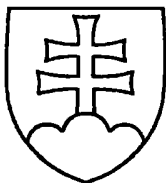


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 05.03.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 07/862 030, 07/968 762
(32) Dátum priority: 02.04.92, 30.10.92
(33) Krajina priority: US, US
(43) Dátum zverejnenia: 07.06.95
(86) Číslo PCT: PCT/US93/01991, 05.03.93

(21) Číslo dokumentu:

1171-94

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

**A 61 K 31/275
C 07 C 255/50**

(71) Prihlasovateľ: Smithkline Beecham Corporation, Philadelphia, PA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Christensen Siegfried Benjamin, Philadelphia, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Zlúčeniny vhodné na liečbu alergických a zápalových ochorení

(57) Anotácia:
Zlúčeniny vzorca I, v ktorom jednotlivé substituenty majú význam uvedený v opisnej časti prihlášky, inhibujú produkciu TNF (tumor necrosis faktor) a sú vhodné pri liečbe chorobných stavov sprostredkovaných alebo exacerbovaných TNF. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež vhodné pri sprostredkovaní alebo inhibícii enzymatickej alebo katalytickej aktivity fosfodiesterázy IV a sú preto užitočné pri liečbe chorobných stavov, ktoré vyžadujú jej sprostredkovanie alebo inhibíciu.

Zlúčeniny vhodné na liečenie alergických a zápalových ochorení.

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových zlúčenín, farmaceutických prípravkov s obsahom týchto zlúčenín, a ich použitia pri liečbe alergických a zápalových ochorení a pri inhibícii produkcie tumor necrosis faktoru (TNF).

Doterajší stav techniky

Bronchiálna astma predstavuje komplexné, multifaktoriálne ochorenie charakterizované reverzibilným zúžením dýchacích ciest a hyperreaktivitou respiračného traktu voči vonkajším podnetom.

Identifikácia nových terapeutických prostriedkov pre astmu je zložitá, pretože za rozvinutie ochorenia sú zodpovedné mnohopočetné mediátory. Preto sa zdá nepravdepodobné, že eliminácia účinkov jedného mediátora by mala podstatný účinok na všetky tri zložky chronickej astmy. Alternatívou "mediátorového prístupu" je regulácia aktivity buniek zodpovedných za patofyziológiu ochorenia. Jednou z možností je zvýšenie hladín cAMP (adenozín-3',-5'-cyklický monofosfát). Ukázalo sa, že cyklický AMP je druhým messengerom sprostredkujúcim biologickú odpoveď na množstvo hormónov, neurotransmitterov a liečiv; [Krebs Endocrinology Proceedings zo 4. medzinárodného kongresu Excerpta medica, 17-29, 1973]. Keď sa vhodný agonista naviaže na špecifické receptory bunkového povrchu, aktivuje sa adenylátcykláza, ktorá rýchlo konvertuje Mg^{2+} -ATP na cAMP.

Cyklický AMP ovplyvňuje aktivitu väčšiny, ak nie všetkých, buniek, ktoré sa podieľajú na patofyziológii zvonku spôsobenej (alergickej) astmy. Tak zvýšenie cAMP môže vyvolať výhodné účinky, ktoré zahrňujú: 1) uvoľnenie hladkého svalstva dýchacích ciest, 2) inhibíciu uvoľňovania mediátora žírnych buniek, 3) supresiu degranulácie neutrofilov, 4) inhibíciu degranulácie bazofilov a 5) inhibíciu aktivácie monocytov

a makrofágov. Teda, zlúčeniny, ktoré aktivujú adenylátcyklázu alebo inhibujú fosfodiesterázu, by mohli byť účinné pri potlačovaní nevhodnej aktivácie hladkého svalstva dýchacích ciest a rozmanitých zápalových buniek. Hlavným bunkovým mechanizmom pre inaktiváciu cAMP je hydrolýza 3'-fosfodiesterovej väzby jedným alebo viacerými zo skupiny izoenzýmov patriacich k fosfodiesterázam cyklických nukleotidov (PDE).

Teraz sa zistilo, že izozým fosfodiesterázy cyklického nukleotidu, PDE IV, je zodpovedný za odbúravanie cAMP v hladkom svale dýchacích ciest a v zápalových bunkách. [Torphy, "Izozýmy fosfodiesterázy: Potenciálne ciele pre nové antiastmatiká" v New Drugs for asthma, Barnes, ed. IBC Technical Services Ltd., 1989]. Výskum naznačuje, že inhibícia tohto enzýmu nielenže spôsobuje relaxáciu hladkého svalstva dýchacích ciest, ale tiež potláča degranuláciu žírnych buniek, bazofilov a neutrofilov spolu s inhibíciou aktivácie monocytov a neutrofilov. Ďalej, výhodné účinky inhibítorov PDE IV sú výrazne potenciované, keď je aktivita adenylátcyklázy v cieľových bunkách zvýšená vhodnými hormónmi alebo autokoidmi, ako by to bolo v prípade in vivo. Preto inhibítory PDE IV by mohli byť účinné v astmatických pľúcach, kde hladiny prostaglandínu E₂ a prostacyklínu (aktivátory adenylátcyklázy) sú zvýšené. Takéto zlúčeniny by poskytli jedinečný príspevok do farmakoterapie bronchiálnej astmy a v porovnaní s liečivami, ktoré sú na trhu v súčasnosti, by mali významné terapeutické výhody.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu tiež inhibujú produkciu tumor necrosis faktoru (TNF), sérového glykoproteínu. Nadmerná alebo neregulovaná produkcia TNF je implikovaná pri sprostredkovaní alebo exacerbácii množstva ochorení vrátane reumatoidnej artritídy, reumatoidnej spondylitídy, osteoartritídy, dnovej artritídy a iných artritických stavov; sepsy, septického šoku, gram negatívnej sepsy, syndrómu toxického šoku, syndrómu respiračnej úzkosti dospelých, cerebrálnej malárie, chronických pľúcnych zápalových ochorení, silikózy, pľúcnej sarkoidózy, chorôb kostnej rezorpcie, poškodení reperfúzie, reakcie transplantát vs. hostiteľ, odmietania transplantátu, horúčky a myalgie infekčného pôvodu, ako napríklad chrípka, kachexie

po infekcii alebo pri malignite, sekundárnej kachexie pri AIDS, AIDS, ARC(AIDSu príbuzný komplex), tvorby keloidov, Crohnovej choroby, ulceratívnej kolitídy alebo pyręzy, a pri množstve autoimunitných ochorení, ako skleróza multiplex, autoimúnnny diabetes, a systémový lupus erytematosus.

AIDS je výsledkom infikovania T lymfocytov vírusom humánnej imunodeficiencie (HIV). Boli identifikované najmenej tri typy kmeňov HIV, t.j., HIV-1, HIV-2, HIV-3. Ako dôsledok HIV infekcie, je poškodená imunita sprostredkovaná T-bunkami a u infikovaných jedincov dochádza k vzplanutiu oportunistických infekcií a/alebo nezvyklých neoplaziem. Vstup HIV do T-lymfocytu vyžaduje aktiváciu T-lymfocytov. Vírusy ako HIV-1 alebo HIV-2 infikujú T-lymfocyty po aktivácii T buniek a taká expresia vírusového proteínu a/alebo replikácia je sprostredkovaná alebo udržiavaná aktiváciou T buniek. Raz je aktivovaný T lymfocyt infikovaný HIV, T lymfocyt musí pokračovať v udržiavaní aktivovaného stavu, aby HIV génová expresia a/alebo HIV replikácia bola možná.

Cytokíny, špeciálne TNF, sú implikované do aktivovanej T bunkami sprostredkovanej expresie HIV proteínu a/alebo replikácie vírusu tým, že udržiavajú aktiváciu T lymfocytov. Preto interferencia s aktivitou cytokínu ako inhibíciou produkcie cytokínu, hlavne TNF, u HIV-infikovaných jedincov napomáha v ohraničovaní udržiavania aktivácie T buniek, tým je redukovaná progresia HIV infekčnosti voči predtým neinfikovaným bunkám, výsledkom čoho je spomalenie alebo eliminácia progresie imunitnej dysfunkcie buniek spôsobenej infikovaním HIV. Monocyty, makrofágy a príbuzné bunky, ako napríklad kupferove a gliálne bunky, sú tiež zahrnuté do udržiavania HIV infekcie. Tieto bunky, ako T bunky, sú cieľmi vírusovej replikácie a stupeň replikácie vírusu závisí na štádiu aktivácie buniek. [Vid' Rosenberg et al., Imunopatogenéza HIV infekcie, Pokroky v imunológii, Vol. 57, 1989]. Monokíny, ako TNF, sa prejavili ako aktivátory HIV replikácie v monocytoch a/alebo makrofágoch [Vid' Poli et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 87:782-784, 1990], preto inhibícia produkcie monokínov alebo ich aktivity napomáha v ohraničovaní HIV progresie u T buniek, ako je uvedené

vyššie.

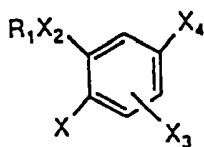
TNF boli tiež prisudzované rôzne úlohy u iných vírusových infekcií, ako cytomegalovírus (CMV), vírus chrípky, adenovírus a herpes vírus z dôvodov obdobných spomenutým.

TNF tiež súvisí s kvasinkovými a mykologickými infekciami. Špeciálne u *Candida albicans* sa ukázalo, že indukuje produkciu TNF in vitro v humánných monocytoch a prirodzených killer bunkách. [Vid' Riipi et al., *Infection and Immunity*, 58, (9): 2850-54, 1990; a Jafari et al., *Journal of infectious diseases*, 164:389-95, 1991. Vid' tiež Wasan et al., *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, 35, (10): 2046-48, 1991; a Luke et al., *Journal of Infectious Diseases*, 162: 211-214, 1990].

Schopnosť kontrolovať vedľajšie účinky TNF pokračuje používaním zlúčenín, ktoré inhibujú TNF u cicavcov, ktoré toto ošetrenie vyžadujú. Zostáva potreba zlúčenín, ktoré sú vhodné pri liečbe TNF mediovaných chorobných stavov, ktoré sú nadbytočnou a/alebo neregulovanou produkciou TNF exacerbované.

Podstata vynálezu

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu reprezentuje vzorec I:



(I)

kde:

R₁ je (CR₄R₅)_nC(O)O(CR₄R₅)_mR₆, -(CR₄R₅)_nC(O)NR₄(CR₄(CR₄R₅)_mR₆, -(CR₄R₅)_nO(CR₄R₅)_mR₆, alebo (CR₄R₅)_rR₆, kde alkylové časti môžu byť ľubovoľne substituované jedným alebo viacerými halogénmi;

m je 0 až 2;

n je 1 až 4;

r je 1 až 6;

R₄ a R₅ sú nezávisle vybrané z vodíka alebo C₁₋₂ alkyly;

R_6 je vodík, metyl, hydroxyl, aryl, aryl substituovaný halogénom, aryloxy C_{1-3} alkyl, aryloxy C_{1-3} alkyl substituovaný halogénom, indanyl, indenyl, C_{7-11} polycykloalkyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, tetrahydrotienyl, tienyl, tetrahydrotiopyranyl, tiopyranyl, C_{3-6} cykloalkyl, alebo C_{4-6} cykloalkyl obsahujúci jednu alebo dve nenasýtené väzby, kde cykloalkylové a heterocyklické časti môžu byť ľubovoľne substituované 1 až 3 metylovými skupinami alebo jednou etylovou skupinou;

za predpokladu, že:

a) ak R_6 je hydroxyl, potom m je 2; alebo

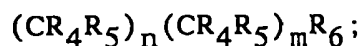
b) ak R_6 je hydroxyl, potom r je 2 až 6; alebo

ak R_6 je 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrotiopyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, alebo 2-tetrahydrotienyl, potom m je 1 alebo 2;

alebo

d) ak R_6 je 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrotiopyranyl, 2-tetrahydrofuranyl, alebo 2-tetrahydrotienyl, potom r je 1 až 6;

e) ak n je 1 a m je 0, potom R_6 je iný ako vodík v



X je YR_2 , halogén, nitro, NR_4R_5 , alebo formylamín;

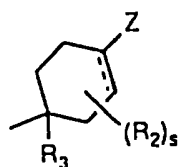
Y je O alebo $S(O)_m$;

m je 0, 1, alebo 2;

X_2 je O alebo NR_8 ;

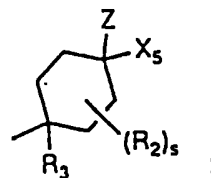
X_3 je vodík alebo X;

X_4 je



(a)

alebo



(b)

X_5 je H, R_9 , OR_8 , $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ alebo NR_8R_8 ;

R_2 je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z $-CH_3$ a $-CH_2CH_3$ ľubovoľne substituovanej 1 alebo viacerými halogénmi;

s je 0 až 4;

R_3 je vodík, halogén, C_{1-4} alkyl, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, C_{1-4} alkyl substituovaný halogénom, $-CH=CR_8$, R_8 , cyklopropyl ľubovoľne substituovaný R_8 , CN, OR_8 , CH_2OR_8 , NR_8R_{10} , $CH_2NR_8R_{10}$, $C(Z')H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$, alebo $C\equiv CR_8$;

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

Z je $C(Y')R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, $C(Y')NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, CN, $C(NOR_8)R_{14}$, $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$, $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$, $C(NOR_{14})R_8$, $C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $C(NCN)SR_9$, (2-,4- alebo 5-imidazolyl), (3-,4- alebo 5-pyrazolyl), (4- alebo 5-triazolyl[1,2,3]), (3- alebo 5-triazolyl[1,2,4]), (5-tetrazolyl), (2-,4- alebo 5-oxazolyl), (3-,4- alebo 5-izoxazolyl), (3- alebo 5-oxadiazolyl[1,2,4]), (2-oxadiazolyl[1,3,4]), (2-tiadiazolyl[1,3,4]), (2-4-, alebo 5-tiazolyl), (2-,4-, alebo 5-oxazolidinyl), (2-,4-, alebo 5-tiazolidinyl), alebo (2-,4-, alebo 5-imidazolidinyl); kde všetky heterocyklické kruhové systémy môžu byť ľubovoľne substituované jeden alebo viackrát R_{14} ;

bodkovaná čiara vo vzorci (a) predstavuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu;

