



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 185 373** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 323/62, 317/44, 391/02,**
C 07 D 213/79, 213/80, 213/82,
335/06, 409/12, A 61 K 31/095,
31/10, 31/235, 31/44, A 61 P 9/10,
17/06, 17/10, 19/02

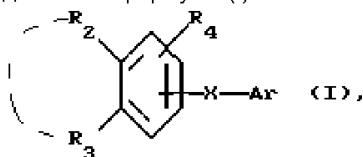
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99109984/04, 21.08.1998
(24) Дата начала действия патента: 21.08.1998
(30) Приоритет: 21.08.1997 FR 97/10554
(46) Дата публикации: 20.07.2002
(56) Ссылки: EP 0661258 A1, 05.07.1995. EP 0401517 A1, 12.12.1990. EP 0476658 A1, 25.03.1992. SU 436492 A, 15.07.1974. US 3772023 A, 13.11.1973.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 21.05.1999
(86) Заявка РСТ: FR 98/01835 (21.08.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 99/10322 (04.03.1999)
(98) Адрес для переписки: 105023, Москва, ул. Б.Семеновская, 49, оф.404, Центр "ИННОТЭК", Т.А.Вахниной

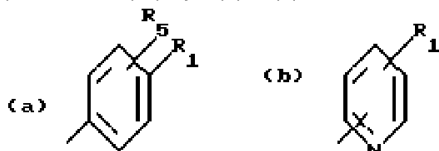
(71) Заявитель: ГАЛДЕРМА РИСЕРЧ ЭНД ДИВЕЛОПМЕНТ (FR)
(72) Изобретатель: БЕРНАРДОН Жан-Мишель (FR), ДИАЗ Филипп (FR)
(73) Патентообладатель: ГАЛДЕРМА РИСЕРЧ ЭНД ДИВЕЛОПМЕНТ (FR)
(74) Патентный поверенный: Вахнина Татьяна Алексеевна

(54) **БИАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ И КОСМЕТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ**

(57) Изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



где Ar представляет собой радикал, выбранный из формул (a) и (b) ниже:



R₁ представляет собой атом галогена, -CH₃, CH₂OR₇, -OR₇, COR₈, R₂ и R₃, взятые вместе, образуют 5- или 6-членное кольцо, R₄ и R₅ представляют собой H, атом галогена, C₁-C₁₀-алкил, R₇ представляет собой H, R₈ представляет H или



представляет собой радикал -Y-C≡C-, r' и r'' представляет H, C₁-C₁₀ алкил, фенил, Y представляет собой S(O)_n или SE, n = 0, 1 или 2, и солям соединений формулы (I). Указанные соединения могут применяться, в частности, для лечения дерматологических нарушений, связанных с нарушениями кератинизации, и для борьбы со старением кожи. 3 с. и 8 з.п. ф-лы, 3 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 185 373** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 323/62, 317/44,**
391/02, C 07 D 213/79, 213/80,
213/82, 335/06, 409/12, A 61 K
31/095, 31/10, 31/235, 31/44, A 61
P 9/10, 17/06, 17/10, 19/02

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

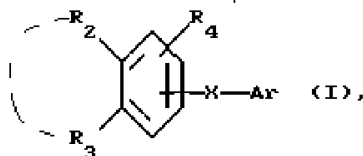
(21), (22) Application: 99109984/04, 21.08.1998
(24) Effective date for property rights: 21.08.1998
(30) Priority: 21.08.1997 FR 97/10554
(46) Date of publication: 20.07.2002
(85) Commencement of national phase: 21.05.1999
(86) PCT application:
FR 98/01835 (21.08.1998)
(87) PCT publication:
WO 99/10322 (04.03.1999)
(98) Mail address:
105023, Moskva, ul. B.Semenovskaja, 49,
of.404, Tsentr "INNOTEhK", T.A.Vakhninoj

(71) Applicant:
GALDERMA RISERCh EhND DEVELOPMENT
(FR)
(72) Inventor: BERNARDON Zhan-Mishel' (FR),
DIAZ Filipp (FR)
(73) Proprietor:
GALDERMA RISERCh EhND DEVELOPMENT
(FR)
(74) Representative:
Vakhnina Tat'jana Alekseevna

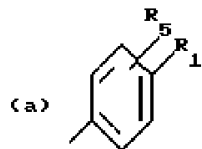
(54) **BIAROMATIC COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL AND COSMETIC COMPOSITIONS BASED ON THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy, cosmetics. SUBSTANCE: invention relates to novel compounds of the formula (I):
where Ar

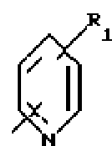


means radical taken among formula (a) and



(b) where R₁ means halogen

(b)



atom, -CH₃, CH₂OR₇, -OR₇, COR₈; R₂ and R₃, taken in common form 5- or 6-membered ring; R₄ and R₅ mean H, halogen atom, C₁-C₁₀-alkyl; R₇ means H; R₈ means H or



r' mean H, -Y-C≡C-, -alkyl, phenyl; Y means C₁-C₁₀ or SE where n = 0, 1 or 2, and salts of compounds of the formula (I). Indicated compounds can be used, in part, for treatment of dermatological damages associated with keratinization impairments and for control of skin aging. EFFECT: valuable medicinal properties. 11 cl, 3 tbl

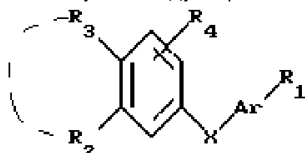
Изобретение относится к новым применимым в промышленности продуктам, а именно, к би-ароматическим соединениям, чьи ароматические кольца связаны через двухвалентный гетероэтиленовый радикал. Настоящее изобретение относится также к применению этих новых соединений в фармацевтических композициях, предназначенных для использования в медицине или ветеринарии, или, альтернативно, в косметических композициях.

Соединения по изобретению обладают выраженной активностью в области клеточной дифференциации и пролиферации и применяются, конкретно, для местного или системного лечения дерматологических нарушений, связанных с нарушениями кератинизации, дерматологическими (или иными) проблемами с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом, и пролиферации кожных или эпидермальных клеток, как доброкачественного, так и злокачественного характера. Эти соединения можно также использовать для лечения дегенеративных заболеваний соединительной ткани, для борьбы со старением кожи, вызванным световым облучением или возрастом, для лечения нарушений рубцевания. Более того, эти соединения находят применение в области офтальмологии, в частности при лечении заболеваний роговицы.

Соединения по изобретению можно использовать также в косметических композициях для гигиены тела и волос.

Би-ароматические соединения, в которых ароматические кольца присоединены через двухвалентный пропинилен, уже описаны в патенте EP-661 258, в качестве активных веществ в фармацевтических или косметических композициях.

Соединения по патенту EP-661 258 соответствуют следующей общей формуле:



где Ar представляет собой двухвалентный ароматический радикал, возможно замещенный радикалом R₅, или гетероароматический радикал, возможно замещенный радикалом R₆, когда гетероатомом является азот,

R₁ представляет собой H, -CH₃, CH₂OR₆, -OR₆, -COR₇ или -S(O)_tR₉, причем t равно 0, 1 или 2.

R₂ и R₃ представляют собой H, C₁-C₂₀ алкил, -OR₆ или SR₆,

или R₂ и R₃ вместе образуют 5- или 6-членное кольцо, возможно замещенное метильными группами и/или возможно разделенное атомом кислорода или серы.

R₄ и R₅ представляют собой H, галоген, низший алкил или -OR₆,

R₆ представляет собой H, низший алкил или -COR₉,

R₇ представляет собой H, низший алкил, или -OR₈,



R₈ представляет собой H, линейный или

разветвленный C₁-C₂₀ алкил, алкенил, моно- или полигидроксиалкил, возможно замещенный арил или аралкил, или остаток сахара, или остаток аминокислоты или пептида,

R₉ представляет собой низший алкил,

R и R' представляют собой H, низший алкил, моно- или полигидроксиалкил, возможно замещенный арил или сахарный остаток, или аминокислотный или пептидный остаток, и или R и R' вместе образуют гетероцикл, и

X представляет собой двухвалентный радикал, который справа налево или наоборот имеет формулу:



где R₁₀ представляет собой H, низший алкил или -OR₆,

R₁₁ представляет собой -OR₆,

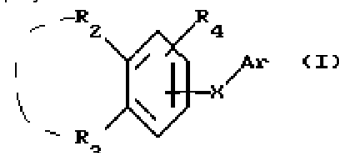
или R₁₀ и R₁₁ вместе образуют оксо (=O) радикал,

и соли указанных соединений вышеприведенной формулы, когда R₁ представляет собой функциональную группу карбоновой кислоты, а также оптические и геометрические изомеры этих соединений.

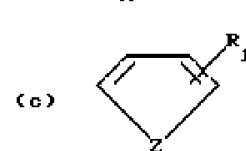
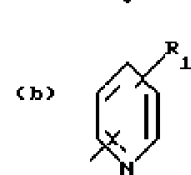
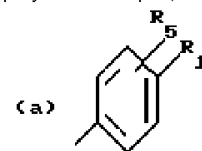
Соединения по настоящему изобретению отличаются от соединений по патенту EP-661 258, по существу, тем, что радикал X или двухвалентный пропиниленовый радикал замещен двухвалентным гетероэтиленовым радикалом.

Объяснение такого замещения состоит в том, что неожиданно было обнаружено, что такое структурное изменение позволяет значительно усилить фармацевтические и косметические свойства соединений, а также снизить некоторые его побочные действия.

Объектом настоящего изобретения, таким образом, являются новые соединения, которые можно выразить следующей общей формулой:



где Ar представляет собой радикал, выбранный из формул от (a) до (c) ниже: формулы на стр.3, нижние



Z представляет собой O или S, или N-R₆,
R₁ представляет собой атом галогена,
-CH₃, CH₂-OR₇, -OR₇, -COR₈ или радикал
простого полиэфира,

R₂ и R₃, которые могут иметь одинаковые
или различные значения, представляют собой
H, линейный или разветвленный C₁-C₂₀,
алкил, C₃-C₁₂ циклоалкил, -OR₇ или SR₇,
причем по меньшей мере один из R₂ и
R₃ представляют собой линейный или
разветвленный C₁-C₂₀ алкил или C₃-C₁₀,
циклоалкил

или R₂ и R₃ вместе образуют 5- или
6-членное кольцо, возможно замещенное по
меньшей мере одной метильной группой
и/или возможно разрываемое гетероатомом,
выбранным из O или S.

R₄ и R₅ представляют собой H, атом
галогена, линейный или разветвленный
C₁-C₂₀ алкил, -OR₇ или радикал простого
полиэфира,

R₆ представляет собой H, линейный или
разветвленный C₁-C₁₀, алкил или -OCOR₉,

R₇ представляет собой H, линейный или
разветвленный C₁-C₁₀, алкил или -COR₉,

R₈ представляет собой H, линейный или
разветвленный C₁-C₁₀, алкил, -OR₁₀ или



R₉ представляет собой линейный или
разветвленный C₁-C₁₀, алкил,

R₁₀ представляет собой H, линейный или
разветвленный C₁-C₂₀, алкил, моно- или
полигидроксиалкил, аллил, возможно
замещенный арил или аралкил, или сахарный
остаток,

R' и R'', которые могут иметь одинаковые
или различные значения, представляют собой
H, C₁-C₁₀, алкил, моно- или
полигидроксиалкил, возможно замещенный
арил, аминокислотный или пептидный
остаток, или взятые вместе с атомом азота,
образуют гетероцикл,

X представляет собой двухвалентный
радикал, который справа налево и наоборот
имеет формулу:



где Y представляет собой O, S(O)_n или
Se(O)_n,

n и n' равно 0, 1 или 2,

при условии, что Ag представляет собой
радикал формулы (a) выше, где R₁= -CH₃,
атом галогена или OR₇, и R₅=H, то по
меньшей мере один из радикалов R₂ или
R₃ не является -CH₃,

и соли соединений формулы (I), когда
R₁ представляет собой функциональную
группу карбоновой кислоты, а также
оптические изомеры указанных соединений
формулы (I).

Если соединения по изобретению имеют
вид соли, то предпочтительно, это должна
быть соль щелочного металла, или
щелочноземельного металла, или, в
альтернативном варианте, соль цинка или
органического амина.

В соответствии с настоящим

изобретением термин "C₁-C₁₀, алкил",
предпочтительно, включает такие радикалы,
как метил, этил, изопропил, бутил,
трет-бутил, гексил, 2-этилгексил и октил.

