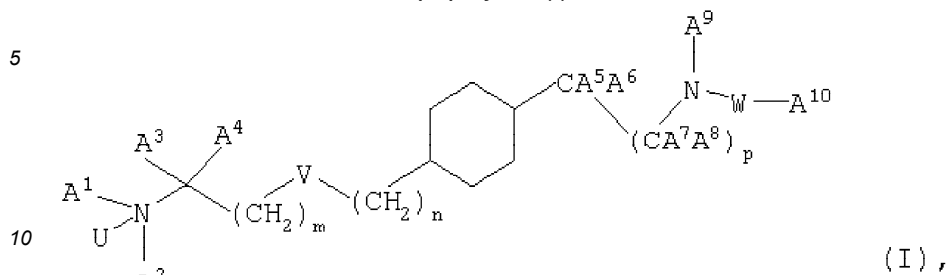
wherein U means a free electron pair; V means a simple bond, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$; W means $-\text{COO}$, $-\text{CSO}$ or $-\text{SO}_2$; m and n mean independently of one another numbers from 0 to 4; $m + n = 0-7$; A^1 means hydrogen atom (H), lower alkyl, hydroxy-(lower)-alkyl or lower alkenyl; A^2 means pyrrolyl, pyrimidinyl, optionally substituted (lower)-alkyl or lower alkyl optionally substituted with R^2 ; or A^1 and A^2 are

bound to form ring; $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ means lower alkylene optionally substituted with R^2 wherein one group $-\text{CH}_2-$ in $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ can be optionally replaced for $-\text{NR}^3$ or oxygen atom (O); A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , A^7 and A^8 mean H; R^9 means H, lower alkyl; R^{10} means (lower)-alkyl, phenyl wherein phenyl can be substituted with 1-3 substitutes chosen independently from the group comprising halogen atom, $-\text{CF}_3$, (lower)-alkyl; p means 0, 1; R^2 means H; R^3 means H, lower alkyl, and their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) possess the inhibitory effect on activity of enzyme oxidosqualene lanosterol cyclase and can be used in pharmaceutical composition. Also, method relates to a method for treatment and/or prophylaxis of hyperlipemia, arteriosclerosis, hypercholesterolemia and others.

EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition.

27 cl, 9 sch, 10 tbl, 43 ex

Настоящее изобретение относится к новым производным циклогексана, к их получению и к их применению в качестве лекарственных средств. В частности, изобретение относится к соединениям формулы (I)



где

U означает кислород или свободную электронную пару,

15 V означает простую связь, O, S, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}$,

W означает CO, COO, CONR¹, CSO, CSNR¹, SO₂ или SO₂NR¹,

m и n независимо друг от друга означают числа от 0 до 7 и m+n означает число от 0 до 7 при условии, что m не означает 0, если V означает O или S,

A¹ означает водород, низший алкил, гидрокси(низш.)алкил или низший алкенил,

20 A² означает циклоалкил, циклоалкил(низш.)алкил, низший алкенил, низший алкинил, гетероарил или низший алкил, необязательно замещенный R², или

A¹ и A² связываются друг с другом с образованием кольца и -A¹-A²- означает низший алкилен или низший алкенилен, необязательно замещенный R², в котором одна группа $-\text{CH}_2-$ в -A¹-A²- может необязательно быть заменена NR³, S или O, или -A¹-A²-

25 означает $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, который необязательно может быть замещен низшим алкилом,

A³ и A⁴ независимо друг от друга означают водород или низший алкил, или

A³ и A⁴ связываются друг с другом с образованием кольца вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, и -A³-A⁴- означает $-(\text{CH}_2)_{2-5}-$,

30 A⁵, A⁶, A⁷ и A⁸ независимо друг от друга означают водород или низший алкил,

A⁹ означает водород, низший алкил, низший алкенил или арил(низш.)алкил,

A¹⁰ означает низший алкил, циклоалкил, арил, арил(низш.)алкил, гетероарил или гетероарил(низш.)алкил,

r означает 0 или 1,

35 R² означает гидроксил, гидрокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксигруппу,

(низш.)алкоксикарбонил, N(R⁴, R⁵), тио(низш.)алкоксигруппу или галоген,

R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо друг от друга означают водород или низший алкил, и к их фармацевтически приемлемым солям, при условии, что соединение формулы (I) не является транс-метил(4-метиламинометилциклогексилметил)амидом нафталин-1-сульфонокислоты.

45 Соединения по настоящему изобретению ингибируют 2,3-оксидосквален-ланостеринциклазу (ЕС /Классификации Ферментов/ 5.4.99), которая требуется для биосинтеза холестерина, эргостерина и других стероидов. Причинные факторы риска, которые непосредственно способствуют развитию коронарного и периферического атеросклероза, включают повышенный холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП-Х), низкий холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-Х), гипертензию, курение сигарет и сахарный диабет. Другие синергически действующие факторы риска включают повышенные концентрации богатых триглицеридами (ТГ) липопротеидов, малые компактные частицы липопротеидов низкой плотности, липопротеид (а) (ЛП(а)) и гомоцистеин. Провоцирующие факторы риска модифицируют причинные или обусловленные факторы риска и таким образом косвенно воздействуют на атерогенез. Провоцирующими факторами риска являются ожирение, физическая неактивность, раннее сердечно-сосудистое нарушение в семейном анамнезе и мужской пол. Сейчас хорошо

установлены прочная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца (ИБС) и высокими уровнями ЛПНП-Х в плазме и терапевтическая польза от понижения повышенных уровней ЛПНП-Х (Gotto и др., *Circulation* 81, 1990, 1721-1733; Stein и др., *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2, 1992, 113-156; Illingworth, *Med. Clin. North. Am.* 84, 2000, 23-

5 42). Богатые холестерином, иногда неустойчивые атеросклеротические бляшки вызывают окклюзию кровеносных сосудов, приводя в результате к ишемии и инфаркту. Исследования, относящиеся к первичной профилактике, показали, что понижение уровней ЛПНП-Х в плазме сокращает частоту нелетальных случаев ИБС, в то время как общая заболеваемость остается неизменной. Понижение уровней ЛПНП-Х в плазме у больных с
10 предварительно установленной ИБС (второе воздействие) понижает смертность и заболеваемость ИБС; мета-анализ при различных исследованиях показывает, что понижение пропорционально уменьшению ЛПНП-Х (Ross и др., *Arch. Intern. Med.* 159, 1999, 1793-1802).

Клиническая польза от понижения холестерина больше для больных с предварительно
15 установленной ИБС, чем для бессимптомных пациентов с гиперхолестеринемией. Согласно современным указаниям лечение, предусматривающее понижение холестерина, рекомендуется больным, перенесшим инфаркт миокарда, или больным, страдающим стенокардией или другим атеросклеротическим заболеванием, с прицельным уровнем ЛПНП-Х в 100 мг/дл.

20 Препараты, как, например, вещества, усиливающие экскрецию желчной кислоты, фибраты, никотиновая кислота, пробукол, а также статины, то есть ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (HMG-CoA-редуктаза или HMGCR), как, например, симвастатин и аторвастатин, используются для обычной стандартной терапии. Наилучшие статины эффективно понижают ЛПНП-Х в плазме, как, минимум, на 40%, а
25 также триглицериды плазмы, синергически действующий фактор риска, но менее эффективно. И наоборот, фибраты эффективно понижают триглицериды плазмы, но не ЛПНП-Х. Комбинация статина и фибрата оказалась очень эффективной для понижения ЛПНП-Х и триглицеридов (Ellen и McPherson, *J. Cardiol.* 81, 1998, 60B-65B), но безопасность подобной комбинации составляет проблему (Shepherd, *Eur. Heart J.* 16,
30 1995, 5-13). Один лекарственный препарат смешанного профиля, объединяющий эффективное понижение как ЛПНП-Х, так и триглицеридов, обеспечил бы дополнительную клиническую пользу бессимптомным и симптоматическим больным.

Люди хорошо переносят статины в стандартной дозе, но уменьшение нестериновых промежуточных соединений в ходе синтеза холестерина, как, например, изопреноиды и
35 кофермент Q, может быть связано при высоких дозах с побочными клиническими явлениями (Davignon и др., *Can. J. Cardiol.* 8, 1992, 843-864; Pederson и Tobert, *Drug Safety* 14, 1996, 11-24).

Все это стимулировало поиск соединений и разработку соединений, которые ингибируют биосинтез холестерина, однако, периферически действует на синтез этих важных
40 нестериновых промежуточных соединений. 2,3-Оксидосквален: ланостеринциклаза (OSC), микросомальный фермент, представляет единственную в своем роде мишень для лекарственного средства, понижающего холестерин (Morand и др., *J. Lipid Res.*, 38, 1997, 373-390; Mark и др., *J. Lipid Res.* 37, 1996, 148-158). OSC расположена ниже фарнезилфосфата, вне синтеза изопреноидов и кофермента Q. У хомячков
45 фармакологически активные дозы ингибитора OSC не проявляют неблагоприятных побочных эффектов в противоположность статину, который уменьшал поглощение пищи и массу тела и повышал билирубин плазмы, массу печени и содержание триглицеридов печени (Morand и др., *J. Lipid Res.*, 38, 1997, 373-390). Соединения, описанные в заявке на европейский патент 636367, которые ингибируют OSC и которые понижают
50 общий холестерин в плазме, относятся к таким соединениям.

Ингибирование OSC не запускает механизм сверхэкспрессии HMGCR из-за непрямого регуляторного механизма отрицательной обратной связи, включающего продуцирование 24(S), 25-эпоксихолестерина (Peffley и др., *Biochem. Pharmacol.* 56, 1998, 439-449;

Nelson и др., J. Biol. Chem. 256, 1981, 1067-1068; Spencer и др., J. Biol. Chem. 260, 1985, 13391-13394; Panini и др., J. Lipid Res. 27, 1986, 1190-1204; Ness и др., Arch. Biochem. Biophys. 308, 1994, 420-425). Такой регуляторный механизм отрицательной обратной связи является основным в концепции ингибирования OSC, поскольку (i) он синергически усиливает первичный ингибирующий эффект с помощью не прямой понижающей регуляции HMGCR и (ii) предотвращает большое накопление предшествующего монооксидосквалена в печени. Кроме того, было обнаружено, что 24(S),25-эпоксихолестерин является одним из наиболее сильных антагонистов ядерного рецептора LXR (Janowski и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 1999, 266-271). Принимая во внимание, что 24(S),25-эпоксихолестерин является побочным продуктом ингибирования OSC, выдвигается гипотеза, что ингибиторы OSC по настоящему изобретению могли бы также непрямым образом активировать LXR-зависимые пути метаболизма, как, например, (i) холестерин-7 α -гидроксилазу для повышения поглощения холестерина через путь желчных кислот, (ii) экспрессию белков ABC с возможностью стимулировать обратный транспорт холестерина и повысить уровни ЛПВП-Х в плазме (Venkateswaran и др., J. Biol. Chem. 275, 2000, 14700-14707; Costet и др., J. Biol. Chem., июнь 2000, в печати; Ordovas, Nutr Rev 58, 2000, 76-79, Schmitz и Kaminsky, Front Biosci 6, 2001, D505-D514), и/или ингибировать поглощение холестерина в кишечнике (Mangelsdorf, XII Международный Симпозиум по атеросклерозу, Стокгольм, июнь 2000). Кроме того, были высказаны гипотезы о возможных перекрестных контактах между метаболизмом жирных кислот и холестерина, опосредствованным печеночным LXR (Tobin и др., Mol. Endocrinol. 14, 2000, 741-752).

Представленные соединения формулы I ингибируют OSC и, таким образом, также ингибируют биосинтез холестерина, эргостерина и других стероидов, и понижают уровни холестерина в плазме. Поэтому они могут быть применены для лечения и профилактики гиперхолестеринемии, гиперлипемии, атеросклероза и обычно сосудистых заболеваний. Более того, они могут быть применены для лечения и/или предупреждения микозов, паразитарных инфекций, желчных конкрементов, холестатических печеночных расстройств, опухолей и гиперпролиферативных нарушений, например, гиперпролиферативных кожных и сосудистых заболеваний. В дополнение к этому неожиданно было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению могут также терапевтически использоваться для улучшения толерантности к глюкозе с целью лечения и/или предупреждения связанных с этим заболеваний, например, диабета. Соединения по настоящему изобретению, кроме того, проявляют улучшенные фармакологические свойства по сравнению с известными соединениями.

Если не указывается иначе, следующие определения приведены далее для иллюстрации и определения значений и области различных терминов, используемых здесь для описания изобретения.

В спецификации термин "низший" применяют для обозначения группы, состоящей из от одного до семи, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Термин "свободная электронная пара" относится к несвязанной электронной паре, в частности, к несвязанной электронной паре атома азота, например, в амине.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и иоду, предпочтительными являются фтор, хлор и бром.

Термин "алкил", один или в комбинации с другими группами, относится к одновалентному насыщенному алифатическому углеводородному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до шестнадцати атомов углерода, более предпочтительно от одного до десяти атомов углерода. Представляющие низшие алкилы группы, описанные ниже, также являются предпочтительными алкильными группами.

Термин "низший алкил", один или в комбинации с другими группами, относится к одновалентному алкильному радикалу с разветвленной или прямой цепью, содержащему от одного до семи атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов

углерода. Этот термин далее иллюстрирует такие радикалы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил и им подобные.

Термин "циклоалкил" относится к одновалентному карбоциклическому радикалу из 3-10 углеродных атомов, предпочтительно из 3-6 углеродных атомов, как, например,

5 циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин "алкоксигруппа" относится к группе R'-O-, где R' означает алкил. Термин "(низш.)алкоксигруппа" относится к группе R'-O-, где R' означает низший алкил. Термин "тиоалкоксигруппа" относится к группе R'-S-, где R' означает алкил. Термин "тио(низш.)алкоксигруппа" относится к группе R'-S-, где R' означает низший алкил.

10 Термин "алкенил", один или в комбинации с другими группами, означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий одну двойную связь и до 20, предпочтительно до 16 атомов углерода, более предпочтительно до 10 атомов углерода. (Низш.)алкенильные группы, описанные ниже, также являются предпочтительными алкенильными группами. Термин "низший алкенил" относится к углеводородному остатку с

15 прямой или разветвленной цепью, содержащему одну двойную связь и до 7, предпочтительно до 4 углеродных атомов, как, например, 2-пропенил.

Термин "алкинил", один или в комбинации с другими группами, означает углеводородный остаток с прямой или разветвленной цепью, содержащий тройную связь и до 20, предпочтительно до 16 атомов углерода, более предпочтительно до 10 атомов углерода.

20 (Низш.)алкинильные группы, описанные ниже, также являются предпочтительными алкинильными группами. Термин "низший алкинил" относится к углеводородному остатку с прямой или разветвленной цепью, содержащему тройную связь и до 7, предпочтительно до 4 углеродных атомов, как, например, 2-пропинил.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной насыщенной алифатической

25 углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 16 атомов углерода, более предпочтительно до 10 атомов углерода. (Низш.)алкиленовые группы, описанные ниже, также являются предпочтительными алкиленовыми группами. Термин "низший алкилен" относится к

30 двухвалентной насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 6 или от 3 до 6 атомов углерода. Предпочтительны алкилены или (низш.)алкиленовые группы с прямой цепью.

Термин "алкенилен" относится к двухвалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей одну двойную связь и до 20 атомов углерода,

35 предпочтительно до 16 атомов углерода, более предпочтительно до 10 атомов углерода. (Низш.)алкениленовые группы, описанные ниже, также являются предпочтительными алкениленовыми группами. Термин "низший алкенилен" относится к двухвалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей одну двойную связь и до 7, предпочтительно до 5 атомов углерода. Предпочтительны алкенилены или

40 (низш.)алкениленовые группы с прямой цепью.

Термин "арил" относится к фенильной или нафтильной группе, предпочтительно к фенильной группе, которая может быть необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из низшего алкила, низшего алкинила, диоксо(низш.)алкилена (образующего, например, бензодиоксильную группу), галогена,

45 гидроксила, CN, CF₃, аминогруппы, N(H, низший алкил), N(низший алкил)₂, аминокарбонила, карбоксильной группы, нитрогруппы, (низш.)алкоксигруппы, тио-(низш.)алкоксигруппы, (низш.)алкилкарбонила, (низш.)алкилкарбонилалкоксигруппы, (низш.)алкоксикарбонила, фенила, фенилоксигруппы. Предпочтительными заместителями являются галоген, трифторметил, циангруппа, низший алкил и/или (низш.)алкоксигруппа.

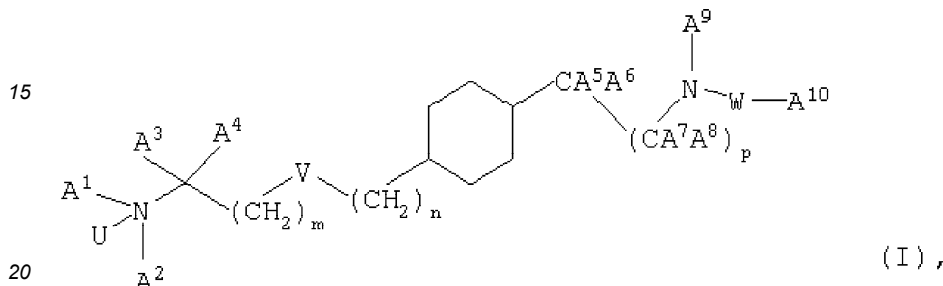
50 Более предпочтительными заместителями являются хлор и трифторметил.

Термин "гетероарил" относится к ароматическому 5- или 6-членному кольцу, которое может содержать 1, 2 или 3 атома, выбранные из азота, кислорода и/или серы, как, например, фурил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиенил, изоксазол, ил,

оксазолил, имидазолил или пирролил. Гетероарильная группа может иметь образец замещения, описанный ранее в связи с термином "арил". Предпочтительной гетероарильной группой является пиримидинил, необязательно замещенный метилом.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" охватывает соли соединений формулы (I) с неорганическими или органическими кислотами, как, например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, малеиновая кислота, уксусная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, винная кислота, метансульфо-кислота, п-толуолсульфо-кислота и им подобные кислоты, которые не являются токсичными по отношению к живым организмам. Предпочтительными солями являются формиаты, гидрохлориды, гидробромиды и соли метансульфо-кислоты.

Детально, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где

U означает кислород или свободную электронную пару,

V означает простую связь. O, S, -CH₂-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-O- или -C≡C-,

W означает CO, COO, CONR¹, CSO, CSNR¹, SO₂ или SO₂NR¹,

m и n независимо друг от друга означают числа от 0 до 7 и m+n представляет число от 0 до 7 при условии, что m не означает 0, если V означает O или S,

A¹ означает водород, низший алкил, гидрокси(низш.)алкил или низший алкенил,

A² означает циклоалкил, циклоалкил(низш.)алкил, низший алкенил, низший алкинил,

гетероарил или низший алкил, необязательно замещенный R², или

A¹ и A² связываются друг с другом с образованием кольца и -A¹-A²- означает низший алкилен или низший алкенилен, необязательно замещенный R², в котором одна группа -CH₂- в -A¹-A²- может необязательно быть заменена NR³, S или O, или -A¹-A²-

означает -CH=N-CH=CH-, который необязательно может быть замещен низшим алкилом,

A³ и A⁴ независимо друг от друга означают водород или низший алкил, или

A³ и A⁴ связываются друг с другом с образованием кольца вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, и -A³-A⁴- означает -(CH₂)₂₋₅-,

A⁵, A⁶, A⁷ и A⁸ независимо друг от друга означают водород или низший алкил,

A⁹ означает водород, низший алкил, низший алкенил или арил(низш.)алкил,

A¹⁰ означает низший алкил, циклоалкил, арил, арил(низш.)алкил, гетероарил или гетероарил(низш.)алкил,

p означает 0 или 1,

R² означает гидроксил, гидрокси(низш.)алкил, (низш.)алкоксигруппу,

(низш.)алкоксикарбонил, N(R⁴, R⁵), тио(низш.)алкоксигруппу или галоген,

R¹, R³, R⁴ и R⁵ независимо друг от друга означают водород или низший алкил, и их фармацевтически приемлемым солям, при условии, что соединение формулы (I) не является метил(4-метиламинометилциклогексилметил)амидом транс-нафталин-1-сульфо-кислоты.

Предпочтительными являются соединения формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли. Другие предпочтительные варианты осуществления изобретения относятся к соединениям формулы (I), где U означает свободную электронную пару, или к соединениям формулы (I), где U означает кислород.

Соединения формулы (I), как описано выше, в которых V означает простую связь, кислород, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$, относятся к предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения. Более предпочтительными соединениями, как определено выше, являются те, где V означает простую связь. Другими более предпочтительными соединениями, как определено выше, являются те, где V означает $-\text{CH}_2-$. Другими более предпочтительными соединениями, как определено выше, являются такие, где V означает $-\text{CH}=\text{CH}-$. Другими более предпочтительными соединениями, как определено выше, являются такие, где V означает $-\text{C}\equiv\text{C}-$. Кроме того, соединения формулы (I), как определено выше, в которых W означает COO, относятся к предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения. Предпочтительны также соединения, в которых W означает SO_2 .

В другом предпочтительном варианте настоящего изобретения m означает число от 0 до 4 и n означает число от 0 до 1. Предпочтительны также соединения формулы (I), в которых m означает 0 и/или n означает 0. Соединения, описанные выше, в которых число атомов углерода $(\text{CH}_2)_m$, V и $(\text{CH}_2)_n$ вместе составляет 7 или менее, также предпочтительны.

Другими предпочтительными соединениями по настоящему изобретению являются такие, в которых A^1 представляет водород, низший алкил или гидроксид(низш.)алкил, предпочтительно такие соединения, в которых A^1 означает метил, этил или 2-гидроксиэтил. Другую группу предпочтительных соединений по настоящему изобретению составляют такие соединения, в которых A^2 представляет низший алкил, 2-метилпиримидинил или низший алкил, необязательно замещенный R^2 , где R^2 означает гидроксил, особенно предпочтительны те соединения, где A^2 означает метил или 2-гидроксиэтил.

Соединения формулы (I), где A^1 и A^2 связываются друг с другом с образованием кольца и $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ означает низший алкилен, необязательно замещенный R^2 , в которых одна группа $-\text{CH}_2-$ в $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ может быть необязательно заменена NR^3 или O, или $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ означает $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, где R^2 означает гидроксил или гидроксид(низш.)алкил, и R^3 означает водород или низший алкил, также предпочтительны, особенно предпочтительны такие соединения, где $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ означает $-(\text{CH}_2)_4-$ или $-(\text{CH}_2)_5-$.

В соединениях, где A^1 и A^2 связываются друг с другом с образованием кольца, упомянутое кольцо является предпочтительно 4-, 5- или 6-членным кольцом, как, например, пиперидинильное или пирролидинильное кольцо.

Другой предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I), где A^3 и A^4 означают водород. Другими предпочтительными соединениями формулы (I), как определено выше, являются такие, где A^5 и A^6 означают водород. Другими предпочтительными соединениями формулы (I), как определено выше, являются такие, где A^7 и A^8 означают водород.

Соединения формулы (I), где A^9 означает низший алкил, также относятся к предпочтительному варианту осуществления настоящего изобретения, и те соединения, где A^9 означает метил, относятся к особенно предпочтительному варианту осуществления изобретения. Другими предпочтительными соединениями являются такие, в которых A^{10} означает арил, более предпочтительны те, где A^{10} означает фенил, необязательно замещенный галогеном или трифторметилом. Наиболее предпочтительны соединения формулы (I), где A^{10} означает 4-хлорфенил или 4-трифторметилфенил.

Предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются соединения, выбранные из группы, включающей

транс-N-{4-[5-(аллилметиламино)пентил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,

транс-N-{4-[5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пентил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,

- транс-N-[4-(5-диметиламинопентил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{5-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пентил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 5 транс-N-(4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пентил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-{4-[5-(аллилметиламино)пентил]циклогексилметил}метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-(5-диметиламинопентил)циклогексилметил]-
 10 метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{5-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пентил}-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-{4-[5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пентил]циклогексилметил}метилкарбаминовой кислоты,
 15 4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пентил}-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-метил-N-[4-(5-пиперидин-1-илпентил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-метил-N-[4-(5-пирролидин-1-илпентил)циклогексилметил]-4-
 20 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]бутил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-[4-(4-диметиламинобутил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 25 транс-N-[4-(4-диэтиламинобутил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)бутил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]бутил}циклогексилметил)-N-метил-4-
 30 трифторметилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-{4-[4-(аллилметиламино)бутил]циклогексилметил}-метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(4-пиперидин-1-илбутил)циклогексилметил]-карбаминовой кислоты,
 35 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]бутил}циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-(4-диметиламинометилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексилметил}-N-метил-4-
 40 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-диэтиламинометилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 45 транс-N-(4-{[бис(2-гидроксиэтил)амино]метил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-(4-диметиламинометилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексилметил}
 50 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(4-диэтиламинометилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}

- циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(4-[[бис(2-гидроксиэтил)амино]метил]
 циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-(4-этиламинометилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензол-
 5 сульфамид,
 транс-N-метил-N-(4-пиперидин-1-илметилциклогексилметил)-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-азетидин-1-илметилциклогексилметил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 10 транс-N-метил-N-(4-пирролидин-1-илметилциклогексилметил)-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил(4-пиперидин-1-илметилциклогексилметил)-
 карбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил(4-пирролидин-1-илметилциклогексилметил)-
 15 карбаминовой кислоты,
 транс-N-{4-[3-(аллилметиламино)пропил]циклогексилметил}-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пропил}циклогексилметил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 20 транс-N-[4-(3-аллиламинопропил)циклогексилметил]-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-метил-N-[4-(3-метиламинопропил)циклогексилметил]-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-{4-[3-(аллилметиламино)пропил]циклогексилметил}-
 25 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(3-пиперидин-1-илпропил)циклогексилметил]-
 карбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пропил}
 циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 30 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{3-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пропил}
 циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-{4-[2-(аллилметиламино)этил]циклогексилметил}
 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексилметил]-
 35 карбаминовой кислоты,
 транс-N-метил-N-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексилметил]-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]этил}циклогексилметил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 40 транс-N-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этил}циклогексилметил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]этил}
 циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-{4-[2-(аллилметиламино)этил]циклогексилметил}-N-метил-4-
 45 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-(RS,RS)-N-(4-{2-[бис(2-гидроксипропил)амино]этил}циклогексилметил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-{4-[3-(аллилметиламино)пропил]-циклогексил}
 50 этил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пропил}-
 циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-морфолин-4-илпропил)-
 циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,

- 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пиперидин-1-илпропил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-{2-[4-(3-диметиламинопропил)циклогексил]-этил}метилкарбаминовой кислоты,
 5 4-трифторметилфениловый эфир транс-{2-[4-(3-диэтиламинопропил)циклогексил]-этил}метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил(2-{4-[3-(метилпропиламино)пропил]-циклогексил}этил)карбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{3-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пропил}-циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты,
 10 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил(2-{4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил]-циклогексил}этил)карбаминовой кислоты,
 транс-N-(2-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексил}этил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 15 4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексил}-этил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}-циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты,
 20 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил{2-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-{4-[(2-гидроксиэтиламино)метил]-циклогексил}этил)метилкарбаминовой кислоты,
 25 4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-{4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино)-метил]циклогексил}этил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-аллиламинометилциклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[2-(4-метиламинометилциклогексил)-этил]
 30 карбаминовой кислоты,
 транс-N-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)этил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}циклогексил)этил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 35 транс-N-метил-N-{2-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)циклогексил]этил}-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(2-{4-[(2-гидроксиэтиламино)метил]циклогексил}этил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-метил-N-[2-(4-метиламинометилциклогексил)этил]-4-
 40 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(2-{4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино)метил]циклогексил}этил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-[2-(4-аллиламинометилциклогексил)этил]-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 45 транс-N-метил-N-[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)этил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)-этил]карбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)этил]-
 50 карбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}циклогексил)-этил]метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-[2-(4-этиламинометилциклогексил)этил]

- метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)этил]
 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексил}этил)-
 5 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[2-(4-пирролидин-1-илметилциклогексил)этил]-
 карбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[2-(4-метиламинометилциклогексил)этил]-
 карбаминовой кислоты,
 10 транс-4-хлор-N-метил-N-[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)этил]бензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)этил]-N-метилбензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-метил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметилциклогексил)этил]-
 бензолсульфамид,
 транс-N-(2-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексил}этил)-4-хлор-N-
 15 метилбензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-метил-N-[2-(4-метиламинометилциклогексил)этил]бензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}циклогексил)этил]-N-
 метилбензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-[2-(4-этиламинометилциклогексил)этил]-N-метилбензолсульфамид,
 20 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[(6-гидроксигексиламино)метил]циклогексил}-
 этил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[(5-
 гидроксипентиламино)метил]циклогексил}-этил)метилкарбаминовой кислоты,
 транс-4-хлор-N-(2-{4-[(5-гидроксипентиламино)метил]циклогексил}этил)-N-
 25 метилбензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-(2-{4-[(6-гидроксигексиламино)метил]циклогексил}этил)-N-
 метилбензолсульфамид,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}-
 циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты,
 30 транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)бутоксид]циклогексилметил}-4-хлор-N-
 метилбензолсульфамид,
 цис-N-{4-[4-(аллилметиламино)бутоксид]циклогексилметил}-4-хлор-N-
 метилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-{4-[4-(аллилметиламино)бутоксид]циклогексилметил}-
 35 метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)бутоксид]циклогексилметил}-N-метил-4-трифтор-
 метилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]бутоксид]циклогексилметил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 40 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]
 этил}карбаминовой кислоты,
 транс-N-метил-N-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-4-трифтор-
 метилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-(E,Z)-пропенил}циклогексилметил)-N-метил-
 45 4-трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(2-{4-[3-(аллилметиламино)-(E)-пропенил]циклогексил}этил)-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-{2-[4-(3-диметиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифтор-
 метилбензолсульфамид,
 50 транс-N-метил-N-{2-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-4-трифтор-
 метилбензолсульфамид,
 транс-N-{2-[4-(3-этиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифтор-
 метилбензолсульфамид,

- 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[3-(аллилметиламино)-(E)-пропенил]циклогексил}-этил)метилкарбаминовой кислоты,
- 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-диметиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-метилкарбаминовой кислоты,
- 5 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-этиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-метилкарбаминовой кислоты,
- 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пирролидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,
- транс-N-метил-N-[4-(4-пиперидин-1-ил-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-4-4-
- 10 трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-метил-N-[4-(4-пирролидин-1-ил-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-(E)-бут-2-енилоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- 15 транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)-(E)-бут-2-енилоксиметил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-(E)-бут-2-енилоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-метил-N-[4-(4-метиламино-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-4-
- 20 трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-(4-{4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-(E)-бут-2-енилоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-метил-N-[4-(4-морфолин-4-ил-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
- 25 транс-N-метил-N-[4-(4-пиперазин-1-ил-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-метил-N-[4-(4-пиперидин-1-илбутоксиметил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-(4-{4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]бутоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-
- 30 трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-метил-N-[4-(4-пирролидин-1-илбутоксиметил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)бутоксиметил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- 35 транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]бутоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-[4-(4-диметиламинобутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]бутоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-
- 40 трифторметилбензолсульфамид,
- транс-N-{4-[4-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)бутоксиметил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,
- 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(4-пирролидин-1-илбутоксиметил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты,
- 45 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(4-пиперидин-1-илбутоксиметил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты,
- 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]бутоксиметил}-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
- 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]бутоксиметил}-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
- 50 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-диметиламинобутоксиметил)циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты,
- 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]бутоксиметил}-

- циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексил]этил}-
 карбаминовой кислоты,
 транс-4-хлор-N-метил-N-{2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексил]этил}бензол-
 5 сульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[2-(аллилметиламино)этил]циклогексил}этил)-
 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(2-диметиламиноэтил)циклогексил]этил}
 метилкарбаминовой кислоты,
 10 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(2-этиламиноэтил)циклогексил]этил}
 метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-[2-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]этил}циклогексил)-
 этил]метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]этил}-
 15 карбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[2-(6-гидроксигексиламино)этил]циклогексил}-
 этил)метилкарбаминовой кислоты,
 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[2-(5-гидроксипентиламино)этил]циклогексил}-
 этил)метилкарбаминовой кислоты,
 20 транс-4-хлор-N-{2-[4-(2-диметиламиноэтил)циклогексил]этил}-N-метилбензол-
 сульфамид,
 транс-N-(2-{4-[2-(аллилметиламино)этил]циклогексил}этил)-4-хлор-N-метилбензол-
 сульфамид,
 транс-4-хлор-N-метил-N-{2-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]этил}бензолсульфамид,
 25 транс-4-хлор-N-{2-[4-(2-этиламиноэтил)циклогексил]этил}-N-метилбензолсульфамид,
 транс-4-хлор-N-[2-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]этил}циклогексил)этил]-N-
 метилбензолсульфамид,
 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)циклогексилметил]
 карбаминовой кислоты,
 30 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}-
 циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-метил-N-[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)циклогексилметил]-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}циклогексилметил)-N-метил-4-
 35 трифторметилбензолсульфамид,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)-
 циклогексилметил]карбаминовой кислоты,
 4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}
 циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,
 40 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-имидазол-1-илпропил)циклогексил]этил}
 метилкарбаминовой кислоты,
 транс-N-[2-(4-имидазол-1-илметилциклогексил)этил]-N-метил-4-трифторметилбензол-
 сульфамид,
 транс-N-(4-имидазол-1-илметилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензол-
 45 сульфамид,
 транс-N-[4-(3-имидазол-1-ил-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-[4-(2-имидазол-1-илэтил)циклогексилметил]-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 50 транс-N-[4-(4-имидазол-1-ил-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-
 трифторметилбензолсульфамид,
 транс-N-метил-N-(4-{4-[метил(2-метилпиримидин-4-ил)амино]}-(E)-бут-2-енил-оксиметил}
 циклогексилметил)-4-трифторметилбензолсульфамид,

рац-транс-этил(2-гидроксиэтил)({4-[2-(метил{4-(трифторметил)фенокси]-карбонил}амино)этил]циклогексил}метил)аммонийолят,

4-фторфениловый эфир транс-метил{4-[3-(метилпропиламино)проп-1-инил]-циклогексилметил}карбаминовой кислоты,

5 4-фторфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил]-циклогексилметил}метилкарбаминовой кислоты и

4-фторфениловый эфир транс-[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты,

и их фармацевтически приемлемые соли.

10 Особо предпочтительными соединениями общей формулы (I) являются соединения, выбранные из группы, включающей 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексилметил]-карбаминовой кислоты,

транс-N-метил-N-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексилметил]-4-трифторметил-бензолсульфамид,

15 транс-N-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,

4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты,

20 4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}-циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты,

4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)-этил]карбаминовой кислоты,

4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)-этил]карбаминовой кислоты,

25 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,

4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пирролидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,

4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пентил}-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,

30 4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты и

транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пропил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,

35 и их фармацевтически приемлемые соли.

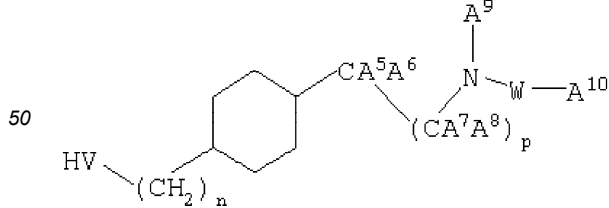
Соединения формулы (I) могут иметь один или несколько асимметрических атомов углерода и могут существовать в виде оптически чистых энантиомеров или в виде рацематов. Изобретение охватывает все такие формы. Предпочтительны соединения формулы (I), которые являются транс-изомерами (по отношению к циклогексильному

40 кольцу).
Понятно, что из соединений общей формулы (I) по данному изобретению могут быть получены производные по функциональным группам, которые способны *in vivo* превращаться обратно в исходное соединение.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I),

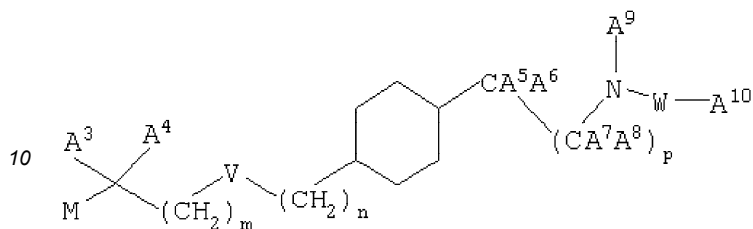
45 описанных выше, этот способ включает

а) взаимодействие соединения формулы (II)



(II)

с соединением $(A^1, A^2, U)N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_m-M$, где V означает O или S, M означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I, и U, $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, W, m, n$ и r являются такими, как определено выше, или где HV означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I, и M означает OH или SH, или б) взаимодействие соединения формулы (III)



(III)

с соединением NHA^1A^2 , где M означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I, и $A^1, A^2, A^3, A^4, A^5, A^6, A^7, A^8, A^9, A^{10}, V, W, m, n$ и r являются такими, как определено выше,

и необязательное превращение соединения формулы (I), как определено выше, в фармацевтически приемлемую соль,

и необязательное превращение соединения формулы (I), как определено выше, где U означает свободную электронную пару, в соответствующее соединение, где U означает кислород.

Реакции соединения формулы (II) с соединением $(A^1, A^2, U)N-C(A^3, A^4)-(CH_2)_m-M$ могут быть осуществлены с помощью методик, известных в данной области и описанных на схеме 8, в растворителе, подобном N,N-диметилформамиду, N,N-диметилацетамиду или нитрометану, в присутствии основания, как, например, гидрид натрия или 2,6-ди-трет-бутилпиридин, в диапазоне температур, например, от 0°C до 80°C. Реакции соединения формулы (III) с соединением NHA^1A^2 могут быть проведены с помощью методик, известных в данной области и описанных в примерах, предпочтительно в таких растворителях, как N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид или метанол, предпочтительно при температуре между комнатной и 8°C. Соединение, как указано выше, может быть превращено в фармацевтически приемлемую соль с помощью известных в данной области методик, как, например, путем обработки соответствующей кислотой в растворителе, например, этаноле, метаноле или дихлорметане, при температуре в пределах, например, от -20°C до +40°C. Соединение, как указано выше, в котором U является свободной электронной парой, может быть превращено в соединение, где U означает кислород, с помощью известных в данной области методик, например, при реакции со смесью продукта присоединения мочевины к перекиси водорода и фталевого ангидрида в дихлорметане при комнатной температуре.

Изобретение также относится к соединениям формулы (I), как определено выше, когда они получены согласно указанному выше способу.

Как описано выше, соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть применены для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с OSC, как, например, гиперхолестеринемии, гиперлипемии, атеросклероза, сосудистых заболеваний, микозов, паразитарных инфекций и желчных конкрементов, и/или для лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе, диабета, опухолей и/или гиперпролиферативных нарушений, предпочтительно для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии и/или гиперлипемии. Гиперпролиферативные кожные и сосудистые нарушения, в частности, рассматриваются как гиперпролиферативные нарушения.

Изобретение поэтому также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение, как определено выше, и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

Далее изобретение относится к соединениям, указанным выше, для применения в

качестве терапевтически активных соединений, особенно в качестве терапевтически активных соединений для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с OSC, как, например, гиперхолестеринемия, гиперлипемия, атеросклероз, сосудистые заболевания, микозы, паразитарные инфекции, желчные конкременты, опухоли и/или

5 гиперпролиферативные нарушения, и/или для лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета, предпочтительно для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии и/или гиперлипемии.

Согласно другому варианту осуществления изобретение относится к способу лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с OSC, как, например, гиперхолестеринемия, гиперлипемия, атеросклероз, сосудистые заболевания, микозы, паразитарные инфекции, желчные конкременты, опухоли и/или гиперпролиферативные нарушения, и/или лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета, предпочтительно лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии и/или гиперлипемии, этот способ включает введение соединения, указанного выше, человеку или животному.

15 Изобретение далее относится к применению соединений, как указано выше, для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с OSC, как, например, гиперхолестеринемия, гиперлипемия, атеросклероз, сосудистые заболевания, микозы, паразитарные инфекции, желчные конкременты, опухоли и/или гиперпролиферативные нарушения, и/или для лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета, предпочтительно для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии и/или гиперлипемии.

В дополнение к этому изобретение относится к применению соединений, как определено выше, для приготовления лекарственных препаратов для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с OSC, как, например, гиперхолестеринемия, гиперлипемия, атеросклероз, сосудистые заболевания, микозы, паразитарные инфекции, желчные конкременты, опухоли и/или гиперпролиферативные нарушения, и/или для лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета, предпочтительно для лечения и/или профилактики гиперхолестеринемии и/или гиперлипемии. Такие лекарственные препараты включают соединение, как указано выше.

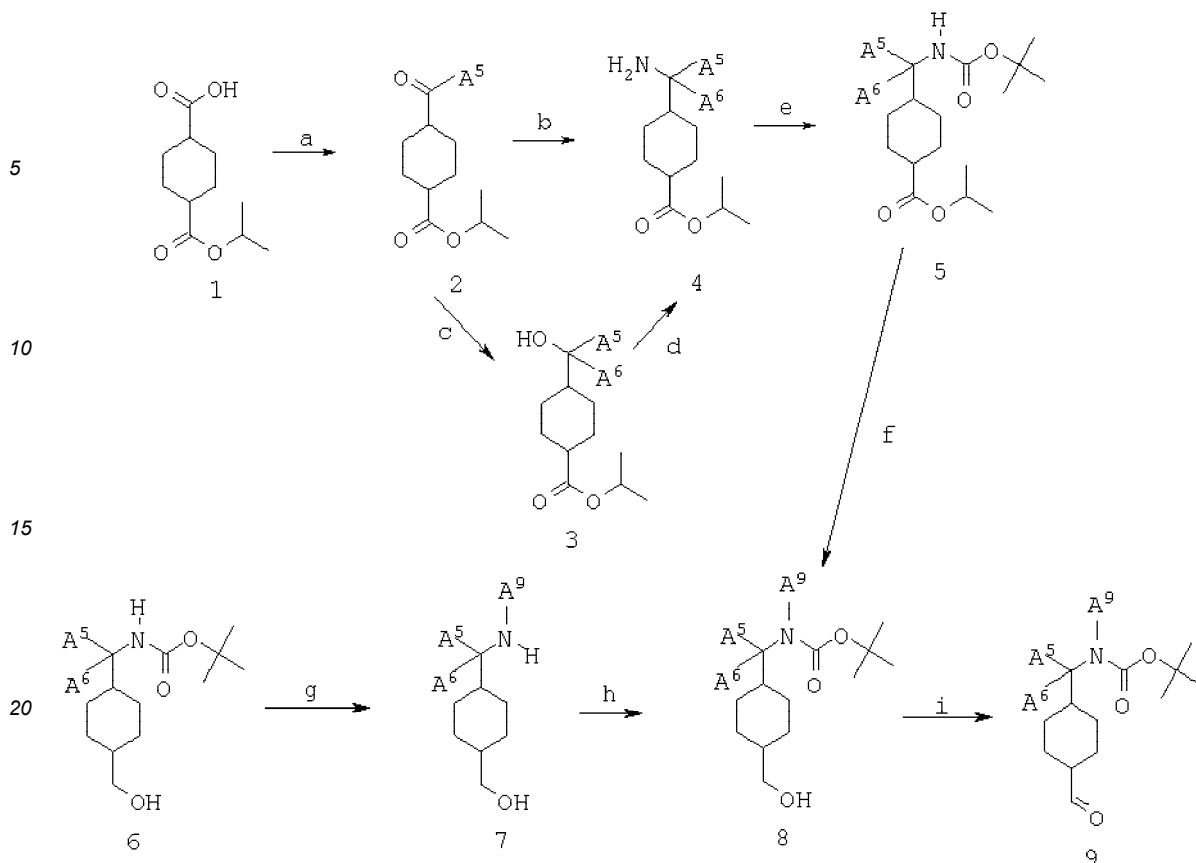
30 Соединения формулы (I) могут быть получены с помощью способов, приведенных ниже, способов, приведенных в примерах, или аналогичных способов. Подходящие условия реакции для отдельных стадий реакций известны специалистам в данной области. Исходные вещества либо коммерчески доступны, либо могут быть получены с помощью способов, аналогичных приведенным ниже или в примерах, или с помощью способов, известных в данной области.

35
Схема 1

40

45

50



25 транс-(4-Метиламинометилциклогексил)метанол (7-транс с A^5 , $A^6=H$; $A^9=Me$) может быть получен из трет-бутилового эфира транс-(4-гидроксиметил-циклогексилметил)карбаминовой кислоты [патент США (2000) US 6022969 A] при обработке

30 алюмогидридом лития в тетрагидрофуране при температуре между комнатной и температурой кипения тетрагидрофурана (стадия g). Введение трет-бутоксикарбонильной

35 защитной группы при обработке ди-трет-бутилдикарбонатом в метаноле/триэтиламине при температуре между $-10^\circ C$ и комнатной температурой приводит к соединению 8 (A^5 , $A^6=H$; $A^9=Me$) (стадия h). Соединения с различными алкильными группами A^5 , A^6 и A^9 получают

40 из моноалкиловых эфиров циклогексан-1,4-дикарбоновой кислоты, предпочтительно из моно-изопропиловых эфиров, путем первоначального введения первой алкильной группы A^5 при превращении кислотной составляющей в 1 в соответствующие

45 хлорангидриды кислот и обработке диалкиловыми эфирами медной кислоты в растворителях, таких, как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, предпочтительно при $-78^\circ C$ (стадия a). Восстановительное аминирование кетонов 2 формиатом аммония или

50 цианборгидридом натрия в растворителях, подобных метанолу или этанолу, предпочтительно при комнатной температуре приводит к аминам 4 с A^6 , означаящим водород (стадия b). Если кетоны 2 обрабатывают алкиллитиевым реагентом в присутствии четыреххлористого титана в диэтиловом эфире, как описано в Tetrahedron 42 (11), 2931-2935 (1986), то образуются третичные спирты 3 (стадия c). Третичные спирты 3 затем

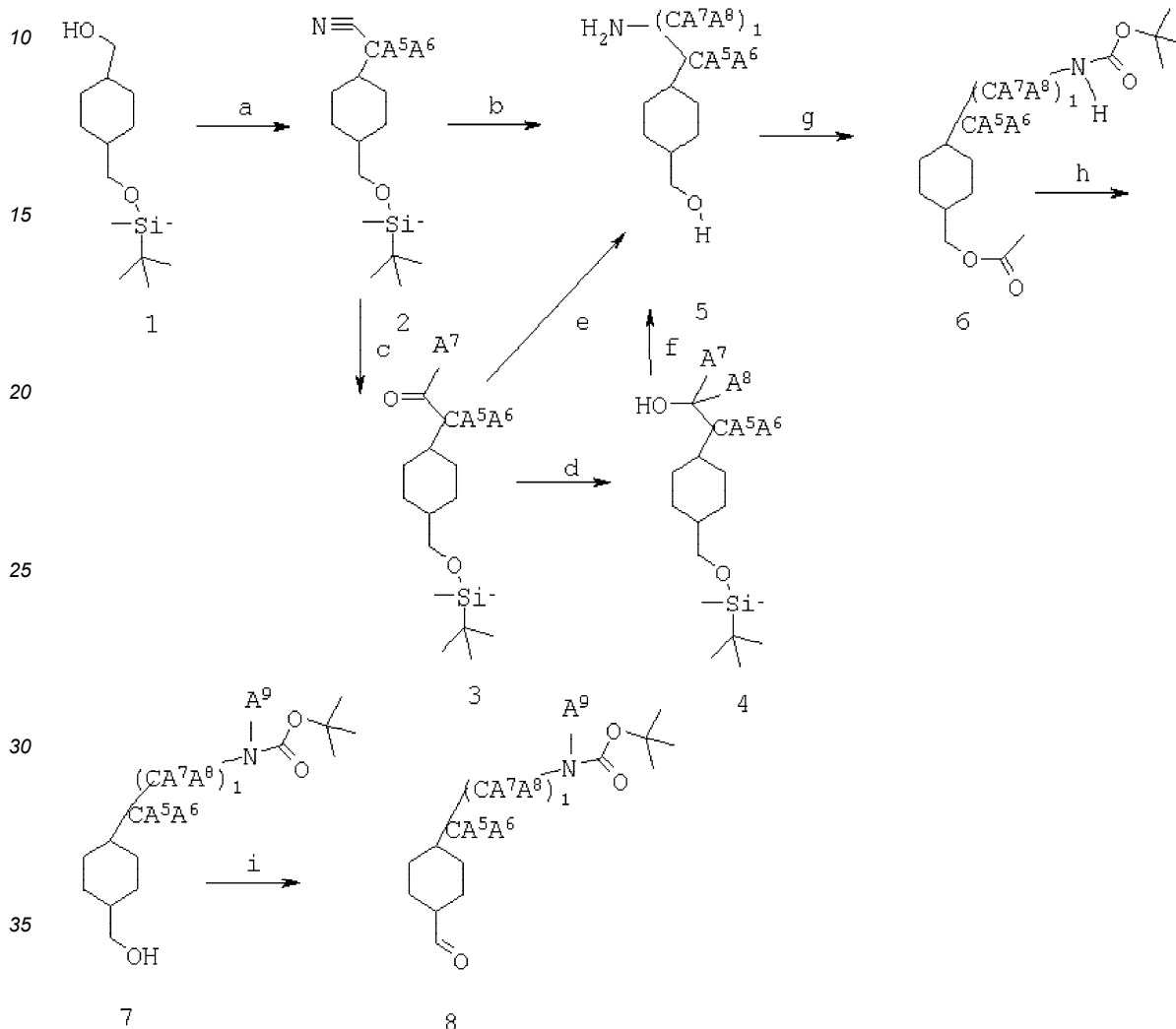
55 подвергают реакции с триметилсилилазидом в присутствии эфирата трехфтористого бора в растворителе, подобном бензолу, получают азиды, как описано в Tetrahedron Letters 28 (51), 6513-6516 (1987); азиды затем гидрируют с помощью газообразного водорода и, например, в присутствии палладиевого катализатора в растворителях, подобных метанолу, этанолу или тетрагидрофурану, получают первичные амины 4 (стадия d). Введение трет-бутоксикарбонильной защитной группы по первичной аминогруппе соединений 4 приводит к

60 соединениям 5 (стадия e). Соединения 5 могут быть проалкилированы по атому азота первичной защищенной трет-бутоксикарбониллом аминогруппы с помощью галоидалкила в присутствии основания, как, например, гидрид натрия, в растворителе, подобном N,N-

диметилформамиду или ацетонитрилу, при температуре между комнатной и 80°C для введения заместителя A⁹; после восстановления сложноэфирной группы, например, алюмогидридом лития, в растворителях, подобных тетрагидрофурану, при температурах между -50°C и комнатной температурой получают соединения 8 (стадия f). Соединения 8

5 затем окисляют в соответствующие альдегиды 9, применяя условия, например, для окисления по Сверну: оксалилхлорид/диметилсульфоксид/триэтиламин в дихлорметане, -78°C до комнатной температуры (стадия i).