Y' je O alebo S;

R_7 je $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ alebo C_{1-6} alkyl, kde R_{12} C_{1-6} alkylová skupina je ľubovoľne substituovaná jeden alebo viackrát C_{1-2} alkylom ľubovoľne substituovaným jedným alebo tromi fluormi, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-NO_2$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-OR_8$, $-CN$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)R_8$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$, tiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, alebo tetrazolyl;

q je 0, 1, alebo 2;

R_{12} je C_{3-7} cykloalkyl, (2-,3- alebo 4-pyridyl), pyrimidyl, pyrazolyl, (1- alebo 2-imidazolyl), tiazolyl, triazolyl, pyrolyl, piperazinyľ, piperidinyľ, morfolinyľ, furanyľ, (2-

alebo 3-tienyl), (4- alebo 5-tiazolyl), chinolinyl, naftyl, alebo fenyl;

R_8 je nezávisle vybraný z vodíka alebo R_9 ;

R_8 je R_8 alebo fluor;

R_9 je C_{1-4} alkyl ľubovoľne substituovaný jedným až tromi fluormi;

R_{10} je OR_8 alebo R_{11} ;

R_{11} je vodík, alebo C_{1-4} alkyl ľubovoľne substituovaný jedným až tromi fluormi; alebo ak R_{10} a R_{11} sú ako $NR_{10}R_{11}$, môžu spolu s dusíkom tvoriť 5 až 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci najmenej jeden ďalší heteroatóm vybraný z O/R/alebo S;

R_{13} je oxazolidinyl, oxazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, imidazolidinyl, izoxazolyl, oxadiazolyl, alebo tiadiazolyl, a každý z týchto heterocyklických kruhov je spojený cez atóm uhlíka a každý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma C_{1-2} alkylovými skupinami;

R_{14} je vodík alebo R_7 ; alebo keď R_{10} a R_{14} sú ako $NR_{10}R_{14}$, môžu spolu s dusíkom tvoriť 5 až 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci najmenej jeden ďalší heteroatóm vybraný z O, N, alebo S;

za predpokladu, že:

f) ak R_{12} je N-pyrazolyl, N-imidazolyl, N-triazolyl, N-pyrolyl, N-piperazinyl, N-piperidinyl, alebo N-morfolyl, potom q nie je 1; alebo

g) ak X_2R_1 je OCF_2H alebo OCF_3 , X je F, OCF_2H alebo OCF_3 , X_3 je H, s je nula, X_5 je H, Z je $C(O)OR_{14}$ a R_{14} je C_{1-7} nesubstituovaný alkyl, potom R_3 je iný ako H;

alebo farmaceuticky akceptovateľných soli.

Zlúčeniny vzorca I sú vhodné pri mediácii alebo inhibícii enzymatickej aktivity (alebo katalytickej aktivity) fosfodiesterázy IV (PDE IV). Nové zlúčeniny vzorca (I) vykazujú tiež inhibičnú aktivitu voči tumor necrosis faktoru (TNF).

Tento vynález sa tiež týka farmaceutických prípravkov obsahujúcich zlúčeninu vzorca (I) a farmaceuticky akceptovateľný nosič alebo rozpúšťadlo.

Vynález sa tiež týka spôsobu mediácie alebo inhibície enzymatickej aktivity (alebo katalytickej aktivity) PDE IV u ci-

cavcov, vrátane ľudí, ktorý zahrňuje podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) cicavcovi v prípade potreby, ako je uvedené nižšie.

Vynález ďalej poskytuje spôsob liečby alergických a zápalových ochorení, ktorý zahrňuje podávanie účinného množstva zlúčeniny (I) cicavcom, vrátane človeka, v prípade potreby.

Vynález tiež poskytuje spôsob liečby astmy, ktorý obsahuje podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) cicavcom, vrátane človeka, v prípade potreby.

Tento vynález sa tiež týka spôsobu inhibície TNF produkcie u cicavcov, vrátane človeka, ktorý zahrňuje podávanie účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) inhibujúcej TNF. Tento spôsob môže byť použitý pri profylaktickej liečbe alebo prevencii určitých ochorení mediovaných TNF, ktoré naň reagujú.

Vynález sa tiež týka spôsobu liečby človeka postihnutého vírusom imunitnej nedostatočnosti (HIV), ktorý obsahuje podávanie efektívneho množstva zlúčeniny vzorca (I) s TNF inhibičným účinkom.

Zlúčeniny vzorca (I) sú tiež vhodné pri liečbe sprievodných vírusových infekcií, kde takéto vírusy sú citlivé voči regulácii TNF alebo vyvolávajú produkciu TNF in vivo.

Zlúčeniny vzorca (I) sú tiež vhodné pri liečbe kvasinkových alebo mykotických infekcií, kde takéto kvasinky alebo huby sú citlivé voči regulácii TNF alebo vyvolávajú produkciu TNF in vivo.

Inhibítory fosfodiesterázy IV sú vhodné pri liečbe rôznych alergických a zápalových ochorení zahrňajúc: astmu, chronickú bronchitídu, atopickú dermatitídu, urtikáriu, alergickú nádchu, alergickú konjunktivitídu, vernálnu konjunktivitídu, eozinofilný granulóm, psoriázu, reumatoidnú artritídu, septický šok, ulceratívnu kolitídu, Crohnovu chorobu, reperfúzne poškodenie myokardu a mozgu, chronickú glomerulonefritídu, endotoxický šok a syndróm respiračnej úzkosti dospelých. Na dodatok, PDE IV inhibítory sú vhodné pri liečbe diabetes insipidus, [Kidney Int., 35:494, 1989] a porúch centrálného nervového systému, ako sú depresie a multiinfarktová demencia.

Zlúčeniny vzorca (I) sú tiež vhodné pri liečbe vírusových

infekcií, kde takéto vírusy sú citlivé voči regulácii TNF alebo vyvolávajú produkciu TNF in vivo.

Vírusy, u ktorých sa uvažuje o tejto liečbe, sú tie ktoré produkujú TNF ako výsledok infekcie, alebo tie, ktoré sú citlivé voči inhibícii, napríklad zníženou replikáciou, priamo alebo nepriamo, pomocou TNF inhibítorov vzorca (I). Také vírusy zahrňujú, ale nepredstavujú len HIV-1, HIV-2 a HIV-3, cytomegalovírus (CMV), vírusy chrípky, adenovírus a skupinu Herpes vírusov, ako napríklad, ale nielen, Herpes zoster a Herpes simplex.

- Tento vynález sa viac špecificky týka spôsobu liečby cicavcov, postihnutých HIV, ktorý obsahuje podávanie efektívneho, TNF inhibujúceho množstva zlúčeniny vzorca (I) .

Zlúčeniny vzorca (I) možno tiež použiť v súvislosti s veterinárnou liečbou zvierat, inou ako u ľudí, v prípade potreby inhibície produkcie TNF. TNF mediované ochorenia pre liečbu, terapeutickú alebo profylaktickú, zahrňujú u zvierat chorobné stavy, ako tie, čo sú uvedené vyššie, ale najmä vírusové infekcie. Príklady takýchto vírusov predstavujú, nie však výlučne, vírus mačacej imunodeficiencie (FIV) alebo iné retrovírusové infekcie, ako konský vírus infekčnej anémie, kozí vírus artritídy, visna vírus, maedi vírus a iné lentivírusy.

- Zlúčeniny vzorca (I) sú tiež vhodné pri liečbe kvasinkových a plesňových ochorení, kde takéto kvasinky alebo plesne sú citlivé voči regulácii TNF alebo vykazujú TNF produkciu in vivo. Preferovaným chorobným stavom, z hľadiska liečby, je fungálna meningitída.

- Ďalej, zlúčeniny vzorca (I) môžu byť podávané v spojení s inými liečivami výberu pre systémové kvasinkové a plesňové infekcie. Liečivá výberu pri plesňových infekciách zahrňujú, ale nie sú ohraničené na triedu polymyxínových zlúčenín, ako Polymyxin B, na triedu imidazolových zlúčenín, ako klotrimazol, ekonazol, mikonazol a ketokonazol; triedu triazolových zlúčenín, ako flukonazol, a itranaazol, a triedu amfotericínov, najmä Amfotericín B a lipozomálny amfotericín B. Súčasné podávanie antifungálneho agensu a zlúčeniny vzorca (I) môže byť v ktoromkoľvek vhodnom prípravku známom pre odborníkov, na-

príklad rôzne prípravky s obsahom amfotericínu B. Súčasné podávanie antifungálneho agensu so zlúčeninou vzorca (I) môže predstavovať simultánne podávanie, alebo v praxi oddelené podávanie agensov cicavcom, ale následne po sebe. Zvlášť zlúčeniny vzorca (I) možno podávať s prípravkom Amfotericínu B, hlavne pri systémových plesňových infekciách.

Vhodným organizmom pre liečbu je *Candida albicans*. Zlúčeniny vzorca (I) možno analogicky podávať súčasne s antivírusovými alebo antibakteriálnymi prípravkami.

Zlúčeniny vzorca (I) možno tiež použiť na inhibíciu a/alebo zníženie toxicity antifungálneho, antibakteriálneho alebo antivírusového prostriedku podaním účinného množstva zlúčeniny vzorca (I) cicavcom v prípade potreby takejto liečby. Výhodne je zlúčenina vzorca (I) podávaná z dôvodov inhibície alebo zníženia toxicity zlúčenín amfotericínovej triedy, hlavne Amfotericínu B.

Ak je R_1 pre zlúčeniny vzorca (I) alkyl substituovaný jedným alebo viacerými halogénmi, halogény sú výhodne fluor alebo chlor, najvýhodnejšie C_{1-4} alkyl substituovaný jedným alebo viacerými fluórmami. Výhodná dĺžka halogén - substituovaného alkylového reťazca je jeden až dva uhliky a najvýhodnejšie sú $-CCF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$ a CH_2CHF_2 . Výhodnými substituentmi pre zlúčeniny vzorca (I) sú CH_2 -cyklopropyl, CH_2 - C_{5-6} cykloalkyl, C_{4-6} cykloalkyl, C_{7-11} polycykloalkyl, (3- alebo 4-cyklopentyl), fenyl, tetrahydrofuran-3-yl, benzyl alebo C_{1-2} alkyl ľubovoľne substituovaný 1 alebo viacerými fluórmami, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(CH_2)_{0-2}CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{0-2}CH_3$ a $-(CH_2)_{2-4}OH$.

Ak koncový R_1 obsahuje časť (CR_4R_5) , koncové R_4 a R_5 sú nezávisle vodík alebo alkyl. Toto umožňuje rozvetvenie jednotlivých metylénových jednotiek ako $(CR_4R_5)_n$ alebo $(CR_4R_5)_m$; každá opakujúca sa metylénová jednotka je nezávislá na inej, napríklad $(CR_4R_5)_n$, napríklad kde n je 2, môže byť $-CH_2CH(-CH_3)-$. Jednotlivé atómy vodíka v opakujúcej sa metylénovej časti alebo v rozvetvenom uhľovodíku môžu byť ľubovoľne substituované fluorom, nezávisle na sebe, napríklad výhodné R_1 substituenty, ako je uvedené vyššie.

Ak R_1 je C_{7-11} polycykloalkyl, príkladmi sú bicyklo [2.2.1]-heptyl, bicyklo[2.2.2]oktyl, tricyklo[5.2.1.0^{2,6}] decyl, atď. Ďalšie príklady sú opísané v Saccamano et al. VO 87/06576, publikované 5. novembra, 1987, ktorých závery sú tu včlenené úplným odkazom na literatúru.

Z je výhodne $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$, $C(NR_8)NR_8R_8$, CN, $C(NOR_8)R_8$, $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$, $C(NR_8)NR_8R_8$, $C(NCN)NR_8R_8$, $C(NCN)SR_9$, (1-,4- alebo 5-[R_8]-2-imidazolyl), (1-,4- alebo 5-[R_8]-3-pyrazolyl), (1-,2- alebo 5-[R_8]-4-triazolyl[1,2,3]), (1-,2-,4- alebo 5-[R_8]-3-triazolyl[1,2,4]), (1- alebo 2-[R_8]-5-tetrazolyl), (4- alebo 5-[R_8]-2-oxazolyl), (3- alebo 4-[R_8]-5-izoxazolyl), (3-[R_8]-5-oxadiazolyl[1,2,4]), (5-[R_8]-3-oxadiazolyl[1,2,4]), (5-[R_8]-2-oxadiazolyl[1,3,4]), (5-[R_8]-2-tiadiazolyl[1,3,4]), (4- alebo 5-[R_8]-2-tiazolyl), (4- alebo 5-[R_8]-2-oxazolidinyl), (4- alebo 5-[R_8]-2-tiazolidinyl), (1-,4- alebo 5-[R_8]-2-imidazolidinyl); najvýhodnejšie sú tie zlúčeniny, kde R_8 skupina Z je R_4 .

C_5 je výhodne vodík, C_{1-2} alkyl ľubovoľne substituovaný jedným až tromi fluormi, OR_8 , CN, $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$, alebo NR_8R_8 .

Výhodné skupiny X pre vzorec (I) sú tie, kde X je YR_2 a Y je kyslík. Výhodnou skupinou X_2 pre vzorec (I) je tá, kde X_2 je kyslík. Výhodnou skupinou X_3 pre vzorec (I) je tá, kde X_3 je vodík. Výhodnými skupinami R_2 , kde je to možné, sú C_{1-2} alkyl ľubovoľne substituované jedným alebo viacerými halogénmi. Atómy halogénov sú výhodne fluór a chlór, výhodnejšie fluór. Výhodnejšími skupinami R_2 sú tie, kde R_2 je metyl, alebo fluórom substituované alkyly, špecificky C_{1-2} alkyl, ako napríklad CF_3 , $-CHF_2$, alebo $-CH_2CHF_2$ časti. Najvýhodnejšie sú $-CHF_2$ a $-CH_3$ časti.

