



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 36 928 T2** 2007.11.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 524 268 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 36 928.9**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 078 092.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **12.02.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.04.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **17.01.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.11.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 303/46** (2006.01)

**C07D 303/34** (2006.01)

**C07C 253/30** (2006.01)

**A61K 31/275** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**37608 P**      **12.02.1997**      **US**

(73) Patentinhaber:

**Smithkline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US**

(74) Vertreter:

**HOFFMANN & EITLÉ, 81925 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,  
LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Allen, Andrew, Exton, PA 19341, US; Diederich,  
Ann Marie, Downingtown, PA 19335, US; Liu, Li,  
Collegeville, PA 19426, US; Mendelson, Wilford,  
King of Prussia, PA 19406, US**

(54) Bezeichnung: **Verbindungen und Verfahren zur Herstellung substituierter 4-Phenyl-4-cyanocyclohexansäuren**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Umfang der Erfindung

**[0001]** Diese Erfindung umfaßt einen Syntheseweg zur Herstellung von 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexansäure. Diese Säure ist selektiv zur Inhibierung des katalytischen Zentrums im als IV bezeichneten Phosphodiesterase-Isoenzym (nachfolgend PDE IV) und ist als solche nützlich zur Behandlung einer Anzahl von Krankheiten, die durch Beeinflussen des PDE IV-Enzyms und seiner Subtypen moderiert werden können.

## Gebiet der Erfindung

**[0002]** Bronchialasthma ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, die durch eine reversible Verengung der Atemwege und Hyperreaktivität des Respirationstrakts gegen äußere Reize gekennzeichnet ist.

**[0003]** Die Identifizierung neuer Therapeutika für Asthma wird durch die Tatsache erschwert, daß multiple Mediatoren für die Entwicklung der Krankheit verantwortlich sind. Daher erscheint es unwahrscheinlich, daß die Eliminierung der Wirkungen eines einzelnen Mediators eine substantielle Wirkung auf alle drei Komponenten von chronischem Asthma haben werden. Eine Alternative für den "Mediatoransatz" ist die Regulierung der Aktivität der Zellen, die für die Pathophysiologie der Krankheit verantwortlich sind.

**[0004]** Ein solcher Weg besteht in der Erhöhung der Spiegel von cAMP (cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat). Es wurde gezeigt, daß cyclisches AMP ein zweiter Messenger ist, der die biologischen Reaktionen auf einen großen Bereich von Hormonen, Neurotransmittern und Wirkstoffen vermittelt [Krebs, Endocrinology Proceedings of the 4th International Congress Excerpta Medica, 17-29, 1973]. Wenn die geeigneten Agonisten an spezifische Zelloberflächenrezeptoren binden, wird Adenylatcyclase aktiviert, die  $Mg^{2+}$ -ATP zu cAMP mit erhöhter Geschwindigkeit umwandelt.

**[0005]** Cyclisches AMP moduliert die Aktivität der meisten, falls nicht aller Zellen, die zur Pathophysiologie von extrinsischem (allergischem) Asthma beitragen. Als solche würde eine Erhöhung von cAMP vorteilhafte Wirkungen erzeugen, die die folgenden einschließen: 1) Relaxation der glatten Muskulatur der Atemwege, 2) Inhibierung von Mastzellmediatorfreisetzung, 3) Suppression von Neutrophildegrenulation, 4) Inhibierung von Basophildegrenulation und 5) Inhibierung von Monozyten- und Makrophagenaktivierung. Daher sollten Verbindungen, die Adenylatcyclase aktivieren oder Phosphodiesterase inhibieren, wirksam in der Unterdrückung der unangemessenen Aktivierung der glatten Muskulatur der Atemwege und einer großen Vielzahl von inflammatorischen Zellen sein. Der prinzipielle zelluläre Mechanismus zur Inaktivierung von cAMP ist die Hydrolyse der 3'-Phosphodiesterbindung durch eines oder mehrere einer Familie von Isozymen, die als cyclische Nukleotidphosphodiesterasen (PDEs) bezeichnet werden.

**[0006]** Es wurde jetzt gezeigt, daß ein besonderes cyclisches Nukleotid-Phosphodiesterase-(PDE)-Isozym, PDE IV, verantwortlich für den cAMP-Abbau in der glatten Muskulatur der Atemwege und inflammatorischen Zellen ist [Torphy, "Phosphodiesterase Isozymes: Potential Targets for Novel Antiasthmatic Agents", New Drugs für Asthma, Barnes, Hrsg., IBC Technical Services Ltd., 1989]. Forschung weist darauf hin, daß die Inhibierung dieses Enzyms nicht nur eine Relaxation der glatten Muskulatur der Atemwege erzeugt, sondern auch die Degrenulation von Mastzellen, Basophilen und Neutrophilen unterdrückt, neben einer Inhibierung der Aktivierung von Monozyten und Neutrophilen. Außerdem werden die vorteilhaften Wirkungen von PDE IV-Inhibitoren deutlich potenziert, wenn Adenylatcyclase-Aktivität von Zielzellen durch geeignete Hormone oder Autokoide erhöht wird, wie es der Fall in vivo sein würde. Somit würden PDE IV-Inhibitoren wirksam in der asthmatischen Lunge sein, in der die Spiegel von Prostaglandin  $E_2$  und Prostacyclin (Aktivatoren von Adenylatcyclase) erhöht sind. Solche Verbindungen würden einen besonderen Ansatz hin zur Pharmakotherapie von Bronchialasthma bieten und signifikante therapeutische Vorteile gegenüber derzeit auf dem Markt befindlichen Mitteln besitzen.

**[0007]** Das Verfahren und die Zwischenstufen dieser Erfindung liefern ein Mittel zur Herstellung bestimmter 4-substituierter 4-(3,4-disubstituierter Phenyl)cyclohexansäuren, die nützlich zur Behandlung von Asthma und anderen Krankheiten sind, die durch Beeinflussen des PDE IV-Enzyms und seiner Subtypen moderiert werden können. Die Endprodukte von besonderem Interesse werden vollständig in US-PS 5,552,438 beschrieben, erteilt am 3. September 1996. Die darin offenbarten Informationen und Darstellungen, soweit diese Informationen und Darstellungen für das Verständnis dieser Erfindung und ihrer Durchführung notwendig sind, werden hier insgesamt durch Verweis eingeführt.