Термин "линейный или разветвленный
C₁-C₂₀ алкил" относится, в частности, к
метильным, этильным, пропильным,
2-этилгексильным, октильным, додецильным,
гексадецильным и октадецильным радикалам.
Термин "C₃-C₁₂ циклоалкильный радикал"

относится к моно- и полициклическим
радикалам, в частности к циклопропильным,
циклопентильным, циклогексильным,
1-метилциклогексильным и 1-адамантильным
радикалам. Термин "радикал простого эфира"
относится к радикалам, содержащим от 2 до 5
атомов углерода в цепи, которая
разрывается, по меньшей мере, двумя
атомами кислорода, таким как
метоксиметоксильные, метоксиэтоксильные и
метоксиэтоксиметоксильные радикалы.

Термин "моногидроксиалкил" относится к
радикалу, предпочтительно содержащему 2
или 3 атома углерода, в частности к
2-гидроксиэтильному, 2-гидроксипропильному
или 3-гидроксипропильному радикалу.

Термин "полигидроксиалкил" относится к
радикалу, предпочтительно содержащему от
3 до 6 атомов углерода и от 2 до 5
гидроксильных групп, такому как
2,3-дигидроксипропил, 2,3,4-тригидроксибутил
и 2,3,4,5-тетрагидроксипентил или
пентаэритритному остатку.

Термин "арил", предпочтительно,
относится к фенильному радикалу, возможно
замещенному, по меньшей мере, одним
атомом галогена, гидроксилем или
функциональной нитрогруппой.

Термин "аралкил", предпочтительно,
относится к бензильному или фенэтильному
радикалу, возможно замещенному по
меньшей мере одним атомом галогена,
гидроксилем или функциональной
нитрогруппой.

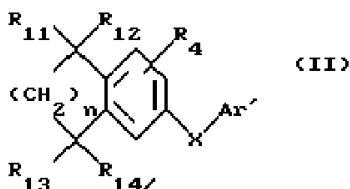
Термин "сахарный остаток" относится к
остатку, полученному, в частности, из
глюкозы, галактозы или из маннозы, или, в
альтернативном варианте, из глюкуроновой
кислоты.

Термин "аминокислотный остаток"
относится, в частности, к остаткам,
являющимся производными лизина, глицина
или аспарагиновой кислоты, а термин
"пептидный остаток" относится, более
конкретно, к дипептидным или трипептидным
остаткам, полученным из сочетания
аминокислот.

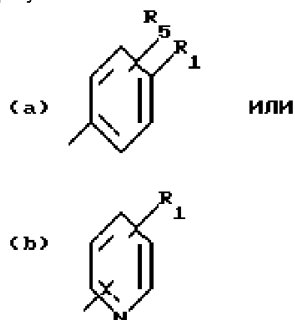
Термин "гетероцикл", предпочтительно,
относится к пиперидино-, морфолино-,
пирролидино- или пиперазино-радикалам,
возможно замещенным в 4 положении низшим
C₁-C₆ алкилом или моно- или
полигидроксиалкилом, как указано выше.

Когда R₁, R₄ и/или R₅ представляют собой
атом галогена, то таким атомом,
предпочтительно, является атом фтора,
хлора или брома.

В соответствии с первым
предпочтительным вариантом осуществления
изобретения соединения по изобретению
соответствуют следующей общей формуле:



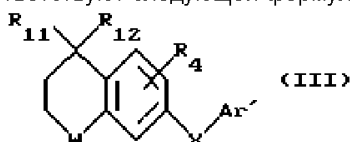
где Ar' представляет собой радикал формулы:



R₁, R₄, R₅ и X имеют значения, указанные выше для формулы (I),

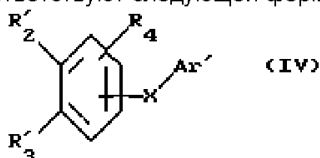
R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄, которые могут иметь одинаковые или различные значения, представляют собой H или -CH₃, а n равно 1 или 2.

В соответствии со вторым предпочтительным вариантом осуществления изобретения соединения по изобретению соответствуют следующей формуле:



где W представляет собой O или S, R₄, R₁₁, R₁₂, Ar' и X имеют значения, указанные выше для формул (I) и (II).

И, наконец, в соответствии с третьим предпочтительным вариантом осуществления изобретения соединения по изобретению соответствуют следующей формуле:



где R₄, Ar' и X имеют значения, указанные выше для формул (I)-(III), по меньшей мере один из радикалов R'₂ и/или R'₃ представляет собой моно- или полициклический C₅-C₁₀ циклоалкильный радикал, а другой имеет одно из значений, приведенных для R₂ или R₃.

Среди соединений формул (I)-(IV) выше, в соответствии с изобретением, следует конкретно упомянуть следующие:

- Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензоат,
- 4-(5,5,8,8, -Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензойная кислота,
- Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензоат,
- Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилоксиэтинил)бензоат,

- 4-(5,5,8,8, -Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилоксиэтинил) бензойная кислота,
- Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензоат,
- 4-(5,5,8,8, -Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензойная кислота,
- Метил 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензоат,
- 4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензойная кислота,
- Метил 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфинилэтинил)бензоат,
- 4-(5,5,8,8, -Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфинилэтинил)бензойная кислота,
- Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
- 4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
- Метил 2-гидрокси-4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
- 2-Гидрокси-4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
- 6-(4-Метоксиметоксифенилэтинилселанил)-1,1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин,
- Этил 6-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинат,
- 6-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновая кислота,
- N-(4-Гидроксифенил)-4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензамид,
- Метил 5-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-2-пиридинкарбоксилат,
- 2-(4-Хлорфенилселанилэтинил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин,
- Метил 4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат
- 4-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
- Метил 2-гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
- 2-Гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
- Этил 6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинат,
- 6-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновая кислота,
- N-(4-Гидроксифенил)-6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинамид,

N-бутил-6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил-селанилэтинил)никотинамид,
 - Морфолин-4-ил-[6-(3,5,5,8,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-3-пиридил]метанол,
 - Метил
 5-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)пиридин-2-карбоксилат,
 -
 5-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-пиридин-2-карбоновая кислота,
 -
 [4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-фенил]метанол,
 - Метил
 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфанил)бензоат,
 - Метил
 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфонил)бензоат,
 - Метил
 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинил-сульфинил)бензоат,
 -
 4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфанил)бензойная кислота,
 -
 4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфонил)бензойная кислота,
 -
 4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфинил)бензойная кислота,
 -
 4-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенол,
 - Этил
 4-(4-гидрокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
 - Этил
 4-(4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
 -
 4-(4-Метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
 -
 4-(4-Пентилокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
 - Этил
 4-(3-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
 -
 4-(3-Метоксизетоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
 -
 4-(3-Метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
 - Этил
 4-(3-пентилокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат,
 -
 4-(3-Пентилокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,

-
 [4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенил] карбальдегид,
 - Метил
 4-(4,4-диметилтиохроман-8-илселанилэтинил)бензоат,
 -
 4-(4,4-Диметилтиохроман-8-илселанилэтинил)бензойная кислота,
 - Метил
 10 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-8-нафтилселанилэтинил)бензоат,
 -
 4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-8-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота,
 - Метил
 15 4-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензоат,
 -
 4-[3-(1-Адамантил)-4-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензойная кислота,
 - Метил
 20 4-[4-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензоат,
 -
 4-[4-(1-Адамантил)-4-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензойная кислота.
 25 Объектом настоящего изобретения являются также способы получения соединений формулы (I) в соответствии со схемами реакций, приведенными в таблицах А и В.
 В соответствии с таблицей А, соединения формулы (I), где X представляет собой двухвалентный радикал



35 т. е. соединения формулы (Ia), можно получить двумя способами синтеза, в зависимости от того, Y=кислород или Y ≠кислород.
 Когда X= кислород, исходным материалом является соединение формулы (1), которое, в присутствии основания, такого как гидрид калия или гидрид натрия, соединяется с трихлорэтиленом. Полученный дихлорэтиленовый продукт формулы (2) затем подвергают воздействию литиевого основания, такого как бутиллитий, в растворителе, таком как ТГФ, до получения ацетиленового соединения формулы (3). Это ацетиленовое соединение затем связывают с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом, предпочтительно иодированным производным, в присутствии палладиевого катализатора, до получения соединений формулы (IIa), где Y=кислород.
 Когда Y≠кислород, сначала получают ацетилид лития формулы (5) из ароматического или гетероароматического ацетиленового соединения (4) в присутствии литиевого производного, такого как бутиллитий, в растворителе, таком как ТГФ. Используя в качестве исходного соединения ацетилид лития (5), который не был выделен, осуществляют реакцию взаимодействия с соединением формулы (6) в растворителе, таком как ТГФ, до получения соединений формулы (Ia), где Y≠кислород.
 60 Используя в качестве исходного материала эти соединения формулы (Ia), где Y= S или Se, можно успешно получить окисленные производные путем окисления

при помощи окислителя, такого как мета-хлорнадбензойная кислота или периодат натрия.

Теперь, как показано в таблице В, соединения формулы (I), в которых X представляет собой двухвалентный радикал



т.е. соединения формулы (Ic) можно также получить двумя способами синтеза в зависимости от того, Y=кислород или Y≠кислород.

Когда Y=кислород, исходным материалом служит ароматическое или гетероароматическое соединение формулы (7), которое, в присутствии основания, такого как гидрид калия или гидрид натрия, в растворителе, таком как ТГФ, затем присоединяют к трихлорэтилену. Полученный дихлорэтиленовый продукт (8) затем подвергают воздействию литиевого основания, такого как бутиллитий в ТГФ, до получения оксоацетиленового соединения формулы (9). Это ацетиленовое соединение затем связывают с арилгалогенидом (10), предпочтительно, иодированным производным, в присутствии палладиевого катализатора, до получения соединений формулы (Ic), где Y=кислород.

Когда Y≠кислород, исходный материал представляет собой ароматическое ацетиленовое соединение формулы (11), которое преобразуют в литиевое производное в присутствии бутиллития, например, в растворителе, таком как ТГФ. Литиевое ацетиленовое производное (12) не выделяют и связывают с ароматическим или гетероароматическим соединением формулы (13), причем реакцию взаимодействия осуществляют в растворителе, таком как ТГФ. Таким образом, получают соединения формулы (Ic), где Y≠кислород.

Используя в качестве исходного материала эти соединения формулы (Ic), где Y= S или Se, можно получить окисленные производные путем окисления при помощи окислителя, такого как мета-хлорнадбензойная кислота (mCPBA) или периодат натрия.

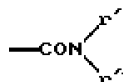
Когда в соединениях по изобретению радикал R₁ представляет собой -COOH, такие радикалы получают путем защиты функциональной группы карбоновой кислоты защитной группой алкильного типа.

Путем омыления сложноэфирной функциональной группы в присутствии основания, такого как гидроксид натрия или гидроксид лития в спиртовом растворителе или в ТГФ, получают соответствующие свободные кислоты.

Когда R₁ представляет собой -OH, соединения можно получить из соответствующей кислоты путем восстановления в присутствии гидрида, такого как гидрид бора.

Когда R₁ представляет собой -CH=O, соединения можно получить окислением соответствующих спиртов при помощи оксида магния или дихромата пиридиния.

Когда R₁ представляет собой



соединения можно получить путем превращения соответствующей кислоты в хлорангидрид, например, тионилхлорида, с последующим взаимодействием с водным аммиаком или подходящим амином.

Объектом настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), приведенной выше, в качестве продуктов медицинского назначения.

Соединения общей формулы (I) обладают действием агониста или антагониста в отношении экспрессии одного или нескольких биологических маркеров в тесте на дифференциацию тераторактовых клеток (F9) зародышей мышей (см. Skin Pharmacol. 3, p. 256-267, 1990) и/или на дифференциацию in vitro кератоцитов человека (см. Skin Pharmacol. 3, p.70-85, 1990). Эти вышеуказанные тесты свидетельствуют об активности соединений в области дифференциации и пролиферации. Активность соединений можно измерить при помощи тестов на клеточную трансактивацию при использовании рекомбинантных рецепторов RAR в соответствии со способом, описанным в B.A.Bernard et al., Biochemical and Biophysical Research Communication, vol.186, 977-983, 1992.