Výhodnými R_3 časťami sú $C(O)NH_2$, $C\equiv CR_8$, CN, $C(Z')H$, CH_2OH , CH_2F , CF_2H , a CF_3 . Výhodnejšie sú $C\equiv CH$ a CN. Z' je výhodne O alebo NOR_8 .

Výhodné R_7 časti zahrňujú ľubovoľne substituovaný $-(CH_2)_{1-2}$ (cyklopropyl), $-(CH_2)_{0-2}$ (cyklobutyl), $-(CH_2)_{0-2}$ (cyklopentyl), $-(CH_2)_{0-2}$ (cyklohexyl), $-(CH_2)_{0-2}$ (2-,3, alebo 4-pyridyl), $-(CH_2)_{1-2}$ (2-imidazolyl), $-(CH_2)_2$ (4-morfolinyl),

$-(\text{CH}_2)_2(4\text{-piperazinyl})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(2\text{-tienyl})$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}(4\text{-tiazolyl})$, a $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{fenyl}$;

Výhodné kruhy, ak R_{10} a R_{11} v časti $-\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ spolu s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, tvoria 5 a 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci najmenej jeden prídavný heteroatóm vybraný z O/N/ alebo S zahrňujú, ale nie sú limitované na 1-imidazolyl, 2-(R_8)-1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 3-(R_8)-1pyrazolyl, 1-triazolyl, 2-triazolyl, 5-(R_8)-1-triazolyl, 5-(R_8)-2-triazolyl, 5-(R_8)-1-tetrazolyl, 5-(R_8)-2-tetrazolyl, 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl, morfolinyl, piperazinyl, 4-(R_8)-1-piperazinyl, alebo pyrolylový kruh.

Výhodné kruhy, ak R_{10} a R_{14} v časti $-\text{NR}_{10}\text{R}_{14}$ spolu s dusíkom, ku ktorému sú pripojené, tvoria 5 až 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci najmenej jeden prídavný heteroatóm vybraný z O, N, alebo S zahrňujú, ale nie sú limitované na 1-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 1-triazolyl, 2-triazolyl, 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl, morfolinyl, piperazinyl a pyrolyl. Príslušné kruhy môžu byť dodatočne substituované, kde je to možné, na dostupnom dusíku alebo uhlíku časťou R_7 , ako je opísané pre vzorec (I). Príklady takýchto substitúcií uhlíka zahrňujú, ale nie sú limitované na 2-(R_7)-1-imidazolyl, 4-(R_7)-1-imidazolyl, 5-(R_7)-1-imidazolyl, 3-(R_7)-1-pyrazolyl, 4-(R_7)-1-pyrazolyl, 5-(R_7)-1-pyrazolyl, 4-(R_7)-2-triazolyl, 5-(R_7)-2-triazolyl, 4-(R_7)-1-triazolyl, 5-(R_7)-1-triazolyl, 5-(R_7)-1-tetrazolyl a 5-(R_7)-2-tetrazolyl.

Možná substitúcia dusíka R_7 zahrňuje, ale nie je ohraničená na 1-(R_7)-2-tetrazolyl, 2-(R_7)-1-tetrazolyl, 4-(R_7)-1-piperazinyl. Kde je to možné, kruh môže byť substituovaný 1 alebo viackrát s R_7 .

Výhodné kruhy pre $\text{NR}_{10}\text{R}_{14}$, ktoré obsahujú heterocyklický kruh sú 5-(R_{14})-1-tetrazolyl, 2-(R_{14})-1-imidazolyl, 5-(R_{14})-2-tetrazolyl, alebo 4-(R_{14})-1-piperazinyl.

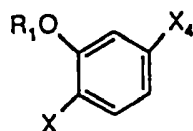
Výhodné kruhy pre R_{13} zahrňujú (2-,4- alebo 5-imidazolyl), (3-,4- alebo 5-pyrazolyl), (4- alebo 5-triazolyl[1,2,3]), (3- alebo 5-triazolyl[1,,2,4]), (5-tetrazolyl), (2-,4- alebo 5-oxazolyl), (3-,4- alebo 5-izoxazolyl), (3- alebo 5-oxadiazolyl[1,2,4]), (2-oxadiazolyl[1,3,4]), (2-tiadiazolyl

[1,3,4]), (2-,4- alebo 5-tiazolyl), (2-,4- alebo 5-oxazolidi-nyl), (2-,4- alebo 5-imidazolidinyl).

Ak skupina R_7 je ľubovoľne substituovaná heterocyklickým kruhom, ako imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, alebo tiazolyl, samotný heterocyklický kruh môže byť ľubovoľne substituovaný R_8 alebo na dostupnom atóme dusíka alebo uhlíka, ako 1-(R_8)-2-imidazolyl, 1-(R_8)-4-imidazolyl, 1-(R_8)-5-imidazolyl, 1-(R_8)-3-pyrazolyl, 1-(R_8)-4-pyrazolyl, 1-(R_8)-5-pyrazolyl, 1-(R_8)-4-triazolyl, alebo 1-(R_8)-5-triazolyl. Kde je to možné, kruh môže byť 1 alebo viackrát substituovaný R_8 .

Výhodné sú tie zlúčeniny vzorca (I), kde R_1 je $-\text{CH}_2$ -cyklopropyl, $-\text{CH}_2$ - C_{5-6} cykloalkyl, C_{4-6} cykloalkyl, tetrahydrofuran-4-yl, (3- alebo 4-cyklopentenyl), benzyl alebo C_{1-2} alkyl ľubovoľne substituovaný 1 alebo viacerými fluórmí a $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$; R_2 je metyl alebo fluorom substituovaný alkyl, R_3 je CN alebo $\text{C}\equiv\text{CR}_8$; a X je YR_2 .

Najvýhodnejšie sú tie zlúčeniny, kde R_1 je $-\text{CH}_2$ -cyklopropyl, cyklopentyl, metyl alebo CF_2H ; R_3 je CN alebo $\text{C}\equiv\text{CH}$; X je YR_2 ; Z je kyslík; X_2 je kyslík; X_3 je vodík; a R_2 je CF_2 alebo metyl. Výhodnou podskupinou zlúčenín vzorca (I) sú zlúčeniny vzorca Ia



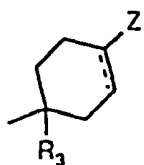
(Ia)

kde:

R_1 je CH_2 -cyklopropyl, CH_2 - C_{5-6} cykloalkyl, C_{4-6} cykloalkyl, C_{7-11} polycykloalkyl, (3- alebo 4-cyklopentenyl), fenyl, tetrahydrofuran-3-yl, benzyl alebo C_{1-2} alkyl ľubovoľne substituovaný 1 alebo viacerými fluórmí, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}_3$, a $-(\text{CH}_2)_{2-4}\text{OH}$;

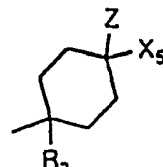
X je YR_2 , halogén, nitro, NR_4R_5 , alebo formylamín;

X_4 je



(a)

alebo



(b)

X_5 je H, R_9 , OR_8 , CN, $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ alebo NR_8R_8 ;

Y je O alebo $S(O)_m$,

m' je 0, 1, alebo 2

R_2 je CH_3 alebo $-CH_2CH_3$ ľubovoľne substituovaný 1 alebo viacerými halogénmi;

R_3 je vodík, C_{1-4} alkyl, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, halogén - substituovaný C_{1-4} alkyl, CN, CH_2OR_8 , $C(Z')H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$, alebo $C\equiv CR_8$;

Z' je O alebo NOR_8 ;

Z je $C(O)R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, $C(O)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, CN, $C(NOR_8)R_{14}$, $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$, $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$, $C(NOR_{14})R_8$, $C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $C(NCN)SR_9$, (1-, 4- alebo 5- $[R_{14}]$ -2-imidazolyl), (1-, 4- alebo 5- $[R_{14}]$ -3-pyrazolyl), (1-, 2- alebo 5- $[R_{14}]$ -4-triazolyl[1,2,3]), (1-, 2-, 4- alebo 5- $[R_{14}]$ -3-triazolyl[1,2,4]), (1- alebo 2- $[R_{14}]$ -5-tetrazolyl) (4- alebo 5- $[R_{14}]$ -2-oxazolyl), (3- alebo 4- $[R_{14}]$ -5-izoxazolyl), (3- $[R_{14}]$ -oxadiazolyl[1,2,4]), (5- $[R_{14}]$ -3-oxadiazolyl[1,2,4]), (5- $[R_{14}]$ -2-oxadiazolyl[1,3,4]), (5- $[R_{14}]$ -2-tio-diazolyl[1,3,4]), (4- alebo 5- $[R_{14}]$ -2-tiazolyl), (4- alebo 5- $[R_{14}]$ -2-oxazolidinyl), (4- alebo 5- $[R_{14}]$ -2-tiazolidinyl), (1-, 4- alebo 5- $[R_{14}]$ -2-imidazolidinyl);

R_7 je $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ alebo C_{1-6} alkyl, kde R_{12} alebo C_{1-6} alkylová skupina je ľubovoľne substituovaná jeden alebo viackrát C_{1-2} alkylom ľubovoľne substituovaným 1 alebo tromi fluormi, -F, Br, -Cl, $-NO_2$, $-NR_{10}R_{11}$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-OR_8$, -CN, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-OC(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)OR_9$, $-NR_{10}C(O)R_{13}$, $-C(NR_{10})NR_{10}R_{11}$, $-C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $C(NCN)SR_9$, $NR_{10}C(NCN)SR_9$, $-NR_{10}C(NCN)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_2R_9$, $-S(O)_mR_9$, $-NR_{10}C(O)C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{10}$, tiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, alebo tetrazolyl;

q je 0,1, alebo 2;

R_{10} je C_3 - C_7 cykloalkyl, (2-,3- alebo 4-pyridyl), (1- alebo 2-imidazolylyl), piperazinylyl, morfolinylyl, (2- alebo 3-tienyl), (4- alebo 5-tiazolylyl), alebo fenyl;

bodkovaná čiara vzorca (a) predstavuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu;

R_8 je nezávisle vybraný z vodíka alebo R_9 ;

R_9 je C_{1-4} alkyl ľubovoľne substituovaný 1 až 3 fluórmami;

R_{10} je OR_8 alebo R_{11} ;

R_{11} je vodík alebo C_{1-4} ľubovoľne substituovaný 1 až 3 fluórmami alebo ak R_{10} a R_{11} sú ako $NR_{10}R_{11}$, môžu spolu s dusíkom tvoriť 5 až 7-členný kruh obsahujúci najmenej 1 prídavný heteroatóm vybraný z O/N alebo S;

R_{13} je oxazolodinylyl, oxyzolylyl, tiazolylyl, pyrazolylyl, triazolylyl, tetrazolylyl, imidazolylyl, imidazolidinylyl, tiazolidinylyl, izoxazolylyl, oxadiazolylyl, alebo tiadiazolylyl a každý z týchto heterocyklických kruhov je spojený cez uhlíkový atóm a každý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný 1 alebo dvoma C_{1-2} alkylovými skupinami;

R_{14} je vodík alebo R_7 ; alebo ak R_{10} a R_{14} sú $NR_{10}R_{14}$, môžu spolu s dusíkom tvoriť 5 až 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci 1 alebo viac prídavných heteroatómov vybraných z O/N alebo S; za predpokladu, že:

a) ak R_{12} je N-imidazolylyl, N-triazolylyl, N-pyrylylyl, N-piperazinylyl, alebo N-morfolinylyl, potom q nie je 1; alebo

b) ak R_1 je CF_2H alebo CF_3 , X je F, OCF_2H alebo OCF_3 , X_5 je H, Z je $C(O)OR_{14}$ a R_{14} je C_{1-7} nesubstituovaný alkyl, potom R_3 je iný ako H;

alebo ich farmaceuticky prijateľné soli

Príkladmi zlúčenín vzorca (I) sú:

metyl 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohex-en-1-karboxylát;

kyselina 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohex-en-1-karboxylová;

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

metyl cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklo-hexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklo-hexan-1-karboxylát];

kyselina cis[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát]; tris(hydroxymetyl)amónium metanid;

kyselina cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylová];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylát];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-
difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-
difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-
karboxamid];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxamid];
trans-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxamid];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karbohydrazid];

cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-
(2-acetylkarbohydrazid)];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(3-metyl[1,2,4]
oxadiazol-5-yl)cyklohexan];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(2-metyl[1,3,4]
oxadiazol-5-yl)cyklohexan];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxy-1-
tris(metyltio)metylcyklohexán];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-
hydroxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylová];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxamid];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylová];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid];

trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxaldehyd];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylová];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylová];

trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxamová];

kyselina N-metyl-cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxamová];

cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-N(2-kyanoetyl)karboxamid];

cis-[1-(2-kyanoetyl)-5-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexyl]tetrazol];a

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1-(tetrazol-5-yl)cyklohexán].

Niektoré zlúčeniny vzorca (I) môžu existovať v racemickej i opticky aktívnej forme; niektoré môžu tiež existovať v určitých diastereomerických formách poskytujúcich určité fyzikálne a biologické vlastnosti. Všetky tieto zlúčeniny sú v tomto vynáleze zahrnuté. Preto ďalšou stránkou vynálezu je podávanie alebo racemátu, jednej enantiomerickéj formy, jednej diastereomerickéj formy alebo ich zmesi.

Termíny cis a trans označujú stereochemiu na pozícii C-1 cyklohexanového kruhu vo vzťahu ku skupine R₃ v polohe C-4.