Схема 2



Производные [4-(трет-

40 бутилдиметилсиланилоксиметил)циклогексил]метанола 1 получают из соответствующих производных бис(гидроксиметил)циклогексана при обработке одним эквивалентом н-бутиллития в тетрагидрофуране при -78°C, а затем одним эквивалентом трет-

45 (метансульфо)хлорида в дихлорметане и триэтиламина при 0-10°C) приводит к соответствующим метансульфонатам, которые обрабатывают цианидом натрия в N,N-

диметилформамиде при 80°C и получают содержащие циан-группу соединения 2, в

50 которых A⁵, A⁶ означают водород (стадия a). Непосредственное восстановление

цианосодержащих соединений 2, например, при гидрировании с платиновым катализатором в кислотном метаноле, приводит к первичным аминам 5, где A⁵, A⁶, A⁷ и A⁸ означают водород и отсутствует защитная трет-бутилдиметил-силильная группа (стадия b).

Альтернативно алкильные группы A⁵ и/или A⁶ могут быть введены в содержащие циангруппу соединения 2 при обработке основанием, подобным трет-бутилату калия или

гидриду натрия, в растворителях, как, например, тетрагидрофуран или 1,2-диметоксиэтан, с последующим прибавлением одного или последовательно двух различных галоидалкилов, реакцию обычно проводят при температурах между 0°C и 80°C. Моно- и/или диалкильные производные содержащих циангруппу соединений 2 могут быть

5 восстановлены в соединения 5, как описано выше (стадия b). Альтернативно цианпроизводные 2 могут реагировать с алкильными реагентами Гриньяра в растворителях, подобных диэтиловому эфиру или тетрагидрофурану, при температуре между 0°C и температурой кипения растворителя с образованием соответствующих алкилкетонов 3 (стадия c). Восстановительное аминирование кетонов 3 формиатом

10 аммония и натрий цианборгидридом в растворителях, подобных метанолу или этанолу, предпочтительно при комнатной температуре с последующим удалением трет-бутилдиметилсилильной защитной группы с помощью водной фтористоводородной кислоты в смеси вода/ацетонитрил при комнатной температуре приводит к аминам 5, где A⁸ означает водород (стадия e). Обработка кетонов 3 вторым алкильным реагентом

15 Гриньяра в условиях, подобных только что описанным, приводит к третичным спиртам 4 (стадия d). Третичные спирты 4 затем подвергают реакции с триметилсилилазидом в присутствии эфирата трехфтористого бора в растворителе, подобном бензолу, с образованием соответствующего азида, как описано в Tetrahedron Letters 28 (51), 6513-6516 (1987), и азид затем гидрируют с помощью газообразного водорода и, например, в

20 присутствии палладиевого катализатора в растворителях, подобных метанолу, этанолу или тетрагидрофурану, в первичные амины 5 без трет-бутилдиметилсилильной защитной группы, которая исчезает в условиях образования азида (стадия f). Обработка аминоспиртов 5 сначала ди-трет-бутилдикарбонатом в дихлорметане в присутствии триэтиламина, затем уксусным ангидридом и пиридином в дихлорметане приводит к

25 дизащищенным соединениям 6 (стадия g). Соединения 6 могут быть проалкилированы по атому азота первичной, защищенной трет-бутоксикарбонилем аминогруппы с помощью галоидалкила в присутствии основания, подобного гидриду натрия, в растворителе, подобном N,N-диметилформамиду или ацетонитрилу, при температурах между комнатной и 80°C для введения заместителей A⁹ и для образования после расщепления ацетатной

30 группы с помощью основания соединений 7 с первичной гидроксильной группой (стадия h). Соединения 7 с первичной гидроксильной группой могут быть последовательно окислены в соответствующие альдегиды 8, например, в условиях окисления по Сверну: оксалилхлорид/диметилсульфоксид/триэтиламин в дихлорметане, -78°C до комнатной

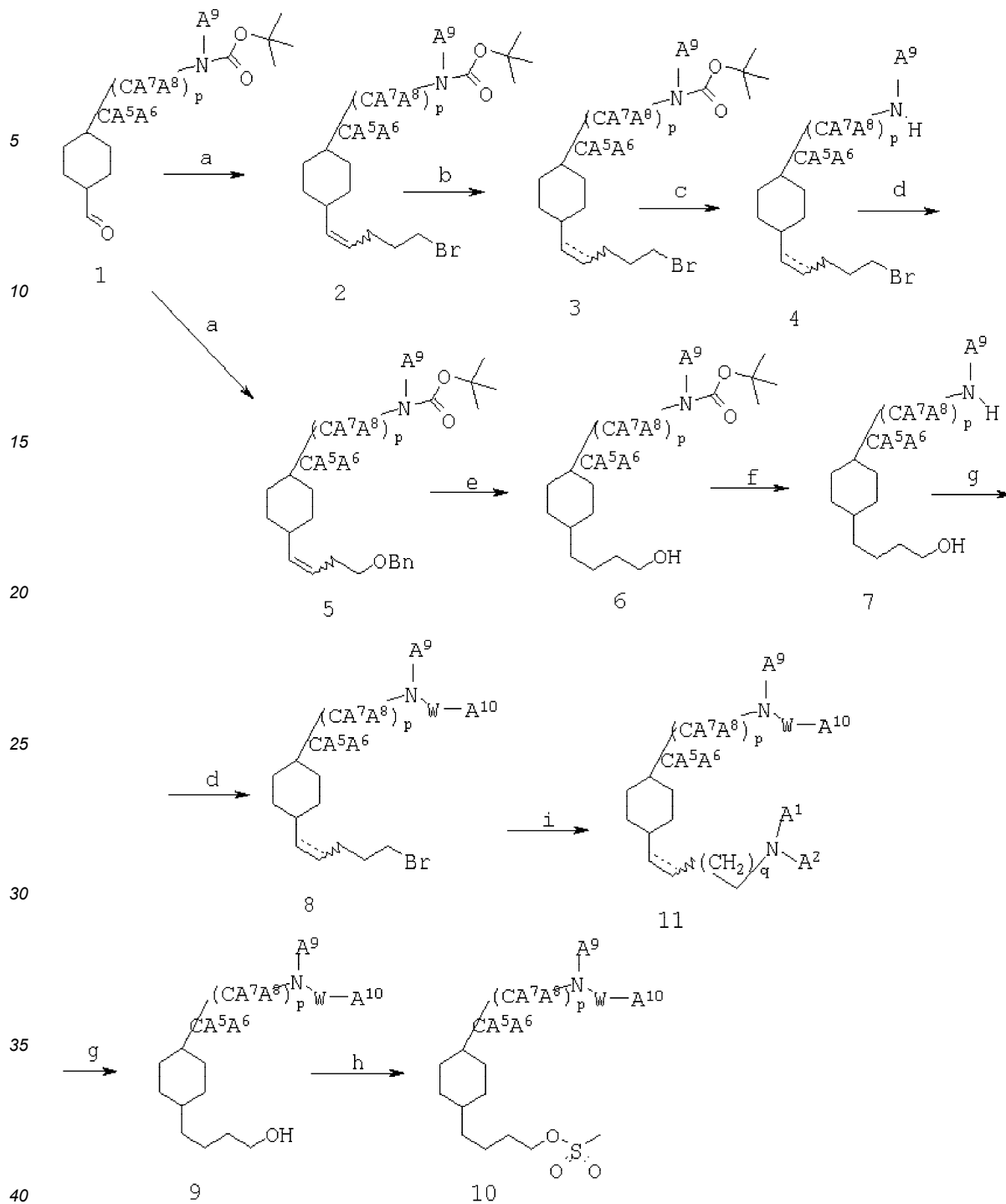
35 температуры (стадия i).

Схема 3

40

45

50

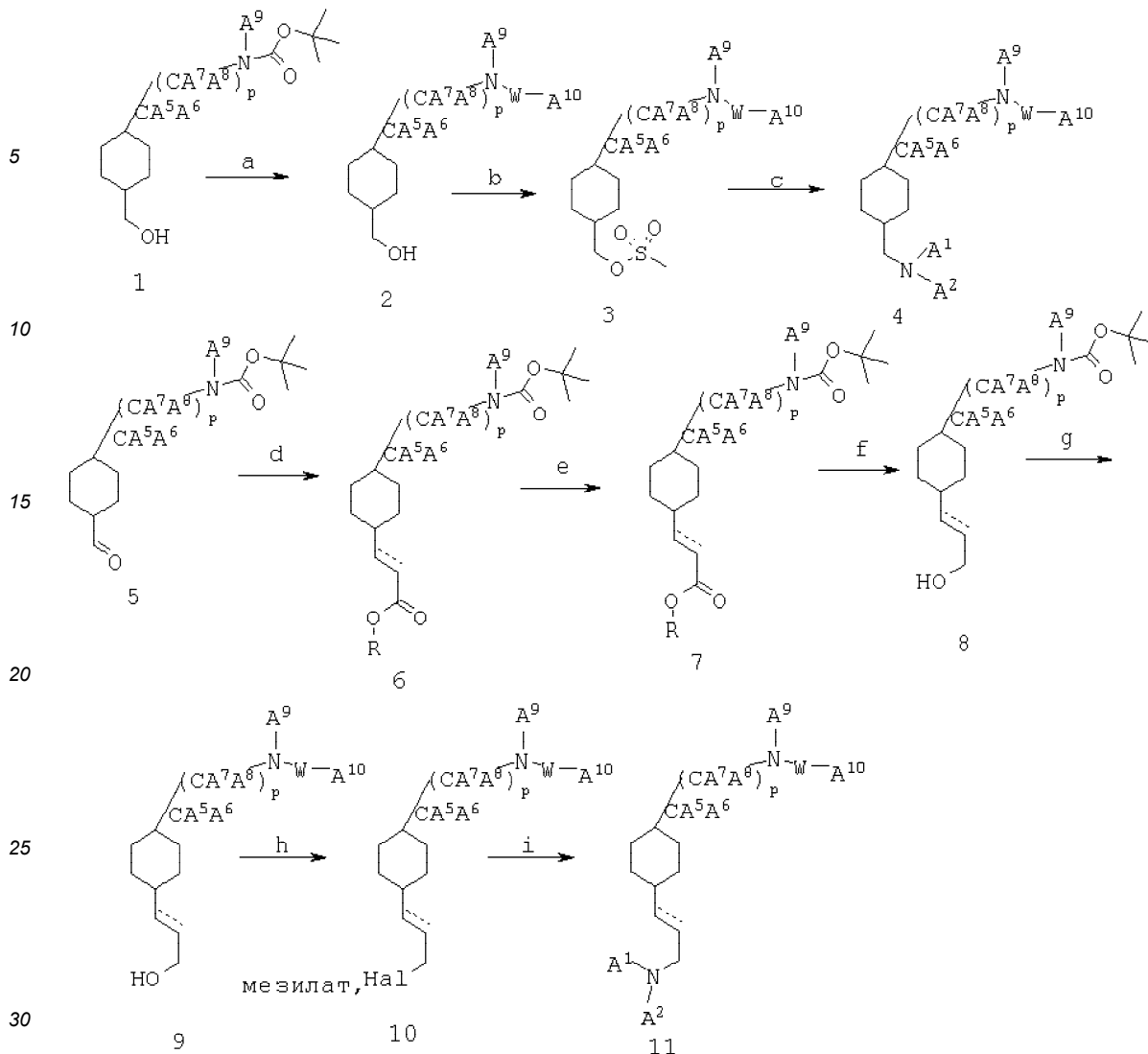


Альдегиды 1 подвергают реакциям Виттига с использованием разнообразных илидов. Так, обработка (бензилоксиалкил- или галоидалкил)трифенилфосфониевыми солями, например, 4-(бромбутил)трифенилфосфонийбромидом или 3-(бензилокси-пропил)трифенилфосфонийбромидом, предпочтительно в присутствии тонко
 45 измельченного карбоната калия в качестве основания, в растворителях, подобных 2-метил-2-бутанолу или трет-амиловому спирту, при температурах между комнатной и температурой кипения растворителей приводит к трет-бутиловым эфирам [4-(5-бром-(E,Z)-пент-1-енил)циклогексилалкил]алкилкарбаминовых кислот 2 или трет-бутиловым эфирам [4-(4-бензилокси-(E,Z)-бут-1-енил)циклогексилалкил]алкилкарбаминовых кислот 5 (стадия
 50 а). Необязательно присутствующая двойная связь может быть восстановлена при гидрировании, что приводит к соединениям 3 и 6 (стадии b и e). Если присутствовала бензилоксигруппа в фосфониевой соли и в соответствующем олефине, тогда гидрогенолиз для удаления бензильной группы в то же время приводит к восстановлению двойной связи

(стадия е). После удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы с помощью кислоты (стадии с и f) соответствующие содержащие аминогруппу соединения 4 и 7 превращают в соединения 8 и 9, содержащие группы NA^9WA^{10} , при использовании следующих методик (стадии d и g):

- 5 а) NA^9WA^{10} =сульфамиды или карбаматы: обработка хлористым арилсульфонилем или арилхлорформиадом предпочтительно в присутствии диизопропилэтиламина, карбоната калия, тетрагидрофурана и воды при температуре между $-10^{\circ}C$ и комнатной температурой.
- б) NA^9WA^{10} =тиокарбаматы: амины могут быть подвергнуты реакции с $A^{10}OCSCl$ в растворителях, подобных диоксану, дихлорметану или тетрагидрофурану, в присутствии основания, подобного диизопропилэтилмину или водному карбонату калия.
- 10 в) NA^9WA^{10} =мочевины: амины могут реагировать с изоцианатами в диоксане при комнатной температуре.
- г) NA^9WA^{10} =тиомочевины: амины могут реагировать с изотиоцианатами в диоксане при 15 комнатной температуре.
- д) NA^9WA^{10} =амиды: амины могут подвергаться реакции с $A^{10}COCl$ /основанием Хюнига в дихлорметане, с $A^{10}COOH$ /хлогидратом 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]-карбодиимида (ЭДКИ)/4-диметиламинопиридином (ДМАП) (путем образования симметрического ангидрида и последующего присоединения исходного амина при температуре от $-10^{\circ}C$ до 20 комнатной температуры) или альтернативно с $A^{10}COOH$ / ЭДКИ/ДМАП или с $A^{10}COOH$ /основанием Хюнига или с N-метилморфолином(NMM)/ЭДКИ/N-гидроксibenзотриазолом (ГОбТ) в диметилформамиде, диоксане или дихлорметане при комнатной температуре.
- е) NA^9WA^{10} =сульфамиды: амины могут реагировать с сульфамилхлоридами в диоксане 25 в присутствии избытка триэтиламина. Сульфамилхлориды могут быть получены из $A^{10}NH_2$ и хлорсульфокислоты в дихлорметане при температуре от $0^{\circ}C$ до комнатной и при последующей реакции с PCl_5 в толуоле при $75^{\circ}C$. Альтернативно сульфамилхлориды могут быть синтезированы в ацетонитриле с применением $A^{10}NH_2$ и хлористого сульфурла при 30 температурах от $0^{\circ}C$ до $65^{\circ}C$.
- Соединения 9, содержащие гидроксильную группу, превращают в соответствующие метансульфонаты при обработке метансульфохлоридом в дихлорметане и триэтиламине при $0-10^{\circ}C$ (стадия h).
- Аминирование галогенидов 8 и метансульфонатов 10 аминами A^1A^2NH предпочтительно 35 осуществляют в N,N-диметилацетамиде или в N,N-диметилформамиде при температурах между комнатной и $80^{\circ}C$, или в метаноле и необязательно 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ене при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя, получают конечные аминсоединения 11 ($q=1$ или 2) (стадия i). Амины 11 могут необязательно быть превращены в соль или N-окиси при применении смеси аддукта мочевины с перекисью 40 водорода и фталевого ангидрида в дихлорметане при комнатной температуре. В том случае, когда A^1A^2N (U отсутствует) означает имидазол-1-ил, тогда превращение галогенидов 8 и метансульфонатов 10 осуществляется с применением имидазола, гидрида натрия в растворителе, подобном N,N-диметилформамиду, предпочтительно при температурах между $0^{\circ}C$ и комнатной температурой. Если A является водородом, 45 гетероароматические составляющие A^1 могут быть введены в соединения 11 при обработке галоидгетероароматическими соединениями в присутствии основания Хюнига в N,N-диметилформамиде при температуре между комнатной и $100^{\circ}C$ (Ger. Offen. (1990), DE 3905364 A1). Альтернативно могут быть применены описанные Бухвальдом условия, например, $Pd(OAc)_2$, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил, трет-бутилат натрия в толуоле 50 (John P. Wolfe, Hiroshi Tomori, Joseph P. Sadighi, Jingjun Yin и Stephen L. Buchwald, J. Org. Chem., 65 (4), 1158-174, 2000).

Схема 4

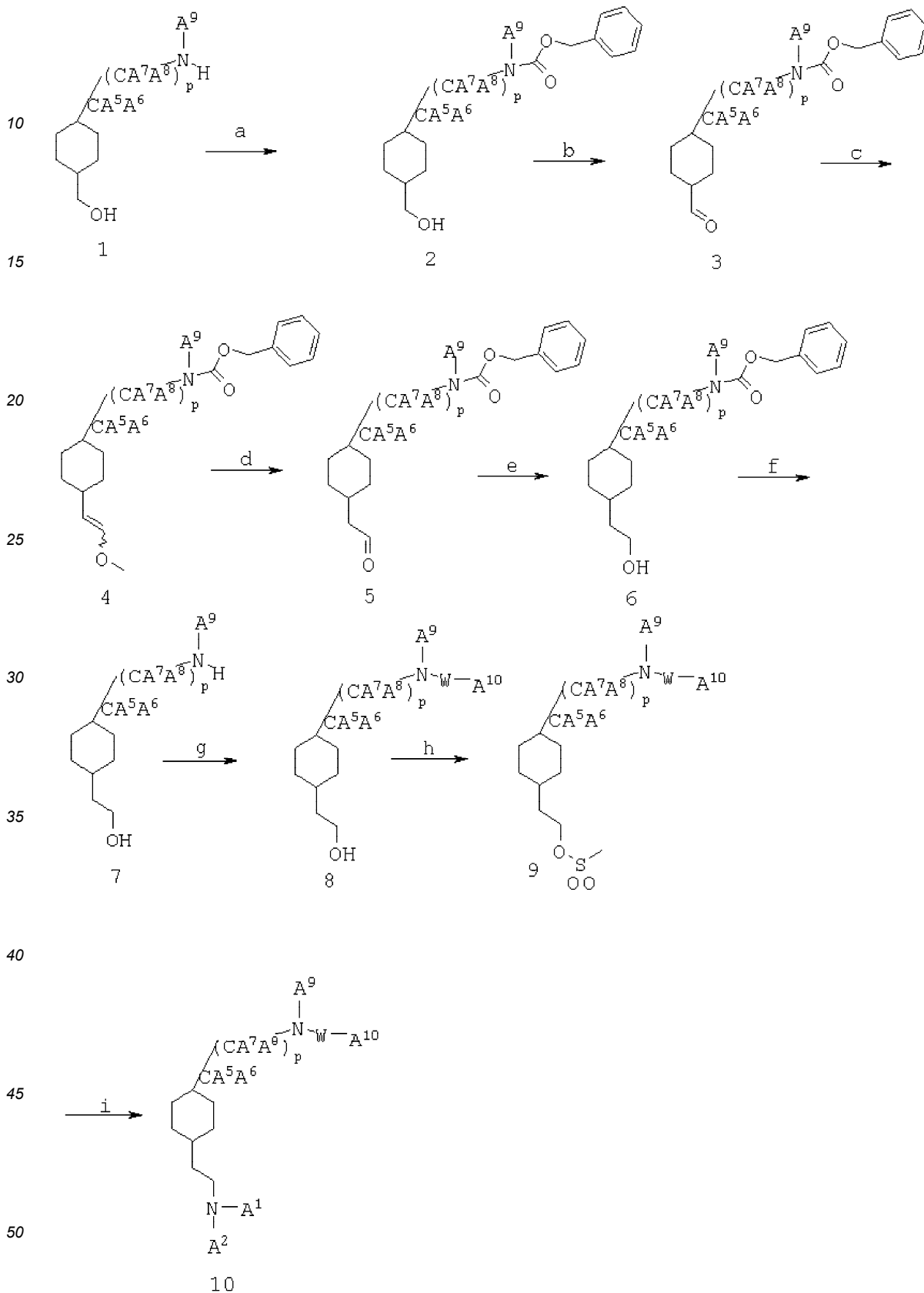


Первичные спирты 1 обрабатывают хлористым водородом в диоксане при комнатной температуре для удаления трет-бутоксикарбонильной защитной группы, образуя таким образом первичные или вторичные амины затем превращают в группы NA^9WA^{10} , как показано на схеме 3 (стадия а). Превращение первичных спиртов 2 в соответствующие сложные эфиры метансульфонокислоты 3 осуществляют, как описано выше (стадия b). Превращение метансульфонатов 3 в конечные соединения 4 затем проводят, как показано на схеме 3 (стадия с).

Альдегиды 5 реагируют со сложными эфирами (трифенилфосфоранилиден)-уксусной кислоты в дихлорметане или толуоле при температуре между комнатной и $110^\circ C$, что приводит к соответствующим ненасыщенным сложноэфирным соединениям 6 (стадия d). Необязательно двойная связь в ненасыщенных сложноэфирных соединениях 6 может быть прогидрирована с применением палладиевого катализатора в растворителе, подобном метанолу или этанолу, предпочтительно при комнатной температуре (стадия e). Затем сложноэфирная группа может быть восстановлена с использованием алюмогидрида лития или диизобутилалюминийгидрида в тетрагидрофуране или 1,2-диметоксиэтаноле при температурах между $-78^\circ C$ и температурой кипения растворителей, что приводит к первичным спиртам 8 (стадия f). Удаление трет-бутоксикарбонильной защитной группы с помощью кислоты и обработка соответствующих аминсоединений, как показано на схеме 3, приводит к соответствующим соединениям 9, содержащим группы NA^9WA^{10} (стадия g). Представляющие первичные спирты соединения 9 затем превращают в соответствующие сложные эфиры метансульфонокислоты 10, как описано выше (стадия h), этот способ приводит к смесям сложных эфиров метансульфонокислоты и хлоридов или к чистым

хлоридам, если еще присутствует двойная связь. Превращение сложных эфиров метансульфо кислоты, смесей сложных эфиров метансульфо кислоты и хлоридов или чистых хлоридов 10 в конечные соединения 11 затем осуществляют, как показано на схеме 3.

5 Схема 5

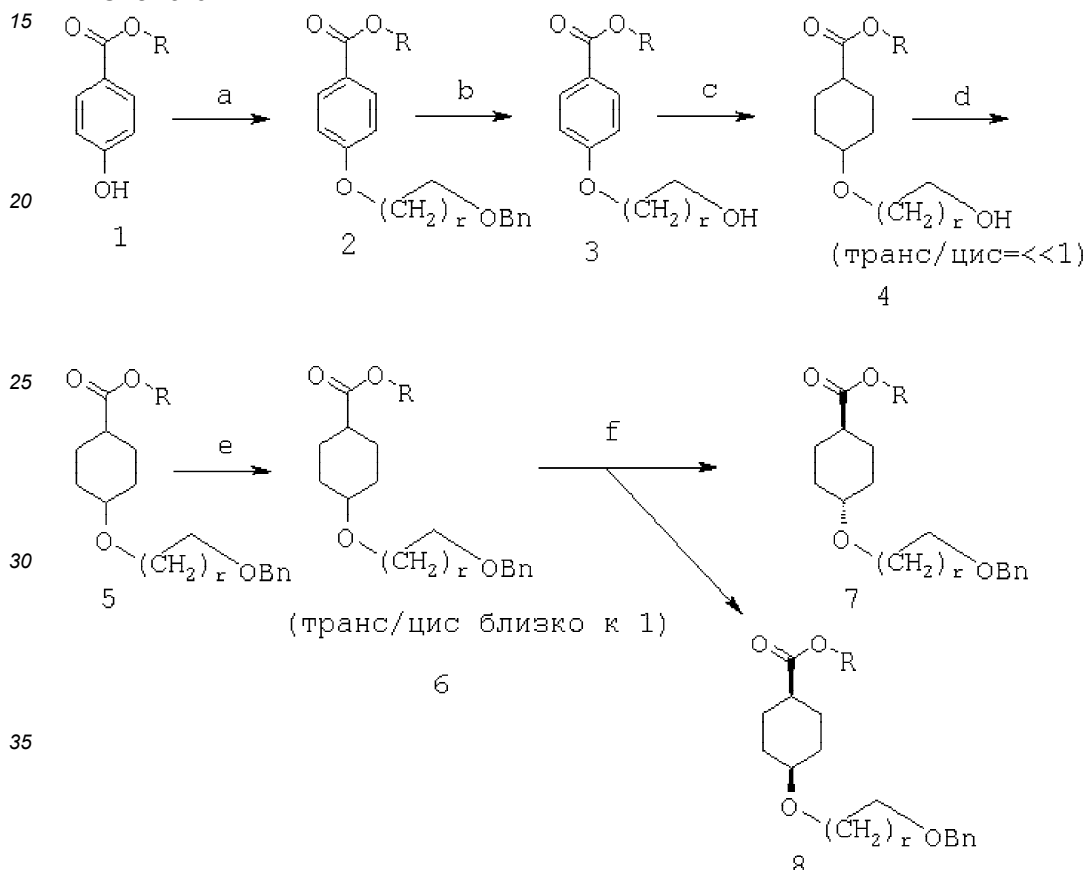


Аминоспирты 1 могут быть защищены по аминогруппе, например, при обработке N-

(бензилоксикарбонилокси)сукцинимидом в метаноле, получают защищенные бензилоксикарбонильной группой соединения 2 (стадия а). Защищенные бензилоксикарбонильной группой соединения 2 затем окисляют в соответствующие альдегиды 3, например, в условиях окисления по Сверну:

- 5 оксалилхлорид/диметилсульфоксид/триэтиламин в дихлорметане, -78°C до комнатной температуры (стадия b). Реакция Виттига с хлоридом (метоксиметил)трифенилфосфония и трет-бутилатом калия в тетрагидрофуране, предпочтительно при температуре между -10°C и комнатной температурой, приводит к простым эфирам енолов 4 (стадия c) и после гидролиза 2 н. водной соляной кислотой в тетрагидрофуране получают альдегиды 5 (стадия d). Восстановление в первичные спирты 6 с помощью боргидрида натрия в метаноле и последующее гидролитическое удаление бензилоксикарбонильной защитной группы приводят затем к первичным спиртам 7 (стадии e и f), которые превращают в
- 10 аминосоединения 10, как описано для аминоспиртов 7 на схеме 3 (стадии g, h, i).