Соединения по изобретению лучше всего подходят для следующих областей терапии:

1) для лечения дерматологических нарушений, связанных с ороговением, вызванным дифференциацией и пролиферацией, в частности для лечения обычных угрей, черных угрей, нейтрофильных лейкоцитов, розовых угрей, узелковых кистевидных угрей, шаровидных угрей, старческих угрей и вторичных угрей, таких как угри, появляющиеся под воздействием солнца, медицинских препаратов, и угрей, связанных с профессиональной деятельностью;

2) для лечения других типов ороговения, в частности, ихтиоза, состояний, подобных ихтиозу, болезни Дарье, кератодермии ладоней и стоп, лейкоплакий и подобных нарушений, кожного лишая или лишая слизистой оболочки (щек);

3) для лечения других дерматологических нарушений, связанных с кератинизацией с воспалительным и/или воспалительно-аллергическим компонентом и, в частности, всех форм псориаза - кожного, псориаза слизистой оболочки или ногтей, и даже псориазического ревматизма, или, альтернативно, атрофии кожи, такой как экзема или дыхательной атрофии, или, альтернативно, гипертрофии десны; соединения по изобретению можно также применять для лечения определенных воспалительных заболеваний, которые не связаны с ороговением;

4) для лечения всех кожных и эпидермальных пролифераций злокачественного и доброкачественного характера, независимо от того, имеют ли они вирусное или иное происхождение, таких как простые бородавки, плоские бородавки и бородавкоподобная эпидермодисплазия, можно использовать их для лечения орального или красного папилломатоза и пролифераций, вызываемых

ультрафиолетовым излучением, в частности в случае базалиом и эпителиом клеток позвоночника,

5) для лечения других дерматологических нарушений, таких как буллез и коллагеноз,

6) для лечения определенных офтальмологических нарушений, в частности, заболеваний роговицы;

7) для восстановления или борьбы со старением кожи, которое вызвано воздействием света или возрастными процессами, или для ослабления старческого кератоза и пигментаций, или любых патологий, связанных с возрастным или актиническим старением;

8) для предотвращения или лечения стигм эпидермальной и/или кожной атрофии, вызванных местным или системным применением кортикостероидов, или любой другой формы кожной атрофии;

9) для предотвращения или лечения нарушений рубцевания и для предотвращения или лечения растяжек;

10) для борьбы с гиперсебореей угрей или простой себореей;

11) для лечения или для предотвращения раковых или предраковых состояний;

12) для лечения воспалений, таких как артрит;

13) для лечения любых общих или кожных заболеваний вирусного происхождения;

14) для предотвращения или лечения алопеции;

15) для лечения дерматологических или общих заболеваний, имеющих иммунологический компонент;

16) для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как атеросклероз.

Для вышеуказанных терапевтических целей соединения по изобретению желательно применять в сочетании с другими соединениями, активностью ретиноидного типа, с витаминами D или их производными, с кортикостероидами, с агентами, для разрушения свободных радикалов, с альфа-гидрокси- или альфа-кетокислотами или их производными, или, альтернативно, с блокаторами ионных каналов. Выражение "витамины D и их производные" охватывает, например, производные витаминов D₂ или D₃ и, в частности, 1,25-дигидроксивитамин D₃. Выражение "агенты, для разрушения свободных радикалов" включает в себя, например, альфа-токоферол, пероксид-дисмутаза или SOD, убихинол или определенные металл-хелатные агенты. Выражение "альфа-гидрокси или альфа-кетокислоты или их производные" означает, например, молочную, яблочную, лимонную, гликолевую, миндальную, винную, глицериновую или аскорбиновую кислоты или их соли, амиды или сложные эфиры. И, наконец, термин "блокаторы ионных каналов" означает, например, Minoxidil (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-окси д) и его производные.

Объектом настоящего изобретения являются также фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I), приведенной выше, один из оптических или геометрических изомеров этого соединения или одну из его солей.

Фармацевтические композиции

предназначены, в частности, для лечения вышеуказанных заболеваний и отличаются тем, что они содержат фармацевтически приемлемый носитель, который совместим с выбранным способом введения, по меньшей мере одно соединение формулы (I), один из оптических или геометрических изомеров этого соединения или одну из его солей.

Соединения по изобретению можно назначать для перорального, парентерального, местного или внутриглазного введения.

Для перорального введения композиции могут иметь форму таблеток, желатиновых капсул, таблеток в сахарной облатке, сиропов, суспензий, растворов, порошков, гранул, эмульсий, микрошариков или наносфер, или полимерных или липидных пузырьков, которые обеспечивает контролируемое высвобождение. Композиции для парентерального введения могут быть в форме растворов или суспензий для вливания или для инъекций.

Соединения по изобретению обычно назначают в суточных дозах от около 0,01 мг/кг до 100 мг/кг массы тела в 1-3 приема.

Фармацевтические композиции, основанные на соединениях по изобретению и предназначенные для местного применения, предназначены, в частности, для лечения кожи и слизистой оболочки и могут иметь форму мазей, кремов, молочка, бальзамов, порошков, пропитанных прокладок, растворов, гелей, аэрозолей, лосьонов или суспензий. Они также могут быть в форме микрошариков или наносфер, или полимерных или липидных пузырьков, или полимерных накладок или гидрогелей, которые обеспечивают контролируемое высвобождение активного компонента. Более того, эти композиции для местного применения могут быть либо в безводной форме, либо в водной форме, в зависимости от клинических показаний.

Для внутриглазного назначения такие композиции могут иметь форму глазных капель.

Указанные композиции для местного или внутриглазного применения содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I), приведенной выше, или один из оптических или геометрических изомеров этого соединения или, альтернативно, одну из его солей, в концентрации, предпочтительно от 0,001 до 5 мас.% от суммарной массы композиции.

Соединения формулы (I) по изобретению также находят применение в области косметики, в частности для гигиены тела и волос, и особенно для лечения таких типов кожи, которые имеют тенденцию к угрям, для роста волос, для борьбы с выпадением волос, для борьбы с замасливанием волос и кожи, для предотвращения вредного действия солнца или для лечения физиологически сухой кожи, а также для предотвращения и/или борьбы со старением, вызванным облучением светом или возрастом.

В области косметики соединения по изобретению можно использовать (и предпочтительно использовать) в сочетании с другими соединениями, обладающими активностью ретиноидного типа, с витаминами группы D или их производными, с кортикостероидами, с агентами,

разрушающими свободные радикалы, с альфа-гидрокси или альфа-кетокислотами или их производными, или, альтернативно, с блокаторами ионных каналов; все эти соединения описаны выше.

Таким образом, настоящее изобретение включает в себя также косметическую композицию, которая отличается тем, что содержит на косметически приемлемом носителе по меньшей мере одно соединение формулы (I), приведенной выше, или один из оптических или геометрических изомеров этого соединения или одну из его солей, причем указанная косметическая композиция может быть, в частности, в форме крема, молочка, лосьона, геля, микрошариков или наносфер, или полимерных или липидных пузырьков, мыла или шампуня.

Концентрация соединения формулы (I) в косметической композиции по изобретению, желательно, составляет от 0,001 до 3 мас.% от суммарной массы композиции.

Фармацевтические и косметические композиции по изобретению могут содержать также инертные добавки или фармакодинамически или косметически активные добавки или сочетания таких добавок и, в частности: увлажнители; депигментирующие агенты, такие как гидрохинон, азелайновая кислота, кофеиновая кислота или койевая кислота; смягчительные средства, увлажняющие агенты, такие как глицерин, PEG-400, тиаморфолин и их производные, или мочевины; агенты, обладающие действием против угрей или себореи, такие как S-карбоксиметилцистеин, S-бензилцистеамин, их соли или производные, или бензоилпероксид; антибиотики, такие как эритромицин и их сложные эфиры, неомицин, клиндамицин, и их сложные эфиры, и тетрациклины; противогрибковые агенты, такие как кетоконазол или 4,5-полиметилден-3-изотиазолидоны; агенты, способствующие повторному вырастанию волос, такие как Minoxidil (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и их производные, Diazoxide (7-хлоро-3-метил-1,2,4-бензотиадиазин 1,1-диоксид) и Phenytoin (5,4-дифенил-имидазолидин-2,4-дион); нестероидные противовоспалительные агенты; каротиноиды и, в частности, бета-каротин; противопсориазные агенты, такие как антралин и их производные и, наконец, эйкоза-5,8,11,14-тетраиноевая кислота и эйкоза-5,8,11-трииноевая кислота, сложные эфиры и амиды этих соединений.

Композиции по изобретению могут также содержать ароматизаторы, консерванты, такие как сложные эфиры пара-оксибензойной кислоты, стабилизаторы, регуляторы влажности, регуляторы pH, модификаторы осмотического давления, эмульгаторы, агенты, защищающие от УФ-А и УФ-В, и антиокислители, такие как альфа-токоферол, бутилированный гидроксианизол или бутилированный гидрокситолуол.

Несколько примеров получения активных соединений формулы (I) по изобретению, а также различных косметических и фармацевтических композиций, основанных на таких соединениях, приведены далее для иллюстрации изобретения и не носят

ограничительного характера.

ПРИМЕРЫ

Пример 1.

Метил

- 5 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)-бензоат
- (a) Метил 4-триметилсилилэтинилбензоат
21,5 г (0,1 моль) метил 4-бромобензоата, 300 мл триэтиламина и смесь из 200 мг ацетата палладия и 400 мг трифенилфосфина помещают в трехгорлую колбу. Затем добавляют 20 г (0,204 моль) триметилсилацетилена, после чего смесь нагревают постепенно до 90°C в течение 1 часа и оставляют при этой температуре на 5 часов. Затем реакционную среду охлаждают, соль отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток растворяют в 200 мл соляной кислоты (5%) и 400 мл этилового эфира. Этиловую фазу отделяют после того, как прошло осаждение, промывают водой, высушивают над сульфатом магния и выпаривают. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на колонне силикагеля, элюируя дихлорметаном. После выпаривания растворителей собирают 23 г (100%) искомого производного в форме бесцветного масла.
- 10 (b) Метил 4-этинилбензоат.
38,33 г (226 ммоль) продукта, полученного выше, в 300 мл метанола вводят в трехгорлую колбу. Затем добавляют 125 г карбоната калия и среду перемешивают в течение 48 часов при комнатной температуре. Растворитель выпаривают и полученный остаток очищают при помощи хроматографии на колонне с силикагелем, элюируя дихлорметаном. После выпаривания растворителей остаток растворяют в гептане и, после фильтрации, собирают 32 г (100%) искомого производного в форме соломенно-желтого твердого вещества.
- 15 (c) Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензоат
2,5 М раствор бутиллития в гексане (20 ммоль, 8,1 мл) добавляли в раствор метил 4-этинилбензоата (3 г, 18,7 ммоль) в ТГФ (300 мл) при -78°C. Температуру поддерживали в течение 45 минут и затем поднимали до -40°C. Раствор 5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8, -тетраметил-2-нафталиндиисульфида (J. Med. Chem. 1995, 38, 3171) (16,5 г, 37,4 ммоль) в ТГФ (60 мл) затем добавляли при указанной температуре. После этого реакционную среду перемешивали в течение 1 часа при 0°C, затем ее выливали в смесь этилового эфира и насыщенного раствора хлорида аммония. Органическую фазу дважды промывали водой, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали в роторном испарителе под вакуумом при 40 °C. После хроматографии на колонне силикагеля при использовании смеси гептана/метилхлорида (60/40) и после выпаривания получали 1,9 г белого твердого вещества (27%).
- 20 ¹H (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.69 (4H, s), 3.92 (3H, s), 7.25 - 7.31 (2H Ar, m), 7.42 (1H Ar, d, J=2Hz), 7.50 (1H, Ar, d, J=7.5Hz), 8.00 (1H, Ar, d, J=7.5Hz).
- 25 ¹³C (CDCl₃): 32.25 (CH₃), 34.60 (C), 35.02 (C), 35.36 (CH₂), 52.68 (OCH₃), 81.26
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

(C), 96.96 (C), 124.82 (CH Ar), 125.56 (CH Ar), 128.29 (C Ar), 128.37 (CH Ar), 128.85 (C Ar), 129.88 (C Ar), 130.04 (2 CH Ar), 131.29 (2 CH Ar), 144.66 (C, Ar), 146.88 (C Ar), 166.95 (COO).

Пример 2.

4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензойная кислота

Раствор метил

4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензоата (590 мг, 1,6 ммоль) и гидроксида лития (383 мг, 9,3 ммоль) в ТГФ перегоняли в течение 24 часов. Реакционную смесь выливали в смесь Et₂O, подкисляли до pH 1 при помощи концентрированного раствора хлористоводородной кислоты и экстрагируют этиловым эфиром. После отделения осадка, органическую фазу промывают водой дважды, сушат над сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40°C. Полученный твердый остаток выкристаллизовывали гептаном 440 мг (77%) с получением белого (бесцветного) твердого вещества, с точкой плавления =193,5°C.

