

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.09.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.10.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/237459**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.10.2003**
(Věstník č. 10/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/EP01/11017**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/028810**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1216

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 65/28	C 07 D 249/12
C 07 C 323/56	A 61 K 31/19
C 07 D 231/12	A 61 K 31/33
C 07 D 207/32	
C 07 D 307/38	
C 07 C 65/19	
C 07 D 295/08	
C 07 D 239/38	

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Lapierre Jean-Marc, Mountain, CA, US;
Rotstein David Mark, Sunnyvale, CA, US;
Sjogren Eric Brian, Mountain, CA, US;

(74) Zástupce:

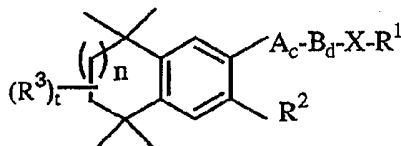
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové retinoidy pro léčení emfyzému

(57) Anotace:

Řešení se týká nových retinoidních sloučenin obecného vzorce I a způsobů jejich přípravy, použití takových sloučenin pro přípravu léčiv pro léčbu nebo prevenci emfyzému, rakoviny a dermatologických chorob, způsobů použití pro takové nemoci a farmaceutických prostředků vhodných pro léčbu nebo prevenci emfyzému, rakoviny a dermatologických chorob.



I

Nové retinoidy pro léčbu emfyzému

Oblast techniky

Vynález se týká nových retinoidních sloučenin a způsobů jejich přípravy. Vynález se také týká použití takových sloučenin pro přípravu léčiv pro léčbu nebo prevenci různých chorob, způsobů použití těchto nových retinových sloučenin a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Retinoidy jsou strukturní analogy vitamínu A a zahrnují jak přírodní, tak syntetické sloučeniny. Retinové sloučeniny jako jsou totálně trans retinová kyselina ("ATRA"), 9-cis-retinová kyselina, trans 3-4 didehydroretinová kyselina, 4-oxoretinová kyselina, 13-cis-retinová a retinol jsou pleiotropní regulační sloučeniny, které ovlivňují velké množství zánětlivých, imunních a strukturálních buněk.

Například retinoidy modulují epitheliální buněčnou proliferaci, morfogenézi v plicích a diferenciaci přes řadu hormonálních nukleárních receptorů, které patří do steroidní/thyroidní receptorové superrodiny. Retinové receptory jsou klasifikovány na receptory retinové kyseliny (RAR) a receptory retinoidu X (RXR), přičemž každý z nich se skládá ze tří odlišných podtypů (alfa, beta a gama).

ATRA je přírodní ligand pro receptory retinové kyseliny a váže se s podobnou afinitou k subtypům alfa, beta a gamma. Kvantitativní vztah struktura-aktivita byl stanoven pro řadu syntetických RAR alfa, beta a gama retinových agonistů, které objasnily základní elektronové a strukturní charakteristiky, které poskytují selektivní afinitu pro každý RAR subtyp (Douget a kol., Quant. Strukt. Act. Relat., 18, 107, 1999).

ATRA se neváže k RXR pro který je 9-cis-retinová kyselina přirozený ligand. Ve stavu techniky je popsána řada syntetických RXR alfa, beta a gama retinových agonistů (viz. například Billoni a kol., US patent č. 5 962 508; Klaus a kol., US patent č. 5 986 131).

V jiných tkáních než jsou plicní tkáň mají retinoidy protizánětlivé účinky a mohou měnit postup epitheliální buněčné diferenciace a mohou inhibovat produkci stromální buněčné matrice. Tyto biologické účinky retinoidů vedou k vývoji mnoha topických činidel pro dermatologické choroby, jako je psoriáza, akné a hypertrofni kožní jizvy. Retinoidy se také používají v léčbě světle a věkem poškozené kůže, k léčení poranění, například při chirurgických zákrocích a popálením (Mustoe a kol., Science 237, 1333 1987; Sprugel a kol., J. Pathol., 129, 601, 1987; Boyd, Am. J. Med., 86, 568, 1989) a jako protizánětlivá činidla pro léčbu artritidy. Další aplikace retinoidů v medicíně zahrnují regulaci akutní promyelocytární leukémie, adeno a plochého buněčného karcinomu a hepatické fibrozy. Retinoidy se také používají extensivně při léčbě premalignních epitheliálních lézí a maligních tumorů (karcinomů) epitheliálního původu (Bollag a kol., patent US č. 5 248 071; Sporn a kol., Fed. Proc. 1976, 1332; Hong a kol., "Retinoids and Human Cancer" v The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine, M. B. Sporn, A. B. Roberts a D. S. Goodman (vyd.) Raven Press, New York, 1994, 567-630). Nicméně, řada dříve studovaných retinoidů vykazuje často nedostatek selektivity a následně způsobuje škodlivé pleiotropní účinky, a může dojít, při jejich použití v terapeuticky účinném množství, k pacientově smrti. Proto je terapeutické použití retinoidů v nemocích jiných než je rakovina omezeno jejich vedlejšími toxickými účinky. Obecný přehled retinoidů může být nalezen v Goodman & Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 9. vydání (1996, McGraw-Hill), kapitola 63-64.

Chronická obstruktivní plicní nemoc ("COPD") se týká velké skupiny plicních nemocí, které brání normálnímu dýchání. Přibližně 11 % populace Spojených států má COPD a dostupná data ukazují, že výskyt COPD se zvyšuje. COPD je čtvrtou příčinou úmrtnosti ve Spojených státech.

COPD je nemoc, při které jsou plíce ucpány v důsledku přítomnosti alespoň jedné nemoci vybrané z astmatu, emfyzému a chronické bronchitidy. Výraz COPD byl zaveden proto, že tyto stavy často koexistují a v jednotlivých případech může být obtížné stanovit, která nemoc je příčinou plicní obstrukce (1987 Merck Manual). Klinicky se COPD stanoví sníženým množstvím vydechovaného vzduchu z plic, které je konstantní během několika měsíců a v případě chronické bronchitidy trvá po dobu dvou nebo více po sobě jdoucích roků. Nejvýznamnějšími projevy COPD typicky zahrnují symptomy charakteristické pro emfyzém.

Emfyzém je choroba, při které jsou poškozeny struktury plic zabezpečující výměnu plynu (například plicní sklípky), což vede k nedostatečnému okysličení, které může vést k nestabilitě a smrti. Anatomicky je emfyzém definován permanentním zvětšením dýchacího prostoru distálním k průdušinkám (například dýchacím trubkám), a je charakterizován sníženou elasticitou plic, sníženým povrchem plicních sklípků a sníženou výměnou plynu a destrukcí plicních sklípků, což vede ke sníženému dýchání. Charakteristickými abnormalitami emfyzému jsou tak snížená výměna plynu a toku vydechovaného plynu.

Kouření cigaret je nejobvyklejší příčinou emfyzému, ačkoli další toxiny nacházející se v ovzduší mohou také přispívat k destrukci plicních sklípků. Škodlivé sloučeniny nacházející se v těchto škodlivých činidlech mohou aktivovat destruktivní procesy, které zahrnují například uvolnění nadbytečného množství proteáz, které překonají normální ochranné mechanismy, jako inhibitory proteázy přítomné v plicích. Nerovnováha mezi proteázami a inhibitory proteázy nacházející se v plicích může vést k destrukci elastinové matrice, ke ztrátě elastické pružnosti, tkáňovému

poškození a kontinuálnímu snížení funkce plic. Rychlost poškození plic může být snížena snížením množství toxinů v plicích (tj. přestáním kouření). Nicméně poškozené struktury plicních sklípků se neobnoví a funkce plic se opětovně nezíská. Podle svého umístění v sekundárním laloku byly popsány alespoň čtyři typy emfyzému: panlobární emfyzém, centrilobulární emfyzém, distální lobulární emfyzém a paracicatrikální emfyzém.

Hlavním symptomem emfyzému je chronická krátkost dechu. Další důležité symptomy emfyzému zahrnují, nikoliv však s omezením, chronický kašel, zbarvení kůže způsobené nedostatkem kyslíku, zkrácení dechu při minimální fyzické aktivitě a sípání. Další symptomy, které mohou být spojeny s emfyzémem zahrnují, nikoli však s omezením abnormality ve vidění, závratě, dočasné přerušení dýchání, úzkost, otoky, únavu, nespavost a ztrátu paměti. Emfyzém je typicky diagnostován tělesnou prohlídkou, která ukáže snížené a abnormální zvuky při dýchání, sípot, a prodloužený výdech. K potvrzení diagnózy emfyzému se mohou použít testy na funkci plic, snížené hladiny kyslíku v krvi a rentgen hrudníku.

Pro reverzi klinických indikací emfyzému neexistují ve stavu techniky žádné účinné metody. V některých případech se může zlepšit dýchání poškozené emfyzémem léky, jako jsou bronchodilátory, beta-agonisty, theofilin, anticholinergní činidla, diuretika a kortikoidy dodávané do plic inhalátorem nebo rozprašovačem. Léčba kyslíkem se často používá v situacích, kdy je funkce plic tak vážně zhoršena, že nemůže být absorbováno ze vzduchu dostatečné množství kyslíku. U pacientů s vážným emfyzémem se může použít odoperování části plic, kdy se odstraní poškozené části plic, což umožní že se normální části plic rozšíří a dosáhne se zlepšení ve zvýšeném provzdušňování. Konečně další alternativou dostupnou pro jednotlivce s emfyzémem je transplantace plic, která může zvýšit kvalitu života, ale podstatně nezvýší dobu života.

Plicní sklípky se tvoří během vývoje rozdělením váčků, které tvoří prvky nezralých plic pro výměnu plynu. Přesné mechanismy určující tvorbu přepážek a jejich rozestupy zůstávají neznámé u

primátů. Retinoidy, jako ATRA, který je multifunkční modulátor buněčného chování, který může měnit jak metabolismus centrální matrice, tak normální epiteliální diferenciace, má důležitou regulační úlohu u savců, jako jsou krysy. Například ATRA moduluje kritické aspekty plicní diferenciace během vazby ke specifickým receptorům retinové kyseliny, které jsou selektivně dočasně a prostorově exprimovány. Koordinovaná aktivace různých receptorových subtypů retinové kyseliny je spojována s rozvětčováním plic, alveolizací/septací a genovou aktivací tropoelastinu v neonatálních kryších.

Během alveolární septace se zvyšuje ukládání granulí kyseliny retinové ve fibroblastickém mezenchymu obklopující alveolární stěny (Liu a kol., *Am. J. Physiol.* 1993, 265, L430; McGowan a kol., *Am. J. Physiol.*, 1995, 269, L463) a exprese receptoru kyseliny retinové v plicních vrcholech (Ong a kol., *Proc. Natl. Acad. of Sci.*, 1976, 73, 3976; Grummer a kol., *Pediatr. Pulm.* 1994, 17, 234). Povlak nové elastinové matrice a septace probíhá paralelně se snižováním zásob granulí kyseliny retinové. Bylo prokázáno, že postnatální podávání kyseliny retinové zvyšuje počet plicních sklípků u krys, což podporuje názor, že ATRA a další retinoidy mohou indukovat tvorbu plicních sklípků (Massaro a kol., *Am. J. Physiol.*, 270, L305, 1996). Podávání dexamethasonu nově narozeným kryším mláďatům (glukokortikosteroid) zabraňuje septaci a snižuje expresi některých subtypů receptoru kyseliny retinové. Bylo prokázáno, že dodatečné množství ATRA zabraňuje inhibici dexamethasonu při tvorbě plicních sklípků. Dále, ATRA zabraňuje dexamethasonu snižovat expresi receptoru kyseliny retinové a následnou alveolární septaci při vyvíjení kryších plic.

Uvádí se, že ATRA indukuje tvorbu nových plicních sklípků a vrací elastickou pružnost u plic na přibližně normální hodnoty u zvířecích modelů emfyzému (Massaro a kol., *Nature Med.*, 1997, 3, 675: "Strategies to Augment Alveolization," National Heart, Lung and Blood Institute, RFA: HL-98-011, 1998; Massaro a kol., US patent č. 5 998 486). Nicméně, mechanismus působení ATRA v těchto

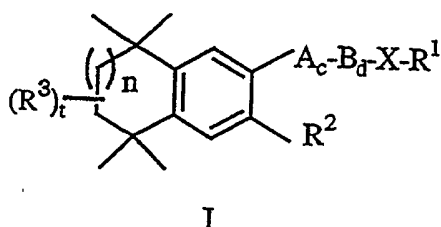
studiích zůstává nedefinován, ačkoli Massaro uvádí, že ATRA generuje nové plicní sklípky. Důležitější je, že použití ATRA představuje určitou toxicitu nebo nepříznivé účinky.

Tak jsou požadovány nové retinoidní agonisty nebo jiné retinoidy užitečné pro léčbu dermatologických chorob, emfyzému a rakoviny, které nepůsobí problémy s toxicitou ATRA.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje nové retinoidní agonisty, způsob jejich přípravy, použití takových sloučenin pro přípravu léčiv pro léčbu nebo prevenci emfyzému, rakoviny a dermatologických chorob, způsoby léčby nebo prevence takových chorob, farmaceutické prostředky vhodné pro léčbu nebo prevenci takových chorob a způsoby pro dodávání formulací nových retinoidů do plic savců, trpících emfyzémem, rakovinou a jinými chorobami.

V jednom provedení se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce I:



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo hydrátu, kde:

n je celé číslo 0 až 2;

c je 0 nebo 1;

d je 0 nebo 1;

A je skupina $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=NR^4)-$ nebo $-CR^5R^6-$;

R^4 je vodík, alkyl, hydroxy, alkoxy nebo amino; a

R^5 a R^6 jsou nezávisle vodík, alkyl nebo spolu s atomem uhlíku ke

kterému jsou vázány tvoří cykloalkyl;

B je skupina $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$, $-CR^7=CR^8-$, $-R^7C=CR^8-C(O)-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-COCH_2-$ nebo $-CH_2CO-$;

R^7 a R^8 jsou nezávisle vodík nebo alkyl;

s podmínkou, že:

když A je $-C(=O)-$ nebo $-C(=NR^4)-$, potom B není

$-OC(O)-$; a

když A je $-C(=CH_2)-$, potom B není $-OC(O)-$;

X je aryl nebo heteroaryl;

R^1 je $-C(=O)-R^9$;

R^9 je alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, cykloalkyloxy, cykloalkylalkyloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroalkyloxy, heteroalkylamino, heteroalkylthio, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; a

R^2 je:

(a) $-(CR^{10}R^{11})_m-Y_p-R^{12}$;

m je celé číslo 1 až 10;

p je 0 nebo 1;

R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl, hydroxy nebo hydroxyalkyl;

Y je $-O-$, $-S(O)_q-$ nebo $-NR^{13}-$; a

q je celé číslo 0 až 2; a

R^{13} je vodík nebo alkyl;

R^{12} je vodík, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, acyl, alkoxykarbonyl, karbamoyl, substituovaný cykloalkyl, heteroalkyl, heteroalkyl-substituovaný cykloalkyl heterosubstituovaný cykloalkyl, hetero-substituovaný cykloalkylalkyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl;

s podmínkou, že když $p = 0$, potom R^{12} není vodík nebo alkyl;

(b) heteroaryl;

(c) skupina $-Z-L$, kde

Z je skupina $-\text{CR}^{14}=\text{CR}^{15}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^{16}-$ nebo $-\text{C}(=\text{O})$ nebo $-\text{S}(\text{O})_q$;

R^{14} , R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík nebo alkyl; a

L je heteroaryl, heteroarylakyl nebo heteroalkyl

s podmínkou, že když A_c-B_d je skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$, potom L není heteroalkyl; nebo

(d) skupina $-\text{CR}^{14}=\text{CR}^{15}-\text{L}_1$, kde L_1 je skupina $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$ nebo skupina $\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, kde R^{17} je alkyl a

R^{18} a R^{19} jsou nezávisle vodík nebo alkyl;

každé R^3 je nezávisle vodík, alkyl, hydroxy nebo oxo; a

t je 1 nebo 2 pro $n = 1$ nebo 2, a

t je 1 pro $n = 0$.

„Acyl“ znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, kde R je vodík, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl nebo arylalkyl, kde alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl a arylakyl mají význam definovaný v tomto dokumentu. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením formyl, acetyl, cyklohexylkarbonyl, cyklohexylmethylkarbonyl, benzoyl, benzylkarbonyl a podobně.

„Acylamino“ znamená skupinu $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}$, kde R' je vodík nebo alkyl a R je vodík, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl nebo arylakyl, kde alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl a arylakyl mají význam uvedený v tomto dokumentu. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením formylamino, acetylamino, cyklohexylkarbonylamino, cyklohexylmethylkarbonylamino, benzoylamino, benzylkarbonylamino a podobně.

„Alkoxy“ znamená skupinu $-\text{OR}$, kde R je alkylová skupina definovaná v tomto dokumentu, například methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy a podobně.

„Alkoxykarbonyl“ znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})-\text{R}$, kde R je alkoxy, jak je definováno v tomto dokumentu.

„Alkyl“ znamená lineární nasycenou monocyklickou uhlovodíkovou skupinu obsahující jeden až šest atomů uhlíku nebo nasycenou jednomocnou uhlovodíkovou skupinu obsahující tři až šest atomů

uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, 2-propyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl, pentyl a podobně.

„Alkylamino“ znamená skupinu $-NHR$, kde R znamená alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl, jak je definováno v tomto dokumentu. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením, methylamino, ethylamino, 1-methylethylamino, cyklohexylamino a podobně.

„Alkylen“ znamená lineární nasycenou dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu obsahující jeden až deset atomů uhlíku nebo rozvětvenou dvojmocnou uhlovodíkovou skupinu obsahující tři až deset atomů uhlíku, například methylen, ethylen, 2,2-dimethylethylen, propylen, 2-methylpropylen, butylen, pentylen a podobně.

„Alkylsulfonfyl“ znamená skupinu $-S(O)_2R$, kde R znamená alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkylovou skupinu jak je definováno v tomto dokumentu, například methylsulfonfyl, ethylsulfonfyl, propylsulfonfyl, butylsulfonfyl, cyklohexylsulfonfyl a podobně.

„Alkylsulfinyl“ znamená skupinu $-S(O)R$, kde R znamená alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkylovou skupinu jak je definováno v tomto dokumentu, například methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl, butylsulfinyl, cyklohexylsulfinyl a podobně.

„Alkylthio“ znamená monocyklickou nebo bicyklickou aromatickou uhlovodíkovou skupinu, která je případně substituována jedním nebo více substituenty, výhodně jedním, dvěma nebo třemi substituenty, výhodně vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkyl, acyl, acylamino, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonfyl, skupina $-SO_2NR'R''$ (kde R' a R'' jsou nezávisle vodík nebo alkyl), alkylthio, alkoxy, amino, aryloxy, karbamoyl, kyano, dialkylamino, halo, halogenalkyl, heteroalkyl, heterocyklyl, hydroxy, hydroxyalkyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, nitro a thio. Výhodněji výraz aryl zahrnuje, nikoli však s omezením, fenyl, chlorfenyl, fluorfenyl, methoxyfenyl, 1-naftyl, 2-naftyl a jejich deriváty.

„Arylalkyl“ znamená alkylovou skupinu jak je definována v tomto dokumentu, kde jeden z atomů alkylové skupiny je nahrazen

arylovou skupinou. Typické arylakyllové skupiny zahrnují, nikoli však s omezením, benzyl, 2-fenylethan-1-yl, naftylmethyl, 2-naftylethan-1-yl, naftobenzyl, 2-naftofenylethan-1-yl a podobně.

„Aryloxy“ znamená skupinu $-O-R$, kde R je aryllová skupina, jak je definována v tomto dokumentu.

„Arylalkyloxy“ znamená skupinu $-O-R$, kde R je arylalkyl, jak je definováno v tomto dokumentu.

„Karbamoyl“ znamená skupinu $-C(O)N(R)_2$ kde každá skupina R_2 je nezávisle vodík, alkyl nebo aryl, jak je definováno v tomto dokumentu.

„Karboxy“ znamená skupinu $-C(O)OH$.

„Kyano“ znamená skupinu $-CN$.

„Cykloalkyl“ znamená nasycenou jednomocnou uhlovodíkovou skupinu obsahující tři až sedm atomů uhlíku v kruhu, jako je například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, 4-methylcyklohexyl a podobně.

„Cykloalkylalkyl“ znamená skupinu $-R^aR^b$, kde R^a je alkylenová skupina a R^b je cykloalkyllová skupina jak je definována v tomto dokumentu, například cyklohexylmethyl a podobně.

„Substituovaný cykloalkyl“ znamená cykloalkyllovou skupinu jak je definována v tomto dokumentu, kde jeden, dva nebo tři (výhodně jeden) atomy vodíku jsou nahrazeny skupinou $-Y-C(O)R$ (kde Y je nepřítomné nebo je alkylenová skupina a R je vodík, acyl, acylamino, alkyl, alkoxykarbonyl, alkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, alkoxy, amino, aryloxy, arylakylloxy, karbamoyl, kyano, dialkylamino, halogen, halogenalkyl, heteroalkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, nitro nebo thio).

„Dialkylamino“ znamená skupinu $-NRR'$, kde R a R' nezávisle představují alkyl, cykloalkyl, nebo cykloalkylalkyllovou skupinu jak je definována v tomto dokumentu. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením, dimethylamino, methylethylamino, di-(1-methylethyl)amino, (cyklohexyl)(methyl)amino, (cyklohexyl)-(ethyl)amino, (cyklohexyl)(propyl)amino, (cyklohexylmethyl)(methyl)amino, (cyklohexylmethyl)(ethyl)amino a podobně.

„Halogen“ znamená fluor, chlor, brom nebo jod, výhodně fluor a chlor.

„Halogenalkyl“ znamená alkylovou skupinu substituovanou jedním nebo více stejnými nebo různými atomy halogenu, například $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ a podobně.

„Heteroaryl“ znamená monocyklickou nebo bicyklickou skupinu obsahující 5 až 12 atomů uhlíku, mající alespoň jeden aromatický kruh obsahující jeden, dva nebo tři heteroatomy vybrané z N, O nebo S, přičemž zbývající atomy kruhu jsou atomy uhlíku, s tím, že bod připojení heteroarylové skupiny bude na aromatickém kruhu. Heteroarylový kruh je případně substituován nezávisle jedním nebo více substituenty, výhodně jedním nebo dvěma substituenty vybrané z acylu, acylamino, alkyly, alkoxykarbonylu, alkylamino, alkylsulfinylu, alkylsulfonylu, skupiny $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ (kde R' a R'' jsou nezávisle vodík nebo alkyl), alkylthio, alkoxy, amino, aryloxy, karbamoylu, kyano, dialkylamino, ethylendioxy, halogenu, halogenalkylu, heteroalkylu, heterocyklylu, hydroxy, hydroxyalkylu, methylendioxy, nitro a thio. Specifičtěji výraz heteroaryl zahrnuje, nikoli však s omezením, pyridyl, furanyl, thienyl, thiazolyl, izothiazolyl, triazolyl, imidazolyl, izoxazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, benzofuranyl, tetrahydrobenzofuranyl, izobenzofuranyl, benzothiazolyl, benzoizothiazolyl, benzotriazolyl, indolyl, izoindolyl, benzoxazolyl, chinolyl, tetrahydrochinolyl, izochinolyl, benzimidazolyl nebo benzothienyl a jejich deriváty.

„Heteroarylalkyl“ znamená alkylovou skupinu, jak je definována v tomto dokumentu, kde je jeden atom vodíku alkylové skupiny nahrazen heteroarylovou skupinou.

Heteroalkyl znamená alkylovou skupinu, jak je definována v tomto dokumentu, kde jeden nebo více atomů vodíku je nahrazeno substituentem nezávisle vybraným ze skupiny, kterou tvoří $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ a $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (kde n je celé číslo od 0 do 2) s tím, že bod připojení heteroalkylové skupiny je přes atom uhlíku, kde R^a je vodík, acyl, alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl; R^b a R^c jsou

navzájem nezávisle každé vodík, acyl, alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl; a kde n je 0, R^d je vodík, alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl a když n je 1 nebo 2, R^d je alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino nebo dialkylamino. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 1-hydroxymethylethyl, 3-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxybutyl, 2-hydroxy-1-methylpropyl, 2-aminoethyl, 3-aminopropyl, 2-methylsulfonylethyl, aminosulfonylmethyl, aminosulfonylethyl, aminosulfonylpropyl, methylaminosulfonylmethyl, methylaminosulfonylethyl, methylaminosulfonylpropyl a podobně.

„Heteroalkylamino“ znamená skupinu $-NHR$, kde R je heteroalkylová skupina, jak je definována v tomto dokumentu.

„Heteroalkyloxy“ znamená skupinu $-O-R$, kde R je heteroalkylová skupina, jak je definována v tomto dokumentu.

„Heteroalkylsubstituovaný cykloalkyl“ znamená cykloalkylovou skupinu jak je definována v tomto dokumentu, kde jsou jeden, dva nebo tři atomy vodíku v cykloalkylové skupině nezávisle nahrazeny heteroalkylovou skupinou, s tím, že heteroalkylová skupina je vázána k cykloalkylovému kruhu vazbou uhlík-uhlík. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením, 1-hydroxymethylcyklopentyl, 2-hydroxymethylcyklohexyl a podobně.

„Heterosubstituovaný cykloalkyl“ znamená cykloalkylovou skupinu, jak je definována v tomto dokumentu, kde jsou jeden, dva nebo tři atomy vodíku v cykloalkylovém kruhu nahrazeny substituentem nezávisle vybraným ze skupiny, kterou tvoří hydroxy, alkoxy, amino, acylamino, monoalkylamino, dialkylamino, oxo ($C=O$), imino, hydroxyimino ($=NOH$), $NR'SO_2R^d$ (kde R' je vodík nebo alkyl a R^d je alkyl, cykloalkyl, amino, monoalkylamino nebo dialkylamino), $-X-C(O)R$ (kde X je O nebo NR' , R je vodík, alkyl, halogenalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino nebo případně substituovaný fenyl a R' je vodík nebo alkyl) nebo $-S(O)_nR$ (kde n je celé číslo 0 až 2), tak, že když n je 0, R je vodík, alkyl, cykloalkyl nebo cykloalkylalkyl a když n je 1 nebo 2, R je alkyl,

cykloalkyl, cykloalkylalkyl, amino, acylamino, monoalkylamino nebo dialkylamino. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením, 2-, 3- nebo 4-hydroxycyklohexyl, 2, 3- nebo 4-amino-cyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-sulfonamidocyklohexyl, a podobně, výhodně 4-hydroxycyklohexyl, 2-aminocyklohexyl, 4-sulfonamido-cyklohexyl.

„Heterosubstituovaný cykloalkylalkyl“ znamená skupinu R^aR^b - kde R^a je heterosubstituovaná cykloalkylová skupina a R^b je alkylenová skupina.

„Heterocyklyl“ znamená nasycenou nebo nenasyčenou nearomatickou cyklickou skupinu, obsahující 3 až 8 atomů v kruhu, kde jsou jeden nebo dva atomy heteroatomy vybrané z N, O nebo $S(O)_n$ (kde n je celé číslo 0 až 2), přičemž zbývající atomy kruhu jsou atomy uhlíku, kde jeden ze dvou uhlíkových atomů je případně nahrazen karbonylovou skupinou. Heterocyklylový kruh může být případně nezávisle substituován jedním, dvěma nebo třemi substituenty vybranými z alkyly, heteroalkylu, halogenu, nitro, kyanoalkylu, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino, arylalkylu, skupiny $-(X)_n-C(O)R$ (kde X je O nebo NR' , n je 0 nebo 1, R je vodík, alkyl, halogenalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino nebo případně substituovaný fenyl a R' je H nebo alkyl), $-alkylen-C(O)R$ (kde R je vodík, alkyl, halogenalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino, dialkylamino nebo případně substituovaný fenyl) nebo $-S(O)_nR^d$ (kde n je celé číslo od 0 do 2 a R^d je vodík (za předpokladu, že n je 0), alkyl, halogenalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, amino, monoalkylamino, dialkylamino nebo hydroxyalkyl). Specifičtěji výraz heterocyklyl zahrnuje, nikoli však s omezením, tetrahydropyranyl, piperidino, N-methylpiperidin-3-yl, piperazino, N-methylpyrrolidin-3-yl, 3-pyrrolidino, morfolino, thiomorfolino, thiomorfolino-1-oxid, thiomorfolino-1,1-dioxid, pyrrolinyl, imidazolinyl a jejich deriváty.

„Heterocyklyl“ znamená skupinu $-R^aR^b$, kde R^a je alkylenová skupina a R^b je heterocyklylová skupina jak je definována shora,

například tetrahydropyran-2-ylmethyl, 1, 2- nebo 3-piperidinylmethyl, 1-piperazinylmethyl, 4-methylpiperazin-1-ylmethyl a podobně.

„Hydroxyalkyl“ znamená alkylovou skupinu jak je definována v tomto dokumentu, substituovanou jednou nebo více hydroxyskupinami, s tím, že stejný atom uhlíku nenese více než jednu hydroxyskupinu. Reprezentativní příklady zahrnují, nikoli však s omezením, 2-hydroxyethyl, 2-hydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl, 2-hydroxybutyl, 3-hydroxybutyl, 4-hydroxybutyl, 2,3-dihydroxypropyl, 2-hydroxy-1-hydroxymethyl, 2,3-dihydroxybutyl, 3,4-dihydroxybutyl a 2-(hydroxymethyl)-3-hydroxypropyl, výhodně 2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl a 1-(hydroxymethyl)-2-hydroxyethyl. Výraz „hydroxyalkyl“ jak se zde používá je použit k definici subsektu heteroalkylových skupin.

Výraz „odštěpující se skupina“ má význam obvykle používaný v organické chemii, tj. znamená atom nebo skupinu, které se mohou vytěsnit nukleofilem a zahrnuje atom halogenu (jako je chlor, brom a jod), alkansulfonyloxy, arensulfonyloxy, alkylkarbonyloxy (například acetoxy), arylkarbonyloxy, mesyloxy, tosyloxy, trifluormethansulfonyloxy, aryloxy (například 2,4-dinitrofenoxy), methoxy, N,O-dimethylhydroxylamino a podobně.

„Oxo“ znamená dvojmocnou skupinu ($C=O$).

„Farmaceuticky přijatelný excipient“ znamená excipient, který je vhodný pro přípravu farmaceutického prostředku, který je obecně bezpečný, netoxický a není ani biologicky ani jinak nežádoucí a zahrnuje excipient, který je přijatelný jak ve veterinářství, tak v lékařství. „Farmaceuticky přijatelný excipient“ jak se používá v popise a v nárocích zahrnuje jak jeden tak více takových excipientů.

„Farmaceuticky přijatelná sůl“ sloučeniny znamená sůl, která je farmaceuticky přijatelná a která vykazuje žádanou farmakologickou aktivitu mateřské sloučeniny. Takové soli zahrnují: (1) adiční soli s kyselinou, tvořené s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina

sírová, kyselina fosforečná a podobně; nebo tvořené s organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina propionová, kyselina hexanová, kyselina cyklopentanpropionová, kyselina glykolová, kyselina pyrohroznová, kyselina mléčná, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoová, kyselina skořicová, kyselina mandlová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina 1,2-ethandisulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 4-chlorbenzensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 4-toluensulfonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina 4-methylbicyklo[2.2.2]oct-2-en-1-karboxylová, kyselina glukohexanová, kyselina 3-fenylpropionová, kyselina trimethyloctová, kyselina terciární butyloctová, kyselina laurylsírová, kyselina glukonová, kyselina glutamová, kyselina hydroxynaftoová, kyselina salicylová, kyselina stearová, kyselina mukonová a podobně; nebo (2) soli tvořené náhradou protonu přítomného v mateřské sloučenině buď kovovým iontem, například iontem alkalického kovu, iontem kovu alkalické zeminy nebo iontem hliníku; nebo koordináty s organickou bází, jako je ethanolamin, diethanolamin, triethanolamin, tromethamin, N-methylglukamin a podobně.

Výraz „proléčivo“ jak se zde používá, znamená jakoukoli sloučeninu, která uvolňuje aktivní mateřské léčivo strukturního obecného vzorce I až VII in vivo, když se takové proléčivo podá savčímu subjektu. Proléčiva sloučeniny obecného vzorce I až VII se připraví modifikací jedné nebo více funkčních skupin přítomných ve sloučenině obecného vzorce I až VII takovým způsobem, že modifikace se mohou štěpit in vivo za uvolnění mateřské sloučeniny. Proléčiva zahrnují sloučeniny obecného vzorce I až VII, kde hydroxy, amino nebo sulfhydrylová skupina ve sloučenině strukturního vzorce I-VII se váže ke kterékoli skupině, která se může štěpit in vivo za regenerace volné hydroxylové, amino nebo sulfhydrylové skupiny. Příklady proléčiv zahrnují, nikoli však

s omezením, estery (například acetátové, formiátové a benzoátové deriváty), karbamáty (například N,N-dimethylaminokarbonyl) hydroxylových funkčních skupin ve sloučeninách obecného vzorce I až VIII), N-acylderiváty (například N-acetyl) N-Mannicjových bází, Schiffovy báze a enantiomery aminových funkčních skupin, oximy, acetaly, ketaly a enolestery ketonových a aldehydových funkčních skupin ve sloučeninách obecného vzorce I až VII a podobně, viz Bundegaard, H. „Design of Prodrugs“, str. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) a podobně.

„Chránicí skupina“ se týká seskupení atomů, které po připojení k reaktivní skupině maskují, snižují nebo zabraňují její reaktivitě. Příklady chránících skupin lze nalézt v T. W. Green a P. G. Wuts, „Protective Groups in Organic Chemistry“, (Wiley, 2. vydání, 1991) a Harrison a kol., „Compendium of Synthetic Organic Methods“, díl 1 až 8 (John Wiley and Sons, 1971-1996).

Reprezentativní skupiny pro chránění aminoskupiny zahrnují, nikoli však s omezením, formyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, benzyloxykarbonyl (CBZ), terc-butoxykarbonyl (Boc), trimethylsilyl (TMS), 2-trimethylsilylethansulfonyl (SES), trityl a substituované tritylové skupiny, allyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc), nitroveratryloxykarbonyl (NVOC) a podobně. Reprezentativní skupiny chránicí hydroxylovou skupinu zahrnují, nikoli však s omezením ty, kde hydroxylová skupina je buď acylována nebo alkylována, jako jsou benzyl a tritylethery a rovněž alkylethery, tetrahydropyranylethery, trialkylsilylethery a allylethery.

Výraz „savec“ jak se zde používá, zahrnuje člověka. Výraz „člověk“ a „pacient“ se zde používá zaměnitelně.

„Ošetření“ nebo „léčba“ emfyzému, rakoviny nebo dermatologické choroby zahrnuje prevenci nemoci (tj. zabezpečení, že alespoň jeden z klinických symptomů nemoci se nevyvine u savce, který může být vystaven nebo je predisponován nemoci, ale ještě se neprojeví nebo neukáže symptomy nemoci), inhibici nemoci (tj. zastavení nebo snížení rozvoje nemoci nebo alespoň jednoho klinického symptomu) nebo zmírnění nemoci (tj. zabezpečení regrese

nebo alespoň jednoho z jejích klinických symptomů). Prvence zahrnuje podání před projevem nemoci nebo choroby.

„Terapeuticky účinné množství“ znamená množství sloučeniny, které po podání samci pro léčení nemoci je dostatečné, aby způsobilo léčbu nemoci. Terapeuticky účinné množství se bude lišit v závislosti na sloučenině, na nemoci a její vážnosti a na věku, hmotnosti atd. savce, který se má léčit.

Výraz „sloučenina podle vynálezu“ jak se zde používá, znamená sloučeniny obecného vzorce I až VII, včetně, nikoli však s omezením, specifických sloučenin v rámci těchto vzorců zde popsaných. Sloučeniny podle vynálezu jsou zde identifikovány svojí chemickou strukturou a/nebo chemickým názvem. Pokud je sloučenina uváděna jak svým názvem, tak chemickou strukturou a chemická struktura je v rozporu s názvem, potom je rozhodující chemická struktura sloučeniny. Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více chirálních center a/nebo dvojných vazeb a proto mohou existovat jako stereoizomery, takové jako jsou izomery na dvojně vazbě (tj. geometrické izomery), enantiomery nebo diastereomery. Podle toho chemické struktury zobrazené v tomto dokumentu a tudíž sloučeniny podle vynálezu zahrnují všechny odpovídající enantiomerní a stereoizomerní sloučeniny, tj. stereochemicky čistou formu (například geometricky čistou, enantiomerně čistou nebo diastereomerně čistou) a enantiomerní a stereoizomerní směsí. Enantiomerní a stereoizomerní směsí se mohou štěpit ve své enantiomerní složky za použití separačních technik nebo chirálních technik známých ve stavu techniky.

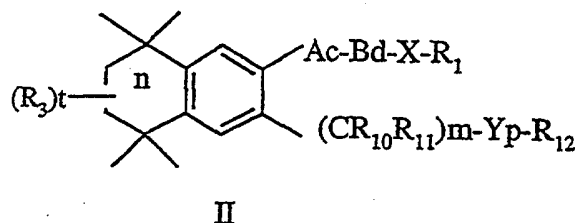
Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou RAR agonisty, zejména RAR-gama selektivní agonisty a váží se k RAR-gama receptoru alespoň pětikrát více než se váží k RAR-alfa receptoru. Vazebné afinity k RAR agonistům jsou typicky menší než 10 mikromolární, výhodně menší než 1 mikromolární.

V jednom provedení n je 1. V dalším provedení A je skupina $-C(=O)-$. V ještě dalším provedení c je 0.

Výhodně je B skupina $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$, $-\text{R}^7\text{C}=\text{CR}^8-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{O})-$, nebo $-\text{CH}_2\text{O}-$, výhodněji $-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$ a zejména R^7 a R^8 jsou vodík, kde B je trans $-\text{CH}=\text{CH}-$, tj. alkenová část má E-stereochemii.

V jednom provedení X je fenyl. V dalším provedení X je thienyl. V jednom provedení R^3 je vodík. V dalším provedení R^3 je hydroxy nebo oxo. V jednom provedení R^8 je alkoxy, aryloxy nebo arylalkyloxy. V dalším provedení R^9 je hydroxy.

V jednom výhodném provedení vynález poskytuje sloučeniny, mající strukturní vzorec II:



nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, kde A, B, c, d, X, R^1 , R^3 , n, R^{10} , R^{11} , m, Y, p a R^{12} mají význam uvedený shora. Výhodně m je 1 až 4. V jednom výhodném provedení p je 0. V dalším provedení p je 1.

Ve výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II m je 1, p je 1 a Y je skupina $-\text{O}-$. Výhodně R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl. Sloučeniny 1, 5 a 15 v tabulce 10 jsou příklady tohoto provedení.

V dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 1, p je 1 a Y je skupina $-\text{S}(\text{O})_q-$. V jednom provedení, R^{12} je alkyl, cykloalkyl nebo heteroalkyl. Sloučeniny 2, 3, 4, 9, 17 a 18 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení. V dalším provedení R^{12} je heteroaryl, heteroarylakyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl. Sloučeniny 8, 19, 22, 23, 25, 32, 34 a 35 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 3, p je 1 a Y je skupina $-\text{O}-$. Výhodně R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl

nebo heteroalkyl. Sloučeniny 10, 11 a 12 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 3, p je 1 a Y je skupina $-NR^{13}-$. Výhodně R^{12} je acyl, alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heterocyklyl. Sloučenina 33 v tabulce 1 je příkladem tohoto provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 3, p je 1 a Y je $-S(O)_q$. Výhodně je R^{12} aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroalkyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl. Sloučeniny 24 a 28 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II m je 2, p je 1 a Y je $-O-$. Výhodně R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl. Sloučenina 31 v tabulce 1 je příkladem tohoto provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 2, p je 1 a Y je $-S(O)_q-$. Výhodně R^{12} je aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroalkyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl. Sloučeniny 26 a 27 v tabulce 1 jsou příkladem takového provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 4, p je 1 a Y je skupina $-(O)-$. Výhodně R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl. Sloučenina 51 tabulky 1 je příkladem tohoto provedení.

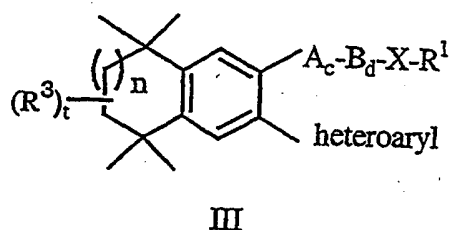
Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 1 a p je 0. V jednom provedení R^{12} je heteroaryl, heteroarylakyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl. Sloučeniny 6, 7, 44, 45, 47, 50, 53, 54, 55, 138, 139, 143, 146, 149 a 150 v tabulce 1 jsou příkladem tohoto provedení. Sloučenina 6 je zejména výhodným členem shora uvedené skupiny sloučenin. V dalším provedení R^{12} je aryl, arylakyl, cykloalkyl nebo

substituovaný cykloalkyl. Sloučeniny 42 a 54 v tabulce 1 jsou příkladem tohoto provedení.

Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 2 a p je 0. Výhodně R^{12} je aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylakyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl. Sloučeniny 29, 37, 38, 40, 41, 132, 134, 140, 147 a 152 v tabulce 1 jsou příkladem tohoto provedení.

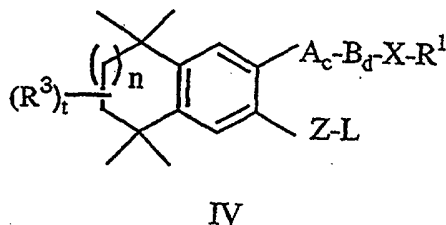
Ještě v dalším výhodném provedení sloučenin majících strukturní vzorec II, m je 3 a p je 0. Výhodně R^{12} je aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylakyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl. Sloučeniny 30, 36, 46, 52, 130, 131, 135, 141 a 142 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení.

V dalším výhodném provedení vynález poskytuje sloučeniny mající obecný vzorec III



nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, kde A, B, c, d, X, R^1 , R^3 a n mají význam uvedený shora. Sloučeniny 48, 49, 156 a 157 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení.