**[0008]** US-PSen 5,552,438, 5,602,173 und 5,602,157 offenbaren bestimmte Inhibitoren oder Mediatoren der enzymatischen oder katalytischen Aktivität von Phosphodiesterase IV.

#### Zusammenfassung der Erfindung

**[0009]** Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Anreicherung der cis-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexancarbonsäure-Form aus einer Mischung der cis- und trans-Isomere der Säure, wobei das Verfahren das Kristallisieren des cis-Isomers, das im wesentlichen frei vom trans-Isomer ist, aus einer Hexan/Ethylacetat-Lösung der cis- und trans-Isomere umfaßt.

**[0010]** In einer Ausführungsform der Erfindung wird die cis/trans-Mischung in Ethylacetat und Hexanen gelöst.

**[0011]** In einer anderen Ausführungsform wird die cis/trans-Mischung in Ethylacetat gelöst und dann mit Hexanen versetzt.

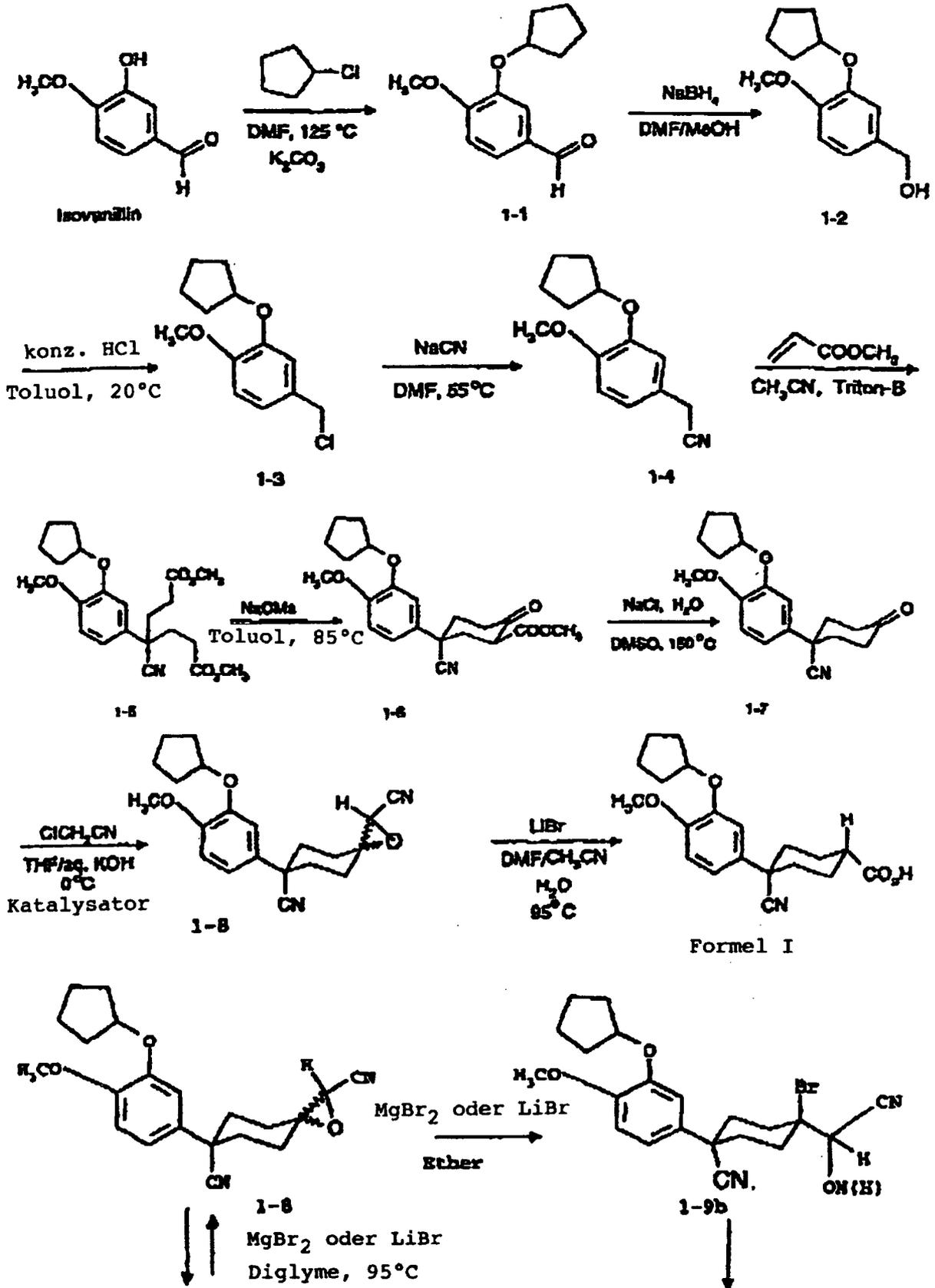
**[0012]** In einer weiteren Ausführungsform wird die Ethylacetat-Lösung der cis/trans-Isomere zum Rückfluß erwärmt, abgekühlt und dann mit Hexanen versetzt, worauf die Kristallisation durchgeführt wird.