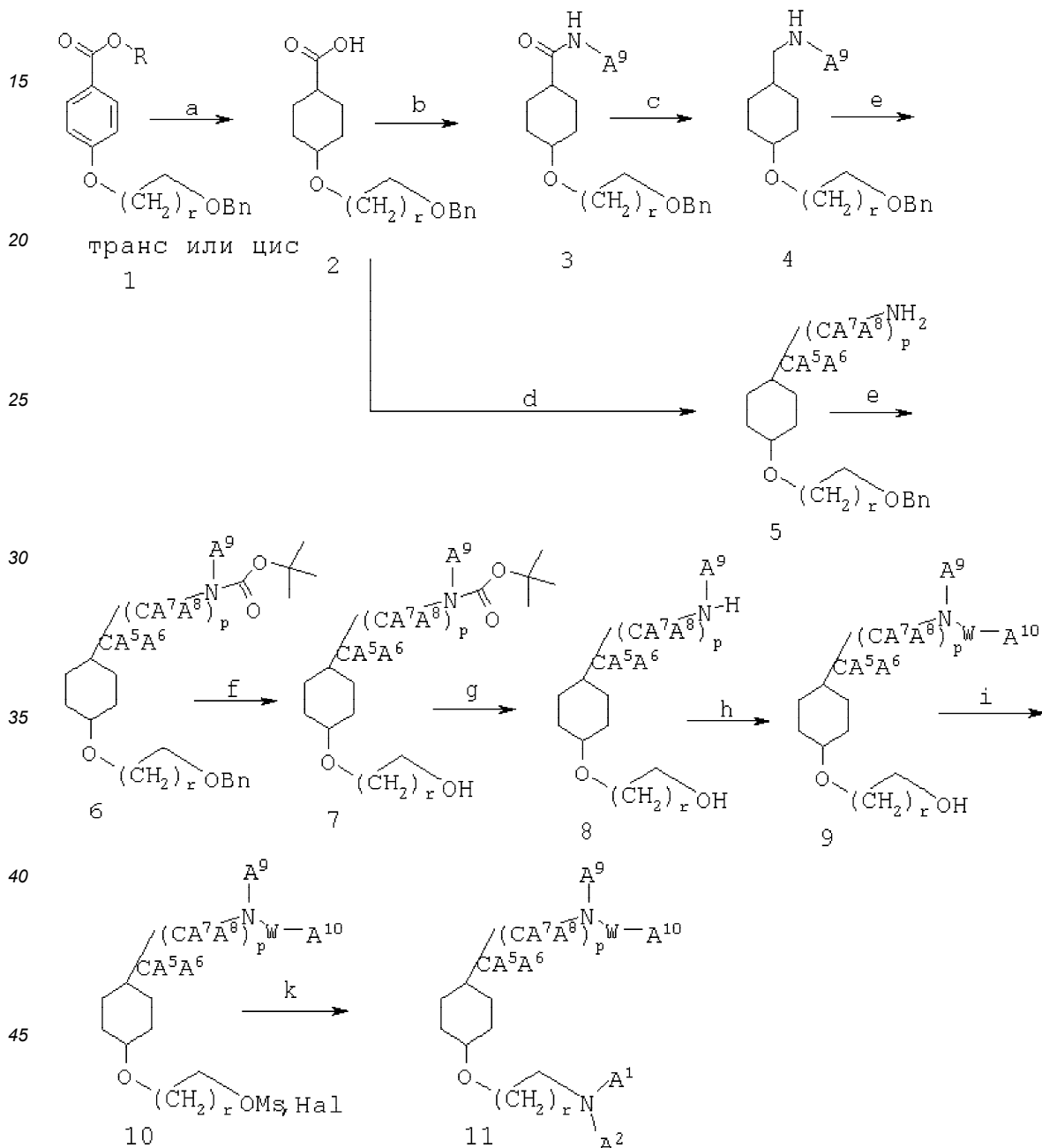
Схема 6



- 40 Сложные эфиры 4-(гидроксиалкокси)бензойной кислоты 3 могут быть получены из сложных эфиров 4-гидроксibenзойной кислоты 1 с помощью различных известных способов, например, образование простого эфира по Мицунобу (диэтиловый эфир азодикарбоновой кислоты, трифенилфосфин в тетрагидрофуране, температура между -10°C и температурой кипения тетрагидрофурана) при реакции с моно-бензил-
- 45 замещенным дигидроксиалканом ($r=2-8$) и последующем снятии защиты (гидрирование газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора в метаноле при комнатной температуре) или путем прямого алкилирования подходящим бром- или хлоргидроксиалканом в присутствии основания, подобного карбонату калия, в растворителях, подобных ацетону, ацетонитрилу или N,N-диметилформамиду, при
- 50 температурах между комнатной и 100°C (стадии a и b). Каталитическое гидрирование сложных эфиров 4-(гидроксиалкокси)бензойной кислоты 3 с применением родиевого катализатора и газообразного водорода при температурах между комнатной и 80°C и давлении водорода от нормального до 20 бар в растворителях, подобных этанолу или

метанолу, и необязательно в присутствии третичного основания, такого, как триэтиламин, приводит к смесям цис- и транс-изомеров сложных эфиров 4-(гидроксиалкокси)циклогексанкарбоновых кислот 4 с большим преимуществом цис-изомеров (стадия с). Изомеризация в смесь цис/транс-изомеров с отношением изомеров, близким к 1, может быть достигнута после повторного введения бензильной группы (например, с помощью бензил-2,2,2-трихлорацетимидата, трифторуксусной кислоты в дихлорметане/циклогексане при комнатной температуре, стадия d) путем смешения образовавшегося енолята с диизопропиламидом лития при -78°C в тетрагидрофуране при обработке метанолом при такой же температуре (стадия e). Такая смесь цис- и транс-изомеров сложных эфиров 4-(бензилоксиалкокси)-циклогексанкарбоновых кислот 6 может быть разделена хроматографически на чистые цис- и транс-изомеры 8 и 7 (стадия f).

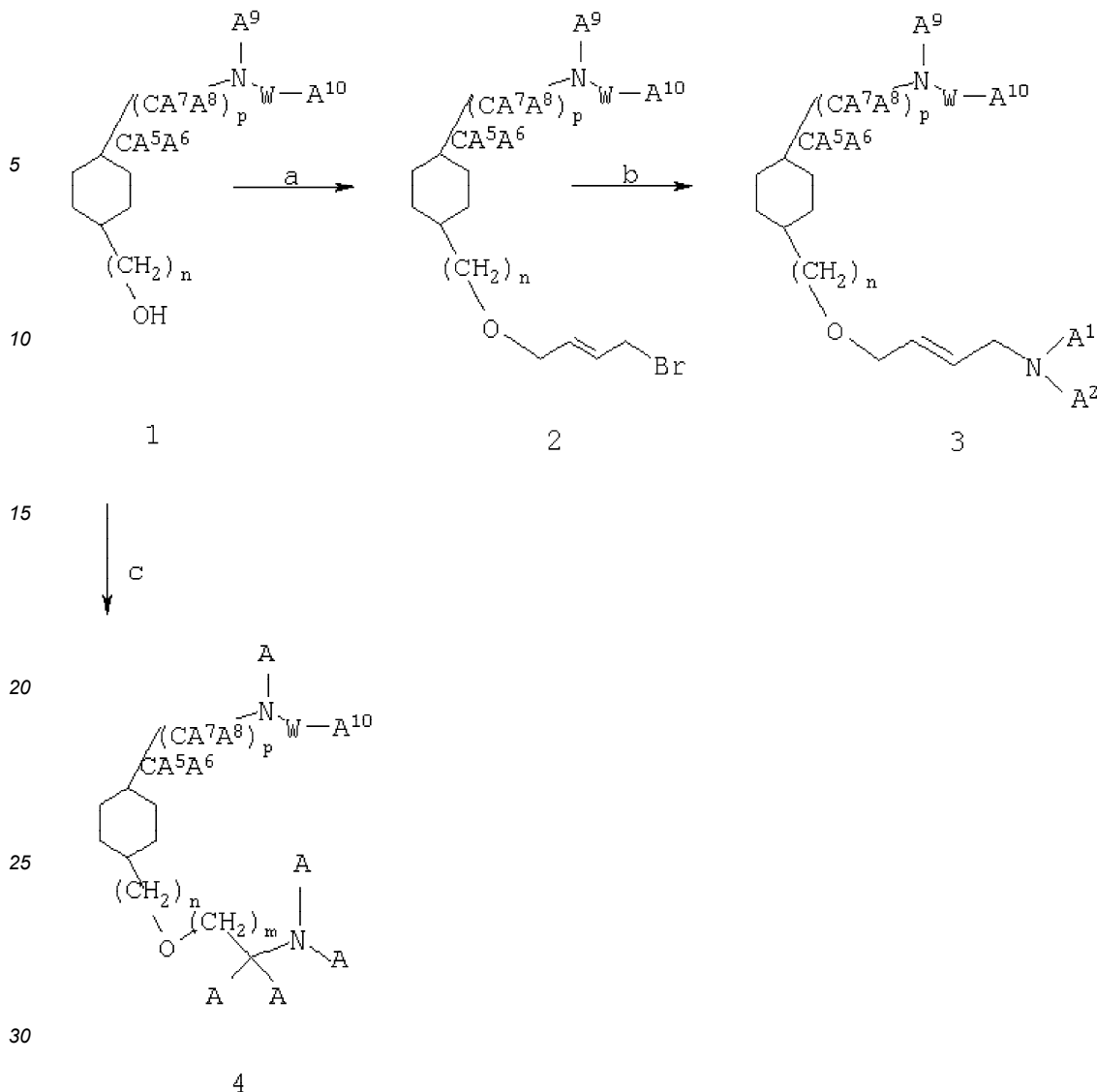
Схема 7



Чистые цис- или транс-изомеры сложных эфиров 4-(бензилоксиалкокси)-циклогексанкарбоновых кислот 1 могут быть превращены в соответствующие N-алкиламиды 3 с помощью хорошо известных методик омыления и образования амидов через соответствующий хлорангидрид кислоты в качестве промежуточного соединения

(стадии а и b). N-Алкилаамиды 3 могут быть затем восстановлены в соответствующие N-алкиламины 4 с помощью алюмогидрида лития в тетрагидрофуране при температуре между комнатной и температурой кипения тетрагидрофурана (стадия с). Необязательно до удаления бензилоксигруппы может быть введена трет-бутоксикарбонильная защитная группа с помощью ди-трет-бутилдикарбоната в качестве реагента (стадии е и f). Соединения 5 или с двумя углеродными цепочками между циклогексановым кольцом и аминогруппой и/или заместителями A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, не являющимися водородом, получают из карбоновой кислоты 2, как описано на схемах 1 и 2: i) карбоновые кислоты 2 модифицируют аналогично методикам, описанным для карбоновых кислот 1 на схеме 1; или ii) карбоновые кислоты 2 восстанавливают в соответствующий первичный спирт с помощью комплекса боран-тетрагидрофуран в тетрагидрофуране при температуре между -10°C и температурой кипения тетрагидрофурана и затем трансформируют аналогично методикам, описанным для гидроксиметильных производных 1 на схеме 2, что приводит к первичным аминам 5 (стадия d). После введения трет-бутоксикарбонильной защитной группы в первичные амины 4 и 5 можно провести алкилирование по защищенному трет-бутоксикарбонилу азоту, как описано выше, что приводит к соединениям 6 (стадия е). Удаление бензильной группы при гидрогенолизе и удаление трет-бутоксикарбонильной защитной группы в кислых условиях приводит к соединениям 8, представляющим цис- или транс-аминоспирты (стадии f и g). Соединения 8, являющиеся цис- или транс-аминоспиртами, затем превращают в производные 9, содержащие группу NA⁹WA¹⁰, как описано на схеме 3 (стадия h). Превращение первичных спиртов 9 в соответствующие сложные эфиры метансульфо кислоты 10 затем осуществляют, как описано выше (стадия i). Превращение сложных эфиров метансульфо кислоты 10 в конечные соединения 11 затем проводят, как описано на схеме 3 (стадия k).

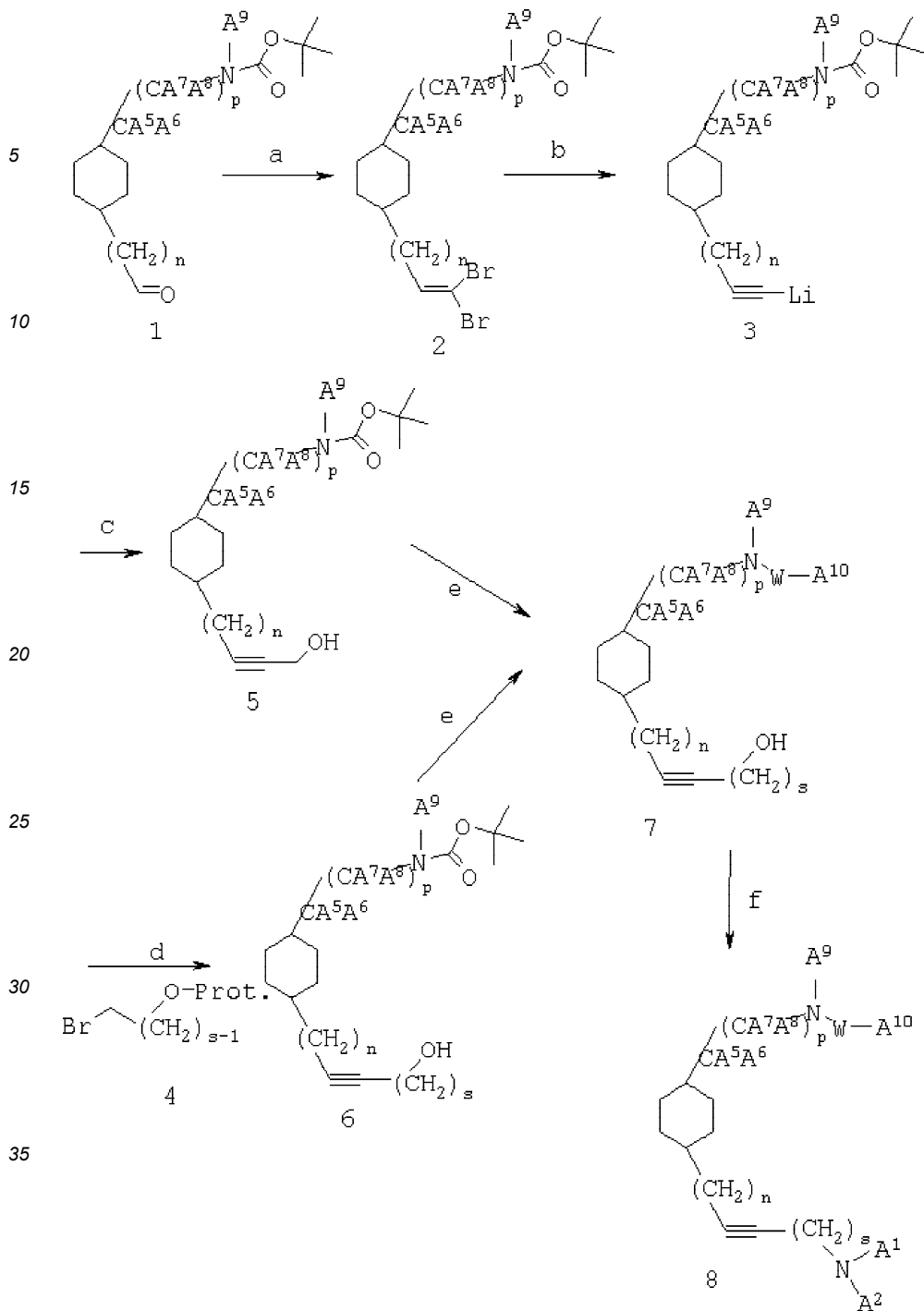
Схема 8



Первичные спирты 1 подвергают реакции с 1,4-дибром-2-бутеном в интенсивно перемешиваемой смеси дихлорметана и 50% (масс./масс.) гидроокиси натрия в присутствии бисульфата тетрабутиламмония предпочтительно при комнатной температуре и получают бромиды 2 (стадия а). Превращение бромидов в конечные соединения 3 затем осуществляют, как описано на схеме 3 (стадия б).

Первичные спирты 1 превращают в амины 4 путем присоединения предварительно полученного фрагмента $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_m-OH$, который может быть синтезирован известными способами (стадия с): первичные спирты 1 сначала превращают в соответствующие эфиры метансульфонокислоты; фрагменты $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_m-OH$ обрабатывают гидридом натрия в N,N-диметилформамиде при $0^\circ C - 20^\circ C$, затем прибавляют метансульфонаты и осуществляют конденсацию при температурах между $0^\circ C$ и $80^\circ C$, получают амины 4. Альтернативно, первичные спирты 1 превращают в соответствующие трифлаты (с помощью ангидрида трифторметансульфонокислоты/2,6-ди-трет-бутилпиридина в дихлорметане при $0^\circ C$). Эти трифлаты затем подвергают реакции *in situ* со спиртами $A^1A^2NC(A^3A^4)(CH_2)_m-OH$ в присутствии 2,6-ди-трет-бутилпиридина в качестве основания в нитрометане при температуре от комнатной до $60^\circ C$ для получения аминов 4 [следя методике Belostotskii, Anatoly M.; Hassner, Alfred. Synthetic methods. 41. Этерификация гидроксистероидов через трифлаты. Tetrahedron Lett. (1994), 35 (28), 5075-6].

Схема 9



Prot. в формуле 4 означает защитную группу.

Альдегиды 1 могут быть обработаны трифенилфосфином, тетрабромметаном и триэтиламинном в дихлорметане при 0°C - 20°C, образуются 2,2-дибромвинильные производных 2 (стадия a). Перегруппировка с помощью н-бутиллития (примерно 1,6 М в гексане) в тетрагидрофуране при -78°C и последующая реакция с формальдегидом (-78°C - комнатная температура) приводят к пропаргиловым спиртам 5 [стадии b и c; следуя условиям, описанным в статьях: Marshall, James A.; Bartley, Gary S.; Wallace, Eli M., Total Synthesis of the Pseudopteran (-)-Kallolide B, the Enantiomer of Natural (+)-Kallolide B., J. Org. Chem. (1996), 61(17), 5729-5735; и Baker, Raymond; Boyes, Alastair L.; Swain, Christopher J., Synthesis of talaromycins A, B, C, and E., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1990), (5), 1415-21]. Для получения более длинных боковых цепей осуществляют перегруппировку с применением н-бутиллития (примерно 1,6 М в гексане) в тетрагидрофуране при -78°C, как указано выше, затем прибавляют со-

растворитель, как, например, 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон, и реакция с защищенными по кислороду ω -бромспиртами 4 (s=2-7) (стадии b и d; например, с 1-бром- ω -тетрагидропиранилоксиалканом) приводит после удаления защитной группы при атоме кислорода (например, с помощью п-толуолсульфоната пиридиния в метаноле при температуре от комнатной до 50°C) к соединениям 6. Превращение соединений 5 и 6 в конечные соединения 8 может быть осуществлено, как описано на схеме 3 (стадии e и f).

Проводились следующие исследования для определения активности соединений формулы I и их солей.

Ингибирование микросомальной 2,3-оксидосквален-ланостеринциклазы (OSC) печени человека

Микросомы печени от здоровых волонтеров готовили в содержащем фосфат натрия буфере (pH 7,4). Активность OSC измеряли в том же буфере, который также содержал 1 mM этилендиаминтетрауксусную кислоту и 1 mM дитиотреитол. Микросомы разбавляли до концентрации белка 0,8 мг/мл в холодном фосфатном буфере. Сухой [14 C]R,S-монооксидосквален (МОС, 12,8 мКи/ммоль) разбавляли этанолом до 20 нКи/мкл и смешивали с фосфатным буфером - 1% БСА (бычьим сывороточным альбумином). Исходный раствор 1 mM исследуемого вещества в диметилсульфоксиде разбавляли до желаемой концентрации фосфатным буфером-1% БСА. Смешивали 40 мкл микросом с 20 мкл раствора исследуемого вещества и затем реакцию начинали с помощью 20 мкл раствора [14 C]R,S-МОС. Конечные условия были следующими: 0,4 мг/мл микросомальных белков и 30 мкл [14 C]R,S-МОС в фосфатном буфере, pH 7,4, содержащем 0,5% альбумин, диметилсульфоксид менее 0,1% и этанол менее 2% в общем объеме в 80 мкл.

Через 1 час при 37°C реакцию останавливали при прибавлении 0,6 мл 10% раствора КОН в метаноле, 0,7 мл воды и 0,1 мл гексана/диэтилового эфира (1:1, об./об.), который содержал 25 мкг нерадиоактивного МОС и 25 мкг ланостерина в качестве носителей. После встряхивания прибавляли 1 мл гексана: диэтилового эфира (1:1, об./об.) в каждую пробирку, пробирки опять встряхивали и затем подвергали центрифугированию. Верхнюю фазу переносили в стеклянную пробирку, нижнюю фазу опять экстрагировали гексаном: диэтиловым эфиром и объединяли с первым экстрактом. Весь экстракт упаривали досуха под азотом, остаток суспендировали в 50 мкл гексана: диэтилового эфира и наносили на пластину с силикагелем. Хроматографическое разделение проводили в гексане: диэтиловом эфире (1:1, об./об.) в качестве элюента. Значения R_f для субстрата МОС и ланостеринового продукта составляли 0,91 и, соответственно, 0,54. После высушивания радиоактивный МОС и ланостерин обнаруживали на пластине с силикагелем. Отношение МОС к ланостерину определяли по радиоактивным полосам с целью определения выхода при реакции и ингибирования OSC.

Исследование проводили, с одной стороны, с постоянной концентрацией исследуемого вещества в 100 нМ и рассчитывали процент ингибирования OSC против контрольных опытов. Более предпочтительные соединения по настоящему изобретению проявляли ингибирование более 50%. Кроме того, исследование проводили, используя различные концентрации исследуемого вещества, и затем рассчитывали величину IC_{50} , т.е. концентрацию, требующуюся для уменьшения превращения МОС в ланостерин на 50% от контрольной величины. Предпочтительные соединения по настоящему изобретению характеризовались значениями IC_{50} от 1 нМ до 10 мкМ, предпочтительно 1-100 нМ.

Соединения формулы I и/или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в качестве лекарственных средств в виде фармацевтических препаратов для введения через тонкий кишечник, для парентерального введения или для местного применения. Они могут вводиться, например, перорально, например, в виде таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, ректально, например, в виде суппозиторий, парентерально, например, в виде инъекционных растворов или растворов для инфузии, или местно, например, в виде мазей, кремов или масел. Предпочтительно пероральное введение.

Производство фармацевтических препаратов может быть осуществлено способом, известным любому специалисту в данной области, путем введения описанных соединений формулы I и/или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую форму для применения вместе с подходящими, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими носителями и, если желательно, с обычными фармацевтическими адъювантами.

Подходящими носителями являются не только неорганические носители, но также органические носители. Так, например, лактоза, кукурузный крахмал или их производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли могут быть использованы в качестве носителей для таблеток, таблеток с покрытием, драже и твердых желатиновых капсул. Подходящими носителями для мягких желатиновых капсул являются, например, растительные масла, воски, жиры и полутвердые и жидкие полиолы (в зависимости от природы активного ингредиента носители могут, однако, и не требоваться в случае мягких желатиновых капсул). Подходящими носителями для приготовления растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар и им подобные вещества. Подходящими носителями для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин и растительные масла. Подходящими носителями для суппозиторий являются, например, природные или отвержденные масла, воски, жиры и полужидкие или жидкие полиолы. Подходящими носителями для применяемых местно препаратов являются глицериды, полусинтетические и синтетические глицериды, гидрогенизированные масла, жидкие воски, жидкие парафины, жидкие спирты жирного ряда, стерины, полиэтиленгликоли и производные целлюлозы.

В качестве фармацевтических адъювантов рассматриваются обычные стабилизаторы, консерванты, смачивающие и эмульгирующие средства, улучшающие консистенцию средства, улучшающие вкус средства, соли для изменения осмотического давления, буферы, солюбилизаторы, красители и маскирующие средства, и антиоксиданты.

Дозировка соединений формулы I может варьироваться в широких пределах в зависимости от подвергающегося лечению заболевания, возраста и индивидуального состояния больного, и от способа введения, и, конечно, в каждом отдельном случае подбирается в соответствии с индивидуальными требованиями. Для взрослых больных рассматривается дневная доза примерно от 1 до 1000 мг, в частности, от 1 до 100 мг. В зависимости от тяжести заболевания и точного фармакокинетического профиля соединение может вводиться в виде одной или нескольких дневных унифицированных доз, например, от 1 до 3 унифицированных доз.

Фармацевтические препараты обычно содержат примерно 1-500 мг, предпочтительно 1-100 мг, соединения формулы I.