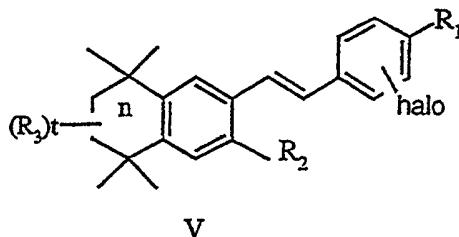
V dalším provedení vynález poskytuje sloučeniny mající obecný vzorec IV:



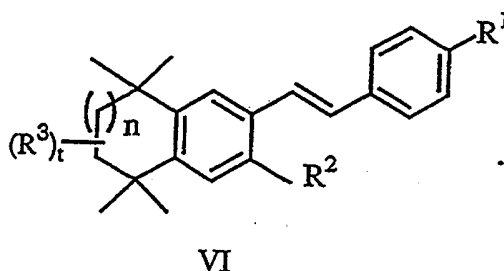
nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, kde A, B, c, d, X, R^1 , R^3 , n Z a L mají význam uvedený shora. V jednom provedení L je heteroaryl nebo heteroarylakyl. V dalším provedení

Z je $-O-$ nebo $-S(O)_q$. Sloučeniny 154, 155, 159 a 160 v tabulce 1 jsou příklady tohoto provedení.

V dalším provedení obecného vzorce I, c je 0, d je 1 a B je $-CR^7=CR^8-$ a n, R^1 , R^2 , R^3 a X mají význam uvedený shora. Výhodně R^7 a R^8 jsou v obou případech vodík. V jednom provedení X je aryl. Ve specifičtějším provedení vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce V:

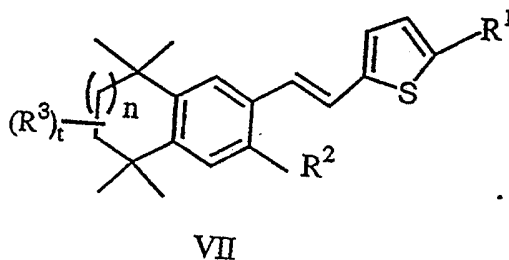


nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, kde n, R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený shora. V dalším provedení vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce VI:



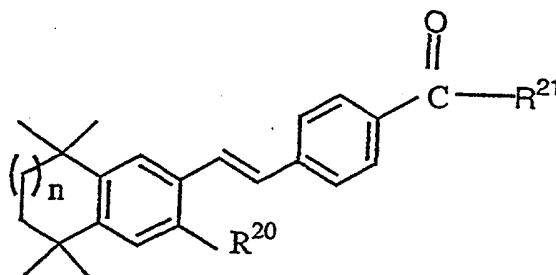
nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, kde n, R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený shora.

V dalším provedení X je heteroaryl. V tomto provedení vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce VII:



nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo hydrát, kde n, R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedený shora.

Další provedení předkládaného vynálezu je reprezentováno sloučeninami obecného vzorce VIII



kde:

VIII

R^{20} je alkyl;

R^{21} je: (a) heteroalkyloxy, heteroalkylamino nebo heteroalkylthio; nebo

(b) $Q-R^{22}$, kde Q je $-O-$, $-NR^{23}-$ nebo $-S-$ (kde R^{23} je vodík nebo alkyl) a

R^{22} je karboxyalkyl;

a n je celé číslo od 0 do 2.

Tyto sloučeniny jsou proléčiva sloučenin obecného vzorce VIII, kde R^{21} je hydroxy a jsou konvertovány in vivo na sloučeniny, kde R^{21} je hydroxy. Sloučeniny 56, 57, 58 a 59 jsou příklady tohoto provedení.

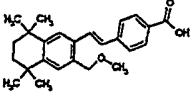
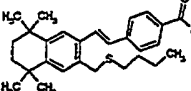
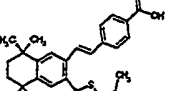
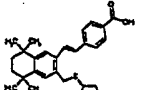
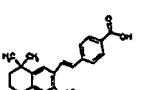
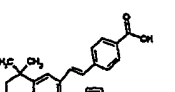
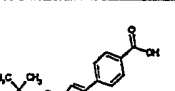
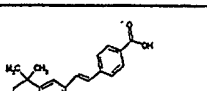
Ještě v dalším provedení obecného vzorce I, c je 0, d je 1, B je $-CR^7=CR^8-$ a n, R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 a X mají význam uvedený shora. Výhodně R^7 a R^8 jsou vodík.

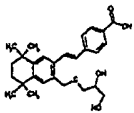
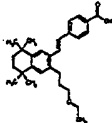
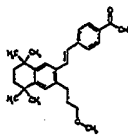
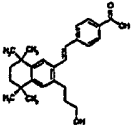
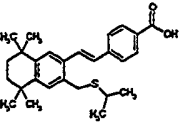
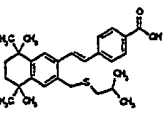
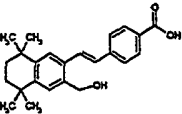
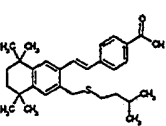
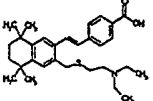
Ve specifičtějších provedení X je aryl.

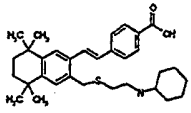
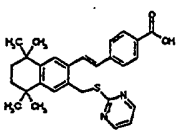
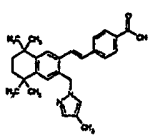
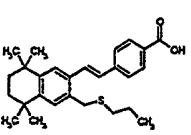
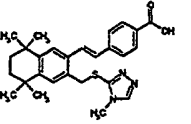
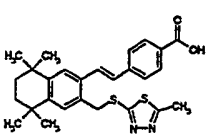
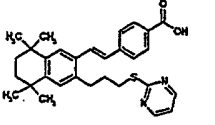
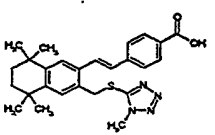
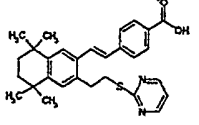
Ve všech provedeních dosud popsanych jsou rovněž výhodná ta, kde R^1 je $-CO_2H$ nebo $-CO_2$ -alkyl, zejména $-CO_2H$. Dále jsou rovněž výhodná ta provedení, kde R^3 je vodík a n a t jsou 1.

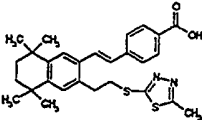
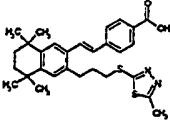
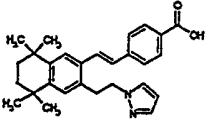
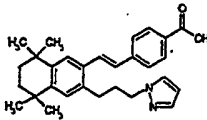
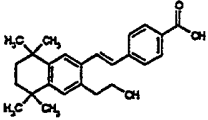
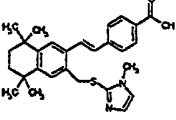
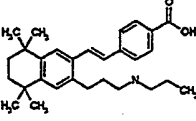
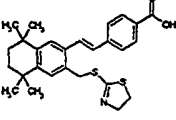
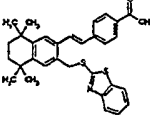
Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty, které jsou zobrazeny v tabulce 1 dále.

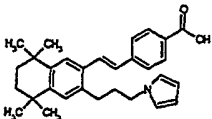
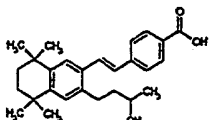
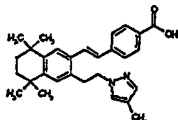
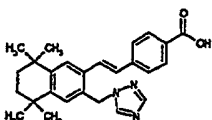
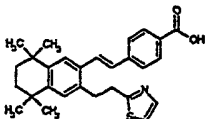
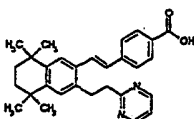
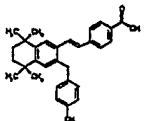
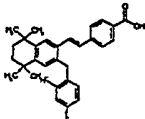
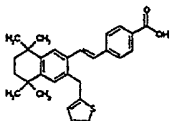
Tabulka 1

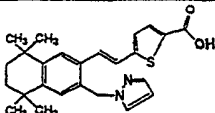
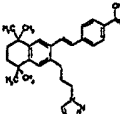
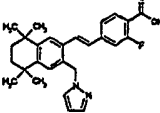
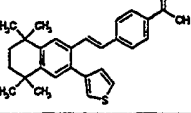
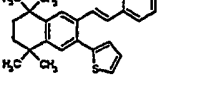
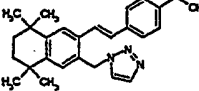
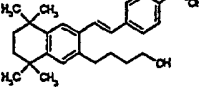
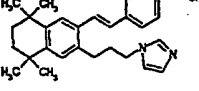
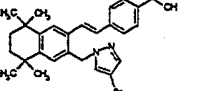
Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
1		184,2-187,9	
2			436
3		66,1-68,5	
4		209,4-211,3	
5		55,9-58,2	
6		246,5-248	
7		255,6-257,4	
8		169,7-171	

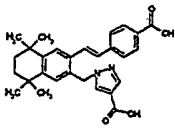
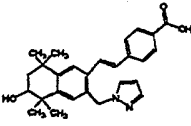
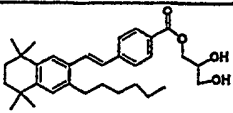
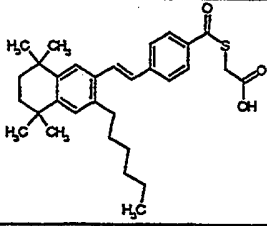
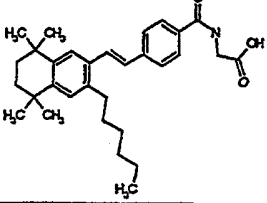
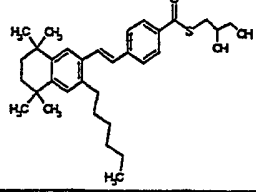
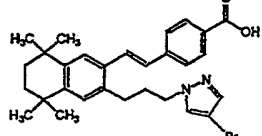
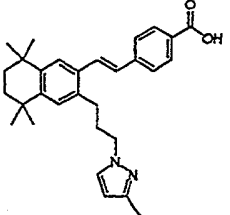
Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
9		174,8-175,9	
10		169,4-173,3	420
11		164,7-166	
12		212,8-213,2	
13		208,6-210,8	
14			436
15			364
16			450
17			479

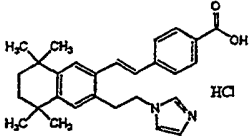
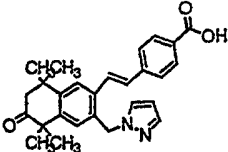
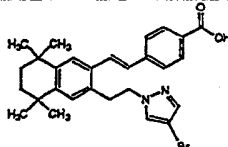
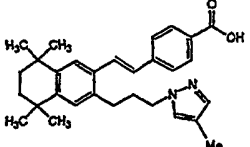
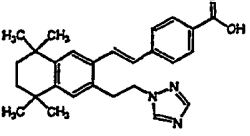
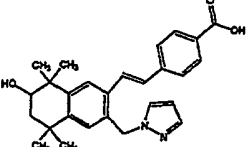
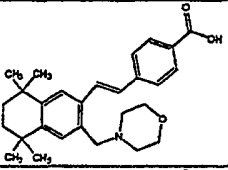
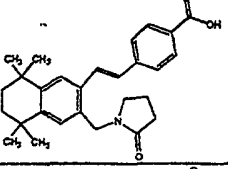
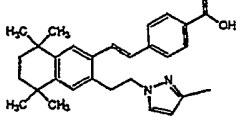
Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
18			505
19			458
20			428
21			422
22		251,6-252,6	
23		218,1-218,5	
24		177-177,5	
25			462
26		224,3-228,6	

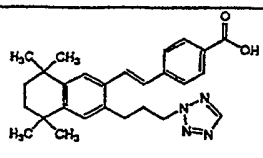
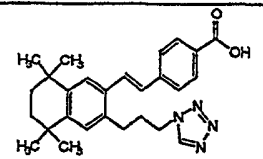
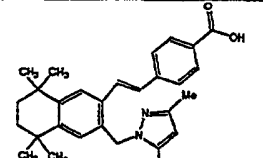
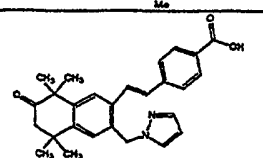
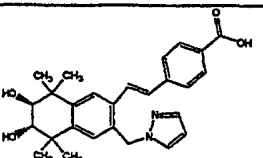
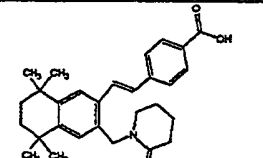
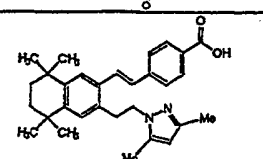
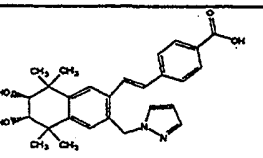
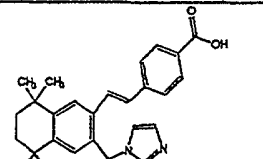
Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
27		244,7-245,2	
28		144-145,3	
29		235,3-235,9	
30		181,5-182,5	
31			MH+ = 379
32			460
33			433
34			465
35			513

Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
36			MH+ = 442
37			MH+ = 407
38			MH+ = 443
39			415
40		215,8-217,5	
41		228-228,9	
42		216,3-217,3	
43		204,3-205,7	
44		229,1-229,6	

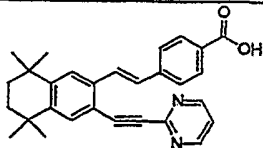
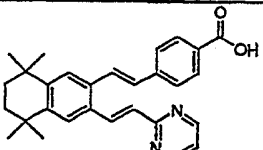
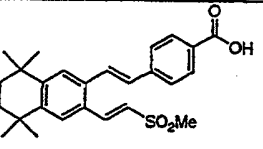
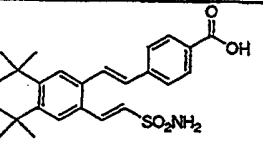
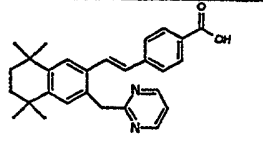
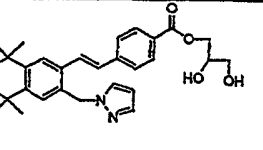
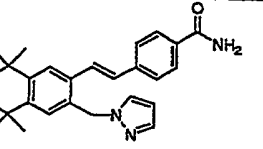
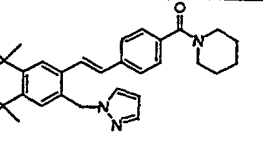
Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
45		168-174	M-H = 419
46			
47		177-179	
48		244,5-245,8	
49		242,5-243,6	
50			M-H = 414
51			M-H = 405
52			443
53			521

Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
54			459
55		241,6-242	
56			492
57			
58			
59			
130			521 (MH ⁺)
131			457 (MH ⁺)

Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
132			429 (MH ⁺)
133		233-233,5	
134			506 (M-H ⁺)
135			457 (MH ⁺)
136			430 (MH ⁺)
137		247,6-248,4	
138			434 (MH ⁺)
139			432 (MH ⁺)
140			443 (MH ⁺)

Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
141			443 (M-H)
142			445(MH ⁺)
143			443 (MH ⁺)
144		264,8-265,9	
145			447 (MH ⁺)
146			444 (M-H) ⁺
147			457 (MH ⁺)
148		238,5-241,5	
149			429 (MH ⁺)

Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
150			428
151			444 (MH ⁺)
152			444
154			450 (MH ⁺)
155		283-283,5	
156			401 (MH ⁺)
157			415(MH ⁺)
158			433(MH ⁺)

Slouč. č.	Molekulová struktura	t.t. (° C)	Mol. Ion. M +
159			436(M+)
160			437(M-1)
161			437(M-1)
162			437(M-1)
163			427
164			489 (MH ⁺)
165		248-249	
166		171,6-172,5	

Vynález dále zahrnuje léčbu emfyzému a příbuzných chorob, rakoviny a dermatologických chorob, výhodně za snížení nebo vyloučení škodlivých účinků spojených s přírodními nebo

syntetickými retinoidy, pokud se použijí v terapeutických úrovních. Škodlivé účinky spojené s retinoidy na terapeutických úrovních zahrnují, nikoli však s omezením, toxické účinky hypervitaminózy A, jako je bolest hlavy, horečka, suchost pokožky a membrány, bolest kostí, nevolnost a zvracení, psychiatrické choroby a gastrointestinální choroby.

Předkládaný vynález také zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu k léčbě nebo prevenci některých chronických obstruktivních chorob dýchacích cest, zejména chronické obstruktivní plicní nemoci, zahrnující chronickou bronchitidu, emfyzém a astma u savců, zejména lidí, kteří kouří nebo kouřili cigarety. Ve výhodném provedení předkládaný vynález zahrnuje léčbu nebo prevenci panlobárního emfyzému, centrilobulárního emfyzému nebo distálního lobulárního emfyzému u savců, za použití terapeuticky účinné dávky sloučenin podle vynálezu.

V jednom provedení předkládaný vynález zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu pro léčbu nebo prevenci emfyzému. Dále, předkládaný vynález zahrnuje použití farmaceutických prostředků sloučenin podle vynálezu pro léčbu nebo prevenci emfyzému. Dále, předkládaný vynález zahrnuje použití elektrohydrodynamických aerosolových zařízení a rozprašovačů k dodávání formulací sloučenin podle vynálezu do plic savce, který trpí nebo je ohrožen emfyzémem.

Vynález dále zahrnuje systémové použití a rovněž lokální použití sloučenin podle vynálezu nebo obě použití současně. Jedno nebo obě může být dosaženo orálním, mukosálním nebo parenterálním módem podání. Jak je uvedeno shora, prostředky pro dodávání sloučenin podle vynálezu přímo do plic rozprašovačem, inhalátorem nebo jiným dodávacím zařízením spadá do rozsahu předkládaného vynálezu.

Do rozsahu předkládaného vynálezu také patří způsob léčení emfyzému kombinací sloučenin podle vynálezu s jednou nebo více dalšími terapiemi, jako bronchodilatans pro zastavení kouření (kde to je vhodné), antibiotiky, kyslíkovou terapií a podobně.

V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje způsoby prevence emfyzému u lidí ohrožených emfyzémem, podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, které je dostatečné pro prevenci emfyzému. V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje farmaceutické prostředky pro prevenci emfyzému u lidí ohrožených emfyzémem, podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, ve farmaceuticky přijatelném nosiči, které je dostatečné pro prevenci emfyzému.

V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu pro léčbu rakoviny. Dále předkládaný vynález zahrnuje použití farmaceutických prostředků sloučenin podle vynálezu k léčbě nebo prevenci rakoviny. Dále předkládaný vynález zahrnuje použití elektrohydrodynamických aerosolových zařízení, aerosolových zařízení a rozprašovačů k dodávání formulací sloučenin podle vynálezu do plic savce, který trpí nebo je ohrožen rakovinou. Rakovina zahrnuje pevné nádory, jako jsou nádory prsu, plic, prostaty a jater, promyelocytární leukémie, prekancerózní změny mukózy v ústech, jazyka, hrtanu, jícnu, močového měchýře, hrdla a střeva.

Způsob léčení rakoviny kombinací sloučenin podle vynálezu s jednou nebo dalšími terapiemi spadá rovněž do předkládaného vynálezu. Další terapie zahrnují činidla zavedená do DNA, jako je cis-platina a imunoterapeutická činidla, jako jsou gama interferony a další cytokiny.

V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje způsoby prevence rakoviny u lidí ohrožených rakovinou, podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, které je dostatečné pro prevenci rakoviny. V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje farmaceutické prostředky pro prevenci rakoviny u lidí ohrožených rakovinou, podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, ve farmaceuticky přijatelném nosiči, které je dostatečné pro prevenci rakoviny.

V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje použití sloučenin podle vynálezu pro léčbu nebo prevenci dermatologických

chorob. Dále předkládaný vynález zahrnuje použití farmaceutických prostředků sloučenin podle vynálezu k léčbě nebo prevenci dermatologických chorob. Dermatologické choroby zahrnují akné, psoriázu, kůži poškozenou světlem a ostatní dermatózy doprovázené kornatěním. Také je zahrnuto hojení ran, například řezných poranění, popálenin, ran po operaci a ostatních ran spojených s poraněním kůže.

Způsob léčení dermatologických chorob kombinací sloučenin podle vynálezu s jednou nebo více dalšími terapiemi a podobně také spadá do předkládaného vynálezu.

V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje způsob prevence dermatologických chorob u lidí, kteří jsou ohroženi dermatologickými chorobami podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, které je dostatečné pro prevenci dermatologických chorob. V konečném aspektu předkládaný vynález zahrnuje farmaceutické prostředky pro prevenci dermatologických chorob u lidí ohrožených dermatologickými chorobami, podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, ve farmaceuticky přijatelném nosiči, které je dostatečné pro prevenci dermatologických chorob.

Částí předkládaného vynálezu je použití sloučenin obecného vzorce I pro přípravu léčiva pro léčbu nebo prevenci emfyzému, rakoviny a dermatologických chorob. Kdekoli se v předkládaném vynálezu odkazuje na způsob prevence nebo léčby shora uvedených chorob, je rovněž částí předkládaného vynálezu použití sloučeniny obecného vzorce I pro přípravu léčiva pro léčbu nebo prevenci shora uvedených chorob.

V dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje způsob léčení emfyzému u savce, který zahrnuje podání savci v případě potřeby takové léčby, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva. V jednom provedení emfyzém je panlobární emfyzém, centrilobulární emfyzém nebo distální emfyzém.

Výhodně je terapeutické množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva pro léčení emfyzému mezi okolo $0,1 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo $30,0 \text{ mg}/\text{dm}^2$, výhodněji mezi okolo $1,0 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ a $1,0 \text{ mg}/\text{dm}^2$. V jednom provedení, zejména pro orální podání je terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva mezi okolo $10,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ a okolo $30 \text{ mg}/\text{dm}^2$, výhodně $30,0 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ až okolo $300 \mu\text{g}/\text{dm}^2$. V dalším provedení, zejména při podání inhalací je terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva mezi okolo $0,1 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo $100,0 \mu\text{g}/\text{dm}^2$, výhodněji mezi okolo $10,0 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo $100 \mu\text{g}/\text{dm}^2$, nejvýhodněji mezi okolo $1,0 \mu\text{g}/\text{dm}^2$ a $30,0 \mu\text{g}/\text{dm}^2$.

Tento aspekt vynálezu zahrnuje způsob léčení emfyzému u savce obnovením plicních sklípků u savce. Ve výhodném provedení je savec člověk. Výhodně člověk byl nebo je kuřák cigaret. V dalším výhodném provedení se elektrohydrodynamické aerosolové zařízení nebo rozprašovací zařízení použije k podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek pro léčbu savce, trpícího emfyzémem, zahrnující množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceuticky přijatelném nosiči, s množstvím sloučeniny, které je dostatečné pro zmírnění symptomu emfyzému. V jednom provedení emfyzém je panlobární emfyzém, centrilobulární emfyzém nebo distální emfyzém. Ve výhodném provedení je savec člověk. Výhodně člověk byl nebo je kuřák cigaret.

Hlavní symptomy emfyzému zahrnují, nikoli však s omezením chronické zkrácení dechu, chronický kašel, zbarvení kůže způsobené nedostatkem kyslíku, zkrácení dýchání při minimální fyzické aktivitě a sípání. Další symptomy, které mohou být spojeny s emfyzémem zahrnují, nikoli však s omezením abnormality ve vidění, závratě, dočasné přerušování dýchání, úzkost, otoky, únavu, nespavost a ztrátu paměti.

Výhodně je množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceutickém prostředku mezi okolo 0,1 μg a okolo 30,0 mg, výhodněji mezi okolo 1,0 μg a okolo 1,0 mg, nejvýhodněji mezi okolo 100,0 μg a okolo 300,0 μg .

V jednom provedení je farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro elektrohydrodynamické aerosolové zařízení, rozprašovací zařízení nebo aerosolové zařízení. V jednom výhodném provedení je farmaceuticky přijatelný nosič kapalina, jako je voda, alkohol, polyethylenglykol nebo perfluoruhlík. Množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceutickém prostředku v tomto výhodném provedení je mezi okolo 0,1 μg a okolo 1,0 mg, výhodněji mezi okolo 1,0 μg a okolo 100,0 μg , nejvýhodněji mezi okolo 50,0 μg a okolo 150,0 μg .

Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje způsob léčení emfyzému a příbuzných chorob dodáváním formulace sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva do plic savce. Výhodně je savcem člověk, výhodněji člověk, který byl nebo je kuřákem cigaret. V jednom provedení se formulace dodává do plic rozprašovacím zařízením. V druhém provedení se formulace dodává do plic savce aerosolovým zařízením. Ve třetím provedení se formulace dodává do plic savce elektrohydrodynamickým aerosolovým zařízením.

V exemplárním provedení je formulace farmaceutický prostředek sloučeniny podle vynálezu. Výhodně je množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo proléčiva ve farmaceutickém prostředku mezi okolo 1,0 μg a okolo 10,0 mg, výhodněji mezi okolo 10,0 μg a 1,0 mg, nejvýhodněji mezi okolo 50,0 μg a 150,0 μg . V jednom výhodném provedení je farmaceuticky přijatelné vehikulum kapalina, jako je voda, alkohol, polyethylenglykol nebo perfluoruhlík. V dalším výhodném provedení se přidá k formulaci materiál, který mění aerosolové vlastnosti formulace. Výhodně je tento materiál alkohol, glykol, polyglykol nebo mastná kyselina.

Ještě v dalším aspektu předkládaný vynález zahrnuje způsob léčení emfyzému, který kombinuje použití sloučeniny podle vynálezu s jedním nebo více dalšími terapiemi. Další terapie zahrnují, nikoli však s omezením, zastavení kouření, antibiotika, bronchodilátory a kyslíkovou terapii. Ve výhodném provedení se použije farmaceutický prostředek podle vynálezu v kombinaci s ostatními terapiemi.

Ještě v dalším provedení předkládaný vynález poskytuje způsob prevence emfyzému u člověka ohroženého emfyzémem, podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, které je dostatečné pro prevenci emfyzému. Ve výhodném provedení je člověk je nebo byl kuřákem cigaret.

V dalším aspektu předkládaný vynález poskytuje farmaceutický prostředek, který zabraňuje emfyzému u člověka, který je ohrožen emfyzémem. Prostředek obsahuje množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, a farmaceuticky přijatelný nosič, které je dostatečné pro prevenci emfyzému.

Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje způsob léčení rakoviny u savce, který zahrnuje podání savci, v případě potřeby takové léčby, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva. Výhodně je rakovina epiteliálního původu a zahrnuje, nikoli však s omezením, rakovinu prsu, rakovinu kůže, rakovinu střeva, rakovinu žaludku, laryngeální rakovinu a rakovinu plic.

Výhodně je terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva pro léčbu rakoviny mezi okolo 50 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo 500 mg/cm^2 , výhodněji mezi okolo 300 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo 30 mg/dm^2 . V jednom provedení, zejména pro orální podání je terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva mezi okolo 3 mg/dm^2 a okolo 120 mg/dm^2 . V dalším provedení, zejména pro podání inhalací je terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva mezi okolo 50 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo 500 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, výhodněji mezi okolo 50 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo 150 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$.

Ve výhodném provedení je savec člověk. V dalším výhodném provedení se použije elektrohydrodynamické aerosolové zařízení nebo rozprašovací zařízení nebo aerosolové zařízení k podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva.

Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje farmaceutický prostředek pro léčbu savce, který trpí rakovinou, obsahující množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceuticky přijatelném nosiči, v množství sloučeniny, které dostatečné pro zmírnění symptomů rakoviny. Výhodně je rakovina epitheliálního původu a zahrnuje, nikoli však s omezením, rakovinu prsu, rakovinu kůže, rakovinu střeva, rakovinu žaludku, laryngeální rakovinu a rakovinu plic. Ve výhodném provedení je savec člověk.

Výhodně je množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceutickém prostředku mezi okolo 250 μg a okolo 500 mg, výhodněji mezi okolo 2,5 mg a okolo 100 mg, nejvýhodněji mezi okolo 10 mg a okolo 50 mg.

V jednom provedení je farmaceuticky přijatelný nosič vhodný pro elektrohydrodynamické aerosolové zařízení, rozprašovací zařízení nebo aerosolové zařízení. V jednom výhodném provedení je farmaceuticky přijatelný nosič kapalina, jako je voda, alkohol, polyethylenglykol nebo perfluoruhlík. Množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceutickém prostředku ve výhodném provedení je mezi okolo 50 μg a okolo 1,5 mg, výhodněji mezi okolo 150 μg a okolo 1,5 mg, nejvýhodněji mezi okolo 150 μg a okolo 300 μg .

Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje způsob léčení rakoviny, dodáváním formulace sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva do plic savce. Výhodně je savec člověk, výhodněji má člověk rakovinu plic. V jednom provedení se formulace dodává do plic savce rozprašovacím zařízením. V druhém provedení se formulace dodává do plic savce aerosolovým zařízením. V třetím

provedení se formulace dodává do plic savce elektrohydrodynamickým aerosolovým zařízením.

V exemplárním provedení je formulace farmaceutický prostředek sloučeniny podle vynálezu. Výhodné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva ve farmaceutickém prostředku je mezi okolo 50 μg a okolo 1,5 mg, výhodněji mezi okolo 150 μg a okolo 1,5 mg, nejvýhodněji mezi okolo 100 μg a 300 μg . Ve výhodném provedení je farmaceuticky přijatelné vehikulum kapalina, jako je voda, alkohol, polyethylenglykol nebo perfluoruhlík. V dalším výhodném provedení se k formulaci přidá materiál, který mění vlastnosti aerosolu formulace. Výhodně je tento materiál alkohol, glykol, polyglykol nebo mastná kyselina.

Ještě v dalším aspektu zahrnuje předkládaný vynález způsob léčení rakoviny, který kombinuje použití sloučeniny podle vynálezu s jednou nebo více dalšími terapiemi. Tyto další terapie zahrnují, nikoli však s omezením, chemoterapii, ozařování nebo chirurgii. Ve výhodném provedení se použije farmaceutický prostředek sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s jinými terapiemi.

Ještě podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob prevence rakoviny u lidí s rizikem rakoviny (například kuřáků, pracovníků, kteří přicházejí do styku s asbestem a s uranem), podáním množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva, které je dostatečné k prevenci rakoviny. Příklady premaligních a prekancerózních lézí nebo nádorů, které mohou být před kterými sloučeniny podle vynálezu chrání zahrnují, nikoli však s omezením, aktinové a arsenové keratózy, displazie a papilomy mukózních membrán a prekancerózní změny močového měchýře.

Další aspekt předkládaného vynálezu poskytuje farmaceutický prostředek, který je určen pro prevenci rakoviny u lidí s rizikem rakoviny. Prostředek obsahuje množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva a farmaceuticky přijatelný nosič, které je dostatečné pro prevenci rakoviny.

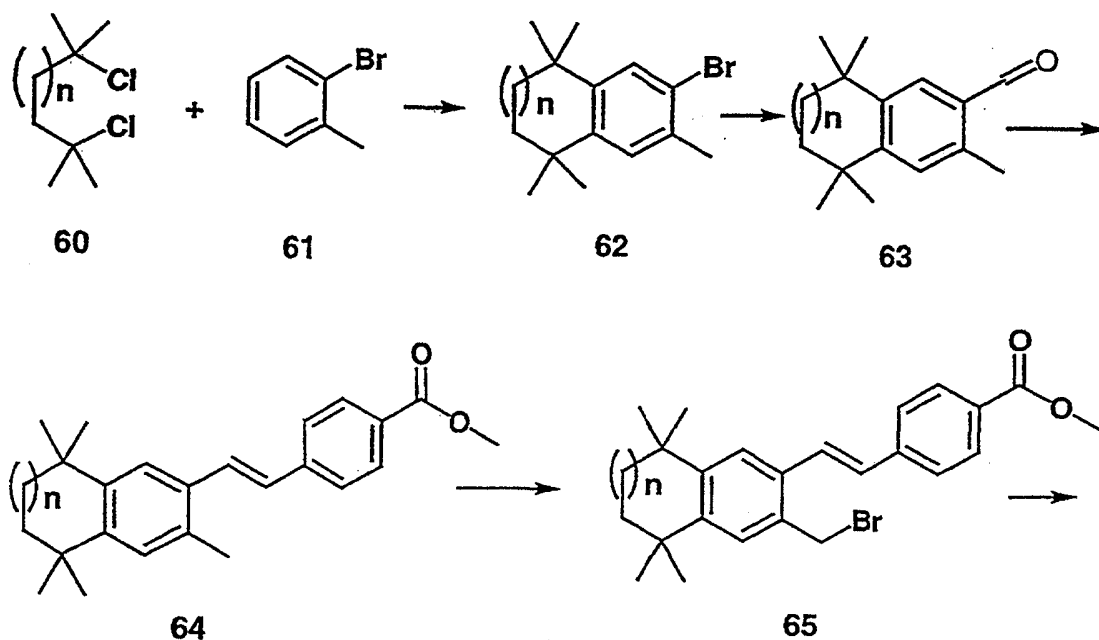
Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje způsob léčení dermatologických chorob u savce, který zahrnuje podání savci,

v případě takové léčby, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího proléčiva. Výhodně dermatologické choroby zahrnují, nikoli však s omezením, poškození kůže způsobené světlem nebo věkem, chirurgické poranění, popáleniny, poranění kůže, akné a psoriázu.

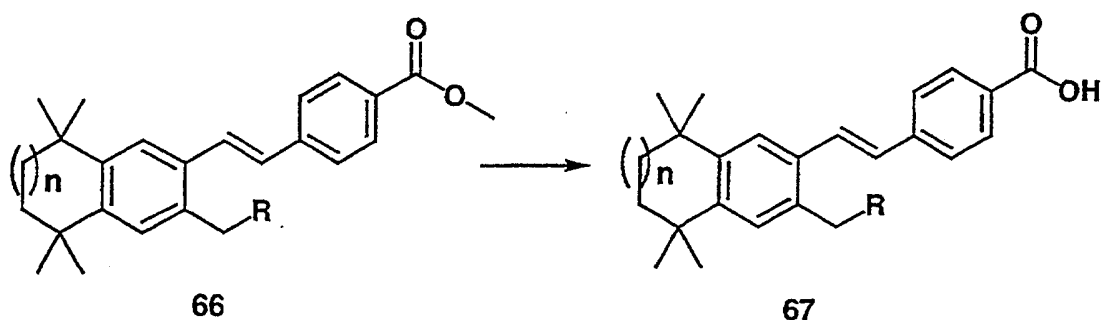
Výhodně je terapeuticky účinné množství sloučeniny podle vynálezu nebo jejího léčiva pro léčení dermatologických chorob mezi okolo 5 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo 50 mg/dm^2 , výhodněji mezi okolo 50 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ a okolo 5 mg/dm^2 . Topické kožní prostředky jsou typicky krémy, lotiony nebo masti, obsahující od okolo 1 % do 0,005 %, výhodně 0,5 až 0,01 %, nejvýhodněji 0,05 % až 0,01 % sloučeniny podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu mající obecný vzorec I-VII se mohou získat syntetickou metodologií znázorněnou ve schématech 1 až 7 a metodami popsány ve stavu techniky (Douget a kol., Quant. Struct. Act. Relat., 18, 107, (1999) a podle odkazů zde popsanych, které jsou zde uváděné jako odkaz). Výchozí materiály, používané pro přípravu sloučenin podle vynálezu a jejich meziprodukty jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit dobře známými syntetickými postupy.

Schéma 1



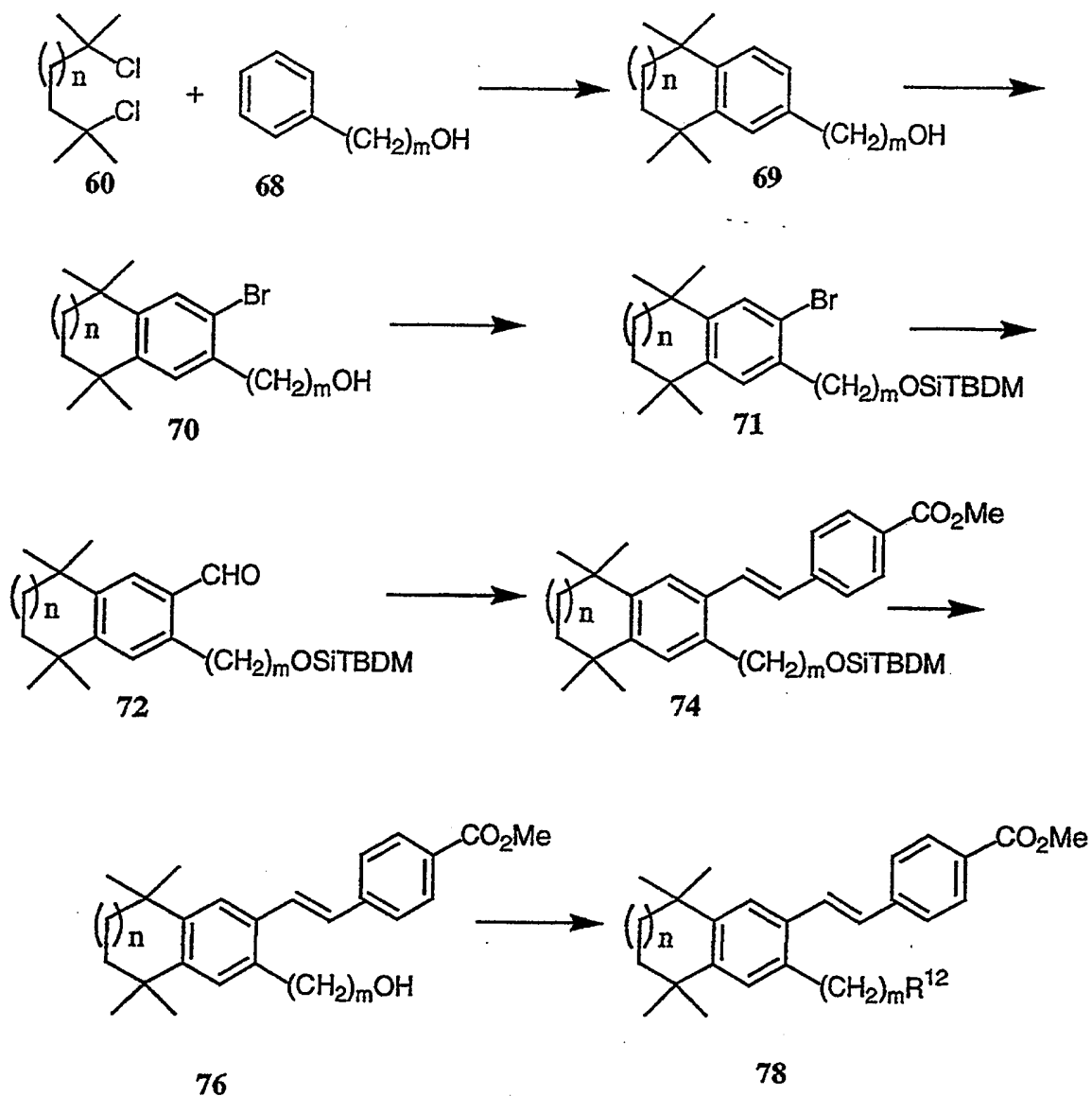
24.07.03



Sloučeniny 67 obecného vzorce I, kde $n = 0, 1$ nebo 2 , $m = 1$ a R je alkoxy, alkylthio, heteroaryl, heterocyklyl, amino, alkyl-amino atd. se mohou připravit jak je popsáno ve schématu 1. Bromem substituované 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftaleny 62 a odpovídající pěti a sedmičlenné kruhové analogy se mohou připravit řadou metod, které jsou odborníkovi známe. Ve výhodném provedení se Friedel-Craftsovou alkylací 2-bromtoluenu 61 s 2,4-dichlor-2,4-dimethylpentanem, 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanem nebo 2,6-dichlor-2,6-dimethylpentanem 60 získají sloučeniny 62. Arylbromidy 62 mohou být homologovány na aldehydy 64 výměnou halogen-methyl (např. *n*-butyllithiem) za vzniku meziproductové organolitné sloučeniny, která se poté uhasí *N*-formylpiperidinem. Alternativně se mohou připravit aldehydy 63 homologací bromidů 62 (např. CuCN) na kyanosloučeninu, která se může redukovat (např. diizobutylaluminiumhydridem). Další syntetické metody pro konverzi bromidů 62 na aldehydy 63 budou pro odborníka zřejmé.

K získání *E* olefinů 64 se může použít Horner-Emmonsova olefinace aldehydů 63 s vhodným fosfonátovým esterem. Odpovídající *Z* olefiny se mohou připravit konvenčními Wittigovými reakcemi a následnou separací, pokud to je nezbytné. Bromace sloučenin 64 (např. *N*-bromsukcinimidem, benzoylperoxidem a světlem) se získají benzylbromidy 65. Bromidy mohou být vytěsněny dusíkatými, sirnými nebo kyslíkovými nukleofily za získání odpovídajících esterů 66, které se mohou hydrolyzovat (kyselinou nebo bází) za vzniku kyselin 67. Kyseliny 67 mohou být esterifikovány za použití velmi dobře známých metod a za získání velkého počtu esterů.