Termíny "C₁₋₃alkyl", "C₁₋₄alkyl", "C₁₋₆alkyl" alebo "alkyl" zahrňujú radikály 1 až 10 nerozvetveného i rozvetveného reťazca, ak dĺžka reťazca nie je limitovaná, zahrňujúc, ale bez obmedzenia, metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, sek-butyl, izobutyl, terc-butyl, a podobne. "Alkenyl" zahrňuje radikály 1 až 6 nerozvetveného i rozvetveného reťazca, ak dĺžka reťazca nie je limitovaná, zahrňujúc, ale bez obmedzenia, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-propynyl, alebo 3-metyl-2-propenyl. "Cykloalkyl" alebo "cykloalkylalkyl" zahrňuje skupiny 3-7 uhlíkových atómov, ako cyklopropyl, cyklopropylmetyl, cyklopentyl, alebo cyklohexyl. "Aryl" alebo "aralkyl", ak nie je špecifikované inak, predstavuje aromatický kruh alebo kruhový systém 6 - 10 uhlíkových atómov, ako fenyl, benzyl, fenetyl, alebo naftyl. Výhodne je aryl monocyklický, t.j. fenyl. Alkylový reťazec zahrňuje radikály nerozvetveného i rozvetveného reťazca, s 1 až 4 atómami uhlíka. "Heteroaryl",

v tomto prípade, predstavuje aromatický kruhový systém s 1 alebo viacerými heteroatómami, ako imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, piridyl, pyrimidyl, pyrazolyl, pyrolyl, furanyl, alebo tienyl. "Halo" , v tomto prípade znamená všetky halogény, t.j. chlór, fluór, bróm a jód.

Výraz "inhibícia produkcie IL-1" alebo "inhibícia produkcie TNF" znamená:

a) zníženie nadbytočných in vivo IL-1 alebo TNF hladín u človeka na normálne hladiny alebo pod normálne hladiny inhibíciou in vivo uvoľňovania IL-1 všetkými bunkami, zahrňujúc, ale bez ohraničenia, monocyty a makrofágy;

b) znižovanie hladín, translačných alebo transkripčných nadbytočných in vivo IL-1 alebo TNF hladín jednotlivu u ľudí na normálnu hladinu alebo nižšiu alebo

c) znižovanie hladín, inhibíciou priamej syntézy IL-1 alebo TNF hladín ako posttranslačný krok.

"TNF sprostredkované ochorenia alebo chorobné stavy" predstavujú ktorékoľvek alebo všetky chorobné stavy , kde zohráva úlohu TNF, či už vlastnou produkciou, alebo sa má uvoľniť iný cytokín pôsobením TNF, ako napríklad, ale nielen IL-1 alebo IL-6. Chorobný stav, ktorom je napríklad IL-1 hlavnou zložkou, a ktorého produkcia alebo účinok je exacerbovaný alebo prejavovaný v odpovedi na TNF, môže byť považovaný za chorobný stav sprostredkovaný TNF. Pretože TNF- β (známy ako lymfotoxín) má úzku štrukturálnu homológiu s TNF- α (známym ako kachektin) a keďže každý indukuje podobné biologické odpovede a viaže sa na ten istý bunkový receptor, sú TNF- α a TNF- β inhibované zlúčeninami podľa vynálezu a majú spoločné označenia ako "TNF", pokiaľ nie je špecifikované inak. Výhodne je inhibovaný TNF- α .

"Cytokín" predstavuje vylučovaný polypeptid, ktorý nepriaznivo ovplyvňuje bunky a je molekulou, ktorá reguluje interakcie medzi bunkami na imunitné, zápalové alebo hematopietické odpovede. Cytokín zahrňuje, ale nie je limitovaný na mo-

nokíny a lymfokíny bez ohľadu na to, ktoré bunky ho produkujú. Napríklad o monokíne sa vo všeobecnosti uvažuje, že je produkováný a vylučovaný mononukleárnou bunkou, ako je makrofág a/alebo monocyt, ale mnoho iných buniek produkuje monokíny, napríklad NK bunky, fibroblasty, bazofily, neutrofilny, endotelialne bunky, mozgové astrocyty, stromálne bunky kostnej drene, epidermálne keratinocyty a B-lymfocyty. O lymfokínoch sa vo všeobecnosti uvažuje, že sú produkované lymfocytárnymi bunkami. Príklady cytokínov v predkladanom vynáleze zahrňujú, ale nie sú ohraničené na Interleukín-1 (IL-1), Interleukín-6 (IL-6), Interleukín-8 (IL-8), Tumor necrosis faktor-alpha (TNF- α) a Tumor necrosis faktor-beta (TNF- β).

Cytokín inhibovaný zlúčeninami, podľa tohto vynálezu, pre použitie pri liečbe HIV-infikovaných osôb, musí byť cytokín, ktorý je zahrnutý do a) iniciácie a/alebo udržiavania aktivácie T bunky a/alebo HIV génovej expresie sprostredkovannej aktivovanou T bunkou a/alebo replikácie, a/alebo b) akéhokoľvek problému vyplývajúceho z cytokínmi sprostredkovaných ochorení, ako sú kachexia alebo svalová degenerácia. Výhodne je týmto cytokínom TNF- α .

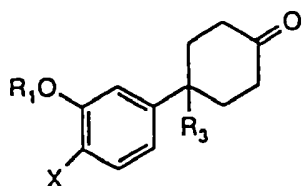
Všetky zlúčeniny vzorca (I) sú vhodné pre spôsob inhibície produkcie TNF, výhodne makrofágmi, monocytmi alebo makrofágmi a monocytmi, u cicavcov, vrátane človeka, v prípade potreby. Všetky zlúčeniny vzorca (I) sú vhodné pre spôsob inhibície alebo mediácie enzymatickej alebo katalytickej aktivity PDE IV a pri liečbe takto sprostredkovaných chorobných stavov.

Spôsoby prípravy:

Príprava zlúčenín vzorca (I) môže byť odborníkmi uskutočnená podľa postupov vyznačených v Príkladoch. Príprava akýchkoľvek zostávajúcich zlúčenín vzorca (I), ktoré tam nie sú uvedené, môže byť uskutočnená analogickým postupom, ktorý zahrňuje:

a) pre zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR₉, C₁₋₄alkyl alebo halogéns substituovaný alkyl, kde X alebo X₃ je iný ako Br, I, NO₂, amino, formylamín, alebo S(O)_m, keď m' je 1 alebo 2,

kde Z je CHO a a je prítomná dvojitá väzba, reakciu zlúčeniny vzorca 2



(2).

kde R_1 reprezentuje R_1 , ako je definované vo vzťahu k vzorcu (I) alebo skupine konvertabilnej na R_1 a X a X_3 predstavujú X a X_3 , ako je definované vo vzťahu k vzorcu (I) alebo skupine konvertabilnej na X alebo X_3 a R_3 predstavuje R_3 , ako je definované vo vzťahu k vzorcu (I) alebo skupine konvertabilnej na R_3 , s nitrometánom vo vhodnom nereagujúcom rozpúšťadle v prítomnosti bázy (katalyzátora), aby vznikli zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR_9 , C_{1-4} halogéns substituovaný alkyl, kde X a X_3 sú iné ako Br, I, NO_2 , amino, formylamín alebo $S(O)_m$, keď m' je 1 alebo 2, kde Z je CH_2NO_2 a je prítomná dvojitá väzba; opracovanie takýchto zlúčenín bázou, ako je metoxid sodný, v prítomnosti napríklad pufrovaného titaniumchloridu, poskytuje zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR_9 , C_{1-4} halogéns substituovaný alkyl, kde X a X_3 sú iné ako Br, I, NO_2 , amino, formylamín alebo $S(O)_m$, keď m' je 1 alebo 2, kde Z je CHO a je prítomná dvojitá väzba. Redukciou dvojitej väzby takýchto zlúčenín vzorca (I) vznikne zodpovedajúci nasýtený kruh zlúčenín vzorca (I); oxidáciou aldehydovej skupiny týchto nasýtených i nenasýtených zlúčenín vzorca (I) vzniknú zodpovedajúce karboxyláty vzorca (I) (= COOH), ktoré môžu byť štandardnými postupmi s vhodnou manipuláciou chemicky citlivých funkčných skupín konvertované do zodpovedajúceho esteru, amidu, nitrilu, oxazolidonu, atď. Z skupiny vzorca (I).

Alternatívne, reakcia zlúčeniny vzorca (2) s napríklad tozylmetylizokyanidom a t-butoxidom draselným (s následnou hydrolýzou) alebo lítium metoxyfenyltiotrimetylsilylmetánom (s následnou hydrolýzou) poskytuje zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR_9 , C_{1-4} halogéns substituovaný alkyl, kde Z je CO_2R_{15} , je prítomná dvojitá väzba a R_{15} je H alebo jednoduchý alkyl;

tieto môžu byť potom konvertované štandardnými postupmi s vhodnou manipuláciou (protekciou/deprotekciou) akýchkoľvek chemicky citlivých funkčných skupín na zodpovedajúci ester, amid, nitril, oxazolidon, atď., Z skupín vzorca (I).

Alternatívne, reakcia zlúčeniny vzorca (2) s napríklad triflát anhydridom, v prítomnosti vhodnej bázy terciálneho amínu, alebo s alkyllítium za zníženej teploty opracovaním s N-fenyl-trifluorsulfonimidom, poskytuje zodpovedajúci enol-triflát, ktorý potom reaguje s monooxidom uhlíka v prítomnosti alkoholu alebo amínu a vhodného paládiového katalyzátora, aby vznikli zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR_9 , C_{1-4} halogéns substituovaný alkyl, kde X a X_3 sú iné ako Br, I, NO_2 , amino, formylamín alebo $S(O)_m$, keď m' je 1 alebo 2, kde Z je CO_2R_{15} alebo $CONR_{10}R_{14}$, je prítomná dvojitá väzba a R_{15} je H alebo jednoduchý alkyl; tieto môžu byť konvertované štandardnými postupmi s vhodnou manipuláciou (protekciou / deprotekciou) akýchkoľvek chemicky citlivých funkčných skupín na zodpovedajúci ester, amid, nitril, oxazolidon, atď., Z skupiny vzorca (I).

Alternatívne, reakcia zlúčeniny vzorca (2) s napríklad lítium tris(metyltio)metánom za zníženej teploty, s následnou hydrolyzou so soľou ortuti a opracovaním alkoholom poskytuje zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR_9 , C_{1-4} halogéns substituovaný alkyl, kde X a X_3 sú iné ako Br, I, NO_2 , amino, formylamín alebo $S(O)_m$, keď m' je 1 alebo 2, kde Z je CO_2R_{15} a X_5 je OH, dvojitá väzba chýba, a R_{15} je H alebo jednoduchý alkyl. Také zlúčeniny možno tiež získať reakciou zlúčeniny vzorca (2) s trimetylsulfoxonium jodidom alebo trimetylsulfoxonium jodidom a vhodnou bázou, ako je hydrid sodný, aby vznikol exo-epoxid následne opracovaný vodným hydroxidom draselným v napríklad dimetylsulfoxide a oxidáciou vzniknutého primárneho alkoholu na karboxyl, čím vzniknú zlúčeniny vzorca (I), kde R_3 je H, CN, OR_9 , C_{1-4} alkyl alebo C_{1-4} halogéns substituovaný alkyl, kde X a X_3 sú iné ako Br, I, NO_2 , amino, formylamín alebo $S(O)_m$, keď m' je 1 alebo 2, kde Z je CO_2R_{15} a X_5 je OH, dvojitá väzba chýba a R_{15} je H alebo jednoduchý alkyl; R_5 hydroxyl môže byť alkylovaný a tieto zlúčeniny potom môžu byť

konvertované štandardnými postupmi vhodnou manipuláciou (protekciov/deprotekciov) hociktorých chemicky citlivých funkčných skupín na zodpovedajúci ester, amid, nitril, oxazolidon, atď., Z skupiny vzorca (I).

Alternatívne, reakcia zlúčeniny vzorca (2) s napríklad 2-lítio-2-(trimetylsilyl)-1,3-ditianom s následnou kyslou hydrolyzou so soľou ortuti, ako je chlorid ortuťnatý, alebo reakcia zlúčeniny vzorca (2) napríklad s dietyl-t-butoxy(kyano)metyl fosfonátom sodným s následným pôsobením acetanhydridu a halogenidu zinočnatého a pôsobením alkoxidu poskytuje zlúčeniny vzorca (1), kde R_3 je H, CN, OR₉, C₁₋₄alkyl alebo C₁₋₄ halogéns substituovaný alkyl, kde X a X₃ sú iné ako Br, I, NO₂, amino, formylamin alebo S(O)_m, , keď m' je 1 alebo 2, kde Z je CO₂R₁₅ a X₅ je OH, dvojitá väzba chýba a R₁₅ je H alebo jednoduchý alkyl a R₅ je H; tieto zlúčeniny potom môžu byť konvertované štandardnými postupmi vhodnou manipuláciou (protekciov/deprotekciov) hociktorých chemicky citlivých funkčných skupín na zodpovedajúci ester, amid, nitril, oxazolidon, atď., Z skupiny vzorca (I). Príprava takýchto zlúčenín vzorca (I), kde R_3 je C(=Z')H prebieha analogicky zo zlúčeniny vzorca (2), kde =Z' je aldehyd ochranná skupina, ako dimetylacetal alebo di-oxolan, s následnou deprotekciov aldehydu a manipuláciou štandardnými postupmi, známymi odborníkom , na zostávajúce zlúčeniny vzorca (I), kde Z' je iný ako O alebo R_3 je iný ako H, CN, OR₉, C₁₋₄alkyl alebo C₁₋₄ halogéns substituovaný alkyl.