ЯМР (ядерный магнитный резонанс) δ м.д.:

¹H (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.69 (4H, s), 7.29 - 7.32 (2H Ar, m), 7.42 (1H Ar, d, J=2Hz), 7.53 (1H Ar, d, J=8,5Hz), 8.08 (1H Ar, d, J= 8.5Hz).

¹³C (CDCl₃): 31.44 (CH₃), 33.80 (C), 34.22 (C), 34.54 (CH₂), 81.30 (C), 100.01 (C), 124.06 (CH Ar), 124.81 (CH Ar), 127.59 (CH Ar), 127.94 (C Ar), 128.46 (C Ar), 129.87 (2 CH Ar), 130.49 (2 CH Ar), 143.93 (C Ar), 146.12 (CAr), 171.06 (COO).

Пример 3.

Метил 4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензоат

Раствор мета-надбензойной кислоты (700 мл) в CHCl₃ (12 мл) прибавляют по каплям при 0°C к раствору продукта, полученного в примере 1 (500 мг, 1,3 ммоль) в 6 мл CHCl₃. После перемешивания в течение 1 ч, смесь концентрируют в роторном испарителе под вакуумом. После хроматографии на силикагелевой колонне при использовании смеси гептана/метилхлорида (30/70) получают 280 мг белого (бесцветного) твердого продукта (52%).

¹H (CDCl₃): 1.32 (6H, s), 1.34 (6H, s), 1.73 (4H, s), 3.93 (3H, s), 7.51 (2H Ar, d, J=8.3Hz), 7.60 (2H Ar, d, J=8.5Hz), 7.78 (1H Ar, dd, J1=8.5Hz, J2=2Hz), 7.98-8.05 (3H Ar, m).

¹³C (CDCl₃): 31.63 (CH₃), 31.73 (CH₃), 34.58 (CH₂), 34.64 (CH₂), 34.85 (C), 34.98 (C), 52.52 (CH₃), 87.77 (C), 90.99 (C), 122.61 (C Ar), 124.35 (CH Ar), 125.99 (CH Ar), 128.04 (CH Ar), 129.68 (CH Ar), 132.44 (C Ar), 132.69 (CH Ar), 138.37 (C Ar), 152.50 (CAr), 165.83 (COO).

Пример 4

Метил 4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил) бензоат

(а)

5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8,-тетраметил-2-нафталиндиселенид

1,7 М раствор трет-бутиллития в пентане (37,4 ммоль, 22 мл) добавляют в раствор

2-бromo-5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8,

-тетраметил-нафталина (4,22 г, 15,8 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C, добавку производят в течение 30 минут. Затем в два приема добавляют селен (1,33 г, 16,8 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в течение еще 30 мин. После этого добавляют 1Н раствор соляной кислоты (40 мл) и реакционную смесь обрабатывают этиловым эфиром. Органическую фазу дважды промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40°C. В полученное масло добавляют 10 мл этанола и 50 мг гидроксида натрия. Смесь энергично перемешивают в роторном испарителе под вакуумом при 40 °C. Полученное твердое вещество фильтруют через силикагель (элюируя гептаном), а затем кристаллизуют из смеси этанол/эфир. После фильтрации получают 2,9 г (69%) оранжевого твердого вещества.

¹H (CDCl₃): 1.21 (6H, s), 1.25 (6H, s), 1.65 (4H, s), 7.20 (1H Ar, d, J= 8.25 Hz), 7.38 (1H Ar, dd, J=1.9 Hz, J=8.25 Hz), 7.51 (1H Ar, d, J=1.9 Hz).

(в) Метил 4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил) бензоат

Бром (0,15 мл, 2,9 ммоль) добавляют в раствор 5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8,

-тетраметил-2-нафталиндиселенида (1,5 г; 2,8 ммоль) в ТГФ (3 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и затем удаляют растворитель. Добавляют иодид меди (2,15 г; 11,3 ммоль), метил 4-этинилбензоат (810 мг, 5 ммоль), полученный по примеру 1 (б) и ДМФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, затем обрабатывают этиловым эфиром и водным раствором аммиака. Органическую фазу дважды промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40°C. Остаток перекристаллизовывают из гептана и, после фильтрации, получают 1,8 г (75%) белого порошка, точка плавления =90-1 °C.

¹H (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.69 (4H, s), 3.92 (3H, s), 7.29 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.36 (1H Ar, dd, J=1.9 Hz, J=8.3 Hz), 7.48-7.53 (3HAr, m), 7.98 (2H Ar, d, J=8.5Hz).

Пример 5

4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота

Гидроксид лития (440 мг) добавляют в раствор метил

4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата (740 мг, 1,74 ммоль), полученного по примеру 4, в 15 мл ТГФ и 2 мл смеси вода/метанол (1/1). Реакционную смесь перегоняют в течение 8 часов. Затем ее выливают в смеси этилового эфира и воды, подкисляют до pH 1 при помощи концентрированного раствора соляной кислоты и экстрагируют этиловым эфиром. После разделения фаз отстаиванием органическую фазу дважды промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при

40 °С. Остаток перекристаллизовывают из гептана. После фильтрации получают 615 мг (86%) белого порошка, точка плавления =182 °С.

¹H (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.30 (6H, s), 1.69 (4H, s), 7.29 (1H Ar, d, J= 8.3 Hz), 7.36 (1H Ar, dd, J=1.9 Hz, J=8.3 Hz), 7.52-7.55 (3H Ar, m), 8.07 (2H Ar, d, J=8.5Hz).

Пример 6

Метил

2-гидрокси-4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил) бензоат

(а) Метил

4-триметилсиланилэтинил-2-гидроксibenзоат

Способом, описанным в примере 1 (а), используя в качестве исходного материала 4,00 г (14,4 ммоль) метил 4-иодо-2-гидроксibenзоата, получают 3,07 г (86%) искомого соединения в виде масла, окрашенного в оранжевый цвет.

¹H (CDCl₃): 0.06 (s, 9H), 3.75 (s, 3H), 6.76 (dd, 1H, J =8.2/1.5 Hz), 6.87 (d, 1H, J=1.4 Hz); 7.56 (d, 1H, J=8.2 Hz), 10.53 (s, 1H).

(в) Метил 4-этинил-2-гидроксibenзоат

3,07 г (12,4 ммоль) метил

4-триметилсиланилэтинил-2-гидроксibenзоат

а смешивают в 500 мл трехгорлой колбе с 50 мл ТГФ и по капле добавляют 13,7 мл раствора тетрабутиламмонийфторида (1 М/ТГФ). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре и затем выливают в воду и экстрагируют этиловым эфиром. После разделения фаз отстаиванием, органическую фазу высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют. Получают 2,48 г (100%) порошка бежевого цвета, точка плавления =62 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 3.21 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 6.98 (dd, 1H, J =8.2/1.5 Hz), 7.10 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.78 (d, 1H, J=8.2Hz), 10.76 (s, 1H).

(с) Метил 2-гидрокси

4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат

Способом, описанным в примере 4 (б), после реакции 1,5 г (2,8 ммоль) 5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8,-тетраметил-2-нафталиндиселенида в 2 мл ТГФ с бромом (0,15 мл, 2,9 моль), добавляют иодид меди (2,15 г; 11,3 ммоль) и метил 4-этинил-2-гидроксibenзоат (890 мг; 5 ммоль) в 10 мл ДМФ. После очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 10/гептан 90), получают 2,15 г (97%) искомого производного сложного эфира в виде желтого твердого вещества, точка плавления =70 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28(d,12H) 1.69(s,4H) 3.95(s,3H) 6.94(dd,1H) 7.04(d,1H) 7.26-7.37(m,2H) 7.51 (d, 1H) 7.77(d, 1H) 10,77(s,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 31.8; 4•CH₃/34.2 Cq/34,6; Cq/34.9 2•CH₂/52.4; CH₃/75.1; Cq/101.6; Cq/111.9; Cq/119.7; CH/121.9; CH/124.5; Cq/127.0; CH/127,8; CH/ 128.1; CH/129.9; CH/130,4 Cq/144.7; C/146.7; Cq/161.2 Cq/170.1 Cq.

Пример 7.

2-гидрокси-4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил) бензойная кислота

Раствор 2-гидрокси-4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсела

нилэтинил) бензоата (1,2 г, 2,72 ммоль), полученного в примере 6 (с), и гидроксида натрия (1,5 г, 37,5 ммоль) в 20 мл ТГФ перегоняют в течение 24 часов. Затем реакционную смесь выливают в смесь этилацетата и воды, подкисляют до pH 1 концентрированным раствором соляной кислоты и экстрагируют один раз этилацетатом. После разделения фаз отстаиванием, органическую фазу дважды промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40 °С. Получают 1 г (86%) белого твердого вещества, точка плавления =170 °С.

¹H ЯМР (DMSO): 1.28(m, 12H); 1.68(s,4H); 6.95 (d, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.25-7.37 (m, 2H); 7.51 (s,1H); 7.83(d, 1H).

¹³C ЯМР (DMSO): 31.8; 4•CH₃/34.2; Cq/34.6; Cq/34.9; 2•CH₂/76.0; Cq/101.5; Cq/119.7; CH/122.1; CH/124.4 Cq/127.1; Cq/127.9; CH/128.2; CH/130.9; CH/131.4; Cq/144.7; Cq/146.7; Cq/161.6; Cq/174.2; Cq.

Пример 8.

6-(4-метоксиметоксифенилэтинил-селанил)-1,1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин.

(а) 1-иодо-4-метоксиметоксibenзол

5 г (22,7 ммоль) 4-иодифенола добавляют в суспензию 75% гидрида натрия (872 мг; 27,25 ммоль) в 20 мл диметилформамида. Смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре и затем добавляют 2,59 мл (34,1 ммоль) метоксиметилхлорида. Раствор перемешивают в течение 2 часов и затем среду выливают в смесь этилацетата и воды. После разделения фаз отстаиванием, органическую фазу дважды промывают водой, высушивают безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40 °С. Получают 5,74 г (96%) бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 3.45(s,3H); 5.13(s,2H); 6.80(d, 2H); 7.55(d,2H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 56.0 CH₃/84.3; Cq/94.3; CH₂/118.4; 2•CH/138.2; 2•CH/ 157.0 Cq.

(в)

1-триметилсиланилэтинил-4-метоксиметоксibenзол

5,74 г (21,7 ммоль) 1-иодо-4-метоксиметоксibenзола, 100 мл триэтиламина и смесь 1,53 г (2,18 ммоль) дихлор-бис(трифенилфосфин)палладия и 831 мг (4,37 ммоль) иодида меди помещали в трехгорлую колбу. Затем добавили 6,14 мл (43,5 ммоль) триметилсилилацетилена и смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Затем смесь выливают в смесь воды и этилацетата. Органическую фазу дважды промывают водой и, после разделения фаз отстаиванием, органическую высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют.

(с) 1-этинил-4-метоксиметоксibenзол

Способом, аналогичным способу по примеру 1(б) путем взаимодействия продукта, полученного по примеру 8(б) с 50 мл метанола и карбонатом калия в течение 15 часов при комнатной температуре, а также после очистки на колонне силикагелем (дихлорметан 20/гептан 80) получают 840 мг (24%) искомого соединения в виде желтого

масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): 3.00(s,1H); 3.46(s,3H); 5.17(s,2H); 6.97(d, 2H); 7.42(d, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): 56.1; $\text{CH}_3/76.1$; Cq/83.5; $\text{CH}/94.2$; $\text{CH}_2/115.4$; Cq/116.1; $\text{CH}/133.6$; $\text{CH}/157.6$; Cq.

(d)

6-(4-Метоксиметоксифенилэтинилселанил)-1, 1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин.

Способом, аналогичным способу по примеру 4(б), осуществляют последующую реакцию 1,3 г (2,44 ммоль) 5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметил-2-нафталиндиселенида в 2 мл ТГФ с бромом (0,13 мл, 2,5 ммоль), добавляют иодид меди (1,86 г; 9,8 ммоль) и 1-этинил-4-метоксиметоксифенилбензол (713 мг; 4,4 ммоль) в 10 мл ДМФ. После очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 20/гептан 80) получают 1,7 г (90%) искомого производного в виде желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1.27(m, 12H); 1.67(s, 4H); 3.47(s, 3H); 5.18(s,2H); 6.98(dd,2H); 7.01-7.51 (m, 5H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3): 31.8; $4\bullet\text{CH}_3/34.1$; Cq/34.5; Cq 34.9; $2\bullet\text{CH}_2/56.1$; $\text{CH}_3/68.3$; Cq/77.5; Cq/102.0; Cq/116.1; $2\bullet\text{CH}/116.7$; Cq/125.3; Cq/133.3; $2\bullet\text{CH}/144.2$; Cq/146.5; Cq/157.4; Cq.