Schéma 2

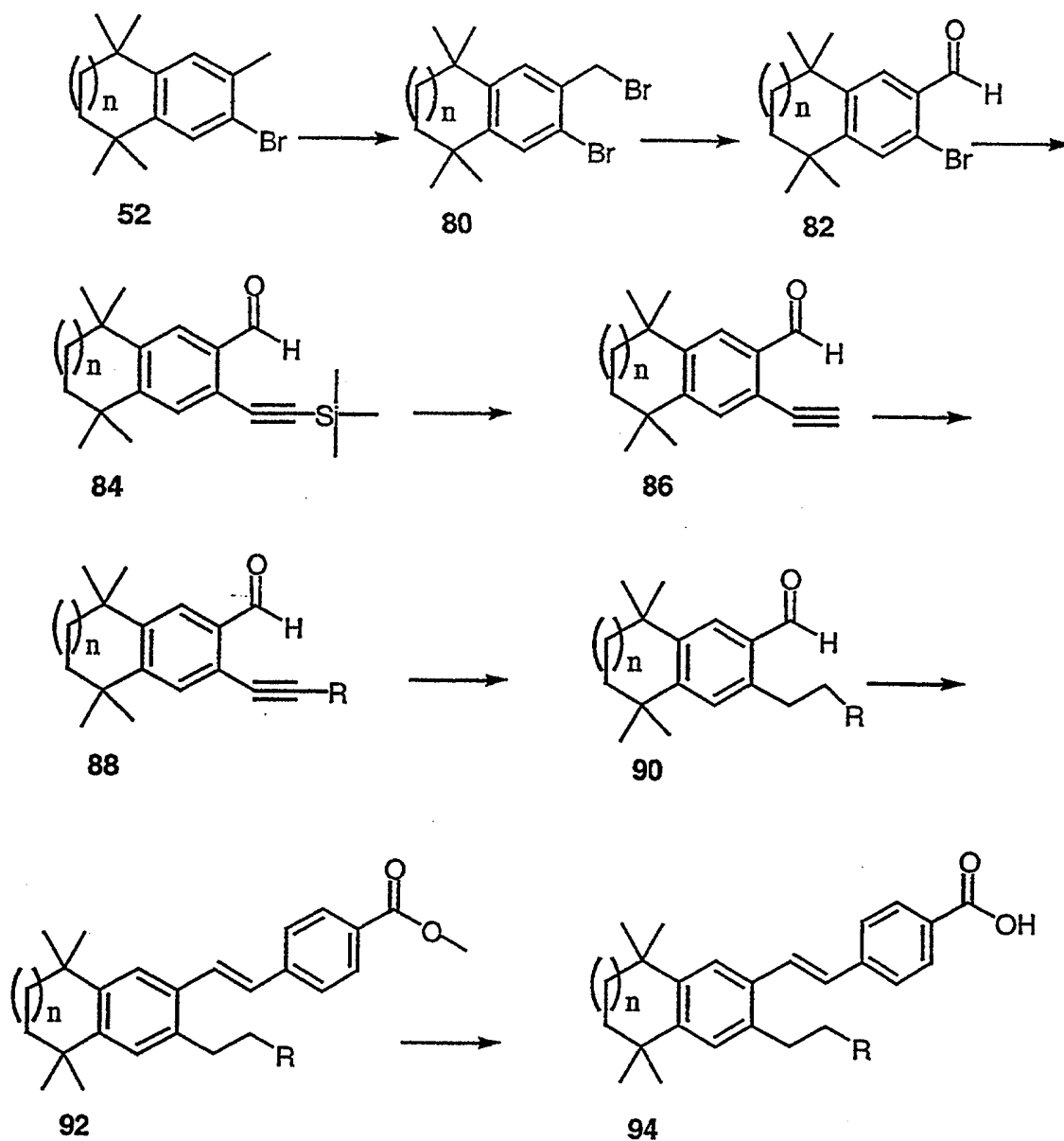


Sloučeniny 78 obecného vzorce I, kde $n = 0, 1$ nebo 2 , m je 2 až 10 a R^{12} je alkoxy, alkylthio, heteroaryl, heterocyklyl, amino, alkylamino atd. se mohou připravit jak je popsáno ve schématu 2. Hydroxyalkyl substituované 5,5,8,8-5,6,7,8-tetrahydronaftaleny 69 se snadno získají Friedel-Craftsovou reakcí 2,4-dichlor-2,4-dimethylpentanu, 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanu nebo 2,6-dichlor-2,6-

dimethylpentanu 60 s hydroxyalkylbenzeny 68. Bromací hydroxyalkyl-5,5,8,8-5,6,7,8-tetrahydronaftalenů 69 se získají arylbromidy 70. Hydroxylová skupina 70 se může chránit (např. terc-butyldimethylsilylchloridem a imidazolem) za získání sloučenin 71. Bromidy 71 se mohou konvertovat na aldehydy v jednom stupni (např. výměnou halogen-kov s n-butyllithiem a následným působením N-formylpiperidinu). Alternativně se aldehydy 72 mohou připravit z bromidů 70 dvoustupňovým postupem (např. CuCN za poskytnutí nitrilu a redukcí s diizobutylaluminiumhydridem). Další metody pro účinnou konverzi bromidů 70 na aldehydy 72 jsou v rámci schopností odborníka.

Horner-Emmonsova olefinace aldehydů 72 s vhodnými fosfonátovými estery se může použít k získání E olefinů 74. Chránicí skupina může být odstraněna ze sloučenin 74 (např. vodným tetrabutylamoniumfluoridem) za získání alkoholů 76. Ve výhodném provedení se mohou alkoholy 76 konvertovat Mitsunobuovou reakcí (např. alkylthioly, trifenylfosfin a diizopropylkarboxylát) na thiolové analogy 78 ($R = \text{alkylthio}$). Alternativně se hydroxylová funkční skupina sloučenin 76 může aktivovat konverzí na mesylát (MsCl , Et_3N) a následnými vytěsňovacími reakcemi s dusíkatými nebo kyslíkatými nukleofily za získání sloučenin 78 ($R = \text{alkoxy}$, amino, alkylamino, dialkylamino atd). Další způsoby pro účinnou konverzi alkoholů 76 na sloučeniny podle vynálezu jsou odborníkovi známe. Hydrolýzou esterů se získají volné kyseliny 78.

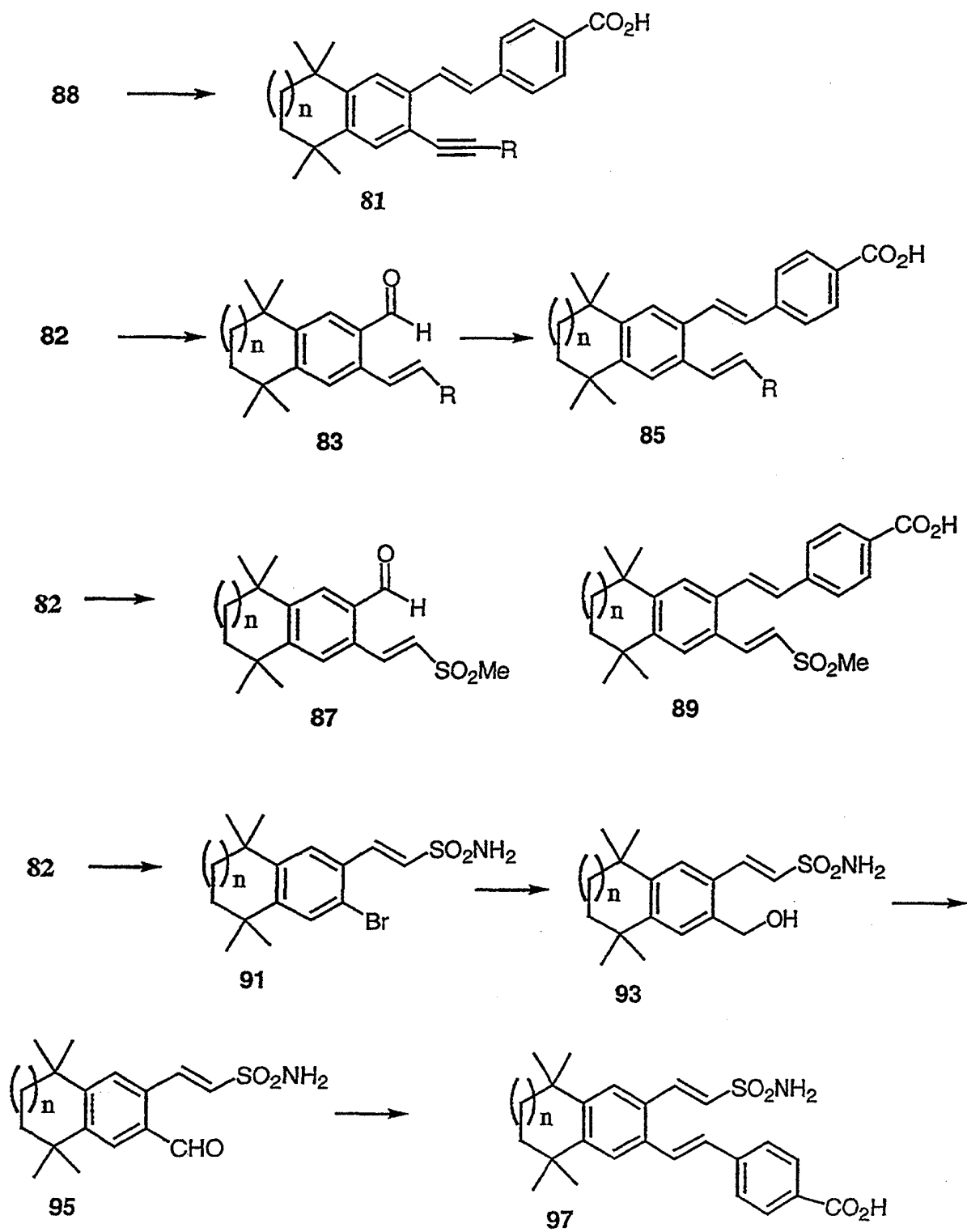
Schéma 3a



Pro sloučeniny obecného vzorce I, kde $m = 2$ je alternativní metoda znázorněna ve schématu 3. Brom substituované 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftaleny 62 popsané ve schématu 1 se mohou konvertovat na bromaldehydy 82 benzylovou bromací s N-bromsukcinimidem a benzoylperoxidem a získá se 80 a následuje zpracování s 2-nitropropanem a hydridem sodným. Zpracování bromaldehydu 82 s trimethylsilylacetylenem, dichlorbis(trifénylfosfin)palladiem

(II), jodidem měďným a triethylaminem se získají silylované acetylenové sloučeniny 84. Odstranění trimethylsilylové skupiny s bázi se získá 86, která následně reaguje s halogenovanými heteroaromatickými sloučeninami, dichlorbis(trifenylfosfin)palladiem (II), jodidem měďným a triethylaminem a získají se acetylenové heteroaromatické meziprodukty 88. Katalytickou hydrogenací acetylenů 88 se získají nasycené heteroaromatické meziprodukty 90. Horner-Emmonsovou olefinací 90 s vhodným fosfonátovým esterem se získají E olefiny 92. Ester se může poté hydrolyzovat za vzniku retinových analogů 94.

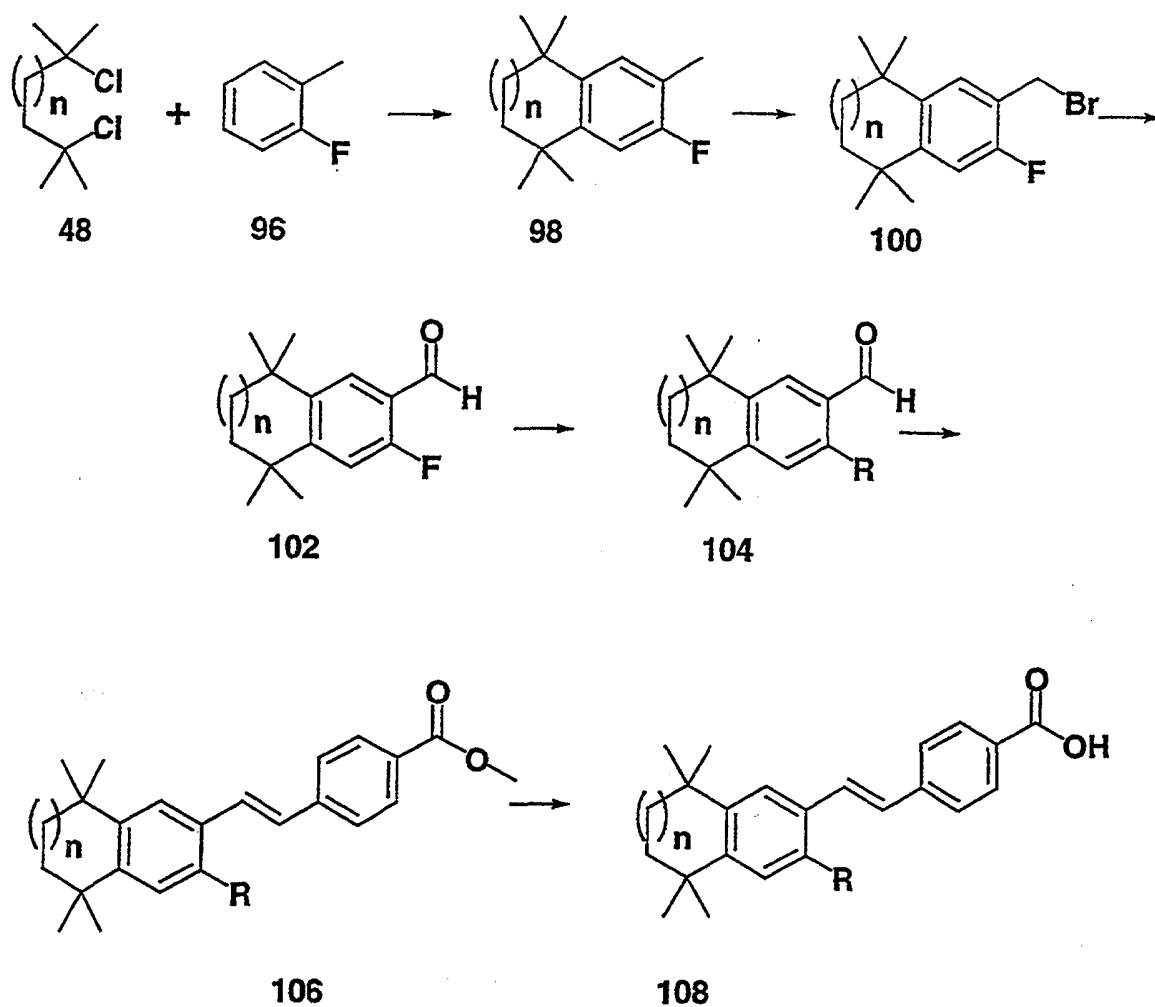
Schéma 3b



Pro sloučeniny obecného vzorce 1, kde Z je acetylen a L je heteroaryl, jak je ukázáno ve schématu 3b, se meziprodukt 88 může zpracovat při Horner-Emmonsových olefinačních podmínkách s vhodným fosfonátem za získání E olefinů a následnou hydrolýzou se získají retinové analogy 81.

Pro sloučeniny obecného vzorce 1, kde Z je olefin a L je heteroaryl, se může meziprodukt 82 zpracovat s trans-1,2-bis(tri-n-butylstannyl)ethylenem a tetrakis(trifenylfosfin)palladiem v toluenu při teplotě zpětného toku a následnou adicí halogenaromatické sloučeniny se získá olefin 83. Horner-Emmonsovou olefinací 83 s vhodným fosfonátovým esterem a následnou hydrolýzou se získají retinové analogy 85. Alternativně, pro R^2 = vinylsulfon, zpracováním meziproduktu 82 s methylvinylsulfonem, terakis(trifenylfosfin)palladiem a TEA v DMF se získá vinylsulfonový meziprodukt 87. Olefinací a následnou hydrolýzou se získají retinové analogy 89. Alternativně, pro R^2 = vinylsulfonamid, zpracováním meziproduktu 82 s terc-butyl[difenyl(fosforyl)methyl]-sulfonylkarbamátem a NaH v DMF se získá vinylsulfonamidový meziprodukt 91. Zpracováním 91 s tributylstannylmethanem a tetrakis(trifenylfosfin)palladiem v dioxanu se získá hydroxymethylový meziprodukt 93. Oxidací 93 s 1,1,1-triacetoxy-1,1,1-1,1-dihydro-1,2-benzodioxol-3(1H)-onem se získá aldehyd 95 a olefinací a následnou hydrolýzou se získá retinový analog 97.

Schéma 4

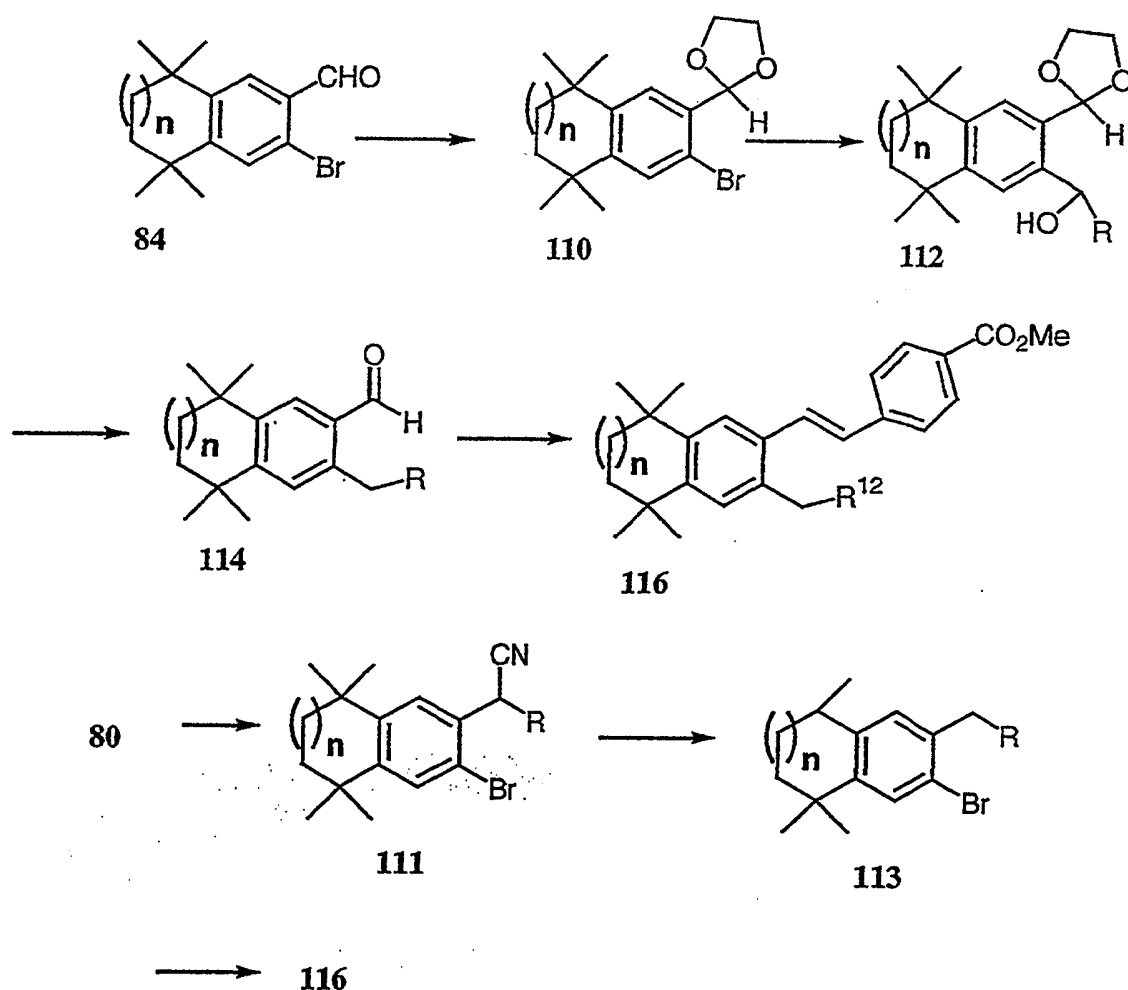


Sloučeniny 108, kde R je dusíkatá heteroaromatická skupina, s dusíkem přímo vázaným na aromatický kruh nebo thioheteroaromatická skupina se sírou přímo vázanou na aromatický kruh se mohou připravit metodou, znázorněnou ve schématu 4. Fluor substituované 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftaleny 98 se mohou připravit Fridel-Craftsovou reakcí 2,3-dichlor-2,5-dimethylhexanu s 2-fluortoluenem 96. Fluoraldehydy 102 mohou být připraveny benzylovou bromací 98 s N-bromsukcinimidem a

benzoylperoxidem za získání 100 a následným zpracováním bromidu 100 s anionem 2-nitropropanu. Přímým vytěsněním fluorové skupiny 102 s dusíkatou heteroaromatickou molekulou při bazických podmínkách (uhlíčitan draselný) v aprotickém rozpouštědle a za zahřívání se získají meziprodukty 104. Horner-Emmonsovou olefinací 104 se získají esterové meziprodukty 106 a hydrolýzou esterů se získají produkty 108, s aromatickým kruhem substituovaným dusíkatou heteroaromatickou skupinou.

Alternativně, zpracováním thioheteroaromatické skupiny s hydridem sodným v polárním rozpouštědle následované přidáním fluoraldehydu 102 se získají meziprodukty 104 s thioheteroaromatickou skupinou přímo vázanou na aromatický kruh. Jak je uvedeno shora, Horner-Emmonsovou olefinací 104 se získá etherový meziprodukt 104 a následnou hydrolýzou esteru se získají produkty 108, s aromatickým kruhem substituovaným s thioheteroaromatickou skupinou.

Schéma 5



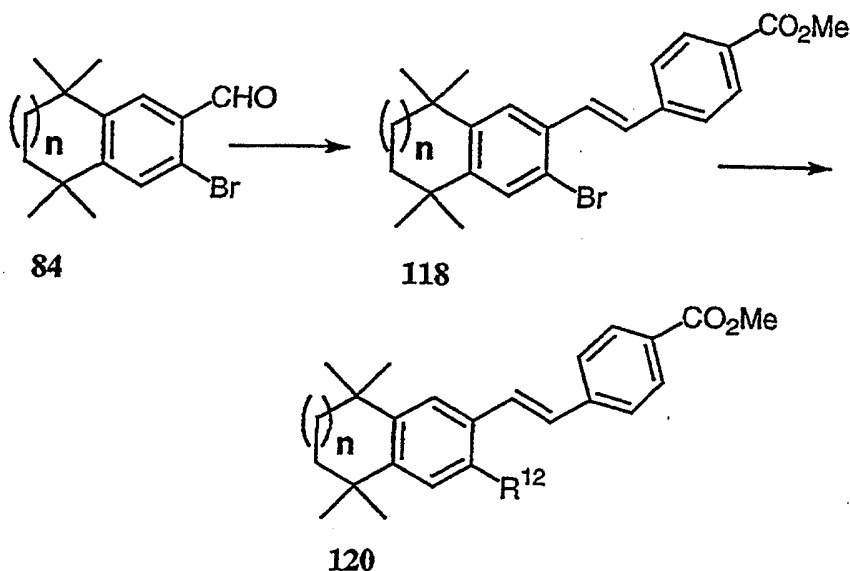
Sloučenina 116, kde m je 1 a R^{12} je heteroarylová skupina vázaná přes atom uhlíku nebo arylová skupina se mohou připravit podle metody znázorněné ve schématu 5. Bromaldehydové meziprodukty 84, popsané shora se mohou chránit jako acetaly 110. Zpracováním 110 s organokovovým činidlem, jako je $n\text{-BuLi}$ a následným přidáním heteroarylových aldehydů se získají alkoholy 112. Katalytickou hydrogenolýzou s katalyzátorem na bázi vzácného kovu v přítomnosti vodíku se odstraní obě hydroxylové skupiny a acetalová chránicí skupina za poskytnutí aldehydu 114. Horner-Emmonsovou olefinací s vhodným fosfonátovým esterem a následnou hydrolýzou esteru se získá sloučenina 116.

Alternativně, zpracováním 84 s arylzinkovým činidlem pod palladiovým katalyzátorem se získá aldehyd 114, kde R je substituovaný aryl, po odstranění acetalové skupiny při

katalytických podmínkách. Horner-Emmonsovou olefinací 114 s vhodným fosfonátovým esterem a následnou hydrolýzou esteru se získá sloučenina 116.

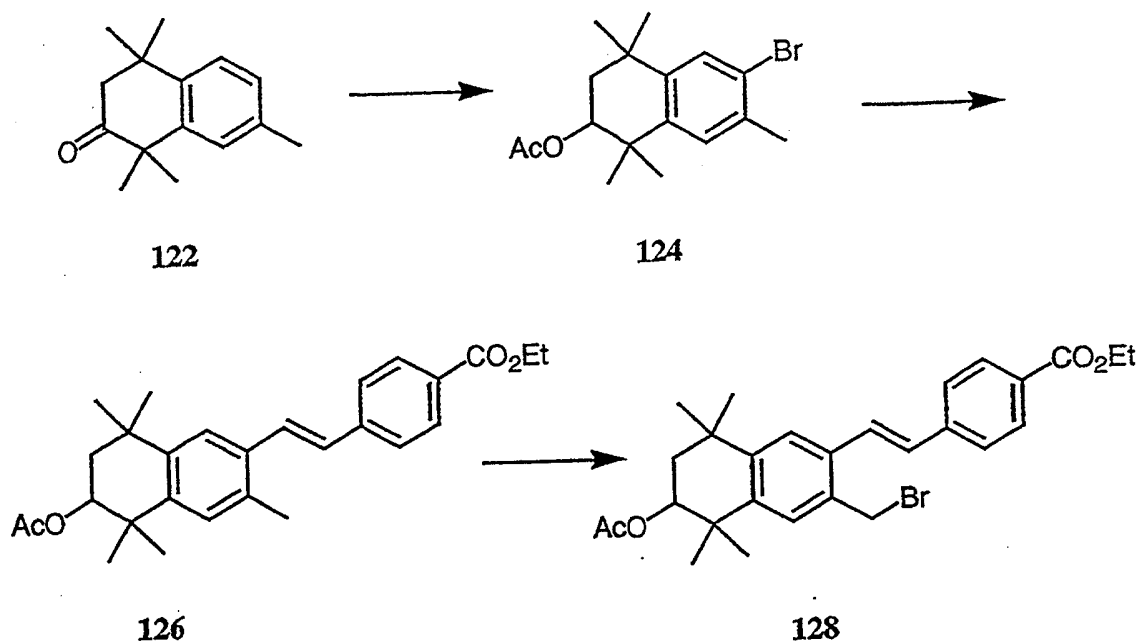
Alternativně, dibromový meziprodukt 80 se může zpracovat s NaCN a následnou reakcí s organokovovým heteroaromatickým činidlem se získá 111. Hydrolýzou 111 se získá odpovídající kyselina a následnou dekarboxylací se získá meziprodukt 113. Dvojitou Heckovou reakcí, nejprve s trimethoxyvinylsilanem a poté s methyl-4-brombenzoátem a následnou hydrolýzou se získají retinové analogy 116.

Schéma 6



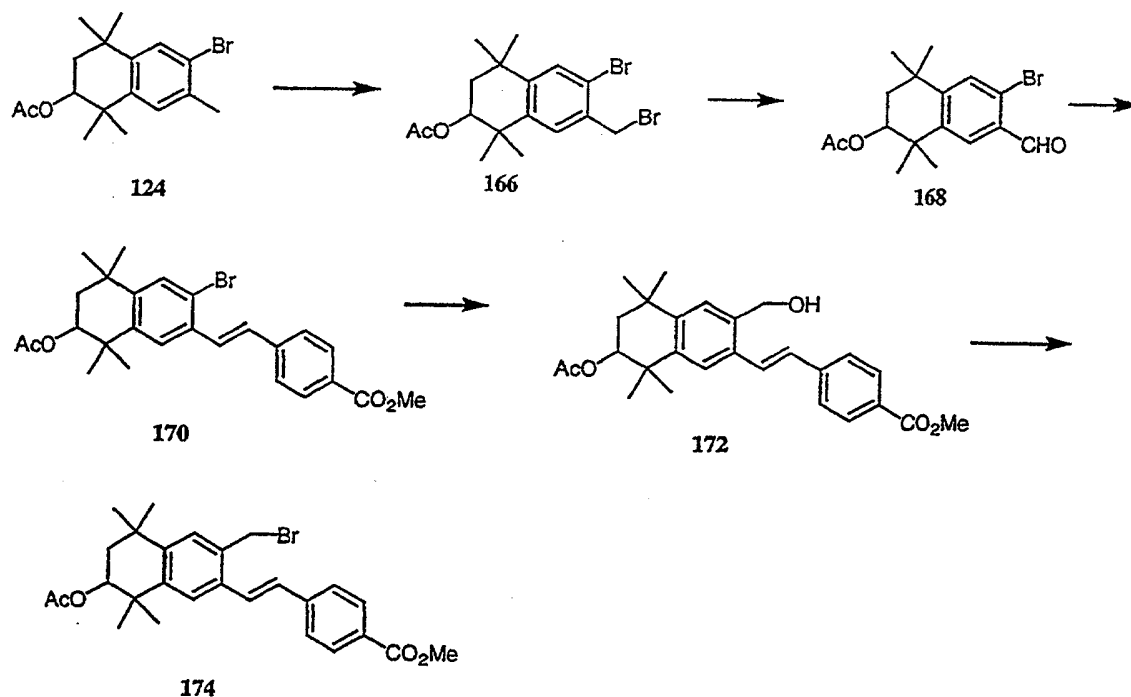
Sloučeniny 120, kde R^{12} je heteroarylová skupina nebo arylová skupina přímo vázaná k heteroaromatickému kruhu tetrahydronaftalenu se může připravit podle metody, znázorněné ve schématu 6. Horner-Emmonsovou olefinací 84 s vhodným fosfonátovým esterem se získá bromid 118. Zpracováním 118 s heteroarylboronáty nebo arylboronáty v přítomnosti palladiového katalyzátoru se získají příslušné heteroarylsubstituované analogy nebo arylsubstituované analogy, které po hydrolýze esteru poskytují sloučeniny 120 s heteroarylovou skupinou nebo arylovou skupinou přímo vázanou k aromatickému kruhu.

Schéma 7



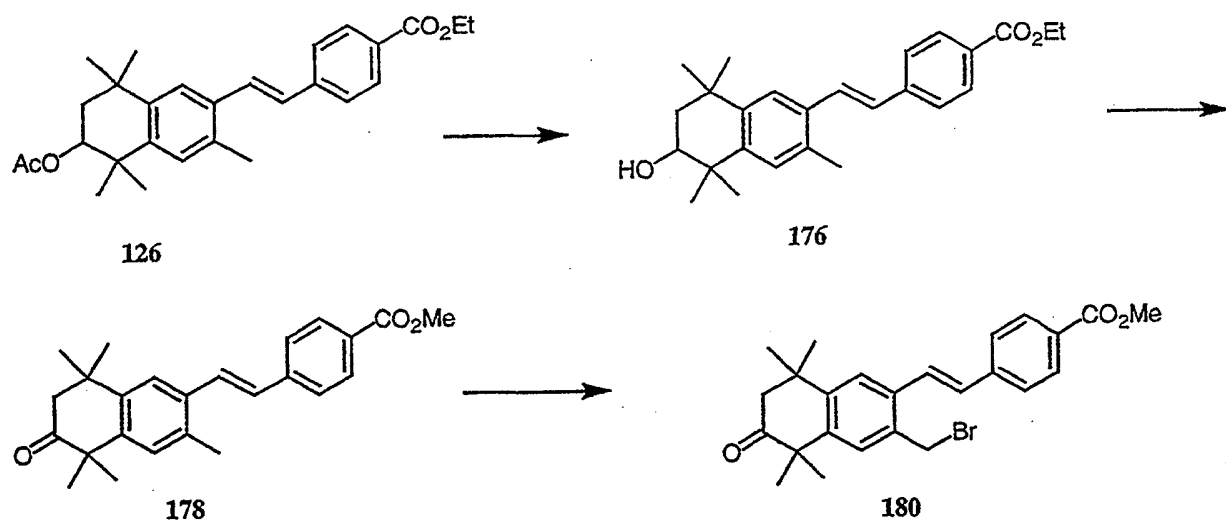
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je hydroxyskupina se mohou připravit jak je uvedeno ve schématech 7 a 8. Tetralon 122 se může připravit kondenzací dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-3(2H) furanonu s toluenem. Redukcí a protekcí za použití standardních reakčních činidel se získá acetát 124. Bis-palladiovou křížovou kopulací za použití 4-bromethylbenzoátu a trimethoxyvinylsilanu se získá sloučenina 126, která se může konvertovat na bromid volnou radikálovou bromací. Bromid 128 se může přímo vytěsnit vhodným nukleofilem za poskytnutí sloučenin, kde $m = 1$ nebo může být homologován s vhodnými uhlikatými nukleofily za poskytnutí sloučenin, kde m je větší než 1.

Schéma 8



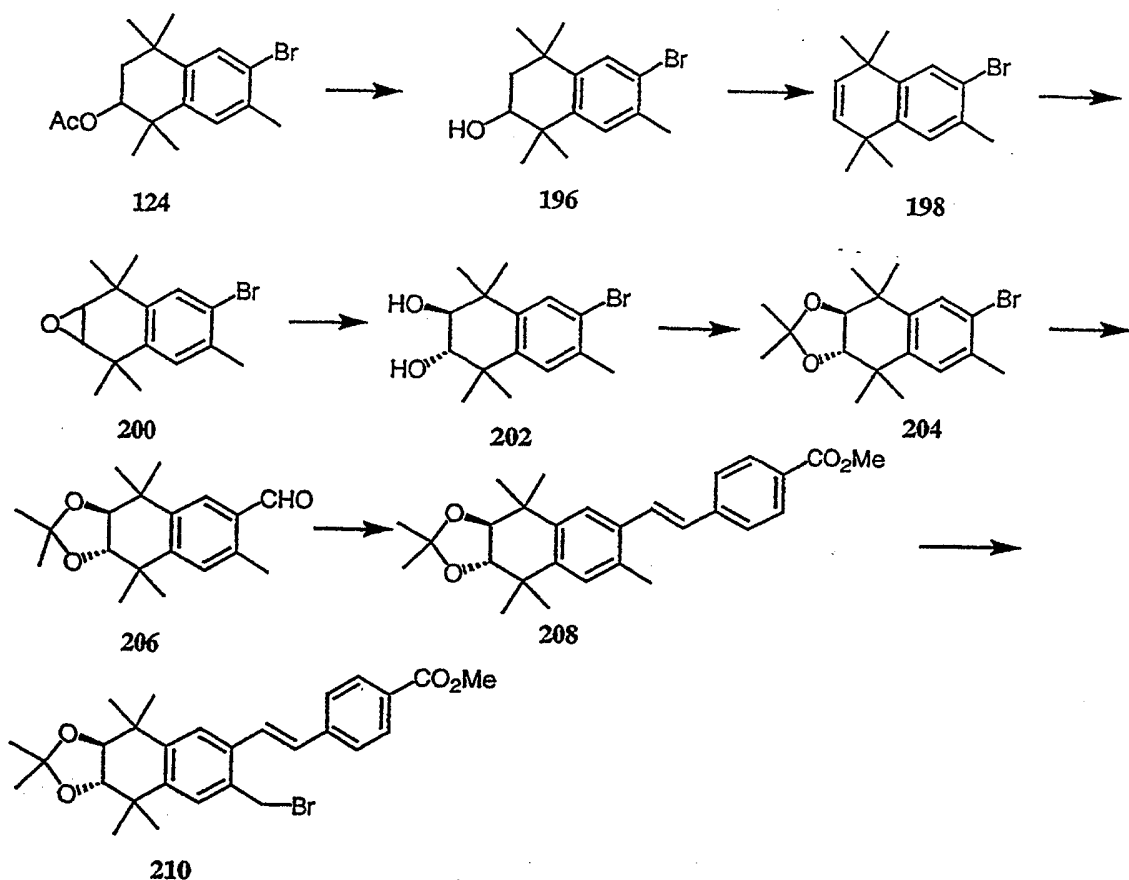
Alternativně, sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je hydroxyskupina se mohou připravit jak je znázorněno ve schématu 8. Meziproduktový acetát 124 se může bromovat za vzniku sloučeniny 166 a následným zpracováním s anionem připraveným z 2-nitropropanu se získá aldehyd 168. Horner-Emmonsovou olefinací se získá sloučenina 170 a Stilleho kopulací s hydroxymethyltributyltinem se získá sloučenina 172. NBS bromací sloučeniny 172 se získá bromid 174. Bromid 174 může být přímo vytěsněn vhodným nukleofilem za poskytnutí sloučenin, kde $m = 1$ nebo může být homologován s vhodnými uhlikatými nukleofily za vzniku sloučenin, kde m je větší než 1.

Schéma 9



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je oxoskupina se mohou připravit jak je uvedeno ve schématech 9 a 10. Acetátový ester 126 se štěpí při bazických podmínkách a novou reesterifikací se získá sloučenina 176 za použití trimethylsilyldiazomethanu. Oxidací sloučeniny 176 s Dess-Martinovým činidlem se získá keton 178, který může být konvertován na bromid 180 volnou radikálovou bromací. Bromid 180 může být přímo vytěsněn vhodným nukleofilem za poskytnutí sloučenin, kde $m = 1$ nebo může být homologován s vhodnými uhlíkatými nukleofily za vzniku sloučenin, kde m je větší než 1.

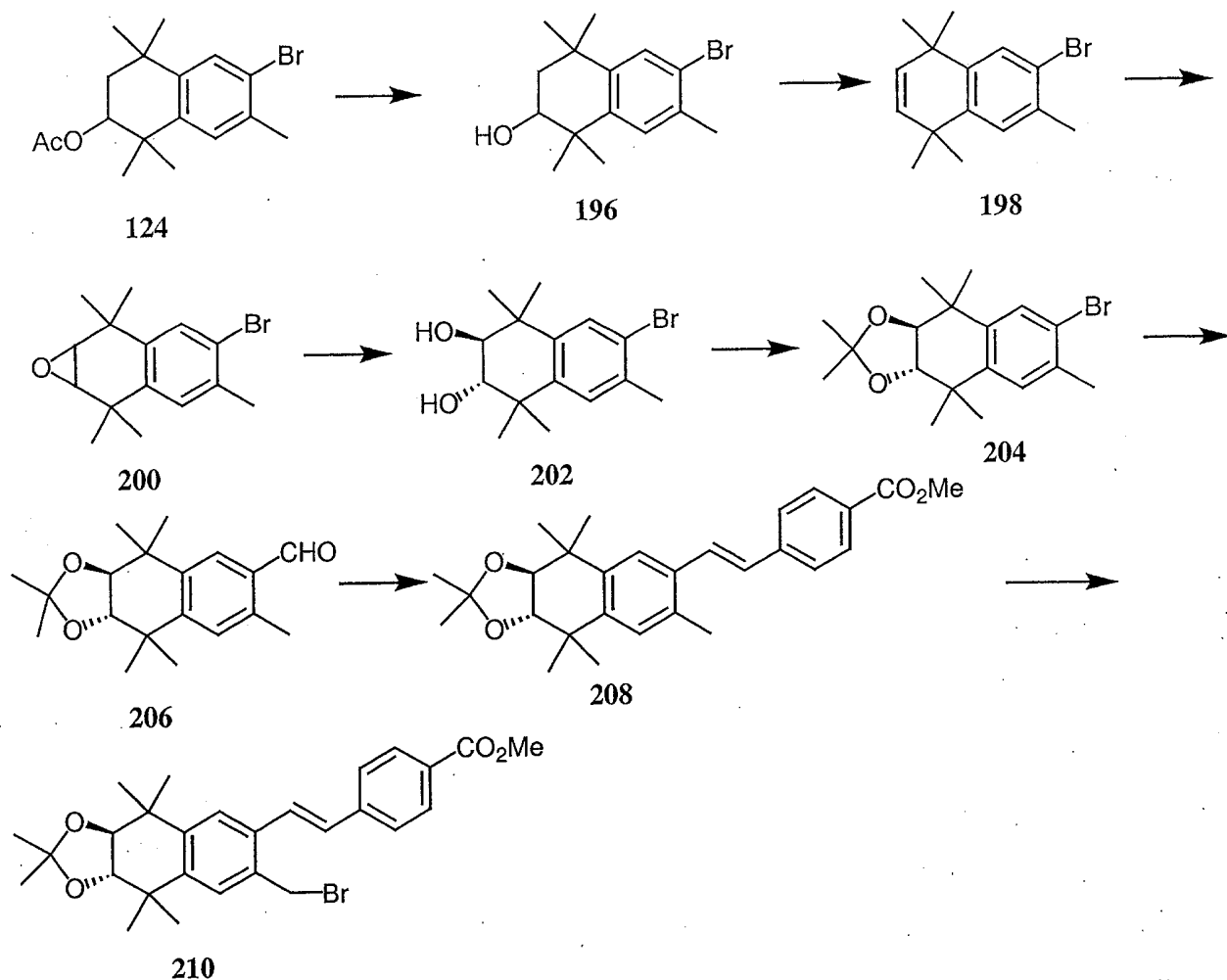
Schéma 10



Alternativně, sloučenina obecného vzorce I, kde R^3 je oxoskupina se může připravit jak je znázorněno ve schématu 10.

Aldehyd 168 může být chráněn jako acetal 182 zpracováním s ethylenglykolem při kyselých katalytických podmínkách a acetát se štěpí při bazických podmínkách za získání alkoholu 184. Oxidací s Dess-Martinovým činidlem se získá keton 186 a acetalovým štěpením při kyselých podmínkách se získá aldehyd 188. Horner-Emmonsovou olefinací s vhodným fosfonátem se získá sloučenina 190 a Stilleho kopulací s hydroxymethyltributyltinem se získá sloučenina 192. NBS bromací se získá bromid 194, který může být přímo vytěsněn vhodným nukleofilem za poskytnutí sloučenin, kde $m = 1$ nebo může být homologován s vhodnými uhlikatými nukleofily za vzniku sloučenin, kde m je větší než 1.