Vhodnou manipuláciou (protekciov/deprotekciov) hociktorých chemicky citlivých funkčných skupín:

a) Zlúčeniny vzorca (I), kde X alebo X₃ sú formylamin , môžu byť vytvorené v poslednom kroku, formyláciou zlúčeniny, kde X alebo X₃ je NH₂, získané odstránením ochrannej skupiny z funkčnej skupiny amínu; takéto ochranné skupiny sú odborníkom dobre známe, vid' Greene, T. a Wuts, P.G.M., Ochranné skupiny v organickej syntéze, 2. vyd., John Wiley a synovia, New York (1991).

c) Zlúčeniny vzorca (I), kde X alebo X₃ sú Br alebo I môžu byť

pripravené z podobne deprotektovaného amínu diazotáciou amínu a vytesnením diazónia.

d) Zlúčeniny vzorca (I), kde X alebo X3 sú NO_2 , môžu byť pripravené z podobne deprotektovaného amínu oxidáciou amínu na nitro skupinu.

e) Zlúčeniny vzorca (I), kde Y je $\text{S}(\text{O})_m$, ak m' je 1 alebo 2, môžu byť pripravené zo zlúčenín vzorca (I), kde Y je S, oxidáciou časti SR_2 za podmienok odborníkom dobre známych.

Zlúčeniny vzorca (2) môžu byť pripravené naopak procesmi opísanými v prejednávanej žiadosti U.S. Serial Number 07/862, 083 podanej 2.apríla 1992 a zodpovedajúca čiastková žiadosť podaná tiež vtedy.

Pripúšťa sa, že zlúčeniny vzorca (I) môžu existovať vo dvoch odlišných diastereomerických formách s určitými fyzikálnymi a chemickými vlastnosťami; takéto izoméry môžu byť separované štandardnými chromatografickými metódami.

Nasledovné príklady a spôsoby prípravy sú uvedené na ilustráciu, ako uskutočniť a využiť vynález. Tieto materiály v žiadnom prípade nemajú žiadnym spôsobom limitovať vynález;

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady syntéz

Príklad 1

Metyl 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohex-en-1-karboxylát

4-kyano-4-(3-cyklopentyoxy-4-metoxyfenyl)-1-cyklohexenyltrifluor-metylsulfonát.

K roztoku diizopropylamínu (1,95 ml, 13,9 mmol) v tetrahydrofurane (12 ml) sa pri 0 °C pod argónovou atmosférou pridalo n-butyllítium /5,8 ml 2,5 M roztok, 14,15 mmol), výsledný

produkt bol miešaný 25 minút a potom bol ochladený na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. K tomuto sa pridal roztok 4-kyano-4-(cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-onu [(2 g, 6,64 mmol v tetrahydrofurane (9 ml)]. Výsledná zmes bola miešaná pri $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 2 hodiny, potom bol pridaný N-fenyl-trifluormetylsulfonimid (4,98 g, 13,9 mmol). Zmes sa nechala pomaly ohriať na laboratórnu teplotu a po 5 hodinách bola zmes vliata do vody a extrahovaná metylénchloridom. Organický extrakt bol vysušený (uhličitan draselný) a koncentrovaný pod zníženým tlakom. Zvyšok bol purifikovaný flash chromatografiou, vymývaný s 4:1 hexány / etylacetát, aby vznikol olej (1,09 g, 37%).

Metyl 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohex-en-1-karboxylát

K roztoku 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1-cyklohexenyltrifluormetylsulfonátu (1,0 g, 2,24 mmol) v 1:1 metanol/N,N-dimetylformamid (8 ml) sa pridal trietylamín (0,66 ml, 4,72 mmol) a tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0,13 g, 0,11 mmol). Výsledná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote za tmy a v atmosfére kysličníka uhličitého 3 hodiny. Zmes bola rozdelená medzi vodu a etylacetát, organický extrakt bol premytý 3x vodou, raz solankou, bol vysušený (uhličitan draselný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 3:1 hexány/etylacetát, sa získala nie celkom biela tuhá látka (0,64 g, 80%): b.t. $128\text{ až }129\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Analýza prepoč. pre $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$: C 70,52, H 7,12, N 3,92;
zistená: C 70,45, H 6,93, N 3,87.

Príklad 2

kyselina 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexen-1-karboxylová

K roztoku 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexen-1-karboxylátu (0,07 g, 0,18 mmol) v metanole (0,5 ml, s obsahom tetrahydrofuránu v množstve potrebnom na solubilizáciu esteru) bol pod argónovou atmosférou pridaný roztok hydro-

xidu draselného (0,03 g, 0,55 mmol) vo vode (0,4 ml). Výsledná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 4 hodiny, potom bola vliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Vodná fáza bola okyslená 3N kyselinou chlorovodíkovou a 2x extrahovaná etylacetátom. Organická fáza z kyslej extrakcie bola vysušená (sulfát sodný) a bola koncentrovaná za zníženého tlaku, aby vznikol viskózný olej, ktorý za státia stuhol. Tuhá látka bola rekryštalizovaná z hexány/metylénchlorid (0,05 g, 82%): b.t. 161 až 163 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{23}NO_4 \cdot 1H_2O$: C 68,55, H 6,90, N 4,00
zistená: C 68,65, H 6,55, N 3,82.

Príklad 3

Metyl cis a trans -[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexan-1-karboxylát]

Postup 3A:

K roztoku metyl 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohex-en-1-karboxylátu (0,26 g, 0,73 mmol) v metanole (12 ml) sa pridalo 10% paládium na aktívnom uhlí (0,15 g) a výsledná zmes bola hydrogenovaná pri 350 kPa 5 hodín. Zmes bola prefiltrovaná cez Celitovú vatu a bola koncentrovaná pod zníženým tlakom. Zvyšok bol rozdelený medzi metylénchlorid a vodu, extrakt bol vysušený (uhličitan draselný) a odparený na tuhú látku, ktorá bola primárne cis-ester (0,14 g, 54%): b.t. 94 až 95 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{21}H_{27}NO_4, 1/8 H_2O$: C 70,32, H 7,38, N 3,90;
zistená: C 70,33, H 7,59, N 3,81.

Postup 3B:

2-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexyliden]-1,3-ditian

K roztoku 2-trimetylsilyl-1,3-ditiánu (9,25 ml, 48,7 mmol) v suchom tetrahydrofurane (80 ml) pri 0 °C pod argonovou

atmosférou bol rýchlo pridaný n-butyllítium (2,5 M v hexánoch, 19,2 ml, 48 mmol). Po 10minút bola zmes ochladená na -78 °C a bol pridaný roztok 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-onu (7,23 g, 23 mmol) v tetrahydrofurane (40 ml). Po 10 minútach sa pridal vodný roztok chloridu sodného, zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu a bola zriedená vodou. Táto zmes sa zmiešala s produktom z troch substanciálne podobných reakcií prevedených na ketóne (3,04, 6,01 a 6,1 g, 48,3 mmol celkovo), zmiešaná zmes bola 3x extrahovaná metylénchloridom, extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 10% etylacetat/hexány sa získala biela tuká látka (26 g, 87%): b.t. 115 až 116 °C.

Metyl cis -[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát]

Kyselina chloristá (70%, 13,8 ml, 160 mmol) a chlorid ortuťnatý (34,1 g, 126 mmol) boli pridané k roztoku 2-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexylidén]-1,3-ditiánu (13 g, 31,3 mmol) v metanole (0,5l) pod argonovou atmosférou a zmes sa zohrievala v refluxe 2 hodiny a potom sa nechala miešať pri laboratórnej teplote 42 hodín. Zmes bola zriedená s metylénchloridom, bola sfiltrovaná cez Celit a filtrát bol zmiešaný s tým z obdobne súbežne prevedenej reakcie v tej istej škále. Zmes bola neutralizovaná vodným bikarbonátom sodným, organický extrakt bol 3x premytý vodným sulfitom sodným, bol vysušený (sulfát horečnatý) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 15% etylacetát/hexány, sa získal cis ester ako biela tuhá látka (12,4 g, 56%): b.t. 119-120 °C, spolu s prídavným množstvom prímiesového produktu (2,6 g, 12%).

Metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan 1-karboxylát]

Trans ester bol tiež izolovaný zo zmesi ako tuhá látka (1,04g, 5%): b.t. 50 až 51 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{21}H_{27}NO_4 \cdot 3/4H_2O$: C 67,99, N 7,74,;
zistená: C 67,98, H 7,35, N 3,65.

Príklad 4

Metyl cis a trans, [4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylát]

Postup 4A:

2-[4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexylidén]-2-terc-butyl oxyacetonitril

Hydrid sodný (80% disperzia, 0,35 g, 11,7 mmol) bol 3x premytý pentánom, suspendoval v tetrahydrofurane (15 ml) pri laboratórnej teplote pod argónovou atmosférou a pridal sa terc-butyl(kyano)metylfosfonát (2,66 g, 10,7 mmol). Po 0,5 hodiny sa pridal roztok 4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexan-1-ónu (1,77g, 5,34 mmol) v tetrahydrofurane (5 ml) a zmes bola 0,5 hodiny zahrievaná v refluxe. Zmes bola ochladená, pridal sa vodný chlorid sodný a voda, zmes 3x extrahovala s éterom, extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 20% etylacetát/hexány, sa získala hlavná zlučenina ako biela tuhá látka (1,18 g, 52%).

Metyl cis a trans, [4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylát].

Zmes 2-[4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexylidén]-2-terc-butyl oxyacetonitrilu (0,25 g, 0,59 mmol) a chloridu zinočnatého (0,1 g, 0,7 mmol) v acetanhydride (1,5 ml) pod argónovou atmosférou bola zahrievaná v refluxe 10 minút, bola ochladená, zriedená vodou a 3x extrahovaná éterom. Organický extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a odparený. Roztok tohto acetátu v metanole (6 ml) bol opracovaný roztokom metoxidu sodného (25% v metanole, 0,17 ml, 0,71 mmol) a zmes bola

miešaná pod argónovou atmosférou 2 hodiny Zmes bola okyslená HCl (1 N), pridala sa voda a zmes bola extrahovaná 3x metylénchloridom. Organický extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 20% etylacetát/ hexány, sa získal trans-izomér ako bezfarebný olej (0,7 g, 30%).

Analýza prepoč. pre $C_{17}H_{17}F_4NO_4$: C 54,40, H 4,57, N 3,73;
zistená: C 54,57, H 4,51, N 3,58.

Cis-izomér bol tiež izolovaný ako žltý olej (0,1 g, 47%).

Postup 4B

Metyl cis- [4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylát].

Roztok kyseliny cis- [4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyano-cyklohexan-] -karboxylovej (Príklad 10, 0,07 g, 0,19 mmol) a trimetylsilylchloridu (0,12 ml, 0,95 mmol) v metanole (5 ml) bol miešaný pri laboratórnej teplote pod argónovou atmosférou 24 hodiny Rozpúšťadlo bolo odparené a zvyšok bol purifikovaný flash chromatografiou, vymytím s 15% etylacetát/hexány, sa získal bezfarebný olej (0,05 g, 63%).

Analýza prepoč. pre $C_{17}H_{17}F_4NO_4$: C 54,40, H 4,57, N 3,73;
zistená: C 54,45, H 4,49, N 3,42

Príklad 5

Kyselina cis 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexan-1-karboxylová a kyselina cis- [4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylová]

K roztoku metyl cis -[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl) cyklohexan-1-karboxylátu (0,12 g, 0,34 mmol) v metanole (0,9 ml, s obsahom tetrahydrofuranu na solubilizáciu esteru) pod argónovou atmosférou bol pridaný roztok hydroxidu draselného (0,06 g, 0,9 ml) vo vode (0,7 ml). Výsledná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 4 hodiny, potom bola vliata do vody a extrahovaná etylacetátom. Vodná fáza bola okyslená

10% kyselinou chlorovodíkovou a 2x extrahovaná etylacetátom. Organická fáza z kyslej extrakcie bola vysušená (sulfát sodný) a bola koncentrovaná za zníženého tlaku, aby vznikla tuhá látka. Tuhá látka bola purifikovaná flash chromatografiou, vymytá 4% metanol/chloroform, aby vznikla biela tuhá látka (0,05 g, 44%): b.t. 157 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 1/8H_2O$: C 68,75, H 7,40 N 4,01;
zistená: C 68,74, H 7,08, N 3,84.

Obdobným spôsobom bola pripravená kyselina cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylová ako tuhá látka; b.t. 143 až 144 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{16}H_{15}F_4NO_4$: C 53,19, H 4,18, N 3,88;
zistená: C 53,57, H 3,91, N 3,59.

Príklad 6

Cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát], tris(hydroxymetyl)amónium metanid

K roztoku kyseliny cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylovej (0,17 g, 0,5 mmol) v metanole (2 ml) bol pridaný vodný roztok tris(hydroxymetyl)aminometánu (0,1M, 0,5 ml). Po 10 minút bolo rozpúšťadlo odparené, pridali sa toluén a metanol a kvapaliny boli odstránené vákuom. Po triturrácii s éterom sa získala biela tuhá látka (0,18 g, 79%): b.t. 191 až 194 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{24}H_{36}N_2O_7 \cdot 2,5H_2O$:
C 56,57, H 8,11, N 5,50;
zistená: C 56,44, H 7,75, N 5,62.

Príklad 7

Kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová]

K roztoku trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylátu (0,68 g, 1,9 mmol) v metanole (8

ml, obsahujúcom tetrahydrofuan v množstve na solubilizáciu esteru) pod argónovou atmosférou bola pridaná voda (4 ml) a hydroxyd draselný (0,32 g, 5,7 mmol). Výsledná zmes sa miešala pri laboratórnej teplote 24 hodín, bola okyslená 10% kyselinou chlorovodíkovou a 3x extrahovaná 10% metanol/metylénchlorid. Organický extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a koncentrovaný pod zníženým tlakom. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 4% metanol/metylénchlorid, sa získala polotuhá biela látka (0,52 g, 80%), ktorá bola triturovaná s éterom, aby sa získala biela tuhá látka (0,43 g): b.t. 157 až 158 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_4$: C 69,95, H 7,34, N 4,08;

zistená: C 69,69, H 7,30, N 4,07.

Príklad 8

Kyselina cis a trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová]

2-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexylidín]-2-terc-butyloxy acetonitril]

Táto zlúčenina pripravená v podstate, ako je uvedené vyššie pre 2-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexylidén]-2-terc-butyloxyacetonitril v postupe A Príkladu 4, bola izolovaná ako biela tuhá látka: b.t. 109 až 110 °C.