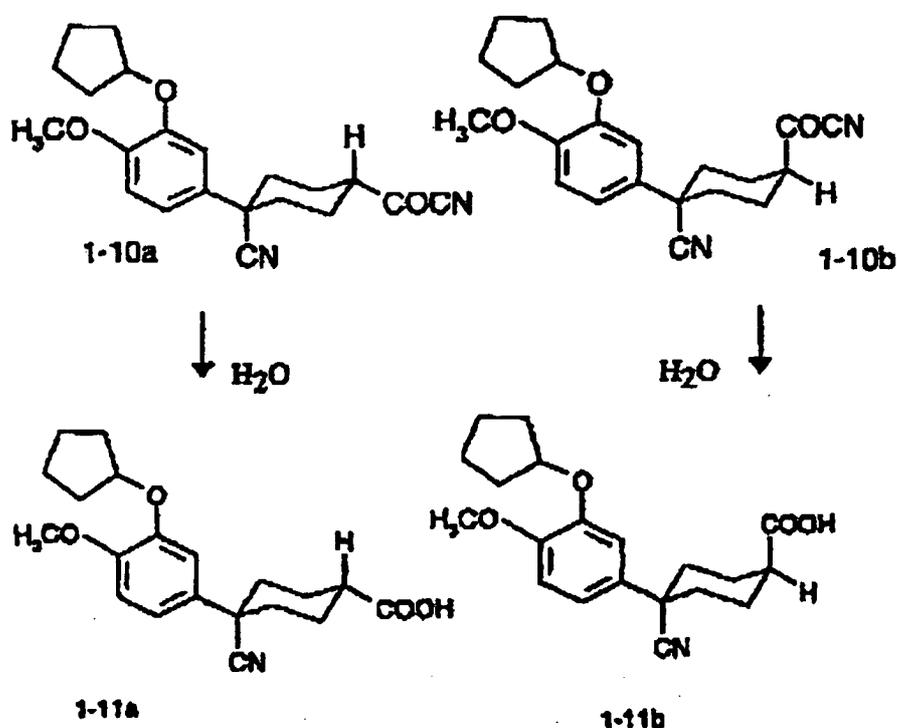
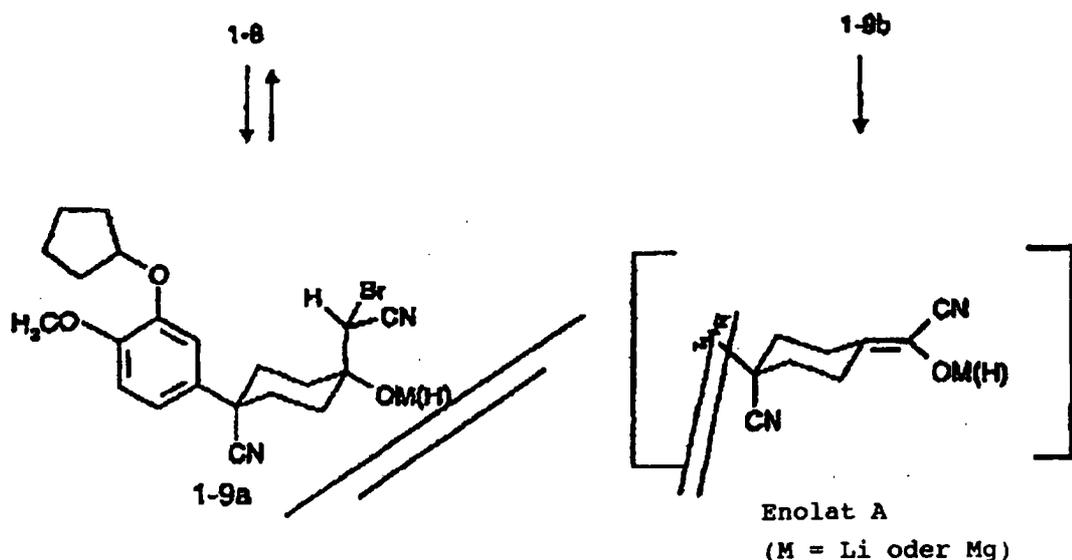
#### Spezifische Ausführungsformen der Erfindung

**[0013]** Die Verbindung, die durch dieses Verfahren hergestellt wird, ist ein PDE IV-Inhibitor. Sie ist nützlich zur Behandlung einer Anzahl von Krankheiten wie in US-PS 5,552,438 beschrieben, erteilt am 3. September 1996.

**[0014]** Ein repräsentatives Schema dieses Verfahrens wird im Schema I dargestellt. Diese graphische Darstellung verwendet spezifische Beispiele zur Veranschaulichung der in dieser Erfindung verwendeten allgemeinen Methodik.

Schema 1





**[0015]** Bezugnehmend auf Schema I ist Isovanillin, 3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd, ein leicht verfügbares Ausgangsmaterial. Es kann mit einer R<sub>1</sub>X-Einheit (X = Cl, Br und I) wie durch Cyclopentylchlorid dargestellt alkyliert werden. Das Reaktionsgefäß wird zuerst mit einem Inertgas, z.B. Stickstoff, gespült. Ein polares Lösungsmittel wie DMF wird dann in das Gefäß gegeben, dann das Isovanillin, dann das R<sub>1</sub>X-Addukt und etwas Base. Ca. 2 Äquivalente des R<sub>1</sub>X-Addukts gegenüber dem Isovanillin werden verwendet. In gleicher Weise werden ca. 2 Äquivalente Base verwendet, erneut relativ zum Isovanillin. Die Base kann jede anorganische Base oder ein Carbonat sein. Hier wird sie durch Kaliumcarbonat veranschaulicht. Der Gefäßinhalt wird auf ca. 125°C für ca. 90 bis 120 Minuten erwärmt, wobei während dieser Zeit die Reaktion vollständig abgelaufen sein wird. Der Gefäßinhalt wird auf Umgebungstemperatur abgekühlt, zur Entfernung der anorganischen Salze filtriert und mit einem Alkohol wie Methanol gewaschen. Dieses Filtrat enthält den Aldehyd, mit 1-1 markiert.

**[0016]** Der Aldehyd wird zum Alkohol unter Verwendung eines anorganischen Reduktionsmittels reduziert. Um dies durchzuführen, wird das Filtrat aus der vorhergehenden Reaktion mit Natriumborhydrid behandelt und liefert nach der Aufarbeitung den gewünschten Alkohol 1-2 in 97%iger Gesamtausbeute aus Isovanillin. Dies wird durch Abkühlen des Filtrats auf ca. 0°C erreicht, worauf ein Reduktionsmittel, hier Natriumborhydrid, hin-

zugegeben wird. Ca. 0,25 bis 0,5 Äquivalente dieses Reduktionsmittels werden verwendet. Die Temperatur wird während der Zugabe des Reduktionsmittels bei ca. 0°C und für ca. 30 bis 40 Minuten danach gehalten. Dann läßt man die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen, worauf etwa 1/2 Äquivalente HCl zum Reaktionsgefäß gegeben werden. Der Alkohol wird dann in ein organisches Lösungsmittel extrahiert, veranschaulicht durch Toluol, und mit verdünntem Natriumbicarbonat gewaschen.