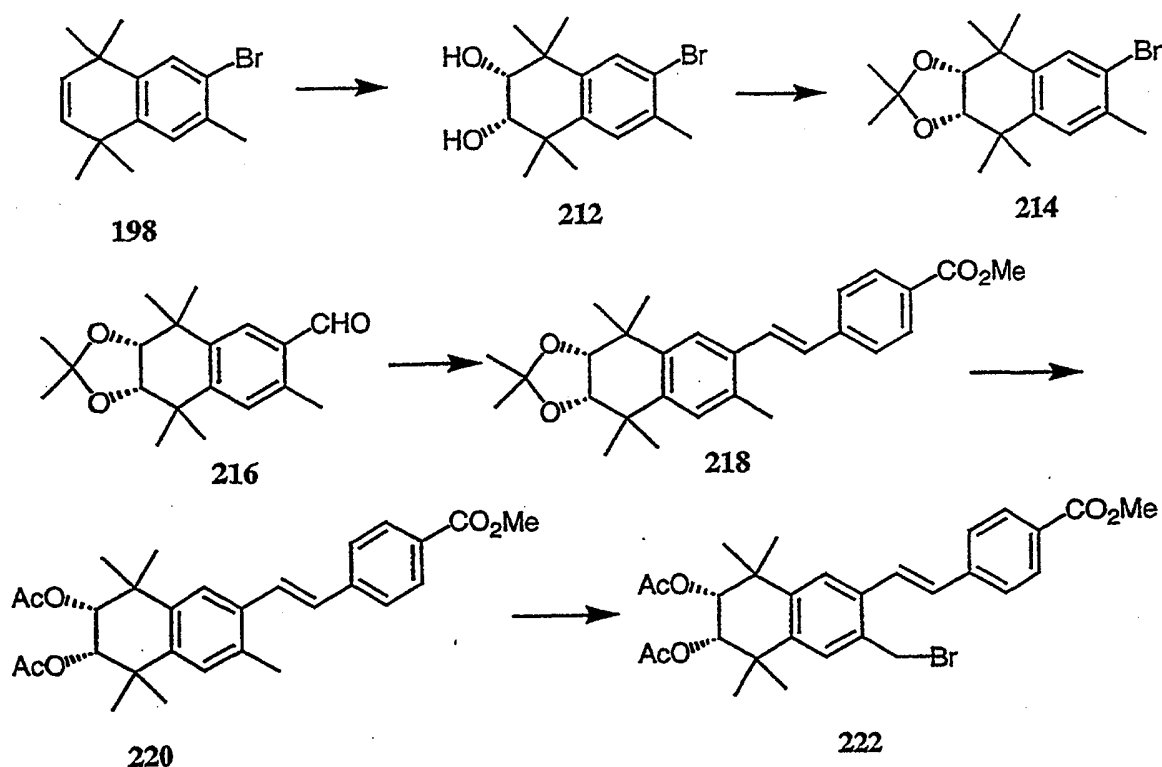
Schéma 11



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je diol se mohou připravit jak je uvedeno ve schématech 11 a 12. Saponifikací acetátového meziproduktu 124 při bazických podmínkách se získá alkohol 196 a dehydratací působením $POCl_3$ a pyridinu se získá olefin 198. Epoxidací sloučeniny 198 s MCPBA se získá sloučenina 200. Epoxid může být otevřen při kyselých podmínkách a získají se trans acetátdioly, které mohou být potom hydrolyzovány při bazických podmínkách za získání trans diolu 202. Chráněním diolu jako dimethylketal za použití 2,2-dimethoxypropanu při kyselých podmínkách je následováno konverzí na aldehyd 206 zpracováním s *n*-butyllithiem a *N*-formylpiperidinem. Horner-Emmonsova olefinace aldehydu 206 s vhodným fosfonátem poskytuje sloučeninu 208, která může být konvertována na sloučeninu 210 volnou radikálovou

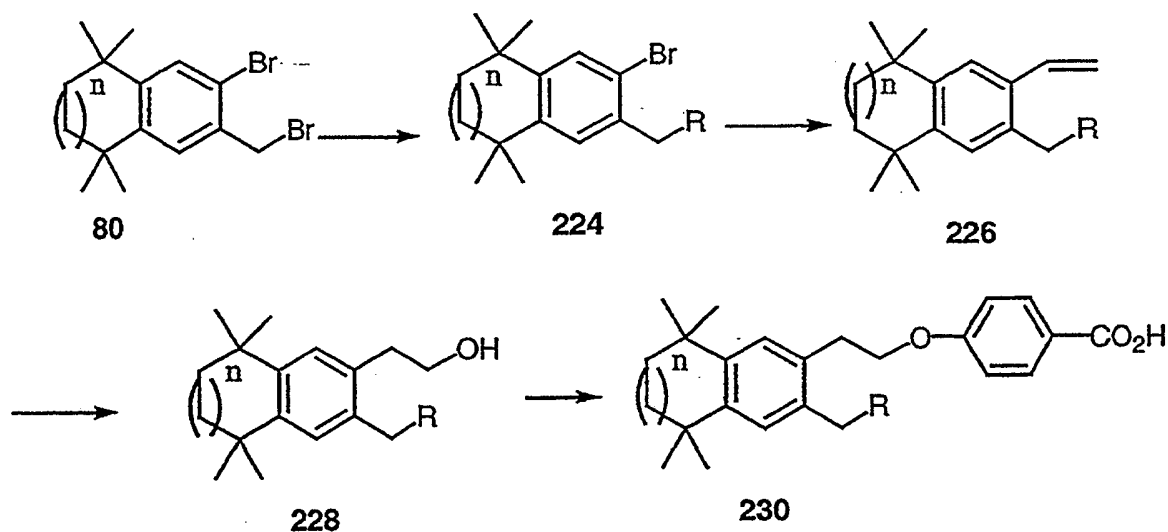
bromací. Bromid 210 může být přímo vytěsněn vhodným nukleofilem za poskytnutí sloučenin, kde $m = 1$ nebo může být homologován s vhodnými uhlíkatými nukleofily za vzniku sloučenin, kde m je větší než 1.

Schéma 12



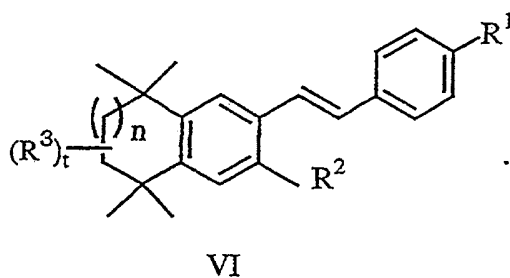
Alternativně se sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je diol mohou připravit jak je uvedeno ve schématu 12. Olefin 198 se může zpracovat oxidem osmičelým za vzniku cis diolu 212. Chránění sloučeniny 212 jako ketal 214 je následováno konverzí na aldehyd 216 postupným zpracováním s *n*-butyllithiem a *N*-formylpiperidinem. Horner-Emmonsovou olefinací vhodným fosfonátem se získá sloučenina 218 a odstranění ochranné skupiny je následováno novou ochranou na bis-acetát 220 za použití anhydridu kyseliny octové v pyridinu. Volnou radikálovou bromací sloučeniny 220 se získá bromid 222, který se přímo vytěsní s vhodným nukleofilem a získají se sloučeniny, kde $m = 1$ nebo může být homologován s vhodnými uhlíkatými nukleofily za vzniku sloučenin, kde m je větší než 1.

Schéma 13

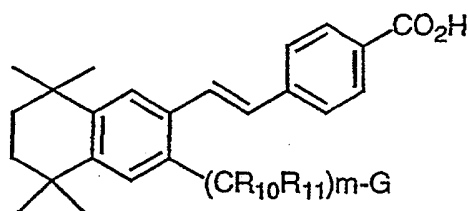


Sloučeniny obecného vzorce 1, kde $A = \text{CH}_2$ a $B = \text{CH}_2\text{O}$ se mohou připravit jak je popsáno ve schématu 13. Zpracováním meziproductu **80** s vhodným heteroaromatickým nukleofilem při bazických podmínkách (například pyrazol a terc-butoxid v THF) se získá sloučenina **224**. Zpracováním sloučeniny **224** s trimethoxyvinylsilanem, palladiumacetátem, tri-*o*-tolulylfosfinem v NMP se získají vinylové meziproducty **226**. Hydroborací a oxidací sloučeniny **226** s 9BBN v THF a následnou oxidací s 30% peroxidem vodíku se získá hydroxyethylový meziproduct **228**. Mitsunobuovou kopulací sloučeniny **228** s methyl-4-hydroxybenzoátem s trifenylfosfinem a diethylazodikarboxylátem v THF a následným zmýdelněním esteru se získají retinové analogy **230**.

Rovněž je poskytován způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI, kde n a t jsou 1, R^1 je CO_2H nebo CO_2 -alkyl, R^2 je $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m-\text{R}^{12}$ a R^3 je H a R^{12} je heteroaryl.



zahrnující: zpracování sloučeniny obecného vzorce VII



kde G je odštěpující se skupina, s nukleofilem $R^{12}-H$; a kde R je CO_2 -alkyl, hydrolýzou s bází.

Sloučeniny podle vynálezu popsané v tomto dokumentu jsou užitečné pro podporu obnovy poškozených plicních sklípků a septaci plicních sklípků. Tak mohou být metody podle vynálezu použity pro léčbu plicních chorob, jako je emfyzém. Metody léčby, používající sloučeniny podle vynálezu popsané v tomto dokumentu mohou být použity k léčbě rakoviny a dermatologických chorob.

Selektivita sloučenin podle vynálezu k agonistu receptoru kyseliny retinové může být stanovena za použití ligandových vazebných zkoušek, které jsou odborníkovi známé (Apfel a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., (1992), 89, 7129; Teng a kol., J. Med. Chem., (1997), 40, 2445; Bryce a kol., US patent č. 5 807 900, které jsou zde uváděné jako odkaz). Léčba agonisty RAR, zejména γ agonisty může být podporou obnovy alveolární matrice a septace, což je důležité při léčbě emfyzému. Výhodně, sloučeniny podle vynálezu jsou γ selektivní agonisty, které se váží ke γ receptoru s afinitami mezi okolo 25 nm a okolo 1000 nm a vykazují pěti až desetinásobnou selektivitu v porovnání s vazbou k RAR α receptoru. Je třeba uvést, že RAR agonisté, které nejsou γ selektivní mohou být účinné při léčbě emfyzému. Transaktivace, což je schopnost kyseliny retinové aktivovat genovou transkripci, když je genová transkripce iniciována vazbou ligandu ke konkrétnímu receptoru kyseliny retinové, který se má testovat, může být stanovena za použití metod popsaných ve stavu techniky (Apfel a kol., Proc.

Natl. Acad. Sci., (1992), 89, 7129; Bernard a kol., Biochem. And Biophys. Res. Comm., (1992), 186, 977, uváděné zde jako odkaz.

Vhodnost sloučenin podle vynálezu k léčbě dermatologických chorob způsobených světlem nebo věkem a k hojení ran může být stanovena metodami, popsanými ve stavu techniky (Mustoe a kol., Science 237, 1333 (1987); Sprugel a kol., J. Pathol., 129, 601, (1987), které jsou zde uváděné jako odkaz). Metody popsané ve stavu techniky se mohou použít ke stanovení užitečnosti sloučenin podle vynálezu k léčbě dermatologických chorob, jako je akné nebo psoriáza (Boyd, Am. J. Med., 86, 568, (1989) a odkazy popsané v tomto dokumentu; Doran a kol., Methods in Enzymology, 190, 34, (1990), které jsou zde uváděné jako odkaz). Konečně, schopnost sloučenin podle vynálezu léčit rakovinu může být stanovena metodami popsanými ve stavu techniky (Sporn a kol., Fed. Proc. (1976), 1232; Hong a kol., „Retinoids and Human Cancer“ v The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine, M. B. Sporn, A. B. Roberts a D. S. Goodman (vyd.) Raven Press, New York, 1994, 597-630, které jsou zde uváděné jako odkaz).

Pokud se sloučeniny podle vynálezu použijí pro léčbu nebo prevenci emfyzému nebo příbuzných chorob nebo dermatologických chorob, potom mohou být podávány jednotlivě nebo v kombinaci s jinými činidly. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány nebo aplikovány jednotlivě nebo v kombinaci s ostatními farmaceutickými činidly, včetně jiných sloučenin podle vynálezu. Sloučenina podle vynálezu může být podávána jako taková nebo jako farmaceutický prostředek. Konkrétní farmaceutická formulace bude záviset na požadovaném módu podání a bude pro odborníka zřejmá. Řada prostředků pro topické nebo systémové podání retinových agonistů je známá ve stavu techniky. Kterákoli z těchto sloučenin může být formulována se sloučeninou podle vynálezu.

Farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle vynálezu mohou být připraveny prostředky obvyklého mísení, rozpouštění, granulace, přípravou dražé, rozmělněním, emulgováním, zapouzdřováním, zachycováním nebo lyofylizací.

Farmaceutické prostředky mohou být formulovány obvyklým způsobem, za použití jednoho nebo více fyziologicky přijatelných nosičů, ředidel, excipientů nebo pomocných látek, které usnadňují zpracování sloučenin podle vynálezu na preparáty, které se mohou farmaceuticky použít. Řádná formulace je závislá na vybrané cestě podání.

Pro topické podání se sloučenina podle vynálezu může formulovat jako roztoky, gely, masti, krémy, suspenze, atd., jak je dobře známo ve stavu techniky.

Systémové formulace zahrnují ty, které jsou určeny pro podání injekcí, například subkutánní, intravenózní, intramuskulární, intrahekální nebo intraperitoneální injekcí a rovněž ty, které jsou určeny pro transdermální, transmukosální, orální nebo pulmonární podání. Systémové formulace mohou být připraveny kombinací s dalším aktivním činidlem, které zlepšuje mukociliární klearanci mukusu dýchacích cest nebo snižuje mukózní viskozitu. Tato aktivní činidla zahrnují, nikoli však s omezením, blokátory sodíkových kanálků, antibiotika, N-acetylcystein, homocystein a fosfolipidy.

Pro injekce se sloučenina podle vynálezu může formulovat do vodných roztoků, výhodně do fyziologicky kompatibilních pufrů, jako je Hankův roztok, Ringerův roztok nebo fyziologický roztok. Roztok může obsahovat formulační činidla, jako suspenzační, stabilizační a/nebo dispergační činidla.

Alternativně, sloučeniny podle vynálezu mohou být v práškové formě, pro konstituci před použitím s vhodným vehikulem, jako je sterilní, bezpyrogenní voda.

Pro transmukosální podání se používají penetrační činidla vhodná vůči bariéře, kterou se má pronikat. Taková penetrační činidla jsou obecně vhodná ve stavu techniky.

Pro orální podání se sloučenina podle vynálezu může snadno formulovat kombinací s farmaceuticky vhodnými nosiči, které jsou dobře známé ve stavu techniky. Takové nosiče umožňují sloučeniny podle vynálezu formulovat jako tablety, pilulky, dražé, kapsle,

kapaliny, gely, sirupy, kaše, suspenze a podobně pro orální přijetí pacientem, který se má léčit. Pro orální pevné formulace, jako jsou například prášky, kapsle a tablety vhodné excipienty zahrnují plniva, jako cukr, jako je laktóza, sacharóza, mannitol a sorbitol; celulóзовé preparáty, jako je kukuřičný škrob, pšeničný škrob, rýžový škrob, bramborový škrob, želatina, tragakantová guma, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza sodná a/nebo polyvinylpyrrolidon (PVP); granulační činidla a vazebná činidla. Pokud to je žádoucí, mohou se přidat dezintegrační činidla, jako je zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, agar nebo kyselina alginová nebo její sůl, jako je alginát sodný. Pokud to je žádoucí, pevné dávkové formy mohou být povlečeny cukrem nebo entericky povlečeny za použití standardních technik. Způsoby formulace retinových agonistů pro orální podání jsou popsány ve stavu techniky (viz například formulaci Accutane®, Physicians' Desk Reference 54. vydání, str. 2610, 2000).

Pro orální kapalné preparáty, jako jsou například suspenze, elixíry a roztoky vhodné nosiče, excipienty nebo ředidla zahrnují vodu, fyziologický roztok, alkylenglykoly (například propylen-glykol), polyalkylenglykoly (například polyethylenglykol), oleje, alkoholy, slabě kyselé pufrы pH 4 až 6 (například acetát, citrát, askorbát v okolo 5,0 mM do okolo 50,0 mM) atd. Dále se mohou přidat aromáty, konzervační činidla, barviva, soli kyseliny žlučové, acylkarnitiny a podobně.

Pro bukalní podání mohou mít prostředky formu tablet, lozengů atd, které jsou formulovány obvyklým způsobem.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také pro léčbu emfyzému podávány přímo do plic inhalací (viz například Tong a kol., přihláška PCT, WO 97/39745; Clark a kol., přihláška PCT, WO 99/47196, které jsou zde uváděné jako odkaz). Pro podání inhalací může být sloučenina podle vynálezu obecně dodávána řadou různých zařízení. Například za použití Metered Dose Inhaler („MDI“), který využívá nádoby obsahující vhodné nízkovroucí hnací činidlo,

například dichlordifluormethan, trichlorfluormethan, dichlortetrafluorethan, oxid uhličitý nebo se může použít pro dodávání sloučenin podle vynálezu přímo do plic jiný vhodný plyn, Zařízení MDI jsou dostupná od řady dodavatelů, například 3M Corporation, Aventis, Boehringer Ingleheim, Forest Laboratories, Glaxo-Welcome, Schering Plough a Vectura.

Alternativně se může použít k dodávání sloučeniny podle vynálezu do plic zařízení Dry Powder Inhaler (DPI) (viz například Raleigh a kol., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Mannual Meeting, (1999), 40, 397, uváděno zde jako odkaz). DPI typicky používá mechanismus, jako je rozpínání plynu k vytvoření mlhy suchého prášku uvnitř nádoby, který může být poté pacientem inhalován. Zařízení DPI jsou rovněž velmi dobře známá ve stavu techniky a mohou být dodávána řadou dodavatelů, jako je například Fisons, Glaxo-Welcome, Inhale Therapeutic Systems, ML Laboratories, Qdose and Vectura. Oblíbená variace je násobný dávkový DPI („MDDPI“) systém, který umožňuje dávkovat více než jednu terapeutickou dávku. MDDPI zařízení jsou dostupná od společností, jako jsou AstraZeneca, GlaxoWelcome, IVAX, Schering Plough, SkyePharma a Vectura. Například mohou být formulovány želatinové kapsle a patrony pro použití v inhalátoru nebo insuflátoru, obsahující práškovou směs sloučeniny podle vynálezu a vhodnou práškovou bází, jako je laktóza nebo škrob.

Dalším typem zařízení, které se může použít pro dodávání sloučeniny podle vynálezu do plic je kapalně rozprašovací zařízení, dodávané například Aradigm Corporation. Systém s kapalným sprejem používá extrémně malé otvory trysky, aby došlo aerosolování kapalně léčivé formulace, která může být poté přímo inhalována do plic.

V jednom výhodném provedení se používá k dodávání sloučeniny podle vynálezu do plic rozprašovací zařízení. Rozprašovací zařízení vytváří aerosoly z kapalných léčivých formulací za použití například ultrazvukové energie za vzniku jemných částic, které se mohou snadno inhalovat (viz například Verschoyle a kol.,

British J. Cancer, (1999), u, Suppl. 2, 96, uváděný zde jako odkaz). Příklady rozprašovačů zahrnují zařízení dodávaná Sheffield/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (viz, Armer a kol., US patent č. 5 954 047; van der Linden a kol., US patent č. 5 950 619; van der Linden a kol., US patent č. 5 970 974, uváděné zde jako odkaz), Aventis and Batelle Pulmonary Therapeutics.

Dalším výhodným zařízením, které se používá k dodávání sloučeniny podle vynálezu do plic je elektrohydrodynamické („EHD“) aerosolové zařízení. EHD aerosolové zařízení používá k aerosolování kapalného léčivého roztoku nebo suspenze elektrické energie (viz například Noakes a kol., US patent č. 4 765 539; Coffee, US patent č. 4 962 885; Coffee, přihláška PCT, WO 94/12285; Coffee, přihláška PCT, WO 94/14543; Coffee, přihláška PCT, WO 95/26234; Coffee, přihláška PCT, WO 95/26235, Coffee, přihláška PCT, WO 95/32807, které jsou zde uváděné jako odkaz). Elektrochemické vlastnosti formulace sloučeniny podle vynálezu mohou být při dodávání této sloučeniny do plic za použití aerosolového zařízení EHD důležitými parametry k optimalizaci a taková optimalizace je běžně prováděna odborníkem. EHD aerosolové zařízení může účinněji dodávat léčiva do plic než stávající technologie pro dodávání do plic. Další způsoby dodávání sloučeniny podle vynálezu do plic jsou odborníkovi známe a spadají do rámce předkládaného vynálezu.

Kapalné léčivé formulace vhodné pro použití v rozprašovačích a kapalná sprejová zařízení a EHD aerosolová zařízení budou typicky obsahovat sloučeninu podle vynálezu s farmaceuticky přijatelným nosičem. Výhodně je farmaceuticky přijatelný nosič kapalina, jako je alkohol, voda, polytehlenglykol nebo perfluoruhlík. K úpravě aerosolových vlastností roztoku nebo suspenze se může případně přidat další materiál. Výhodně je tento materiál kapalina, jako je alkohol, glykol, polyglykol nebo mastná kyselina. Další metody formulačních kapalných léčivých roztoků nebo suspenzí vhodné pro použití v aerosolových zařízeních jsou odborníkovi dobře známe (viz například Biesalski, US patent č. 5

112 598, US patent č. 5 556 611, které jsou zde uváděné jako odkaz).

Sloučenina podle vynálezu může být formulována ve formě prostředku pro rektální nebo vaginální podání, jako jsou čípky nebo retenční klystýry, obsahující obvyklou nosnou bázi, jako je kakaové máslo nebo statní glyceridy.

Vedle formulací popsaných shora mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány ve formě depotních preparátů. Takové dlouho působící formulace mohou být podávány implantací (například subkutánní nebo intramuskulární) nebo intramuskulární injekcí. Tak například sloučenina podle vynálezu může být formulována s vhodnými polymerními nebo hydrofobními materiály (například jako emulze v přijatelném oleji) nebo iontoměničovými pryskyřicemi nebo omezeně rozpustnými deriváty, například omezeně rozpustnou solí.

Alternativně se mohou použít další farmaceutické dodávací systémy. Liposomy a emulze jsou velmi dobře známými příklady vehikul které se mohou použít pro dodávání sloučenin podle vynálezu. Mohou se také použít určitá organická rozpouštědla, jako je dimethylsulfoxid, avšak za cenu vyšší toxicity. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou dodávat systémem pro regulované uvolňování. V jednom provedení se může použít čerpadlo (Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., (1987), u, 201; Buchwald a kol., Surgery, (1980), u, 507; Saudek a kol., N. Engl. J. Med., (1989), 321, 574). V dalším provedení se mohou použít polymerní materiály (viz Medical Applications of Controlled Release, Langer a Wise (vyd.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen a Ball (vyd.). Wiley, New York (1984); Ranger a Peppas, J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem., (1983), 32, 61; viz také Levy a kol, Science (1985), 228, 190; During a kol., Ann. Neurol., (1989), 25, 351; Howard a kol., (1989), J. Neurosurg. 71, 105). Ještě v dalším provedení se systém pro regulované uvolňování může umístit do těsné blízkosti cíle sloučeniny podle vynálezu, například do plic a tak se dosáhne možnosti použití pouze zlomku systémové dávky

(viz například Goodson, v Medical Applications of Contolled release, shora, díl 2, str. 115 (1984). Může se použít další systém pro regulované uvolňování (viz například Langer, Science, (1990), 949, 1527).

Jestliže je sloučenina podle vynálezu kyselá, může být zahrnuta do kterékoliv ze shora uvedených formulací jako volná kyselina, farmaceuticky přijatelná sůl, proléčivo, solvát nebo hydrát. Farmaceuticky přijatelné soli v podstatě zachovávají aktivitu volné kyseliny a mohou se připravit reakcí s bázemi. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují jakékoliv známé vhodné soli retinových kyselin známých ve stavu techniky pro podání savcům. Farmaceuticky přijatelné soli mají tendenci být rozpustnější ve vodě a ostatních protických rozpouštědlech než odpovídající forma volné kyseliny. Podobně, sloučenina podle vynálezu může být obsažena v kterékoli ze shora uvedených formulací jako solvát, hydrát nebo proléčivo. Výhodná proléčiva jsou hydrolyzovatelné esterové deriváty, jako jsou aromatické estery, benzylestery a nižší alkylestery, jako je ethyl, cyklopentyl atd. Další proléčiva jsou odborníkovi ve farmaceutických oborech známá.

Sloučenina podle vynálezu nebo farmaceutický prostředek který ji obsahuje se budou obvykle používat v množství, které je dostatečné k dosažení zamýšleného účelu. všem je třeba vzít v úvahu, že použité množství bude závislé na způsobu podání.

Pro léčbu nebo prevenci emfyzému, rakoviny nebo dermatologických chorob se sloučeniny nebo prostředky, které je obsahují podávají nebo aplikují v terapeuticky účinném množství. Terapeuticky účinné množství sloučenin podle vynálezu pro systémové podání může být nalezeno v předkládaném popisu.

Farmakokinetický profil sloučenin podle vynálezu je předpokládán a může být popsán za použití lineární farmakokinetické theorie. Co je důležité, farmakokinetiky sloučenin podle vynálezu u lidí mohou být snadno stanoveny odborníkem. Odborník může stanovit rozsah standardních

farmakokinetických parametrů po jedné orální dávce se sloučeninou podle vynálezu, za použití postupů popsaných ve stavu techniky (viz například Khoo a kol., J. Clin. Pharm., (1982), 22, 395; Colburn a kol., J. Clin. Pharm., (1983), 23, 534; Colburn a kol., Eur. J. Clin. Pharm., (19), 23, 689). Odborník může také měřit hodnoty těchto farmakokinetických parametrů po násobné dávce podle postupů popsaných ve stavu techniky, ke stanovení zda k indukci nebo akumulaci sloučeniny podle vynálezu dochází při těchto podmínkách (Brazzel a kol., Eur. J. Clin. Pharm., (1983), 24, 695; Luck a kol., Clin. Pharmacokinetics, (1985), 10, 38). Odborník tak může odhadnout vhodné dávkové úrovně sloučenin podle vynálezu, nezbytné k léčbě emfyzému, rakoviny nebo dermatologických chorob u savců (výhodně lidí) za použití farmakokinetických parametrů určených shora uvedenými postupy ve spojení s daty dávky u zvířecího modelu.

Dávková množství a intervaly mohou být upraveny individuálně, aby bylo dosaženo úrovně sloučeniny podle vynálezu v plazmě v množství, které je dostatečné pro dosažení farmaceutického účinku. Obvyklé dávky jsou pro pacienta v rozsahu od 0,1 μg do okolo 10,0 μg , výhodně mezi okolo 1,0 μg a okolo 1,0 mg, výhodněji mezi okolo 100,0 μg a okolo 300,0 μg . Terapeuticky účinné úrovně v séru se mohou dosáhnout pomocí jedné denní dávky nebo násobných dávek každý den.

Množství sloučeniny podle vynálezu bude ovšem závislé, mezi jiným, na léčeném subjektu, hmotnosti subjektu, vážnosti choroby, způsobu podání a posouzení ošetřujícího lékaře. Například dávka může být dodána ve farmaceutickém prostředku v jednom podání, násobnými aplikacemi nebo kontrolovaným uvolňováním. Dávkování může být opakováno přerušovaně, může být poskytováno samotné nebo v kombinaci s ostatními léčivy a bude pokračovat dokud jak je požadováno pro účinnou léčbu emfyzému.

Výhodně, bude terapeuticky účinná dávka sloučeniny podle vynálezu popsaná v tomto dokumentu poskytovat terapeutický prospěch, aniž by došlo k podstatné toxicitě. Toxicita sloučenin

podle vynálezu může být určena za použití standardních farmaceutických postupů a může být snadno stanovena odborníkem. Dávkový poměr mezi toxickým a terapeutickým účinkem je terapeutický index. Sloučenina podle vynálezu bude výhodně vykazovat zejména vysoké terapeutické znaky při léčbě emfyzému, rakoviny nebo dermatologických chorob, ve srovnání s jinými retinovými agonisty. Dávka sloučeniny podle vynálezu popsaná v tomto dokumentu bude výhodně v rozsahu periodicky se opakujících koncentracích, které obsahují účinnou dávku s malou nebo žádnou toxicitou. Dávka se může lišit v tomto rozsahu v závislosti na použité dávkové formě a použité cestě podání. Přesná formulace, cesta podání a dávka mohou být vybrány jednotlivým lékařem s ohledem na pacientův stav (viz například Fingl a kol., 1975, v: The Pharmacological Basis of Therapeutics, kapitola 1, str. 1). Například terapeuticky účinná dávka sloučeniny podle vynálezu může být podána buď orálně nebo přímo do plic.

Vynález je dále definován odkazem na následující příklady, popisující podrobně přípravu sloučeniny a prostředku podle vynálezu. Pro odborníka je zřejmé, že mohou existovat další modifikace, jak s ohledem na materiály tak na metody, které se mohou použít, aniž by došlo k odchylce od rozsahu předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Orální formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 2 udává složky pro tabletovou dávkovou formu sloučeniny podle vynálezu:

Tabulka 2

Složka	Množství na tabletu (mg)
Sloučenina podle vynálezu	0,1-10,0
Laktóza	125,0
Kukuřičný škrob	50
Stearát hořečnatý	0,5
Sodná kroskarmelóza	25

Aktivní složka (tj. sloučenina podle vynálezu) se smísí s laktózou dokud nevznikne stejnorodá směs. Zbývající složky se smísí bezprostředně se směsí laktózy a poté se lisují do rýhovaných tablet.

Příklad 2

Orální formulace sloučeniny podle vynálezu

Kapsle sloučeniny podle vynálezu vhodné pro léčbu emfyzému se mohou připravit za použití složek uvedených v tabulce 3:

Tabulka 3

Složka	Množství na kapsli (mg)
Sloučenina podle vynálezu	0,1-5,0
Laktóza	148
Stearát hořečnatý	2

Shora uvedené složky se důkladně smísí a umístí se do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad 3

Suspenní formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 4

Složka	Množství
Sloučenina podle vynálezu	0,1 g -1,0 g
Kyselina fumarová	0,5 g
Chlorid sodný	2,0 g
Methylparaben	0,15 g
Propylparaben	0,05 g
Granulovaný cukr	25,5 g
Sorbitol (70% roztok)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co	1,0 g
Aromáty	0,035 ml
Barviva	0,5 mg
Destilovaná voda	q.s do 100 ml

Složky uvedené v tabulce 4 shora se smísí do formy suspenze pro orální podání.

Příklad 4

Injektovatelná formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 5

Složka	Množství
Sloučenina podle vynálezu	0,02 g-0,2 g
Pufrový roztok acetátu sodného, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1 N) a NaOH (1 N)	q.s. do vhodného pH
Destilovaná voda	q.s. do 20 ml

Složky uvedené v tabulce 5 shora se smísí do formy injektovatelné formulace.

Příklad 5

Injektovatelná formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 6

Složka	Množství (mg/ml)
Sloučenina podle vynálezu	2,0-20
Kyselina citronová	0,2
Citrát sodný	2,6
Benzalkoniumchlorid	0,2
Sorbitol	35
Taurochlorát nebo glycholát sodný	10

Shora uvedené složky se smísí do formy injektovatelné formulace.

Příklad 6

Nazální formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 7

Složka	Množství
Sloučenina podle vynálezu	0,2 g
Pufrový roztok octanu sodného, 0,4 M	2,0 ml
HCl (1 N) nebo NaOH (1 N)	q.s. do vhodného pH
Destilovaná nebo sterilní voda	q.s. do 20 ml

Shora uvedené složky se smísí do formy suspenze pro nazální podání.

Příklad 7

Inhalační formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 8

Složka	Hmotnostní procenta
Sloučenina podle vynálezu (stabilizovaná s tokoferolem)	1,0
1,1,2-trichlortrifluorethan	26,1
40 % homotn. dichlordifluormethanu a 60 % hmotn. 1,2-dichlor-1,1,2,2- tetrafluorethanu	72,0

Sloučenina podle vynálezu se rozpustí opatrně v 1,1,2-trichlor-1,2,2-trifluorethanu bez odpaření jakéhokoliv množství rozpouštědla a vzniklý roztok se filtruje a uchová se v utěsněné nádobě. Vzniklý roztok a hnací plyn se mohou převést do aerosolových nádob k rozdělení v procentech uvedených v tabulce 8 za použití metod, které jsou odborníkovi známe. K dodávání správné dávky sloučeniny podle vynálezu se může použít měřicí ventil, který je navržen pro dávkování mezi 100 µg a 300 µg na jednu sprejovou dávku.

Příklad 8

Inhalační formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 9

Složka	Hmotnostní procenta
Sloučenina podle vynálezu (stabilizovaná s tokoferolem)	0,5
Emulgátor (například Cremophor RH 40)	22,0
1,2-propylenglykol	2,0
Voda a nosný plyn	do 100 % hmotn.

Cremophor RH 40 může být dodán od společnosti BASF. Další emulgátory nebo solubilizátoty jsou odborníkovi známy a mohou být přidány k vodnému rozpouštědлу místo Cremophoru RH 40. Sloučenina podle vynálezu, emulgátor, 1,2-propylenglykol a voda se smísí za vzniku roztoku. Shora uvedená kapalná formulace se může použít například v tlakovém plynném aerosolu s vhodným nosným plynem (například dusík nebo oxid uhličitý).

Příklad 9

EHD formulace sloučeniny podle vynálezu

Tabulka 10

Složka	Hmotnostní procenta
Sloučenina podle vynálezu (stabilizovaná s tokoferolem)	0,1
Emulgátor (například Cremophor RH 40)	10,0
Polyethylenglykol	3,0
Voda	86,9

Sloučenina podle vynálezu, emulgátor, polyethylenglykol a voda se smísí spolu za vzniku roztoku. Shora uvedená kapalná formulace se může použít v typických EHD zařízeních známých ve stavu techniky.

Příklad 10

Měření alveolární obnovy u plic krysy sloučeninou podle vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu se mohou hodnotit podle svých účinků na alveolární obnovu u krysího modelu elastázou indukovaného emfyzému (Massaro a kol., Nature, 1997, díl 3, č. 6: 675; Massaro a kol., US patent č. 5 998 486). Výhodně, zvířata se

rozdělí na léčené skupiny v přibližně po 8 zvířatech. Zánět plic a alveolární poškození se mohou indukovat u krysích samců Sprague Dawley, jednoduchým zavedením pankreatické elastázy (získané z prasete, Calbiochem) v množství okolo 2 jednotek/g tělesné hmotnosti.

Zvířata mohou být ošetřena sloučeninou podle vynálezu připravenou v roztoku Campul v obvyklých orálních dávkových rozsazích (výhodně mezi okolo 10,0 mg/kg a 0,0001 mg/kg) a budou se podávat orálně jednou denně, počínaje 21. dnem po poranění. Kontrolní skupiny jsou exponovány s elastázou a po 21. dnu jsou ošetřovány vehikulem (roztok Campul) po dobu 14 dnů. Zvířata jsou usmrcena 24 hodin po poslední dávce vykrvácením pod hlubokou anestézií. Krev se sebere v době krvácení pro analýzu.

Plíce se nafouknou intracheálním zavedením 10% neutrálního pufovaného formalinu při konstantní rychlosti (1 ml/g tělesné hmotnosti/minutu). Plíce se vyříznou a ponoří se do fixativa na 24 hodin před zpracováním. Alveolární měření se provede ve čtyřech oblastech krysí plíce. Střední hodnota na ošetřovanou skupinu může být stanovena sečtením průměrů oblastí všech osmi krys vzhledem ke skupině ošetřené elastázou a vehikulem. V některých případech byla změna mezi krysami v rámci ošetřované skupiny příliš velká na to, aby průměr skupiny byl staticky významný. K přípravě 5 μ m parafinových řezů se mohou použít standardní metody. Řezy se obarví hematoxylinem a eosinem. Ke stanovení průměru alveolární velikosti a alveolárního čísla se použije počítačová morfometrická analýza.

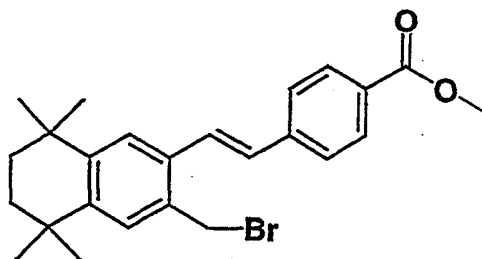
Kvantifikace triglyceridů, obsažených v krysí plasmě se může provést za použití zavedených postupů. Stručně, triglyceridy v plasmě se mohou převést na dihydroxyaceton a peroxid vodíku postupným ošetřením plasmy s lipázou a glycerikinázou podle návodů popsaných výrobcem triglyceridů pro GPO soupravu (Boehringer Mannheim č. 1488872). Peroxid vodíku se může kvantifikovat kolorimetricky chemickým analyzátozem Hitachi 911. U krys jsou

normální úrovně triglyceridů mezi okolo 75 mg/dl a okolo 175 mg/dl, . Hodnoty triglyxceridů jsou obvyklou mírou toxicity.

Následující příklady popisují přípravu konkrétních sloučenin podle vynálezu, včetně mnoha sloučenin uvedených v tabulce 1

Příklad 11

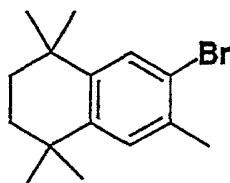
Příprava (E)-methyl-4-[2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinylbenzoátu



Krok A: Příprava 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanu

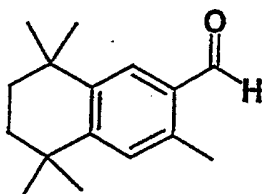
Plynný HCl se přidává bubláním přes plynovou disperzní zkumavku k roztoku 100 g (684 mmol) 2,5-dimethyl-2,5-hexandiolu v 300 ml ethanolu. Reakční směs se během 3 hodin pomalu ohřeje z teploty místnosti na teplotu 60 °C. Reakční směs se ochladí v mokré ledové lázni a bílá pevná látka se odfiltruje. Pevná látka se promyje vodou a ochladí ethanolem, poté se suší a získá se 65,2 g (65 %) 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanu ($M^+ = 181$).

Krok B: Příprava 2-brom-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 20 g (117 mmol) 2-bromtoluenu a 14,4 g (97, mmol) 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanu ve 100 ml dichlormethanu se přidá 1,56 g (16,9 mmol) chloridu amonného a směs se zahřívá při zpětném toku. Po 16 hodinách se směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se 150 ml hexanu a přidá se 100 ml 1N HCl. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje hexanem. Spojené organické vrstvy se promyjí nasyceným roztokem NaCl, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Produkt se čistí filtrací přes polštářek silikagelu eluováním hexanem a získá se 23,9 g (87 %) 2-brom-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu jako pevná látka (t.t.: 81,1 až 85 °C).

Krok C: Příprava 2-formyl-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



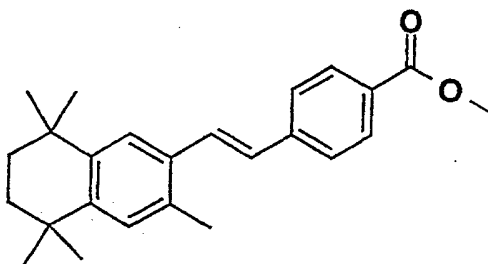
Přidá se 22,2 ml (35,2 mmol) n-butyllithia (1,6 M v hexanech). Po 1 hodině se k roztoku 5 g (17,8 mmol) 2-brom-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 50 ml tetrahydrofuranu, ochlazenému v lázni suchý led/acetón, přidá roztok 3,95 ml (35,5 mmol) N-formylpiperidinu. Po 30 minutách se k reakční směsi přidá 30 ml nasyceného vodného chloridu amonného. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu s gradientovou elucí (hexan-10%ethylacetát/hexan) a získá se 3,5 g (85 %) 2-formyl-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (t.t.: 82,4 až 84,1 °C).

Alternativní příprava 2-formyl-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

28,9 g (322 mmol) kyanidu mědného se přidá k 22,7 g (80,7 mmol) 2-brom-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 270 ml N-methylpyrrolidinu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 175 °C. Po 16 hodinách se směs ochladí na teplotu místnosti a působí se na ni 400 ml 10% vodného hydroxidu amonného. Reakční směs se filtruje, aby došlo k odstranění solí, a pevné látky se extrahují horkým ethylacetátem. Spojené organické frakční složky se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Produkt se čistí gradientovou elucí přes polštářek silikagelu (hexan-5% ethylacetát/hexan) a získá se 18 g (95 %) 2-kyan-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M^+ = 227$).

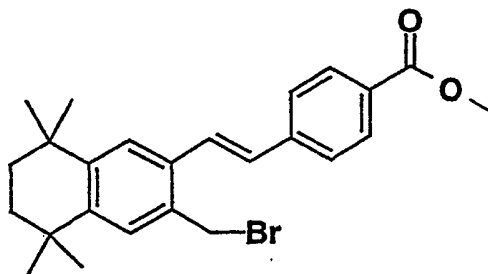
K roztoku 18,7 g (82,3 mmol) 2-kyan-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 280 ml dichlormethanu, ochlazenému na teplotu -78 °C, se přidá 123 ml (123 mmol) diizobutylaluminiumhydridu (1,0M v toluenu). Reakční směs se míchá a postupně se nechá ochladit na teplotu místnosti. Po 16 hodinách se na reakční směs působí nejprve 30 ml kyseliny octové, přidané po kapkách, a následně 150 ml vody. Organická vrstva se oddělí, zředí 200 ml hexanu, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (gradientovou elucí 5-10% ethylacetát/hexan) na silikagelu a získá se 11,8 g (63 %) 2-formyl-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

Krok D: Příprava methyl-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



K roztoku 3,5 g (13,5 mmol) dimethyl-4-methylkarboxylbenzylfosfonátu v 80 ml toluenu (teplota 0 °C) se přidá 7,6 ml (23 mmol) tercpentylátu draselného (Fluka Chemical Co.). Po 15 minutách se přidá roztok 2,3 g (100 mmol) 2-formyl-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 20 ml toluenu a reakční směs se míchá a zahřívá při teplotě místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs vlije do 50 ml 2N HCl, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se míchá se 100 ml hexanu, filtruje, a filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se míchá se 100 ml methylalkoholu a produkt se odfiltruje a získá se 2,32 g (64 %) methyl-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M^+ = 362$).