8B. Metyl cis- a trans- [4-kyano-4-(3-hydroxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát].

Tieto zlúčeniny boli pripravené v podstate ako je opísané vyššie pre metyl cis a trans, [4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-]-karboxylát v postupe A Príkladu 4, boli izolované ako tuhé látky [cis izomér (0,35 g, 33%): b.t. 105 až 106 °C; trans-izomér (0,52 g, 49%): b.t. 103 až 104 °C].

8C. Metyl cis -[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát].

Suspenzia metyl cis-[4-kyano-4-(3-hydroxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylátu] (0,35 g, 1,20 mmol), práškoveho uhličitanu draselného (0,5 g, 3,6 mmol) a brommetylcyklopropán (0,35 ml, 3,6 mmol) v suchom dimetylformamide (15 ml) pod argónovou atmosférou boli 4 hodiny zohrievané na 85 °C. Zmes bola ochladená, zriedená vodou a 3x extrahovaná éterom. Organický extrakt bol premytý 4x vodou, raz solankou, bol vysušený (uhličitan draselný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím 20 % etylacetát/hexány sa získal olej (0,34 g, 82%).

8D. Kyselina cis[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová]

Hlavná zlúčenina bola pripravená v podstate ako je opísané vyššie pre kyselinu cis[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylovú] v Príklade 7, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 165 až 167 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot 1/5H_2O$:

C 68,53, H 7,08, N 4,21;

zistená: C 68,70, H 7,07, N 4,16.

8E. Metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát].

Hlavná zlúčenina pripravená v podstate ako je opísané vyššie pre metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát] v Príklade 8C, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 127,5 až 128 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_4 \cdot 3/8H_2O$:

C 68,60, H 7,41, N 4,00;

zistená: C 68,50, H 7,28, N 3,88.

8F. Kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová]

Hlavná zlúčenina pripravená v podstate ako je opísané vyššie pre kyselinu trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylovú] v Príklade 7, bola izolo-

vaná ako tuhá látka: b.t. 148 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{23}NO_4$: C 69,28, H 7,04, N 4,25;

zistená: C 68,97, H 7,03, N 4,25.

Príklad 9

Kyselina cis a trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová]

9A. 2-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)cyklohexyliden]-1,3-ditian

Táto zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie pre 2-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexyliden]-1,3-ditian v postupe B Príkladu 3, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 84 až 85 °C.

9B. Metyl cis a trans -[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát]

Tieto zlúčeniny pripravené v podstate, ako je opísané vyššie pre metyl cis a trans -[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát] v postupe B Príkladu 3, boli izolované ako oleje.

9C. Kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová].

Táto zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie pre kyselinu cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylovú] v Príklade 7, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t.134 až 135 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{21}F_2NO_4$: C 62,46, H 5,79, N 3,83;

zistená: C 62,15, H 5,83, N 3,88.

9D. Kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová].

Hlavná zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie pre kyselinu cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexan-1-karboxylovú] v Príklade 7, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 128 až 129 °C.

Príklad 10

Cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexan-1-karboxamid]

K roztoku metyl cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexan-1-karboxylátu] (0,22 g, 0,62 mmol) a formamidu (0,08 ml, 2,08 mmol) pri 100 °C v dimetylformamide (2 ml) pod argónovou atmosférou bol po častiach pridávaný vyše 20 minút metoxid sodný (25% roztok v metanole, 0,1 ml, 0,43 mmol). Po ďalšej 1,25 hodiny pri 100 °C bola zmes ochladená, vliata do izopropanolu, prefiltrovaná a filtrát bol odparený. Zvyšok bol rozpustený v etylacetáte, organická fáza bola 3x premytá vodou, bola vysušená (uhličitan draselný) a koncentrovaná pod zníženým tlakom. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 3 % metanol/metylénchloridom sa získala biela pena (0,06 g, 28 %).

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot 3/8H_2O$:

C 68,79, H 7,72, N 8,02;

zistená: C 68,86, H 7,49, N 7,93.

Príklad 11

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyano-1-(3-metyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)cyklohexan]

cis a trans-[4-(3,4-bisdifluormetoxifenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxamid]

Tieto zlúčeniny pripravené v podstate, ako je opísané vyššie pre cis[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexan-1-karboxamid] v Príklade 14 boli izolované ako tuhé látky (cis izomér: b.t. 109 až 110 °C) a ako olej (trans izomér).

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(3-metyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)cyklohexan]

Roztok cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxamidu (0,06 g, 0,17 mmol) v N,N-dimetylacetamid dimetyl acetale (0,5 ml) bol zohrievaný pri 110 °C 1 hodinu pod argónovou atmosférou, bol ochladený a rozpúšťadlo bolo odparené. Pridali sa Dioxan (0,35 ml), kyselina octová (0,35 ml), hydrochlorid hydroxylamínu (0,02)g, 0,29 mmol) a 10% vodný hydroxid sodný (0,09 ml, 0,26 mmol) a zmes bola zohrievaná pri 95 °C pod argónovou atmosférou 2,5 hodiny. Zmes bola ochladená, pridala sa voda, zmes bola 3x extrahovaná metylénchloridom, organický extrakt bol vysušený (uhličitan sodný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 3% metanol/metylénchloridom sa získala tuhá látka (0,03 g, 37%). Tento produkt bol zmiešaný s produktom (0,04 g) z podobnej reakčnej sekvencie a bol triturovaný s hexánom, aby vznikla tvrdá tuhá látka: b.t. 83 až 84 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{18}H_{17}F_4N_3O_3$: C 54,14, H 4,29, N 10,52;
zistená: C 54,11, H 4,35, N 10,13.

Príklad 12

Cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(2-metyl[1,3,4]-oxadiazol-5-yl)cyklohexan]

Cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karbohydrazid]

Roztok metyl cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylátu] (0,2 g, 0,53 mmol) a hydrazínhydrátu (0,28 ml, 9,0 mmol) v etanole (2,5 ml) bol 6 hodín zohrievaný v refluxe a potom bol pri laboratórnej teplote miešaný 16 hodín. Pridala sa voda, zmes bola 3x extrahovaná metylénchloridom, extrakt bol vysušený (uhličitan draselný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím so 4 % metanol / metylénchloridom, sa získala tuhá látka (0,12 g, 58%): b.t. 80 až 81 °C.

Cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-(2-acetyl-karbohydrazid)].

Roztok cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karbohydrazidu] (0,11 g, 0,29 mmol), trietylamínu (0,09 ml, 0,65 mmol) a acetanhydridu (0,05ml, 0,54 mmol) v etanole (7,5 ml) bol 1 hodinu zohrievaný v refluxe, bol ochladený a rozpúšťadlo bolo odparené. Pridala sa voda, zmes bola 3x extrahovaná metylénchloridom, extrakt bol vysušený (uhlíčitán draselný) a bol odparený, aby sa získala biela tuhá látka (0,11 g, 85%): b.t. 144 až 145 °C.

Cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(3-metyl[1,3,4]-oxadiazol-5-yl)cyklohexan]

Roztok cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-(2-acetyl-karbohydrazidu)] (0,1 g, 0,24 mmol) a oxychloridu fosforečného (0,25 ml, 2,68 mmol) v toluéne (3 ml) bol zohrievaný v refluxe pod argónovou atmosférou 1,5 hodiny. Zmes bola ochladená, pridala sa voda, zmes bola 3x extrahovaná 5 % metylénchloridom, organický extrakt bol vysušený (uhlíčitán draselný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím 1:2 hexány/etylacetát, sa získal olej.

Analýza prepoč. pre $C_{18}H_{17}F_4N_3O_3 \cdot 1.0 H_2O$:

C 51,80, H 4,59, N 10,07;

zistená: C 52,00, H 4,25, N 9,76.

Príklad 13

Cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(2-metyl[1,3,4]-tiadiazol-5-yl)cyklohexán]

Roztok cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-(2-ace-tyl-karbohydrazidu)] (0,1 g, 0,24 mmol) a Lawessonovho reagensu (0,13 g, 0,32 mmol) v toluéne (3 ml) bol zohrievaný v refluxe pod argónovou atmosférou 0,5 hodiny. Zmes bola ochladená, pridal sa nasýtený uhlíčitán sodný, zmes bola

3x extrahovaná 5 % metylénchloridom, organický extrakt bol vysušený (uhličitan draselný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím 1:1 hexány/etylacetát, sa získala tuhá látka: b.t. 66 až 67 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{18}H_{17}F_4N_3O_2S$: C 52,04, H 4,13, N 10,12;
zistená: C 51,67, H 4,06, N 9,92.

Príklad 14

Cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxy-1-tris(metyltio)metylcyklohexán]

N-butyllítium (1,9 M v hexanoch, 0,4 ml, 0,76 mmol) bol po kvapkách pridávaný vyše 5 minút do roztoku tris(metyltio)metánu (0,11 ml, 0,83 mmol) v suchom tetrahydrofurane (3 ml) pri -78 °C pod argónovou atmosférou. Po 15 minút bol po kvapkách vyše 10 minút pridávaný roztok 4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)cyklohexán (0,2 g, 0,67 mmol) v suchom tetrahydrofurane (3 ml). Po 0,5 hodiny sa pridal vodný chlorid amónny a zmes sa nechala zohriať na laboratórnu teplotu. Zmes bola 3x extrahovaná metylénchloridom, organický extrakt bol vysušený (uhličitan draselný) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 25% etylacetát/hexány, sa získala biela tuhá látka (0,25 g, 84%): b.t. 123 až 124 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{22}H_{31}NO_3S_3$: C 58,24, H 6,89, N 3,09;
zistená: C 58,57, H 6,81, N 2,92.

Príklad 15

Cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexán-1-karboxylát]

Chlorid ortuťnatý (0,23 g, 0,85 mmol) a oxid ortuťnatý (0,08 g, 0,37 mmol) boli pridané k roztoku cis [4-kyano-4-(3-cyklo-pentyloxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxy-1-tris(metyltio)metylcyklo-hexánu] (0,1 g, 0,22 mmol) v 12:1

metanol/voda (2 ml) pod argónovou atmosférou a zmes sa miešala 4 hodiny pri laboratórnej teplote. Zmes bola prefiltrovaná cez Celit, filtrát bol zriedený vodou a bol 3x extrahovaný metylénchloridom, organický extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 30% etylacetát/hexány, sa získala tuhá látka 0,47 g, 59%): b.t. 102 až 103 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1/2H_2O$: C 65,20, H 7,11, N 3,80;
zistená: C 65,31, H 6,83, N 3,54.

Príklad 16

Kyselina cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylová]

Hlavná zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie pre kyselinu cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxylovú v Príklade 5, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 168 až 169 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{23}NO_5 \cdot 1/4H_2O$: C 65,22, H 6,77, N 4,00;
zistená: C 64,94, H 6,62, N 3,80,

Príklad 17

Cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxamid]

Roztok kyseliny cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylovej (0,15 g, 0,42 mmol) a stopové množstvo kyanidu sodného v metanole (1,5 ml) uchovávané v tlakovej nádobe bol ochladený na -78 °C a bezvodý amoniak (2 ml) bol kondenzovaný do trubice. Trubica bola utesená, nechala sa zohriať na laboratórnu teplotu a reakčný produkt sa miešal 2 dni. Amoniak sa nechal odpariť a reakčný produkt sa rozdelil medzi vodu a metylénchlorid. Organický extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 3 % metanol / chloro-

form, sa získala tuhá látka (0,054 g, 38%): b.t. 144 až 145 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{24}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$:

C 65,41, H 7,08, N 8,03;

zistená: C 65,16, H 6,96, N 7,86.

Príklad 18

Metyl cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát]

Oxid strieborný (0,62 g, 2,7 mmol) bol pridaný k roztoku metyl cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylátu] (0,62 g, 1,7 mmol) a jodometánu (5 ml) v acetonitrile (5 ml) pod argónovou atmosférou a zmes bola v tme zohrievaná v refluxe 18 hodín. Zmes bola ochladená, sfiltrovaná cez Celit a filtrát bol odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 20% etylacetát / hexány, sa získala tuhá látka (0,55 g, 86%): b.t. 75 až 76 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{21}H_{27}NO_5$: C 67,54, H 7,29, N 3,75;

zistená: C 67,46, H 7,30, N 3,80.

Príklad 19

Kyselina cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylová]

Hlavná zlučenina pripravená v podstate ako je opísané vyššie pre kyselinu cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1-cyklohexan-1-karboxylovú] v Príklade 5, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 110 až 112 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_5$: C 66,84, H 7,01, N 3,90;

zistená: C 66,64, H 7,29, N 3,95.

Príklad 20

Cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid]

Roztok kyseliny cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxifyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylovej] (0,13 g, 0,36 mmol) a N-metylmorfolínu (0,05 ml, 0,45 mmol) v 1,2-dimetoxyetáne (2,5 ml) pri izbovej teplote pod argónovou atmosférou bol opracovaný izobutyl chloroformátom (0,05 ml, 0,39 mmol). Po 10 minútach sa pridal koncentrovaný hydroxid amónny (6 kvapiek) a zmes sa ďalšiu 0,5 hodiny miešala. Pridala sa voda, zmes bola 3x extrahovaná 5% metano/metylénchloridom, organický extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a rozpúšťadlo bolo odparené. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 3% metanol/chloroform, sa získala tuhá látka (0,13 g, 100%): b.t. 165 až 166 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 3/8H_2O$:

C 65,78, H 7,35, N 7,67;

zistená: C 65,65, H 7,23, N 7,47.