**[0017]** Die obere organische Schicht, die den Alkohol enthält, wird dann mit überschüssiger konzentrierter Salzsäure bei Umgebungstemperatur behandelt, um nach Aufarbeitung das gewünschte Benzylchlorid 1-3 zu liefern. Das Chlorid wird als G/G-Lösung in einem Amid-Lösungsmittel, veranschaulicht durch DMF, isoliert und mit einem ca. 50%igen molaren Überschuß von Natriumcyanid bei einer schwach erhöhten Temperatur, hier als 55°C veranschaulicht, behandelt. Dies liefert das gewünschte Nitril 1-4. Das Nitril wird als G/G-Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel wie wasserfreiem Acetonitril isoliert und direkt im nächsten Schritt verwendet.

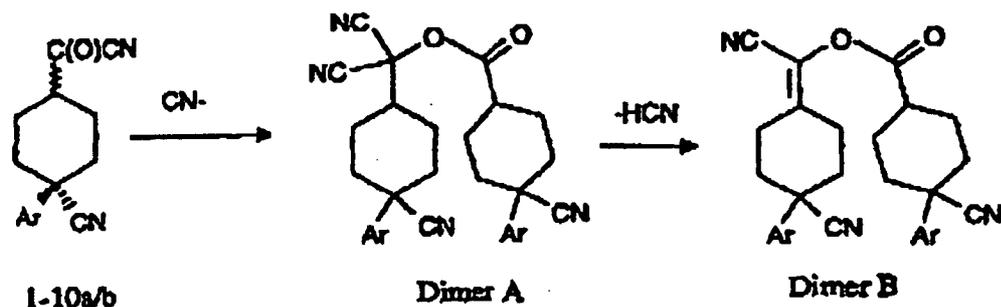
**[0018]** Die Nitrillösung wird mit Methylacrylat versetzt. Sie wird auf ca. -10°C abgekühlt und langsam mit einer katalytischen Menge Triton-B im gleichen Lösungsmittel behandelt, wie es zur Auflösung des Nitrils verwendet wurde. Das Methylacrylat wird in einem 3- bis 4-fachen Überschuß hinzugegeben. Die Reaktion ist innerhalb von 30 bis 45 Minuten nach der Acrylatzugabe beendet, worauf das Pimelat-Produkt 1-5 als G/G-Lösung in Toluol isoliert und mit ca. 2 Äquivalenten Natriummethoxid bei ca. 75°C behandelt wird, um das  $\beta$ -Ketoester-Produkt 1-6 zu ergeben. Die Reaktionslösung wird abgekühlt und mit Mineralsäure wie 6N Salzsäure auf pH 7 neutralisiert. Die Lösung wird mit Dimethylsulfoxid, Natriumchlorid und Wasser versetzt und erwärmt, zum Beispiel auf 150°C, um die Decarboxylierung zu bewirken, um 1-7 zu ergeben. Das Keton 1-7 wird aus dem Lösungsmittelsystem als cremefarbener Feststoff isoliert.

**[0019]** Das Dicarbonitril 1-8 wird aus dem Keton durch Behandeln des Ketons mit Chloracetonitril in Gegenwart einer anorganischen Base und einer katalytischen Menge von Benzyltriethylammoniumchlorid (BTEAC) hergestellt. Das Keton wird in eine Mischung aus starker Base (wäßriges Kaliumhydroxid) und einem wasser-mischbaren Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran gegeben. Ein geringer Überschuß von Chloracetonitril wird bei reduzierter Temperatur hinzugegeben, ca. 0°C oder in der Nähe. Die Reaktion wird auf etwa dieser Temperatur für die Dauer der Reaktion gehalten, gewöhnlich ca. 1 Stunde. Das Produkt wird isoliert und ist gewöhnlich kristallin.

**[0020]** Das Dicarbonitril wird zur Cyclohexancarbonsäure unter Verwendung eines Lewis-Säure-Katalysators umgewandelt; Wasser ist auch erforderlich, um die Reaktion zur Säure anzutreiben. Ohne Wasser können die Zwischenstufen 1-10a und 1-10b dimerisieren. Diese Reaktion wird durch Füllen eines Gefäßes mit Lösungsmitteln, in diesem Fall exemplarisch dargestellt durch DMF, Acetonitril und Wasser, und der Lewis-Säure (ca. 1,5 Äquivalente), veranschaulicht durch LiBr, Spülen des Gefäßes mit einem Inertgas, Zugeben des Dicarbonitrils IIa oder IIb oder einer Mischung aus IIa und IIb und Erwärmen des Gefäßes und seines Inhalts auf ca. 100°C für einige Stunden, wobei 8 Stunden ein Beispiel sind, durchgeführt. Die Säure wird durch herkömmliche Mittel isoliert.

**[0021]** Es sollte festgestellt werden, daß diese Reaktion, d.h. die Umwandlung des Epoxids zur Säure, mehrere Zwischenstufen involviert, die nicht isoliert werden müssen. Es wurde festgestellt, daß die Behandlung des Epoxids mit LiBr die Zwischenstufen 1-9a und 1-9b liefert. Zwischenstufe 1-9a wird gebildet, wenn LiBr in das Reaktionsgefäß gegeben wird. Aber die Zwischenstufe 1-9a wandelt sich zurück zum Epoxid unter den angegebenen Reaktionsbedingungen um. Die Zwischenstufe 1-9b wird auch gebildet, aber reagiert scheinbar schnell unter Bildung von Zwischenstufen wie dem Enolat A, 1-10a und 1-10b etc., was zum Produkt führt. So scheint es, daß 1-9a und 1-9b gebildet werden, aber daß sich 1-9a zurück zum Epoxid umwandelt, das letztlich 1-9b bildet, das dann zu anderen Zwischenstufen auf dem Weg zur Bildung der Säuren 1-11a und 1-11b umgewandelt wird. Daneben bedeutet die Bezeichnung "OM(H)" in 1-9a und 1-9b das Metallsalz des Alkohols oder den Alkohol als solchen, abhängig von den Reaktionsbedingungen. Es wird angenommen, daß sich die Zwischenstufe 1-9b zu den Acylnitrilen der Formeln 1-10a und 1-10b über die in eckigen Klammern vorgeschlagenen Zwischenstufe umwandelt. Die Existenz der vorgeschlagene Zwischenstufe in eckigen Klammern (Enolat) wurde nicht vollständig bestätigt. Und obwohl die Acylnitrile 1-10a und 1-10b nicht direkt beobachtet wurden, existiert ein indirekter Nachweis für diese Verbindungen aufgrund der Tatsache, daß das Bis-Kondensationsprodukt, Dimer B, isoliert wurde und analog zu angegebenen Verbindungen ist, in denen ein ähnliches Bis-Kondensat das Produkt eines Acylnitrils ist.