Пример 9,

6-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил) никотиновая кислота, (а)

Этил-6-триметилсилилэтинил-3-пиридинкарбоксилат

Способом, аналогичным способу по примеру 1(а), используя в качестве исходного материала 4 г (14,4 ммоль) метил-6-иодо-3-пиридинкарбоксилат, получали 3,29 г (92%) искомого соединения в виде окрашенного в бежевый цвет порошка, точка плавления =55°C.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.10 (s, 9H), 1.22 (t, 2H, J=7.1 Hz), 4.23 (q, 3H, J= 7,1 Hz), 7.33 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.06 (dd, 1H, J =8.1/2.1 Hz), 8.97 (d, 1H, J=2.1 Hz).

(в) Этил-6-этинилникотинат

Способом, аналогичным способу по примеру 6(б), используя в качестве исходного материала 3,29 г (13,3 ммоль) этил-6-триметилсилилэтинилникотината, получали 1,00 г (43%) искомого соединения в виде хлопьев бежевого цвета, темп. плавления =35°C.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1.42 (t, 3H, J =7.1 Hz), 3.33 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56 (d, 1H, J =8.1 Hz), 8.28 (dd, 1H, J =8.1/2.1 Hz), 9.18 (d, 1H, J = 2.0 Hz).(с) Этил

6-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8,-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинат

Способом, аналогичным способу по примеру 4(б), осуществляют последующую реакцию 1,84 г (3,4 ммоль) 5,6,7,8,-тетрагидро-5,5,8,8,-тетраметил-2-нафталиндиселенида в 2 мл ТГФ с бромом (0,18 мл, 3,49 ммоль), добавляют иодид меди (2,64 г; 13,9 ммоль) и этил-6-этинилникотинат (1 г; 5,7 ммоль) в 10 мл ДМФ. Получают 1,95 г (78%) искомого соединения в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1.28-1.30(m,12H);

1.40(t,3H); 1.69(s,4H); 4.41(q,2H); 7.12-7.59(m,4H); 8.24(dd,1H); 9.16(d, 1H).

(d)

6-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновая кислота

5 Способом, аналогичным способу по примеру 7, реакцией 600 мг (1,36 ммоль) этил 6-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотината в 30 мл ТГФ и 1 г гидроксида натрия, а также после растирания в порошок из гептана получают 200 мг (36%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества, точка плавления =128°C.

^1H ЯМР (CDCl_3): 1.27-1.30(m,12H); 1.68(s, 4H); 7.26-7.52(m,5H); 8.32 (d, 1H); 9.26(s,1H).

15

^{13}C ЯМР (CDCl_3): 31.8; $4\bullet\text{CH}_3/34.2$; Cq/34.6; Cq/ 34.8; $\text{CH}_2/34.9$; $\text{CH}_2/78.6$; Cq/101.4; Cq/ 123.6; Cq/ 123.8; Cq/ 125.8; $\text{CH}/127.8$; $\text{CH}/128.4$; $\text{CH}/128.5$; 137.9; $\text{CH}/145.1$; Cq/ 146.8; Cq/ 147.0; Cq/ 151.5; $\text{CH}/169.0$ Cq.

20

Пример 9

N-(4-Гидроксифенил)-4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензамид

25

Раствор 250 мг (0,63 ммоль) 4-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты, полученной в примере 5, 169 мг (1,25 ммоль) 1-гидроксифенилтриазола, 240 мг (1,25 ммоль) 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (ЭДК) и 82 мг (0,75 ммоль) 4-аминофенола в 20 мл ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем добавили воду и этилацетат. После перемешивания и разделения фаз осаджением водную фазу экстрагируют этилацетатом. Органические фазы затем соединяют и промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в ротационном испарителе под вакуумом при 40°C. Полученный продукт очищают на колонне с силикагелем (этилацетат 20/ гептан 80). Получают 200 мг (65%) искомого соединения в виде белого твердого вещества, точка плавления =202°C.

30

35

40

45

^1H ЯМР (DMCO): 1.23 (s, 6H); 1.25 (s, 6H); 1.64 (s, 4H); 6.72-6.76 (d, 2H); 7.39 (с, 1H); 7.51-7.55 (d, 2H); 7.59-7.61 (d, 2H); 7.64-7.67 (d, 2H); 7.95-7.98 (d, 2H); 9.28 (s, 1H); 10.10 (s, 1H).

Пример 11

Метил 5-(5,5,8,8,-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-2-пиридинкарбоксилат

50

55

Способом, аналогичным способу по примеру 1(а), используя в качестве исходного материала 7 г (26.6 ммоль) метил 5-иодо-2-пиридинкарбоксилата, получают 4.25 г (68%) искомого соединения в виде порошка оранжевого цвета, точка плавления =45°C.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0.28 (s, 9H), 4.01 (s, 3H), 7.87 (dd, 1H, J =8.1/2.0 Hz), 8.08 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.77 (d, 1H, J=1.3 Hz).

60

(в) Метил-5-этинил-1-пиридинкарбоксилат

Способом, аналогичным способу по примеру 6 (б), используя в качестве исходного материала 2.25 г (9.6 ммоль) метил 5-триметилсилилэтинил-2-пиридинкарбоксилата, получали 380 мг (24%) искомого соединения в виде желтого

порошка. Точка плавления =40-5 °С,

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,40 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.93 (dd, 1H, J=8.1/2.0 Hz), 8.12 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.83 (d, 1H, J=1.9 Hz).

(с) Метил 5-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-2-пиридинкарбоксилат

Способом, аналогичным способу по примеру 4(б), после реакции 918 мг (1.73 ммоль)

5,6,7,8-тетрагидро-5,5,8,8-тетраметилнафталин-2-диселенида в

2 мл ТГФ, с бромом (0.092 мл, 1.78 ммоль), добавляли иодид меди (1.62 г; 8.5 ммоль) и метил 5-этинил-2-пиридинкарбоксилат (500 мг; 3.1 ммоль) в 10 мл ДМФ. После растирания в порошок из гептана получают 420 мг (32%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества. Точка плавления =75 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28-1.29 (d, 12H); 1.69 (s, 4H); 4.02 (s, 3H); 7.27-7.37 (m, 2H); 7.54 (d, 1H); 7.84(dd, 1H); 8.11 (d, 1H); 8.77(s, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 31.7; 4•CH₃/ 34.2; Cq/ 34.6; Cq/ 34.8; 2•CH₂/ 53.0; CH₃/ 79.2; Cq/ 98.3; Cq/ 123.9; 2•Cq/ 124.5; CH/ 127.4; CH/ 128.2; CH/ 128.3; CH/ 138.7; CH/ 145.1; CH/ 145.8; Cq/ 146.9; Cq/ 151.6; CH/ 165.2; Cq.

Пример 12

2-(4-Хлорфенилселанилэтинил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин

Способом, аналогичным способу по примеру 4(б), после реакции 2 г (5.25 ммоль) бис (4-хлорфенил) диселенида в 5 мл ТГФ с бромом (0.266 мл, 5.15 ммоль), добавляют иодид меди (4.11 г; 21.6 ммоль) и 6-этинил-1,1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (2.18 г; 10 ммоль) (как описано в патентной заявке EP 0,661,258 A1) в 20 мл ДМФ, и, после очистки на колонне силикагелем (гиптан), получают 1.85 г (45%) искомого соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28(s, 12H); 1.68(s, 4H); 7.26-7.30(m, 4H); 7.46-7.52(m, 3H).

Пример 13

Метил

4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат

(а)

5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафталиндиселенид

Способом, аналогичным способу по примеру 4(а), путем реакции 4.4 г (15.8 ммоль)

2-бromo-(5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметилнафталина) с 22 мл третбутиллития и селеном (1.33 г, 16.8 ммоль) в 100 мл ТГФ, получают 3.26 г (74%) искомого производного селена в виде желтого твердого вещества (точка плавления =126 °С).

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.14 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.61 (4H, s), 2.35 (3H, s), 7.05 (1H Ar, s), 7.55 (1HAr, s).

(в) Метил

4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат

Способом, аналогичным способу по примеру 4(б) после реакции 1.5 г (2.75 ммоль)

5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафталиндиселенида в 5 мл ТГФ с бромом (0.15

мл, 2.9 ммоль), добавляют иодид меди (2.1 г; 11.05 ммоль) и 4-этинилбензоат (790 мг, 4.94 ммоль) в 20 мл ДМФ, и после растирания в порошок из гептана получают 1.57 г (70%) искомого соединения в виде твердого вещества белого цвета. Точка плавления =104 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.27-1.29 (m, 12H); 1.68(s, 4H); 2.36 (s, 3H); 3.91 (s, 3H); 7.12(s, 1H); 7.50(d, 2H); 7.73 (s, 1H); 8.00 (d, 2H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 21.4 CH₃/ 32.3; 2•CH₃/ 32.4; 2•CH₃/ 34.5; Cq/ 34.8; Cq/ 35.5; 2•CH₂/ 52.7; CH₃/75.0; Cq/ 102.2; Cq/ 125.9; Cq/ 128.5; Cq/ 129.1; 2•CH/ 129.8; Cq/ 130.1; 2•CH/ 131.5; 2•CH/ 134.9; Cq/ 144.7; Cq/ 145.3; Cq/167.0; Cq.

Пример 14

4-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота

Способом, аналогичным способу по примеру 7, путем реакции 1.35 г (3.07 ммоль) метил

4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата в 20 мл ТГФ и 3 г гидроксида натрия, и после растирания в порошок из гептана получают 1,05 г (80%) искомого соединения в виде белого твердого вещества, точка плавления =240 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.27-1.30(m, 12H); 1.68(s, 4H); 2.35 (s, 3H); 7.13 (s, 1H); 7.50 (d, 2H); 7.71(s, 1H); 8.00(d, 2H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 20.5; CH₃/ 31.5; 4•CH₃/ 33.6; Cq/ 33.9; Cq/ 34.6; 2•CH₂/ 73.6; Cq/ 101.6; Cq/ 125.0; Cq/ 127.1; Cq/ 127.9; CH/ 128.3; CH/ 129.4; 2•CH/ 130.5; 2•CH/ 133.8; Cq/ 143.9; 2•Cq/ 144.5; Cq/167.5; Cq.

Пример 15

Метил

2-гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат

Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), после реакции 1 г (1.78 ммоль)

5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафталиндиселанида в 5 мл ТГФ с бромом (0.092 мл, 1.78 ммоль), добавляют иодид меди (1.36 г; 7.15 ммоль) и метил 4-этинил-2-гидроксibenзоат (566 мг; 3.2 ммоль), полученный по Примеру 6 (б), в 10 мл 20 ДМФ, и после растирания в порошок из гептана, получают 715 мг (49%) искомого соединения в виде коричневого твердого вещества, точка плавления =102 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.20(s, 6H); 1.23(s, 6H); 1.60(s, 4H); 2.28(s, 3H); 3.87(s, 3H); 6.87(dd, 1H); 6.97(d, 1H); 7.04(s, 1H); 7.64(s, 1H); 7.71 (d, 1H); 10.70(s, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 20.7; CH₃/ 31.7; 4•CH₃/ 33.8; Cq/ 34.1; Cq/ 34.8; 2•CH₂/ 74.9; Cq/ 101.4; Cq/ 111.7; Cq/ 119.4; Cq/ 121.6; CH/ 125.1; Cq/128.4; 2•CH/ 129.7; CH/ 130.3; Cq/ 134.2; Cq/144.1; Cq/ 144.7; Cq/ 161.1; Cq/ 169.9; Cq.

Пример 16

2-Гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-нафтилселанилэтинил)бензойная кислота

Способом, аналогичным способу по примеру 7, путем реакции 500 мг (1,1 ммоль) метил

2-гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата в

20 мл ТГФ с 500 мг гидроксида натрия, получают 464 мг (99%) искомого соединения в виде коричневого твердого вещества, точка плавления =248°C.