Следующие примеры служат более подробной иллюстрацией настоящего изобретения. Они, однако, не рассматриваются как ограничивающие каким-либо образом объем изобретения.

Примеры

Общие замечания

Все реакции проводились в атмосфере аргона.

Пример 1

1.1

Медленно прибавляли 2,90 г (11,0 ммоль) трет-бутилового эфира транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)карбаминовой кислоты [U.S. (2000) US 6022969 A], растворенного в 15 мл тетрагидрофурана, к суспензии 0,92 г алюмогидрида лития в 10 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 4 часов, охлаждали до 0°C, обрабатывали 2 г льда, перемешивали при комнатной температуре 30 минут, разбавляли этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Таким образом, получали технический транс-(4-метиламино-метилциклогексил)метанол [масс-спектр (МС): 158 (MH⁺)], который растворяли в 20 мл метанола, охлаждали до -10°C и сразу обрабатывали 2,77 г ди-трет-бутилдикарбоната.

Затем реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 30 минут и один час при комнатной температуре. Затем прибавляли 5 мл воды и 5 мл триэтиламина и реакционную смесь упаривали в вакууме. Затем ее выливали в 100 мл смеси льда/воды и трижды экстрагировали 100 мл дихлорметана.

5 Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся остаток хроматографировали на силикагеле с применением в качестве элюента смеси (1:1 об./об.) дихлорметана и этилацетата, получали 2,5 г (82%) трет-бутилового эфира транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 257 (M^+).

10 1.2

Охлаждали 0,45 мл оксалилхлорида в 5,0 мл дихлорметана до -78°C , затем медленно прибавляли 0,41 г диметилсульфоксида в 2,0 мл дихлорметана и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут. Затем прибавляли 0,680 г (2,64 ммоль) трет-бутилового эфира транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты, растворенного в 5,0 мл дихлорметана, и реакционную смесь перемешивали при -78° в течение 10 минут. Затем прибавляли 1,84 мл триэтиламина при такой же температуре, реакционную смесь перемешивали 30 минут при -78°C , нагревали до комнатной температуры и перемешивали 1 час. Смесь затем выливали в 50 мл смеси льда/воды и экстрагировали 3 раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане промывали разбавленной соляной кислотой, раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (4:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,615 г (91,1%) трет-бутилового эфира транс-(4-формилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного твердого аморфного вещества, МС: 273 (MNH_4^+).

25 1.3

Суспендировали 0,590 г (2,31 ммоль) трет-бутилового эфира транс-(4-формилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты, 1,325 г (2,77 ммоль) бромида 4-(бромбутил)трифенилфосфония и 1,28 г (9,24 ммоль) карбоната калия в 10 мл трет-амилового спирта и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью (95:5 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,635 г (73,4%) трет-бутилового эфира транс-E/Z-[4-(5-бромпент-1-енил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 373 (M^+ , 1Br).

35 1.4

Прибавляли 1,15 г (3,07 ммоль) трет-бутилового эфира транс-E/Z-[4-(5-бромпент-1-енил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты, растворенного в 15 мл этанола, к суспензии 300 мг двуокиси платины, свежевосстановленной до платины путем гидрирования непосредственно перед применением. Гидрирование затем продолжали при давлении окружающей среды до поглощения 95% рассчитанного количества водорода. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали, получали 0,950 г (82%) трет-бутилового эфира транс-[4-(5-бромпентил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 375 (M^+ , 1Br).

45 1.5

Растворяли 0,950 г (2,52 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[4-(5-бромпентил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 6 мл 4 н. раствора хлористого водорода в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 часа. Затем ее упаривали в вакууме, заново суспендировали в (трет-бутил)метилом эфире и фильтровали. Таким образом, получали 0,724 г (91,7%) гидрохлорида транс-[4-(5-бромпентил)циклогексилметил]метиламина в виде бесцветного твердого аморфного

вещества, МС: 276 (МН⁺, 1Br).

1.6

Прибавляли 0,786 мл диизопропилэтиламина, 0,619 г (2,53 ммоль) 4-трифторметилбензолсульфохлаорида и 0,952 мг карбоната калия (растворенного в минимальном количестве воды) к раствору 0,718 г (2,30 ммоль) гидрохлорида транс-[4-(5-бромпентил)циклогексилметил]метиламина в 15,0 мл тетрагидрофурана, хранившегося при -10°C. Реакционную смесь затем интенсивно перемешивали в течение 1 часа при -10°C и в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем ее упаривали, выливали в 50 мл смеси льда/воды и экстрагировали 3 раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме.

Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя дихлорметан в качестве элюента, получали 1,03 г (92,6%) транс-N-[4-(5-бромпентил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамида в виде бесцветного твердого аморфного вещества, МС: 404 [(M-Br)⁺].

1.7

К суспензии 0,625 г (2,00 ммоль) гидрохлорида транс-[4-(5-бромпентил)-циклогексилметил]метиламина в 20,0 мл тетрагидрофурана, хранившейся при -10°C, прибавляли 0,515 мл диизопропилэтиламина, 0,674 г (3,00 ммоль) 4-трифторметилфенилового эфира хлормуравьиной кислоты [Org. Lett. (2000), 2 (8), 1049-1051] и 0,828 мг карбоната калия (растворенного в минимальном количестве воды). Реакционную смесь затем интенсивно перемешивали в течение 1 часа при -10°C и в течение 3 часов при комнатной температуре. Прибавляли 0,200 г 4-трифторметилфенилового эфира хлормуравьиной кислоты и перемешивание при комнатной температуре продолжали еще 2 часа. Реакционную смесь затем подкисляли разбавленным раствором хлористого водорода. Затем смесь упаривали, выливали в 50 мл смеси льда/воды и экстрагировали 3 раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (1:1 об./об.) гексана и дихлорметана, получали 0,90 г (96,9%) 4-трифторметилфенилового эфира транс-[4-(5-бромпентил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 464 (МН⁺, 1Br).

Пример 2

2.1

Обрабатывали 153 мг (0,315 ммоль) транс-N-[4-(5-бромпентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамида (пример 1.6), растворенного в 2,0 мл метанола, 0,5 мл N-аллилметиламина и реакционную смесь перемешивали 6 часов при 50°C. Затем смесь упаривали, выливали в 50 мл смеси льда/воды и экстрагировали три раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане промывали раствором карбоната натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1:0,1 об./об./об.) дихлорметана, метанола и насыщенного раствора аммиака, получали 0,110 г (73,3%) транс-N-[4-[5-(аллилметиламино)пентил]циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамида в виде бесцветного твердого вещества, МС: 475 (МН⁺).

Аналогично способу, описанному в примере 2.1, алкилбромиды обрабатывали вторичными и первичными аминами в метаноле или N,N-диметилацетамиде, получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, указанные в таблице 1.

Таблица 1

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Бромид	Амин
2.2	транс-N-[4-[5-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)пентил]-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	505	транс-N-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	4-гидрокси-пиперидин

2.3	транс-N-[4-(5-диметиламинопентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	449	транс-N-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	диметиламин
2.4	транс-N-(4-[5-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-пентил]-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	493	транс-N-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	этил(2-гидроксиэтил)амин
2.5	транс-N-(4-[5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-пентил]-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	509	транс-N-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	бис(2-гидроксиэтил)амин
2.6	4-трифторметилфениловый эфир транс-{4-[5-(аллилметиламино)пентил]-циклогексилметил}-метилкарбаминовой кислоты	455	4-трифторметил-фениловый эфир транс-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	N-аллилметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Бромид	Амин
2.7	4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-(5-диметиламинопентил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	429	4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	Диметиламин
2.8	4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-[5-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-пентил]-циклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	473	4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
2.9	4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-[5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-пентил]-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	485	4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	4-гидрокси-пиперидин
2.10	4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-[5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-пентил]-циклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	489	4-трифторметилфениловый эфир транс-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин
2.11	транс-N-метил-N-[4-(5-пиперидин-1-илпентил)-циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид	489	транс-N-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	пиперидин
2.12	транс-N-метил-N-[4-(5-пирролидин-1-илпентил)-циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид	475	транс-N-[4-(5-бром-пентил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	пирролидин

Пример 3

3.1

Суспендировали 0,700 г (1,42 ммоль) бромистого (3-бензилоксипропил)-трифенилфосфония, 0,305 г (1,18 ммоль) трет-бутилового эфира транс-(4-формил-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты (пример 1.2) и 0,662 г тонкоизмельченного карбоната калия в 10,0 мл 2-метил-2-бутанола и реакционную смесь интенсивно перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем ее упаривали, выливали в 50 мл смеси льда/воды и экстрагировали три раза 50 мл этилацетата. Объединенные фазы в этилацетате сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью (95:5 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,364 г (78,6%) трет-бутилового эфира транс-[4-(4-бензилокси-[E/Z 1:9]бут-1-енил)циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 331 [M-C₄H₈]⁺.

3.2

Растворяли 0,350 г (0,903 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[4-(4-бензилокси-[E/Z 1:9]бут-1-енил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 10,0 мл этилацетата. Прибавляли 0,3 г палладия на активированном угле (5%) и реакционную смесь гидрировали при нормальном давлении 24 часа. Затем ее фильтровали через целит, упаривали и образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью (4:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,23 г (85%) трет-бутилового эфира транс-[4-(4-гидроксипентил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 300 (МН⁺).

3.3

Аналогично описанной в примерах 1.5 и 1.6 последовательности трет-бутиловый эфир транс-[4-(4-гидроксипентил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали с помощью 4-трифторметилбензолсульфохлаорида, получали транс-N-4-(4-гидрокси-бутил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого аморфного вещества, МС: отсутствуют сигналы МН⁺ или М⁺; 145, 198, 209, 252

(фрагменты).

3.4

Растворяли 1,22 г (3,0 ммоль) транс-N-4-(4-гидроксибутил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамида в 4,0 мл пиридина, охлаждали до -10°C и обрабатывали 0,687 г метансульфохлорида. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре 2 часа. Затем ее выливали в 50 мл смеси льда/воды/разбавленного хлористого водорода и экстрагировали 3 раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме, получали 1,35 г (92,8%) транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)амино]метил]циклогексил)бутилового эфира метансульфоукислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: 486 (МН⁺).

3.5

По аналогии с реакциями, описанными в примерах 1.5 и 1.7, трет-бутиловый эфир транс-[4-(4-гидроксибутил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты (пример 3.2) обрабатывали раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-хлорфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты, получали 4-хлор-фениловый эфир транс-[4-(4-гидроксибутил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 354 (МН⁺, 1Cl).

3.6

Аналогично реакции, описанной в примере 3.4, 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-гидроксибутил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали метансульфохлоридом в пиридине, получали транс-4-(4-[[4-хлорфеноксикарбонил)-метиламино]метил]циклогексил)бутиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 432 (МН⁺, 1Cl).

Пример 4

Аналогично способу, описанному в примере 2.1, сложные эфиры метансульфоукислоты обрабатывали вторичными или первичными аминами в метаноле или N,N-диметилацетамиде, получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, перечисленные в таблице 2.

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
4.1	транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-бутил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	479	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
4.2	транс-N-(4-{4-(диметиламинобутил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	435	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
4.3	транс-N-(4-{4-(диэтиламино-бутил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	463	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	диэтиламин
4.4	транс-N-(4-{4-(аллилметиламино)бутил}-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	461	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
4.5	транс-N-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-бутил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	495	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
4.6	4-хлорфениловый эфир транс-4-(4-(аллилметиламино)бутил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты	407 (1Cl)	транс-4-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
4.7	4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(4-пиперидин-1-илбутил)-циклогексилметил]-карбаминовой кислоты	421 (1Cl)	транс-4-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
4.8	4-хлорфениловый эфир транс-4-(4-{этил(2-гидроксиэтил)амино}-бутил)циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	425 (1Cl)	транс-4-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-бутиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

Пример 5

5.1

Аналогично описанной в примере 1.6 методике транс-(4-метиламинометил-циклогексил)метанол (пример 1.1) ацилировали с помощью 4-трифторметилбензолсульфохлорида, получали транс-N-(4-гидроксиметилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 366 (МН⁺).

5.2

Аналогично описанной в примере 3.4 методике транс-N-(4-гидроксиметилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид обрабатывают метансульфохлоридом, получают транс-4-{{метил(4-трифторметилбензолсульфонил)-амино}метил}циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: 443 (М⁺).

5.3

Аналогично описанной в примере 1.7 методике транс-(4-метиламинометил-циклогексил)метанол (пример 1.1) ацилировали с помощью 4-хлорфенилового эфира хлормуравьиной кислоты [Org. Lett. (2000), 2(8), 1049-1051], получали 4-хлорфениловый эфир транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 311 (М⁺).

5.4

Аналогично описанной в примере 3.4 методике 4-хлорфениловый эфир транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты обрабатывали метансульфохлоридом, получали транс-4-{{(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино}-метил}циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 390 (МН⁺).

Пример 6

Аналогично способу, описанному в примере 2.1, сложные эфиры метансульфоукислоты обрабатывали вторичными или первичными аминами в метаноле или N,N-диметилацетамиде, получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, перечисленные в таблице 3.

Таблица 3				
Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
6.1	транс-N-(4-диметиламино-метилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	393	транс-4-{{метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
6.2	транс-N-{4-[[аллилметиламино]метил]-циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	419	транс-4-{{метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)амино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
6.3	транс-N-(4-{{этил(2-гидроксиэтил)амино}-метил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	437	транс-4-{{метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
6.4	транс-N-(4-диэтиламино-метилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	421	транс-4-{{метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
6.5	транс-N-(4-{{бис(2-гидроксиэтил)амино}-метил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	453	транс-4-{{метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин
6.6	4-хлорфениловый эфир транс-(4-диметиламино-метилциклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	339 (1Cl)	транс-4-{{(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
6.7	4-хлорфениловый эфир транс-4-[[аллилметиламино]метил]циклогексилметил метилкарбаминовой кислоты	365 (1Cl)	транс-4-{{(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
6.8	4-хлорфениловый эфир транс-(4-диэтиламино-метилциклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	367 (1Cl)	транс-4-{{(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино}метил}-циклогексилметиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфокислоты	Амин
6.9	4-хлорфениловый эфир транс-(4-[[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил]-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты	383 (1Cl)	транс-4-[[[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексилметил]метил эфир метансульфокислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
6.10	4-хлорфениловый эфир транс-(4-[[бис(2-гидроксиэтил)амино]метил]-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты	399 (1Cl)	транс-4-[[[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексилметил]метил эфир метансульфокислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин
6.11	транс-N-(4-этиламино-метилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	393	транс-4-[[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексилметил эфир метансульфокислоты	этиламин
6.12	транс-N-метил-N-(4-пиперидин-1-илметил-циклогексилметил)-4-трифторметилбензолсульфамид	433	транс-4-[[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексилметил эфир метансульфокислоты	пиперидин
6.13	транс-N-(4-азетидин-1-илметилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	405	транс-4-[[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексилметил эфир метансульфокислоты	азетидин
6.14	транс-N-метил-N-(4-пирролидин-1-илметил-циклогексилметил)-4-трифторметилбензолсульфамид	419	транс-4-[[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексилметил эфир метансульфокислоты	пирролидин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфокислоты	Амин
6.15	4-хлорфениловый эфир транс-метил(4-пиперидин-1-илметилциклогексилметил)карбаминовой кислоты	379 (1Cl)	транс-4-[[[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексилметил]метил эфир метансульфокислоты	пиперидин
6.16	4-хлорфениловый эфир транс-метил(4-пирролидин-1-илметилциклогексилметил)карбаминовой кислоты	365 (1Cl)	транс-4-[[[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексилметил]метил эфир метансульфокислоты	пирролидин

Пример 7

7.1

Суспендировали 0,532 г (1,59 ммоль) метилового эфира (трифенил-фосфоранилиден)уксусной кислоты и 0,370 г (1,45 ммоль) трет-бутилового эфира транс-(4-формилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты (пример 1.2) в 10,0 мл толуола и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Затем упаривали и образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,370 г (82%) метилового эфира транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}-(E,Z)-акриловой кислоты (E:Z=9:1) в виде бесцветного вязкого масла, МС: 312 (МН⁺).

7.2

Растворяли 1,17 г (3,75 ммоль) метилового эфира транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}-(E,Z)-акриловой кислоты (E:Z=9:1) в 15,0 мл этилацетата. Затем прибавляли 2 раза по 0,3 г палладия на активированном угле (5%) и реакционную смесь гидрировали при нормальном давлении до полного прекращения поглощения водорода. Затем смесь фильтровали через целит, упаривали и образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (95:5 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 1,00 г (84,9%) метилового эфира транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}пропионовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 313 (М⁺).

7.3

Растворяли 0,990 г (3,16 ммоль) метилового эфира транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}пропионовой кислоты и 660 мг гидроокиси калия в 5,0 мл этанола и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем смесь упаривали, затем выливали в 50 мл смеси льда/воды, подкисляли водной соляной кислотой до pH 5 и три раза экстрагировали 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме, получали 0,900 г (95%) транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонил-метиламино)метил]}

циклогексил}пропионовую кислоту в виде бесцветного вязкого масла, МС: 299 (M⁺).

7.4

Растворяли 0,898 г (3,0 ммоль) транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)-метил]циклогексил}пропионовой кислоты в 10,0 мл тетрагидрофурана и медленно прибавляли при 0°C к 4,5 мл 1 М раствора комплекса боран-тетрагидрофуран в тетрагидрофуране.

Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

Затем прибавляли 10 мл метанола и реакционную смесь упаривали. Затем выливали в 50 мл смеси льда/воды/водного раствора бикарбоната натрия и три раза экстрагировали 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (4:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,690 г (80,6%) трет-бутилового эфира транс-[4-(3-гидроксипропил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 286 (MН⁺).

7.5

Аналогично описанной в примерах 1.5 и 1.6 последовательности трет-бутиловый эфир транс-[4-(3-гидроксипропил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-трифторметилбензолсульфохлоридом, получали транс-N-[4-(3-гидроксипропил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 393 (M⁺).

7.6

Аналогично описанной в примере 3.4 методике транс-N-[4-(3-гидроксипропил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид обрабатывали метансульфохлоридом, получали транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)амино]метил]циклогексил)пропиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: 472 (M⁺).

7.7

Аналогично последовательности, описанной в примерах 1.5 и 1.6, трет-бутиловый эфир транс-[4-(3-гидроксипропил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-хлорфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты [Org. Lett. (2000), 2 (8), 1049-1051], получали 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(3-гидроксипропил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 340 (MН⁺, 1Cl).

7.8

Аналогично описанной в примере 3.4 методике 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(3-гидроксипропил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали метансульфохлоридом, получали транс-3-(4-[[4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]-метил]циклогексил)пропиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: 418 (MН⁺, 1Cl).

Пример 8

Аналогично способу, описанному в примере 2.1, сложные эфиры метансульфоукислоты обрабатывали вторичными или первичными аминами в метаноле или N,N-диметилацетамиде и получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, приведенные в таблице 4.

Таблица 4				
Пример	Продукт	МС MН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
8.1	транс-N-(4-[3-(аллилметиламино)пропил]-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	447	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
8.2	транс-N-(4-[3-этил(2-гидроксиэтил)амино]-пропил)-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	465	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

8.3	транс-N-[4-(3-аллиламино-пропил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	433	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллиламин
8.4	транс-N-метил-N-[4-(3-метиламинопропил)-циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид	407	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	метиламин
8.5	4-хлорфениловый эфир транс-{4-[3-(аллилметиламино)пропил]-циклогексилметил} метилкарбаминовой кислоты	393 (1Cl)	транс-3-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
8.6	4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(3-пиперидин-1-илпропил)-циклогексилметил]-карбаминовой кислоты	407 (1Cl)	транс-3-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
8.7	4-хлорфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-пропил} циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты	411 (1Cl)	транс-3-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
8.8	4-хлорфениловый эфир транс-(4-{3-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-пропил} циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты	427 (1Cl)	транс-3-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин

Пример 9

9.1

Растворяли 2,1 г (13,35 ммоль) транс-(4-метиламинометилциклогексил)метанола (пример 1.1) в 20 мл метанола. Прибавляли 3,32 г (13,35 ммоль) N-(бензилокси-карбонил)оксисукцинимид и раствор перемешивали при комнатной температуре 2 часа, затем 1 час при 50°C. После этого растворитель выпаривали в вакууме и остаток распределяли между дихлорметаном и водой. Органическую фазу промывали водой (2 раза), затем соляным раствором и, наконец, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (4:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира. Получали 1,67 г (42,9%) бензилового эфира транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла, МС: 289 (М).

9.2

Аналогично способу, описанному в примере 1.2, обрабатывали 1,65 г (5,66 ммоль) бензилового эфира транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты диметилсульфоксидом/триэтиламином в дихлорметане при температуре между -78°C и комнатной температурой, получали 1,6 г (97,6%) бензилового эфира транс-(4-формилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла, МС: 289 (М).

9.3

Суспендировали 2,27 г (6,63 ммоль) хлорида (метоксиметил)трифенилфосфония в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана, поддерживая температуру -10°C. Прибавляли 0,75 г (6,63 ммоль) трет-бутилата калия при перемешивании, таким образом получали гомогенный раствор. Через 0,5 часа прибавляли 1,6 г (5,52 ммоль) бензилового эфира транс-(4-формилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты, растворенного в 10 мл тетрагидрофурана, и перемешивание продолжали 2 часа при -10°C, затем 1 час при комнатной температуре. После этого растворитель выпаривали в вакууме, остаток растворяли в 3 мл дихлорметана и затем хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (98:2 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,81 г (42,9%) бензилового эфира транс-[4-(E,Z)-(2-метоксивинил)циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла, МС: 318 (МН⁺).

9.4

Растворяли 0,8 г (2,52 ммоль) бензилового эфира транс-[4-(E,Z)-(2-метоксивинил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 10 мл тетрагидрофурана, прибавляли 1 мл 2 н. водного раствора соляной кислоты и смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа. Затем реакционную смесь нейтрализовали при прибавлении

водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали соляным раствором, затем сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Получали с количественным выходом бензиловый эфир транс-метил[4-(2-оксоэтил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 304 (МН⁺).

9.5

Перемешиваемый раствор 0,75 г (2,47 ммоль) бензинового эфира транс-метил[4-(2-оксоэтил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты в 15 мл метанола охлаждали до 0-5°C. Прибавляли 0,14 г (3,7 ммоль) боргидрида натрия в виде четырех одинаковых порций с интервалами в 10 минут. Перемешивание продолжали 1 час при комнатной температуре. Затем прибавляли в раствор по каплям 1 н. водный раствор соляной кислоты до получения кислой среды, затем среду превращали в нейтральную при прибавлении водного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь затем три раза экстрагировали 25 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (95:5 об./об.) дихлорметана и метанола. Получали 0,63 г (83%) бензинового эфира транс-[4-(2-гидроксиэтил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла, МС: 306 (МН⁺).

9.6

Растворяли 0,62 г (2,03 ммоль) бензинового эфира транс-[4-(2-гидроксиэтил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 10 мл тетрагидрофурана и раствор подвергали гидрированию над 0,3 г 5%-го палладия на активированном угле в качестве катализатора при нормальном давлении и температуре окружающей среды. Расщепление бензилоксикарбонильной группы завершалось через 3 часа. После удаления катализатора при фильтрации и выпаривания растворителя получали 0,33 г (95%) транс-2-(4-метиламинометилциклогексил)этанола в виде бесцветного масла, МС: 172 (МН⁺).

9.7

Аналогично описанной в примере 1.7 методике ацилировали 0,325 г (1,90 ммоль) транс-2-(4-метиламинометилциклогексил)этанола с помощью 0,54 г (2,84 ммоль) 4-хлорфенилового эфира хлормуравьиной кислоты, получали 0,34 г (55%) 4-хлорфенилового эфира транс-[4-(2-гидроксиэтил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 326 (МН⁺, 1Cl).

9.8

Аналогично описанной в примере 3.4 методике 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(2-гидроксиэтил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали метансульфохлоридом, получали транс-2-(4-{{(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино}-метил}циклогексил)этиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 404 (МН⁺, 1Cl).

9.9

Аналогично описанной в примере 1.6 методике транс-2-(4-метиламинометилциклогексил)этанол ацилировали 4-трифторметилбензолсульфохлоридом, получали транс-N-[4-(2-гидроксиэтил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензол-сульфамид в виде твердого бесцветного вещества, МС: 380 (МН⁺).

9.10

Аналогично описанной в примере 3.4 методике транс-N-[4-(2-гидроксиэтил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид обрабатывали метансульфохлоридом, получали транс-2-(4-[[метил(4-трифторметилбензолсульфонил)амино]метил}циклогексил)этиловый эфир метансульфоукислоты в виде твердого бесцветного вещества, МС: 358 (МН⁺).

Пример 10

Аналогично способу, описанному в примере 2.1, сложные эфиры метансульфоукислоты обрабатывали вторичными или первичными аминами в метаноле или N,N-

диметилацетамиде, получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, приведенные в таблице 5.