Schema 2

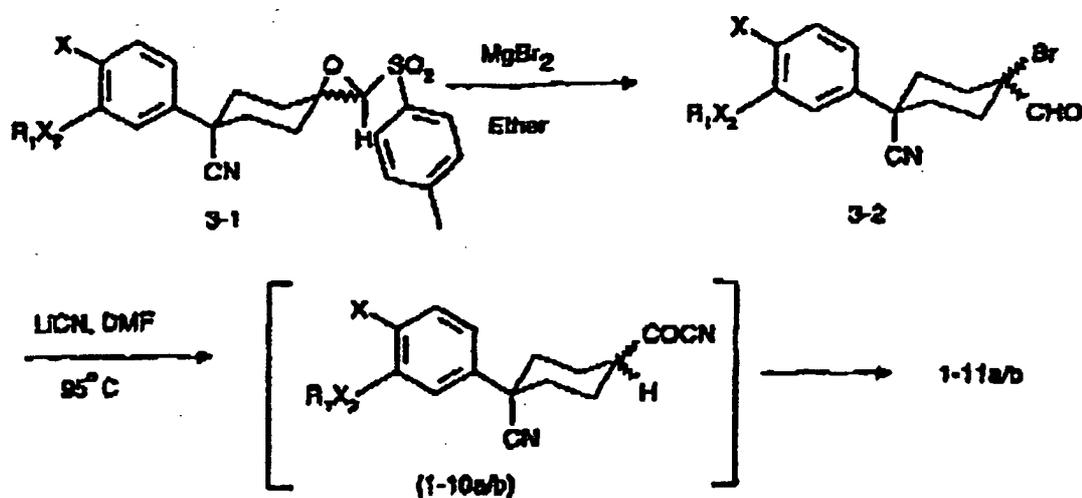


[0022] Dimere wie das Dimer A sind dafür bekannt, sich aus ähnlichen Verbindungen wie Acylnitrilen 1-10a/b in Gegenwart von HCN zu bilden (J. Thesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew. Chem.* 1956, 68, 425; und S. Hunig, R. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 36).

[0023] Und zusätzlich wurden authentische Proben der Zwischenstufen 1-10a und 1-10b hergestellt, und es wurde festgestellt, daß sie sich bei Kontakt mit Wasser zu den Säuren 1-11a und 1-11b umwandeln. Das äquatoriale Isomer 1-10a wandelte sich zur Säure in einem äquatorialen/axialen Verhältnis von ca. 98:2 um, während das axiale Isomer 1-10a vorherrschend zum äquatorialen Isomer 1-11a isomerisierte (77:23). Es wird angenommen, daß sich das axiale Acylnitril zum äquatorialen Acylnitril über die vorgeschlagene Enolat-Zwischenstufe in eckigen Klammern umwandelt.

[0024] Das zweite, nachfolgende Reaktionsschema veranschaulicht die Herstellung der Säuren der Formel (I) aus dem Bromaldehyd der Formel (IV).

Schema 3



[0025] Die folgenden Beispiele werden zur Veranschaulichung der Einzelheiten der Erfindung bereitgestellt, nicht zu ihrer Beschränkung. Was den Erfindern vorbehalten ist, ist in den hier angehängten Ansprüchen dargestellt.

#### Spezifische Beispiele

##### Referenzbeispiel 1

#### Herstellung von 3-Cyclopentyl-4-methoxybenzaldehyd

[0026] Ein 12 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Rückflußkondensator ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit Dimethylformamid (2,4 l), Isovanillin (350 g, 2,3 mol, 1 Äquivalent), Cyclopentylchlorid (481 g, 4,6 mol, 2,0 Äquivalente) und Kaliumcarbonat (634 g, 4,6 mol, 2,0 Äquivalente) gefüllt. Die kräftig gerührte Suspension wurde für 2 Stunden auf 125°C oder bis zum Verschwinden des Isovanillins erhitzt. Die Reaktion wur-

de auf 20-30°C abgekühlt und zur Entfernung der anorganischen Salze filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Methanol (1,0 l) gespült.

**[0027]** Das klare hellbraune Filtrat (DMF und Methanol), das das Produkt 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd enthielt, wurde direkt im nächsten Schritt verwendet (100 % Lösungsausbeute).

#### Referenzbeispiel 2

##### Herstellung von 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzylalkohol

**[0028]** Ein 12 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Rückflußkondensator ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit Dimethylformamid (2,4 l), Methanol (1,0 l) und 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd (506 g, 2,3 mol, 1 Äquivalent) gefüllt. Der Inhalt des Kolbens wurde auf 0 bis 5°C abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von Natriumborhydrid (32,2 g, 0,85 mol, 0,37 Äquivalente). Die Reaktion wurde für 30 Minuten auf 0 bis 5°C gehalten und für weitere 2 Stunden oder bis zum Verschwinden des Aldehyds auf 20 bis 25°C erwärmt. Eine Lösung von 6N Salzsäure (195 ml, 1,17 mol, 0,51 Äquivalente) wurde während 20 Minuten hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck aufkonzentriert und auf 20-25°C abgekühlt.

**[0029]** Der Kolben wurde mit entionisiertem Wasser (1,9 l) und Toluol (1,9 l) gefüllt. Die Schichten wurden getrennt, die organische Schicht wurde isoliert und 2-mal mit entionisiertem Wasser (2 × 800 ml) gewaschen. Das Produkt, 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzylalkohol, wurde als Lösung in Toluol aufgefangen (97 % Lösungsausbeute) und direkt im nächsten Schritt verwendet.