Príklad 21

Metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxifyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylát]

Trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxifyfenyl)-1-cyklohexan-1,1-diyl]oxiran]

K zmesi 80% hydridu sodného v minerálnom oleji (0,33 g, 11 mmol) a trimetylsulfóniumjodidu (1,69 g, 7,67 mmol) sa pri laboratórnej teplote pod argónovou atmosférou po kvapkách pridal dimetylsulfoxid (10 ml) a reakčná zmes bola miešaná 30 minút. Roztok 4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxifyfenyl)-cyklohexanonu (2,00 g, 6,68 mmol) v dimetylsulfoxide (5 ml) bol pridaný a miešanie pokračovalo 30 minút. Reakčná zmes bola rýchlo schladená nasýteným chloridom amónnym, bola rozdelená medzi etylacetát a vodu, bola vysušená (sulfát horečnatý) a rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu. Zvyšok bol purifikovaný flash chromatografiou, vymytý 1:3 etylacetát/hexány, aby sa získal bezfarebný olej (1,42 g, 68 %).

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{23}NO_3 \cdot H_2O$: C 68,86, H 7,30, N 4,23;

zistená: C 69,22, H 7,11, N 4,17.

Východzia látka bola tiež znovuzískaná (0,6 g, 30%).

Trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxymetyl-1-cyklohexanol]

Zmes trans-4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexán-1-metylénoxidu (1,31 g, 4,18 mmol) a hydroxidu draselného (0,14 g, 2,5 mmol) v 85:15 dimetylsulfoxid/voda (140 ml) pod argónovou atmosférou bola 1 hodinu zohrievaná pri 100 až 110 °C, bola ochladená, zriedená vodou a 3x extrahovaná etylacetátom. Organický extrakt bol 5x premytý vodou, vysušený (uhličitan horečnatý) a odparený. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím 3,5:96,5 metanol/dichlormetánom, sa získal trans izomér ako lepkavá biela tuhá látka. b.t. 38-42°C (0,96 g, 69%).

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{25}NO_4$: C 68,86, H 7,60, N 4,23;
zistená: C 68,96, H 7,62, N 4,03.

Trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxaldehyd]

K roztoku oxalylchloridu (0,28 ml, 3,21 mmol) v dichlormetáne (3,5 ml) pri -78 °C pod argónovou atmosférou bol po kvapkách pridaný roztok dimetylsulfoxidu (0,46 ml, 6,48 mmol) v dichlormetáne (3,5 ml), tak, aby vnútorná teplota neprekročila -60 °C. Po kvapkách sa pridal roztok trans-4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxymetyl-1-cyklohexanolu (0,89 g, 2,68 mmol) v dichlormetáne (7 ml) a miešanie pokračovalo 30 minút. Trietylamín (1,80 ml, 12,9 mmol) bol pridávaný vyše 10 minút, potom o 5 minút sa reakčná zmes nechala zohrievať na laboratórnu teplotu vyše 1 hod. Reakčná zmes bola rýchlo chladená vodou a bola extrahovaná s 3 dávkami dichlormetánu. Spojené organické vrstvy boli premyté 1% kyselinou chlorovodíkovou, 5% uhličitanom sodným a vodou, boli vysušené (sulfát horečnatý) a rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu, aby sa získal surový aldehyd (0,85 g, 97%).

Metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylát]

K roztoku trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxaldehydu (0,79 g, 2,4 mmol) v metanole (25 ml) bol pod argónovou atmosférou rýchlo pridaný roztok hydroxidu draselného (0,36 g, 6,43 mmol) v metanole (5 ml), s následným rozpustením jódu (0,80 g, 3,15 mmol) v metanole (5 ml). Po 15 minút bola reakcia okyslená 1N kyselinou chlorovodíkovou a reakčná zmes bola extrahovaná s 3 dávkami dichlormetánu. Spojené organické vrstvy boli premyté vodným bisulfitom sodným, až do straty zafarbenia, potom vodou, boli vysušené (sulfát horečnatý) a rozpúšťadlo bolo odstránené vo vákuu. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím s 35:65 etylacetát / hexány, sa získala biela tuhá látka (0,82 g, 94%): b.t. 148 až 149 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1H_2O$: C 66,01, H 7,06, N 3,84;
zistená: C 65,86, H 6,92, N 3,85.

Príklad 22

Kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylová]

Hlavná zlúčenina pripravená v podstate ako je opísané vyššie pre kyselinu 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan]-1-karboxylovú v Príklade 5, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 147 až 148 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{19}H_{23}NO_5$: C 66,07, H 6,71, N 4,06;
zistená: C 66,02, H 6,71, N 4,04.

Príklad 23

Metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát]

Hlavná zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané

vyššie metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát v Príklade 18, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 84 až 85 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{21}H_{27}NO_5$: C 67,54, H 7,29, N 3,75;

zistená: C 67,34, H 7,25, N 3,77.

Príklad 24

Kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylová]

Hlavná zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie pre kyselinu cis 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan]-1-karboxylovú v Príklade 5, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 158 až 159 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}NO_5 \cdot 1/4 H_2O$:

C 66,01, H 7,06, N 3,85;

zistená: C 65,98, H 6,91, N 3,75.

Príklad 25

Trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid]

Hlavná zlúčenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid] v Príklade 20 bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 168 až 169 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{26}N_2O_4 \cdot 1/8 H_2O$:

C 66,60, H 7,34, N 7,70;

zistená: C 66,60, H 7,30, N 7,74.

Príklad 26

Kyselina cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxamová]

Hlavná zlučenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid] v Príklade 20, ale s použitím hydroxylamínu miesto amoniaku, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 100 až 102 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{26}N_2O_4$: C 67,02, H 7,31, N 7,82;
zistená: C 66,75, H 7,58, N 7,42.

Príklad 27

Kyselina N-metyl- cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxamová]

Hlavná zlučenina, pripravená v podstate, ako je opísané vyššie pre cis [4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid] v Príklade 20, ale s použitím N-metylhydroxylamínu miesto amoniaku, bola izolovaná ako tuhá látka: b.t. 75 až 76 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{21}H_{28}N_2O_4 \cdot 1/4H_2O$:
C 66,95, H 7,54, N 7,35.

Príklad 28

Cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-N(2-kyanoetyl)karboxamid]

K roztoku kyseliny cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxylovej (0,55 g, 1,6 mmol), 1-hydroxybenzotriazolu (0,24 g, 1,76 mmol) a aminopropionitri-
lu (0,11 g, 1,6 mmol) v dichlormetáne (10 ml) pri 0 °C pod ar-
gónovou atmosférou bol pridaný hydrochlorid
1-(3-dietylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (0,34 g, 1,76 mmol)
a zmes sa nechala zahriať na laboratórnu teplotu. Po 6 hodín
bola zmes zriedená dichlormetánom, bola 2x premytá 10% vodným
uhličitanom draselným, 2x 10% kyselinou chlorovodíkovou a bola
vysušená (sulfát horečnatý). Rozpúšťadlo bolo odparené a zvy-
šok bol kryštalizovaný z hexany/etylacetát, aby sa získala tuhá

látka (0,54 g, 85%): b.t. 146 až 147 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{23}H_{29}N_3O_3$: C 69,85, H 7,39, N 10,62;
zistená: C 69,49, H 7,41, N 10,46.

Príklad 29

Cis-[1-(2-kyanoetyl)-5-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexyl]tetrazol]

K roztoku cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-cyklohexan-1-N(2-kyanoetyl)karboxamidu] (0,15 g, 0,37 mmol), trifenylfosfínu (0,19 g, 0,73 mmol) a trimetylsilylazidu (0,097 ml, 0,73 mmol) v suchom tetrahydrofurane (2 ml) bol pri laboratórnej teplote pod argónovou atmosférou po kvapkách pridaný dietylazokarboxylát (0,12 ml, 0,73 mmol) a zmes bola miešaná v tme 24 hodín. Pridal sa dusičnan ceričito-amónny (0,81 g, 1,48 mmol) vo vode (10 ml) pri 0 °C, zmes bola 3x extrahovaná dichlormetánom, extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a rozpúšťadlo bolo odparené. Purifikáciou flash chromatografiou, vymytím 2:1 etylacetát/hexány, s následnou rekryštalizáciou z hexány/etylacetát, sa získala biela tuhá látka (0,03 g, 19%): b.t. 149 až 150 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{23}H_{28}N_6O_2$: C 65,69, H 6,71, N 19,99;
zistená: C 65,45, H 6,72, N 19,91.

Príklad 30

Cis[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)-1-(5-tetrazolyl)cyklohexán]

Zmes cis-[1-(2-kyanoetyl)-5-[4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxifenyl)cyklohexyl]tetrazolu] (0,098 g, 0,23 mmol) a hydroxidu sodného (0,018 g, 0,46 mmol) v 10:1 tetrahydrofuran/voda (5 ml) pri laboratórnej teplote pod argónovou atmosférou bola miešaná cez noc. Zmes bola okyslená 3N kyselinou chlorovodíkovou, bola 3x extrahovaná etylacetátom, extrakt bol vysušený (sulfát horečnatý) a rozpúšťadlo bolo odparené. Purifikáciou

flash chromatografiou, vymytím 80:20,2 chloroform / metanol / voda, s následnou trituráciou s hexány/etylacetát, sa získala biela tuhá látka (0,038 g, 45%): b.t. 190 až 191 °C.

Analýza prepoč. pre $C_{20}H_{25}N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$:

C 63,81, H 6,96, N 18,60;

zistená: C 64,07, H 6,79, N 18,54.

Spôsoby liečenia

Z dôvodov použitia zlúčeniny vzorca (I) alebo jej farmaceuticky akceptovateľnej soli pri liečení ľudí a iných cicavcov, je táto vyrábaná v súlade so štandardnou farmaceutickou praxou ako farmaceutický prípravok. Zlúčeniny vzorca (I) alebo ich farmaceuticky prijateľné soli môžu byť použité pri výrobe liečiva na profylaktickú alebo terapeutickú liečbu akéhokoľvek chorobného stavu u človeka alebo iného cicavca, ktorý je sprostredkovaný inhibíciou PDE IV, ako ale nielen, astmy, alergických alebo zápalových ochorení. Zlúčeniny vzorca (I) sú podávané v množstve dostatočnom pre liečbu takéhoto ochorenia u ľudí a iných cicavcov.

Spôsob liečenia a monitorovania manifestujúcej imunitnej dysfunkcie u HIV infikovaného človeka alebo problémov súvisiacich s ochorením sprostredkovaným cytokínmi je uvedený v Hanna, WO 90/15534, December 27, 1990, Vo všeobecnosti, počiatočný liečebný režim možno okopírovať z toho, ktorý je známy ako účinný v interferencii s TNF aktivitou pre iné TNF sprostredkované chorobné stavy zlúčenín vzorca (I). Liečení jedinci budú pravidelne sledovaní na počet T buniek a pomery T4/T8 a /alebo na rozsah virémie, ako hladina reverznej transkriptázy alebo vírusové proteíny a/alebo progredovanie problémov súvisiacich ochorením sprostredkovaným monokínmi, ako sú kachexia alebo svalová degenerácia. Ak sa po normálnom liečebnom režime neprejaví žiadny účinok, potom je podávané množstvo agensu interferujúceho s aktivitou monokínov zvýšené, napríklad o 50% týždenne.

Farmaceutický prípravok podľa vynálezu bude obsahovať účinné, netoxické množstvo zlúčeniny vzorca (I) a farmaceutic-

ky prijateľného nosiča alebo rozpúšťadla. Zlúčeniny vzorca (I) sú podávané v bežných dávkových formách, pripravených zmiešaním zlúčeniny vzorca (I) v množstve dostatočnom pre vytvorenie TNF inhibičnej aktivity, resp. so štandardnými farmaceutickými nosičmi podľa bežných postupov. Tieto postupy zahrňujú miešanie, granuláciu a kompresiu alebo rozpúšťanie zložiek vhodných pre požadovaný prípravok.

Teda, ak sa použije tuhý nosič, prípravok môže byť tabletovaný, umiestnený do želatinovej kapsule vo forme prášku alebo peliet, alebo vo forme pastiliek alebo piluliek. Množstvo tuhého nosiča bude veľmi rôzne, ale výhodne to bude asi od 25 mg do 1 g. Keď sa použije tekutý nosič, prípravok bude vo forme sirupu, emulzie, mäkkej želatinovej kapsuly, sterilnej injektabilnej tekutiny, ako sú ampule alebo nevodné suspenzie.

Kde je prípravok vo forme kapsule, je vhodná akákoľvek enkapsulácia, napríklad použitie predtým uvedených nosičov v tvrdom želatinovom púzdre. Kde je prípravok vo forme mäkkej želatinovej kapsule, môže sa použiť akýkoľvek farmaceutický nosič, rutinne používaný pri príprave disperzií alebo suspenzií, napríklad živice, celulózy, silikáty alebo oleje a sú inkorporované do mäkkého želatinového púzdra. Sirupová forma bude vo všeobecnosti pozostávať zo suspenzie alebo roztoku zlúčeniny alebo soli v tekutom nosiči, napríklad etanol, glycerín, alebo voda s prichucovacím alebo farbiacim prostriedkom.

Denný dávkový režim pre perorálne podávanie je vhodný v množstve 0,001 mg/kg až 100 mg/kg, výhodne 0,01mg/kg až 40 mg/kg zlúčeniny vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli prepočítanej na voľnú bázu. Aktívna zložka môže byť podávaná 1 až 6x denne, čo je dostatočné na vykázanie aktivity. Pretože je možné podávať aktívnu zložku neriedenú, je výhodné prezentovať ju ako farmaceutický prípravok. Aktívna zložka môže v prípade lokálneho podávania zahrňovať 0,001 až 10% hmotn. napríklad od 1 do 2 % podľa hmotnosti prípravku, hoci môže zahrňovať až 10 % hmotn., ale vhodne nemá presiahnuť 5 % hmotn. a ešte vhodnejšie 0,1 až 1 % hmotn. prípravku.