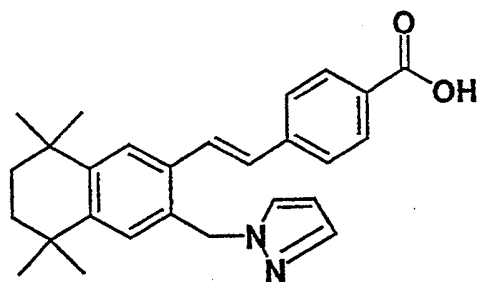
Krok E: Příprava methyl-4-[(E)-2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



Směs 1,0 g (2,76 mmol) (E)-methyl-4-[2-(3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu, 0,64 g (3,6 mmol) N-bromsukcinimidu a 0,033 g (0,13 mmol) benzoylperoxidu v 20 ml chloridu uhličitého se zahřívá při zpětném toku pod lampou s vysokou intenzitou záření. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vlije do 10% vodného roztoku hydrogen-siřičitanu sodnatého. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se míchá s methylalkoholem a získá se 0,88 g methyl-4-[2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu (72 %) ($M^+ = 440$).

Příklad 12

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (6)



Směs 2,0 g (4,5 mmol) (E)-methyl-4-[2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu a 0,65 g (9,5 mmol) pyrazolu v 15 ml N-methylpyrrolidinu se zahřívá na teplotu 100 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije do solanky a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se míchá s hexanem a produkt se odfiltruje, promyje hexanem a suší a získá se 1,6 g (83 %) methyl-4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M^+ = 429$).

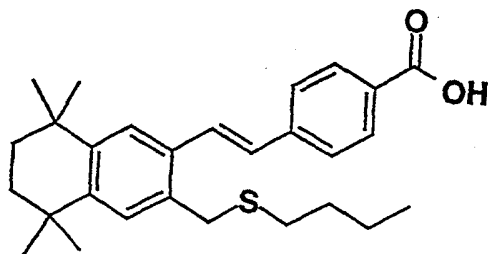
Směs 27,6 g (64,4 mmol) methyl-4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu a 97 ml (193 mmol) 2N hydroxidu sodného v 300 ml ethylalkoholu se zahřívá při zpětném toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zředí 900 ml vody. Reakční směs se okyselí 2N HCl a produkt se izoluje filtrací, promyje vodou a pentanem a suší a získá se 25,9 g (97 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (t.t. = 246,5 až 248 °C) 6.

Postupem, který je popsán ve výše uvedeném příkladu, avšak s nahrazením pyrazolu pyrrolem, 4-methylpyrazolem, 1,2,4-triazolem, morfolinem, 2-pyrrolidinem, 3,5-dimethylpyrazolem, δ -valero-

laktonem, 2-methylimidazolem a 4-methylimidazolem se získá 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrrol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 7, 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(4-methylpyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 20, 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-[1,2,4]triazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 39, 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-morfolin-4-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 138, 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 139, 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3,5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 143, 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-oxopiperidin-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 146, 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-methylimidazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 149 a 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(4-methylimidazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 150.

Příklad 13

Příprava 4-[(E)-2-(3-butylthiomethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Roztok 445 mg (1 mmol) methyl-4-[(E)-2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu, 418 mg (3 mmol) uhličitanu draselného a 180 mg (2 mmol) 1-butanthiolu v 10

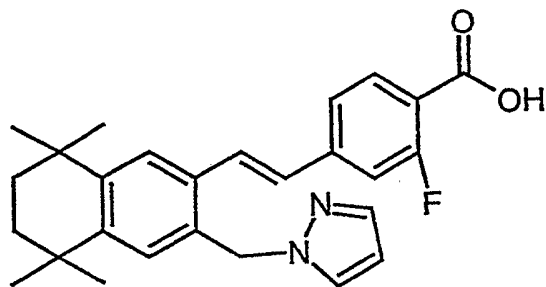
ml dimethylformamidu se zahřívá při zpětném toku. Po 40 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a poté se zředí vodou. Směs se extrahuje ethylacetátem, organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným, a poté se koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (5% ethylacetát/hexan) a získá se 263 mg (58 %) methyl-4-[(E)-2-(3-butylthiomethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu.

Výše uvedená sloučenina se sebere v 10 ml methylalkoholu a 5 ml 1N LiOH a zahřívá se při zpětném toku. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí solankou a okyselí koncentrovanou HCl. Směs se extrahuje ethyletherem a organické frakční složky se suší nad síranem sodným. Roztok se koncentruje za sníženého tlaku a získá se 200 mg (78 %) 4-[(E)-2-(3-butylthiomethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-vinyl]benzoové kyseliny ($M^+ = 456$).

Postupem, který je popsán ve výše uvedeném příkladu, ale nahrazením 1-butanthiolu furfurylmerkaptanem, 1-merkpto-2,3-propandiolem, 1-merkpto-2-methylbutanem, cyklopentylmerkaptanem, izopropylmerkaptanem, izobutylmerkaptanem, 3-methylbutylmerkaptanem, 2-diethylaminoethylmerkaptanem, 2-cyklohexylaminoethylmerkaptanem, 2-merkptopyrimidinem, propylmerkaptanem, 4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiolem, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiolem, 5-merkpto-1-methyltetrazolem, 2-merkpto-1-methylimidazolem, 2-merkptothiazolinem a 2-merkptobenzothiazolem se získá 8,9,3,4,13,14,16,17,18,19,21,22,23,25,32,34 a 35.

Příklad 14

Příprava 2-fluor-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-yl-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Na 0 °C 3M tetrahydrofuranový roztok 350 mg (1,62 mmol) 2-formyl-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a 541 mg (1,78 mmol) diethyl 2-fluor-4-karbomethoxybenzylfosfonátu se působí 10 minut 84 mg (2,10 mmol, 60% wt. v minerálním oleji) NaH v 10 mg částech. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny a poté se zředí ethylacetátem a promyje solankou. Organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým, koncentrují ve vakuu a triturují methanolem a získá se 330 mg (54 %) methyl 2-fluor-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu.

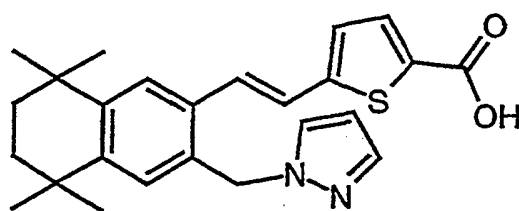
Kaše 315 mg (0,828 mmol) methyl-2-fluor-4-[(E)-2-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu, 147 mg N-bromsukcinimidu a 10 mg benzoylperoxidu v 60 ml chloridu uhličitého se zahřívá při zpětném toku a vystaví 1,5 hodinovému ozařování sluneční lampou s wolframovým vláknem. Reakční směs se poté filtruje a koncentruje ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (2% ethylacetát v hexanu) a získá se 247 mg (65 %) methyl-2-fluor-4-[(E)-2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftylen-2-yl)vinyl]benzoátu.

Směs 231 mg (0,503 mmol) methyl 2-fluor-4-[(E)-2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftylen-2-yl)vinyl]benzoátu, 120 mg (1,76 mmol) pyrazolu a 1,5 ml N-methylpyrrolidinu se zahřívá 6 hodin při teplotě 125 °C. Výsledná kaše se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje za sníženého tlaku a získá se 207 mg (92 %) methyl 2-fluor-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu.

Kaše 199 mg (0,446 mmol) methyl-2-fluor-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu, 1,5 ml ethanolu a 1 ml 2M vodného hydroxidu sodného se míchá 16 hodin. Směs se neutralizuje vodným chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se poté promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Výsledných 145 mg zbytku se trituruje v methanolu a získá se 85 mg (44 %) 2-fluor-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny 47.

Příklad 15

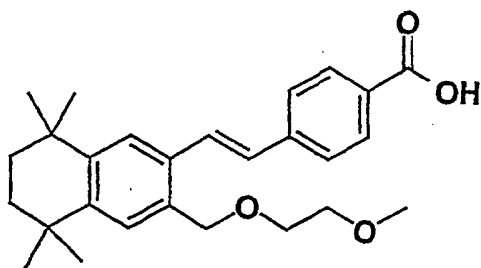
Příprava 5-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]thiofen-2-karboxylové kyseliny



Na 3M tetrahydrofuranový roztok 434 mg (1,46 mmol) 2-formyl-5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a 494 mg (1,61 mmol) diethyl (5-karboethoxythiofen-2-yl)methylfosfonátu se při teplotě 0 °C během 10 minut působí 76 mg (1,91 mmol, 60% wt. v minerálním oleji) NaOH v 5 mg dávkách. Kaše se poté míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se poté zředí ethylacetátem a promyje vodou a solankou. Organická vrstva se poté suší nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Výsledný zbytek se trituruje methanolem a získá se 45.

Příklad 16

Příprava 4-{(E)-2-[3-(2-methoxyethoxymethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny

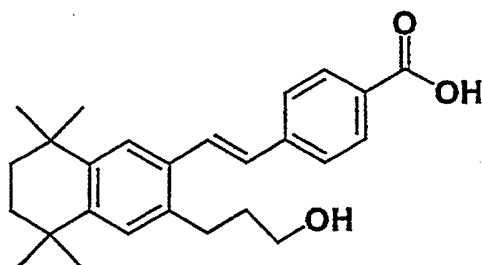


Ke směsi 63 mg (1,57 mmol) hydridu sodného v 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 110 mg (1,47 mmol) 2-methoxyethanolu a poté 16 mg (0,098 mmol) jodidu draselného. Reakční směs se ochladí na teplotu $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se roztok 434 mg (0,98 mmol) methyl-4-[(E)-2-(3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá pomalu zahřát na teplotu místnosti. Po 5 hodinách se reakční směs zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (13% ethylacetát/hexan).

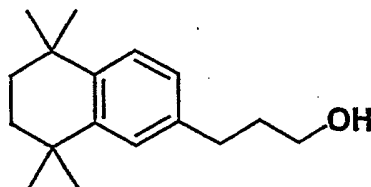
Výše uvedený produkt se sebere v 10 ml methylalkoholu a 5 ml 1N LiOH. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku. Po 4 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a ethyletherem a poté se okyselí koncentrovanou HCl. Směs se extrahuje ethylacetátem, organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizuje (ethylacetát/hexan) a získá se 50 mg (12 %) 4-{(E)-2-[3-(2-methoxyethoxymethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny (t.t. = $55,9\text{ až }58,2\text{ }^{\circ}\text{C}$) 5.

Příklad 17

Příprava 4-((E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoové kyseliny

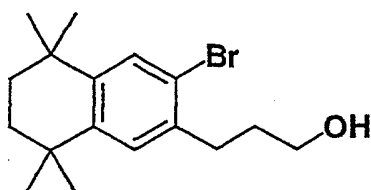


Krok A: Příprava 2-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



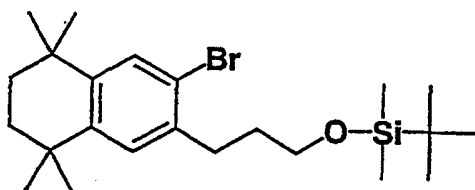
K roztoku 14 g (103 mmol) 3-fenyl-1-propanolu a 18,2 g (123 mmol) 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanu ve 100 ml dichlormethanu se přidá 15 g (113 mmol) chloridu hlinitého. Poté, co je přidávání chloridu hlinitého dokončeno, se reakční směs zahřívá při zpětném toku. Po 16 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se nejprve 100 ml vody a poté 100 ml 1N HCl. Reakční směs se míchá 2 hodiny, filtruje přes polštářek Celitu a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje diethyletherem a spojené organické frakční složky se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (30% ethylacetát/hexan) a získá se 13,45 g (53 %) 2-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

Krok B: Příprava 2-brom-3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



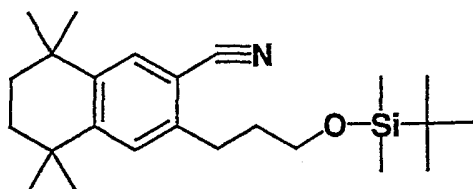
K roztoku 12,3 g (49,8 mmol) 2-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ve 100 ml chloridu uhličitého se při teplotě 0 °C přidá nejprve nepatrné množství železného prášku a poté roztok 8,76 g (54,8 mmol) bromu v 80 ml chloridu uhličitého. Po 4,5 hodinách při teplotě 0 °C se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti. Po 3 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs vlije do ledové vody a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (30% ethylacetát/hexan) a získá se 10,2 g (63 %) 2-brom-3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu. ($M^+ = 324$).

Krok C: Příprava 2-brom-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



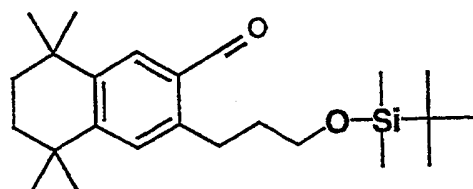
K roztoku 10,2 g (31,55 mmol) 2-brom-3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 80 ml dimethylformamidu se přidá 9,46 g (138,8 mmol) imidazolu a 10,46 g (69,4 mmol) terc-butyldimethylsilylchloridu. Po 4 hodinách se reakční směs zředí diethyletherem a promyje 1N vodným chloridem amonným a solankou. Organická frakce se suší nad síranem sodným a poté koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (eluční gradient: 1-2% ethylacetát/hexan) a získá se 9,17 g (66 %) 2-brom-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

Krok D: Příprava 2-kyan-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 9,0 g (20,5 mmol) 2-brom-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 70 ml N-methylpyrrolidinu se přidá 7,36 g (82 mmol) kyanidu měďného a reakční směs se zahřívá na teplotu 175 °C. Po 16 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a zředí 10% vodným hydroxidem sodným. Výsledné soli se odstraní filtrací a promyjí horkým ethylacetátem. Filtrát se extrahuje ethylacetátem a spojené organické frakce se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (eluční gradient: 3-25% ethylacetát/hexan) a získá se 4,8 g (61 %) 2-kyan-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

Krok E: Příprava 2-formyl-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



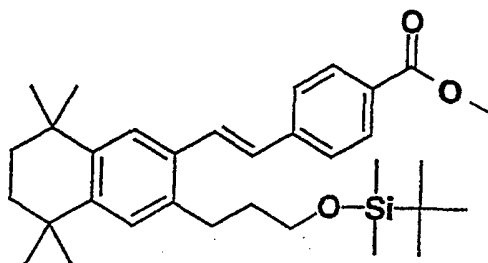
K roztoku 4,6 g (11,9 mmol) 2-kyan-3-(3-terc-butyldimethylsiloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 40 ml dichlormethanu se při teplotě -78 °C přidá 17,9 ml (17,9 mmol) diizobutylaluminiumhydridu (1,0M v toluenu). Reakční směs se míchá a pomalu se zahřívá na teplotu místnosti. Po 16 hodinách se po kapkách přidá nejprve kyselina octová a poté voda a dichlormethan. Organická frakce se oddělí, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (eluční gradient: 4-25% ethylacetát/hexan) a získá se 2,48 g (53 %) 2-formyl-3-(3-terc-

butyldimethylsiloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalenu ($M^+ = 389$).

Alternativní příprava 2-formyl-3-(3-terc-butyldimethylsilyloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu

K roztoku 14 g (32 mmol) 2-brom-3-(3-terc-butyldimethylsilyloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 200 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ injekční stříkačkou v atmosféře N_2 přidá 24,9 ml (64 mmol) $n\text{-BuLi}$ (2,5M v hexanu). Reakční směs se za těchto podmínek míchá 1 hodinu. Poté se zalije roztokem 7 ml (64 mmol) $N\text{-formylpiperidinu}$ v 10 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se míchá dalších 30 minut a poté se zalije 100 ml roztoku NH_4Cl . Reakční směs se extrahuje 3 x 100 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, suší nad MgSO_4 a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (eluční gradient: 30% ethylacetát/hexany) a získá se 11,1 g (90 %) 2-formyl-3-(3-terc-butyldimethylsilyloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M^+ = 386$).

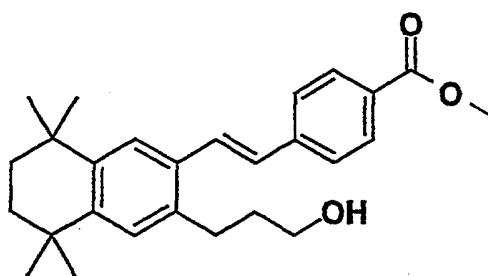
Krok F: Příprava methyl-4-{(E)-2-[3-(3-terc-butyldimethylsiloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátu



K suspenzi 0,85 g (21,3 mmol) 2-formyl-3-(3-terc-butyldimethylsilyloxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 20 ml dimethylsulfoxidu se při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá roztok 6,25 g (21,8 mmol) dimethyl-4-methylkarboxylbenzylfosfonátu v 20 ml

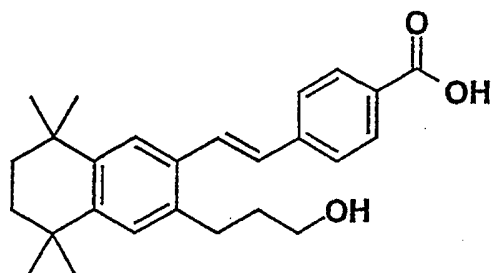
dimethylsulfoxidu. Po 2 hodinách se přidá roztok 4 g (10,4 mmol) v 10 ml dimethylsulfoxidu. Po 3,5 hodinách se reakční směs vlije do ledu. Vodný roztok se okyselí 1N HCl a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií přes krátkou zátku silikagelu (4% ethylacetát/hexan) a získá se 4,22 g (78 %) methyl-4-[(E)-2-[3-(3-terc-butyldimethylsiloxypyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu (t.t. = 73,2 až 76,5 °C).

Krok G: Příprava methyl-4-[(E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu



K roztoku 4,0 g (7,7 mmol) methyl-4-[(E)-2-[3-(3-terc-butyldimethylsiloxypyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu v 20 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 8 ml (8,08 mmol) tetrabutylamoniumfluoridu (1,0M v tetrahydrofuranu). Po 30 minutách se reakční směs zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát) a získá se 2,67 g (85 %) methyl-4-[(E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu (t.t. = 109 až 115,5 °C).

Krok H: Příprava 4-[(E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny

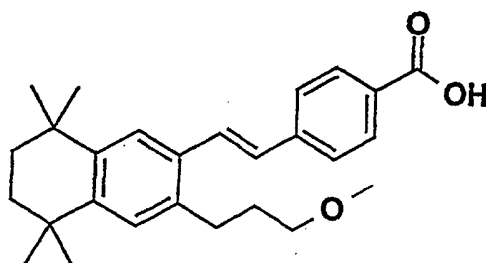


K roztoku 27,0 g (0,66 mmol) methyl-4-((E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoátu v 10 ml methyllalkoholu se přidá 5 ml 1N LiOH. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku. Po 4 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí diethyletherem a okyselí koncentrovanou HCl. Organická vrstva se oddělí, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí krystalizací (hexa/ethylacetát) a získá se 200 mg (76 %) 4-((E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoové kyseliny (t.t. = 212,8 až 213,2 °C) 12.

Postupem, který je popsán ve výše uvedeném příkladu, avšak nahrazením 3-hydroxypropylbenzenu s 2-hydroxyethylbenzenem se získá 4-((E)-2-[3-(2-hydroxyethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoová kyselina 31.

Příklad 18

Příprava 4-((E)-2-[3-(3-methoxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoové kyseliny



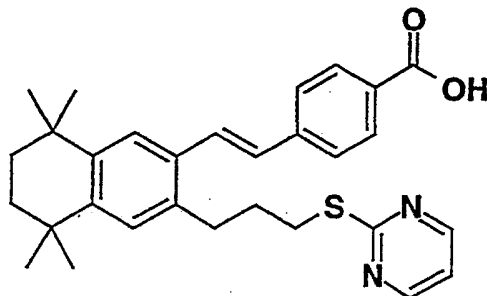
K 390 mg (0,96 mmol) methyl-4-[(E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu v 50 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 480 mg (4,78 mmol)

methyljodidu a 38 mg (0,96 mmol) hydridu sodného (60% olejová disperze). Po 4 hodinách se reakční směs zředí nasyceným vodným chloridem amonným a extrahuje dichlormethanem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (6% ethylacetát/hexan) a získá se 200 mg produktu. Tento materiál se sebere 10 ml methylalkoholu a 5 ml 1N LiOH a zahřívá se při zpětném toku. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a okyselí koncentrovanou HCl. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, organické frakce se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (40% ethylacetát/hexan/0,5% kyselina octová) a získá se 100 mg 4-((E)-2-[3-(3-methoxypropyl)-5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny 11.

Postupem, který je popsán ve výše uvedeném příkladě, avšak nahrazením methyljodidu s ethyljodidem se získá 4-((E)-2-[3-(3-ethoxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 10.

Příklad 19

Příprava 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrimidin-2-ylthiopropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny



Směs 250 mg (0,62 mmol) methyl-4-((E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátu, 1 ml (4,9 mmol) diizopropylazodikarboxylátu, 1,3 g (4,9 mmol)

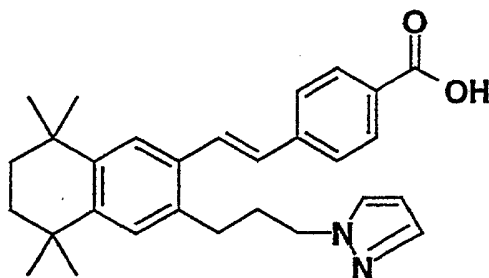
trifenylfosfinu a 550 mg (4,9 mmol) 2-merkaptopyrimidinu v 10 ml tetrahydrofuranu se míchá při teplotě místnosti. Po 48 hodinách se reakční směs vlije do solanky a extrahuje ethylacetátem, organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (10% ethylacetát/hexan).

Vyčištěný materiál se sebere v 20 ml methylalkoholu a 10 ml 1N LiOH a zahřívá se při zpětném toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí a methanol se odstraní za sníženého tlaku. Roztok se okyselí kyselinou octovou, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (eluční gradient: 10-20% ethylacetát/hexan) a produkt se rekrystalizuje (ethylacetát/hexan) a získá se 160 mg (55 %) 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrimidin-1-ylthiopropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoové kyseliny 24 (t.t. = 177 až 177,5 °C).

Postupem, který je uveden výše, avšak nahrazením 2-merkaptopyrimidinu 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-thiolem se získá 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoová kyselina 28.

Postupem, který je uveden výše, avšak nahrazením (E)-methyl-4-[2-(3-{3-hydroxypropyl}-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu s (E)-methyl-4-[2-(3-{2-hydroxyethyl}-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátem se získá 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrimidin-2-ylthiomethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoová kyselina 26 a 4-((E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[3-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl)benzoová kyselina 27.

Příprava 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-pyrazol-1-ylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku 210 mg (0,54 mmol) methyl-4-[(E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu v 20 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C přidá 0,22 ml (1,62 mmol) triethylaminu a 0,083 ml (1,1 mmol) methansulfonylchloridu. Po 3 hodinách při teplotě 0 °C se reakční směs zředí vodou a extrahuje dichlormethanem. Organická frakce se oddělí, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí chromatografií přes krátkou zátku silikagelu. Ke směsi produktu v 5 ml tetrahydrofuranu se při teplotě 0 °C přidá směs 65 mg (0,25 mmol) 18-crown-6 a 28 mg (0,27 mmol) terc-butoxidu draselného v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá a zahřívá se při teplotě místnosti přes noc. Po 16 hodinách se reakční směs zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se oddělí, promyje solankou a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (25% ethylacetát/hexan). Vyčištěný produkt se rozpustí v 10 ml methylalkoholu a 5 ml 1N LiOH. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku. Po 1,5 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a okyselí 1N HCl. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (10% methylalkohol/dichlormethan) a získá se 84 mg (24 %) 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-pyrazol-1-ylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny 30 (t.t. = 181,5 až 182,5 °C).

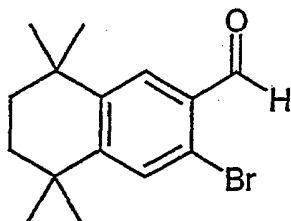
Postupem, který je uveden ve výše uvedeném příkladu, avšak nahrazením pyrazolu pyrolem, 3-aminopropanem, 4-brompyrazolem, 3-methylpyrazolem, 4-methylpyrazolem a tetrazolem se získá 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-pyrrol-1-yl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl}vinyl}benzoová kyselina 36, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-propylaminopropyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 33, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[3-(4-brompyrazol-1-yl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 130, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[3-(3-methylpyrazol-1-yl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 131, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[3-(4-methylpyrazol-1-yl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 135, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-tetrazol-3-yl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl}vinyl}benzoová kyselina 141 a 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-tetrazol-1-yl)propyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl}vinyl}benzoová kyselina 142.

Postupem, který je popsán ve výše uvedeném příkladě, avšak nahrazením methyl-4-{(E)-2-[3-(3-hydroxypropyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátu s (methyl-4-{(E)-2-[3-(2-hydroxyethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátem za použití pyrazolu, 4-methylpyrazolu, 4-brompyrazolu, imidazolu, triazolu, 3-methylpyrazolu a 3,5-dimethylpyrazolu se získá 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-pyrazol-1-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 29, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[2-(4-methylpyrazol-1-yl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 38, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[2-(4-brompyrazol-1-yl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 134, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[2-(imidazol-1-yl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 132, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-[1,2,4]triazol-1-ylethyl)-5,6,7,8-tetra-

hydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 136, 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[2-(3-methylpyrazol-1-yl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 140 a 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-[2-(3,5-dimethylpyrazol-1-yl)ethyl]-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina 147.

Příklad 21

Příprava 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



Krok A

K roztoku 12,0 g (281 mmol) 2-brom-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 84 ml chloridu uhličitého se přidá 7,59 g (42,7 mmol) N-bromsukcinimidu a 0,310 g (1,28 mmol) benzoylperoxidu. Tato směs se zahřívá při zpětném toku 40 minut a poté se ochladí na teplotu místnosti. K takto ochlazenému roztoku se přidá 170 ml petroletheru a roztok se filtruje a koncentruje ve vakuu a získá se 17,3 g 2-brom-3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, který se použije bez dalšího čištění.

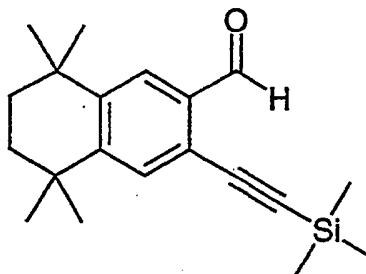
Krok B

0,981 g (42,7 mmol) sodíku se rozpustí v 50 ml ethanolu. K tomuto roztoku se přidá nejprve 4,94 g (55,5 mmol) 2-nitropropanu a poté 17,3 g (42,7 mmol) surového 2-brom-3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 75 ml ethanolu. Po 8 hodinách se tato směs koncentruje ve vakuu a poté se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se postupně promyje 1M vodným

hydroxidem sodným, vodou, solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu s elučním gradientem (1-2% ethylacetát/hexan) a získá se 7,63 g (61 %) 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu (t.t. = 113,9 až 114,3 °C).

Příklad 22

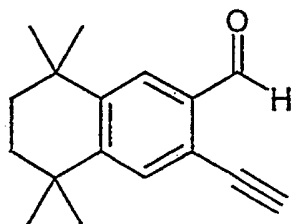
Příprava 3-(2-trimethylsilyl-ethynyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



Roztok 6,97 g (23,6 mmol) 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu, 4,66 g (47,4 mmol) trimethylsilylacetylenu, 700 mg (0,997 mmol) dichlorbis(trifenylfosfin)palladia, 350 mg (1,84 mmol) jodidu mědného a 3,60 g (35,5 mmol) triethylaminu v 95 ml dimethylformamidu se zahřívá 2,5 hodiny při teplotě 45 °C, ochladí a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí filtrací přes polštářek silikagelu eluováním 10% ethylacetát/hexan a získá se 7,23 g (98%) 3-(2-trimethylsilyl-ethynyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu (t.t. = 78,4 až 82,0 °C).

Příklad 23

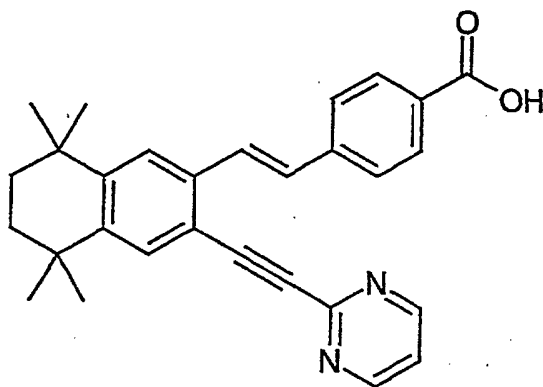
Příprava 3-ethynyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



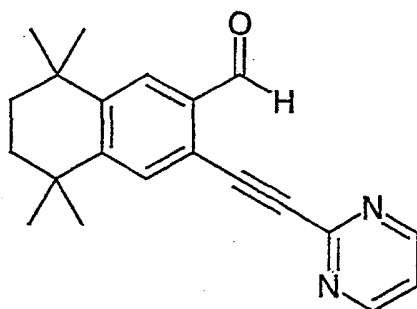
K roztoku 7,21 g (23,1 mmol) 3-(2-trimethylsilylethynyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ve 150 ml methanolu se přidá 6,38 g (46,2 mmol) uhličitanu draselného. Po 1 hodině se reakční směs vlije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (3% ethylacetát/hexan) a získá se 4,04 g (73 %) 3-ethynyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu (t.t. = 94,0 až 94,6 °C).

Příklad 24

4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina

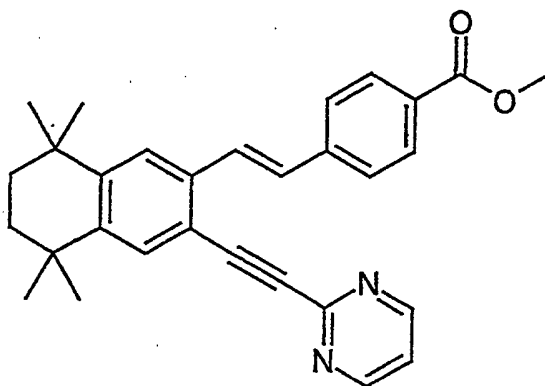


Krok A: Příprava 5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrimidin-2-ylethynyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



Roztok 0,400 g (1,66 mmol) 3-ethynyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu, 0,278 g (1,75 mmol) 2-brompyrimidinu, 0,053 g (0,075 mmol) dichlorbis(trifenylfosfin)palladia, 0,026 g (0,14 mmol) jodidu mědného a 0,253 g (2,50 mmol) triethylaminu ve 12 ml dimethylformamidu se zahřívá 3 hodiny při teplotě 45 °C, poté se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (25% ethylacetát/hexan) a získá se 0,372 g (70 %) 5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrimidin-2-ylethynyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ($M^+ = 318$).

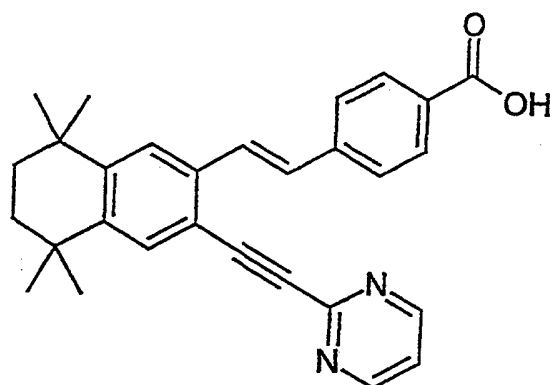
Krok B: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



K suspenzi 0,057 g (1,43 mmol) 60% NaH v 1,5 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,180 g (0,70 mmol) methylesteru 4-(dimethoxyfosforylmethyl)benzoové kyseliny v 2,5 ml THF a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 20 minutách se pomalu přidá 0,182 g (0,57 mmol) 3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ve 3 ml THF a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 1 hodině a 20 minutách se reakční směs zalije 6 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou, solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí

mžikovou chromatografií (eluováním 40% ethylacetát/hexan) a získá se 0,055 g (21 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M+1 = 451$).

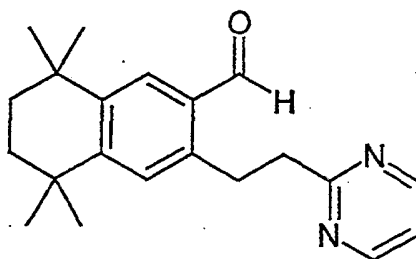
Krok C: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Roztok 0,055 g (0,123 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ve 2,5 ml 1M LiOH a 5 ml ethylalkoholu se zahřívá při zpětném toku. Po 55 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyselí 4 ml 1M kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se extrahuje ethyletherem, promyje vodou, solankou, suší nad bezvodým síranem hořečnatým a stripuje ve vakuu a získá se 0,054 g (99 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrimidin-2-yl)ethynyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny 159 ($M^+ = 436$).

Příklad 25

Příprava 5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-pyrimidin-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu

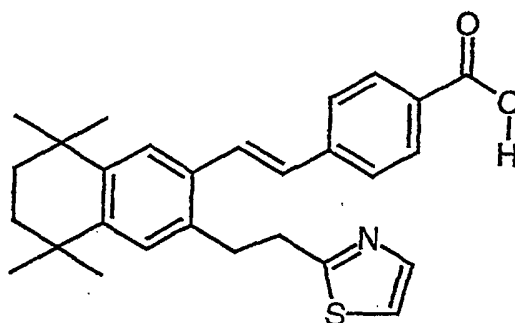


K roztoku 0,362 g (1,14 mmol) 3-(2-(2-pyrimidyl)ethynyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ve 20 ml ethanolu se přidá 0,060 g 10% palladia na uhlí a suspenze se protřepává 3 hodiny pod 0,2812 MPa plynného vodíku. Výsledný roztok se filtruje a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (30% ethylacetát/hexan) a získá se 0,251 g (68 %) 3-(2-(2-pyrimidyl)ethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu (t.t. = 78,0 až 84,5 °C).

Nahrazením 2-brompyridinu s 2-bromthiazolem se získá 2-formyl-3-[2-(thiazol-2-yl)ethyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen.

Příklad 26

Příprava 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-thiazol-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny



Krok A: Příprava ethyl-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-thiazol-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzylesteru

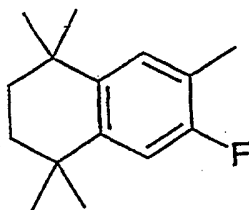
Za teploty 0 °C se na 3M tetrahydrofuranový roztok 229 mg (0,699 mmol) 2-formyl-3-[2-(thiazol-2-yl)ethyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a 202 mg (0,706 mmol) diethyl 4-karboethoxybenzylfosfonátu působí během 10 minut 30 mg (0,768 mmol, 60% wt. v minerálním oleji) NaH v 5 mg částech. Roztok se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny. Reakční směs se zředí ethylacetátem a promyje vodou a solankou. Organická vrstva se poté suší nad síranem hořečnatým, koncentruje za sníženého tlaku a výsledný zbytek se trituruje methanolem a získá se 278 mg (86 %) ethyl-4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-thiazol-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátu.

Krok B: Příprava 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-thiazol-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzylové kyseliny

Kaše obsahující 278 mg (0,604 mmol) ethyl-4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-thiazol-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátu v 2,3 ml ethanolu a 1,7 ml 2M vodného hydroxidu sodného se míchá 7 hodin. Reakční směs se neutralizuje a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného. Výsledná sraženina se několikrát extrahuje ethylacetátem. Organické vrstvy se spojí, promyjí solankou a suší nad síranem hořečnatým. Poté se koncentrují ve vakuu. Získaný zbytek (95 mg) se poté rozpustí v dichlormethanu a sráží se přidáním nadbytku hexanu, a získá se 25 mg (10 %) 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2-thiazol-2-ylethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny 40 (t.t. = 215,8 až 217,5 °C, $M^+ = 446$).

Příklad 27

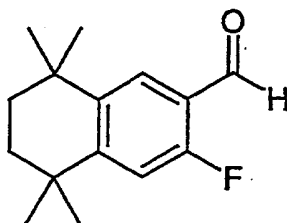
Příprava 2-fluor-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 15 g (136 mmol) 2-fluortoluenu a 24,9 g (136 mmol) 2,5-dichlor-2,5-dimethylhexanu ve 120 ml dichlormethanu se přidá 1,82 g (13,6 mmol) chloridu hlinitého a roztok se zahřívá při zpětném toku. Po 18 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se 5% vodná HCl. Tato směs se rozdělí mezi hexan a vodu. Vodná fáze se jednou promyje hexanem. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentrují ve vakuu a získá se 25,8 g (86 %) 2-fluor-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (t.t. = 90,0 až 91,8 °C).

Příklad 28

Příprava 3-fluor-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



Krok A

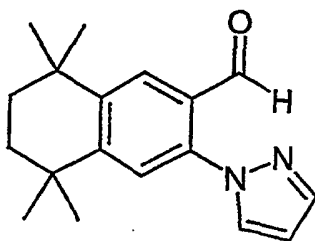
K roztoku 10,0 g (45,4 mmol) 2-fluor-3-methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 91 ml chloridu uhličitého se přidá 8,48 g (47,7 mmol) N-bromsukcinimidu a 0,330 g (1,36 mmol) benzoylperoxidu. Roztok se zahřívá při zpětném toku 35 minut a poté se ochladí na teplotu místnosti. Přidá se 200 ml petroletheru a roztok se filtruje a koncentruje ve vakuu a získá se 16,9 g 2-fluor-3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, který se použije bez dalšího čištění.

Krok B

5,26 g (59,0 mmol) 2-nitropropanu se přidá k roztoku připravenému rozpuštěním 1,04 g (45,4 mmol) sodíku v 60 ml ethanolu. Výsledný roztok se přidá k roztoku 16,9 g (45,4 mmol) surového 2-fluor-3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 60 ml ethanolu. Po 5 hodinách se reakční směs rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje 1M vodným hydroxidem sodným, vodou, solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (1% ethylacetát/hexany) a získá se 6,17 g (58 %) 3-fluor-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu (t.t. = 119,4 - 120,0 °C).

Příklad 29

Příprava 5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



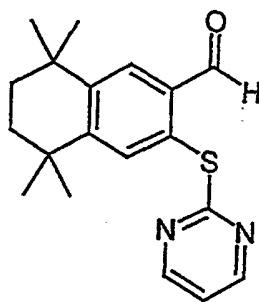
Roztok 0,200 g (0,845 mmol) 3-fluor-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu, 0,058 g (0,854 mmol) pyrazolu a 0,130 g (0,939 mmol) uhličitane draselného ve 2 ml dimethylsulfoxidu se zahřívá 18 hodin při teplotě 95 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu (5% ethylacetát/hexan) a získá se 0,101 g (42 %) 5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-yl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu.

Horner-Emmonsovou olefinací a následným zmýdelněním esteru se získá 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoová kyselina 156 ($MH^+ = 401$).

Nahrazením pyrazolu 3-methylpyrazolem se získá 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(3-methylpyrazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoová kyselina 157 ($MH^+ = 415$).

Příklad 30

Příprava 5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrimidin-2-yl-thio)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu

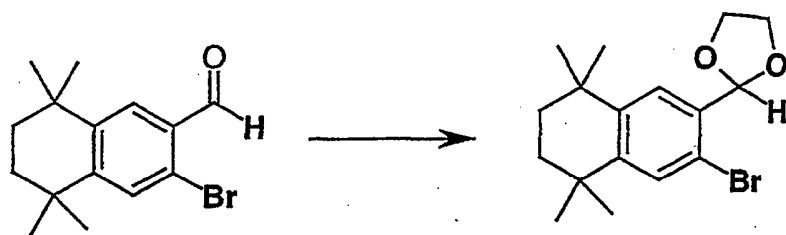


K roztoku 0,479 g (4,27 mmol) 2-merkaptopyrimidinu v 11 ml dimethylformamidu se přidá 0,108 g (4,27 mmol) 95% hydridu sodného. Po 20 minutách se přidá 1,00 g (4,27 mmol) 3-fluor-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu a výsledný roztok se zahřívá při zpětném toku. Po 18 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická fáze se promyje vodou, solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vaku. Produkt se čistí mžikovou chromatografií na oxidu křemičitém (15% ethylacetát/hexan) a získá se 0,219 g (16 %) 5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrimidin-2-ylthio)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu (t.t. = 143,2 až 145,8). Horner-Emmonsovou olefinací a následným zmýdelněním esteru se získá 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(merkaptopyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoová kyselina 155 (t.t. = 283 až 283,5 °C). Nahrazením 2-merkaptopyrimidinu 2-merkaptotiazolem se získá 4-{(E)-2-

[5,5,8,8-tetramethyl-3-(merkaptotiazol-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina 154 ($MH^+ = 450$).

Příklad 31

Příprava 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 1,8 g (6,3 mmol) 2-formyl-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 70 ml benzenu se přidá nejprve 3,5 ml ethylenglykolu (63 mmol) a poté monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (180 mg, 0,9 mmol). Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny a poté se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ether a nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Etherová vrstva se promyje solankou, suší nad $MgSO_4$ a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (1,4% ethylacetát) na patroně Biotage 40M SiO_2 a získá se 1,5 g (72 %) 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu jako krystalická pevná látka.

Příklad 32

Příprava 2-formyl-3-[(thiofen-2-yl)methyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu

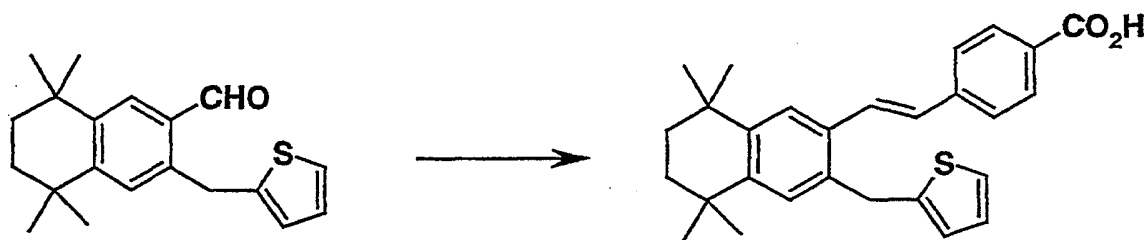
K $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tetrahydrofuranového (3,0 ml) roztoku 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (253 mg, 0,75 mmol) se přidá n-BuLi (1,6M v hexanu, 0,49 ml). Reakční směs se pozvolně zahušťuje 45 minut. K výše uvedené kaši se po

kapkách přidá roztok thiofen-2-karboxaldehydu (0,09 ml, 0,94 mmol) v tetrahydrofuranu (0,75 ml). Reakční směs se rychle stane homogenní a míchá se 45 minut při teplotě -78°C . Přidá se nasycený chlorid amonný a ethylacetát a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje a získá se žlutý olej, který se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (15% ethylacetát/hexany) a získá se 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-[1-hydroxy-1-(thiofen-2-yl)methyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen jako vosková pevná látka (190 mg, 67 %).

Alkohol, připravený jak je uvedeno výše, se rozpustí v 7 ml ethylacetátu a přidá se 75 mg 10% Pd/C a reakční směs se míchá 4 hodiny ve vodíkové atmosféře. Reakční směs se filtruje přes Celit a koncentruje ve vakuu. Výsledný zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě (10% ethylacetát/hexany) a přímo se získá 2-formyl-3-[(thiofen-2-yl)methyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen (94 mg, 62 %).

Příklad 33

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-thiofen-2-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny

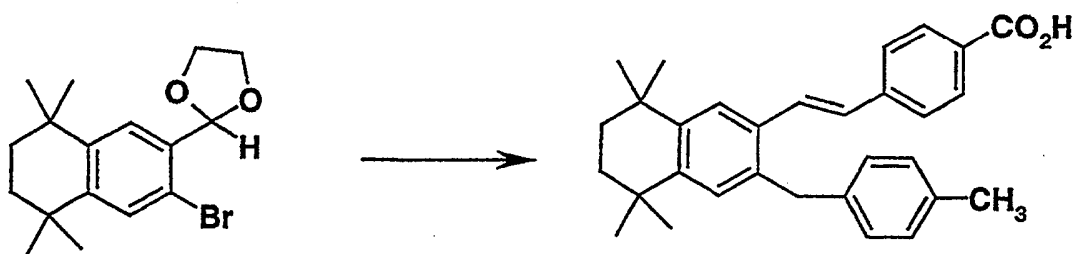


Horner-Emmonsovou olefinací (podle postupu uvedeného v příkladě) 2-formyl-2-[(thiofen-2-yl)methyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (94 mg, 0,3 mmol) a následnou hydrolýzou esteru (podle postupu uvedeného v příkladě) ethyl (E)-4-{2-[3-[(thiofen-2-yl)methyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vi-

nyl}benzoátu (53 mg, 0,11 mmol) se získá 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-thiofen-2-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina (30 mg, 63 %) jako bílá pevná krystalická látka 44 (t.t. 229,1 až 229,6 °C).

Příklad 34

Příprava 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(4-methylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny



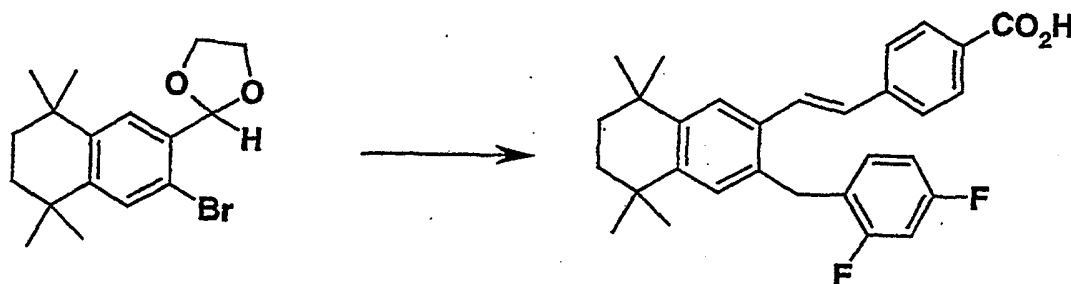
Ke směsi 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (250 mg, 0,74 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia (21 mg, 0,018 mmol) se v atmosféře argonu přidá 0,5M tetrahydrofuranový roztok 4-methylbenzylzincchloridu (7,3 ml, 3,68 mmol). Reakční směs se míchá při zpětném toku přes noc a rozdělí se mezi nasycený roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad MgSO₄ a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (5% ethylacetát/hexan) a získá se 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(4-methylbenzyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen jako bílá pevná krystalická látka (240 mg, 89%).

Na roztok výše uvedeného acetalu (240 mg, 0,66 mmol) ve 3 ml tetrahydrofuranu se působí 2 ml 1M HCl. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a poté se rozdělí mezi nasycený roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad MgSO₄ a koncentruje a získá se 2-formyl-3-(4-methylbenzyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen jako čirý olej, který stáním pomalu krystalizuje (210 mg, 99%).

Horner-Emmonsovou olefinací (podle postupu uvedeného v příkladě) 2-formyl-3-(4-methylbenzyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (210 mg, 0,65 mmol) a následnou hydrolýzou esteru (podle postupu uvedeného v příkladě) ethyl 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(4-methylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoátu se získá 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(4-methylbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoová kyselina (185 mg, 64 %) jako bílá pevná krystalická látka (t.t. = 216,3 až 217,3 °C) (CH₂Cl₂/hexan) 42.

Příklad 35

Příprava 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2,4-difluorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny



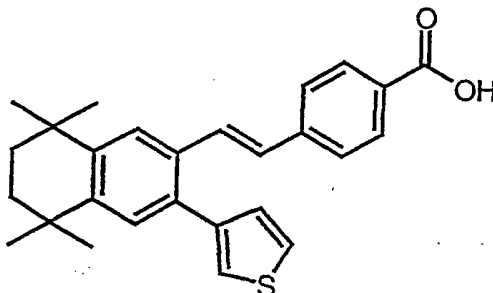
Ke směsi 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (250 mg, 0,74 mmol) a tetrakis(trifenylfosfin)palladia (21 mg, 0,018 mmol) se v atmosféře argonu přidá 0,5M tetrahydrofuranový roztok 2,4-difluorbenzylzincchloridu (7,3 ml, 3,68 mmol). Reakční směs se míchá při zpětném toku přes noc a rozdělí se mezi nasycený roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad MgSO₄ a koncentruje. Zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (5% ethylacetát/hexan) a získá se 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-(2,4-difluorbenzyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen jako bílá pevná krystalická látka (245 mg, 96 %).

Na roztok výše uvedeného acetalu (245 mg, 0,71 mmol) ve 3 ml tetrahydrofuranu se působí 2 ml 1M HCl. Reakční směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a poté se rozdělí mezi nasycený roztok chloridu amonného a ethylacetát. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje a získá se 2-formyl-3-(2,4-difluorbenzyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen jako čirý olej (239 mg, 97 %).

Horner-Emmonsovou olefinací (podle postupu popsaneho v příkladě) 2-formyl-3-(4-methylbenzyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (239 mg, 0,69 mmol) a následnou hydrolýzou esteru (podle postupu popsaneho v příkladě) ethyl-4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2,4-difluorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoátu se získá 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(2,4-difluorbenzyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoová kyselina (230 mg, 72 %) jako bílá pevná krystalická látka (t.t. = 204,3 až 205,7 °C), rekrystalizovaná z (CH₂Cl₂/hexan) 43.

Příklad 36

Příprava 4-[(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(thiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl]benzoové kyseliny



Při teplotě 0 °C se na 3M tetrahydrofuranový roztok 1,832 g (6,21 mmol) 2-formyl-3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a diethyl-4-karboxybenzylfosfonátu 10 minut působí 301 mg (7,51 mmol, 60% hmotn. v minerálním oleji) NaOH ve 30 mg dávkách. Směs se poté míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a zředí se

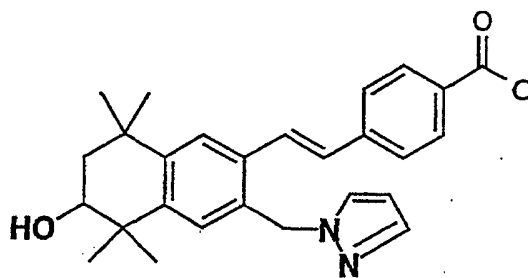
ethylacetátem a promyje vodou. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Výsledný zbytek se trituruje methanolem a získá se 1,334 g (50 %) ethyl-4-[(E)-2-(3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftylen-2-yl)vinyl]benzoátu.

K roztoku 375 mg (0,825 mmol) ethyl-4-[(E)-2-(3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftylen-2-yl)vinyl]benzoátu a 48 mg (0,0413 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 17 ml toluenu se přidá nejprve 158 mg 3-thiofenboronové kyseliny (Aldrich) v 5 ml ethanolu a poté 8,5 ml nasyceného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se zahřívá 16 hodiny při zpětném toku a poté se zředí ethylacetátem a promyje vodou. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu a získá se 504 mg surového zbytku. Surová směs se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (2% ethylacetát v hexanu) a získá se 160 mg (44 %) ethyl-4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(thiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftylen-2-yl]vinyl}-benzoátu.

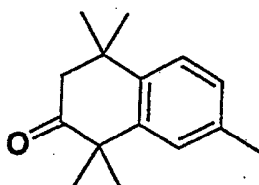
Kaše 160 mg (0,359 mmol) ethyl 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(thiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftylen-2-yl]vinyl}benzoátu, 1,5 ml ethanolu a 1 ml 2M vodného NaOH se míchá 16 hodin a poté se neutralizuje chloridem amonným a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu a získá se 115 mg surového zbytku. Zbytek se čistí preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (10% MeOH-dichlormethan) a získá se 42 mg 4-{(E)-2-[5,5,8,8-tetramethyl-3-(thiofen-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}-benzoové kyseliny 48.

Příklad 37

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

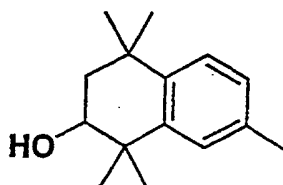


Krok A: Příprava 1,1,4,4,7-pentamethyl-2-tetralonu



K roztoku 20 g (140,6 mmol) dihydro-2,2,5,5-tetramethyl-3(2H)-furanonu v 240 ml toluenu, ochlazenému v mokré ledové lázni, se během 15 minut přidá po částech 38,4 g (288 mmol) chloridu hlinitého. Poté, co je přidávání dokončeno, se reakční směs nechá zahřát na teplotu místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs opatrně vlije do vody a výsledný vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluováním hexanem) a získá se 26 g (86 %) 1,1,4,4,7-pentamethyl-2-tetralonu ($M^+ = 216$).

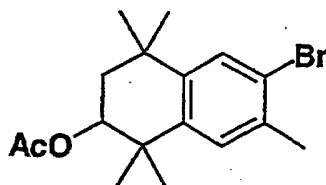
Krok B: Příprava 3-methyl-6-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 10 g (46,2 mmol) 1,1,4,4,7-pentamethyl-2-tetralonu ve 100 ml ethylalkoholu se během 15 minut přidá po částech 7 g (185 mmol) tetrahydroboritanu sodného. Poté, co je přidávání dokončeno,

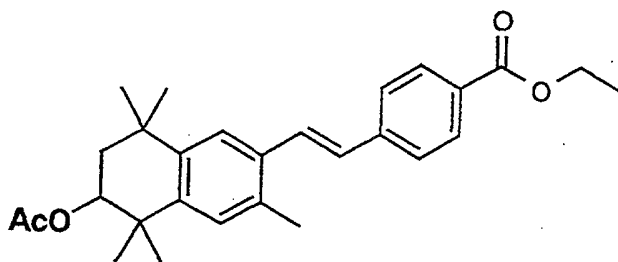
se reakční směs míchá při teplotě místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient 5-10% ethylacetát/hexan) a následnou krystalizací z hexanu se získá 4 g (40 %) 3-methyl-6-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalenu ($M = 218$).

Krok C: Příprava 2-brom-3-methyl-6-acetoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



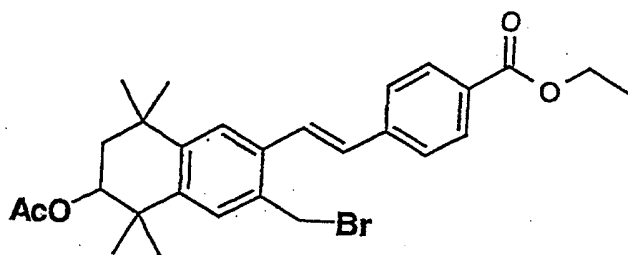
K roztoku 4 g (18,3 mmol) 3-methyl-6-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 20 ml kyseliny octové se po kapkách přidá 3,25 g (20,15 mmol) bromu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs vlije do solanky a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient hexan-15% ethylacetát/hexan) a získá se 6 g (97 %) 2-brom-3-methyl-6-acetoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M^+ = 338$).

Krok D: Příprava ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



Směs 1 g (3 mmol) 2-brom-3-methyl-6-acetoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, 0,68 ml (4,42 mmol) trimethoxyvinylsilanu, 0,12 g (0,53 mmol), 0,36 g tri-o-tolylfosfinu (1,2 mmol) a 0,82 ml triethylaminu (5,9 mmol) v 10 ml N-methylpyrrolidinu se zahřívá na teplotu 90 °C. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se 0,57 ml (3,5 mmol) ethyl-4-brombenzoátu, 0,82 ml triethylaminu (5,9 mmol) a 5 ml (5 mmol) tetrabutylamoniumfluoridu. Reakční směs se znovu zahřeje na teplotu 90 °C. Po 2,5 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije do solanky a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient 2-5% ethylacetát/hexan) a získá se 0,2 g (20 %) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M^+ = 434$).

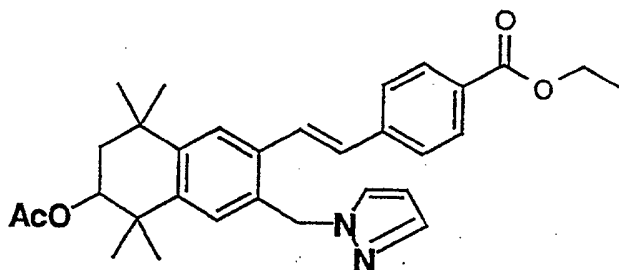
Krok E: Příprava ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



Roztok 0,68 g (1,57 mmol) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu, 0,36 g (2,03 mmol) N-bromsukcinimidu a 0,019 g (0,078 mmol) benzoylperoxidu v 15 ml chloridu uhličitého se zahřívá při zpětném toku. Po 3 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, promyje 10% vodným hydrogensířičitanem sodným a solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient, hexan-5% ethylacetát/hexan) a získá se 0,45 g (56 %) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetra-

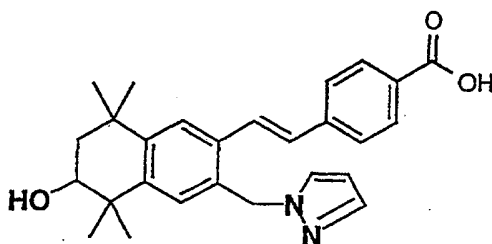
methyl-3-brommethyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M^+ = 512$).

Krok F: Příprava ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



Roztok 0,45 g (0,88 mmol) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu a 0,24 g (3,5 mmol) pyrazolu v 15 ml N-methylpyrrolidinu se zahřívá na teplotu 100 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije do solanky a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient, hexan-16% ethylacetát/hexan) a získá se 32 g (73 %) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M^+ = 500$).

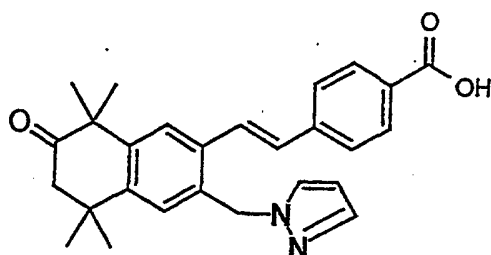
Krok G: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Směs 0,32 g (0,64 mmol) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-acetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu v roztoku 10 ml 1N LiOH a 20 ml ethylalkoholu se zahřívá při zpětném toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, koncentruje za sníženého tlaku a okyselí 2N HCl. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizuje ze směsi ethylacetát/hexan a získá se 0,22 g (82 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny 55 (t.t. = 241,6 až 242 °C).

Příklad 38

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-7-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Krok A: Příprava 7-acetoxy-3-brom-2-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



Směs 7-acetoxy-3-brom-2,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, obsahující malé množství 2-desbromového derivátu (10 g, 29,5 mmol), se rozpustí v chloridu uhličitém. Přidá se N-bromsukcinimid (5,25 g, 29,5 mmol, rekrystalizovaný z vody) a roztok se zahřeje na teplotu 50 °C. Přidá se benzoylperoxid (0,36 g, 1,47 mmol) a roztok se převede do zpětného toku, přičemž je ozařován

wolframovou lampou. Reakce se monitoruje TLC (SiO_2 , 5% ethylacetát/hexan) a během 3 hodin se přidá se dalších 0,15 g N-bromsukcinimidu. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, filtruje a odpaří a získá se polopevný zbytek. Chromatografií (SiO_2 , 5% ethylacetát/hexan) se získá olej (9,85 g), skládající se z neoddělitelné směsi 7-acetoxy-3-brom-2-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a odpovídajícího 3-desbromového derivátu, který se přímo použije v další reakci.

Krok B: Příprava 7-acetoxy-3-brom-2-formyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



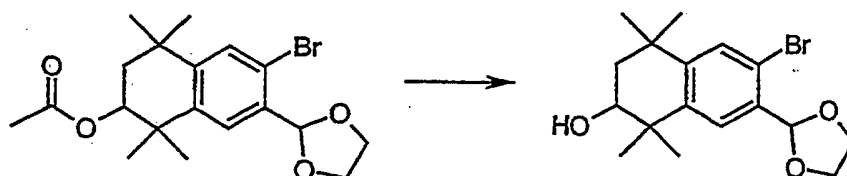
K roztoku methoxidu sodného (7 ml, 30,6 mmol, 25% hmotn. roztok v methanolu), zředěnému 7 ml dalšího methanolu, se přidá roztok 2-nitropropanu (3,63 ml, 35,33 mmol) ve 3 ml methanolu. Reakční směs se míchá 10 minut a za míchání se pomalu přidá roztok produkční směsi (9,85 g) z předcházející reakce v 84 ml methanolu. Reakce se sleduje TLC (SiO_2 , 5% ethylacetát/hexany) a hodnotí se, dokud není po 5 hodinách při teplotě místnosti dokončena. Reakční směs se koncentruje a rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok NaHCO_3 . Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem sodným a odpaří a získá se těkavý olej, který se čistí chromatografií (SiO_2 , 2-5% ethylacetát/hexan) a získá se 7-acetoxy-3-brom-2-formyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen (3 g, 36%) jako čirý olej, který stáním pomalu ztuhne.

Krok C: Příprava 7-acetoxy-3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



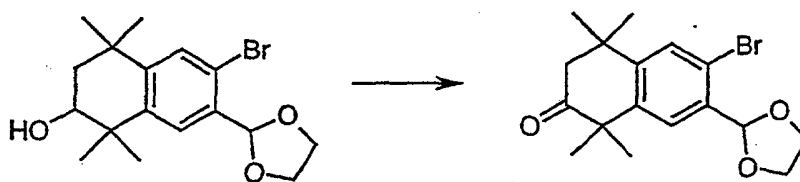
7-Acetoxy-3-brom-2-formyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen (0,3 g, 0,849 mmol) z předcházející reakce se rozpustí ve 2 ml benzenu. Přidá se ethylenglykol (0,104 ml, 1,87 mmol) a monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (0,024 g, 0,127 mmol). K reakční nádobě se připojí Dean-Starkova aparatura a reakční směs se přivede na několik hodin do zpětného toku. Když reakce dokončena (sledováno TLC (SiO_2 , 20% ethylacetát/hexany)), přidá se dichlormethan (25 ml) a roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se ještě jednou extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují a získá se 7-acetoxy-3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen jako olejový zbytek, který se přímo použije v dalším kroku.

Krok D: Příprava 3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-7-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



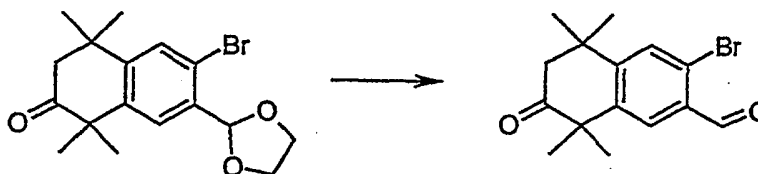
Surový acetal z předcházejícího kroku se rozpustí v 8 ml směsi 1:1 tetrahydrofuran/methanol a pomalu se přidá roztok LiOH (0,17 g, 4 mmol) ve 2 ml vody. Reakční směs se míchá 2 hodiny a poté se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Vodná fáze se upraví na pH 6 pomocí 1M HCl. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje a získá se 3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-7-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen (0,29 g, 96 %) jako pěnový zbytek.

Krok E: Příprava 3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



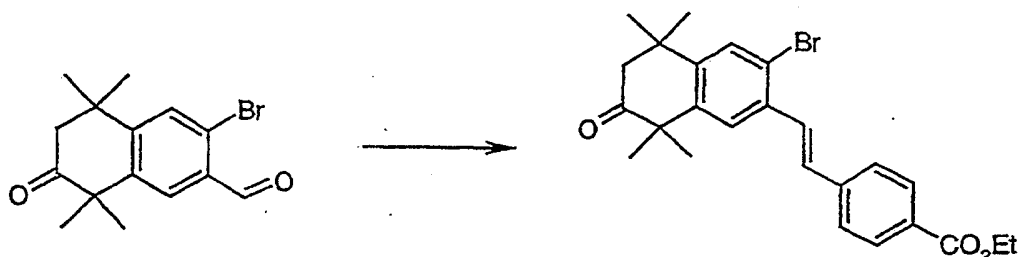
Výše uvedený alkohol (0,29 g, 0,816 mmol) se rozpustí v 16 ml dichlormethanu. Přidá se Dess-Martinův perjodinan (0,38 g, 0,9 mmol, Lancaster). Reakční směs se míchá 1 hodinu a zpracuje se litím do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 1M thiosulfátu sodného. Tato směs se dvakrát extrahuje dichlormethanem a spojené organické vrstvy se promyjí vodou a roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a suší se nad síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje (SiO_2 , 20% ethylacetát/hexany) a získá se 3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen (200 mg, 69 %) jako čirý olej.

Krok F: Příprava 3-brom-2-formyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



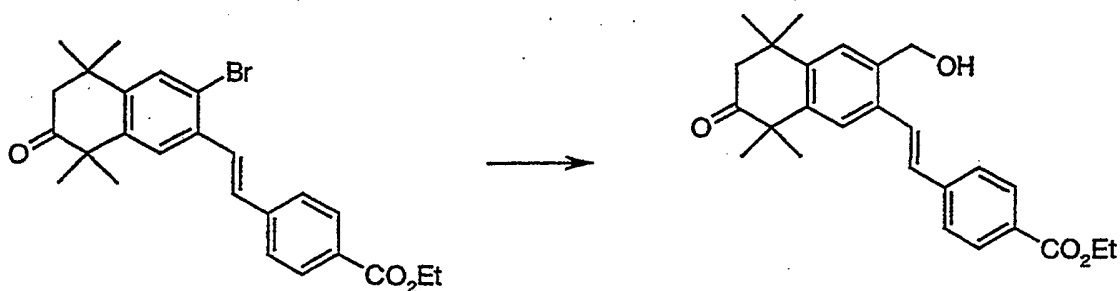
Výše uvedený keton se rozpustí v přibližně 5 ml tetrahydrofuranu a přidá se 0,75 ml 3M HCl. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté 1 hodinu při teplotě 40 °C. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje a získá se 3-brom-2-formyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen jako pevná látka, která se přímo přenese do další reakce.

Krok G: Příprava ethyl (E)-4-[2-(3-brom-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



K výše uvedenému aldehydu (0,19 g, 0,612 mmol) ve 3 ml tetrahydrofuranu se přidá ethyl 4-(diethoxyfosforylmethyl)benzoát (0,275 g, 0,919 mmol). Výsledný roztok se ochladí ve směsi voda/led a přidá se NaH (0,029 g, 0,73 mmol, 60% disperze v oleji). Reakční směs se míchá a přitom se nechá 2,5 hodiny zahřívát při teplotě místnosti. Reakční směs se sleduje TLC (SiO_2 , 20% ethylacetát/hexany) a po dokončení se rozdělí se mezi 1M HCl a ethylacetát. Organická vrstva se suší nad síranem sodným, odpaří do pěny a čistí na chromatografii na silikagelu (20% ethylacetát/hexany) a získá se ethyl-(E)-4-[2-(3-brom-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoát (230 mg, 82 %).

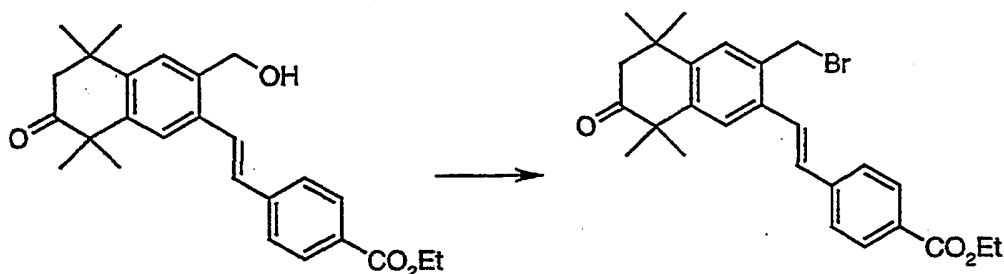
Krok H: Příprava ethyl (E)-4-[2-(3-hydroxymethyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



Výše uvedený bromester (0,23 g, 0,5 mmol) se rozpustí ve 2 ml bezvodého 1,4 dioxanu a přidá se hydroxymethyltributyltin (241 mg, 0,75 mmol, ref.: Seitz, D.E. a kol., Synth. Comm. 1983, 13(2), 129; Kosugi, M. a kol., Chem. Lett. 1985, 997), přičemž se reakční roztok odplyňuje argonem. Přidá se tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0,043 g, 0,038 mmol) a reakční směs se míchá přes noc při

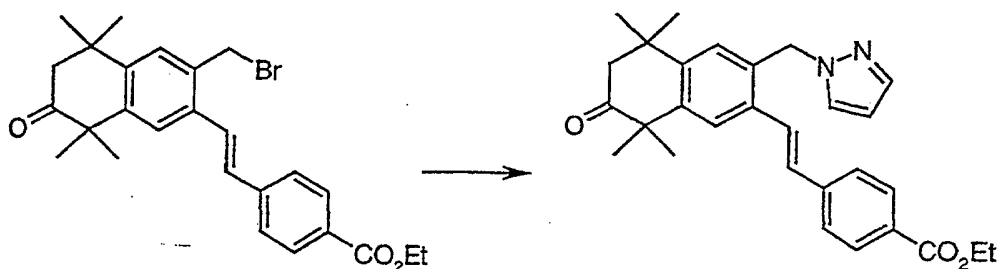
zpětném toku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí se mezi ethylacetát a nasycený hydrogenuhlíčan sodný. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ještě jednou ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí solankou, suší nad síranem sodným a koncentrují. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (25% ethylacetát/hexan) a získá se ethyl-(E)-4-[2-(3-hydroxymethyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoát (150 mg, 73%).

Krok I: Příprava ethyl 4-[2-(3-brommethyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



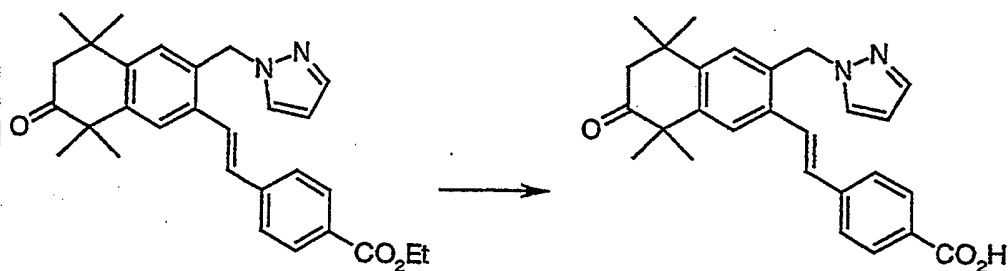
Výše uvedený hydroxymethylový materiál (0,15 g, 0,368 mmol) se rozpustí ve 4 ml dichlormethanu a působí se na něj trifenylfosfinem (0,11 g, 0,42 mmol) a N-bromsukcinimidem (0,076 g, 0,42 mmol). Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se koncentruje a získá se pěnný zbytek, který se chromatografuje (SiO_2 , 25% ethylacetát/hexany) a získá se ethyl-4-[2-(3-brommethyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoát (130 mg, 75 %) jako olej.

Krok J: Příprava ethyl-(E)-4-[2-(3-(pyrazol-1-ylmethyl)-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



K roztoku 18-crown-6 (0,092 g, 0,35 mmol) a terc-butoxidu draselného (0,04 g, 0,36 mmol) ve 2 ml tetrahydrofuranu se přidá pyrazol (0,024 g, 0,346 mmol). Reakční směs se míchá 10 minut a během 5 minut se po kapkách přidá roztok výše uvedeného brommethyl-ovaného materiálu (0,13 g, 0,277 mmol) v 1 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti a poté se rozdělí mezi ethylacetát a roztok chloridu amonného. Ethylacetátová vrstva se suší nad síranem sodným, koncentruje a zbytek se chromatografuje (SiO₂, 30% ethylacetát/hexany) a získá se ethyl-(E)-4-[2-(3-(pyrazol-1-ylmethyl)-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoát (120 mg, 94 %).

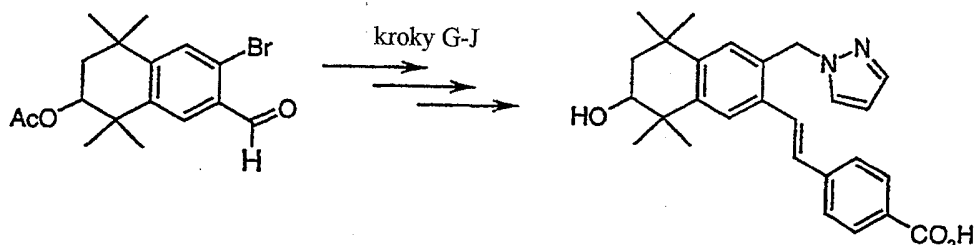
Krok K: Příprava (E)-4-[2-(3-(pyrazol-1-ylmethyl)-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku výše uvedeného esteru (0,12 g, 0,262 mmol) ve 4 ml ethanolu se pomalu přidá roztok LiOH (0,055 g, 1,3 mmol) v 0,65 ml vody. Kalná reakční směs se zahřeje na teplotu 50 °C, při kterých se reakční směs stane homogenní. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě 50 °C a poté se ochladí na teplotu místnosti a přidá se 1,1 ml roztoku 1M HCl. Bílá pevná látka se oddělí a míchá dalších 30 minut. Pevná látka se odfiltruje, promyje se 20% roztokem ethanol/voda a suší ve vakuu a získá se (E)-4-[2-(3-(pyrazol-1-ylmethyl)-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina (71 mg, 63 %) 144 jako bílá pevná látka: M-H = 427; t.t. = 264,8 až 265,9 °C.

Příklad 39

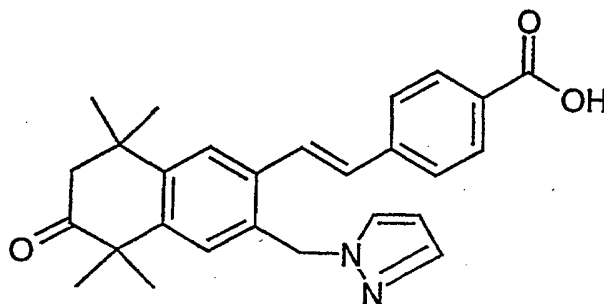
Příprava (E)-4-[2-(3-(pyrazol-1-ylmethyl)-7-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



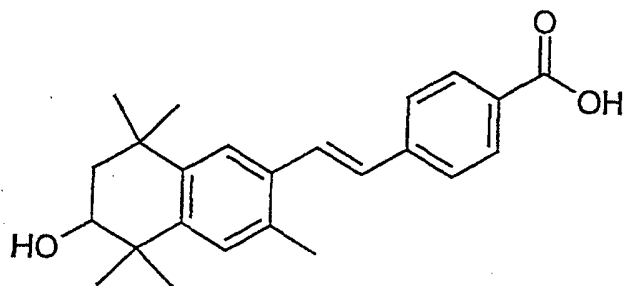
Analogicky ke krokům 7-11 s výjimkou, že 3-brom-2-formyl-7-oxo-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen se na začátku kroku 7 nahradí 7-acetoxy-3-brom-2-formyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalénem, se získá (E)-4-[2-(3-(pyrazol-1-ylmethyl)-7-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina (158 mg, 81 %) 137 jako bílá pevná látka: M-H = 429; t.t. = 247,6 až 248,4 °C.

Příklad 40

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-keto-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

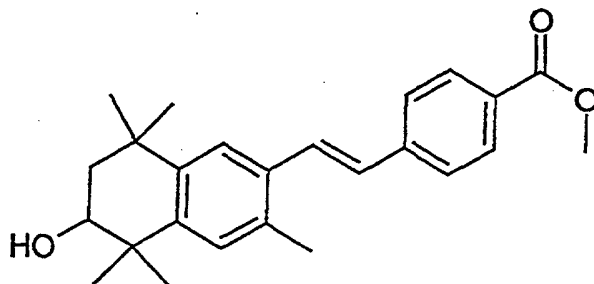


Krok A: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Suspenze 6 g (13,8 mmol) ethyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-acetoxy-5,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu, získaného z příkladu 37, krok D, se míchá s 30 ml 1N LiOH a 30 ml MeOH při teplotě zpětného toku. Po 1,5 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, okyselí 2N HCl a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku a získá se 3,5 g (70 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-hydroxy-5,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

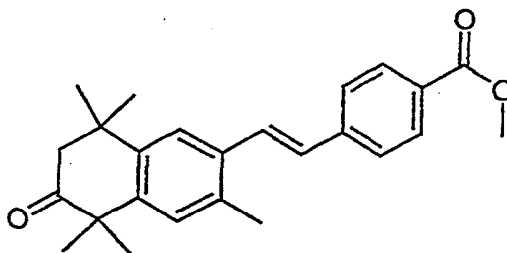
Krok B: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-hydroxy-5,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Ke směsi 3,4 g (9,3 mmol) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-hydroxy-5,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ve 100 ml směsi 1:1 MeOH/CH₂Cl₂ se při teplotě místnosti přidá 5,4 ml 2M (11,2 mmol) trimethylsilyldiazomethanu. Po 0,5 hodině se přidá dalších 5,4 ml trimethylsilyldiazomethanu. Po 16 hodinách se přidá 0,5 ml kyseliny octové a reakční směs se koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát a organická frakce se oddělí, promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje do silikagelu. Čištěním mžikovou chromatografií (eluční gradient,

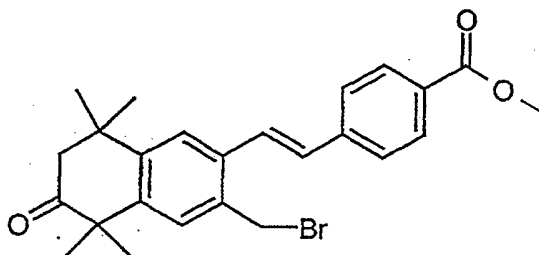
hexan-15% ethylacetát/hexan) se získá 1,8 g (51 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ($M^+ = 378$).

Krok C: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku 1,6 g (4,2 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny v 50 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přidá 1,97 g (4,65 mmol) Dess-Martinova perjodinanu. Po 1 hodině se reakční směs vlije do solanky a extrahuje methylenchloridem. Organická frakční složka se suší nad síranem sodným, adsorbuje do silikagelu a čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-8% ethylacetát/hexan) a získá se 1,45 g (92 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ($M^+ = 376$).

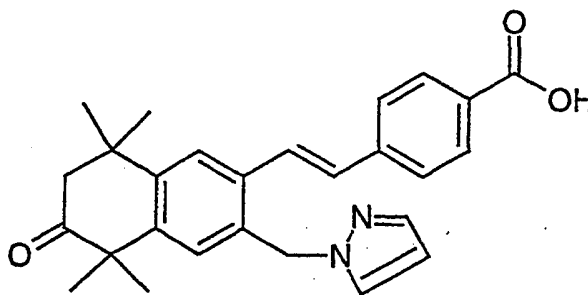
Krok D: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku 1,4 g (3,7 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové

kyseliny a 0,86 g (4,8 mmol) N-bromsukcinimidu v 50 ml chloridu uhličitého se přidá 45 mg (0,19 mmol) benzoylperoxidu a reakční směs se zahřívá při teplotě zpětného toku. Po 1 hodině se přidá dalších 45 mg benzoylperoxidu a 25 ml chloridu uhličitého. Po 3 hodinách se přidá celkem 0,2 g N-bromsukcinimidu. Po 6 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, promyje 10% vodným hydrogensířičitanem sodným a solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Čištěním mžikovou chromatografií (hexan-8% ethylacetát/hexan) se získá 0,1 g (59 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

Krok E: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

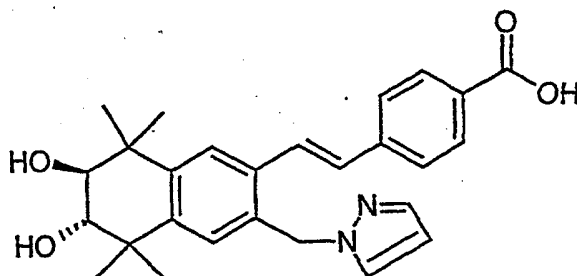


Roztok 1,0 g (2,2 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny a 0,6 g (8,8 mmol) pyrazolu v 15 ml N-methylpyrrolidinu se zahřívá na teplotu 100 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije se do solanky, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou a suší nad síranem sodným. Organický roztok se adsorbuje na silikagelu a čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-18% ethylacetát/hexan) a získá se 0,71 g (73 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ($MH^+ = 443$).

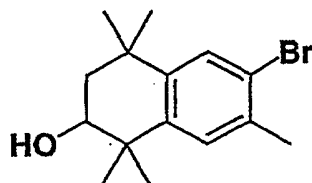
Směs 0,7 g (1,58 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ve 40 ml MeOH a 20 ml 1N LiOH se zahřívá při teplotě zpětného toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a MeOH se odstraní za sníženého tlaku. Vodný roztok se okyselí 2N HCl, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: 10-30% ethylacetát/hexan s 0,2% kyseliny octové) a rekrystalizací (ethylacetát/hexan) se získá 100 mg (15 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (t.t. = 233 až 233,5 °C) 133.

Příklad 41

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-transhydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



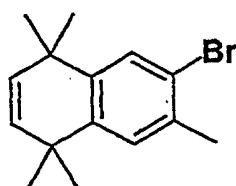
Krok A: Příprava 2-brom-3-methyl-6-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



Směs 20 g (59 mmol) 2-brom-3-methyl-6-acetoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a 177 ml 1N LiOH a 350 ml methylalko-

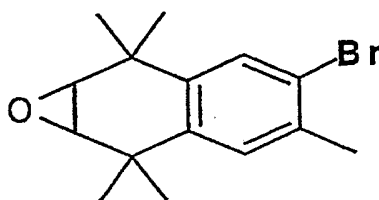
holu se zahřívá při teplotě zpětného toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, koncentruje za sníženého tlaku, okyselí 2N HCl, extrahuje ethylacetátem, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient 5-20% ethylacetát/hexan) a získá se 15,3 g (87 %) 2-brom-3-methyl-6-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalenu.

Krok B: Příprava 2-brom-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,8-dihydronaftalenu



K roztoku 15,3 g (51,5 mmol) 2-brom-3-methyl-6-hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ve 120 ml pyridinu se přidá 17,9 ml (192 mmol) oxychloridu fosforečného. Reakční směs se zahřívá na teplotu 100 °C. Po 6 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a opatrně se za míchání vlije do ledu. Po 1 hodině se extrahuje ethylacetátem, promyje 2N HCl a solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se čistí gravitační chromatografií (eluční gradient: hexan-10% ethylacetát/hexan) a získá se 12,5 g (87 %) 2-brom-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,8-dihydronaftalenu.

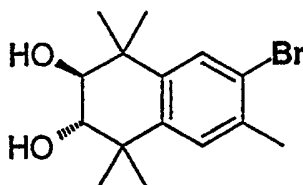
Krok C: Příprava 4-brom-2,2,5,7,7-pentamethyl-1A,2,7,7A-tetrahydro-1-oxacyklopropa[b]naftalenu



K roztoku 10 g (35,8 mmol) 2-brom-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,8-dihydronaftalenu v 300 ml dichlormethanu se při teplotě 0 °C během 20

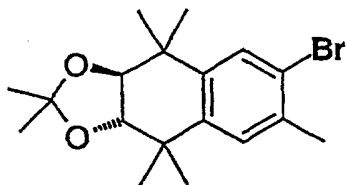
minut po částech přidá 12,4 g (35,8 mmol) metachlorperbenzoové kyseliny. Hodinu poté, co bylo přidávání dokončeno, se reakční směs promyje 10% vodným siřičitanem sodným a solankou, suší se nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Čištěním mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-10% ethylacetát/hexan) se získá 9 g (9,5 %) 4-brom-2,2,5,7,7-pentamethyl-1a,2,7,7a-tetrahydro-1-oxacyklopropa[b]naftalenu.

Krok D: Příprava 2-brom-3-methyl-6,7-dihydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



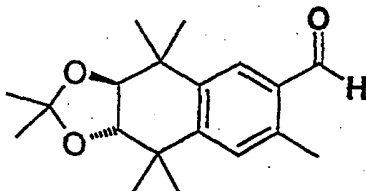
Roztok 2,0 g (6,8 mmol) 4-brom-2,2,5,7,7-pentamethyl-1a,2,7,7a-tetrahydro-1-oxacyklopropa[b]naftalenu ve 20 ml kyseliny octové s 0,2 ml H_2SO_4 se zahřívá při teplotě zpětného toku. Po 0,5 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v toluenu a znovu koncentruje za sníženého tlaku. Produkt se rozpustí ve 40 ml methylalkoholu a přidá se 20 ml 1N LiOH. Reakční roztok se zahřívá na při teplotě zpětného toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a koncentruje za sníženého tlaku. Reakční směs se okyselí 2N HCl, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a poté adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-20% ethylacetát/hexan) a získá se 1,2 g (56 %) 2-brom-3-methyl-6,7-dihydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

Krok E: Příprava 6-brom-2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d]-transdioxolu



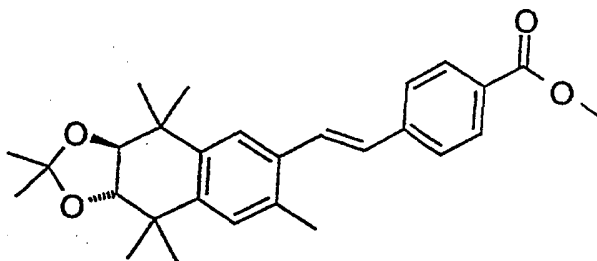
- K suspenzi 1,0 g (3,2 mmol) 2-brom-3-methyl-6,7-dihydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 30 ml 2,2-dimethoxypropanu se přidá 100 mg p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 1 hodině se reakční směs vlije do vodného hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se promyjí solankou, suší nad síranem sodným, koncentrují za sníženého tlaku a čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-5% ethylacetát) a získá se 1,2 g (97 %) 6-brom-2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]transdioxolu.

Krok F: Příprava 2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-karbaldehydu



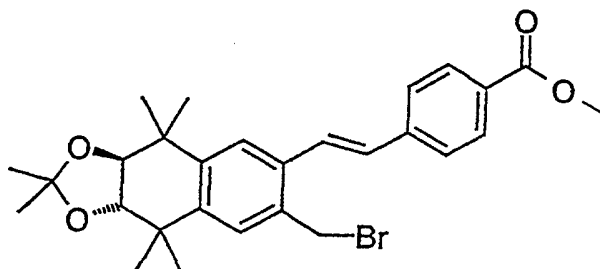
- K roztoku 3,8 g (10,8 mmol) 6-brom-2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxolu v 50 ml THF se při teplotě -78°C přidá 13,5 ml 1,6M (21,5 mmol) n-BuLi. Po 1 hodině se přidá roztok 2,4 ml (21,5 mmol) N-formylpiperidinu v 10 ml THF. Po 1,5 hodině se přidá nasycený vodným chlorid amonný, a reakční směs se zahřívá na teplotu místnosti, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Čištěním mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-3% ethylacetát/hexan). Izoluje se 2,1 g (64 %) 2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-karbaldehydu ($M^+ = 302$).

Krok G: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku 2,0 g (6,6 mmol) 2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]transdioxol-6-karbaldehydu a 2,2 g methylesteru (8,6 mmol) 4-(dimethoxyfosforylmethyl)benzoové kyseliny v 50 ml toluenu se při teplotě 0 °C přidá 5,6 ml 1,7M (8,6 mmol) terc-pentylátu draselného v toluenu. Po 1,5 hodině se reakční směs vlije do solanky, extrahuje ethylacetátem, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Čištěním mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-2% ethylacetát/hexan) se získá 2,5 g (87 %) methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

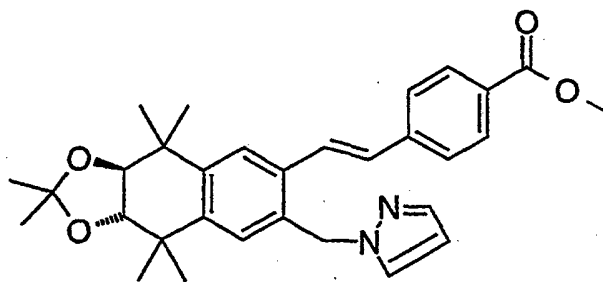
Krok H: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(7-brommethyl-2,2,4,4,7,9,9)-hexamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Roztok 2,4 g (5,5 mmol) methylesteru 4-[2-(2,2,4,4,7,9,9)heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]transdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny, 1,47 g (8,28 mmol) N-bromsukcinimidu a 67 mg

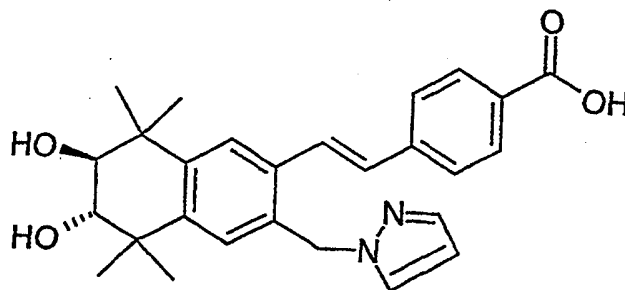
(0,28 mmol) benzoylperoxidu v 50 ml CCl_4 se zahřívá při teplotě zpětného toku. Po 2 hodinách se přidá dalších 34 mg (0,14 mmol) benzoylperoxidu. Po celkem 3 hodinách se reakční směs filtruje a filtrát se promyje vodným hydrogensířičitanem sodným, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-3% ethylacetát/hexan) a získá se 1,7 g methylesteru 4-[(E)-2-(7-brommethyl-2,2,4,4,7,9,9)-hexamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]transdioxol-6-yl)-vinyl]benzoové kyseliny.

Krok I: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)hexamethyl-7-pyrazol-1-ylmethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-trans-dioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Roztok 170 mg (0,33 mmol) methylesteru 4-[(E)-2-(7-brommethyl-2,2,4,4,7,9,9)hexamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]trans-dioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny a 47 mg (0,7 mmol) pyrazolu v 10 ml NMP se zahřívá na teplotu 100 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije do solanky, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-15% ethylacetát/hexan) a získá se 75 mg (45) methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)hexamethyl-7-pyrazol-1-ylmethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]transdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

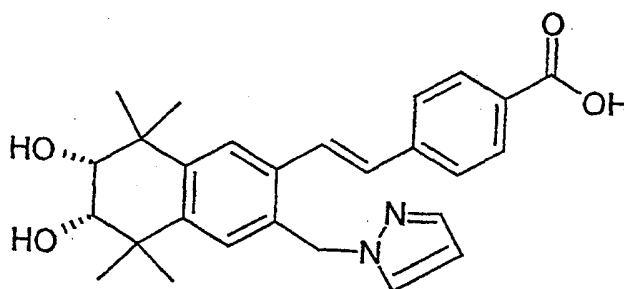
Krok J: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-transdihydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



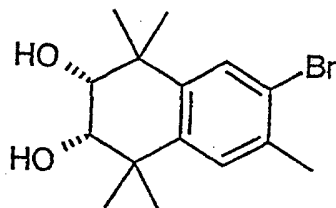
Směs 75 mg (0,15 mmol) methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)hexamethyl-7-pyrazol-1-ylmethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]-transdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny v 10 ml 1N HCl a 10 ml THF se míchá při teplotě místnosti. Po 1 hodině se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku, extrahuje ethylacetátem, koncentruje za sníženého tlaku a sebere v 20 ml methylalkoholu a 10 ml LiOH. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku. Po 1 hodině se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a koncentruje za sníženého tlaku. Reakční směs se okyselí 2N HCl, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku a získá se 60 mg (90 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-transdihydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ($MH^+ = 447$) 145.

Příklad 42

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-cis-dihydroxy-5,6,7,8-terahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

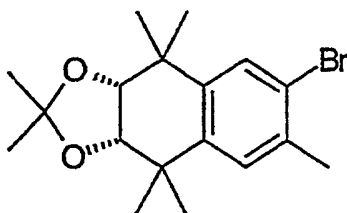


Krok A: Příprava 2-brom-cis-6,7-dihydroxy-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 9,41 g (33,7 mmol) 2-brom-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,8-dihydronaftalenu ve 110 ml pyridinu se v atmosféře dusíku přidá 8,65 g (34,0 mmol) oxidu osmičilého. Po 18 hodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá 17,3 g (166 mmol) hydrogensířičitanu sodného ve 110 ml vody. Po 2 hodinách se výsledný roztok rozdělí mezi ethylacetát a vodnou kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se promyje vodou, promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií eluováním 30% ethylacetát/hexany a získá se 7,97 g (75 %) 2-brom-cis-6,7-dihydroxy-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu jako bílá pevná látka ($M^+ = 312$).

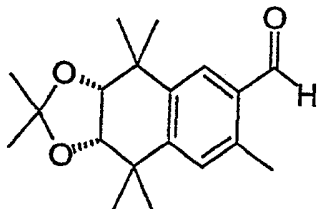
Krok B: Příprava 2-brom-cis-6,7-dihydroxy-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenacetonidu



Roztok 7,73 g (24,7 mmol) 2-brom-cis-6,7-dihydroxy-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a 445 mg (2,39 mmol) monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny ve 100 ml 2,2-dimethoxypropanu se zahřívá při zpětném toku 90 minut. Po ochlazení se výsledná směs rozdělí mezi ethylacetát a zředěný vodný hydrogenuhlíčan sodný. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým hydrogenuhlíčitanem sodným a koncentruje ve vakuu a získá se 9,10 g 2-brom-cis-6,7-dihydroxy-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-

tetrahydronaftalenacetonidu ($M^+ = 352$), který se použije bez dalšího čištění.

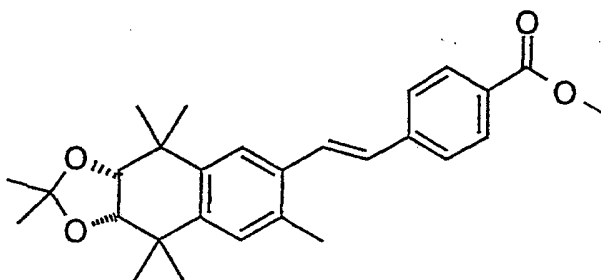
Krok C: Příprava 3-methylcis-6,7-dihydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydacetonidu



K na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ochlazenému roztoku 9,04 g (25,6 mmol) 2-brom-cis-6,7-dihydroxy-3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenacetonidu ve 110 ml tetrahydrofuranu se přidá 32,0 ml (51,1 mmol) 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanech. Po 1 hodině při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá 5,79 g (51,1 mmol) 1-formylpiperidinu. Po 20 minutách při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se výsledná směs zalije vodou. Během zahřívání na teplotu místnosti se směs rozdělí mezi ethylacetát a vodu.

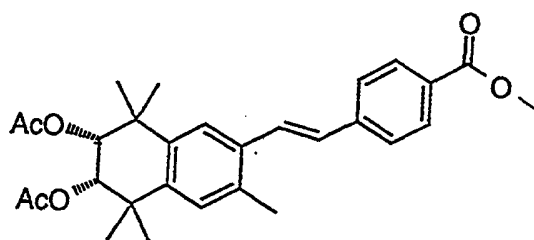
Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií eluováním 5% ethylacetát/hexan a získá se 5,65 g (73%) 3-bromcis-6,7-dihydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydacetonidu ($MH^+ = 303$).

Krok D: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]cisdioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku 5,3 g (17,5 mmol) 2,2,4,4,7,9,9-heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]cisdioxol-6-karbaldehydu a 5,9 g (22,8 mmol) methylesteru 4-(dimethoxyfosforylmethyl)benzoové kyseliny v 50 ml toluenu se při teplotě 0 °C přidá 13,4 ml 1,7M (22,2 mmol) terc-pentylátu draselného. Po 1 hodině se reakční směs vlije do solanky, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-15% ethylacetát/hexan) a získá se 6,0 g (79 %) methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]cis-dioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

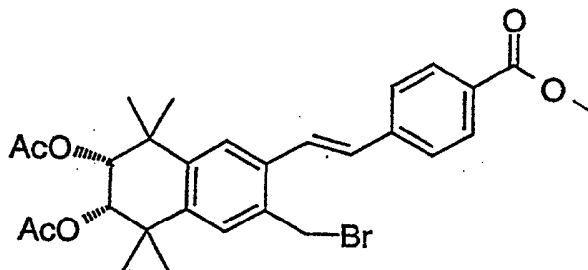
Krok E: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Směs 4,7 g (10,8 mmol) methylesteru 4-[(E)-2-(2,2,4,4,7,9,9)heptamethyl-3a,4,9,9a-tetrahydronafto[2,3-d][1,3]cis-dioxol-6-yl)vinyl]benzoové kyseliny v 50 ml THF a 50 ml 1N HCl se míchá při teplotě místnosti. Po 3 hodinách se směs koncentruje za sníženého tlaku, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a koncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se sebere v 50 ml pyridinu a přidá se 5 ml (53 mmol) anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se zahřívá na teplotu 60 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Organická frakce se promyje 2N HCl a solankou, suší nad síranem sodným a čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-10% ethylacetát/hexan) a získá se 5,2 g (100 %)

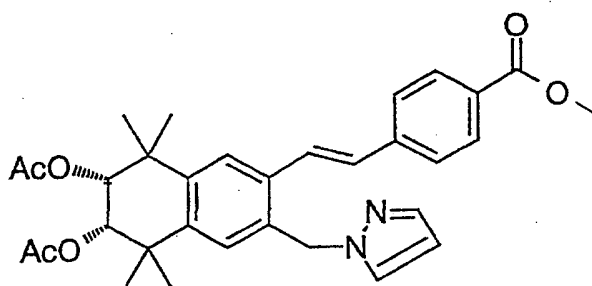
methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

Krok F: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-vinyl]benzoové kyseliny.



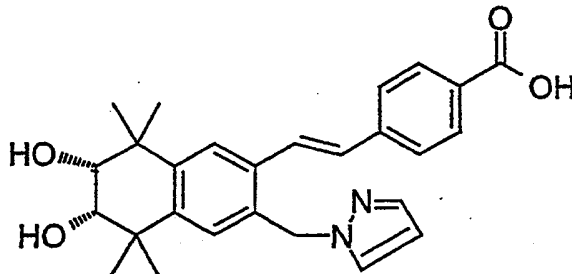
Roztok 5,2 g (10,8 mmol) methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-methyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-vinyl]benzoové kyseliny a 2,4 g (13,3 mmol) N-bromsukcinimidu se 124 mg (0,5 mmol) benzoylperoxidu v 50 ml chloridu uhličitého se zahřívá při teplotě zpětného toku. Po 5 hodinách se ochladí na teplotu místnosti, filtruje a filtrát se promyje 10% vodným hydrogensířičitanem a solankou, suší nad síranem sodným a čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-10% ethylacetát/hexan) a získá se 4,0 g (66 %) methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

Krok G: Příprava methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



K roztoku 730 mg (2,76 mmol) 18-crown-6 a 338 mg (3 mmol) terc-butoxidu draselného ve 30 ml THF se přidá 205 mg (3 mmol) pyrazolu. Po 20 minutách se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C a po kapkách se přidá roztok 1,4 g (2,5 mmol) methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ve 20 ml THF. Po 3 hodinách se reakční směs vlije do solanky, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: hexan-10% ethylacetát/hexan) a získá se 1,05 g (77 %) methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny.

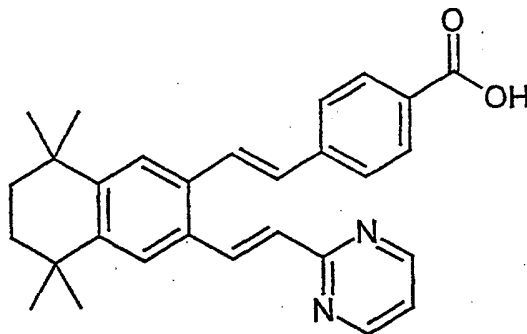
Krok H: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-cis-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



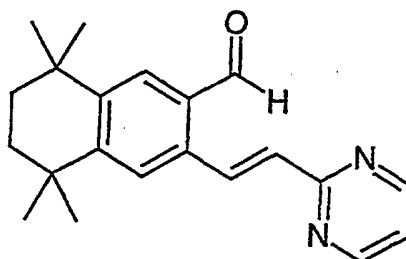
Směs 1,0 g (2,2 mmol) methylesteru 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-cis-diacetoxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ve 20 ml methylalkoholu a 10 ml 1N LiOH se zahřívá při zpětném toku. Po 1 hodině se ochladí na teplotu místnosti, koncentruje za sníženého tlaku, okyselí 2N HCl, extrahuje ethylacetátem, promyje solankou, suší nad síranem sodným a adsorbuje na silikagelu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient: 20-60% ethylacetát/hexan s 0,2% kyseliny octové) a získá se 560 mg 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-6,7-cis-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (t.t. = 238,3 až 241,5 °C) 148.

Příklad 43

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



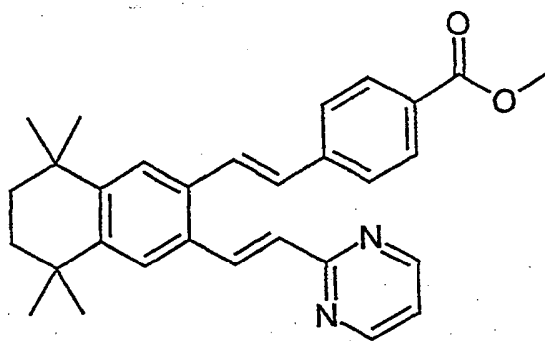
Krok A: Příprava 3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



Roztok 0,874 g (2,96 mmol) 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu, 1,886 g (3,1 mmol) trans-1,2-bis(tri-n-butylstannyl)ethyleny a 0,068 g (0,059 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia ve 20 ml toluenu se zahřívá při zpětném toku pod argonem 1,75 hodiny. Reakční směs se mírně ochladí a přidá se 0,518 g (3,26 mmol) 2-brompyrimidinu a 0,068 g (0,059 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 3,5 ml toluenu. Reakční směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zalije se 5% fluoridem draselným a zředí ethylacetátem. Dvě fáze se intenzivně míchají 16 hodin. Směs se filtruje přes celit a organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient 20% ethylacetát/hexan-25% ethylacetát/hexan) a získá se 0,254 g (27%)

3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ($M+1 = 321$).

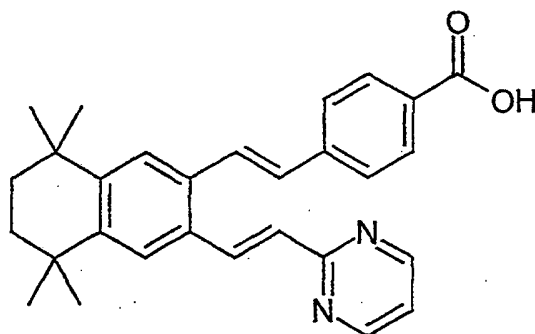
Krok B: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu



K suspenzi 0,079 g (1,98 mmol) 60% NaH v 1,5 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,248 g (0,96 mmol) methylesteru 4-(dimethoxyfosforyl-methyl)benzoové kyseliny v 2,5 ml THF a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a 20 minut. Přidá se 0,254 g (0,79 mmol) 3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ve 3 ml THF a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 17 hodinách se reakční směs zprudka ochladí 5 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethyletherem.

Organická voda se promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 30% ethylacetát/hexan) a získá se 0,180 g (50 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($M+1 = 453$).

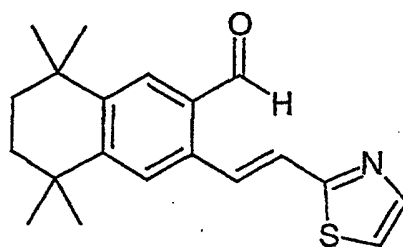
Krok C: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Roztok 0,180 g (0,40 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)-vinyl]benzoátu v 5 ml 1M LiOH a 10 ml ethylalkoholu se zahřívá při zpětném toku. Po 50 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se extrahuje ethyletherem, promyje vodou a solankou a suší nad bezvodým síranem hořečnatým a stripuje se ve vakuu a získá se 0,160 g (91 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(pyrimidin-2-yl)vinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny 160 (M-1 = 437).

Příklad 44

Příprava 5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-thiazol-2-ylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



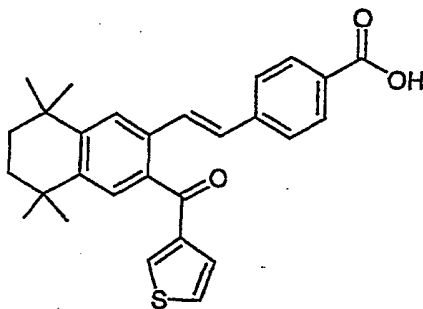
Roztok 0,147 g (0,498 mmol) 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu, 0,302 g (0,498 mmol) trans-1,2-bis(tri-n-butylstannyl)ethylenu a 0,012 g (0,00996 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia v 5 ml toluenu se zahřívá při zpětném toku v atmosféře argonu 1 hodinu. Poté se ochladí. Přidá se 0,082 g (0,498 mmol) 2-bromthiazolu a 0,012 g (0,00996 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia. Poté se roztok míchá při teplotě

zpětného toku 2 hodiny a při teplotě místnosti 16 hodin. Přidá se 20 ml vodného fluoridu draselného a 15 ml ethylacetátu. Výsledná směs se intenzivně míchá 2 hodiny a filtruje se přes celit.

Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Produkt se čistí mžikovou chromatografií eluováním směsí 15% ethylacetát/hexan a získá se 0,065 g (40 %) 5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-thiazol-2-ylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehdu ($M+H = 326$).

Příklad 45

Příprava (E)-4-{2-[3-((thiofen-3-yl)oxomethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoové kyseliny



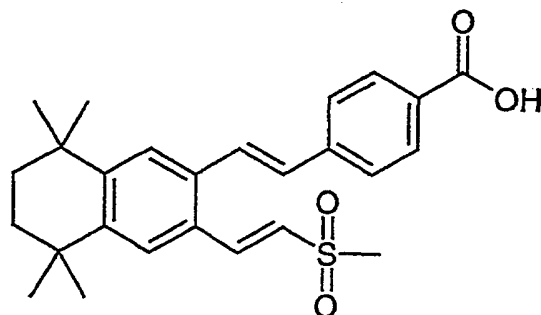
Roztok 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-[(thiofen-3-yl)hydroxymethyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (1,31 g, 3,86 mmol) [připravený z 3-brom-2-(1,3-dioxolan-2-yl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu a 3-thiofenkarboxaldehydu podle postupu, který byl dříve popsán pro přípravu 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-[(thiofen-2-yl)hydroxymethyl]-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu] ve 13 ml bezvodého dichlormethanu se ochladí na teplotu 0 °C a během 3 minut se přidá Des-Martinův perjodinan (1,80 g, 4,25 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá 4 hodiny. Kalný roztok se zředí 200 ml dichlormethanu a promyje roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a koncentruje ve vakuu. Zbytek se poté rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a intenzivně se míchá, přičemž se během míchání přidá 10 ml vodného

roztoku 1N HCl. Směs se míchá 2 hodiny a rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Výsledná organická vrstva se promyje solankou, suší nad síranem hořečnatým a suší ve vakuu. Chromatografickým dělením a za použití kolony silikagelu eluováním počátečním gradientem 2% ethylacetát/hexany, stoupajícím na 8% ethylacetát/hexany, se získá 2-formyl-[3-((thiofen-3-yl)oxomethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen (386 mg).

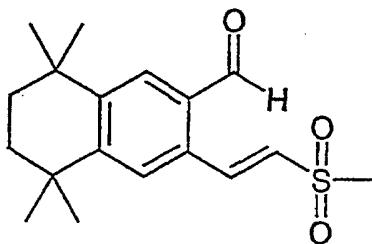
Podle standardních postupů Horner-Emmons/hydrolýza se 2-formyl-[3-((thiofen-3-yl)oxomethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen převede na (E)-4-{2-[3-((thiofen-3-yl)oxomethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl]vinyl}benzoovou kyselinu v podobě bílé pevné látky: $M^+ = 444$ 151.

Příklad 46

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-methylsulfonylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

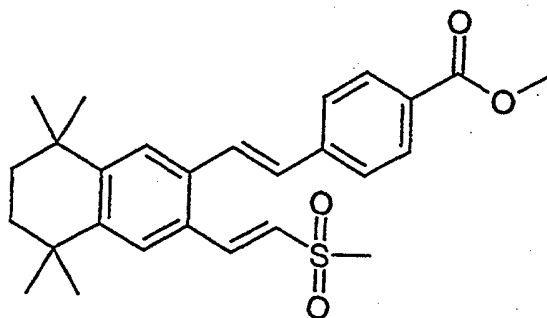


Krok A: Příprava 3-((E)-2-methylsulfonylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



Roztok 0,537 g (1,82 mmol) 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu, 0,579 g (5,46 mmol) methylvinylsulfonu, 0,191 g (0,27 mmol) tetrakis(trifenylfosfin)palladia a 5,23 g (51,7 mmol) triethylaminu ve 12 ml dimethylformamidu se zahřívá při teplotě 100 °C pod argonem 5 hodin. Reakční směs se vlije do vody a extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 25% směsí ethylacetát/hexan) a získá se 0,359 g (62 %) 3-(2-methylsulfonylviny)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ($M+1 = 321$).

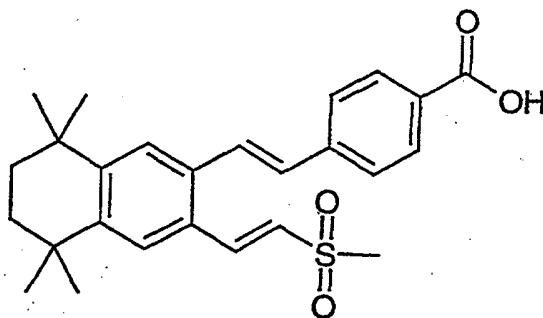
Krok B: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-methylsulfonylviny)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)viny]benzoátu



K suspenzi 0,065 g (1,63 mmol) 60% NaH v 1,5 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,205 g (0,79 mmol) methylesteru 4-(dimethoxyfosforylmethyl)benzoové kyseliny v 2,5 ml THF a reakční směs se míchá 35 minut při teplotě místnosti. Přidá se 0,209 g (0,65 mmol) 3-(2-methylsulfonylviny)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ve 2 ml THF a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 16 hodinách se reakční směs zalije 4 ml 1M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 30% směsí ethylacetát/hexan) a získá se 0,085 g (29 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-methylsul-

fonylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu (M+1 = 453).

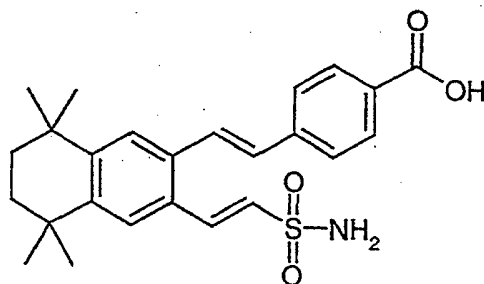
Krok C: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-methylsulfonylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



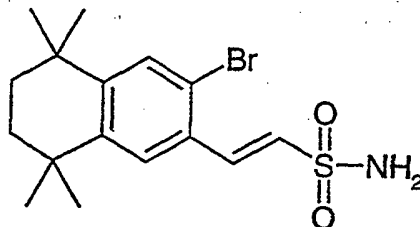
Roztok 0,085 g (0,18 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-(methylsulfonylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)-vinyl]benzoátu v 5 ml 1M LiOH a 10 ml ethylalkoholu se zahřívá při zpětném toku. Po 30 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodná vrstva se extrahuje ethyletherem, promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 50% směsí ethylacetát/hexan s 0,5% kyselinou octovou) a získá se 0,013 g (15 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-methylsulfonylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (M-1 = 437) 161.

Příklad 47

Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

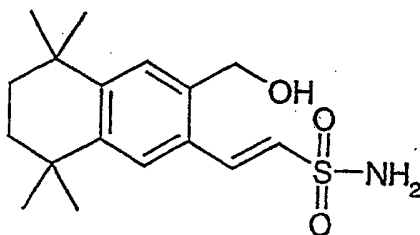


Krok A: Příprava 2-brom-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K roztoku 0,943 g (2,39 mmol) terc-butyl[(difenylfosforyl)methyl]-sulfonylkarbamátu v 6 ml dimethylformamidu se při teplotě 0 °C přidá 0,133 g (5,25 mmol) 95% hydridu sodného. Směs se zahřeje na teplotu místnosti. Po 15 minutách se přidá 0,704 g (2,39 mmol) 3-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu v 5 ml dimethylformamidu. Po 18 hodinovém míchání se výsledný roztok rozdělí mezi 5% vodnou kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se sebere 10 ml dichlormethanu a 5 ml kyseliny trifluoroctové a míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a jednou odpaří toluenem. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 25% směsí ethylacetát/hexan) a získá se 0,417 g (47 %) 2-brom-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M+Na = 396$).

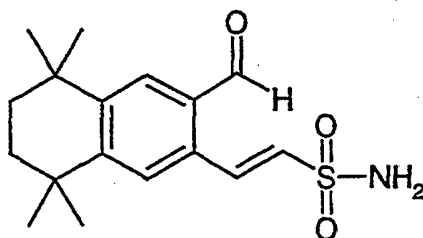
Krok B: Příprava 2-hydroxymethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



Roztok 0,412 g (1,11 mmol) 2-brom-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, 0,533 g (1,66 mmol) tributylstannylmethanolu a 0,060 g tetrakis(trifenylfosfin)-

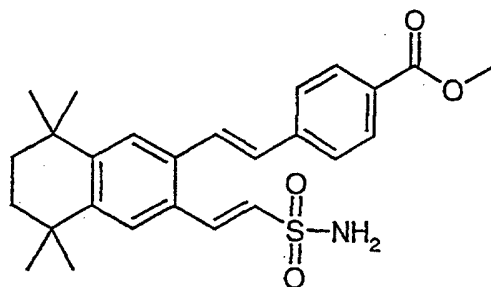
palladia v 10 ml 1,4-dioxanu se zahřívá při zpětném toku 3,5 hodiny pod atmosférou argonu. Reakční směs se ochladí a míchá 18 hodiny při teplotě místnosti. Výsledná směs se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 45% směsí ethylacetát/hexan) a získá se 0,162 g (45 %) 2-hydroxymethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M-H = 322$).

Krok C: Příprava 3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu



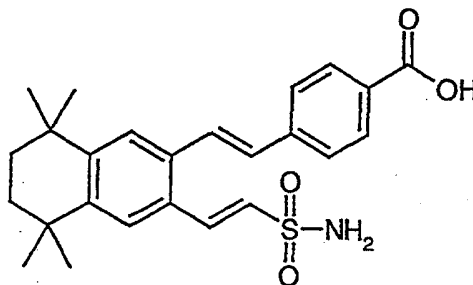
K suspenzi 0,155 g (0,479 mmol) 2-hydroxymethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ve 4 ml dichlormethanu se přidá 0,225 g (0,527 mmol) 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-onu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 3,5 hodině se roztok rozdělí mezi ethylacetát a nasycený vodný chlorid amonný. Organická vrstva se promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 30% směsí ethylacetát/hexan) a získá se 0,117 g (76%) 3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ($M+H = 322$).

Krok D: Příprava methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]-benzoátu



K suspenzi 0,036 g (0,90 mmol) 60% NaH v 1,5 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,114 g (0,44 mmol) methylesteru 4-(dimethoxyfosforyl-methyl)benzoové kyseliny v 2,5 ml THF a reakční směs se míchá 35 minut při teplotě místnosti. Přidá se 0,117 g (0,36 mmol) 3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftaldehydu ve 2 ml THF a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 17 hodinách se reakční směs zalije 2 ml 1M kyseliny chlorovodíkové, upraví se na pH 7 nasyceným hydrogenuhličitánem sodným a extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluováním směsí 30% ethylacetát/hexan) a získá se 0,015 g (9 %) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu (M-1 = 452).

Krok E: Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny

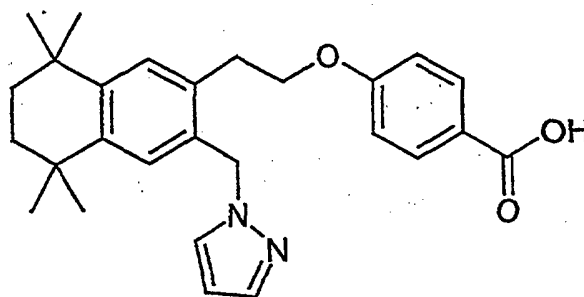


Roztok 0,015 g (0,034 mmol) methyl-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoátu v 0,5 ml 1M LiOH a 1 ml ethylalkoholu se zahřívá na

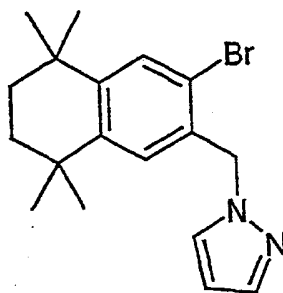
teplotu 60 °C. Po 15 minutách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodná vrstva se extrahuje ethyletherem, promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se přenesse do ethylacetátu a propasíruje přes 4 mikronový filtr. Filtrát se stripuje ve vakuu a získá se 0,012 g (82 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((E)-2-sulfonamidylvinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (M-1 = 438) 162.

Příklad 48

Příprava 4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)ethyl]fenoxybenzoové kyseliny



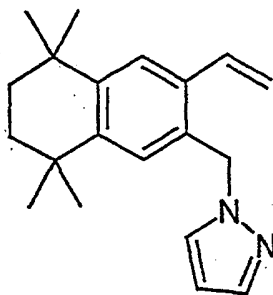
Krok A: Příprava 2-brom-5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



K suspenzi 0,955 g (8,52 mmol) terc-butoxidu draselného a 1,877 g (7,10 mmol) etheru 18-crown-6 v 35 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,580 g (8,52 mmol) pyrazolu. Po 10 minutách se přidá 2,557 g (7,10 mmol) 2-brom-5,5,8,8-tetramethyl-3-brommethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu v 15 ml THF. Po 17 hodinách se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku a okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje ethyletherem, promyje nasyceným

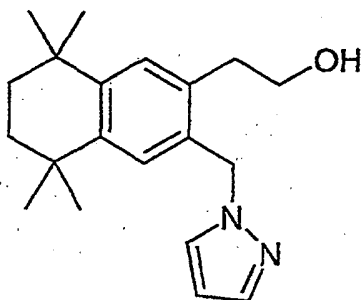
hydrogenuhličitanem sodným, vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (elucí s gradientem hexan-25% ethylacetát/hexan) a získá se 1,185 g (48 %) 2-brom-5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M+1 = 348$).

Krok B: Příprava 2-vinyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



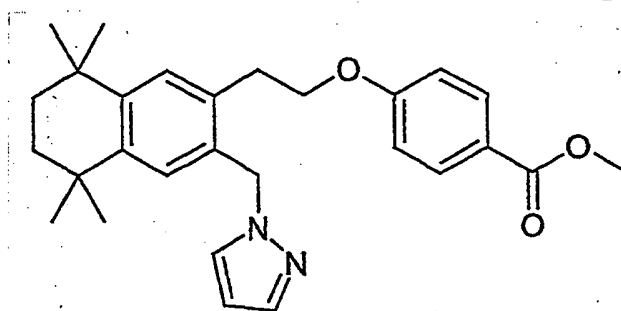
K suspenzi 2,076 g (3,99 mmol) p-toluensulfonátu 2-brom-5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, 0,045 g (0,20 mmol) octanu palladia, 0,122 g (0,40 mmol) tri-o-tolulylfosfinu) a 1,22 ml (7,97 mmol) trimethoxyvinylsilanu v 8 ml N-methylpyrrolidinu se přidá 1,80 ml (12,90 mmol) triethylaminu. Reakční nádoba se evakuuje a třikrát naplní dusíkem a poté se zahřívá 1,5 hodiny při teplotě 90 °C. Reakční směs se ochladí a míchá 17 hodin při teplotě místnosti. Výsledná suspenze se zalije 1M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se promyje 1M HCl, vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluováním směsí 20% ethylacetát/hexan) a získá se 0,249 g (21 %) 2-vinyl-5,5,8,8-tetramethyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M+1 = 295$).

Krok C: Příprava 2-(2-hydroxy)ethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



: K roztoku 0,249 g (0,85 mmol) 2-vinyl-5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ve 3 ml tetrahydrofuranu se přidá 1,86 ml (0,93 mmol) 9-borabicyklo[3,3,1]nonanu jako 0,5M roztok v THF. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 7 hodinách se roztok zalije 2 ml vody a 4 ml 1M hydroxidu sodného. Po 15 minutách se přidá 10 ml 30% peroxidu vodíku a reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 30 minutách se roztok extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje 10% síranem sodným, vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (eluováním směsí 50% ethylacetát/hexan) a získá se 0,106 g (40 %) 2-(2-hydroxy)-ethyl-3-((pyrazol-1-yl)methyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ($M+1 = 313$).

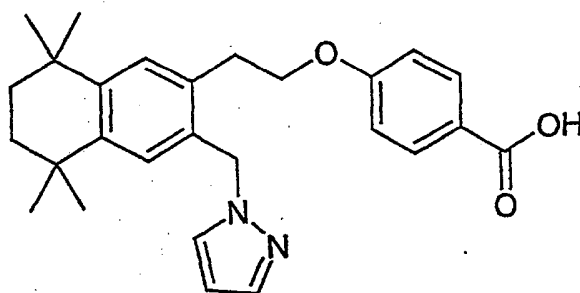
Krok D: Příprava methyl-4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)ethyl]fenoxybenzoátu



K roztoku 0,106 g (0,34 mmol) 2-(2-hydroxy)ethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, 0,057 g (0,37 mmol) methyl 4-hydroxybenzoátu a 0,097 g (0,37 mmol) trifenylofosfinu v 5 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,066 g (0,38 mmol) diethylazodikarboxylátu a reakční směs se zahřívá na teplotu 70 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a

zaliže se vodou. Vodný roztok se extrahuje ethyletherem, promyje vodou a solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluováním 30% směsí ethylacetát/hexany) a získá se 0,131 g (86 %) methyl-4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)ethyl]fenoxybenzoátu ($M+1 = 447$).

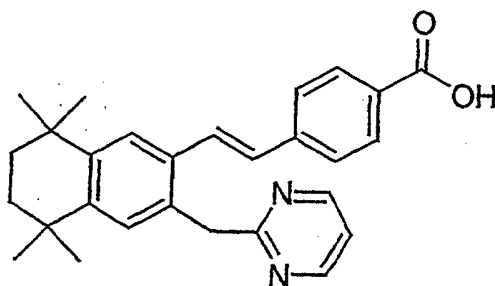
Krok E: Příprava 4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)ethyl]fenoxybenzoové kyseliny



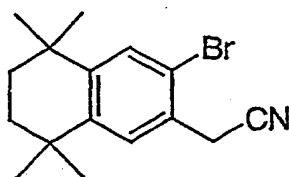
Roztok 0,131 g (0,293 mmol) methyl-4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)ethyl]fenoxybenzoátu ve 3 ml 1M LiOH a 10 ml ethylalkoholu se zahřívá při zpětném toku. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou. Vodná vrstva se extrahuje ethyletherem, promyje solankou, suší nad bezvodým síranem sodným a koncentruje ve vakuu. Surový materiál se čistí mžikovou chromatografií (eluční gradient 10% methanol/dichloromethan-10% methanol/dichlormethan s 5% kyselinou octovou) a získá se 0,101 g (79 %) 4-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-(pyrazol-1-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)ethyl]fenoxybenzoové kyseliny ($M+1 = 433$) 158.

Příklad 49

Příprava methyl-4-[2-5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrimidin-2-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu

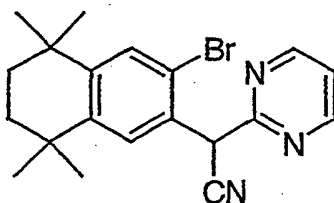


Krok A: Příprava 2-brom-3-kyanmethylnmethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



Směs 14,2 g (39,4 mmol) 2-brom-3-brommethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu (příklad 5,21, krok A pro přípravu), 6,15 g (39,4 mmol) tetraethylammoniumkyanidu v 50 ml DMF se míchá při teplotě místnosti. Po 48 hodinách se reakční směs vlije do solanky a přidá se 50 ml 2N NHCl. Směs se extrahuje ethylacetátem, suší (MgSO₄), koncentruje do sucha a čistí mžikovou chromatografií (10% ethylacetát/hexan) a získá se 9,2 g (75 %) 2-brom-3-kyanmethylnmethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

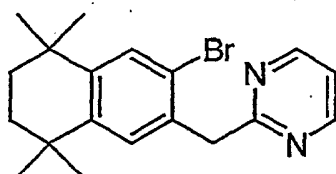
Krok B: Příprava 2-brom-3-[1,1-(2-yprimidinyl) kyan]methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



Ke kaši 1,5 g (65,6 mmol) hydridu sodného v 80 ml DMF v mokré ledové lázni se přidá roztok 9,2 g (29,1 mmol) 2-brom-3-kyanmethylnmethyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu ve 20 ml DMF. Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti. Po 1 hodině se přidá roztok 10,4 g (65,6 mmol) 2-brompyrimidinu ve 20 ml DMF. Po 12 hodinách se reakční směs vlije do vody, neutralizuje 2 N HCl a extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se suší (MgSO₄), koncen-

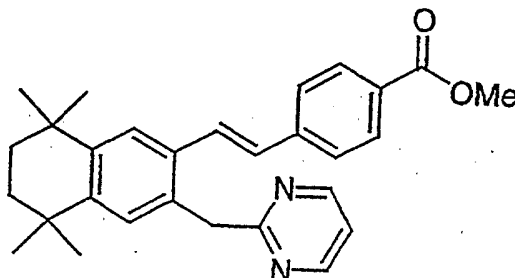
truje ve vakuu a produkt se čistí mžikovou chromatografií (15% směs ethylacetát/hexan) a získá se 5,5 g (47 %) 2-brom-3-[1,1-(2-pyrimidinyl)kyan]methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalenu.

Krok C: Příprava 2-brom-3-(2-pyrimidinyl)methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu



Směs 5,5 g (14,3 mmol) 2-brom-3-[1,1-(2-pyrimidinyl)kyan]methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, 40 ml koncentrované HCl, 20 ml kyseliny octové a 20 ml vody se zahřívá při zpětném toku. Po 15 hodinách se reakční směs vlije do vody, přidá se solanka, a poté se reakční směs extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se suší (MgSO_4), koncentruje ve vakuu a produkt se čistí mžikovou chromatografií (20% ethylacetát/hexan) a získá se 2,8 g (54 %) 2-brom-3-(2-pyrimidinyl)methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu.

Krok D: Příprava methyl-4-[2-5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrimidin-2-yl-methyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu

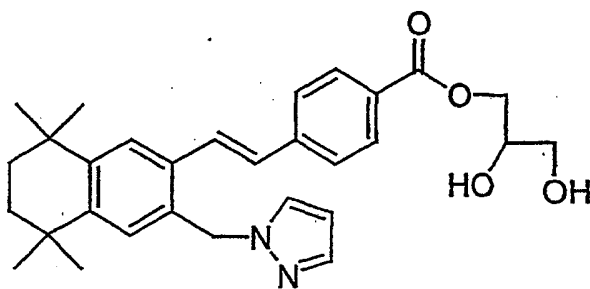


Směs 200 mg (0,55 mmol) 2-brom-3-(2-pyrimidinyl)methyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu, 106 mg (0,72 mmol) vinyl-trimethylsilanu a 150 μL (1,1 mmol) ve 30 ml NMP se umístí pod

atmosféru argonu a přidá se 64 mg (0,22 mmol) tri-o-tolylfosfinu a 24 mg (0,11 mmol) octanu palladia. Reakční směs se zahřívá na teplotu 90 °C. Po 2 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a přidá se 64 mg (0,22 mmol) tri-o-tolylfosfinu, 24 mg octanu palladia, 106 µl (0,66 mmol) ethyl-4-brombenzoátu a 900 µL (0,93 mmol) tetrabutylammoniumfluoridu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 100 °C. Po 6 hodinách se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, vlije do solanky, extrahuje ethylacetátem, suší (MgSO₄), koncentruje do sucha a čistí mžikovou chromatografií (30% ethylacetát/hexany) a získá se 38 mg (15 %) methyl-4-[2-5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrimidin-2-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu. Zmýdelněním esteru se získá 4-[2-5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrimidin-2-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoová kyselina (MH⁺ = 427).

Příklad 50

Příprava glycerol-4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu

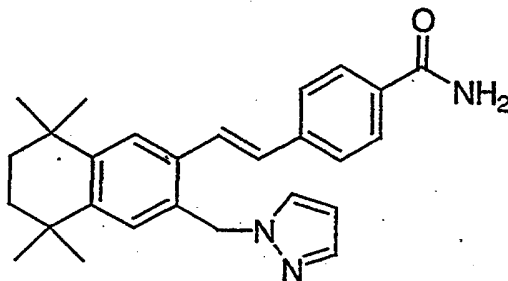


Ke 200 mg (0,48 mmol) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrazol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny ve 30 ml benzenu se přidá 0,17 ml (1,9 mmol) oxalylchloridu a jedna kapka diizopropylaminu. Po 30 minutách se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku, přidá se další benzen a směs se znovu koncentruje. Chlorid kyseliny se přenesse do benzenu a přidá se ke směsi 0,3 ml (2,4 mmol) solketalu, 293 mg (2,4 mmol) DMAP a 0,14

ml (1 mmol) TEA v benzenu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti. Po 8 hodinách se reakční směs zalije 1N HCl, zředí solankou, organická vrstva se oddělí, suší (MgSO_4), koncentruje za sníženého tlaku a produkt se čistí mžikovou chromatografií (25% směs ethylacetát/hexan). Vyčištěný produkt se přenese do směsi 1:1 methylenchlorid, THF a působí se na něj při teplotě místnosti nadbytkem p-TsOH. Po 2 hodinách se reakční směs koncentruje za sníženého tlaku, zředí vodou a extrahuje ethylacetátem. Extrakty se suší (MgSO_4), koncentrují za sníženého tlaku a čistí mžikovou chromatografií (5% MeOH/ CH_2Cl_2) a získá se 62 mg (27 %) glycerol-4-
-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrzol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoátu ($\text{MH}^+ = 489$) 164.

Příklad 51

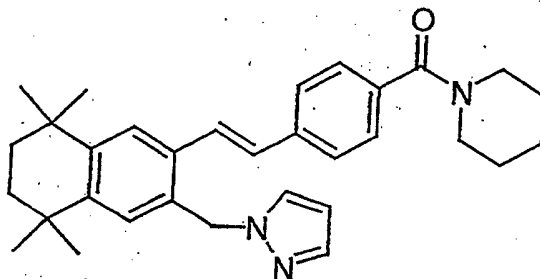
Příprava 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrzol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzamidu



Chlorid kyseliny, připravený podle postupu, který je popsán výše pro přípravu glycerolesteru ve stejném měřítku, v THF se přidá k 15 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Po 1 hodině se reakční směs zředí solankou, extrahuje EtOAc, suší (MgSO_4), koncentruje za sníženého tlaku a čistí mžikovou chromatografií (5% směs methylalkohol/dichlormethan) a získá se 156 mg (78 %) 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrzol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-vinyl]benzamidu (t.t. = 248 až 249 °C) 165.

Příklad 52

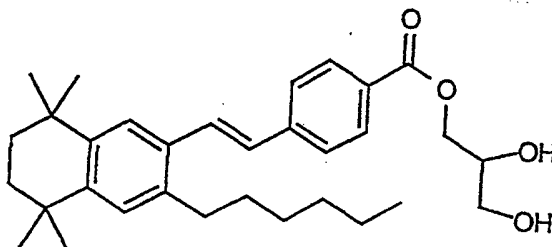
Příprava piperidinamidu 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrzol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



Chlorid kyseliny, připravený podle postupu, který je popsán výše pro přípravu glycerolesteru, ve stejném měřítku, v THF se přidá k roztoku 0,12 ml (1,2 mmol) piperidinu v THF. Po 0,5 hodině se reakční směs zředí solankou, extrahuje EtOAc, suší (MgSO_4), koncentruje za sníženého tlaku a čistí mžikovou chromatografií (60% směs ethylacetát/hexan) a získá se 125 mg (54 %) piperidinamidu 4-[(E)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-3-pyrzol-1-ylmethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny (t.t. = 171,6 až 172,5 °C) 166.

Příklad 53

Příprava 2,3-dihydroxypropylesteru 4-[(E)-2-(3-hexyl-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)vinyl]benzoové kyseliny



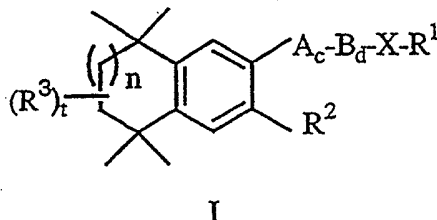
4-[(E)-2-(3-hexyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)-vinyl]benzoová kyselina (100 mg) se rozpustí v benzenu (2,5 ml).

K tomuto roztoku se přidá oxalylchlorid (44 μl) a dimethylformamid (5 μl), přičemž se pozoruje rychlé unikání plynu. Poté se reakční

směs míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a poté se přidá nejprve triethylamin (70 μ l) a poté roztok N,N-dimethylaminopyridinu (147 mg) a solketal (149 μ l) v benzenu (3 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethyletherem (2 x 20 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou, solankou, suší se a odpaří. Zbytek se čistí mžikovou chromatografií (silikagel, hexan/10% ethylacetát) a získá se 97 mg 2,24-trimethyl-1,3-dioxolan-4-yl-esteru 4-[(E)-2-(3-hexyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)vinyl]benzoové kyseliny jako čiré sklo. Ester se rozpustí v dichlormethanu (4 ml) a přidá se monohydrát kyseliny p-toluen-sulfonové (60 mg). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc, zředí se vodou a extrahuje ethyletherem. Organická vrstva se promyje vodou, 10% hydrogenuhlíčitanem sodným a solankou, suší se a koncentruje ve vakuu. Surový žlutý olej se čistí mžikovou chromatografií (silikagel, CH_2Cl_2 /6% MeOH) a získá se 49 mg 2,3-dihydroxypropylesteru (E)-2-(3-hexyl-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naftyl)vinyl]benzoové kyseliny 56 jako čiré sklo ve 42% výtěžku (M^+ 492) 56.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo hydrátu,
kde:

n je celé číslo 0 až 2;

c je 0 nebo 1;

d je 0 nebo 1;

A je skupina $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=NR^4)-$ nebo $-CR^5R^6-$;

R^4 je vodík, alkyl, hydroxy, alkoxy nebo amino; a

R^5 a R^6 jsou nezávisle vodík, alkyl nebo spolu s atomem uhlíku ke

kterému jsou vázány tvoří cykloalkyl;

B je skupina $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(O)NH-$,
 $-CR^7=CR^8-$, $-R^7C=CR^8-C(O)-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(O)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$,
 $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-COCH_2-$ nebo $-CH_2CO-$;

R^7 a R^8 jsou nezávisle vodík nebo alkyl;

s podmínkou, že:

když A je $-C(=O)-$ nebo $-C(=NR^4)-$, potom B není

$-OC(O)-$; a

když A je $-C(=CH_2)-$, potom B není $-OC(O)-$;

X je aryl nebo heteroaryl;

R^1 je $-C(=O)-R^9$;

R^9 je alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, hydroxy, alkoxy, aryloxy, cykloalkyloxy, cykloalkylalkyloxy, arylalkyloxy, amino, alkylamino, dialkylamino, heteroalkyloxy, heteroalkylamino, heteroalkylthio, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; a

R^2 je:

(a) $-(CR^{10}R^{11})_m-Y_p-R^{12}$;

m je celé číslo 1 až 10;

p je 0 nebo 1;

R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík, alkyl, hydroxy nebo hydroxyalkyl;

Y je $-O-$, $-S(O)_q-$ nebo $-NR^{13}-$; a

q je celé číslo 0 až 2; a

R^{13} je vodík nebo alkyl;

R^{12} je vodík, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, acyl, alkoxykarbonyl, karbamoyl, substituovaný cykloalkyl, heteroalkyl, heteroalkyl-substituovaný cykloalkyl, heterosubstituovaný cykloalkyl, heterosubstituovaný cykloalkylalkyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl;

s podmínkou, že když $p = 0$, potom R^{12} není vodík nebo alkyl;

(b) heteroaryl;

(c) skupina $-Z-L$, kde

Z je skupina $-CR^{14}=CR^{15}-$, $-C\equiv C-$, $-O-$, $-NR^{16}-$ nebo $-C(=O)$ nebo $-S(O)_q$;

R^{14} , R^{15} a R^{16} jsou nezávisle vodík nebo alkyl; a

L je heteroaryl, heteroarylalkyl nebo heteroalkyl

s podmínkou, že když A_c-B_d je skupina $-C(=O)-CR^7=CR^8-$, potom L není heteroalkyl; nebo

(d) skupina $-CR^{14}=CR^{15}-L_1$, kde L_1 je skupina $S(O)_2R^{17}$ nebo skupina $SO_2NR^{18}R^{19}$, kde R^{17} je alkyl a

R^{18} a R^{19} jsou nezávisle vodík nebo alkyl;

každé R^3 je nezávisle vodík, alkyl, hydroxy nebo oxo; a

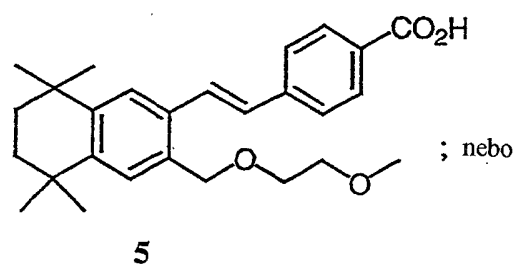
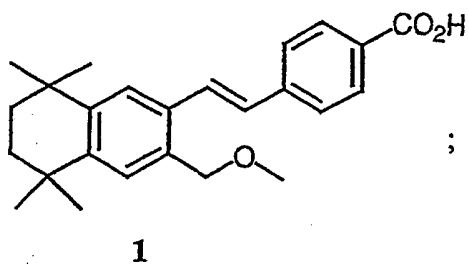
t je 1 nebo 2 pro $n = 1$ nebo 2, a

t je 1 pro $n = 0$.

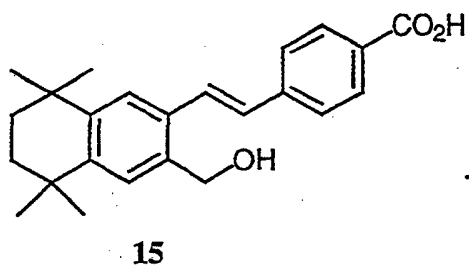
2. Sloučenina podle nároku 1, kde n je 1 a R^3 je vodík.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde A je $-C(=O)$ a R^3 je vodík.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde c je 0; R^3 je vodík a B je skupina $-NHC(O)NH-$, $-CR^7=CR^8-$, $-R^7C=CR^8-C(O)-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(O)-$ nebo $-CH_2O-$,
5. Sloučenina podle nároku 4, kde B je $trans-CH=CH-$.
6. Sloučenina podle nároku 1, kde X je fenyl nebo thienyl; c je 0 a R^3 je vodík.
7. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 je vodík; c je 0; B je $trans-CH=CH-$ a R^9 je hydroxy.
8. Sloučenina podle nároku 1, kde R^9 je hydroxy.
9. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je skupina $-(CR^{10}R^{11})_m-Y_p-R^{12}$.
10. Sloučenina podle nároku 9, kde R^{10} a R^{11} jsou vodík.
11. Sloučenina podle nároku 9, kde m je 1 až 4.
12. Sloučenina podle nároku 9, kde p je 1.
13. Sloučenina podle nároku 9, kde p je 0.
14. Sloučenina podle nároku 9, kde m je 1, p je 1 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl.
15. Sloučenina podle nároku 14, kde Y je $-O-$; R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl; c je 0, d je 1, B je $trans-CH=CH-$ a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.
16. Sloučenina podle nároku 15, mající vzorec



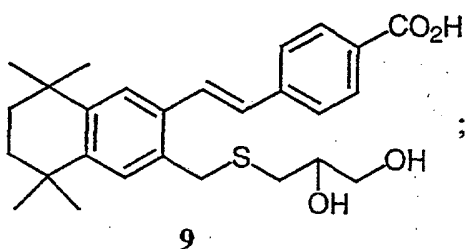
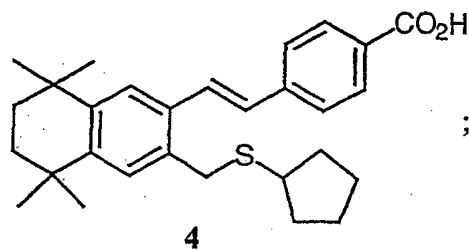
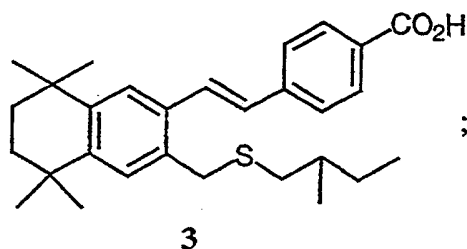
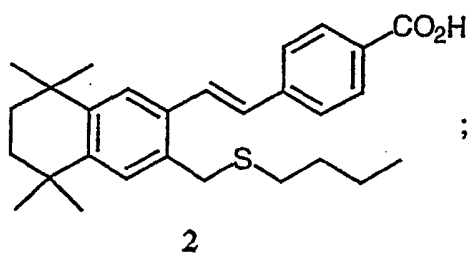
; nebo

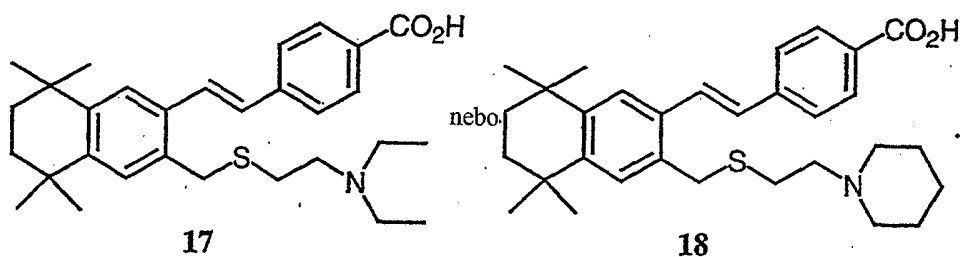


17. Sloučenina podle nároku 14, kde Y je $-S(O)_q-$.

18. Sloučenina podle nároku 14, kde R^{12} je alkyl, cykloalkyl, heteroalkyl nebo heterocyklylalkyl; c je 0, d je 1, B je trans $-CH=CH-$ a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

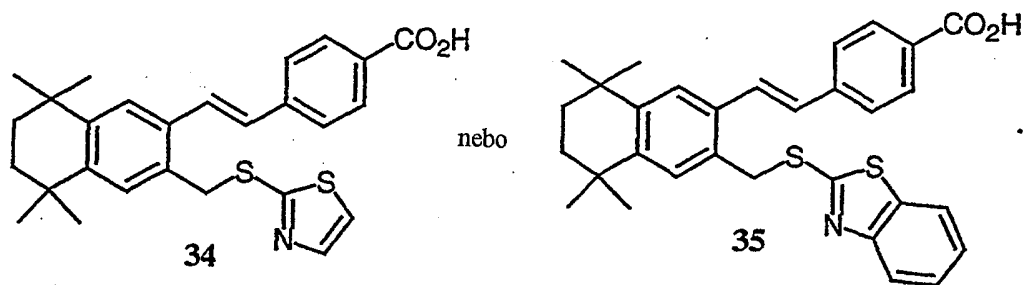
19. Sloučenina podle nároku 17, mající vzorec:





20. Sloučenina podle nároku 17, kde R^{12} heteroaryl, heteroarylakyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; c je 0, d je 1, B je trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{X}-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

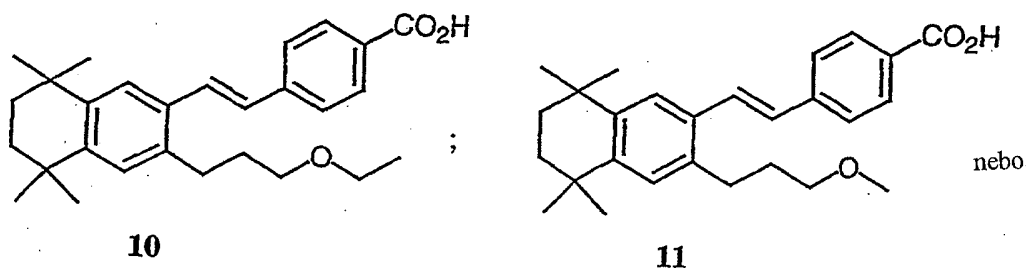
21. Sloučenina podle nároku 20, mající vzorec:

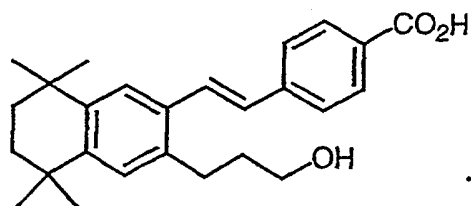


22. Sloučenina podle nároku 13, kde m je 3, p je 1 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl.

23. Sloučenina podle nároku 22, kde Y je $-\text{O}-$; R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl; c je 0, d je 1, B je trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{X}-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

24. Sloučenina podle nároku 23, mající vzorec:

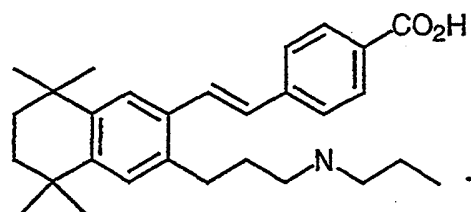




12

25. Sloučenina podle nároku 22, kde Y je $-NR^{13}-$; R^{12} je acyl, alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heterocyklyl; c je 0, d je 1, B je trans $-CH=CH-$ a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

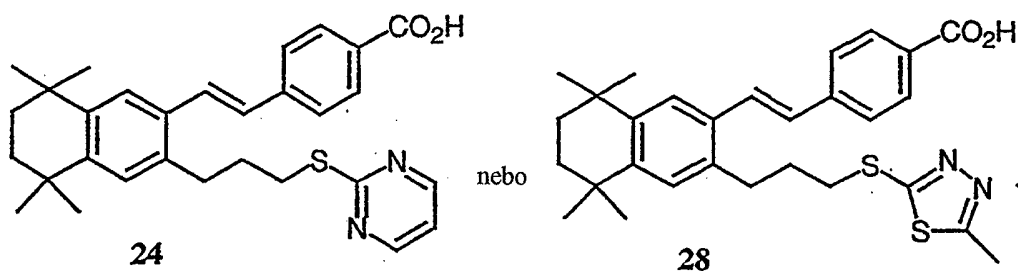
26. Sloučenina podle nároku 25, mající vzorec:



33

27. Sloučenina podle nároku 22, kde Y je skupina $-S(O)_q-$; R^{12} je aryl, arylalkyl, heteroaryl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; z je 0, d je 1, B je trans $-CH=CH-$, a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

28. Sloučenina podle nároku 27, mající vzorec:



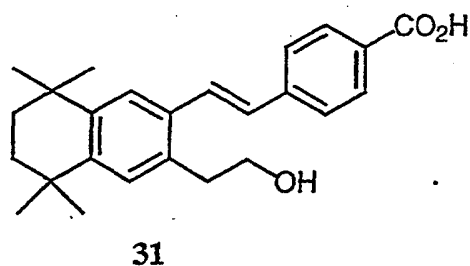
24

28

29. Sloučenina podle nároku 9, kde m je 2, p je 1 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl.

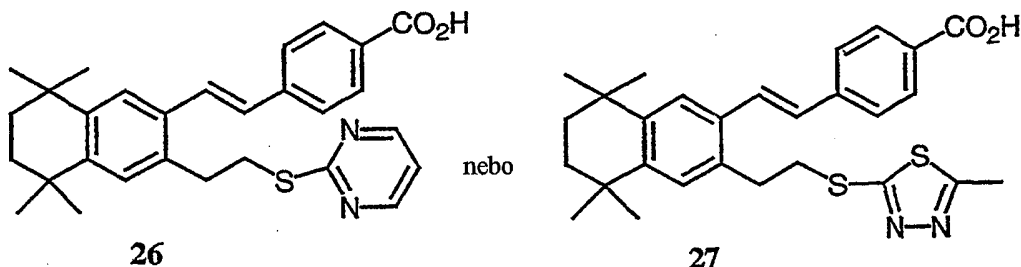
30. Sloučenina podle nároku 29, kde Y je -O-; R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl; c je 0, d je 1, B je trans -CH=CH- a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

31. Sloučenina podle nároku 30, mající vzorec:



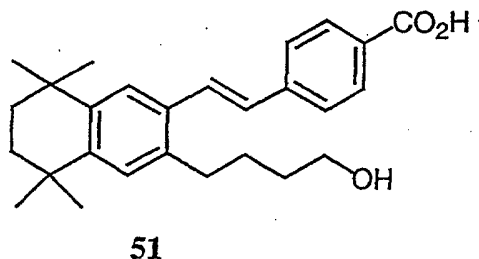
32. Sloučenina podle nároku 29, kde Y je skupina $-S(O)_q-$; R^{12} je aryl, arylakyl, heteroaryl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; z je 0, d je 1, B je trans -CH=CH-, a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

33. Sloučenina podle nároku 32, mající vzorec:



34. Sloučenina podle nároku 9, kde m je 4, p je jedna a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl; Y je -O- a R^{12} je vodík, acyl, alkyl, karbamoyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroalkyl; c je nula, d je 1, B je trans-CH=CH- a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

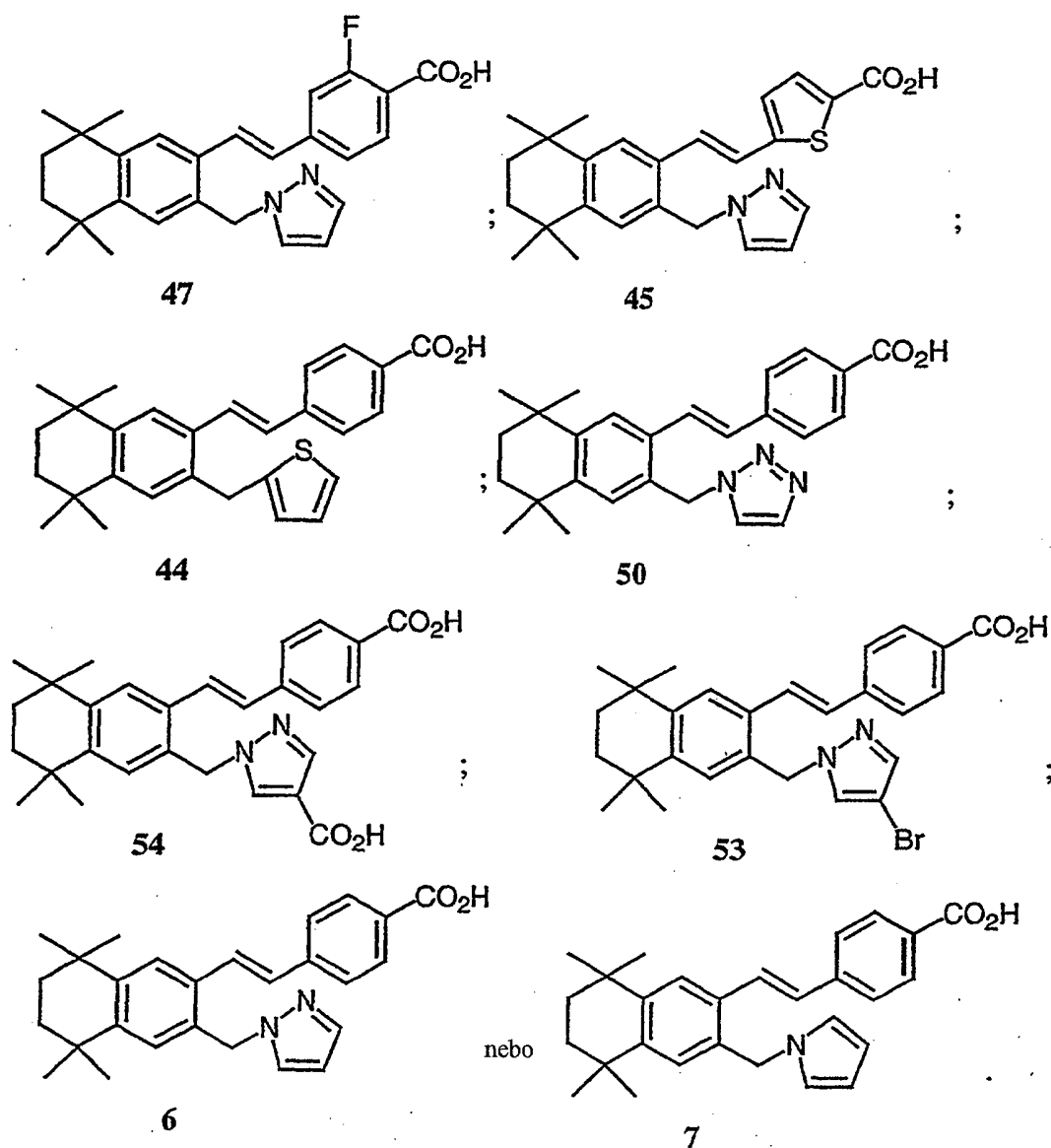
35. Sloučenina podle nároku 34 mající vzorec:



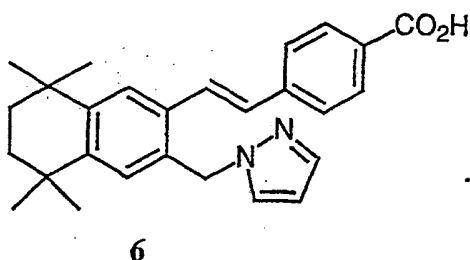
36. Sloučenina podle nároku 9, kde m je 1, p je 0 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl.

37. Sloučenina podle nároku 36, kde R^{12} je heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; c je nula, d je 1, B je trans $-\text{CH}=\text{CH}-$, a $-\text{X}-\text{R}^1$ je 4-karboxyfenyl.

38. Sloučenina podle nároku 37, mající vzorec:



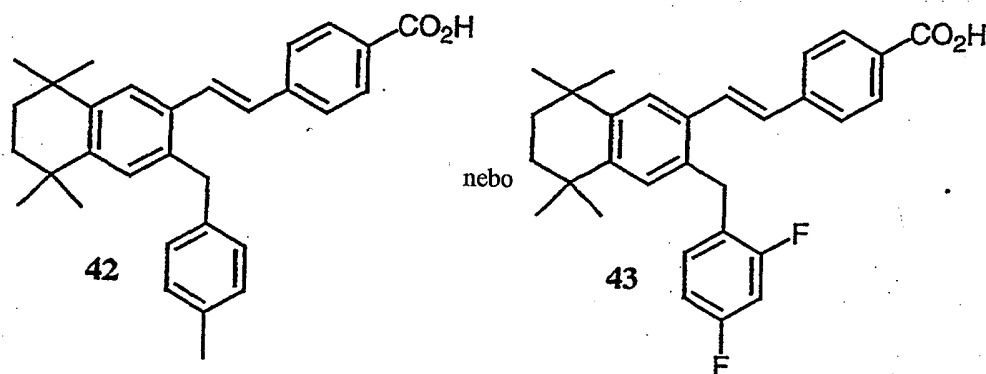
39. Sloučenina podle nároku 38 mající vzorec:



40. Sloučenina podle nároku 36, kde R^{12} je aryl, arylakyl, cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkyl.

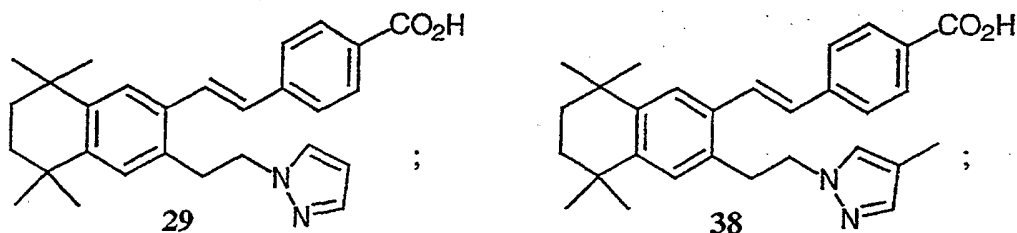
41. Sloučenina podle nároku 40, kde c je nula, d je 1, B je trans $-CH=CH-$ a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

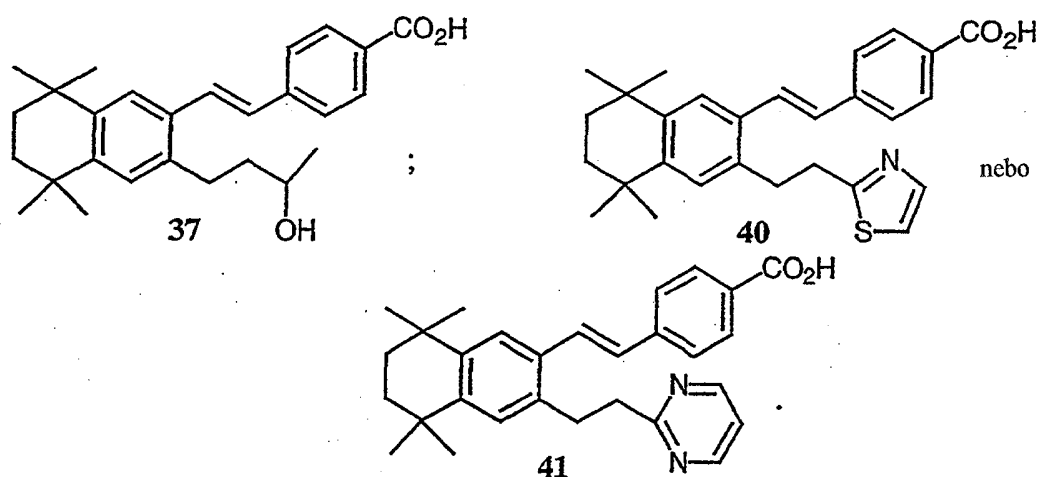
42. Sloučenina podle nároku 41 mající vzorec:



43. Sloučenina podle nároku 9, ke m je 2, p je 0 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl; R^{12} je aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylakyl, heteroalkyl, heterocyklyl nebo heterocyklylakyl; c je nula, d je 1, B je trans $-CH=CH-$ a $-X-R^1$ je 4-karboxyfenyl.

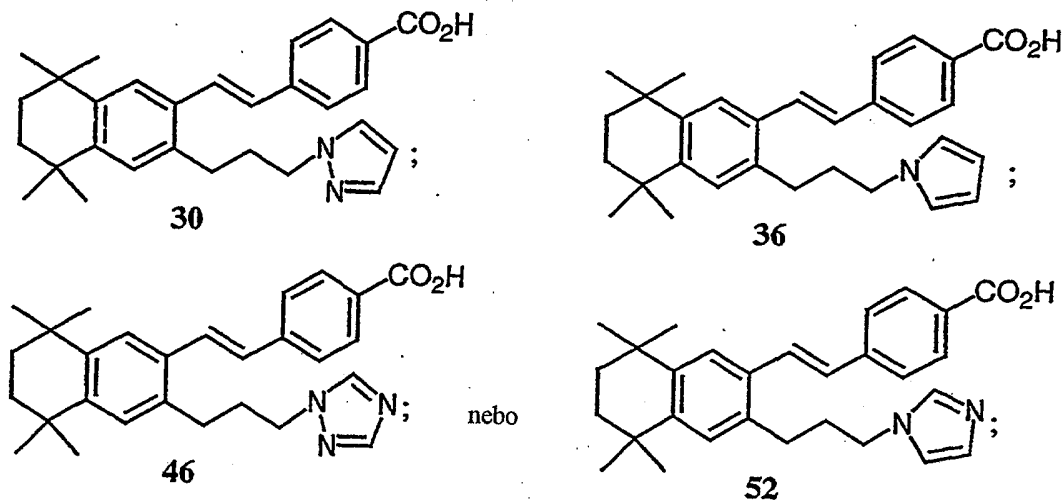
44. Sloučenina podle nároku 43, mající vzorec:





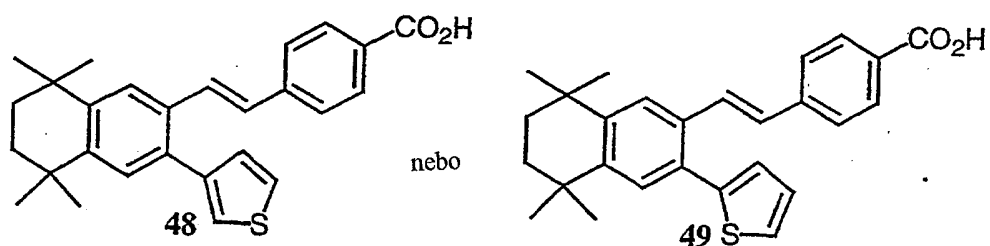
45. Sloučenina podle nároku 9, kde m je 3; p je 0 a R^{10} a R^{11} jsou nezávisle vodík nebo alkyl; R^{12} je aryl, arylakyl, heteroaryl, heteroarylakyl, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl; c je nula, d je 1, B je trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{X}-\text{R}^1$ je 4-karboxyfenyl.

46. Sloučenina podle nároku 45, mající vzorec:



47. Sloučenina podle nároku 1, kde c je 0, R^2 je heteroaryl a R^3 je vodík; c je nula, d je 1, B je trans $-\text{CH}=\text{CH}-$ a $-\text{X}-\text{R}^1$ je 4-karboxyfenyl.

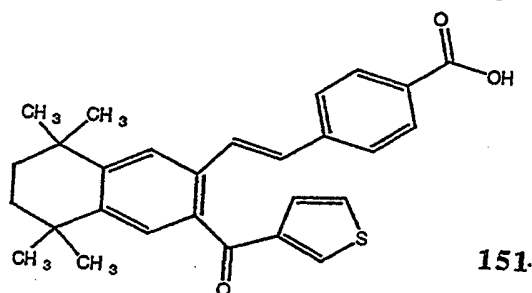
48. Sloučenina podle nároku 47, mající vzorec:



49. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je -Z-heteroaryl, -Z-heteroarylakyl nebo -Z-heteroalkyl.

50. Sloučenina podle nároku 49, kde R^2 je -Z-heteroaryl nebo Z-heteroarylakyl; Z je -O-, -C(=O)- nebo -S(O)_q-; c je nula, d je 1, B je trans -CH=CH- a -X- R^1 je 4-karboxyfenyl.

51. Sloučenina podle nároku 50, mající vzorec:

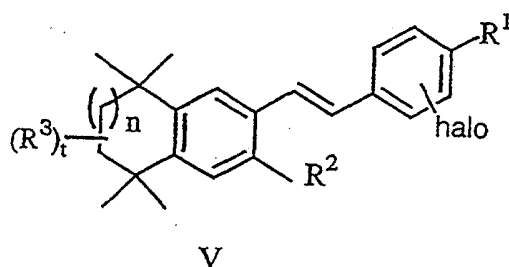


52. Sloučenina podle nároku 1, kde c je 0, d je 1 a B je -CR⁷=CR⁸-

53. Sloučenina podle nároku 52, kde B je trans -CH=CH-.

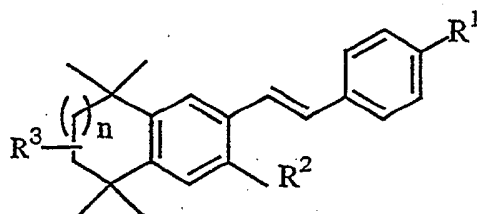
54. Sloučenina podle nároku 53, kde X je aryl.

55. Sloučenina podle nároku 84, mající strukturní vzorec V:



kde R^1 je $-\text{CO}_2\text{H}$, R^3 je vodík a R^2 a n mají význam definovaný v nároku 1.

56. Sloučenina podle nároku 55, mající strukturní vzorec:

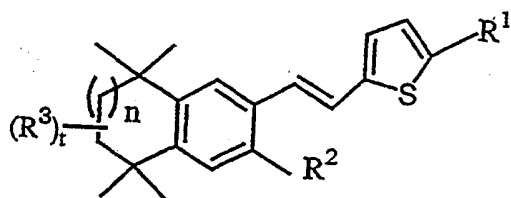


VI

kde R^1 je $-\text{CO}_2\text{H}$, R^3 je vodík a R^2 má význam definovaný v nároku 1.

57. Sloučenina podle nároku 53, kde X je heteroaryl.

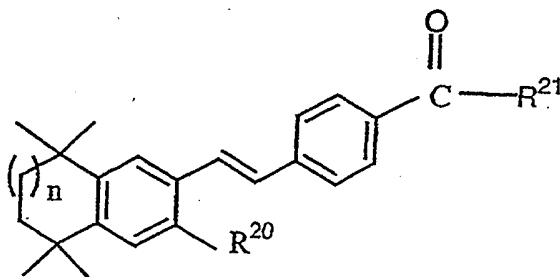
58. Sloučenina podle nároku 57, mající strukturní vzorec VII:



VII

kde R^1 je $-\text{CO}_2\text{H}$, R^3 je vodík a R^2 a n mají význam definovaný v nároku 1.

59. Sloučenina mající strukturní vzorec VIII:



VIII

kde:

R^{20} je alkyl;

R^{21} je: (a) heteroaryloxy, heteroalkylamino nebo heteroalkylthio;

(b) $Q-R^{22}$ kde Q je skupina $-O-$, $-NR^{23}-$ nebo $-S-$ (kde R^{23} je vodík nebo alkyl a R^{22} je karboxyalkyl;

n je celé číslo od 0 do 2.

60. Sloučenina podle nároku 59, kde R^{20} je n -pentyl, R^{21} je heteroalkyloxy a n je 1.

61. Sloučenina obecného vzorce I nebo její proléčivo, jak je nárokováno v nároku 1 pro použití jako léčivo.

62. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího proléčiva, jak je nárokováno v nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčbu chorob dýchacích cest.

63. Použití jak je nárokováno v nároku 62, kde choroba dýchacích cest je COPD.

64. Použití jak je nárokováno v nároku 63, kde choroba je emfyzém.

65. Použití jak je nárokováno v nároku 64, kde léčivo se dodává orálním podáním.

66. Použití jak je nárokováno v nároku 64, kde léčba zahrnuje jednu nebo více dalších terapií.

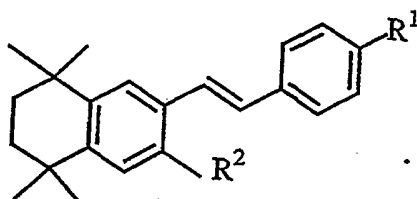
67. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího proléčiva, jak je nárokováno v nároku 1 pro přípravu léčiva pro obnovu plicních sklípků.

68. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího proléčiva jak je nárokováno v nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení rakoviny.

69. Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího proléčiva jak je nárokováno v nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčbu dermatologické choroby.

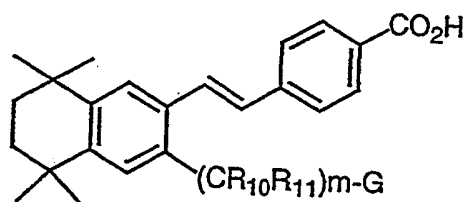
70. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky účinné množství sloučeniny nebo jejího proléčiva jak je nárokováno v nároku 1 a, je-li to žádoucí, farmaceuticky inertní nosič.

71. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce VI, kde R^1 je CO_2H nebo CO_2 -alkyl, R^2 je $-(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_m-\text{R}^{12}$ a R^{12} je heteroaryl



VI

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se působí na sloučeninu obecného vzorce VII



kde G je odštěpující se skupina s nukleofilním činidlem $\text{R}^{12}-\text{H}$; a kde R je CO_2 -alkyl a následuje hydrolýza za použití báze.

72. Vynález jak je popsán shora.