#### Referenzbeispiel 3

##### Herstellung von 4-Chlormethyl-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol

**[0030]** Ein 12 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Rückflußkondensator ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit 3-Cyclopentyloxy-4-methoxybenzylalkohol (495 g, 2,2 mol, 1 Äquivalent) in einer Lösung von Toluol gefüllt. Zur kräftig gerührten Reaktion bei 22°C wurde konzentrierte Salzsäure (600 g, 2,75 Äquivalente) gegeben. Die Reaktion wurde für 30 Minuten auf 20 bis 25°C gehalten. Die obere organische Schicht wurde isoliert und die untere saure Schicht verworfen. Die obere organische Schicht wurde mit einer Lösung aus 10 % Natriumbicarbonat (550 g, 0,65 mol, 0,36 Äquivalente) und t-Butylmethylether (814 g) versetzt. Der Inhalt des Kolbens wurde kräftig gerührt und absetzen gelassen. Das Produkt 4-Chlormethyl-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol, wurde als Lösung in Toluol und t-Butylmethylether (96,8 % Lösungsausbeute) isoliert. Dies wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

#### Referenzbeispiel 4

##### Herstellung von 4-Cyanomethyl-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol

**[0031]** Ein 12 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer und einer Destillationsvorrichtung ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit 4-Chlormethyl-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol (519 g, 2,15 mol, 1,0 Äquivalente) in einer Lösung aus Toluol und t-Butylmethylether gefüllt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck zu einem Rückstand eingeengt. Zum 12 l-Kolben wurden DMF (1,44 kg) und Natriumcyanid (142 g, 2,9 mol, 1,35 Äquivalente) gegeben. Die Reaktion wurde für 6 Stunden oder bis zur offensichtlichen Vollendung durch das Verschwinden des Benzylchlorids auf 55°C erwärmt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck zu einem Rückstand eingeengt. In den Kolben wurden t-Butylmethylether (2,30 kg) und entionisiertes Wasser (800 ml) gegeben. Der Inhalt des Kolbens wurde kräftig gerührt und absetzen gelassen. Die obere organische Schicht wurde isoliert, dreimal mit entionisiertem Wasser (3 × 800 ml) gewaschen und unter Atmosphärendruck zu einem Rückstand eingeengt. In den Kolben wurde Acetonitril (1,26 kg) gegeben, und die Destillation wurde fortgesetzt, bis weitere 400 ml Lösungsmittel aufgefangen waren. Das Produkt, 4-Cyanomethyl-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol, wurde als Lösung in Acetonitril isoliert (92,2 % Ausbeute). Dies wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

## Referenzbeispiel 5

## Herstellung von Dimethyl-4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pimelat

**[0032]** Ein 12 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Rückflußkondensator ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit einer Lösung aus 4-Cyanomethyl-2-cyclopentyloxy-1-methoxybenzol (460 g, 1,99 mol, 1,0 Äquivalente) in Acetonitril und Methylacrylat (520 g, 6,0 mol, 3,0 Äquivalente) gefüllt. Der Kolbeninhalt wurde auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Ein Druckausgleich-Tropftrichter wurde mit Acetonitril (1,1 l) und Benzyltrimethylammoniumhydroxid (eine 40 Gew.%ige Lösung in Methanol, 25 g, 0,06 mol, 0,03 Äquivalente) gefüllt. Der Inhalt des Tropftrichters wurde in den Kolben gegeben. Eine exotherme Reaktion wurde beobachtet, und nach Rühren für 30 Minuten wurde der Inhalt des Kolbens auf  $20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Die Reaktion wurde unter reduziertem Druck zu einem Rückstand aufkonzentriert. Zum Rückstand wurde Toluol (2,6 l) gegeben. Diese Lösung von Dimethyl-4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pimelat (90 % Lösungsausbeute) wurde direkt im nächsten Schritt verwendet.

## Referenzbeispiel 6

## Herstellung von 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-on

**[0033]** Ein 12 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Rückflußkondensator ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit einer Lösung aus Dimethyl-4-cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)pimelat (720 g, 1,78 mol, 1 Äquivalent) in Toluol und Natriummethoxid (25 Gew.%ig in Methanol, 545 g, 2,67 mol, 1,5 Äquivalente) gefüllt. Die Reaktion wurde für 2 Stunden oder bis zur offensichtlichen Vollständigkeit durch das Verschwinden des Pimelats auf  $70$  bis  $75^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Die Reaktion wurde auf  $25^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung aus 6N Salzsäure wurde hinzugegeben, um den pH auf 6,8-7,2 einzustellen. Die Reaktion wurde unter Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentriert. Der Kolben wurde mit Dimethylsulfoxid (3,3 l), entionisiertem Wasser (250 ml) und Natriumchlorid (250 g) gefüllt.

**[0034]** Der Kolbeninhalt wurde auf  $145$ - $155^{\circ}\text{C}$  erwärmt und auf dieser Temperatur für 2 Stunden gehalten. Die Reaktion wurde abgekühlt und unter Vakuum zu einem Rückstand aufkonzentriert. Zum Rückstand wurden Wasser (1,9 l), Ethylacetat (1,25 l) und t-Butylmethylether (620 ml) gegeben. Die Lösung wurde gerührt und absetzen gelassen. Die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Ethylacetat (1,25 l) zurückextrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden zweimal mit entionisiertem Wasser ( $2 \times 2,5$  l) gewaschen. Die organische Schicht wurde isoliert und unter reduziertem Druck zu einem Rückstand aufkonzentriert. Zu diesem Rückstand wurde Isopropanol (1,66 l) gegeben und erwärmt, um eine Lösung zu erzeugen, gefolgt von der langsamen Zugabe von Hexan (1,66 l). Die Suspension wurde über 30 Minuten auf  $5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und für 2 Stunden bei  $0$  bis  $5^{\circ}\text{C}$  gehalten. Das Produkt wurde filtriert und mit einer 50-50 Isopropanol-Hexan-Mischung (840 ml) bei  $0^{\circ}\text{C}$  gewaschen. Das Produkt wurde getrocknet, um 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-on (315 g, 56 % aus dem Pimelat) zu liefern.