Таблица 5

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
10.1	4-хлорфениловый эфир транс-{4-[2-(аллилметиламино)этил]-циклогексилметил} метилкарбаминоукислоты	379 (1С1)	транс-2-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил]-метиламино]метил)-циклогексил-этиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
10.2	4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(2-пиперидин-1-илэтил)-циклогексилметил]-карбаминоукислоты	393 (1С1)	транс-2-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил]-метиламино]метил)-циклогексил-этиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
10.3	транс-N-метил-N-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)-циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид	447	транс-2-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
10.4	транс-N-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-этил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	451	транс-2-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
10.5	транс-N-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-этил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	467	транс-2-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин
10.6	4-хлорфениловый эфир транс-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-этил}циклогексилметил)-метилкарбаминоукислоты	397 (1С1)	транс-2-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил]-метиламино]метил)-циклогексил-этиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
10.7	транс-N-{4-[2-(аллилметиламино)этил]циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	433	транс-2-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
10.8	транс-(RS,RS)-N-(4-{2-[бис(2-гидроксипропил)амино]-этил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	495	транс-2-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	бис(2-гидроксипропил)амин

Пример 11

11.1

К охлажденному сухим льдом раствору 30,0 г (208 ммоль) транс-(4-гидрокси-метилциклогексил)метанола в 450 мл тетрагидрофурана прибавляли по каплям при температуре от -60°C до -67°C в течение 30 минут 130 мл (208 ммоль) 1,6 М раствора бутиллития (1,6 М в гексане). После перемешивания в течение 30 минут при -78°C прибавляли 32,3 г (208 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана в течение 10 минут. После перемешивания реакционной смеси в течение 15 минут при -65°C ее перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и остаток затем хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (3:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 27,7 г (51,4%) чистого транс-[4-(трет-бутилдиметил-силанилоксиметил)циклогексил]метанола в виде бесцветного вязкого масла, МС: 259 (МН⁺).

11.2

К охлажденному льдом раствору 27,6 г (107 ммоль) транс-[4-(трет-бутил-диметилсиланилоксиметил)циклогексил]метанола и 9,99 мл (128 ммоль) метансульфоукислориды в 350 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании при 0-10°C в течение 20 минут 29,6 мл (213 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь затем перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем смесь распределяли между дихлорметаном, 1 н. HCl и водой. Фазу в дихлорметане сушили над сульфатом магния и концентрировали, получали 38,2 г неочищенного транс-4-(трет-бутилдиметил-силанилоксиметил)циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 354 (M+NH₄⁺).

11.3

Растворяли 38,2 г неочищенного транс-4-(трет-бутилдиметилсиланилокси-метил)циклогексилметилового эфира метансульфоокислоты и 16,7 г (340 ммоль) цианистого натрия в 380 мл N,N-диметилформамида и раствор перемешивали 2 часа при 80°C. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее распределяли между диэтиловым эфиром и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 24,2 г (79,7% после двух стадий) чистого транс-[4-(трет-бутилдиметил-силанилоксиметил)циклогексил]ацетонитрила в виде бесцветного вязкого масла, МС: 290 (MNa⁺).

11.4

Раствор 24,2 г (90,5 ммоль) транс-[4-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-циклогексил]ацетонитрила, 22 мл (270 ммоль) хлороформа и 2,4 г двуокиси платины (Degussa 223) в 250 мл этанола перемешивали при комнатной температуре 20 часов в атмосфере водорода. Катализатор затем удаляли при фильтрации и растворитель выпаривали в вакууме, получали 17,1 г (97,3%) чистой хлористоводородной соли транс-[4-(2-аминоэтил)циклогексил]метанола в виде бесцветного твердого вещества, МС: 158 (MH⁺).

11.5

К раствору 17,6 г (90,9 ммоль) хлористоводородной соли транс-[4-(2-аминоэтил)циклогексил]метанола и 13,9 мл (100 ммоль) триэтиламина в 120 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании в течение 10 минут при комнатной температуре раствор 21,8 г (100 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната в 70 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре реакционную смесь распределяли между дихлорметаном, 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Затем фазу в дихлорметане сушили над сульфатом магния и концентрировали, получали 27,9 г неочищенного трет-бутилового эфира транс-[2-(4-гидроксиметилциклогексил)этил]карбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 275 (MNH₄⁺).

11.6

Раствор 27,9 г (86,7 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[2-(4-гидроксиметилциклогексил)этил]карбаминовой кислоты, 41 мл (434 ммоль) уксусного ангидрида и 35 мл (434 ммоль) пиридина в 140 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь затем растворяли в диэтиловом эфире и промывали 1 н. раствором хлористого водорода, бикарбонатом натрия и водой. Затем эфирную фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали, получали 26,0 г неочищенного транс-4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)циклогексилметилового эфира уксусной кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 200 [(M-(трет-бутокси-карбонил))H⁺].

11.7

К охлаждаемому льдом и перемешиваемому раствору неочищенного транс-4-(2-трет-бутоксикарбониламиноэтил)циклогексилметилового эфира уксусной кислоты и 5,77 мл (92,6 ммоль) йодистого метила в 300 мл N,N-диметилформамида прибавляли в течение 15 минут 4,04 г (92,58 ммоль) гидрида натрия (55% в масле). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре прибавляли дополнительно 1,65 мл (26,5 ммоль) йодистого метила и 1,16 г (26,5 ммоль) гидрида натрия и реакционную смесь затем перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Затем реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме и остаток затем хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (4:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 18,7 г. (67,7% после трех стадий) чистого транс-4-[(2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-этил)циклогексилметилового эфира уксусной кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 214 [(M-(трет-бутоксикарбонил))H⁺].

11.8

К раствору 18,7 г (59,7 ммоль) транс-4-[(2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-этил)циклогексилметилового эфира уксусной кислоты в 110 мл метанола прибавляли 41,25 г

(298,5 ммоль) карбоната калия.

Реакционную смесь затем перемешивали 2 часа при комнатной температуре. Избыток карбоната калия удаляли при фильтрации и метанол удаляли выпариванием в вакууме. Неочищенный остаток распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, и остаток затем хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (2:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 13,9 г (86,0%) чистого трет-бутилового эфира транс-[2-(4-гидроксициклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 272 (MН⁺).

11.9

Прибавляли 1,56 мл (18,2 ммоль) оксалилхлорида к охлаждаемому сухим льдом раствору 2 мл (28 ммоль) диметилсульфоксида в 30 мл дихлорметана при -78°C. После перемешивания в течение 15 минут при -78°C к реакционной смеси в течение 10 минут при -78°C прибавляли раствор 3,8 г (14 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[2-(4-гидроксициклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты в 10 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 15 минут при охлаждении сухим льдом прибавляли 9,76 мл (70 ммоль) триэтиламина. Охлаждение сухим льдом затем прекращали и реакционную смесь перемешивали еще 3 часа при комнатной температуре. Затем смесь растворяли в диэтиловом эфире и промывали 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получали 4,02 г неочищенного трет-бутилового эфира транс-[2-(4-формил-циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 269 (M⁺).

11.10

Раствор 4,02 г (14,9 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[2-(4-формил-циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты и 5,47 г (14,9 ммоль) этилового эфира (трифенилфосфоранилиден)уксусной кислоты в 40 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре 60 часов. После концентрирования в вакууме неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 3,82 г (75,4%) чистого этилового эфира транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}-(Е)-акриловой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 340 (MН⁺).

11.11

Суспензию 3,8 г (11,2 ммоль) этилового эфира транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}-(Е)-акриловой кислоты и 400 мг палладия (10% на угле) в 40 мл метанола перемешивали 20 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор удаляли при фильтрации и растворитель выпаривали в вакууме, получали 3,67 г неочищенного этилового эфира транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}пропионовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 359 (MNH₄⁺).

11.12

К раствору этилового эфира транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-этил]циклогексил}пропионовой кислоты в 40 мл тетрагидрофурана прибавляли небольшими порциями при охлаждении льдом 547 мг (14,0 ммоль) алюмогидрида лития. Реакционную смесь затем перемешивали 1 час при комнатной температуре. Для разложения избытка алюмогидрида лития к реакционной смеси прибавляли 50 мл соляного раствора при охлаждении льдом. Затем смесь распределяли между диэтиловым эфиром и водой, органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получали 3,35 г (выход 100% после двух стадий) почти чистого трет-бутилового эфира транс-{2-[4-(3-гидроксипропил)циклогексил]этил}-метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 317 (MNH₄⁺).

11.13

К раствору 3,35 г (11,20 ммоль) трет-бутилового эфира транс-{2-[4-(3-гидрокси-

пропил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты и 1,54 мл (13,4 ммоль) метансульфохлорида в 35 мл дихлорметана прибавляли в течение 5 минут при охлаждении льдом раствор 1,87 мл (13,4 ммоль) триэтиламина в 5 мл дихлорметана. Реакционную смесь затем перемешивали 1 час при комнатной температуре. Затем смесь распределяли

5 между диэтиловым эфиром, водой и 1 н. раствором хлористого водорода. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получали 4,06 г (96,1%) почти чистого транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}пропилового эфира метансульфо кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 395 (MNH₄⁺).

10 11.14

Прибавляли 30 мл 4 н. раствора хлористого водорода в диоксане к 4,06 г (10,8 ммоль) транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}-пропилового эфира метансульфо кислоты. После перемешивания реакционной смеси в течение 3 часов при комнатной температуре ее концентрировали в вакууме. Образовавшийся осадок

15 перемешивали в диэтиловом эфире и образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром. После высушивания в вакууме и при 45°C могла быть выделена в количестве 3,12 г (92,4%) хлористоводородная соль транс-3-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]пропилового эфира метансульфо кислоты в виде бесцветных кристаллов, МС: 278 (MH⁺).

20 11.15

К охлаждаемому льдом раствору 1,5 г (4,78 ммоль) хлористоводородной соли транс-3-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]пропилового эфира метансульфо кислоты и 1,23 г (5,5 ммоль) 4-трифторметилфенилового эфира хлормуравьиной кислоты в 30 мл дихлорметана прибавляли 4,06 мл (23,9 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь затем

25 перемешивали 1 час при комнатной температуре и распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, и остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (2:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 1,94 г (87,2%) транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)амино]этил}циклогексил)пропилового эфира метансульфо кислоты в виде бесцветного вязкого

30 масла, МС: 466 (MH⁺).

11.16

Аналогично описанной в примере 11.15 методике хлористоводородную соль транс-3-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]пропилового эфира метансульфо кислоты подвергали

35 реакции с 4-хлорфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты, получали транс-3-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}циклогексил)пропиловый эфир метансульфо кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 432 (MH⁺, 1Cl).

Пример 12

12.1

40 Раствор 200 мг (0,43 ммоль) транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)амино]этил}циклогексил)пропилового эфира метансульфо кислоты и 0,204 мл (2,15 ммоль) аллилметиламина в 2 мл N,N-диметилацетамида перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь затем растворяли в диэтиловом эфире и

45 эфирные фазы промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния, концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1 об./об.) дихлорметана и 1 н. раствора аммиака в метаноле, получали 124 мг (65,5%) 4-трифторметилфенилового эфира транс-(2-{4-[3-(аллилметиламино)пропил]циклогексил}этил)метилкарбаминовой кислоты в виде

50 бесцветного вязкого масла, МС: 441 (MH⁺).

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, сложные эфиры метансульфо кислоты подвергали реакции с вторичными или первичными аминами в N,N-диметилацетамиде, получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, приведенные в таблице 6.

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
12.2	4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{3-[этил-(2-гидроксиэтил)амино]-пропил}циклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты	459	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
12.3	4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[2-(4-{3-морфолин-4-илпропил}-циклогексил)этил]-карбаминовой кислоты	457	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	морфолин

5

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
12.4	4-трифторметилфениловый эфир транс-метил {2-[4-(3-пиперидин-1-илпропил)-циклогексил]этил}-карбаминовой кислоты	455	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
12.5	4-трифторметилфениловый эфир транс-{2-[4-(3-диметиламинопропил)-циклогексил]этил} метилкарбаминовой кислоты	415	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
12.6	4-трифторметилфениловый эфир транс-{2-[4-(3-диэтил-аминопропил)циклогексил]-этил} метилкарбаминовой кислоты	443	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	диэтиламин
12.7	4-трифторметилфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-(метилпропиламино)-пропил)циклогексил]этил}-карбаминовой кислоты	443	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	3-(метил)-пропиламин
12.8	4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{3-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-пропил}циклогексил)-этил] метилкарбаминовой кислоты	475	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	бис(2-гидроксиэтил)амин
12.9	4-трифторметилфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-пропил)циклогексил]этил}-карбаминовой кислоты	470	транс-3-(4-{2-[метил(4-трифторметилфенокси-карбонил)амино]-этил}циклогексил)-пропиловый эфир метансульфоукислоты	1-метилпиперазин

10

15

20

Пример 13

25

13.1

Аналогично описанным в примерах 11.13 и 11.14 методикам трет-бутиловый эфир транс-[2-(4-гидроксициклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты (пример 11.8) подвергали реакции с метансульфохлоридом, получали транс-4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты, который затем обрабатывали 4 н. раствором хлористого водорода в диоксане, получали хлористоводородную соль транс-4-(2-метиламиноэтил)циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты в виде бесцветного твердого вещества, МС: 250 (МН⁺).

30

13.2

Аналогично описанной в примере 11.15 методике хлористоводородную соль транс-4-(2-метиламиноэтил)циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты подвергали реакции с 4-(трифторметил)бензолсульфохлоридом, получали транс-4-[2-[метил(4-трифторметилбензолсульфонил)амино]этил]циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 475 (МNH₄⁺).

35

13.3

Аналогично описанной в примере 11.15 методике хлористоводородную соль транс-4-(2-метиламиноэтил)циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты подвергали реакции с 4-трифторметилфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты, получали транс-4-[2-[метил(4-трифторметилфеноксикарбонил)амино]этил]-циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 455 (МNH₄⁺).

40

45

13.4

Аналогично описанной в примере 11.15 методике хлористоводородную соль транс-4-(2-метиламиноэтил)циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты подвергали реакции с 4-хлорбензолсульфохлоридом, получали транс-4-[2-[(4-хлор-бензолсульфонил)метиламино]этил]циклогексилметилового эфира метансульфоукислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 424 (МН⁺, 1Cl).

50

13.5

Аналогично описанной в примере 11.15 методике хлористоводородную соль транс-4-(2-

метиламиноэтил)циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты подвергали реакции с 4-хлорфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты, получали транс-4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 404 (МН⁺, 1С1).

5 Пример 14

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, сложные эфиры метансульфо кислоты подвергали реакции с вторичными или первичными аминами в N,N-диметилацетамиде, получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, приведенные в таблице 7.

10

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфо кислоты	Амин
14.1	транс-N-{2-[4-[(аллилметиламино)метил]-циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	433	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	N-аллилметиламин
15 14.2	4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-[4-[(аллилметиламино)метил]-циклогексил]этил)метилкарбаминовой кислоты	413	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	N-аллилметиламин
14.3	4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)-этил]метилкарбаминовой кислоты	387	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	диметиламин

20

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфо кислоты	Амин
14.4	4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-[(этил(2-гидроксиэтил)амино)-метил]циклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты	431	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
25 14.5	4-трифторметилфениловый эфир транс-метил{2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил-метил)циклогексил]этил}-карбаминовой кислоты	442	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	1-метилпиперазин
14.6	4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-[4-[(2-гидроксиэтиламино)-метил]циклогексил]этил)-метилкарбаминовой кислоты	403	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	2-гидроксиэтиламин
30 14.7	4-трифторметилфениловый эфир транс-(2-[4-[(2-гидрокси-1,1-диметил-этиламино)метил]-циклогексил]этил)метилкарбаминовой кислоты	431	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	2-амино-2-метилпропанол
35 14.8	4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-аллил-аминометилциклогексил)-этил]метилкарбаминовой кислоты	399	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	аллиламин

40

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфо кислоты	Амин
14.9	4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-метиламинометилциклогексил)-этил]карбаминовой кислоты	373	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	метиламин
14.10	транс-N-{2-[4-(4-диметиламинометилциклогексил)-этил]-N-метил-4-трифтор-метилбензолсульфамид	407	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	диметиламин
45 14.11	транс-N-{2-[4-[(этил(2-гидроксиэтил)амино)-метил]циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	451	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
14.12	транс-N-метил-N-{2-[4-(4-метилпиперазин-1-ил-метил)циклогексил]этил}-4-трифторметилбензолсульфамид	462	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	1-метилпиперазин
50 14.13	транс-N-{2-[4-[(2-гидроксиэтиламино)метил]-циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	423	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты	2-гидроксиэтиламин

5
10
15

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
14.14	транс-N-метил-N-[2-(4-метиламинометил-циклогексил)этил]-4-трифторметилбензолсульфамид	393	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	метиламин
14.15	транс-N-(2-{4-[(2-гидрокси-1,1-диметилэтиламино)-метил]циклогексил}этил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	451	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	2-амино-2-метилпропанол
14.16	транс-N-[2-(4-аллиламино-метилциклогексил)этил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	419	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	аллиламин
14.17	транс-N-метил-N-[2-(4-пиперидин-1-илметил-циклогексил)этил]-4-трифторметилбензолсульфамид	447	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
14.18	4-трифторметилфенилоый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметил-циклогексил)этил]-карбаминоой кислоты	427	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	пиперидин

20
25
30

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
14.19	4-хлорфенилоый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметил-циклогексил)этил]-карбаминоой кислоты	393 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
14.20	4-хлорфенилоый эфир транс-[2-(4-{этил(2-гидроксиэтил)амино}-метил)циклогексил)этил]-метилкарбаминоой кислоты	397 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
14.21	4-хлорфенилоый эфир транс-[2-(4-этиламино-метилциклогексил)этил]-метилкарбаминоой кислоты	353 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	этиламин
14.22	4-хлорфенилоый эфир транс-[2-(4-диметиламинометилциклогексил)-этил]метилкарбаминоой кислоты	353 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
14.23	4-хлорфенилоый эфир транс-(2-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексил}-этил)метилкарбаминоой кислоты	379 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
14.24	4-хлорфенилоый эфир транс-метил[2-(4-пирролидин-1-илметил-циклогексил)этил]-карбаминоой кислоты	379 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	пирролидин

35
40
45

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
14.25	4-хлорфенилоый эфир транс-метил[2-(4-метиламинометилциклогексил)-этил]карбаминоой кислоты	339 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	метиламин
14.26	транс-4-хлор-N-метил-N-[2-(4-пиперидин-1-илметил-циклогексил)этил]-бензолсульфамид	413 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
14.27	транс-4-хлор-N-[2-(4-диметиламинометил-циклогексил)этил]-N-метилбензолсульфамид	373 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
14.28	транс-4-хлор-N-метил-N-[2-(4-пирролидин-1-илметил-циклогексил)этил]-бензолсульфамид	399 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	пирролидин
14.29	транс-N-(2-{4-[(аллилметиламино)метил]циклогексил}этил)-4-хлор-N-метилбензолсульфамид	399 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
14.30	транс-4-хлор-N-метил-N-[2-(4-метиламинометил-циклогексил)этил]-бензолсульфамид	359 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	метиламин

50

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
14.31	транс-4-хлор-N-[2-(4-{этил(2-гидроксиэтил)-амино}метил)циклогексил)-этил]-N-метилбензолсульфамид	417 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилоый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

14.32	транс-4-хлор-N-[2-(4-этил-аминометил)этил]-N-метилбензолсульфамид	373 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилэтиловый эфир метансульфоукислоты	этиламин
14.33	4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[(6-гидрокси-гексиламино)метил]-циклогексил}этил)метилкарбаминоукислоты	425 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилэтиловый эфир метансульфоукислоты	6-гидрокси-гексиламин
14.34	4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[(5-гидрокси-пентиламино)метил]-циклогексил}этил)метилкарбаминоукислоты	411 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилэтиловый эфир метансульфоукислоты	5-гидрокси-пентиламин
14.35	транс-4-хлор-N-(2-{4-[(5-гидрокси-пентиламино)-метил]циклогексил}этил)-N-метилбензолсульфамид	431 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилэтиловый эфир метансульфоукислоты	5-гидрокси-пентиламин
14.36	транс-4-хлор-N-(2-{4-[(6-гидрокси-гексиламино)-метил]циклогексил}этил)-N-метилбензолсульфамид	445 (1C1)	транс-4-{2-[(4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]этил}-циклогексилметилэтиловый эфир метансульфоукислоты	6-гидрокси-гексиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
14.37	гидрохлорид 4-трифтор-метилфенилового эфира транс-[2-(4-[[этил(2-гидроксиэтил)амино]-метил]циклогексил)этил]-метилкарбаминоукислоты	431	транс-4-{2-[метил(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]этил}-циклогексилметилэтиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

Пример 15

15.1

Раствор 14,36 г (82,5 ммоль) диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты в 50 мл тетрагидрофурана прибавляли в течение 30 минут к раствору 11,4 г (75,0 ммоль) метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 20,65 г (78,8 ммоль) трифенилфосфина и 13,5 г (75,0 ммоль) 4-бензилокси-1-бутанола в 100 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, прибавляли 1 г трифенилфосфина и перемешивание продолжали 1 час при комнатной температуре и 30 минут при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь затем разбавляли 200 мл гексана и фильтровали. Фильтрат выливали в 200 мл насыщенного раствора карбоната калия и трижды экстрагировали 200 мл этилацетата. Объединенные фазы в этилацетате промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (98:2 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 21,8 г (92,4%) метилового эфира 4-(4-бензилоксибутоксид)бензойной кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 314 (М⁺).

15.2

Растворяли 2,7 г (8,6 ммоль) метилового эфира 4-(4-бензилоксибутоксид)бензойной кислоты в 15,0 мл метанола. Прибавляли 0,3 г палладия на активированном угле (10%) и реакционную смесь гидрировали при нормальном давлении до прекращения поглощения водорода. Затем смесь фильтровали через целит и упаривали, получали 1,79 г (93%) метилового эфира 4-(4-гидроксибутоксид)бензойной кислоты в виде твердого бесцветного вещества, МС: 224 (М⁺).

15.3

Растворяли 4,0 г (17,8 ммоль) метилового эфира 4-(4-гидроксибутоксид)бензойной кислоты в 200,0 мл метанола. Прибавляли 0,4 мл триэтиламина и 4,0 г родия на активированном угле (5%) и реакционную смесь гидрировали при давлении водорода в 10 бар и при комнатной температуре до окончания поглощения водорода. Затем реакционную смесь фильтровали через целит и упаривали. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (95:5 об./об.) дихлорметана и метанола, получали 3,1 г (75,4%) метилового эфира цис- и транс- 4-(4-гидроксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты (9:1) в виде бесцветного вязкого масла, МС: 231 (МН⁺).

15.4

Медленно прибавляли 1,6 мл трифторуксусной кислоты к раствору 1,45 г (6,3 ммоль) метилового эфира цис- и транс-4-(4-гидроксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты (9:

1) и 1,9 г (7,55 ммоль) бензил-2,2,2-трихлорацетимидата в 5 мл дихлорметана и 5 мл циклогексана. После перемешивания реакционной смеси 1 час при комнатной температуре смесь фильтровали и фильтрат выливали в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали три раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (95:5 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 1,0 г (49,5%) метилового эфира цис- и транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты (9:1) в виде бесцветного вязкого масла, МС: 229 [(M-91(C₇H₇))⁺], 214 [(M-106(C₇H₆O))⁺].

15.5

Прибавляли 1 мл (1,6 ммоль) 1 М раствора н-бутиллития в гексане при -78°C к раствору 0,2 г (1,3 ммоль) диизопропиламина в 5 мл тетрагидрофурана, и реакционную смесь перемешивали 15 минут при этой температуре. Затем медленно прибавляли при -78°C раствор 0,480 г (1,50 ммоль) метилового эфира цис- и транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты (9:1) в 2 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 15 минут при -78°C прибавляли 0,5 мл метанола и реакционную смесь выливали в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали три раза 100 мл диэтилового эфира. Объединенные эфирные фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок, метиловый эфир цис- и транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты (58:42), хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 0,231 г (48,1%) метилового эфира цис-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 229 [(M-91(C₇H₇))⁺], 214 [(M-106(C₇H₆O))⁺], и 0,152 г (31,7%) метилового эфира транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 229 [(M-91(C₇H₇))⁺], 214 [(M-106(C₇H₆O))⁺].

15.6

К раствору 2,48 г (7,73 ммоль) метилового эфира транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты в 25 мл диоксана прибавляли 0,730 г (18,3 ммоль) гидроокиси натрия, растворенной в 3 мл воды. После перемешивания реакционной смеси 2 часа при кипячении с обратным холодильником смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 100 мл смеси льда/4 н. водного хлористого водорода, частично упаривали и затем экстрагировали три раза 100 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Таким образом, получали 2,25 г (95%) транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты в виде светло-коричневого вязкого масла, МС: 305 [(M-H)].

15.7

Растворяли 2,22 г (7,25 ммоль) транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты в 10 мл тионилхлорида и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 часа. Затем смесь упаривали и образовавшийся осадок растворяли в 10 мл дихлорметана. Этот раствор медленно прибавляли к интенсивно перемешиваемой смеси 10 мл метиламина в воде (40%) и 50 мл дихлорметана, выдерживаемой при -5°C. Интенсивное перемешивание продолжали 1 час при комнатной температуре. Затем фазы разделяли и водную фазу опять экстрагировали 2 раза 50 мл дихлорметана. Объединенные фазы в дихлорметане промывали раствором бикарбоната натрия и соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Таким образом, получали 2,27 г (98%) метиламида транс-4-(4-бензилоксибутоксид)циклогексанкарбоновой кислоты в виде светло-коричневого вязкого масла, МС: 320 (MH⁺).

15.8

Медленно прибавляли 2,2 г (6,88 ммоль) метиламида транс-4-(4-бензилокси-
бутокс)циклогексанкарбоновой кислоты, растворенного в 10 мл тетрагидрофурана, к
суспензии 0,261 г алюмогидрида лития в 10 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь
затем перемешивали 2 часа при 50°C, охлаждали до 0°C, обрабатывали 2 г льда,

5 перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, разбавляли этилацетатом,
сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получали 2,05 г (97,4%) транс-
[4-(4-бензилоксибутокс)циклогексилметил]метиламина в виде светло-коричневого вязкого
масла, МС: 306 (МН⁺).

15.9

10 Растворяли 2,05 г (6,71 ммоль) транс-[4-(4-бензилоксибутокс)циклогексилметил]
метиламина в 15 мл метанола, охлаждали до -10°C и сразу обрабатывали 1,61 г (7,38
ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната. Затем реакционную смесь перемешивали при -10°C в
течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем прибавляли 2 мл
15 воды и 1 мл триэтиламина и реакционную смесь упаривали в вакууме. Смесь затем
выливали в 50 мл смеси льда/воды и экстрагировали три раза 50 мл дихлорметана.
Объединенные фазы в дихлорметане сушили над сульфатом магния и упаривали в
вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в
качестве элюента смесь (9:1 об./об.) дихлорметана и диэтилового эфира, получали 2,15
20 г (79%) трет-бутилового эфира транс-[4-(4-бензилоксибутокс)-циклогексилметил]
метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 406 (МН⁺).

15.10

Растворяли 2,15 г (5,3 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[4-(4-бензилокси-
бутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 20,0 мл метанола, прибавляли
25 0,3 г палладия на активированном угле (10%) и реакционную смесь гидрировали при
нормальном давлении до прекращения поглощения водорода. Затем смесь фильтровали
через целит и упаривали, получали 1,60 г (95,6%) трет-бутилового эфира транс-[4-(4-
гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного
вязкого масла, МС: 315 (М⁺).

15.11

30 Аналогично описанной в примерах 1.5 и 1.6 последовательности трет-бутиловый эфир
транс-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали
раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-
трифторметилбензолсульфохлоридом, получали транс-N-[4-(4-гидроксибутокс)-
циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого
35 бесцветного вещества, МС: 424 (М⁺).

15.12

Аналогично описанной в примере 3.4 методике транс-N-[4-(4-гидроксибутокс)-
циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид обрабатывали
40 метансульфохлоридом, получали транс-4-(4-[[метил(4-трифторметил-
бензолсульфонил)амино]метил]циклогексилокси)бутиловый эфир метансульфо-
кислоты в виде твердого бесцветного вещества, МС: 502 (М⁺).

15.13

Аналогично описанной в примерах 1.5 и 1.6 последовательности трет-бутиловый эфир
45 транс-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали
раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-
хлорбензолсульфохлоридом, получали транс-4-хлор-N-[4-(4-гидроксибутокс)-
циклогексилметил]-N-метилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 390
(МН⁺, 1Cl).

15.14

50 Аналогично описанной в примере 3.4 методике транс-4-хлор-N-[4-(4-гидрокси-
бутокс)циклогексилметил]-N-метилбензолсульфамид обрабатывали
метансульфохлоридом, получали транс-4-(4-[[4-хлорбензолсульфонил]метиламино])

метил}-циклогексилокси)бутиловый эфир метансульфоокислоты в виде твердого бесцветного вещества, МС: 468 (МН⁺, 1Сl).

15.15

Аналогично описанной в примерах 1.5 и 1.7 последовательности трет-бутиловый эфир транс-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-хлорфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты, получали 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 370 (МН⁺, 1Сl).

15.16

Аналогично описанной в примере 3.4 методике 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали метансульфохлоридом, получали транс-4-(4-[[4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]-метил]циклогексилокси)бутиловый эфир метансульфоокислоты в виде бесцветного вязкого вещества, МС: 448 (МН⁺, 1Сl).

15.17

Аналогично последовательности, описанной в примерах 15.6, 15.7, 15.8, 15.9 и 15.10, метиловый эфир цис-4-(4-бензилоксибутокс)циклогексанкарбоновой кислоты (пример 15.5) подвергали гидролизу гидроокисью натрия в воде/диоксане, затем образовавшуюся кислоту превращали в N-метиламид, который восстанавливали алюмогидридом лития, обрабатывали ди-трет-бутилдикарбонатом и гидрировали, получали трет-бутиловый эфир цис-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 316 (МН⁺).

15.18

Аналогично последовательности, описанной в примерах 1.5 и 1.6, трет-бутиловый эфир цис-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты обрабатывали раствором хлористого водорода в метаноле/воде, затем ацилировали 4-хлорбензолсульфохлоридом, получали цис-4-хлор-N-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]-N-метилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 300 [(M-89(C₄H₉O₂))⁺, 1Сl].

15.19

Аналогично описанной в примере 3.4 методике обрабатывали цис-4-хлор-N-[4-(4-гидроксибутокс)циклогексилметил]-N-метилбензолсульфамид с помощью метансульфохлорида, получали цис-4-(4-[[4-хлорбензолсульфонил)метиламино]-метил]циклогексилокси)бутиловый эфир метансульфоокислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 468 (МН⁺, 1Сl).

Пример 16

Аналогично способу, описанному в примере 2.1, сложные эфиры метансульфоокислоты обрабатывали вторичными или первичными аминами в метаноле или N,N-диметилацетамиде, получали являющиеся третичными или вторичными аминами продукты, приведенные в таблице 8.

Таблица 8				
Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоокислоты	Амин
16.1	транс-N-[4-[4-(аллилметиламино)бутокс)-циклогексилметил]-4-хлор-N-метилбензолсульфамид	443 (1Сl)	транс-4-(4-[[4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]метил]-циклогексилокси)-бутиловый эфир метансульфоокислоты	N-аллилметиламин
16.2	цис-N-[4-[4-(аллилметиламино)бутокс)-циклогексилметил]-4-хлор-N-метилбензолсульфамид	443 (1Сl)	цис-4-(4-[[4-хлор-бензолсульфонил)-метиламино]метил]-циклогексилокси)-бутиловый эфир метансульфоокислоты	N-аллилметиламин
16.3	4-хлорфениловый эфир транс-[4-[4-(аллилметиламино)бутокс)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты	423 (1Сl)	транс-4-(4-[[4-хлор-феноксикарбонил)-метиламино]метил]-циклогексилокси)-бутиловый эфир метансульфоокислоты	N-аллилметиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоокислоты	Амин
--------	---------	-----------------------	-----------------------------------	------

16.4	транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)бутокси]-циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	477	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексилокси)-бутиловый эфир метансульфоикислоты	N-аллилметиламин
16.5	транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-бутокси]-циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	495	транс-4-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексилокси)-бутиловый эфир метансульфоикислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

5

Пример 17

17.1

10 К охлажденному сухим льдом раствору 4 г (11,8 ммоль) этилового эфира транс-3-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}-(Е)-акриловой кислоты (пример 11.10) в 50 мл тетрагидрофурана прибавляли при температуре от -75°C до -63°C в течение 15 минут 23,6 мл (28,3 ммоль) раствора диизобутилалюминийгидрида (1,2 М в толуоле). После перемешивания реакционной смеси в течение 2 часов при -75°C прибавляли к этой смеси 20 мл метанола при -75°C. Температуру повышали до 20°C и прибавляли 20 мл 1 н. раствора хлористого водорода. Реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. раствором хлористого водорода, раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, получали 3,61 г трет-бутилового эфира транс-{2-[4-(3-гидрокси-(Е)-пропенил)циклогексил]этил} метилкарбаминовой кислоты в виде слегка желтого вязкого масла, МС: 298 (МН⁺).

15

20

17.2

25 Раствор 200 мг (0,672 ммоль) трет-бутилового эфира транс-{2-[4-(3-гидрокси-(Е)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты в 2 мл 4 М раствора хлористого водорода в диоксане перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме. Неочищенную хлористоводородную соль растирали два раза с безводным диэтиловым эфиром и кристаллический продукт затем сушили несколько часов при 45°C и 15 мбар, получали 155 мг (98,6%) чистой хлористоводородной соли транс-3-[4-(2-метиламиноэтил)-циклогексил]-(Е)-проп-2-ен-1-ола в виде бесцветных кристаллов, МС: 198 (МН⁺).

30

17.3

35 К раствору 150 мг (0,642 ммоль) хлористоводородной соли транс-3-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]-(Е)-проп-2-ен-1-ола и 125 мг (0,654 ммоль) 4-хлорфенилового эфира хлормуравьиной кислоты в 1,5 мл дихлорметана прибавляли при комнатной температуре 0,55 мл (3,21 ммоль) диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре, растворяли в диэтиловом эфире и промывали 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, остаток затем хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (2:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 146 мг (64,7%) 4-хлорфенилового эфира транс-{2-[4-(3-гидрокси-(Е)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты, МС: 369 (МNH₄⁺, 1Cl).

40

17.4

45 К охлажденному льдом раствору 135 мг (0,384 ммоль) 4-хлорфенилового эфира транс-{2-[4-(3-гидрокси-(Е)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты и 0,089 мл (0,77 ммоль) 2,6-лутидина в 2 мл дихлорметана прибавляли при перемешивании 0,033 мл (0,422 ммоль) метансульфохлаорида. Реакционную смесь перемешивали 20 часов при комнатной температуре, затем растворяли в диэтиловом эфире и промывали 1 н. раствором хлористого водорода и водой. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме, остаток затем хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (4:1 об./об.) гексана и этилацетата, получали 90 мг (63,4%) 4-хлорфенилового эфира транс-{2-[4-(3-хлор-(Е)-пропенил)циклогексил]этил} метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 370 (МН⁺, 2Cl).

50

17.5

Аналогично последовательности, описанной в примерах 17.1 и 17.2, метиловый эфир

транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}-(E,Z)-акриловой кислоты (E:Z=9:1) (пример 7.1) восстанавливали диизобутилалюминий-гидридом, затем удаляли защитную трет-бутоксикарбонильную группу с помощью 4 М раствора хлористого водорода в диоксане, получали транс-3-(4-метиламинометил-циклогексил)-(E,Z)-проп-2-ен-1-ол (E:Z=9:1) в виде бесцветного вязкого масла, который использовали без дополнительной идентификации.

17.6

Аналогично последовательности, описанной в примерах 1.6 и 17.4, транс-3-(4-метиламинометилциклогексил)-(E,Z)-проп-2-ен-1-ол (E:Z=9:1) подвергали реакции с 4-трифторметилбензолсульфохлоридом и карбонатом калия (растворенным в минимальном количестве воды) в тетрагидрофуране, получали транс-N-[4-(3-гидрокси-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) в виде бесцветного вязкого масла, МС: 409 (MNH₄⁺). Затем полученное вещество обрабатывали метансульфохлоридом и 2,6-лутидином в дихлорметане, получали транс-N-[4-(3-хлор-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) в виде бесцветного вязкого масла, МС: 410 (MH⁺, 1Cl).

17.7

Аналогично последовательности, описанной в примерах 17.3 и 17.4, хлоргидрат транс-3-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]-(E)-проп-2-ен-1-ола подвергали реакции с 4-трифторметилбензолсульфохлоридом в дихлорметане в присутствии диизопропилэтиламина с последующей обработкой метансульфохлоридом и 2,6-лутидином в дихлорметане, получали транс-N-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 424 (MH⁺, 1Cl).

Пример 18

18.1

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с пиперидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 419 (MH⁺, 1Cl).

18.2

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, транс-N-[4-(3-хлор-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) подвергали реакции с пиперидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E,Z)-пропенил)-циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) в виде твердого вещества желтого цвета, МС: 459 (MH⁺).

18.3

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, транс-N-[4-(3-хлор-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) подвергали реакции с этил(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-(E,Z)-пропенил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) в виде твердого бесцветного вещества, МС: 463 (MH⁺).

18.4

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, транс-N-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с N-аллилметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(2-{4-[3-(аллилметиламино)-(E)-пропенил]циклогексил}этил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 459 (MH⁺).

18.5

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, транс-N-{2-[4-(3-хлор-(E)-

пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с диметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-{2-[4-(3-диметиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 433 (МН⁺).

5 18.6

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, транс-N-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с пиперидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-{2-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 473 (МН⁺).

10

18.7

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, транс-N-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с этиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-{2-[4-(3-этиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 433 (МН⁺).

15

18.8

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с N-аллилметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали 4-хлорфениловый эфир транс-(2-{4-[3-(аллилметиламино)-(E)-пропенил]-циклогексил}этил)метилкарбаминовой кислоты в виде светло-желтого вязкого масла, МС: 405 (МН⁺, 1Cl).

20

18.9

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с диметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-диметиламино-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты в виде светло-желтого вязкого масла, МС: 379 (МН⁺, 1Cl).

25

30

18.10

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с этиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-этиламино-(E)-пропенил)циклогексил]этил}-метилкарбаминовой кислоты в виде светло-желтого вязкого масла, МС: 379 (МН⁺, 1Cl).

35

18.11

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, 4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(3-хлор-(E)-пропенил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с пирролидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали 4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пирролидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты в виде вязкого масла желтого цвета, МС: 405 (МН⁺, 1Cl).

40

Пример 19

19.1

Гетерогенную смесь 1,59 г (4,35 ммоль) транс-N-(4-гидроксиметилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамида (пример 5.1), 5,0 мл дихлорметана, 37,2 г (174 ммоль) (E)-1,4-дибром-2-бутена, 15,0 мл 50%-го раствора (масс./масс.) гидроокиси натрия и 0,44 г (1,3 ммоль) бисульфата тетрабутиламмония интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. После этого прибавляли 30 мл деионизованной воды и реакционную смесь экстрагировали тремя порциями n-гексана. Объединенные органические фазы промывали водой (3 раза), 1 н. водным раствором соляной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соляным раствором и затем сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Избыток (E)-1,4-дибром-2-бутена отгоняли

50

в вакууме (0,5 тор) при 100°C. Полученный таким образом остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (3:1 об./об.) дихлорметана и гексана, получали 1,51 г (69,6%) транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, МС: 515 (MNH₄⁺, 1Br).

19.2

Аналогично способу, описанному в примере 19.1, транс-N-(4-гидроксиметил-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (пример 5.1) подвергали реакции с 1,4-дибромбутаном в дихлорметане и водным раствором гидроокиси натрия в присутствии бисульфата тетрабутиламмония, получали транс-N-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого бесцветного вещества, МС: 500 (MH⁺, 1Br).

19.3

Аналогично способу, описанному в примере 19.1, 4-хлорфениловый эфир транс-(4-гидроксиметилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты (пример 5.3) подвергали реакции с 1,4-дибромбутаном в дихлорметане и водным раствором гидроокиси натрия в присутствии бисульфата тетрабутиламмония, получали 4-хлор-фениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде твердого бесцветного вещества, МС: 446 (MH⁺, 1Cl, 1Br).

Пример 20

20.1

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с пиперидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-пиперидин-1-ил-(E)-бут-2-енилокси-метил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества желтого цвета, МС: 503 (MH⁺).

20.2

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с пирролидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-пирролидин-1-ил-(E)-бут-2-енилокси-метил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 489 (MH⁺).

20.3

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с этил(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-(E)-бут-2-енилоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 507 (MH⁺).

20.4

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с N-аллилметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-{4-[4-(аллилметиламино)-(E)-бут-2-енилоксиметил]-циклогексилметил}-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде светло-желтого вязкого масла, МС: 489 (MH⁺).

20.5

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с бис(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-(E)-бут-2-

енилоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 523 (МН⁺).

20.6

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с метиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-метиламино-(E)-бут-2-енилоксиметил)-циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 449 (МН⁺).

20.7

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с (2-гидроксиэтил)метиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-{4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-(E)-бут-2-енилоксиметил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 493 (МН⁺).

20.8

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с морфолином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-морфолин-4-ил-(E)-бут-2-енилокси-метил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 505 (МН⁺).

20.9

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с 1-трет-бутоксикарбонилпиперазином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, затем обрабатывали трифторуксусной кислотой при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-пиперазин-1-ил-(E)-бут-2-енилоксиметил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 504 (МН⁺).

20.10

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксими-метил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с пиперидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-пиперидин-1-илбутоксими-метил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества светло-желтого цвета, МС: 505 (МН⁺).

20.11

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксими-метил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с (2-гидроксиэтил)метиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-{4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]бутоксими-метил}-циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 495 (МН⁺).

20.12

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксими-метил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с пирролидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-метил-N-[4-(4-пирролидин-1-илбутоксими-метил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества желтого цвета, МС: 491 (МН⁺).

20.13

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с N-аллилметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-[4-[4-(аллилметиламино)бутоксиметил]циклогексилметил]-N-метил-4-

5 трифторметилбензолсульфамид в виде твердого вещества желтого цвета, МС: 491 (МН⁺).
20.14

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с этил(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-[4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]бутоксиметил]-циклогексилметил)-N-

10 метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 509 (МН⁺).

20.15

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с диметиламином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-[4-(4-диметиламинобутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-

15 трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 465 (МН⁺).

20.16

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с бис(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-(4-[4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]бутоксиметил]-циклогексилметил)-N-

20 метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 525 (МН⁺).

25 20.17

Аналогично описанному в примере 12.1 способу транс-N-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид подвергали реакции с (S)-2-гидроксиметилпирролидином в N,N-диметилацетамиде при комнатной температуре, получали транс-N-[4-[4-((S)-2-гидроксиметилпирролидин-1-ил)бутоксиметил]циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного

30 твердого вещества, МС: 521 (МН⁺).

20.18

Аналогично описанному в примере 12.1 способу 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с пирролидином в N,N-диметилацетамиде при 50°C в течение 2 часов, получали 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(4-пирролидин-1-илбутоксиметил)-циклогексилметил]карбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 437 (МН⁺, 1Cl).

35 20.19

Аналогично описанному в примере 12.1 способу 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с пиперидином в N,N-диметилацетамиде при 50°C в течение 2 часов, получали 4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(4-пиперидин-1-илбутоксиметил)-циклогексилметил]карбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 451 (МН⁺, 1Cl).

40 20.20

Аналогично описанному в примере 12.1 способу 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с (2-гидроксиэтил)метиламином в N,N-диметилацетамиде при 50°C в течение 3 часов, получали 4-хлорфениловый эфир транс-(4-[4-[(2-гидроксиэтил)метиламино]-бутоксиметил]циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 441 (МН⁺, 1Cl).

50 20.21

Аналогично описанному в примере 12.1 способу 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с бис(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при 50°C в течение 3 часов, получали 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{4-[бис(2-гидроксиэтил)амино]-бутоксиметил} циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 471 (МН⁺, 1Сl).

20.22

Аналогично описанному в примере 12.1 способу 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с диметиламином в N,N-диметилацетамиде при 50°C в течение 3 часов, получали 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-диметиламинобутоксиметил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде вязкого маслообразного вещества светло-желтого цвета, МС: 411 (МН⁺, 1Сl).

20.23

Аналогично описанному в примере 12.1 способу 4-хлорфениловый эфир транс-[4-(4-бромбутоксиметил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с этил(2-гидроксиэтил)амином в N,N-диметилацетамиде при 50°C в течение 3 часов, получали 4-хлорфениловый эфир транс-(4-{4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-бутоксиметил} циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 455 (МН⁺, 1Сl).

Пример 21

21.1

Раствор 12,64 г (36,17 ммоль) транс-4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)-этил]циклогексилметилового эфира метансульфо кислоты (пример 13.1) и 4,51 г (92 ммоль) цианистого натрия в 100 мл диметилформамида перемешивали 6 часов при 110°C. Реакционную смесь затем растворяли в диэтиловом эфире и промывали четыре раза водой. Эфирный слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получали 10,14 г неочищенного трет-бутилового эфира транс-[2-(4-цианметилциклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

21.2

К раствору 10,14 г (36,17 ммоль) неочищенного трет-бутилового эфира транс-[2-(4-цианметилциклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты в 90 мл хлористого метилена прибавляли по каплям в течение 20 минут 90,4 мл (108,5 ммоль) диизобутилалюминийгидрида (1,2 М в толуоле) при перемешивании и охлаждении сухим льдом при температуре от -70 до -78°C. Реакционную смесь перемешивали 4 часа при температуре от -70 до -78°C. К этой реакционной смеси затем осторожно прибавляли 40 мл 4 н. НСl (в воде) в течение 10 минут при -78°C. Температуру медленно поднимали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре реакционную смесь распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. НСl и водой. Эфирную фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получали 10,14 г неочищенного трет-бутилового эфира транс-метил{2-[4-(2-оксоэтил)циклогексил]этил}карбаминовой кислоты в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

21.3

Прибавляли 800 мг (21 ммоль) алюмогидрида лития в течение 10 минут к раствору 4,5 г (15,87 ммоль) неочищенного трет-бутилового эфира транс-метил{2-[4-(2-оксоэтил)циклогексил]этил}карбаминовой кислоты в 40 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре осторожно прибавляли по каплям в реакционную смесь 40 мл соляного раствора. Реакционную смесь перемешивали еще 20 минут при комнатной температуре и затем распределяли между диэтиловым эфиром, 1 н. НСl и водой. После высушивания эфирной фазы над сульфатом натрия и

концентрирования в вакууме получали 4,26 г трет-бутилового эфира транс-{2-[4-(2-гидроксиэтил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты, который использовали без дополнительной очистки.

21.4

5 Аналогично описанным в примерах 11.13, 11.14 и 11.15 методикам трет-бутиловый эфир транс-{2-[4-(2-гидроксиэтил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты подвергали реакции с метансульфохлоридом, получали транс-2-{4-[2-(трет-бутоксикарбонилметиламино)этил]циклогексил}этиловый эфир метансульфоукислоты, который затем обрабатывали 4 н. хлористым водородом в диоксане, получали
10 хлористоводородную соль транс-2-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]этилового эфира метансульфоукислоты в виде твердого бесцветного вещества; обработка хлористоводородной соли транс-2-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]этилового эфира метансульфоукислоты 4-хлорбензолсульфохлоридом приводила затем к транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензолсульфонил)метиламино]этил}циклогексил)этиловому эфиру
15 метансульфоукислоты в виде бесцветного масла, МС: 438 (МН⁺, 1Сl).

21.5

Аналогично описанным в примере 11.15 методикам хлористоводородную соль транс-2-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]этилового эфира метансульфоукислоты обрабатывали 4-хлорфениловым эфиром хлормуравьиной кислоты, получали транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}циклогексил)этиловый эфир метансульфоукислоты в виде бесцветного масла, МС: 418 (МН⁺, 1Сl).

Пример 22

Аналогично способу, описанному в примере 12.1, сложные эфиры метансульфоукислоты подвергали реакции с вторичными или первичными аминами в N,N-диметилацетамиде,
25 получали представляющие третичные или вторичные амины продукты, приведенные в таблице 9.

Таблица 9				
Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
30 22.1	4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)-циклогексил]этил}-карбаминовой кислоты	407 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
22.2	транс-4-хлор-N-метил-N-{2-[4-(2-пиперидин-1-ил-этил)циклогексил]этил}-бензолсульфамид	427 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензолсульфонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	пиперидин
35 22.3	4-хлорфениловый эфир транс-(2-[4-(2-(аллилметиламино)этил]циклогексил)-этил)метилкарбаминовой кислоты	393 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
22.4	4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(2-диметиламиноэтил)циклогексил]-этил}метилкарбаминовой кислоты	367 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин
40 22.5	4-хлорфениловый эфир транс-{2-[4-(2-этиламино-этил)циклогексил]этил}-метилкарбаминовой кислоты	367 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	этиламин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
45 22.6	4-хлорфениловый эфир транс-[2-(4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-этил}циклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты	411 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
22.7	4-хлорфениловый эфир транс-метил {2-[4-(2-метиламиноэтил)циклогексил]-этил}карбаминовой кислоты	353 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	метиламин
22.8	4-хлорфениловый эфир транс-(2-[4-(2-(6-гидрокси-гексиламино)этил)-циклогексил]этил)метилкарбаминовой кислоты	439 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	6-гидрокси-гексиламин
50 22.9	4-хлорфениловый эфир транс-(2-[4-(2-(5-гидрокси-пентиламино)этил)-циклогексил]этил)метилкарбаминовой кислоты	425 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорфеноксикарбонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	5-гидрокси-пентиламин
22.10	транс-4-хлор-N-{2-[4-(2-диметиламиноэтил)-циклогексил]этил}-N-метилбензолсульфамид	387 (1Сl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензолсульфонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	диметиламин

22.11	транс-N-(2-{4-[2-(аллилметиламино)этил]-циклогексил}-этил)-4-хлор-N-метилбензолсульфамид	413 (1Cl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензол-сульфонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	N-аллилметиламин
-------	--	--------------	--	------------------

5

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфоукислоты	Амин
22.12	транс-4-хлор-N-метил-N-{2-[4-(2-метиламиноэтил)-циклогексил]этил}-бензолсульфамид	373 (1Cl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензол-сульфонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	метиламин
22.13	транс-4-хлор-N-{2-[4-(2-этиламиноэтил)-циклогексил]этил}-N-метилбензолсульфамид	387 (1Cl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензол-сульфонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	этиламин
22.14	транс-4-хлор-N-{2-[4-{2-[этил(2-гидроксиэтил)-амино]этил}циклогексил]-этил}-N-метилбензолсульфамид	431 (1Cl)	транс-2-(4-{2-[(4-хлорбензол-сульфонил)метиламино]этил}-циклогексил)-этиловый эфир метансульфоукислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

10

Пример 23

23.1

15

Раствор 257,6 г (982 ммоль) трифенилфосфина в 1 л хлористого метилена обрабатывали 162,8 г (491 ммоль) тетрабромметана (реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до кипения и затем охлаждали с помощью бани со льдом) и через 40 минут при комнатной температуре обрабатывали 157,4 мл (1129 ммоль) триэтиламина (реакционную смесь нагревали с обратным холодильником до кипения и смесь становилась темно-фиолетовой). После охлаждения (0°C) прибавляли в течение 20 минут 62,7 г (245,5 ммоль) трет-бутилового эфира транс-(4-формилциклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты (пример 1.2) в 600 мл хлористого метилена. Раствор перемешивали 20 часов при комнатной температуре, упаривали и фильтровали через силикагель (деактивированный гексаном/триэтиламином), используя в качестве элюента смесь (от 99:1 до 4:1 об./об.) гексана и диэтилового эфира, получали 61,5 г (61%) трет-бутилового эфира транс-[4-(2,2-дибромвинил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде масла коричневого цвета, МС: 409 (М, 2Br).

20

25

23.2

30

Раствор 32,9 г (80 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[4-(2,2-дибромвинил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 640 мл тетрагидрофурана при -78°C обрабатывали 105 мл (168 ммоль) н-бутиллития (примерно 1,6 М в гексане). Через 2 часа при такой температуре прибавляли 24 г (800 ммоль) параформальдегида. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов и через 0,5 часа при этой температуре экстрагировали водой/диэтиловым эфиром (3х). Органические фазы промывали водным 10%-ным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат от 9:1 до 2:1) приводила к 12,1 г (54%) трет-бутилового эфира транс-[4-(3-гидроксипроп-1-инил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде вязкого масла оранжевого цвета, МС: 282 (МН⁺).

35

40

23.3

45

Раствор 8,16 г (29 ммоль) трет-бутилового эфира транс-[4-(3-гидроксипроп-1-инил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в 230 мл хлористого метилена при 0°C обрабатывали 2,48 мл (31,9 ммоль) метансульфоукислора и 5,05 мл (43,5 ммоль) 2,6-лутидина. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали (0°C) и опять обрабатывали 0,68 мл (8,7 ммоль) метансульфоукислора и 1,68 мл (14,5 ммоль) 2,6-лутидина и перемешивали 24 часа. Прибавляли воду (35 мл) и реакционную смесь перемешивали 5 минут. После экстракции водным насыщенным раствором бикарбонат натрия/диэтиловым эфиром (3х) органические фазы промывали водным 10%-ным раствором хлористого натрия, сушили над сульфатом натрия и упаривали, получали 12,5 г неочищенного транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}проп-2-инилового эфира метансульфоукислоты в виде масла коричневого цвета, МС: 360 (МН⁺).

50

23.4

Раствор 12,5 г (соответствует 28,9 ммоль) неочищенного транс-3-(4-((трет-бутоксикарбонилметиламино)метил)циклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты в 160 мл хлористого метилена обрабатывали 78 мл трифторуксусной кислоты при 0°C (в течение 30 минут). Через 15 минут при этой температуре реакционную смесь упаривали, повторно растворяли в толуоле и упаривали (4х), получали 23,12 г неочищенного трифторацетата транс-3-(4-метиламинометилциклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты в виде вязкого масла темно-коричневого цвета, МС: 260 (МН⁺).

23.5

Раствор 7,70 г (соответствует 9,63 ммоль) неочищенного трифторацетата транс-3-(4-метиламинометилциклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты в 60 мл хлористого метилена при 0°C обрабатывали 1,61 мл (11,56 ммоль) 4-хлор-фенилового эфира хлормуравьиной кислоты и затем в течение 3 минут 8,25 мл (48,17 ммоль; 5 эквивалентов) основания Хюнига. Реакционную смесь перемешивали 45 часов при комнатной температуре и экстрагировали водным 10%-ным раствором бисульфата калия/диэтиловым эфиром (3х). Органические фазы промывали водным 10%-ным раствором хлористого натрия и сушили над сульфатом натрия, получали 5,3 г неочищенного транс-3-(4-((4-хлорфеноксикарбонил)метиламино)метил)циклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты в виде масла темно-коричневого цвета, МС: 414 (МН⁺, 1Cl).

23.6

Аналогично примеру 23.5 из трифторацетата транс-3-(4-метиламинометилциклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты и 4-трифторметилбензолсульфо хлорида получали транс-3-(4-((метил(4-трифторметилбензолсульфонил)амино)метил)циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфо кислоты в виде масла темно-коричневого цвета, МС: 468 (МН⁺).

23.7

Аналогично примеру 23.5 из трифторацетата транс-3-(4-метиламинометилциклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты и 4-трифторфенилового эфира хлормуравьиной кислоты получали транс-3-(4-((метил(4-трифторметилфеноксикарбонил)амино)метил)циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфо кислоты в виде масла темно-коричневого цвета, МС: 448 (МН⁺).

Пример 24

24.1

Раствор 222 мг (соответствует 0,40 ммоль) транс-3-(4-((4-хлорфеноксикарбонил)метиламино)метил)циклогексил)проп-2-инилового эфира метансульфо кислоты в 4 мл метанола охлаждали до 0°C, обрабатывали 0,34 мл (4 ммоль) пиперидина и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и остаток экстрагировали водным насыщенным раствором бикарбоната натрия/диэтиловым эфиром (3х). Органическую фазу сушили сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (хлористый метилен/метанол от 99:1 до 98:2) получали 92 мг (57%) чистого 4-хлорфенилового эфира транс-метил[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)-циклогексилметил]карбаминовой кислоты в виде вязкого масла светло-желтого цвета, МС: 403 (МН⁺, 1Cl). Следующие соединения получали из соответствующих мезилатов и вторичных аминов (см. табл.10).

Таблица 10

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфо кислоты	Амин
24.2	4-хлорфениловый эфир транс-(4-(3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил)циклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	407 (1Cl)	транс-3-(4-((4-хлор-феноксикарбонил)метиламино)метил)-циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфо кислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
24.3	транс-N-метил-N-[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамид	457	транс-3-(4-((метил(4-трифторметилбензолсульфонил)-амино)метил)-циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфо кислоты	пиперидин

Пример	Продукт	МС МН ⁺	Сложные эфиры метансульфокислоты	Амин
24.4	транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид	461	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-бензолсульфонил)-амино]метил]-циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфокислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
24.5	4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[4-(3-пиперидин-1-илпроп-1-инил)циклогексилметил]-карбаминовой кислоты	437	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]метил]-циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфокислоты	пиперидин
24.6	4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}циклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	441	транс-3-(4-[[метил-(4-трифторметил-феноксикарбонил)-амино]метил]-циклогексил)проп-2-иниловый эфир метансульфокислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин

Пример 25

25.1

К охлажденному льдом раствору 200 мг (0,46 ммоль) транс-3-(4-{2-[(4-хлор-феноксикарбонил)метиламино]этил}циклогексил)пропилового эфира метансульфокислоты (пример 11.16) и 126 мг (1,85 ммоль) имидазола в 3,5 мл N,N-диметилформамида при 0°C прибавляли 30,3 мг (0,69 ммоль) гидрида натрия (55% в масле). Реакционную смесь затем перемешивали 4 часа при комнатной температуре. После смешивания с раствором хлористого аммония реакционную смесь распределяли между водой и диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (95:5 об./об.) этилацетата и метанола, получали 103 мг (55%) чистого 4-хлорфенилового эфира транс-{2-[4-(3-имидазол-1-илпропил)циклогексил]этил}метилкарбаминовой кислоты в виде бесцветного вязкого масла, МС: 404 (МН⁺).

25.2

Аналогично описанной в примере 25.1 методике транс-4-{2-[метил(4-трифторметилбензолсульфонил)амино]этил}циклогексилметилового эфира метансульфокислоты (пример 13.2) подвергали реакции с имидазолом в N,N-диметилформамиде в присутствии гидрида натрия, получали транс-N-[2-(4-имидазол-1-илметил-циклогексил)этил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного вязкого масла, МС: 430 (МН⁺).

25.3

Аналогично описанной в примере 25.1 методике транс-4-[[метил(4-трифторметилбензолсульфонил)амино]метил]циклогексилметилового эфира метансульфокислоты (пример 5.2) подвергали реакции с имидазолом в N,N-диметилформамиде в присутствии гидрида натрия, получали транс-N-(4-имидазол-1-илметилциклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде бесцветного твердого вещества, МС: 416 (МН⁺).

25.4

Аналогично описанной в примере 25.1 методике транс-N-[4-(3-хлор-(E,Z)-пропенил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) (пример 17.6) подвергали реакции с имидазолом в N,N-диметилформамиде в присутствии гидрида натрия, получали транс-N-[4-(3-имидазол-1-ил-(E,Z)-пропенил)-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (E:Z=9:1) в виде желтоватого твердого вещества, МС: 442 (МН⁺).

25.5

Аналогично описанной в примере 25.1 методике транс-2-(4-[[метил(4-трифторметилбензолсульфонил)амино]метил]циклогексил)этилового эфира метансульфокислоты (пример 9.10) подвергали реакции с имидазолом в N,N-диметилформамиде в присутствии гидрида натрия, получали транс-N-[4-(2-имидазол-1-илэтил)циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде желтоватого твердого вещества, МС: 430 (МН⁺).

25.6

Аналогично описанной в примере 25.1 методике транс-N-[4-(4-бром-(E)-бут-2-енил)оксиметил]циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид (пример

19.1) подвергали реакции с имидазолом в N,N-диметилформамиде в присутствии гидрида натрия, получали транс-N-[4-(4-имидазол-1-ил-(E))-бут-2-енилоксиметил]-циклогексилметил]-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид в виде желтоватого твердого вещества, МС: 486 (МН⁺).

5 Пример 26

26.1

Раствор 77 мг (0,17 ммоль) транс-N-метил-N-[4-(4-метиламино-(E)-бут-2-енилоксиметил]циклогексилметил]-4-трифторметилбензолсульфамида (пример 20.6), 0,044 г (0,34 ммоль) 4-хлор-2-метилпиримидина [Ger. Offen. (1990), заявка на патент Германии DE 3905364 A1] и 0,06 мл (0,34 ммоль) N-этил(диизопропил)амин в 1 мл N,N-диметилформамида перемешивали 2 часа при 80°C. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в 30 мл воды со льдом и трижды экстрагировали 10 мл диэтилового эфира. Объединенные эфирные фазы промывали соляным раствором, сушили над сульфатом магния и упаривали в вакууме. Образовавшийся осадок хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (95:5:1 об./об./об.) дихлорметана, метанола и насыщенного водного аммиака, получали 55 мг (59%) транс-N-метил-N-(4-{4-[метил(2-метилпиримидин-4-ил)амино]}-(E)-бут-2-енилоксиметил}циклогексилметил)-4-трифторметилбензол-сульфамида в виде желтоватого вязкого масла, МС: 541 (МН⁺).

20 Пример 27

Смесь 702 мг (1,63 ммоль) 4-трифторметилфенилового эфира транс-[2-(4-{[этил(2-гидроксиэтил)амино]метил}циклогексил)этил]метилкарбаминовой кислоты, 256,5 мг (1,8 ммоль) фталевого ангидрида и 335 мг (3,54 ммоль) аддукта мочевины и перекиси водорода в 7 мл хлористого метилена перемешивали два дня при комнатной температуре. К реакционной смеси дополнительно прибавляли 100 мг (1,06 ммоль) аддукта мочевины и перекиси водорода и 50 мг (0,34 ммоль) фталевого ангидрида. После проведения реакции еще в течение 3 часов при комнатной температуре прибавляли 10 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. После перемешивания в течение 10 минут при комнатной температуре реакционную смесь растворяли в диэтиловом эфире/воде. Эфирную фазу сушили и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента смесь (9:1 об./об.) хлористого метилена/метанола, получали 449 мг (62%) чистого рац-транс-этил(2-гидроксиэтил)({4-[2-(метил{4-(трифторметил)феноксикарбонил}амино)этил]-циклогексил}метил)аммонийолеата, МС: 447 (МН⁺).

35 Пример 28

28.1

Раствор 10,6 г (соответствует 14,2 ммоль) неочищенного транс-3-{4-[(трет-бутоксикарбонилметиламино)метил]циклогексил}проп-2-инилового эфира метансульфонокислоты в 210 мл этанола обрабатывали 18,1 мл (142 ммоль) 7,8 н. HCl в этаноле при 0°C. После протекания реакции в течение 4 часов при комнатной температуре реакционную смесь упаривали, получали 12,06 г неочищенного гидрохлорида транс-[4-(3-хлорпроп-1-инил)циклогексилметил]метиламина в виде полутвердого вещества коричневого цвета, МС: 199 (МН⁺, 1Cl).

28.2

45 Раствор 12,06 г (соответствует 14,2 ммоль) неочищенного гидрохлорида транс-[4-(3-хлорпроп-1-инил)циклогексилметил]метиламина в 100 мл хлористого метилена при 0°C обрабатывали 2,97 г (17,0 ммоль) 4-фторфенилового эфира хлормуравьиной кислоты и затем в течение 3 минут 12,1 мл (70,9 ммоль; 5 эквивалентов) основания Хюнига. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре и экстрагировали водным 10%-ным бисульфатом калия/диэтиловым эфиром (3х). Органические фазы промывали водным 10%-ным хлористым натрием и сушили над сульфатом натрия, получали 5,53 г (98%) 4-фторфенилового эфира транс-[4-(3-хлорпроп-1-инил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты в виде масла коричневого цвета, МС:

338 (MН⁺, 1Cl).

Пример 29

29.1

Раствор 250 мг (0,63 ммоль) 4-фторфенилового эфира транс-[4-(3-хлорпроп-1-инил)циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты с каталитическим количеством иодида натрия в 7 мл метанола обрабатывали 0,65 мл (6,3 ммоль) N-метилпропиламина и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и остаток экстрагировали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия/диэтиловым эфиром (3х). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (хлористый метилен/метанол 98:2) получали 218 мг (93%) чистого 4- фторфенилового эфира транс-метил {4-[3-(метилпропиламино)проп-1-инил]-циклогексилметил}карбаминовой кислоты в виде масла светло-коричневого цвета, МС:375 (MН⁺). Следующие соединения получали из соответствующего хлорида и вторичных аминов (см. табл.11).

Таблица 11				
Пример	Продукт	МС MН ⁺	Хлорид	Амин
29.2	4-фторфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}циклогексилметил)-метилкарбаминовой кислоты	391	4-фторфениловый эфир транс-[4-(3-хлорпроп-1-инил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты	этил(2-гидроксиэтил)амин
29.3	4-фторфениловый эфир транс-[4-(3-диметиламинопроп-1-инил)-циклогексилметил]-метилкарбаминовой кислоты	347	4-фторфениловый эфир транс-[4-(3-хлорпроп-1-инил)-циклогексилметил]метилкарбаминовой кислоты	диметиламин

Примеры

Пример А

Таблетки с покрытием, содержащие следующие ингредиенты, могут быть приготовлены обычным способом:

Ингредиенты	На таблетку	
Ядро:		
Соединение формулы (I)	10,0 мг	200,0 мг
Микрокристаллическа целлюлоза	23,5 мг	43,5 мг
Лактоза водна	60,0 мг	70,0 мг
Повидон К 30	12,5 мг	15,0 мг
Модифицированный гликол том натри крахмал	12,5 мг	17,0 мг
Стеарат магни	1,5 мг	4,5 мг
(Масса дра)	120,0 мг	350,0 мг
Покрытие:		
Гидроксипропилметилцеллюлоза	3,5 мг	7,0 мг
Полиэтиленгликоль 6000	0,8 мг	1,6 мг
Тальк	1,3 мг	2,6 мг
Окись железа (желта)	0,8 мг	1,6 мг
Двуокись титана	0,8 мг	1,6 мг

Активный ингредиент просеивают и смешивают с микрокристаллической целлюлозой и смесь гранулируют с раствором поливинилпирролидона в воде. Гранулят смешивают с модифицированным гликолятом натрия крахмалом и стеаратом магния и подвергают прессованию для получения ядер массой 120 мг или 350 мг, соответственно. На ядра наносят водный раствор/суспензию вышеуказанного покрытия.

Пример Б

Капсулы, содержащие следующие ингредиенты, могут быть приготовлены обычным способом:

Ингредиенты	На капсулу	
Соединение формулы (I)	25,0 мг	
Лактоза	150,0 мг	
Кукурузный крахмал	20,0 мг	
Тальк	5,0 мг	

Компоненты просеивают, смешивают и загружают в капсулы размера 2.

Пример В

Инъекционные растворы могут иметь следующий состав:

5	Соединение формулы (I)	3,0 мг
	Полиэтиленгликоль 400	150,0 мг
	Уксусна кислота	достаточное количество

до pH 5,0

Вода дл инъекционных растворов до 1,0 мл

10

Активный ингредиент растворяют в смеси полиэтиленгликоля 400 и воды для инъекций (часть). С помощью уксусной кислоты устанавливают pH 5,0. Объем доводят до 1,0 мл, прибавляя остальное количество воды. Раствор фильтруют, заливают в ампулы с соответствующим избытком и стерилизуют.

15

Пример Г

Мягкие желатиновые капсулы, содержащие следующие ингредиенты, могут быть приготовлены общепринятым способом:

	Содержимое капсул	
	Соединение формулы (I)	5,0 мг
	Желтый воск	8,0 мг
20	Гидрогенизированное масло сои культурной	8,0 мг
	Частично гидрогенизированные растительные масла	34,0 мг
	Масло сои культурной	110,0 мг
	Масса содержимого капсул	165,0 мг
	Желатинова капсула	
25	Желатин	75,0 мг
	Глицерин 85%	32,0 мг
	Карион 83	8,0 мг (сухое вещество)
	Двуокись титана	0,4 мг
	Окись железа желта	1,1 мг

30

Активный ингредиент растворяют в теплом расплаве остальных ингредиентов и смесью заполняют мягкие желатиновые капсулы подходящего размера. Заполненные мягкие желатиновые капсулы обрабатывают согласно обычным методикам.

Пример Д

Саше, содержащие следующие ингредиенты, могут быть приготовлены общепринятым способом:

35

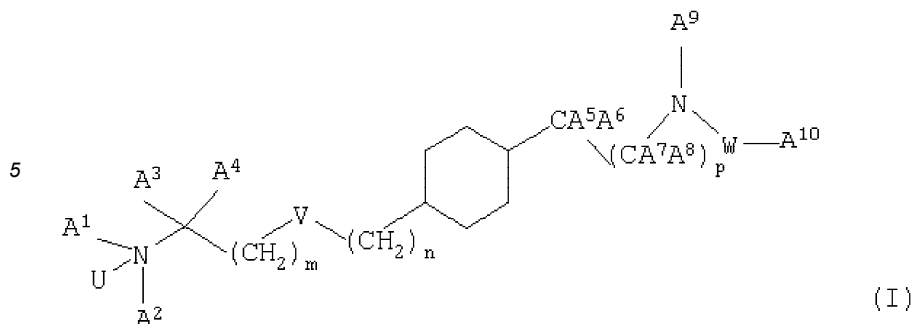
	Соединение формулы (I)	50,0 мг
	Лактоза, тонкоизмельченный порошок	1015,0 мг
	Микрокристаллическа целлюлоза (АВИЦЕЛ РН 102)	1400,0 мг
	Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	14,0 мг
40	Поливинилпирролидон К 30	10,0 мг
	Стеарат магни	10,0 мг
	Ароматизирующие добавки	1,0 мг

45 Активный ингредиент смешивают с лактозой, микрокристаллической целлюлозой и натрий-карбоксиметилцеллюлозой и гранулируют со смесью поливинилпирролидона в воде. Гранулят смешивают со стеаратом магния и ароматизирующими добавками и полученную смесь помещают в саше.

Формула изобретения

1. Замещенные производные циклогексана формулы (I)

50



10 где U означает свободную электронную пару, V означает простую связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ или $-\text{C}\equiv\text{C}-$,

W означает COO , CSO или SO_2 ,

m и n независимо друг от друга означают числа от 0 до 7 и m+n означает число от 0 до 7,

15 A^1 означает водород, низший алкил, гидрокси(низш.)алкил или низший алкенил,

A^2 означает пирролил, пиримидинил, необязательно замещенный (низш.)алкилом, или низший алкил, необязательно замещенный R^2 , или

A^1 и A^2 связаны друг с другом с образованием кольца и $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ означает низший алкилен, необязательно замещенный R^2 , в котором одна группа $-\text{CH}_2-$ в $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ может

20 необязательно быть заменена NR^3 или O,

A^3 и A^4 означают водород,

A^5 , A^6 , A^7 и A^8 означают водород,

A^9 означает водород или низший алкил,

25 A^{10} означает (низш.)алкил, фенил, причем фенил может быть замещен 1-3

заместителями, независимо выбранными из группы, содержащей галоген, трифторметил или (низш.)алкил,

r означает 0 или 1,

R^2 означает гидроксил,

30 R^3 означает водород или низший алкил,

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединения по п.1, где V означает простую связь.

3. Соединения по п.1, где V означает $-\text{CH}_2-$.

4. Соединения по п.1, где V означает $-\text{CH}=\text{CH}-$.

35 5. Соединения по п.1, где V означает $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

6. Соединения по п.1, где W означает COO .

7. Соединения по п.1, где W означает SO_2 .

8. Соединения по п.1, где m означает число от 0 до 4 и n означает число от 0 до 1.

9. Соединения по п.1, где m означает 0.

40 10. Соединения по п.1, где n означает 0.

11. Соединения по п.1, где A^1 означает водород, низший алкил или гидрокси(низш.)алкил.

12. Соединения по п.1, где A^1 означает метил, этил или 2-гидроксиэтил.

13. Соединения по п.1, где A^2 означает 2-метилпиримидинил или низший алкил,

45 необязательно замещенный R^2 , где R^2 означает гидроксил.

14. Соединения по п.1, где A^2 означает метил или 2-гидрокси-этил.

15. Соединения по п.1, где A^1 и A^2 связаны друг с другом с образованием кольца и $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ означает низший алкилен, необязательно замещенный R^2 , в котором одна группа $-\text{CH}_2-$ в $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ может необязательно быть заменена NR^3 или O, и R^2 означает гидроксил, а R^3 означает водород или низший алкил.

50 16. Соединения по п.15, где $-\text{A}^1-\text{A}^2-$ означает $-(\text{CH}_2)_4-$ или $-(\text{CH}_2)_5-$.

17. Соединения по п.1, где A^9 означает низший алкил.

18. Соединения по п.1, где A⁹ означает метил.

19. Соединения по п.1 или 2, где A¹⁰ означает фенил, причем фенил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, содержащей галоген, трифторметил или (низш.)алкил.

20. Соединения по п.1, где A¹⁰ означает фенил, необязательно замещенный галогеном или CF₃.

21. Соединения по п.1, где A¹⁰ означает 4-хлорфенил или 4-трифторметилфенил.

22. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

4-хлорфениловый эфир транс-метил[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексилметил]-карбаминовой кислоты,

транс-N-метил-N-[4-(2-пиперидин-1-илэтил)циклогексилметил]-4-трифторметил-бензолсульфамид,

транс-N-(4-{2-[бис(2-гидроксиэтил)амино]этил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,

4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-диметиламинометил-циклогексил)этил]-метилкарбаминовой кислоты,

4-трифторметилфениловый эфир транс-[2-(4-{этил(2-гидроксиэтил)амино}метил)-циклогексил]этил]метилкарбаминовой кислоты,

4-трифторметилфениловый эфир транс-метил[2-(4-пиперидин-1-илметилциклогексил)-этил]карбаминовой кислоты,

4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пиперидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,

4-хлорфениловый эфир транс-метил{2-[4-(3-пирролидин-1-ил-(E)-пропенил)-циклогексил]этил}карбаминовой кислоты,

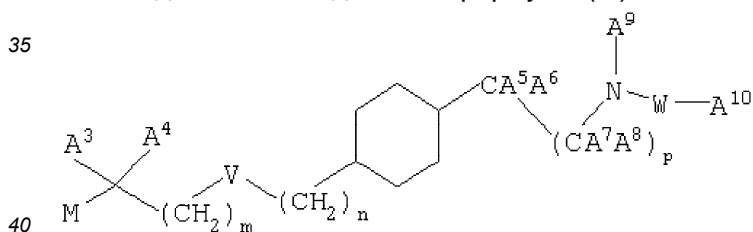
4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{5-[бис(2-гидроксиэтил)амино]пентил}-циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты,

4-трифторметилфениловый эфир транс-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]проп-1-инил}циклогексилметил)метилкарбаминовой кислоты и

транс-N-(4-{3-[этил(2-гидроксиэтил)амино]пропил}циклогексилметил)-N-метил-4-трифторметилбензолсульфамид,

и их фармацевтически приемлемые соли.

23. Способ получения соединений по любому из пп.1-22, который включает взаимодействие соединения формулы (III)



(III)

с соединением NHA¹A²,

где M означает мезилат, тозилат, трифлат, Cl, Br или I,

и A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶, A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰, V, W, m, n и p являются такими, как определено в п.1, и необязательное превращение полученного соединения по любому из пп.1-22 в

фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединения по п.1, полученные способом по п.23.

25. Соединения по п.1, предназначенные для применения в качестве терапевтически активных соединений для лечения и/или предупреждения заболеваний, связанных с OSC.

26. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием в отношении 2,3-оксидоскваленланостеринциклазы, включающая соединение по любому из пп.1-22 и фармацевтически приемлемый носитель и/или адъювант.

27. Способ лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с OSC, как, например,

гиперхолестеринемия, гиперлипемия, атеросклероз, сосудистые заболевания, микозы, паразитарные инфекции, желчные конкременты, опухоли и/или гиперпролиферативные нарушения, и/или лечения и/или профилактики нарушенной толерантности к глюкозе и диабета, предусматривающий введение соединения по любому из пп.1-22 человеку или животному.

10

15

20

25

30

35

40

45

50