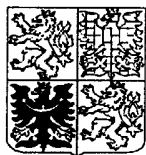


(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 382

(22) Přihlášeno: 29.07.1995

(30) Právo přednosti:

10.08.1994 EP 1994/94112461

05.07.1995 EP 1995/95110460

(40) Zveřejněno: 11.06.1997

(Věstník č. 6/1997)

(47) Uděleno: 09.05.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.07.2001

(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/03021

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/05165

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 57/50

C 07 C 57/62

C 07 D 333/24

C 07 F 9/54

C 07 C 47/27

A 61 K 31/192

A 61 P 17/00

A 61 P 35/02

(73) Majitel patentu:

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

(72) Původce vynálezu:

Klaus Michael, Weil/Rhein, DE;
Lovey Allen John, North Caldwell, NJ, US;
Mohr Peter, Basle, CH;
Rosenberger Michael, Caldwell, NJ, US;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 10100;

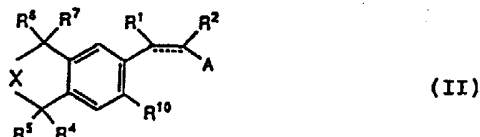
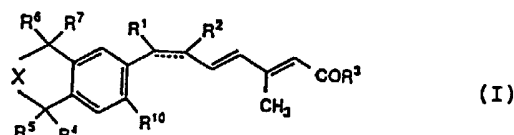
(54) Název vynálezu:

**Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu,
farmaceutické přípravky na jejich bázi a
meziprodukty pro přípravu těchto derivátů**

(57) Anotace:

Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu vzorce I, kde čárkovaná vazba je popřípadě přítomná; přičemž je-li čárkovaná vazba přítomná, je R¹ nižší alkyl a R² je halogen, nebo R¹ a R² společně tvoří s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou připojeny, 5 až 8členný karbocyklický kruh nebo 5 až 8členný heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku, přičemž, je-li uvedený kruh aromatický, čárkovaná vazba je částí mesomerního systému; nebo, není-li čárkovaná vazba přítomná, tvoří R¹ a R² společně methylen, za vzniku cyklopropylového kruhu, na němž je konfigurace cis; R³ je hydroxy nebo nižší alkoxy; R⁴, R⁵, R⁶ a R⁷ jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; X je (>CR⁸R⁹)_n a n je 1, 2 nebo 3; R⁸ a R⁹ jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; R¹⁰ je vodík, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; přičemž přívlastkem "nižší" jsou označeny skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce I, jakož i optické izomery všech výše uvedených sloučenin. Farmaceutické přípravky, zejména pro léčení akné, psoriázy nebo leukemie obsahující deriváty vzorce I. Sloučeniny vzorce II, kde A je formyl, triarylfosfonium nebo di(nižší alkoxy)fosfínyl a R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R¹⁰ a přívlastek "nižší" mají význam definovaný výše, jako meziprodukty pro

přípravu derivátů vzorce I.



Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu, farmaceutické přípravky na jejich bázi a meziprodukty pro přípravu těchto derivátů

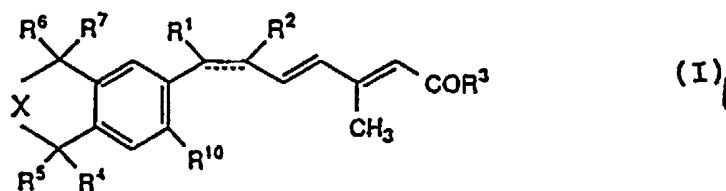
5 Oblast techniky

Vynález se týká určitých derivátů tetrahydronaftalenu nebo indanu, farmaceutických přípravků na jejich bázi a meziproduktů pro přípravu těchto derivátů.

10

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I



15

kde čárkovaná vazba je popřípadě přítomná; přičemž je-li čárkovaná vazba přítomná, je R^1 nižší alkyl a R^2 je halogen, nebo R^1 a R^2 společně tvoří s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou připojeny, 5 až 8členný karbocyklický kruh nebo 5 až 8členný heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku, přičemž, je-li uvedený kruh aromatický, čárkovaná vazba je částí mesomerního systému; nebo, není-li čárkovaná vazba přítomna, tvoří R^1 a R^2 společně methylen, za vzniku cyklopropylového kruhu, na němž je konfigurace cis; R^3 je hydroxy nebo nižší alkoxy; R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; X je R^6 a R^7 jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; X je $(>CR^8R^9)_n$ a n je 1, 2 nebo 3; R^8 a R^9 jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; R^{10} je vodík, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; přičemž přívlastkem „nižší“ jsou označeny skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce I, jakož i optické izomery všech výše uvedených sloučenin.

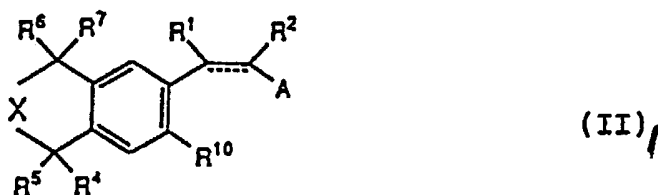
30

Předmětem vynálezu jsou dále také farmaceutické přípravky obsahující deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli karboxylové kyseliny vzorce I a běžné farmaceutické nosičové materiály.

35

Předmětem vynálezu je také použití derivátů tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí karboxylových kyselin vzorce I pro výrobu farmaceutických přípravků pro léčení akné, psoriázy nebo leukemie.

Konečně jsou předmětem vynálezu také sloučeniny obecného vzorce II



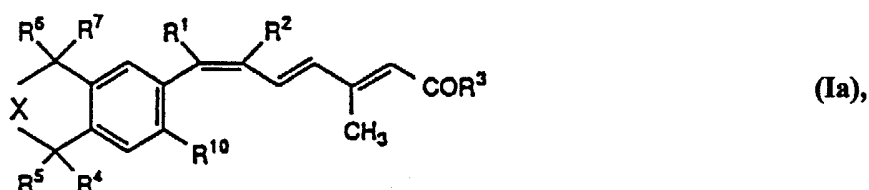
40

kde A je formyly, triarylfosfonium nebo di(nižší alkoxy)fosfinyl a R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^{10} a přívlástek „nižší“ mají význam definovaný výše, jako meziprodukty pro přípravu derivátů tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce.

- 5 Nižší alkylskupiny uvedené v definicích jednotlivých symbolů použitých v obecných vzorcích mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený. Přednostními nižšími alkylskupinami jsou methyl a ethyl. Výraz „halogen“ zahrnuje atom fluoru, chloru, bromu a jodu a preferován je atom bromu. Příklady 5 až 8členných karbocyklických kruhů vytvořených R^1 a R^2 spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny benzen, cyklopenten, cyklohexen, cyklohepten, z nichž je preferován benzen. Příklady 5 až 8členných heterocyklických kruhů vytvořených R^1 a R^2 spolu s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou připojeny, jsou thiofen, furan, dihydrofuran a pyridin, z nichž preferován je thiofen. R^4 až R^7 jsou výhodně nižší alkyl, nejvýhodněji methyl. X je výhodně ethylen. R^{10} je výhodně vodík. Jestliže je popřípadě přítomna čárkovaná vazba a část mesomerního systému na aromatickém kruhu, znamená to, že je další vazba považována za umístěnou nad kruhem jak je popsáno v klasickém modelu aromaticity.

Sloučeniny vzorce I, kde R^3 je hydroxy forma solí s farmaceuticky přijatelnými bázemi, jako jsou sole alkalických kovů např. Na a K-sole, a amoniové nebo substituované amoniové sole jsou v rozsahu tohoto vynálezu.

V jednom aspektu vynálezu zahrnuje sloučeniny vzorce Ia



25 kde

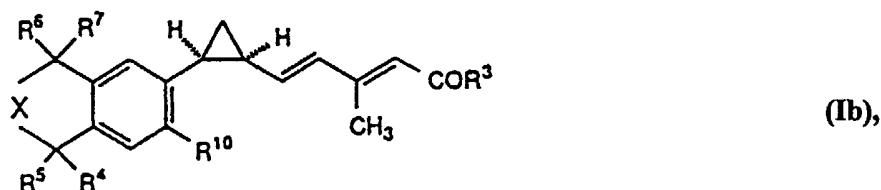
R^1 nižší alkyl a R^2 je halogen,

- 30 nebo R^1 a R^2 společně tvoří s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou připojeny 5 až 8členný karbocyklický kruh nebo 5 až 8členný heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku, přičemž, je-li uvedený kruh aromatický, dvojná vazba mezi atomy uhlíku připojenými k R^1 a R^2 je část mesomerního systému; nebo, R^3 až R^7 , R^{10} a X mají význam jako ve vzorci I;

a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce Ia..

35

V jiném aspektu vynálezu výhodně zahrnuje sloučeniny obecného vzorce Ib



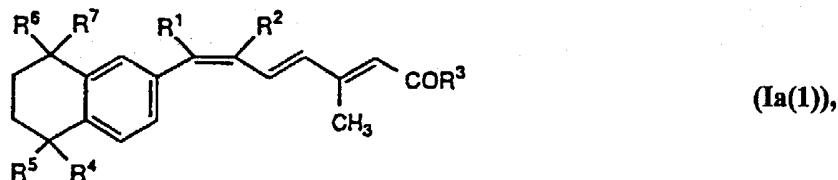
- 40 kde R^3 až R^7 , R^{10} a X mají význam uvedený ve vzorci I;

a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce Ib.

WO-A-9504036 popisuje RXR selektivní tetrahydronaftalenové deriváty, které mohou obsahovat postranní řetězec alifatické trienové kyseliny. GB-A-2122200 popisuje deriváty tetrahydro-naftyldimethyloktatrienové kyseliny, které jsou vhodné pro léčbu neoplasmů a dermatoz.

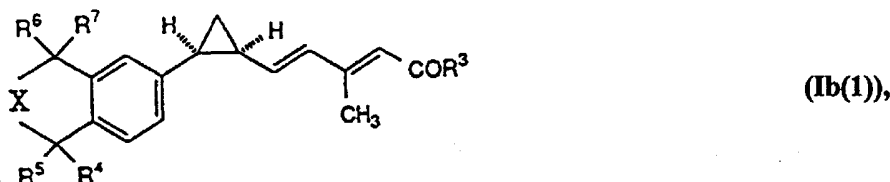
5

Zvláště preferované sloučeniny vzorce Ia jsou sloučeniny vzorce Ia(1)



- 10 kde R^1 až R^7 mají význam uvedený ve vzorci Ia. Zejména jsou preferovány sloučeniny vzorce Ia(1), ve kterých R^4 až R^7 jsou všechny methyl a R^1 až R^3 mají význam uvedený ve vzorci Ia. Nejvíce jsou preferovány sloučeniny vzorce Ia(1), ve kterých R^4 až R^7 jsou všechny methyl a R^3 je hydroxyl a R^1 až R^2 mají význam uvedený ve vzorci Ia.

- 15 Zvláště preferované sloučeniny vzorce Ib jsou sloučeniny vzorce Ib(1)



- 20 kde R^1 až R^7 mají význam uvedený ve vzorci Ib. Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce Ib(1), ve kterých R^4 až R^7 jsou všechny methyl a R^3 má význam uvedený ve vzorci Ib.

Tento vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorců Ia(1) a Ib(1).

- 25 Sloučeniny podle tohoto vynálezu demonstrují vysoký stupeň selektivity vůči RXR rodině receptorů. Jsou vhodné jako antiproliferativní činidla a mají využitelnost pro dermatologické a onkologické indikace. Zejména sloučeniny podle vynálezu inhibují proliferaci sebocytů a jsou také vhodné pro léčení akné.

- 30 Sloučeniny podle vynálezu také, v dávkách, které jsou samy neúčinné, zvyšují aktivitu sloučenin, které se vážou k receptorům retinové kyseliny (RAR). Příkladem takových RAR-selektivních retinoidů je all-trans kyselina retinová. Podání sloučenin podle vynálezu v kombinaci s RAR-selektivním retinoidem tak umožňuje použití tak malých dávek RAR-selektivního retinoidu pro indikace, ve kterých je používán takový RAR-selektivní retinoid. Jednou z takových indikací je
35 léčba lidské leukemie.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být také použity v kombinaci s ligandy pro jiné nukleární receptory stejné superrodiny, která tvoří heterodimery s RXR, např. sloučeniny vitaminu D nebo thyroïdní hormony, čímž zvyšují jejich účinek.

40

HL-60 je lidská myeloidní leukemická buněčná line, která je zvláště citlivá k retinoidem vyvolané diferenciaci (viz Breitman a spol., Proc. Nat. Acad. Sc. USA 1989, 86, 7129-7133) a ta může být použita jako model pro testování aktivity, vyvolávající buněčnou diferenciaci. Vyvolání

HL-60 diferenciacie je standardní model pro léčení lidské leukemie. Diferenciacie HL-60 buněk byla hodnocena měřením jejich oxidačního potenciálu přes redukci nitrobluetetrazolia (NBT). HL-60 buňky byly hodnoceny v RPMI 1640 mediu doplněném 105 FCS, 2 mM L-glutaminu, 1 mM pyruvátu sodného, 1 % neesenciálních aminokyselin, 50 U/ml penicilinu a 50 mikrogramů/ml streptomycinu. Buňky byly zjištěny jako prosté mykoplazmy. 30 000 buněk/100 mikrolitrů RPMI/FCS bylo vyseto do mikrotitračních jamek s plochým dnem. 10 mikrolitrů roztoku retinoidu zředěného v kompletním mediu bylo současně přidáno pro dosažení konečných koncentrací mezi 10^{-11} a 10^{-6} M (zásadní roztoky 10^{-2} M v ethanolu byly udržovány při -20°C a chráněny před světlem). Po 3 dnech bylo médium odstraněno vícekanálkovou pipetou a nahrazeno 100 mikrolitry NBT roztoku (1 mg/ml v PBS se 200 nM forbolmyristátacetátu). Po další hodině inkubace při 37°C byl NBT roztok odstraněn a bylo přidáno 100 mikrolitrů 10% SDS v 0,01N HCl. Množství redukovaného NBT bylo kvantifikováno fotometricky při 540 nm za použití automatizované čtečky plotny. Průměr ze 3 jamek byl vypočten. S.E.M byly mezi 5 a 10 %.

15

Přehled obrázků na výkresech

Obrázky 1 až 6 představují účinek all-trans retinové kyseliny samotné a v kombinaci se sloučeninami podle předloženého vynálezu ve vyvolání diferenciacie HL-60 buněk.

20

Na obrázku 1 až 6,

sloučenina A je (2E,4E)-3-methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-thiofen-2-yl]-penta-2,4-dienová kyselina (příklad 2);

25

sloučenina B je (2E,4E)-3-methyl-5-[(1RS,2RS)-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropyl]-penta-2,4-dienová kyselina (příklad 6);

sloučenina C je (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-fenyl]-penta-2,4-dienová kyselina (příklad 1);

30

sloučenina X je p-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenkarboxamido)-benzoová kyselina (viz např. US 4703110).

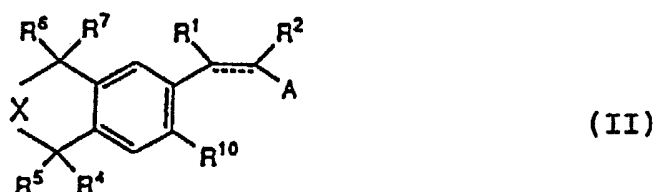
35

Ze získaných výsledků je zřejmé, že účinek sloučenin podle tohoto vynálezu a all-trans retinové kyseliny je více než aditivní.

V souladu s tím mohou sloučeniny podle tohoto vynálezu nalézt použití při léčbě stavů, které jsou zprostředkovány retinoidovými receptory. Například mohou být sloučeniny podle tohoto vynálezu použity při léčení a prevenci dermatologických stavů jako je akné nebo psoriázis. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají sloučeninu toxicitu nebo teratogenitu ve srovnání s klasickými RAR-selektivními retinoidovými sloučeninami jako je all-trans retinová kyselina. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být podávány společně s RAR-selektivními retinoidy a snižují tak dávku těchto retinoidů a riziko neočekávaných účinků spojených s takovým léčením.

45

V souladu s předloženým vynálezem sloučeniny obecného vzorce I mohou být připraveny reakcí sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninou obecného vzorce III



5

kde A je formyl a B je triarylfosfonium nebo di(nižší alkoxy)fosfynyl; nebo A je triarylfosfonium nebo di(nižší alkoxy)fosfynyl a B je formyl; R je nižší alkoxy; a R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^{10} mají výše definovaný význam;

10

za získání sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je nižší alkoxy a, je-li to žádoucí, hydrolyzou nižší alkoxy skupiny R^3 v takto získané sloučenině vzorce I.

15

Reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III může být provedena metodami, které jsou v oboru známé takové pro Wittigovu nebo Hornerovu reakci.

20

Reakce, kde jedna ze sloučenin vzorce I a III obsahuje triarylovou (výhodně trienyl)fosfoniovou skupinu (Wittigova reakce), může být provedena za přítomnosti činidla, vázajícího kyselinu, např. silné báze jako je např. butyllithium, hydrid sodný nebo sodná sůl dimethylsulfoxidu, ale primárně za přítomnosti ethylenoxidu, který je popřípadě substituován nižším alkylem jako je epoxibutan, popřípadě v rozpouštědle, např. etheru jako je diethylether nebo tetrahydrofuran nebo v aromatickém uhlovodíku jako je benzen, při teplotním rozmezí ležícím mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi. Aniont k fosfoniové skupině může být anorganický aniont jako je chlorid nebo bromid nebo hydrogensíran nebo organický aniont jako je tosylát.

25

30

Reakce, kde jedna ze sloučenin vzorce II a III obsahuje dialkoxyfosfynylovou skupinu (Hornerova reakce), může být provedena za přítomnosti báze a výhodně za přítomnosti inertního organického rozpouštědla, např. za přítomnosti hydridu sodného v benzenu, toluenu, diethylformamidu, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo 1,2-dimethoxyalkanu, nebo také alkoholátu sodném v alkanolu, např. methylátu sodném v methanolu, při teplotě, ležící mezi 0°C a teplotou varu reakční směsi. V preferovaném aspektu vynálezu jsou sloučeniny vzorce I připraveny reakcí sloučeniny vzorce II, kde A je formyl, se sloučeninou vzorce III, kde B je di-(nižší alkoxy)fosfynyl.

35

Takto získaný ester karboxylové kyseliny vzorce I může být hydrolyzován způsobem známým per se, např. zpracováním s alkaliemi, zejména zpracováním s vodně-alkoholickým roztokem hydroxidu sodného nebo draselného, v teplotním rozmezí ležícím mezi teplotou místnosti a teplotou varu reakční směsi.

40

Takto získaná karboxylová kyselina vzorce I může být izolována způsobem známým per se jako taková nebo jako sůl, např. sůl alkalického kovu, zejména jako Na nebo K sůl.

Sloučeniny vzorce II jsou nové sloučeniny a jsou také objektem předloženého vynálezu. Sloučeniny vzorce II mohou být připraveny jak je uvedeno ve schématech 1, 2 a 3 dále, kde R je nižší alkyl, Z je brom nebo jod a R^1 , R^2 a R^4 až R^7 a R^{10} mají dříve uvedený význam:

Schéma 1

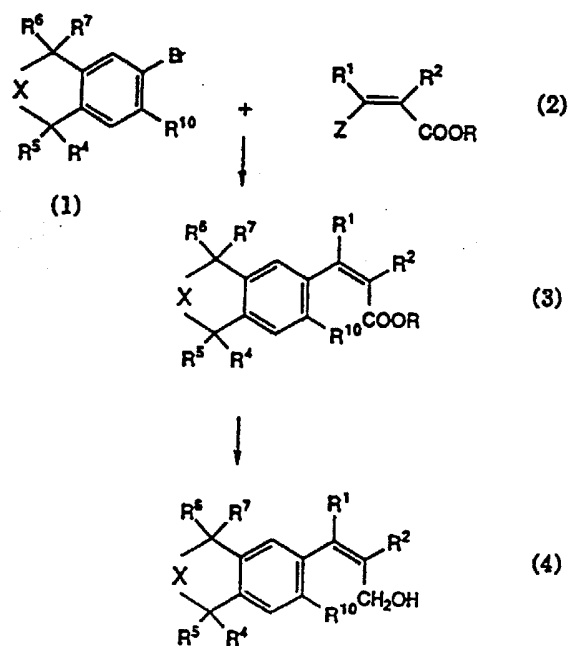


Schéma 2

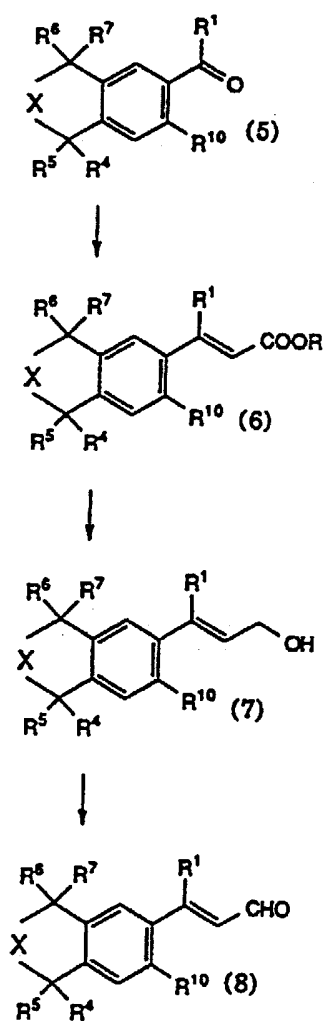
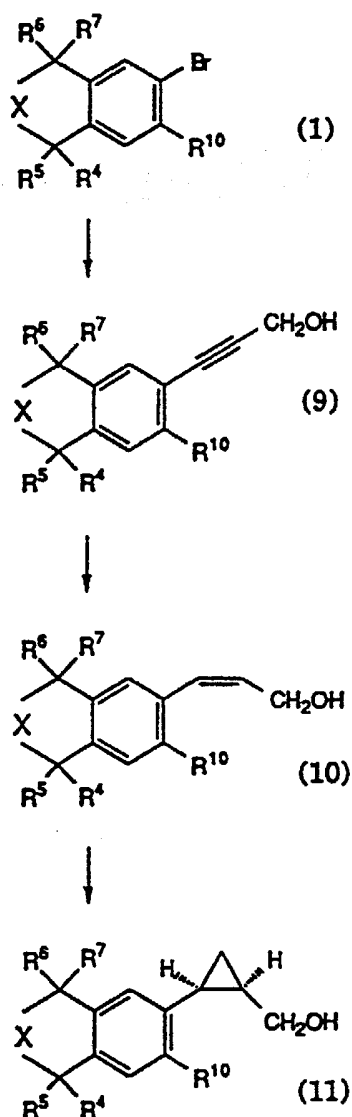


Schéma 3



5

Sloučeniny vzorce II, kde je přítomna čárkovaná vazba, R^1 je nižší alkyl a R^2 je atom vodíku; nebo R^1 a R^2 společně tvoří s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny 5 až 8členný aromatický nebo nearomatický kruh, který může obsahovat jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku, mohou být získány jak je uvedeno ve schématu 1. Ve schématu 1 se sloučenina vzorce (1) nejprve převede na svoji lithnou nebo hořečnatou sůl, transmetaluje na svůj zinečnatý derivát a pak se v reakci katalyzované přechodovým kovem (výhodně palladiem), kopuluje se sloučeninou vzorce (2) za získání sloučeniny vzorce (3). Skupina esteru karboxylové kyseliny vzorce (3) může být redukována, např. pomocí hydridu kovu jako je diisobutylaluminiumhydrid, za vzniku sloučeniny vzorce (4), jejíž hydroxymethylová skupina může být konvertována např. zpracováním s oxidačním činidlem jako je oxid mangančitý, za získání sloučeniny vzorce II, kde A je formyl; R^1 je nižší alkyl a R^2 je atom vodíku; nebo R^1 a R^2 společně tvoří spolu s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny 5 až 8členný aromatický nebo nearomatický kruh, který může obsahovat jeden síry, kyslíku nebo dusíku.

20

Sloučeniny vzorce II, kde R^1 je nižší alkyl a R^2 je halogen, mohou být připraveny jak je uvedeno ve schématu 2. Podle schématu 2 se sloučenina vzorce (5) podrobí Wittig-Hornerově reakci

s tri(nižší alkyl)fosfonoacetátem za získání sloučeniny vzorce (6). Esterová skupina ve sloučenině vzorce (6) se pak konvertuje na formylovou skupinu dvoustupňovým redukčním a oxidačním postupem jak je popsán výše za získání sloučenin vzorce (7) a (8). Sloučenina vzorce (8) může být halogenována halogenačním-dehalogenačním postupem, např. zpracováním s elementárním halogenem jako je Br_2 s následující dehydrohalogenací se silnou bází jako je 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-en (DBU) za získání sloučeniny vzorce II, kde A je formyl, R^1 je nižší alkyl a R^2 je halogen.

Sloučeniny vzorce II, kde čárková čára není přítomna a R^1 a R^2 společně jsou methylen, mohou být získány jak je uvedeno ve schématu 3. Ve schématu 3 se sloučenina vzorce (1) zpracuje v reakci katalyzované palladiem s propargylalkoholem za získání acetylenové sloučeniny (9). Hydroxyskupina v propargylalkoholu může být popřípadě chráněna např. trimethylsilylovou skupinou. Redukce trojné vazby ve sloučenině (9) poskytne sloučeninu (10), která je konvertována na sloučeninu (11) Simmons-Smithovou reakcí. Sloučenina (11) může být oxidována za použití metod známých v oboru, např. pyridiniumchlorchromátem nebo Swern- nebo Dess-Martinovou oxidací za získání sloučeniny vzorce II, kde A je formyl, čárkovaná vazba není přítomna a R^1 a R^2 společně jsou methylen.

Sloučeniny vzorce II, kde A je triarylfosfoniová nebo di(nižší alkoxy)fosfinylová skupina, mohou být připraveny ze sloučenin vzorce II, kde A je formyl, redukcí formylové skupiny na hydroxymethylovou skupinu způsobem známým per se, např. pomocí komplexního hydridu kovu jako je NaBH_4 , nahrazením hydroxyskupinu atomem bromu nebo chloru, např. zpracováním s bromačným nebo chloračným činidlem jako je oxychlorid fosforečný nebo bromid fosforitý a reakcí takto získaného bromidu nebo chloridu s triarylfosfinem nebo tri-(nižší alkyl)fosfitem. Všechny tyto reakce mohou být provedeny způsobem známým per se.

Sloučeniny vzorce I a jejich soli mohou být použity ve formě farmaceutických přípravků.

Přípravky pro systémové použití mohou být připraveny např. přidavkem sloučeniny vzorce I nebo její soli jako účinné složky k netoxickým, inertním pevným nebo kapalným nosičům, které jsou obvyklé v takových přípravcích.

Přípravky mohou být podávány enterálně, parenterálně nebo topicky. Přípravky ve formě tablet, kapslí, dražé, sirupů, suspenzí, roztoků a čípků jsou např. vhodné pro enterální podání.

Přípravky ve formě infuzních nebo injekčních roztoků jsou vhodné pro parenterální podání.

Pro enterální a parenterální podání sloučenin vzorce I mohou být dospělým podávána množství asi 1 až 100 mg, výhodně 5 až 30 mg/den.

Pro topické použití se účinné substance běžně používají ve formě mastí na rány, tinktur, krémů, mastí, roztoků, sprejů, suspenzí a podobně. Masti na rány a krémy jakož i roztoky jsou preferovány. Tyto přípravky připravené pro topické použití mohou být připraveny smísením účinných složek s netoxickými, inertními pevnými nebo kapalnými nosiči, které jsou vhodné pro topickou léčbu a které jsou běžné pro takové přípravky.

Pro topické použití jsou vhodné obvykle asi 0,1 až 5% výhodně 0,3 až 2% roztoky jakož i asi 0,1 až 5%, výhodně 0,3 až 2% masti na rány nebo krémy.

Je-li to žádoucí může být antioxidant, např. tokoferol, N-methyl-gama-tokoferamin jakož i butylatovaný hydroxyanisol nebo hydroxytoluen, smísen s přípravky.

Vynález je dále ilustrován příklady, které následují. Některé zkratky používané v popisu mají tento význam: EtOEt – diethylether; AcOEt – ethylacetát; EtOH – ethanol; $(\text{Ph}_3)\text{P}$ – trifenylofosfin; $(\text{Et})_2\text{Zn}$ – diethylzinek a NEt_3 – triethylamin.

Příklady provedení vynálezu

5 Příklad 1

(2E, 4E)-3-Methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-fenyl]-penta-2,4-dienová kyselina

- 10 A. 5,4 g 6-brom-1,1,4,4-tetramethyltetralinu se rozpustí ve 40 ml tetrahydrofuranu (THF) a po kapkách se při -78°C přidá 29 ml 1,5M roztoku terc.butyllithia v pentanu. Po 30 minutách se přidá roztok 2,7 g bezvodého chloridu zinečnatého v 80 ml THF. Po 30 minutách míchání při -78°C se tento roztok pomalu přidá ke druhé reakční směsi udržované na 0°C a připravené následujícím způsobem: 0,7 g bis(trifenylfosfin)palladium(II)chloridu se suspenduje v 60 ml
- 15 THF a přidá se 1,8 ml 20% roztoku diisobutylaluminiumhydridu v toluenu. Po 15 minutách se černá reakční směs ochladí na 0°C a po kapkách se přidá roztok 5 g ethyl-2-jodbenzoátu v 70 ml THF. Po 15 minutách míchání při 0°C se přidá první roztok. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, nalije se do ledové vody, okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou a několikrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, suší se nad
- 20 síranem sodným a odpaří se. Olejovitý zbytek se chromatografuje (silikagel, hexan/ethylacetát = 1:1) a po rekrystalizaci z hexanu se získá 2,6 g ethylesteru 2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-benzoové kyseliny jako bílých krystalů, t.t. 79 až 81°C .
- 25 B. Tento materiál (2,6 g) se rozpustí v 70 ml THF a přidá se po kapkách při 0°C 32 ml 20% roztoku diisobutylaluminiumhydridu. Po 2 hodinách míchání při 0°C se přikape 50 ml 1:1 směsi methanolu a vody a pak se přidá 25 ml 6N kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, promyje se vodou, suší a odpaří se a získá se 2,4 g bezbarvého oleje, který za studena krystaluje. Rekrystalizací z hexanu se získá 2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-benzylalkohol, t.t. 111 až 113°C .
- 30 C. Tento alkohol (2,1 g) se rozpustí v 50 ml methylenchloridu a přidá se 8,5 g oxidu manganického. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, potom se filtruje a odpařením se získá 2,6 g bezbarvého oleje, který se krystaluje z hexanu a získá se 2,0 g 2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-benzaldehydu, t.t. 85 až 87°C .
- 35 D. 0,7 g disperze hydridu sodného (50% v minerálním oleji) se promyje 3krát pentanem, suší se a suspenduje ve 30 ml THF. Pomalu se při 0°C přidá roztok 3,0 g ethylesteru kyseliny 4-(diethoxyfosfynyl)-3-methyl-krotonové ve 30 ml THF. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, opět se ochladí na 0°C a po kapkách se přidá roztok 2,2 g výše uvedeného
- 40 aldehydu v 15 ml THF. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti asi 3 hodiny, pak se nalije do ledové vody a extrahuje se etherem. Organické fáze se promyjí vodou, suší a odpařením se získá 5,9 g žlutého oleje, který se čistí filtrací přes silikagelový sloupec (rozpuštědlo hexan/ethylacetát = 19:1) a získá se 2,9 g bezbarvého oleje.
- 45 E. Olej (2,0 g) se rozpustí v 50 ml ethanolu a přidá se roztok 4,1 g hydroxidu draselného ve 20 ml vody. Po přidavku 20 ml THF se roztok ohřeje na 4 h na 40°C . Studená reakční směs se nalije na ledovou vodu, okyselí se 2N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje ethylacetátem. Organické fáze se promyjí vodou, suší a odpařením se získá krystalický materiál. Rekrystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu se získá 1,6 g (24,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-fenyl]-penta-2,4-dienové kyseliny jako bílých krystalů, t.t. 180 až 182°C .
- 50

Příklad 2

5 (2E,4E)-3-Methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-thiofen-2-yl]-penta-2,4-dienová kyselina

Analogicky příkladu 1 se tato sloučenina syntetizuje tak, že se vychází ze 6-brom-1,1,4,4-tetramethyltetralinu a methyl-3-jod-2-thiofenkarboxylátu, t.t. 188 až 189 °C.

10

Příklad 3

15 (2E,4E)-3-Methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-thiofen-2-yl]penta-2,4-dienová kyselina

Analogicky příkladu 1 se tato sloučenina syntetizuje tak, že se vychází ze 6-brom-1,1,4,4-tetramethyltetralinu a methyl-2-jod-3-thiofenkarboxylátu, t.t. 195 až 197 °C.

20 Příklad 4

(2E,4E)-3-Methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-4-yl)thiofen-2-yl]-penta-2,4-dienová kyselina

25 Analogicky příkladu 1 se tato sloučenina syntetizuje tak, že se vychází ze 6-brom-1,1,4,4-tetramethyltetralinu a methyl-3-jod-4-thiofenkarboxylátu, t.t. 102 až 193 °C.

Příklad 5

30

a) 7,30 ml triethylesteru kyseliny fosfonoctové se rozpustí ve 100 ml abs. THF. Při 0 °C se přidá 3,90 g KOtBu a směs se míchá 15 minut při této teplotě. Při teplotě místnosti se během 30 minut přikape 4,20 g 1-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-ethanonu rozpouštěného ve 30 ml THF a v míchání se pokračuje 1 hodinu při 40 °C. Reakční směs se pak nalije na drcený led/NH₄Cl, extrahuje se EtOEt, promyje se solankou a vodou, a suší se nad síranem sodným. Odpařením rozpouštědla, následující rychlou chromatografií (silikagel, hexan/Ac/OEt = 97:3) se získá 3,70 ethylesteru (E)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-but-2-enové kyseliny jako žlutého oleje (GC(plynová chromatografie)-čistota 98 %).

40 b) 3,70 g ethylesteru (E)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-but-2-enové kyseliny se rozpustí ve 38 ml abs. THF. Po ochlazení na -75 °C se během 5 min přidá stříkačkou 26,7 ml 1,2M DIBAL-H (toluen). Po 10 minutách se reakční směs ohřeje na 0 °C a udržuje se na této teplotě 1/2 hodiny. Protože TLC (tenkovrstvá chromatografie) indikuje ještě něco přítomného výchozího materiálu, přidají se při 0 °C další 3,0 ml DIBAL-H. Po 15 minutách se reakční směs rozloží drceným ledem/HCl a extrahuje EtOEt. Organický extrakt se promyje roztokem NaHCO₃ a solankou, suší se nad síranem sodným a rozpouštědla se odpaří ve vakuu. Zbylý (E)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-but-2-en-1-ol (3,42 g) se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.

50 c) 3,42 g (E)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-but-2-en-1-olu se rozpustí ve 23 ml CH₂Cl₂ a zpracuje se 16,1 g MnO₂. Reakční směs se intenzivně míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se filtruje přes Celite. Odpařením rozpouštědla s následující rychlou chromatografií (silikagel, hexan/AcOEt = 92:8) se získá 2,86 g (E)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-but-2-enalu jako světle žlutého oleje.

55

- d) 2,86 g (E)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-but-2-enalu se rozpustí v 16 ml CH_2Cl_2 a ochladí na -75°C . Kapka po kapce se přidá 1,1 ekv. Br_2 (0,63 ml) rozpuštěného ve 3 ml CH_2Cl_2 a směs se udržuje 10 minut na této teplotě. TLC indikuje tvorbu dibromidu. Najednou se pak přidá 4,98 ml dibromidu a teplota se nechá stoupnout na 0°C .
 5 Po 1/2 hodině se reakční směs nalije na drcený led/HCl, extrahuje se EtOEt, promyje se dvakrát solankou, suší se nad síranem sodným a rozpouštědla se odstraní ve vakuu. Rychlá chromatografie (silikagel, hexan/AcOEt = 96:4) poskytne 0,95 g labilního (E)-2-brom-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-but-2-enalu jako žlutých krystalů o t.t. 115 až 117°C . Geometrie dvojné vazby byla ověřena pomocí NOE.
- 10 e) 290 mg NaH (50% v minerálním oleji) se suspenduje v 8 ml abs. THF a zpracuje se při 0°C s 1,69 g ethylesteru kyseliny 4-(diethoxyfosfínyl)-3-methylkrotonové. Poté, co ustane vývoj vodíku (1/2 hodiny při 0°C) se přidá 1,04 g (E)-2-brom-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-but-2-enalu, rozpuštěného v 8 ml abs. THF a v míchání se pokračuje
 15 3/4 h při 0°C a 1 h při teplotě místnosti. Reakční směs se pak rozloží drceným ledem a extrahuje se EtOEt. Promytím dvakrát solankou, sušením nad Na_2SO_4 a odpařením rozpouštědla se získá surový produkt, který se čistí rychlou chromatografií (silikagel, hexan/AcOEt = 98:2) a získá se 527 mg ethylesteru kyseliny (2E,4E,6E)-6-brom-3-methyl-7-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-okta-2,4,6-trienové jako žlutých krystalů o t.t. 97 až $98,5^\circ\text{C}$.
- 20 f) 472 mg ethylesteru kyseliny (2E,4E,6E)-6-brom-3-methyl-7-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-okta-2,4,6-trienové se rozpustí v 10 ml EtOH/THF = 1:1 a zpracuje se 2,65 ml 2N vod. NaOH. Reakční směs se míchá 22 hodin při teplotě okolí ve tmě. Pak se nalije na rozdrcený led, extrahuje se AcOEt, promyje solankou a vodou a suší se nad
 25 síranem sodným. Odpařením rozpouštědla a dvojnásobnou krystalizací (hexan/AcOEt = 8:2) se nakonec získá 168 mg kyseliny (2E,4E,6E)-6-brom-3-methyl-7-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-okta-2,4,6-trienové jako žlutých krystalů, t.t. 189 až 190°C .
- 30 **Příklad 6**
- a) 114 g surového 2-brom-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalenu (GC-čistota: 76,5 %) se rozpustí ve 250 ml piperidinu a postupně se zpracuje se 4,80 g $((\text{Ph})_3\text{P})_4\text{Pd}$, 0,95 g CuI a 1,35 g $(\text{Ph})_3\text{P}$. Vnitřní teplota se pak zvýší na 90 až 95°C a po kapkách se kapačkou během
 35 4 hodin přidá 150 ml propargyloxy-trimethylsilanu. Po 1 další hodině se reakční směs nalije na drcený led/HCl konc. a intenzivně se míchá dokud podle TLC není všechen silylether rozštěpen. Přidá se EtOEt, vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje vodou a solankou. Sušením nad síranem sodným, odpařením rozpouštědla a čištěním rychlou chromatografií (silikagel, hexan/AcOEt = 85:15) se získá 60,6 g 3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-prop-
 40 2-in-1-olu jako okrověžlutých krystalů o t.t. 84 až 85°C (GC-čistota > 96 %).
- b) 30,3 g 3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-prop-2-in-1-olu se rozpustí v 500 ml abs. EtOH a hydrogenuje se při teplotě okolí a 1 atm (101,325 kPa) tlaku vodíku. Natřikrát se přidá katalyzátor (Lindlar typ A, 30 g). Vymizení výchozího materiálu bylo zjišťováno
 45 pomocí GC. Po asi 11 hodinách se katalyzátor odfiltruje a odpařením EtOH-roztoku dosucha se získá 30,9 g (Z)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-prop-2-en-1-olu jako oranžově zbarveného oleje (GC-čistota: 91,6 %), který se použije bez dalšího čištění v následujícím stupni.
- 50 c) 2,5 g Zn-prachu (aktivován promytím HCl, vodou, EtOH, acetonem a EtOEt) a 1,89 g čerstvě čištěného CuCl se refluxuje ve 120 ml abs. EtOEt 20 minut. Po ochlazení se přidá 18,0 g (Z)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-prop-2-en-1-olu rozpuštěného ve 40 ml EtOEt a pak 15,2 ml CH_2I_2 . Směs se udržuje pod refluxem 16 hodin. Pak se nalije na
 55 drcený led, extrahuje se EtOEt, promyje se vodou a suší se nad síranem sodným. Odpařením rozpouštědla a provedením rychlé chromatografie (silikagel, hexan/AcOEt = 90:10) se získá

11,28 g (1RS,2SR)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylmethanolu jako nažloutlého oleje (GC-čistota: 97,6 %).

d) 5,25 ml čerstvě destilovaného oxalylchloridu se rozpustí ve 130 ml CH_2Cl_2 a ochladí se na -62°C . Pomalu se přidá 9,5 ml abs. DMSO (dimethylsulfoxid) (T stoupne na -52°C). Po 10 minutách se při -60°C přikape 14,35 g (1RS,2SR)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylmethanolu rozpuštěného ve 30 ml CH_2Cl_2 . Po 15 minutách se přidá 38,7 ml NEt_3 a odstraní se chladicí lázeň. O 1 hodinu později se reakční směs rozloží drceným ledem, extrahuje se EtOEt, promyje se solankou a vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. Rychlá chromatografie (silikagel, hexan/AcOEt = 94:6) poskytne 12,52 g (1RS,2SR)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylkarbaldehydu jako světležlutého oleje.

e) 2,34 g NaH (50% v minerálním oleji) se suspenduje ve 120 ml abs. DMF (dimethylformamid) a zpracuje při 0°C se 16,8 g ethylesteru kyseliny 4-(diethoxyfosfínyl)-3-methylkrotonové. Jakmile ustane vývoj vodíku (asi 1/2 hodiny při 0°C) pomalu se při 0°C přidá 12,5 g (1RS,2SR)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylkarbaldehydu rozpuštěného ve 25 ml abs. DMF. V míchání se pokračuje 30 minut. Reakční směs se pak nalije do EtOH/ H_2O = 8:2 a extrahuje se hexanem. Hexanová vrstva se suší nad síranem sodným a odpaří ve vakuu. Rychlá chromatografie (silikagel, hexan/AcOEt = 98,5 : 1,5) poskytne 8,85 g ethylesteru kyseliny (2E,4E)-3-methyl-5-[(1RS,2SR)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropyl]-penta-2,4-dienové kyseliny jako bezbarvého oleje (asi 94% čistota podle $^1\text{H-NMR}$) vedle 8,46 g E/Z-směsi ((2E,4E)/(2Z,4E) = asi 2:1)

f) 8,84 g ethylesteru kyseliny (2E,4E)-3-methyl-5-[(1RS,2RS)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropyl]-penta-2,4-dienové (asi 94% čistota podle $^1\text{H-NMR}$) se rozpustí ve 100 ml THF/EtOH = 1:1 a zpracuje se se 40 ml 3N vod. NaOH. Reakční směs se udržuje ve tmě při teplotě okolí tři dny. Pak se nalije na drcený led, extrahuje EtOEt, promyje se vodou a suší se nad síranem sodným. Odpařením rozpouštědla a dvojnásobnou krystalizací (hexan/AcOEt = 8:2 a 7:3) se získá 4,25 g kyseliny (2E,4E)-3-methyl-5-[(1RS,2RS)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropyl]-penta-2,4-dienové jako bílých krystalů o t.t. 150 až 151°C .

35 Příklad 7

Analogicky příkladu 6e) a f) se připraví (2E,4E)-3-methyl-5-[(1S,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropyl]-penta-2,4-dienová kyselina

40 jako bílé krystaly o t.t. 108 až 110°C , $\alpha_D^{RT} = +161^\circ$ (CHCl_3 , c = 0,8 %) z (1R,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)cyklopropylkarbaldehydu a ethylesteru kyseliny 4-(diethoxyfosfínyl)-3-methylkrotonové Wittig-Hornerovou reakcí, oddělením izomerů na dvojně vazbě a bazicky katalyzovanou hydrolýzou. Požadovaný aldehyd byl syntetizován za použití klíčového stupně enantioselektivní cyklopropanace jak je popsána v Chemistry Letters 45 1992, 61 a použitím Swernovy oxidace následovně:

50 1,67 g (Z)-3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-prop-2-en-1-olu se rozpustí ve 36 ml CH_2Cl_2 . Při 0°C se přidá 7,62 ml Et_2Zn -roztoku (1M[hexan]), o 15 minut později 1,33 ml L-(+)-diethylvinanu, rozpouštěného v 18 ml CH_2Cl_2 . V míchání se pokračuje 45 min. Reakční baňka se pak ochladí na -22°C a přidá se další podíl 13,8ml Et_2Zn -roztoku (1M[hexan]) a pak 2,23 ml CH_2I_2 . Reakční baňka se nechá ohřát na $+18^\circ\text{C}$ během 16 h. Po přerušení drceným ledem/ NH_4Cl -roztokem se směs extrahuje EtOEt, promyje se zředěnou HCl a vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří se dosucha. Rychlou chromatografií (silikagel, hexan/AcOEt = 87/13) se získá 1,057 g (1R,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-

naftalen-2-yl)cyklopropylmethanolu, 99% čistota podle GC. Absolutní konfigurace byla označena analogicky Chemistry Letters 1992, 61, ale ne rigorózně potvrzena; optická čistota byla stanovena v následujícím stupni.

- 5 381 ml čerstvě destilovaného oxalychloridu se rozpustí ve 13 ml CH_2Cl_2 a ochladí na -65°C . Pomalu se přidá 687 ml abs. DMSO, rozpuštěného ve 4 ml CH_2Cl_2 . Po 10 min se při -65°C přidá 1,04 g (1R,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylmethanolu, rozpuštěného v 11 ml CH_2Cl_2 . Po 10 min se přidá 2,79 ml NEt_3 a odstraní se chladicí lázeň. O 1 h později se reakční směs rozloží drceným ledem, extrahuje se EtOEt, promyje se solankou a vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří za vakua. Rychlá chromatografie (silikagel, hexan/AcOEt = 9/1) poskytne 876 mg (1R,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylkarbaldehydu jako světležlutého oleje, 99% čistoty podle GC.

Optická čistota byla stanovena následovně (viz J. Org. Chem. 46, 5159, 1981):

- 15 22 mg (1R,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropylkarbaldehydu se rozpustí v 0,5 ml toluenu a postupně se zpracuje se 30 mg $\text{MgSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1 mg pTsOH a 16 ml D-(-)-2,3-butan-diolu. Směs se udržuje 110 min při 50°C . Pak se nalije na rozdrcený led, extrahuje se EtOEt, promyje se vodou, suší se nad síranem sodným a odpaří se ve vakuu. GC-analýza indikuje diastereoizomerní poměr 91,9/3,90, odpovídající přibližně 92 %. $^1\text{H-NMR}$ spektrum je plně v souladu s touto analýzou.

Příklad 8

- 25 Analogicky příkladu 7 ale za použití D-(-)-diethylvinanu ve stupni cyklopropanace se připraví (2E,4E)-3-methyl-5-[(1R,2R)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopropyl]penta-2,4-dienová kyselina
- 30 jako bílé krystaly o t.t. 93 až 96°C , $\alpha_D^{RT} = -156^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,9\%$).

Příklad 9

- 35 Ethylester kyseliny (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopent-1-enyl]-penta-2,4-dienové
- 40 1,59 g 2-brom-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu se rozpustí ve 12 ml THF a zpracuje při -75°C se 4,37 ml 1,5M nBuLi (hexan). Po 15 min se přidá 850 mg pečlivě sušeného ZnCl_2 , rozpuštěného v 9 ml THF a směs se míchá při -75°C 1/2 h.
- 45 Mezitím se 210 mg $((\text{Ph})_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ suspenduje ve druhé nádobě, obsahující 12 ml THF a redukuje se přidavkem 497 ml DIBAL-H (1,2M (toluen)) stříkačkou. Po 1 h míchání při 0°C se přidá 1,70 g ethylesteru (2E,4E)-5-(2-brom-cyklopent-1-enyl)-3-methyl-penta-2,4-dienové kyseliny rozpuštěné v 6 ml THF k výslednému černému Pd^0 -roztoku a pak výše připravený arylzinkový-roztok, který byl přenesen dvojité zakončenou jehlou. Celá směs byla udržována při teplotě okolí 1 h , pak nalita na drcený le a extrahována EtOEt. Promytím nasyceným NaCl-roztokem, sušením nad Na_2SO_4 a odpařením dosucha se získá surový produkt, který se čistí rychlou chromatografií (silikage, hexan/AcOEt = 96/4) a nakonec se krystaluje z hexanu a získá se 1,372 g titulní sloučeniny jako žlutavých krystalů o t.t. 83 až 86°C .

Potřebný ethylester kyseliny (2E,4E)-5-(2-brom-cyklopent-1-enyl)-3-methyl-pent-2,4-dienové byl syntetizován následovně:

- 5 2,03 g NaH (50% v minerálním oleji) se suspenduje ve 120 ml DMF. Při 0 °C se přidá 12,9 g 4-(diethoxy-fosfynyl)-3-methyl-but-2-enové kyseliny. Směs se míchá 15 min při 0 °C a 30 min při teplotě místnosti (RT). Po znovu ochlazení na 0 °C se po kapkách přidá 5,72 g 2-brom-cyklopent-1-enkarbaldehydu, rozpuštěného v 11 ml DMF a nechá se reagovat 10 min při 0 °C a 2 h při RT. Směs se pak nalije na drcený led, extrahuje se EtOEt, promyje se nas. NaCl-roztokem, suší se nad síranem sodným a odpaří se dosucha. Čištěním zbytku rychlou chromatografií (silikagel, hexan/AcOEt = 97/3) a krystalizací z hexanu/stopová množství AcOEt se nakonec
10 získá 3,408 g čistého ethylesteru kyseliny (2E,3E)-5-(2-bromcyklopent-1-enyl)-3-methyl-penta-2,4-dienové jako nažloutlých krystalů o t.t. 85 až 86 °C.

15

Příklad 10

(2E,4E)-3-Methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopent-1-enyl]-penta-2,4-dienová kyselina

20

- 1,32 g ethylesteru kyseliny (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklopent-1-enyl]penta-2,4-dienové se rozpustí ve 13 ml THF/EtOH = 1/1 a zpracuje se s 5,6 ml 3N NaOH. Směs se udržuje 48 h při teplotě okolí a pak se nalije na drcený led/HCl. Extrakcí s AcOEt, promytím vodou, sušením nad síranem sodným, odpařením rozpouštědla a rekrystalizací z AcOEt se získá 803 mg titulní sloučeniny jako žlutých krystalů o t.t. 195 až 196 °C (rozkl.).

25

Příklad 11

30

Analogicky příkladu 10 se připraví:

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklohept-1-enyl]-penta-2,4-dienová jako žluté krystaly o t.t. 159 až 160 °C a

35

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-yl)-cyklohex-1-enyl]-penta-2,4-dienová jako žlutavé krystaly o t.t. 202 až 203 °C.

40

Příklad A

Tvrde želatinové kapsle mohou být připraveny následovně:

Složky	mg/kapsle
45 1. Postřikem sušený prášek, obsahující 75 % sloučeniny I	20,0
2. Dioktysulfosukcinát sodný	0,2
3. Karboxymethylcelulóza sodná	4,8
4. Mikrokrystalická celulóza	86,0
5. Talek	8,0
50 6. Stearát hořečnatý	1,0
celkem	120,0

Postřikem sušený prášek, který je na bázi účinné složky, želatiny a mikrokrystalické celulózy a který má průměrnou velikost částic účinné složky < 1 m (měřeno pomocí autokorelační spek-

troskopie), se zvlhčí vodným roztokem karboxymethylcelulózy sodné a dioktylsulfosukcinátu sodného a hněte se. Výsledná hmota se granuluje, suší a proseje a získaný granulát se smísí s mikrokrytalickou celulórou, talkem a stearátem hořečnatým. Prášek se naplní do kapslí velikosti 0.

5

Příklad B

Tablety mohou být vyrobeny následovně:

10

Složky	mg/tableta
1. Sloučenina I jako jemně mletý prášek	20
2. Prášek. laktóza	100
3. Bílý kukuřičný škrob	60
15 4. Povidone K30	8
5. Bílý kukuřičný škrob	112
6. Talk	16
7. Stearát hořečnatý	4
celkem	320

20

Jemně mletá účinná složka se smísí s laktózou a částí kukuřičného škrobu. Směs se zvlhčí vodným roztokem Povidone K30 a hněte a výsledná hmota se granuluje, suší a proseje. Granulát se smísí se zbývajícím kukuřičným škrobem, talkem a stearátem hořečnatým a slisuje se do tablet vhodné velikosti.

25

Příklad C

Měkké želatinové kapsle mohou být připraveny následovně:

30

Složky	mg/kapsle
1. Sloučenina I	5
2. Triglyceridy	450
celkem	455

35

10 g sloučeniny vzorce I se rozpustí v 90 g triglyceridů se středním řetězcem za míchání a pod inertním plynem a za ochrany před světlem. Roztok se zpracuje jako hmota pro náplň měkkých želatinových kapslí, obsahujících 5 mg účinné složky.

40

Příklad D

Lotion může být připraven následovně:

45

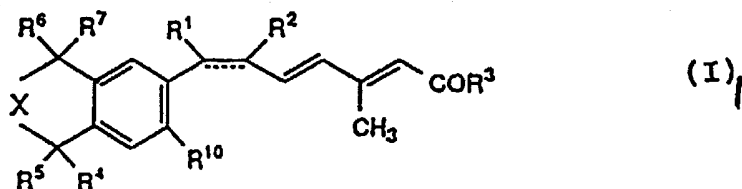
Složky	
1. Sloučenina I jemně mletá	1,0 g
2. Carbopol 934	0,6 g
3. Hydroxid sodný	q.s. na pH 6
4. Ethanol, 94%	50,0 g
50 5. Demineralizovaná voda	ad 100,0 g

Účinná složka se zpracuje do 94% směsi ethanol/voda za ochrany před světlem. Vmíchá se Carbopol 934 až do ukončení gelovatění a hodnota pH se upraví hydroxidem sodným.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I

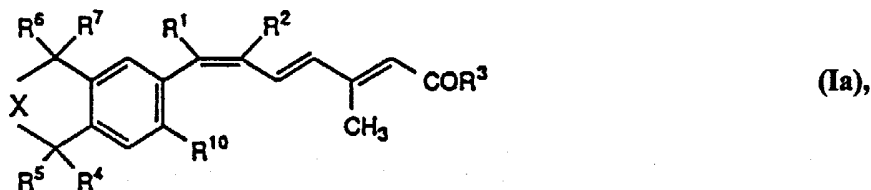


10 kde čárkovaná vazba je popřípadě přítomná; přičemž je-li čárkovaná vazba přítomná, je R^1 nižší alkyl a R^2 je halogen, nebo R^1 a R^2 společně tvoří s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou připojeny, 5 až 8členný karbocyklický kruh nebo 5 až 8členný heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku, přičemž, je-li uvedený kruh aromatický, čárkovaná vazba je částí mesomerního systému; nebo, není-li čárkovaná vazba přítomná, tvoří R^1 a R^2 společně methylen, za vzniku cyklopropylového kruhu, na němž je konfigurace cis; R^3 je hydroxy nebo nižší alkoxy; R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; X je $(>CR^8R^9)_n$ a n je 1, 2 nebo 3; R^8 a R^9 jsou, nezávisle, vodík nebo nižší alkyl; R^{10} je vodík, nižší alkyl nebo nižší alkoxy; přičemž přívlastkem „nižší“ jsou označeny skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce I, jakož i optické izomery všech výše uvedených sloučenin.

25 2. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde R^{10} představuje atom vodíku a ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 1 a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce I.

25

3. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 1 obecného vzorce Ia



30

kde

35 R^1 je nižší alkyl a R^2 je halogen, nebo R^1 a R^2 společně tvoří s uhlíkovými atomy, ke kterým jsou připojeny, 5 až 8členný karbocyklický kruh nebo 5 až 8členný heterocyklický kruh, obsahující jeden atom síry, kyslíku nebo dusíku, přičemž, je-li uvedený kruh aromatický, dvojná vazba mezi atomy uhlíku připojenými k R^1 a R^2 je částí mesomerního systému; a R^3 až R^7 , R^{10} , X a přívlastek „nižší“ mají význam uvedený v nároku 1; a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce Ia.

40

4. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 3 obecného vzorce Ia, kde R^1 a R^2 společně tvoří s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny 5 až 8členný karbocyklický kruh, přičemž ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 3.

5

5. Derivát tetrahydronaftalenu podle nároku 3, kterým je ethylester kyseliny (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-cyklopent-1-enyl]penta-2,4-dienové,

10

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)cyklopent-1-enyl]penta-2,4-dienová,

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)cyklohept-1-enyl]penta-2,4-dienová nebo

15

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)cyklohex-1-enyl]penta-2,4-dienová.

20

6. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 3 obecného vzorce Ia, kde R^1 a R^2 společně tvoří s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, fenylenový kruh, přičemž ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 3.

25

7. Derivát tetrahydronaftalenu podle nároku 6, kterým je kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)fenyl]penta-2,4-dienová.

30

8. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 3 obecného vzorce Ia, kde čárkovaná vazba je přítomna, R^1 a R^2 společně tvoří s atomy uhlíku, ke kterým jsou připojeny, 5 až 8členný aromatický nebo kvasiaromatický heterocyklický kruh, přičemž ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 3.

35

9. Derivát tetrahydronaftalenu podle nároku 8, kterým je kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)thiofen-2-yl]penta-2,4-dienová,

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)thiofen-3-yl]penta-2,4-dienová, nebo

40

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[3-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)thiofen-4-yl]penta-2,4-dienová.

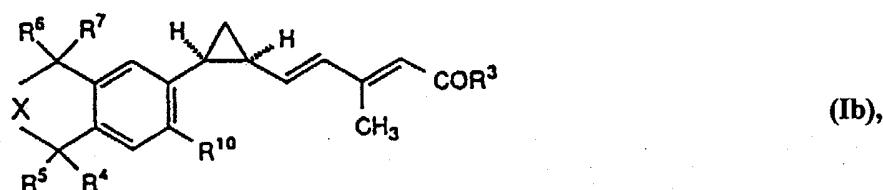
45

10. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 3 obecného vzorce Ia, kde R^2 je halogen, přičemž ostatní symboly mají význam uvedený v nároku 3.

50

11. Derivát tetrahydronaftalenu podle nároku 10, kterým je ethylester kyseliny (2E,4E,6E)-6-brom-3-methyl-7-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)okta-2,4,6-trienové nebo kyselina (2E,4E,6E)-6-brom-3-methyl-7-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)okta-2,4,6-trienová.

12. Deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu podle nároku 1 obecného vzorce Ib



kde R^3 , R^7 , R^{10} a X mají význam jako v nároku 1;

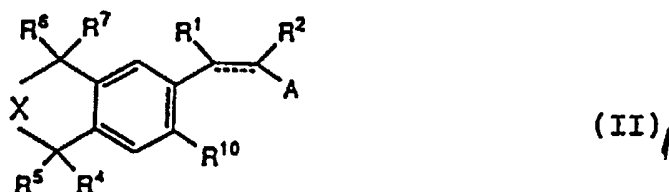
a farmaceuticky přijatelné soli karboxylových kyselin vzorce Ib.

13. Derivát tetrahydronaftalenu podle nároku 12, kterým je kyselina [(1R,2R)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)cyclopropyl]penta-2,4-dienová,

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[(1S,2S)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)cyclopropyl]penta-2,4-dienová nebo

kyselina (2E,4E)-3-methyl-5-[(1R,2R)-2-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-yl)-cyclopropyl]-penta-2,4-dienová.

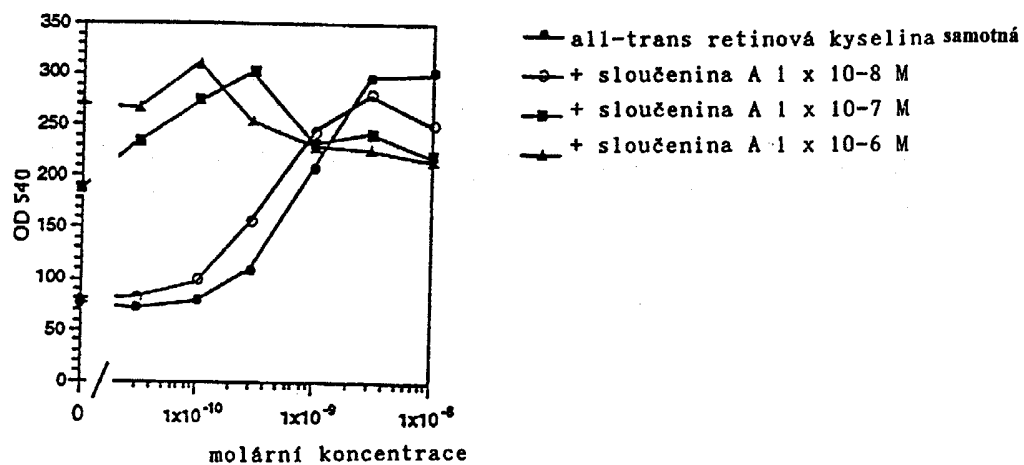
14. Sloučeniny obecného vzorce II



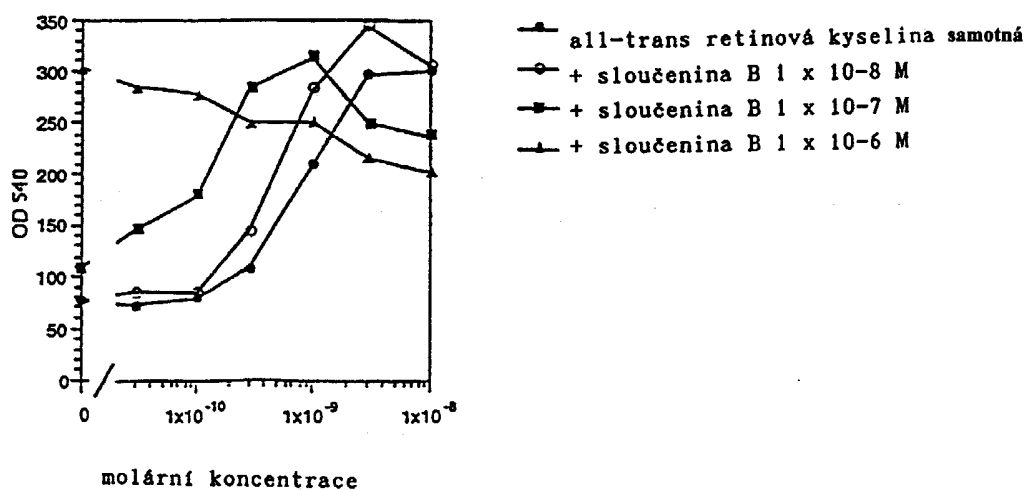
kde A je formyl, triarylfosfonium nebo di(nižší alkoxy)fosfinyl a R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^{10} a přívlástek „nižší“ mají význam definovaný v nároku 1, jako meziproducty pro přípravu derivátů tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I podle nároku 1.

15. Farmaceutické přípravky, vyznačující se tím, že obsahují deriváty tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli karboxylové kyselin vzorce I a běžné farmaceutické nosičové materiály.

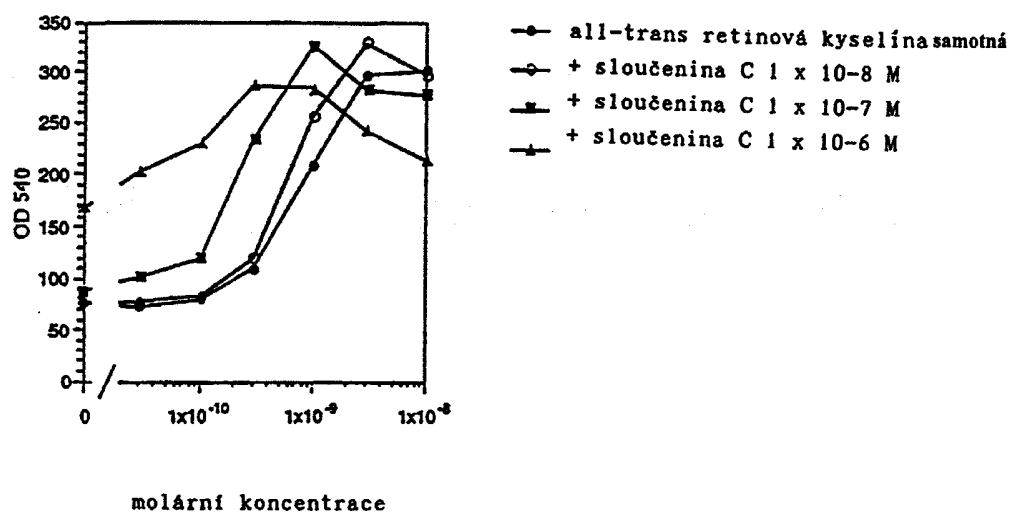
16. Použití derivátů tetrahydronaftalenu nebo indanu obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelných solí karboxylových kyselin vzorce I pro výrobu farmaceutických přípravků pro léčení akné, psoriázy nebo leukemie.



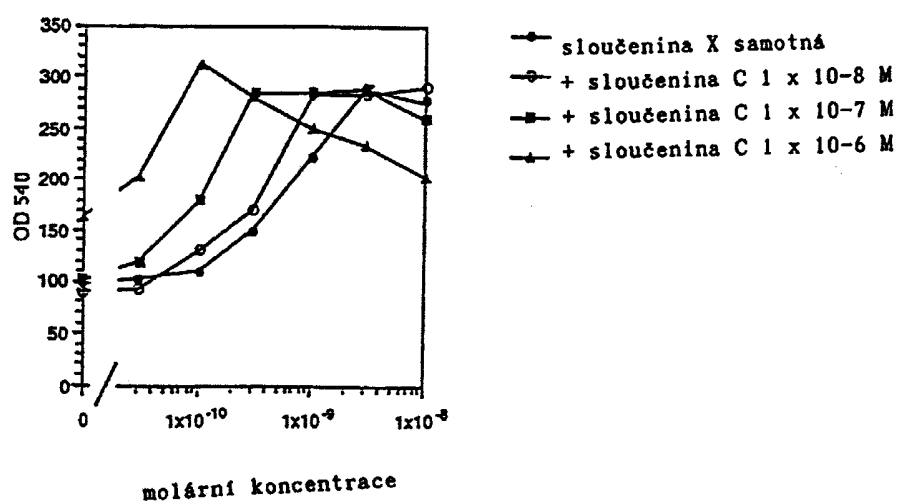
Obr. 1



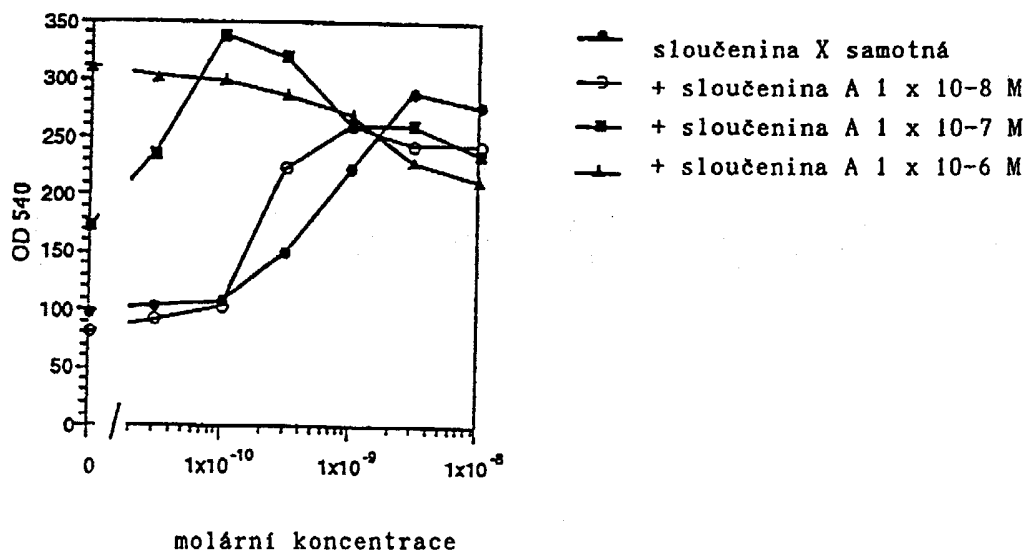
Obr. 2



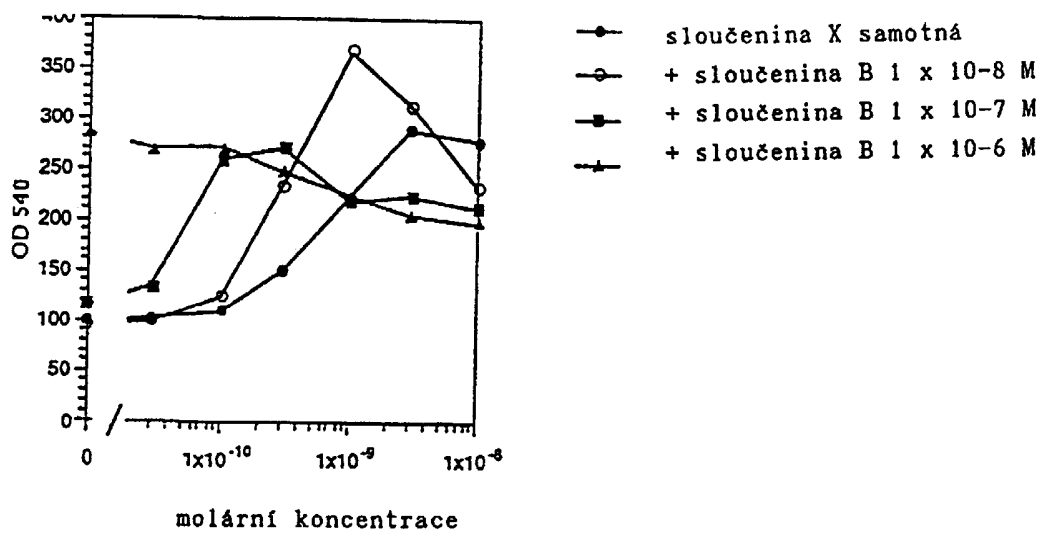
Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5



Obr. 6

Konec dokumentu