## Referenzbeispiel 7

## Herstellung von cis-(+/-)-6-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-oxobicyclo[2.5]octan-2,6-dicarbonitril

**[0035]** Ein 5 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem Stickstoffeinlaß ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit 50%igem Kaliumhydroxid (220 g) und Tetrahydrofuran (550 ml) gefüllt. Unter Rühren bei Raumtemperatur wurde Benzyltriethylammoniumchlorid (8,1 g, 0,035 mol, 0,05 Äquivalente) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Ein Druckausgleich-Tropftrichter wurde mit einer Lösung gefüllt, die Tetrahydrofuran (550 ml), 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-on (230 g, 0,73 mol, 1,0 Äquivalente) und Chloracetonitril (59 g, 0,78 mol, 1,07 Äquivalente) bei Raumtemperatur enthielt. Unter Rühren des Kolbeninhalts bei  $0^{\circ}\text{C}$  wurde die Lösung im Druckausgleich-Tropftrichter während 15 Minuten hinzugegeben. Die Temperatur wurde zwischen  $0$  und  $5^{\circ}\text{C}$  gehalten, und es wurde für eine Stunde gerührt. Die Reaktion wurde auf  $25^{\circ}\text{C}$  erwärmt, mit Wasser (900 ml) und Ethylacetat (900 ml) verdünnt. Die Lösung wurde gerührt und für 30 Minuten absetzen gelassen. Die Schichten wurden getrennt, die organische Schicht wurde isoliert und durch Vakuumdestillation zu einem Rückstand aufkonzentriert. Methanol (540 ml) wurde hinzugegeben, und die Lösung wurde auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Unter Abkühlen auf  $20^{\circ}\text{C}$  über 90 Minuten wurde Hexan (540 ml) hinzugegeben. Das Abkühlen wurde fortgesetzt, und das Produkt begann bei  $10^{\circ}\text{C}$  zu kristallisieren. Die Suspension wurde dann auf  $-5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und

für 2 Stunden bei  $-5-0^{\circ}\text{C}$  gehalten. Das Produkt wurde filtriert und mit einer 50-50 Methanol-Hexan-Mischung (300 ml) bei  $0^{\circ}\text{C}$  gewaschen. Das Produkt wurde getrocknet, um cis-(+/-)-6-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-oxobicyclo[2.5]octan-2,6-dicarbonitril (190 g, 73 %) als weißen kristallinen Feststoff zu liefern.

## Referenzbeispiel 8

## Herstellung von 1-9a

**[0036]** In ein 12 dram-Fläschchen mit Schraubverschluß wurden Diglyme (5,92 g) und das Epoxynitril (0,70 g, 1 Äq.) aus Beispiel 7 gegeben. Diese Mischung wurde unter Erwärmen in einem Ölbad für 5 min gerührt. Dann wurde  $\text{MgBr}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  (0,906 g, 1,55 Äq.) hinzugegeben. Nach 3 h wurde kein Ausgangsmaterial detektiert. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, dann mit 5%igem wäßrigem Zitronensäure/Ethylacetat vermischt und die Schichten geschüttelt und getrennt. Die zweite Extraktion mit Ether/Ethylacetat ergab etwas Farbe, die in die organische Schicht extrahierte, aber die nächste Extraktion war farblos. Die organischen Fraktionen wurden vereinigt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Produkt wurde aus Hexan kristallisiert; Smp.  $151-152^{\circ}\text{C}$ .

Elementaranalyse: C – 58,20, H – 5,82, Br – 18,44, N – 6,46;  
gefunden: C – 58,32, H – 5,73, Br – 18,48, N – 6,34.

**[0037]** Die Struktur wurde durch Röntgenstrukturbestimmung einer aus Methylalkohol erhaltenen kristallinen Probe bestätigt.

## Referenzbeispiel 9

## Herstellung von 1-9b

**[0038]** Zu Mg (0,189 g, 2,02 Äq.) (poliert mit Mörser und Pistill) in Ether wurde 1,2-Dibromethan (1,55 g, 2,06 Äq.) in einem kleinen Volumen Ether zur Einleitung der Grignard-Reaktion gegeben. Nachdem der Großteil des Magnesiums verbraucht war und keine weitere Ethanentwicklung beobachtet wurde, wurde die Reaktion für weitere 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Epoxid aus Beispiel 7 (1,41 g, 1 Äq.) in einer minimalen Menge von trockenem Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur hinzugegeben wurde. Nach 70 h bei Raumtemperatur wurden sowohl der Bromcyanoalkohol (1-9b) als auch das Bromcyanohydrin (1-9a) in einem Verhältnis von 6:1 erhalten. Das Produkt 1-9b wurde als Öl durch präparative HPLC isoliert. Die Struktur wurde durch  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR bestätigt.

## Referenzbeispiel 10

## Herstellung von Verbindung 3-1 – Epoxysulfon

**[0039]** In einen 25 ml-Rundkolben, der mit einem Magnetrührer und einem Gummiventil ausgerüstet war, wurden 1,00 g 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)cyclohexan-1-on, 0,70 g Chlormethyl-p-tolylsulfon und 7 ml Tetrahydrofuran gegeben. Dies wurde gerührt, dann wurden 3 ml 50%iges G/G wäßriges NaOH und Benzyltrimeth-ch (0,05 g) hinzugegeben. Diese Suspension wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Die Reaktionslösung wurde in einen Trenntrichter überführt, in den 50 ml Ethylacetat gegeben wurden, und mit 6N HCl angesäuert. Die organische Schicht wurde zurückbehalten, zweimal mit entionisiertem Wasser gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und filtriert, um die Salze zu entfernen.

## Referenzbeispiel 11

## Herstellung von Verbindung 3-2 – Bromaldehyd

**[0040]** Zu Magnesium (0,048 g, 1,03 Äq., 0,021 mol; poliert mit Mörser und Pistill) in Ether wurde 1,2-Dibromethan (0,40 g, 1,06 Äq., 0,02 mol) unter Stickstoff gegeben. Zwei Tropfen Iod wurden in Ether hinzugegeben, um die Reaktion zu beginnen, worauf die Reaktion vorsichtig erwärmt wurde. Nachdem sich der Grignard gebildet hatte, wurde der Reaktionskolben auf ca.  $5^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, und das Epoxysulfon aus Beispiel 10 (0,93 g, 1 Äq., 0,002 mol) wurde in Ether/Methylenchlorid hinzugegeben. Die Reaktion wurde über DC verfolgt (Bedingungen: Kieselgel mit Cyclohexan:Toluol:Acetonitril:Essigsäure 40:40:20:4). Die Reaktion wurde bei  $5^{\circ}$  für 2 h gerührt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Wasser und Ether/TBME zur Reaktionsmischung und Trennen der organischen Schichten isoliert. Diese wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Einengen ergab ein Öl, das über 40 g Kieselgel unter Verwendung einer Mischung

aus Hexan und Ethylacetat (5-40 % Ethylacetat) Flash-chromatographiert wurde. Dies ergab ein klares Öl (0,49 g), das ca. gleiche Anteile der äquatorialen und axialen Isomere gemäß Bestimmung durch  $^1\text{H-NMR}$  enthielt. Das Massenspektrum zeigte ein Molekülion bei  $m/e$  405, das 1 Bromatom enthielt [ $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3$ ].