Prípravky podľa vynálezu obsahujú aktívnu zložku spolu s jej 1 alebo viacerými akceptovateľnými nosičmi a ľubovoľne

s akoukoľvek ďalšou terapeutickou zložkou (zložkami). Nosič(e) musí(a) byť akceptovateľn(ý)é v zmysle kompatibility s ďalšími zložkami prípravku a bez škodlivého účinku voči recipientovi. Pre odborníkov je samozrejmé, že dávková forma a charakter farmaceuticky prijateľného nosiča alebo rozpúšťadla je určovaný množstvom aktívnej zložky, s ktorou majú byť zmiešané, podľa spôsobu aplikácie a iných dobre známych kritérií. V prípade, že sa tieto zlúčeniny podávajú v súlade s vynálezom, neočakávajú sa žiadne toxické účinky.

Príklad A

Inhibičny účinok zlúčenín vzorca (I) na produkciu TNF humánnymi monocytmi in vitro. Inhibičny účinok zlúčenín vzorca (I) na in vitro produkciu TNF humánnymi monocytmi môže byť stanovený podľa protokolu, ako je opísané v Badger et al., EPO publikovaná žiadosť 0 411754 A2, 6. februára 1991 a v Hanna, WO 90/15534, 27. decembra 1990,

Príklad B

Na stanovenie in vivo TNF aktivity boli pre zlúčeniny vzorca (I) použité 2 modely endotoxického šoku. Protokol použitý v týchto modeloch je opísaný v Badger et al., EPO publikovaná žiadosť 0 411 754 A2, 6. februára 1991 a v Hanna, WO 90/15534, 27. decembra 1990.

Doložené príklady demonštrovali pozitívnu odpoveď in vivo pri znížení sérových hladín TNF indukovaných injekčným podaním endotoxínu.

Príklad C

Izolácia PDE Izozým

Inhibičná aktivita fosfodiesterázy a výber zlúčenín vzorca (I) môže byť určený použitím batérie 5 PDE izozým. Tkanivá použité ako zdroje rôznych izozým sú nasledovné: 1) PDE

Ib, prasačia aorta; 2) PDE Ic, morčacie srdce; 3) PDE III, morčacie srdce; 4) PDE IV, ľudský monocyt; 5) PDE V (nazývaný tiež "Ia"), psia tracheolis. PDE Ia, Ib, Ic a III sú čiastočne purifikované za použitia štandardných chromatografických techník [Torphy a Cieslinski, Mol. Pharmacol., 37: 206-214, 1990]. PDE IV je purifikovaná po kinetickú homogenitu sekvenciálnym použitím aniónovej výmeny, s následným použitím chromatografie heparín-Sepharosa. [Torphy et al., J. Biol. Chem., 267: 1798-1804, 1992].

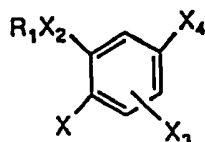
Aktivita fosfodiesterázy je stanovená , ako je opísané v protokole Torphyho a Cieslinskeho, Mol. Pharmacol., 37: 206-214, 1990. Boli demonštrované pozitívne IC_{50} v nanomoláre voči μM rozmedziu pre zlúčeniny pracovných príkladov tu opísaných pre vzorec (I).

Príklad D

Schopnosť vybraných PDE IV inhibítorov zvýšiť akumuláciu cAMP v intaktných tkanivách je stanovená za použitia U-937 buniek, nediferenciované U-937 bunky (približne 10^5 buniek/ reakčná trubica) boli inkubované s rôznymi koncentraciami (0,01 až 1000 μM) PDE inhibítorov za minút a $1\mu M$ prostaglandín E2 za ďalšie 4 minúty. Päť minút po začiatku reakcie boli bunky lyzované pridaním 17,5 % kyseliny chloristej, pH bolo neutralizované pridaním 1 M uhličitanu draselného a obsah cAMP bol stanovený pomocou RIA. Všeobecný protokol pre toto stanovenie je opísaný v Brooker et al., Rádioimunoanalýza cyklického AMP a Cyklického GMP., Adv. Cyclic Nucleotide Res., 10: 1-33, 1979. Zlúčeniny vzorca I podľa príkladov, ako sú tu opísané, ukázali pozitívne EC_{50} v μM rozmedzí vyššie uvedenej metódy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina vzorca I



(I)

kde:

R_1 je $(CR_4R_5)_n C(O)O(CR_4R_5)_m R_6$, $-(CR_4R_5)_n C(O)NR_4(CR_4(CR_4R_5)_m R_6$,
 $-(CR_4R_5)_n O(CR_4R_5)_m R_6$, alebo $(CR_4R_5)_r R_6$, kde alkylové časti
 môžu byť ľubovoľne substituované jedným alebo viacerými halo-
 génmi;

m je 0 až 2;

n je 1 až 4;

r je 1 až 6;

R_4 a R_5 sú nezávisle vybrané z vodíka alebo C_{1-2} alkylu;

R_6 je vodík, metyl, hydroxyl, aryl, aryl substituovaný halogé-
 nom, aryloxy C_{1-3} alkyl, aryloxy C_{1-3} alkyl substituovaný halo-
 génom, indanyl, indenyl, C_{7-11} polycykloalkyl, tetrahydrofura-
 nyl, furanyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, tetrahydrotienyl,
 tienyl, tetrahydrotiopyranyl, tiopyranyl, C_{3-6} cykloalkyl,
 alebo C_{4-6} cykloalkyl obsahujúci jednu alebo dve nenasýtené
 väzby, kde cykloalkylové a heterocyklické časti môžu byť ľubo-
 voľne substituované 1 až 3 metylovými skupinami alebo jednou
 etylovou skupinou;

za predpokladu, že:

a) ak R_6 je hydroxyl, potom m je 2; alebo

b) ak R_6 je hydroxyl, potom r je 2 až 6; alebo

ak R_6 je 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrotiopyranyl, 2-tetra-
 hydrofuranlyl, alebo 2-tetrahydrotienyl, potom m je 1 alebo 2;
 alebo

d) ak R_6 je 2-tetrahydropyranyl, 2-tetrahydrotiopyranyl, 2-
 tetrahydrofuranlyl, alebo 2-tetrahydrotienyl, potom r je 1 až 6;

e) ak n je 1 a m je 0, potom R_6 je iný ako
 H v $(CR_4R_5)_n(CR_4R_5)_m R_6$;

X je YR_2 , halogén, nitro, NR_4R_5 , alebo formylamín;

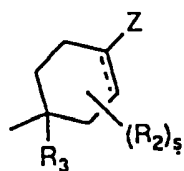
Y je O alebo $S(O)_m$;

m je 0, 1, alebo 2;

X_2 je O alebo NR_8 ;

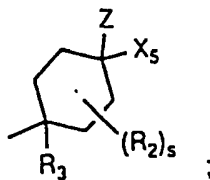
X_3 je vodík alebo X;

X_4 je



(a)

alebo



(b)

X_5 je H, R_9 , OR_8 , $C(O)R_8$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_8$ alebo NR_8R_8 ;

R_2 je nezávisle vybraný zo skupiny pozostávajúcej z $-CH_3$ a $-CH_2CH_3$ ľubovoľne substituovanej 1 alebo viacerými halogénmi; s je 0 až 4;

R_3 je vodík, halogén, C_{1-4} alkyl, $CH_2NHC(O)C(O)NH_2$, C_{1-4} alkyl substituovaný halogénom, $-CH=CR_8$, R_8 , cyklopropyl ľubovoľne substituovaný R_8 , CN, OR_8 , CH_2OR_8 , NR_8R_{10} , $CH_2NR_8R_{10}$, $C(Z')H$, $C(O)OR_8$, $C(O)NR_8R_{10}$, alebo $C\equiv CR_8$;

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

Z je $C(Y')R_{14}$, $C(O)OR_{14}$, $C(Y')NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{10})NR_{10}R_{14}$, CN, $C(NOR_8)R_{14}$, $C(O)NR_8NR_8C(O)R_8$, $C(O)NR_8NR_{10}R_{14}$, $C(NOR_{14})R_8$, $C(NR_8)NR_{10}R_{14}$, $C(NR_{14})NR_8R_8$, $C(NCN)NR_{10}R_{14}$, $C(NCN)SR_9$, (2-, 4- alebo 5- imidazolyl), (3-, 4- alebo 5- pyrazolyl), (4- alebo 5- triazolyl[1,2,3]), (3- alebo 5- triazolyl[1,2,4]), (5- tetrazolyl), (2-, 4- alebo 5- oxazolyl), (3-, 4- alebo 5- izoxazolyl), (3- alebo 5- oxadiazolyl[1,2,4]), (2- oxadiazolyl[1,3,4]), (2- tiadiazolyl[1,3,4]), (2-, 4-, alebo 5- tiazolyl), (2-, 4- alebo 5- oxazolidinyl), (2-, 4- alebo 5-tiazolidinyl), alebo (2-, 4-, alebo 5-imidazolidinyl); kde všetky heterocyklické kruhové systémy môžu byť ľubovoľne substituované jeden alebo viackrát R_{14} ;

bodkovaná čiara vo vzorci (a) predstavuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu;

Y' je O alebo S;

R_7 je $-(CR_4R_5)_qR_{12}$ alebo C_{1-6} alkyl, kde R_{12} C_{1-6} alkylová skupina je ľubovoľne substituovaná jeden alebo viackrát C_{1-2} alkylom ľubovoľne substituovaným jedným alebo tromi fluormi, -F, -Br, -Cl, -NO₂, -NR₁₀R₁₁, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -OR₈, -CN, -C(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)NR₁₀R₁₁, -OC(O)R₈, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)OR₉, -NR₁₀C(O)R₁₃, -C(NR₁₀)NR₁₀R₁₁, -C(NCN)NR₁₀R₁₁, -C(NCN)SR₉, -NR₁₀C(NCN)SR₉, -NR₁₀C(NCN)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)₂R₉, -S(O)_mR₉, -NR₁₀C(O)C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₀, tiazolyl, imidazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, alebo tetrazolyl;

q je 0, 1, alebo 2;

R_{12} je C_{3-7} cykloalkyl, (2-,3- alebo 4-pyridyl), pyrimidyl, pyrazolyl, (1- alebo 2-imidazolyl), tiazolyl, triazolyl, pyrrolyl, piperaziny, piperidiny, morfoliny, furanyl, (2- alebo 3-tienyl), (4- alebo 5-tiazolyl), chinoliny, naftyl, alebo fenyl;

R_8 je nezávisle vybraný z vodíka alebo R_9 ;

R_8 je R_8 alebo fluor;

R_9 je C_{1-4} alkyl ľubovoľne substituovaný jedným až tromi fluormi;

R_{10} je OR₈ alebo R_{11} ;

R_{11} je vodík, alebo C_{1-4} alkyl ľubovoľne substituovaný jedným až tromi fluormi; alebo ak R_{10} a R_{11} sú ako NR₁₀R₁₁, môžu spolu s dusíkom tvoriť 5 až 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci najmenej jeden ďalší heteroatóm vybraný z O/R/alebo S;

R_{13} je oxazolidiny, oxazolyl, tiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, imidazolidiny, izoxazolyl, oxadiazolyl, alebo tiadiazolyl, a každý z týchto heterocyklických kruhov je spojený cez atóm uhlíka a každý môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma C_{1-2} alkylovými skupinami;

R_{14} je vodík alebo R_7 ; alebo keď R_{10} a R_{14} sú ako NR₁₀R₁₄, môžu spolu s dusíkom tvoriť 5 až 7-členný kruh ľubovoľne obsahujúci najmenej jeden ďalší heteroatóm vybraný z O, N, alebo S;

za predpokladu, že:

f) ak R_{12} je N-pyrazolyl, N-imidazolyl, N-triazolyl, N-pyrrolyl, N-piperaziny, N-piperidiny, alebo N-morfolyl,

potom q nie je 1; alebo

g) ak X_2R_1 je OCF_2H alebo OCF_3 , X je F , OCF_2H alebo OCF_3 , X_3 je H , s je nula, X_5 je H , Z je $C(O)OR_{14}$ a R_{14} je C_{1-7} nesubstituovaný alkyl, potom R_3 je iný ako H ; alebo farmaceuticky akceptovateľných soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je:

metyl 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohex-en-1-karboxylát];

kyselina 4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohex-en-1-karboxylová];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

metyl cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

cis -[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát]; tris(hydroxymetyl)amónium metanid;

kyselina cis- [4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyanocyklohexan-1-karboxylová];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylová];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylová];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)
cyklohexan-1-karboxylát];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluormetoxy-
fenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-difluor-
metoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-
difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-
difluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxylová];

cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-
karboxamid];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxamid];

trans-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karboxamid];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)cyklohexan-1-karbohydrazid];

cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexan-1-
(2-acetylkarbohydrazid)];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(3-metyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl)cyklohexan];

cis-[4-(3,4-bisdifluormetoxyfenyl)-4-kyano-1-(2-metyl[1,3,4]oxadiazol-5-yl)cyklohexan];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxy-1-tris(metyltio)metylcyklohexán];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylová];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxamid];

metyl cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylová];

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid];

trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxaldehyd];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-hydroxycyklohexan-1-karboxylová];

metyl trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylát];

kyselina trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxylová];

trans-[4-kyano-4-(3-cyklopropylmetoxy-4-metoxyfenyl)-1-metoxycyklohexan-1-karboxamid];

kyselina cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxamová];

kyselina N-metyl-cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-karboxamová];

cis [4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-cyklohexan-1-N(2-kyanoetyl)karboxamid];

cis-[1-(2-kyanoetyl)-5-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)cyklohexyl)tetrazol];a

cis-[4-kyano-4-(3-cyklopentyloxy-4-metoxyfenyl)-1-(tetrazol-5-yl)cyklohexán].

3. Farmaceutický prípravok v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu vzorca (I) podľa nároku 1 a farmaceuticky prijateľné pomocné látky.

4. Spôsob liečby alergického alebo zápalového stavu, zahrňujúci podávanie efektívneho množstva zlúčeniny vzorca (I) podľa nároku 1, samostatne alebo v kombinácii s farmaceuticky akceptovateľnou pomocnou látkou, subjektu vyžadujúcemu takúto liečbu.