¹H ЯМР (CDCl₃ +DMCO): 0.89 (s,6H); 0.92 (s,6H); 1.30(s,4H); 1.96(s,3H); 6.55 (dd,1H); 6.60(s,1H); 7.31(s,1H); 7.43(d,1H); 10.96 (sb,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃ +DMCO): 20.6; CH₃/ 31.6; 4•CH₃/ 34.0; Cq/ 34.6; Cq/ 34.7; 2•CH₂/74.1; Cq/ 101.6; Cq/ 112.5; Cq/ 118.9; CH/ 121.3; CH/ 125.0; Cq/ 128.0; CH/ 128.3; CH/ 129.6; Cq/ 130.4; CH/ 133.9; Cq/ 144.0; Cq/ 144.0; Cq/ 144.5; Cq/161.4; Cq/171.9; Cq.

Пример 17

Этил 6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-никотинат. Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), после реакции 1 г (1.78 ммоль)

5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафтилселанилэтинил в 5 мл ТГФ с бромом (0.092 мл, 1.78 ммоль), добавляют иодид меди (1.36 г; 7.15 ммоль) и этил 6-этинилникотинат (463 мг; 2.64 ммоль) в 10 мл ДМФ, и получают 1.06 г (88%) искомого соединения в виде коричневого твердого вещества, точка плавления =95°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.20(s,6H); 1.24(s,6H); 1.34(t,3H); 1.61(s,3H); 4.33(q, 2H); 7.07(s,1H); 7.38(d,1H); 7.67(s,1H); 8.17(dd,1H); 9.08(d,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 13.9; CH₃/ 20.9; CH₃/ 31.5; 4•CH₃/ 33.7; Cq/ 34.0; Cq/ 34.6; 2•CH₂/ 61.2; CH₂/ 77.2; Cq/ 101.2; Cq/ 124.2; Cq/ 124.3; Cq/ 125.2; Cq/ 128.4; CH/ 129.4; CH/ 134.8; Cq/ 136.8; Cq/ 144.0; Cq/ 145.1; Cq/ 146.3; Cq/150.8; Cq/164.5; Cq.

Пример 18

6-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновая кислота

Способом, аналогичным способу по примеру 7, путем взаимодействия 800 мг (1.73 ммоль) этил 6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотината в 20 мл ТГФ с 800 мг гидроксида натрия и после очистки на колонне силикагеля (этилацетат), получают 135 мг (19%) искомого соединения в виде желтого твердого вещества, темп. плавления =185°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.27(s, 6H); 1.31 (s, 6H); 1.68(s,4H); 2.40(s,3H); 7.15(s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.49 (d, 1H); 7.74 (s, 1H); 8.32 (d, 1H); 9.25 (s, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 21.7; CH₃/32.2; Cq/34.7; Cq/35.3; 2•CH₂/78.9; Cq/ 101.7; Cq/ 124.0; Cq/ 124.9; Cq/ 126.1; CH/ 129.1; CH/ 130.2; CH/ 135.6; Cq/ 1382; CH/ 144.8; Cq/ 145.9; Cq/ 147.6; Cq/152.0; CH/169.5; Cq.

Пример 19

N-(4-Гидроксифенил)-6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинамид

Способом, аналогичным способу по примеру 10, путем взаимодействия 300 мг (0.72 ммоль)

6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновой кислоты с 194 мг (1.45 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола,

300 мг (1.45 ммоль) 1,3-дициклогексил-карбодиимида и 95 мг (0.87 ммоль) 4-аминофенола в 20 мл ТГФ, и после очистки на колонне силикагеля (этилацетат 20/гептан 80), получают 20 мг (6%) желтого твердого вещества, темп. плавления =172°C.

¹H ЯМР (DMCO): 1.17-1.19(m, 12H); 1.56(s,4H); 2.27(s,3H); 6.68(d,2H); 7.21(s, 1H); 7.46(d,2H); 7.58 (d, 1H); 7.64 (s, 1H); 8.22 (dd, 1H); 8.99(s, 1H); 9.30(s, 1H); 10.2(s,1H).

¹³C ЯМР (DMCO): 31.6; 4•CH₃/ 33.5; CH₂/ 33.8; CH₂/ 34.0; Cq/ 34.5; Cq/47.6; CH₃/74.9; Cq/ 102.0; Cq/ 115.2; 2•CH/ 122.3; 2•CH/ 124.4; Cq/ 125.9; CH/ 128.7; CH/ 128.9; CH/ 130.4; Cq/ 134.8; Cq/ 136.1; CH/ 144.0; Cq/ 144.1; Cq/145.1; Cq/ 149.3; Cq/ 154.1; Cq/ 156.8; Cq.

Пример 20

N-бутил-6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)

никотинамид

Способом, аналогичным способу по примеру 10, реагируют 300 мг (0.72 ммоль) 6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновой кислоты с 194 мг (1.45 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола, 300 мг (1.45 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и 63.5 мг (0.87 ммоль) бутиламина в 20 мл ТГФ. После очистки на колонне с силикагелем (этилацетат 20/гептан 80), получают 60 мг (17%) желтого твердого вещества, точка плавления =172°C.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0.97(t,3H); 1.27-1.37(m,12H); 1.37-1.46(m,4H); 1.68(s, 4H); 2.39(s,3H); 3.47(q,2H); 6.13(m,1H); 7.14(s,1H); 7.46(d,1H); 7.74(s,1H); 8.07(dd,1H); 8.87(s, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 31.8; CH₃/ 20.2; CH₂/ 21.2; CH₃/ 31.7; 4•CH₃/ 34.0; Cq/ 34.3; Cq/ 35.0; 2•CH₂/ 40.0; CH₂/ 76.2; Cq/ 101.2; Cq/ 124.7; Cq/ 126.0; CH/ 128.7; CH/ 129.7; CH/ CH/ 35.1; Cq/ 135.3; CH/ 144.3; Cq/ 145.4; Cq/ 145.5; Cq/; Cq.

Пример 21

Морфолин-4-ил-[6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-3-пиридил]метанол

Способом, аналогичным способу по примеру 10, 300 мг (0.72 ммоль) 6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновой кислоты реагируют с 194 мг (1.45 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола, 300 мг (1.45 ммоль) 1,3-дициклогексилкарбодиимида и 75.7 мг (0.87 ммоль) морфолина в 20 мл ТГФ. После очистки на колонне с силикагелем (этилацетат 20/гептан 80), получают 60 мг (17%) бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.27-1.32(m, 12H); 1.68(s, 4H); 2.39(s,3H); 3.81(sbr, 8H); 7.13(s,1H); 7.45(d,1H); 7.71-7.75(m,2H); 8.61(d,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 21.2; CH₃/31.8; 4•CH₃/ 34.1; Cq/ 34.3; Cq/ 35.0; 2•CH₂/ 66.8; 4•CH₂/ 75.5; Cq/ 101.1; Cq/ 124.7; Cq/ 126.0; CH/ 128.7; CH/ 129.4; Cq/ 129.7; CH/ 135.1; Cq/ 135.5; CH/ 144.3; Cq/ 144.5; Cq/ 145.4; Cq/ 148.3; CH/ 167.4; Cq.

Пример 22

Метил

5-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)пиридин-2-карбоксилат

Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), после реакции 945 мг (1.68 ммоль) 5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,8,8-пентаметил-2-нафталиндиселенида в 5 мл ТГФ с бромом (0.092 мл, 1.78 ммоль), добавляют иодид меди (1.32 г, 6.95 ммоль) и метил 5-этинил-2-пиридинкарбоксилат (500 мг; 3.1 ммоль) в 10 мл ДМФ, и после растирания в порошок из гептана, получают 1 г (73%) искомого производного в виде твердого вещества, точка плавления =52 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.27-1.29(m, 12H); 1.68(s,4H); 2.37(s,3H); 4.02(s,3H); 7.14(s,1H); 7.71(s,1H); 7.85(dd, 1H); 8.02(s,1H); 8.11(d, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 20.7; CH₃/ 31.5; 2•CH₃/ 31.6; 2•CH₃/ 33.7; Cq/ 34.0; Cq/ 34.6; 2•CH₂/ 52.7; CH₂/ 78.9; Cq/ 98.1; Cq/ 123.7; Cq/ 124.2; CH/ 124.5; Cq/ 128.4; CH/ 128.5; CH/ 134.3; Cq/ 138.3; CH/ 144.0; Cq/ 144.9; Cq/ 145.5; Cq/ 151.2; CH/ 162.2; Cq.

Пример 23

5-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-2-пиридинкарбоновая кислота

Способом, аналогичным способу по примеру 7, путем реакции 800 мг (1.73 ммоль) метил

5-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-2-пиридинкарбоксилата в 20 мл ТГФ с 2 г гидроксида натрия, и после растирания в порошок из гептана, получают 580 мг (65%) искомого соединения в виде белого твердого вещества, точка плавления =164 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28(s,6H); 1.30(s,6H); 1.69(s,4H); 2.39(s,3H); 7.16(s,1H); 7.69(s,1H); 7.93(d,1H); 8.17(dbr,1H); 8.66(sbr,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 21.2; CH₃/ 31.8; 2•CH₃/ 3.9; 2•CH₃/ 34.1; Cq/ 34.3; Cq/ 34.9; 2•CH₂/ 124.6; Cq/ 128.8; CH/ 129.3; CH/ 134.9; Cq/ 139.8; CH/ 144.4; 2•Cq/ 145.5; 2•Cq.

Пример 24

[4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенил] метанол

Раствор 1М диизобутилалюминия в толуоле (4 мл, 4 ммоль) по капле добавляют при температуре 0 °С в раствор метил 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата, полученного по примеру 4 (750 мг, 1.8 ммоль), в толуоле (20 мл). Раствор перемешивают в течение 4 часов при 0 °С и затем обрабатывают раствором двойной виннокислой соли калий-натрий, фильтруют и растворяют в смеси этилового эфира и воды. Органическую фазу промывают водой, высушивают над сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40 °С. Получают 418 мг (60%) бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.26(s, 6H); 1.28(s, 6H); 1.76(s, 4H); 4.67(s, 2H); 7.24-7.37(m, 4H); 7.46(d, 2H, J =8.2 Hz); 7.52(d, 1H, J =1.9 Hz).

Пример 25

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфанил)бензоат

Способом, аналогичным способу по

примеру 1 (с), путем реакции 234 мг (1.1 ммоль)

6-этинил-1,1,4,4,-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина в 5 мл ТГФ, с 2,5 М бутиллития (0.4 мл, 1 ммоль) и 2,2'-дитиобис(метил бензоата) (267 мг; 0,8 ммоль), и после очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 30 /гептан 70), получают искомое производное в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28(6H, s), 1.29(6H, s), 1.69 (4H, s), 3.91 (3H, s), 7.30(2H Ar, s), 7.49-7.54(3H Ar, m), 8.0(2HAr, d, J=6.9Hz).

Пример 26

4-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенол

(а) 4-триметилсилилэтинилфенилацетат

Способом, аналогичным способу по примеру 1 (а), используя в качестве исходного материала 4.63 г (17.7 ммоль), 4-иодифенилацетата, получают 3.72 г (90%) искомого соединения в виде желтого порошка, точка плавления =45 °С.

¹H ЯМР (CDCl₃): 0.05(s; 9H); 2,10 (s, 3H); 6.84(dt,2H); 7.28(dt,2H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 0.00; 2•CH₃/ 21.2; CH₃/ 94.4; Cq/ 104.3; Cq/ 120.9; Cq/ 121.2; 2•CH/ 133.2; 2•CH/ 150.7; Cq/ 169.1; Cq.

(в)

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфанил)фенилацетат

Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), после реакции 1.39 г (2.4 ммоль)

5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталиндиселенида в ТГФ с бромом (0.22 мл, 4.3 ммоль), добавляли иодид меди (1.82 г, 9.6 ммоль) и сложный эфир 4-триметилсилил-этинилфенилацетата (1 г; 4.3 ммоль) в ДМФ при температуре 80 °С, добавку производили в течение 15 часов, и после очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 20 /гептан 80), получают 220 мг (16%) искомого соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.19(d,12H) 1.59(s,4H); 2.22(s,3H); 2.26(s,3H); 6.97-7.02(m,3H); 7.39-7.42(dd,2H); 7.65(s,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 19.2; CH₃/ 19.5; CH₃/ 30.3; 4•CH₃/ 32.4; Cq/ 32.7; Cq/ 33.4; CH₂/ 33.5; CH₂/ 68.7; Cq/ 99.9; Cq/ 119.5; Cq/ 120.1; 2•CH/ 124.2; Cq/ 126.7; CH/ 126.9; CH/131.0; 2•CH/ 133.0; Cq/ 142.5; Cq/ 143.5; Cq/ 138.0; Cq/ 167.5; Cq.

(с)

4-(3,5,5,8,8-Пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенол

Смесь

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенилацетата (500 мг, 1.1 ммоль) и карбоната калия (160 мг, 1.1 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре, а затем обрабатывают этилацетатом и водой.

Органическую фазу дважды промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при температуре 40 °С. Продукт очищают на колонне силикагеля (этилацетат 20 /гептан 80). Получают 300 мг (66%) прозрачного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.25-11.27 (m, 12H); 1.66 (s, 4H); 2.35(s,3H); 6.77 (d, 2H); 7.09(s,1H); 7.38(dd,2H); 7.73(s,1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃): 20.3; CH₃/ 31.4; 4•CH₃/ 33.6; 2•Cq/ 34.6; 2•CH₂/ 67.2; Cq/103.7; Cq/ 115.3; Cq/ 115.6; 2•CH/ 127.7; Cq/ 128.5; 2•CH/ 133.0; 2•CH/ 133.6; Cq/ 143.6; Cq/ 143.9; Cq/ 156.0; Cq.

Пример 27

Этил

4-(4-гидрокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат

Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), реагируют 1 г (1.5 ммоль) 4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталиндиселенида в ТГФ с бромом (0.092 мл, 1.78 ммоль), добавляют иодид меди и этил 4-триметилсилилэтинилбензоат (644 мг; 2.8 ммоль) в ДМФ при температуре 80°C; добавку производят в течение 15 часов. После очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 20 /гептан 80), получают 220 мг (16%) искомого соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.29(s, 6H); 1.37-1.43(m,9H); 1.65(q,4H); 4.39(q,2H); 5.72(s,1H); 7.26(s,1H); 7.43(s,1H); 7.55(d,2H); 8.03(d,2H).

Пример 28

Этил

4-(4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоат

Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), реагируют 1 г (1.5 ммоль) 4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафталиндиселенида в ТГФ с бромом (0.092 мл, 1.78 ммоль), добавляют иодид меди и этил 4-триметилсилилэтинилбензоат (644 мг; 2.8 ммоль) в ДМФ; добавку производят при 80°C в течение 15 часов. После очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 20 /гептан 80) получают 420 мг (31%) искомого соединения в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.17(q,6H); 1.31 (m, 9H); 1.49-1.57(m,4H); 3.38(s,3H); 4.25(q,2H); 5.10(s,2H); 7.08(d,1H); 7.14(d,1H); 7.41(d,2H); 7.88(d,2H).

Пример 29

4-(4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанил-этинил)бензойная кислота

Способом, аналогичным способу по примеру 7, осуществляют реакцию 300 мг сложного эфира

4-(4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата в 30 мл ТГФ, реагирует с 500 мг гидроксидом натрия, и после растирания в порошок из гептана, получают искомое соединение в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28 (s, 6H); 1.39 (s, 6H); 1.66 (m, 2H); 3.51 (s, 3H); 5.23 (s, 2H); 7.19 (d, 1H, J=1.8 Hz); 7.25 (d, 1H, J=1.8 Hz); 7.56 (d, 2H, J=8.5 Hz); 8.06 (d, 2H, J=8.5 Hz).

Пример 30

[4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенил]

карбальдегид

Смесь

[4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенил]метанола, полученного в примере 24 (280 мг, 0.7 ммоль) и дихромата пиридина (526 мг, 1.4 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. После фильтрования через силикагель и концентрирования в роторном испарителе под вакуумом при 40°C, получают 173 мг (63%) искомого продукта в виде желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28 (s, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.70 (s, 4H), 4.67 (s, 2H), 7.23 (1H Ar, d, J=8.3 Hz), 7.29 (1H Ar, dd, J=1.9 Hz, J =8.3 Hz), 7.52 - 7.59 (3H Ar, m), 7.84 (1H Ar, d, J=6.7 Hz); 9.99 (H, S).

Пример 31

Метил

4-(4,4-диметилтиохроман-8-илселанилэтинил)бензоат

(а)

2-бromo-1-(3-метилбут-2-этилтио)бензол

19.30 г (102.0 ммоль) 2-бромотиофенола, 160 мл ДМФ и 15.50 г (112.0 ммоль) карбоната калия помещают в трехгорлую колбу. Затем по капле добавляют 13 мл (112.0 ммоль) 1-бром-3-метил-2-бутена и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом, после разделения фаз осаджением органическую фазу отделяют, промывают водой, высушивают над безводным сульфатом магния и выпаривают. Собирают 26.00 г (99%) искомого соединения в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): d 1.65 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.56 (d, 2H, J =7,7 Hz), 5.32 (td, 1H, J=7.7/1.4 Hz), 6.96-7.06 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J=7.7 Hz).

(в) 4,4-Диметил-8-бромотиохроман

26,00 г (102.0 ммоль)

2-бromo-1-(3-метилбут-2-енилтио)бензола, 180 мл толуола и 23.20 г (122.0 ммоль) пара-толуолсульфоновой кислоты помещают в трехгорлую колбу. Реакционную смесь перегоняют в течение четырех часов и выпаривают досуха. Осадок растворяют в водном растворе бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом, и органическую фазу отделяют после осаждения, высушивают над безводным сульфатом магния и выпаривают. Полученный остаток очищают хроматографией на колонне с силикагелем, элюируя гептаном. Собирают 20,00 г (76%) искомого соединения в виде масла оранжевого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃): d 1.33 (s, 6H), 1.94 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.04 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 6.89 (t, 1H, J=7.9 Hz), 7,34 (d, 2H, J=7,9 Hz).

(с) 4,4-Диметил-8-тиохромандиселенид

Один кристаллик иода, магний (208 мг, 8.56 ммоль) и несколько капель раствора 4,4-диметил-8-бромотиохромана (2 г, 7.78 ммоль) в этиловом эфире (15 мл) нагревают до активации органоматиевого реагента. Затем по капле добавляют остальной раствор. Реакционную смесь нагревают в течение 2 часов и затем добавляют селен (615 мг, 7.78 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивание продолжают в течение 30 минут и затем добавляют 1N раствор соляной кислоты. Реакционную смесь обрабатывают этиловым эфиром. Органическую фазу дважды промывают

водой, высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют в роторном испарителе под вакуумом при 40 °С. В полученное масло добавляют этанол. Смесь энергично перемешивают в течение нескольких минут и затем концентрируют, в роторном испарителе под вакуумом при 40°С.

Полученный продукт очищают на колонне с силикагелем (дихлорметан 20/гептан 80). Получают 300 мг (15%) белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.33 (6H, s), 1.96 (2H, m), 3.09 (2H, m), 6.93 (1H Ar, t, J=7.8 Hz), 7.26 (1H Ar, dd, J=7.8 Hz, J=1.3 Hz), 7.47 (1H Ar, dd, J=7.8 Hz, J=1.3 Hz).

(с) Метил

4-(4,4-диметилтиохроман-8-илселанилэтинил) бензоат

Способом, аналогичным способу по примеру 4 (б), осуществляют реакцию 300 мг (1.9 ммоль)

4,4-диметил-8-тиохромандиселенида, в 2 мл ТГФ, с бромом (0.117 мл, 2.2 ммоль), добавляют иодид меди (780 мг) и метил 4-этинилбензоат (562 мг; 3.5 ммоль) в 20 мл ДМФ и после очистки на колонне с силикагелем (дихлорметан 20 /гептан 80), получают искомое производное в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.35 (6H, s), 1.97 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.93 (3H, s), 7.07 (1H Ar, t, J=7.8 Hz), 7.31 (1H Ar, dd, J=7.8 Hz, J=1.3 Hz), 7.55 (2H Ar, d, J=8.5 Hz), 7.59 (1H Ar, dd, J=7.8 Hz, J=1.3 Hz), 8.00 (2H Ar, d, J=8.5 Hz).

Пример 32

4-(5,5,8,8-Тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинил-сульфанил)бензойная кислота
Способом, аналогичным способу по примеру 2, осуществляют реакцию метил 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфанил)бензоата в ТГФ, и после кристаллизации из гептана, получают искомое производное в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃): 1.28 (6H, s), 1.29 (6H, s), 1.70 (4H, s), 7.30 (2H Ar, s), 7.43 to 7.50 (3H Ar, t), 7.99 (2H Ar, d, J=7.5Hz).

Пример 33

Соль лития

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илсульфанилэтинил)бензойной кислоты
0,05 ммоль кислоты, полученной в примере 2, и 0,55 ммоль гидроксида лития в 10 мл метанола перемешиваются при температуре окружающей среды. Реакционная смесь концентрировалась под вакуумом с помощью вращающегося испарителя.

Полученное твердое вещество последовательно промывалось этиловым уксусом, гептаном и этиловым эфиром. Соль лития получалась в виде растворимого в воде бежевого твердого вещества (выход 73%).

Согласно описанному выше процессу, соли лития кислот, приготовленных в примерах 5, 14, 16 и 32, были синтезированы и получены с тем же самым выходом.

Пример 34

Соль диэтанолamina

2-гидрокси-4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-илселанилэтинил)-бензойной кислоты.

0,28 ммоль кислоты, полученной в

примере 7, и 0,28 ммоль диэтанолamina в 5 мл метанола перемешивались при температуре окружающей среды. Реакционная смесь концентрировалась под вакуумом с помощью вращающегося испарителя. Полученное твердое вещество последовательно промывалось гептаном и этиловым эфиром. Соль диэтанолamina получалась в виде растворимого в воде белого порошка (выход 77%).

Согласно описанному процессу, соли диэтанолamina кислот, приготовленных в примерах 2, 5, 16 и 32, были синтезированы и получены с тем же выходом.

ПРИМЕРЫ КОМПОЗИЦИЙ

Пример 35

Ниже описаны различные фармацевтические и косметические композиции на основе соединений по изобретению:

А. КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА

(а) таблетки по 0,2 г

Соединение по примеру 1 - 10,001 г

Крахмал - 0,114 г

Дикальцийфосфат - 0,020 г

Диоксид кремния - 0,020 г

Лактоза - 0,030 г

Тальк - 0,010 г

Стеарат магния - 0,005 г

В данном примере соединение по примеру 1 можно заменить таким же количеством одного из соединений по примерам 4, 6, 11, 13 или 15.

(в) Суспензия для питья в 5 мл флаконах

Соединение по примеру 3 - 20,001 г

Глицерин - 0,500 г

70% сорбит - 0,500 г

Сахаринат натрия - 0,010 г

Метил р-гидроксibenзоат - 0,040 г

Ароматизатор, qs

Очищенная вода, qs - 5 мл

(с) Таблетки по 0,8 г

Соединение по примеру 2 - 0,500 г

Предварительно желатинированный

крахмал - 0,100 г

Микрокристаллическая целлюлоза - 0,115 г

Лактоза - 0,075 г

Стеарат магния - 0,010 г

В данном примере соединение по примеру 2 может быть заменено тем же количеством одного из соединений по примерам 6, 11, 14 или 28.

(d) Суспензия для питья в 10 мл флаконах

Соединение по примеру 3 - 0,200 г

Глицерин - 1,000 г

70% сорбит - 1,000 г

Сахаринат натрия - 0,010 г

Метил р-гидроксibenзоат - 0,080 г

Ароматизатор, qs

Очищенная вода, qs - 10 мл

Б. КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(а) Мазь

Соединение по примеру 2 - 20,020 г

Изопропилмиристат - 81,700 г

Жидкий петролатум - 9,100 г

Двуокись кремния ("Aerosil-200" выпускаемый фирмой Degussa) - 9,180 г

(в) Мазь

Соединение по примеру 1 - 0,300 г

Белый вазелин - 100 г

(с) Неионный крем типа "вода в масле"

Соединение по примеру 1 - 0,100 г

Смесь ланолиновых спиртов в качестве эмульгаторов, восков и масел ("безводный эвкерин", выпускаемый фирмой BDF) - 39,900 г

Метил р-гидроксibenзоат - 0,075 г

Пропил р-гидроксibenзоат - 0,075 г

Стерильная дистиллированная вода, qs - 100 г

В данном примере соединение по примеру 1 можно заменить таким же количеством одного из соединений по примерам 4, 16, 22, 27 или 32.

(d) Лосьон

Соединение по примеру 3 - 0,100 г

Полиэтиленгликоль (ПЭГ-400) - 69,900 г

95% этанол - 30,000 г

(e) Гидрофобная мазь

Соединение по примеру 1 - 0,300 г

Изопропилмиристал - 36,400 г

Силиконовое масло ("Rhodorsil 47V300", выпускаемое фирмой Rhone-Poulenc) - 36,400 г

Пчелиный воск - 13,600 г

Силиконовое масло ("Abil 300.000 cst.", выпускаемое фирмой Goldschmidt) - 100 г

(f) Неионный крем типа "масло в воде"

Соединение по примеру 2 - 1,000 г

Цетиловый спирт - 4,000 г

Глицерилмоностеарат - 2,500 г

ПЭГ стеарат - 502,500 г

Каритовое масло - 9,200 г

Пропиленгликоль - 12,000 г

Метил р-гидроксibenзоат - 0,075 г

Пропил р-гидроксibenзоат - 0,075 г

Стерильная дистиллированная вода - 100 г

В данном примере соединение по примеру 2 можно заменить таким же количеством одного из соединений по примерам 5, 9, 12, 19 или 32.

ТЕСТ НА АКТИВНОСТЬ

Результаты тестов на дифференциацию, проведенных на клетках тератокарциномы эмбрионов мышей (F9), чтобы идентифицировать молекулы агониста RAR, как описано в работе Skin Pharmacol. 3, pp.256-267, 1990.

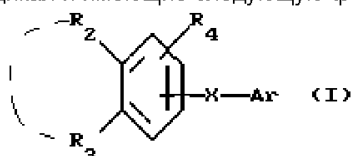
После лечения соединениями по примерам, приведенным в табл.1, А, В, тератокарциномные клетки (F9) мышиных эмбрионов дифференцируются в энтобласты. Эта дифференциация характеризуется секретацией активатора плазминогена в культуральной среде.

Активность продукта выражена показателем AC₅₀, который представляет собой концентрацию испытуемого продукта, которая дает половину максимального количества секретируемого активатора плазминогена.

Результаты, представленные в табл.1, показывают, что соединения по примерам 1, 2, 4, 5, 16 и 18 являются агонистами RAR.

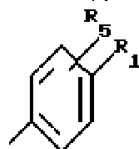
Формула изобретения:

1. Биароматические соединения, связанные через гетерозитиленовый радикал и имеющие следующую формулу:



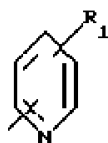
где Ar представляет собой радикал,

выбираемый из группы, состоящей из



(a)

и



(b)

R₁ представляет собой атом галогена, -CH₃-CH₂OR₇, -OR₇, COR₈ или радикал простого полиэфира;

R₂ и R₃, взятые вместе, образуют 5- или 6-членное кольцо, возможно замещенное, по меньшей мере, одной метиловой группой или/и возможно разрываемое атомом серы;

R₄ и R₅ представляют собой H, атом галогена, линейный или разветвленный C₁-C₁₀ алкил, -OR₇ или радикал простого полиэфира;

R₇ представляет собой H;

R₈ представляет собой H, OR₁₀ или



R₁₀ представляет собой H или линейный или разветвленный C₁-C₁₀ алкил;

r' и r'', одинаковые или различные, представляют собой H, C₁-C₁₀ алкил или возможно замещенный фенил или, взятые вместе с атомом азота, образуют морфолиновое кольцо;

X представляет собой двухвалентный радикал, который справа налево или наоборот имеет формулу



где Y представляет собой S(O)_n или Se, причем n= 0, 1 или 2,

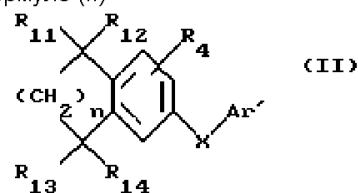
и соли соединений формулы (I), когда R₁ представляет собой функцию карбоновой кислоты.

2. Соединения по п. 1, где они находятся в виде соли щелочного металла или щелочноземельного металла, или альтернативно, в виде цинка или органического амина.

3. Соединения по п. 1 или 2, в которых алкильный радикал C₁-C₁₀ выбирают из группы, состоящей из радикалов метила, этила, изопропила, бутила, трет-бутила, гексила, 2-этилгексила и октила.

4. Соединения по любому из предыдущих пунктов, в которых радикал простого полиэфира выбирают из группы: метоксиметоксильный, метоксиэтоксильный и метоксиэтоксиметоксильный радикалы.

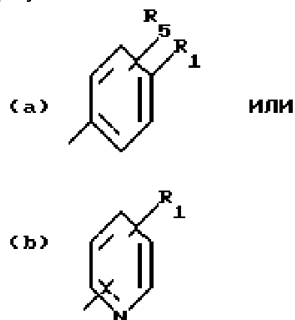
5. Соединения по любому из предыдущих пунктов, соответствующие следующей общей формуле (II)



(II)

где Ar' представляет собой радикал

формулы

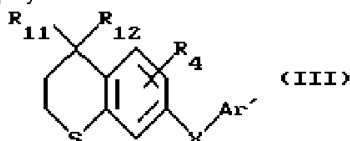


причем R₁, R₄, R₅ и X имеют значения, указанные в п. 1;

R₁₁, R₁₂, R₁₃ и R₁₄ одинаковые или различные, представляют собой H или -CH₃;

n = 1 или 2,

6. Соединения по любому из пп. 1-4, соответствующие следующей общей формуле:



в которой R₄, R₁₁, R₁₂, Ar' и X имеют значения, указанные в п. 5.

7. Соединения по любому из предыдущих пунктов, взятые из группы, состоящей из:

Метил 4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензоата,

4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензойной кислоты,

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензоата,

Метил 4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилоксиэтинил)бензоата,

4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилоксиэтинил)бензойной кислоты,

Метил

4-(5,5,8,8-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензоата,

4-(5,5,8,8, -тетраметил-5,6,7,8,

-тетрагидро-2-нафтилсульфанилэтинил)бензойной кислоты,

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензоата,

4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфонилэтинил)бензойной кислоты,

Метил 4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфинилэтинил)бензоата,

4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилсульфинилэтинил)бензойной кислоты,

Метил 4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,

4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,

Метил 2-гидрокси-4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8,

-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)

бензоата,

2-Гидрокси-4-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил) бензойной кислоты,

6-(4-Метоксиметоксифенилэтинилселанил)-1,1,4,4-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина,

Этил

6-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотината,

6-(5,5,8,8,

-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновой кислоты,

N-(4-Гидроксифенил)-4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензамида,

Метил

5-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-2-пиридин карбоксилата,

2-(4-Хлорфенилселанилэтинил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидронафталина,

Метил

4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,

4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,

Метил

2-гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,

2-Гидрокси-4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,

Этил

6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотината,

6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотиновой кислоты,

Этил

6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинамида,

N-Бутил-6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)никотинамида,

Морфолин-4-ил-[6-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,

6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)-3-пиридил] метанола,

Метил

5-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)пиридин-2-карбоксилат

а,

5-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)пиридин-2-карбоновой кислоты,

[4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенил] метанола,

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфанил)бензоата,

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфонил)бензоата,

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфинил)бензоата,

Метил

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфинил)бензойной кислоты,

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфонил)бензойной кислоты,

4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилэтинилсульфинил)бензойной кислоты,

4-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенола.

Этил

4-(4-гидрокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,

агидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,
 Этил
 4-(4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,
 4-(4-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,
 4-(4-пентилокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,
 Этил-4-(3-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,
 Этил-4-(3-метоксизетоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,
 4-(3-метоксизетоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,
 4-(3-метоксиметокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,
 Этил
 4-(3-пентилокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензоата,
 4-(3-пентилокси-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,
 [4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилселанилэтинил)фенил]карбальдегида,
 Метил
 4-(4,4-диметилтиохроман-8-илселанилэтинил)бензоата,
 4(4,4-диметилтиохроман-8-илселанилэтинил)бензойной кислоты,

ил)бензойной кислоты,
 Метил
 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-8-нафтилселанилэтинил)бензоата,
 4-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрагидро-8-нафтилселанилэтинил)бензойной кислоты,
 Метил
 4-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензоата,
 4-[3-(1-адамантил)-4-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензойной кислоты,
 Метил
 4-[4-(1-адамантил)-3-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензоата, и
 4-[4-(1-адамантил)-3-метоксифенил]-1-илселанилэтинил] бензойной кислоты.
 8. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит, в фармацевтически приемлемом носителе, по меньшей мере, одно соединение, определенное по любому из пп. 1-7.
 9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что концентрация, по меньшей мере, одного соединения по любому из пп. 1-7 составляет от 0,001 до 5% от суммарной массы композиции.
 10. Косметическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит, в косметически приемлемом носителе, по меньшей мере, одно соединение, по любому из пп. 1-7.
 11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что концентрация, по меньшей мере, одного соединения по любому из пп. 1-7 составляет от 0,001 до 3% от суммарной массы композиции.

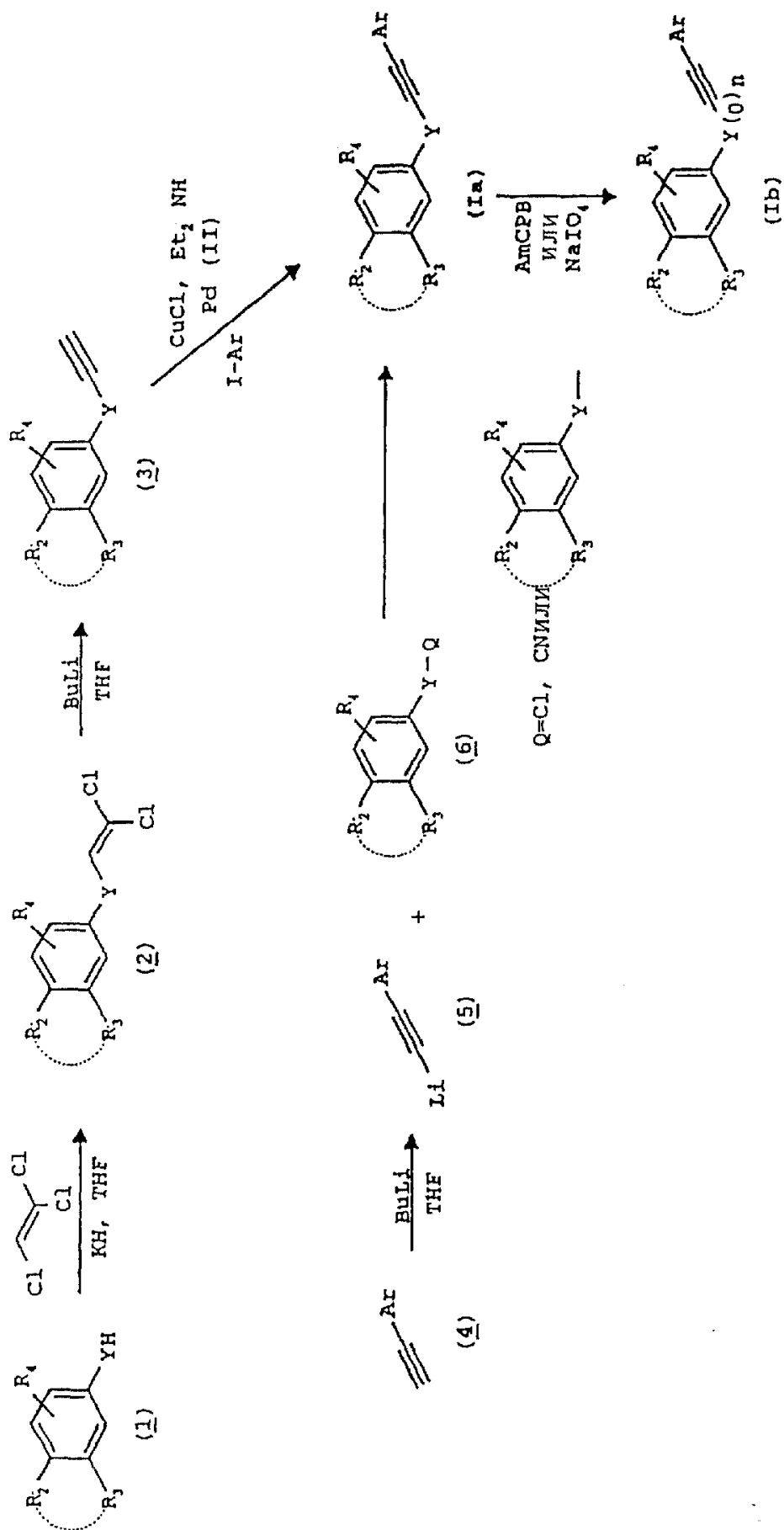
Таблица 1

Примеры	АС ₅₀ для F9 (нМ)
Соединение 1	20
Соединение 2	1
Соединение 4	4
Соединение 5	21
Соединение 16	33
Соединение 18	34

RU 2185373 C2

RU 2185373 C2

TABLE A



a) $n=0$, если Y представляет собой кислород