#### Beispiel 12

##### Herstellung von c-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexancarbonsäure

**[0041]** Ein 5 l-Rundkolben, der mit einem Überkopfrührer, einem Innenthermometer und einem mit einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Rückflußkondensator ausgerüstet war, wurde mit Stickstoff gespült. Der Kolben wurde mit Dimethylformamid (580 g), Acetonitril (480 g), Lithiumbromid (72 g, 0,83 mol, 1,62 Äquivalente) und entionisiertem Wasser (20 g, 1,1 mol, 2,2 Äquivalente) gefüllt. Die Lösung wurde unter Stickstoff bei 25-30°C gerührt, gefolgt von der Zugabe von cis-(+/-)-6-[3-(Cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-oxobicyclo[2.5]octan-2,6-dicarbonitril (180 g, 0,51 mol, 1,0 Äquivalente). Der Reaktor wurde für 8 Stunden oder bis zur mutmaßlichen Vollendung durch das Verschwinden des Epoxynitrils auf 90-95°C erwärmt. Der Inhalt des Kolbens wurde auf 20°C abgekühlt, gefolgt von der Zugabe einer Natriumhydroxid-Lösung (92 g Natriumhydroxid, 2,3 mol, 4,5 Äquivalente, gelöst in 200 ml entionisiertem Wasser). Die Suspension wurde bei 20°C für 30 Minuten gerührt, gefolgt von der Zugabe von Natriumhypochlorid (600 ml, 0,46 mol, 0,9 Äquivalente). Der Inhalt des Kolbens wurde für 90 Minuten gerührt, gefolgt von der Zugabe von t-Butylmethylether (2,27 kg) und 6N HCl (644 ml, 3,86 mol, 7,5 Äquivalente). Die untere wäßrige Schicht wurde mit t-Butylmethylether (454 g) zurückextrahiert, und die vereinigte organische Schicht wurde 4-mal mit entionisiertem Wasser (4 × 800 ml) gewaschen. Die organische Schicht wurde zu einem Rückstand aufkonzentriert. In den Kolben wurde Ethylacetat (900 g) gefüllt und refluxiert. Der Inhalt des Kolbens wurde auf 50°C abgekühlt, gefolgt von der Zugabe von Hexan (672 g). Der Inhalt des Kolbens wurde auf 0°C abgekühlt und für 1 Stunde gehalten. Das Produkt wurde filtriert und mit kaltem Ethylacetat/Hexan (1/9, 175 g) gewaschen. Das Produkt wurde getrocknet, um c-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexancarbonsäure (125 g, 69 %) als cremefarbenes Pulver zu liefern.

#### Referenzbeispiel 13

##### Herstellung von c-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexancarbonsäurechlorid

**[0042]** In einem für einen Stickstoffstrom ausgerüsteten Einhalskolben wurden c-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexancarbonsäure (1,372 g, 1 Äq., 0,004 mol) und Oxalylchlorid (4,568 g, 9 Äq., 0,036 mol) kombiniert. Ein Tropfen Dimethylformamid wurde dann hinzugegeben. Diese Mischung wurde bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Nach Einengen unter Hochvakuum lieferte dies das obige Produkt.

#### Referenzbeispiel 14

##### Herstellung von Form 1-10a – 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexanacylnitril

**[0043]** In einem Kolben wurde eine Probe des in Beispiel 12 hergestellten Säurechlorids (0,217 g, 0,006 mol, 1 Äq.) in  $\text{CDCl}_3$  (2,34 ml) gelöst. Zu dieser Lösung (gekühlt auf 5°C) wurden Trimethylsilylcyano (0,07 g, 1,3 Äq., 0,008 mol) und eine katalytische Menge  $\text{ZnI}_2$  (0,004 g) gegeben. Diese Lösung wurde über Nacht refluxiert. Dies lieferte 0,211 g des obigen Produkts.

IR: COCN,  $\nu$  2220  $\text{cm}^{-1}$ ; C=O,  $\nu$  1720  $\text{cm}^{-1}$ .

**[0044]** Die isomere Reinheit von 1-10a wurde durch Hydrolysieren des Acylnitrils in warmem Wasser bestimmt, wobei das Produkt im wesentlichen reine Verbindung 1-11a war.

#### Referenzbeispiel 15

##### Herstellung von Form 1-10b von 4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexanacylnitril

**[0045]** In einem zu Beispiel 14 analogen Experiment wurde die axiale Carbonsäure zum Säurechlorid unter Verwendung von Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge Dimethylformamid umgewandelt. Dieses Säurechlorid wurde direkt zum entsprechenden Acylnitril 1-10b umgewandelt, dem Isomer der in Beispiel 14 hergestellten Verbindung. Die isomere Reinheit wurde durch Hydrolysieren des Acylnitrils durch Rühren in warmem Wasser für 20 Stunden bestimmt. Analytische HPLC-Bestimmung zeigte, daß >96 % des Produkts die Form 1-10b hatten.

**Patentansprüche**

1. Verfahren zum Anreichern der cis-4-Cyano-4-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-r-cyclohexancarbonsäure-Form aus einer Mischung der cis- und trans-Isomere der Säure, wobei das Verfahren das Kristallisieren des cis-Isomers, das im wesentlichen frei vom trans-Isomer ist, aus einer Hexan/Ethylacetat-Lösung der cis- und trans-Isomere umfaßt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, worin die cis/trans-Mischung in Ethylacetat und Hexanen gelöst wird.
3. Verfahren gemäß Anspruch 2, worin die cis/trans-Mischung in Ethylacetat gelöst wird und dann Hexane hinzugegeben werden.
4. Verfahren gemäß Anspruch 3, worin die Ethylacetat-Lösung der cis/trans-Isomere zum Rückfluß erwärmt wird, abgekühlt wird und dann Hexane hinzugegeben werden, worauf die Kristallisation durchgeführt wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen