



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) C 07 D 311/58
 C 07 D 335/06
 C 07 D 405/06
 C 07 C 65/28
 C 07 D 213/79
 C 07 D 409/06
 A 61 K 31/35

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 103150
 (22) Заявено на 05.02.99
 (24) Начало на действие
 на патента от: 12.06.98

Приоритетни данни

(31) 9707358 (32) 13.06.97 (33) FR

(41) Публикувана заявка в
 бюлетин № 11 на 30.11.99
 (45) Отпечатано на 29.03.2002
 (46) Публикувано в бюлетин № 3
 на 29.03.2002
 (56) Информационни източници:
 (62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):
 GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
 VALBONNE (FR)

(72) Изобретател(и):
 Jean-Michel Bernardon
 Simon Trouille
 Le Rouret (FR)

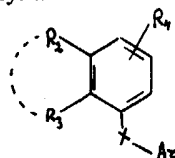
(74) Представител по индустриална
 собственост:
 Фани Владимирова Божинова,
 1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:
 PCT/FR98/01238, 12.06.98

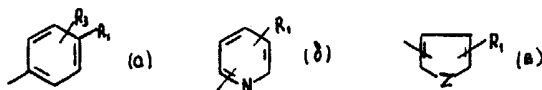
(87) № и дата на PCT публикация:
 WO98/56783, 17.12.98

(54) БИАРОМАТНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ И КОЗМЕТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ

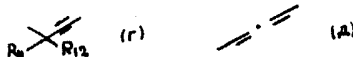
(57) Биароматните съединения имат формула



в която Ar означава групи с формули



Z означава 0 или S; R₁ е CH₃, -CH₂-O-R₆, -OR₆, -COR₇, R₂ е -OR₈, -SR₈ или полиетерен радикал, ако в последния случай R₄ е C₁-C₂₀ алкил и е в орто- или метаположение спрямо X-Ar; R₃ е алкил или R₂ и R₃ заедно образуват цикъл, прекъснат по желание с 0 или S; R₄ е H, халоген, C₁-C₂₀ алкил, -OR₉, полиетерен или арилен радикал; R₅ е H, халоген, C₁-C₂₀ алкил или -OR₈; R₆ е H, алкил или -COR₉; R₇ означава H, алкил, -N/r'/r''/или -OR₁₀; R₈ е H, алкил или -COR₉; R₉ е алкил; R₁₀ е H, C₁-C₂₀ алкил, алкенил, монохидроксиалкил или полихидроксиалкил, арил или аралкил или захарен остатък; r' и r'' са H, алкил, моно- или полихидроксиалкил, арил, остатък от захар или аминокиселина или заедно образуват хетероцикъл; X е радикал с формула



в която R₁₁ е H, -OR₆; R₁₂ е H, алкил; или R₁₁ и R₁₂ образуват оксорадикал. Изобретението се отнася и до солите и оптичните и геометричните изомери на посочените съединения.

(54) БИАРОМАТНИ СЪЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧНИ И КОЗМЕТИЧНИ СЪСТАВИ, КОИТО ГИ СЪДЪРЖАТ

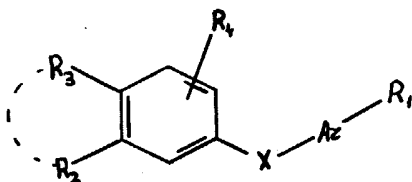
Изобретението се отнася до нови и промишлено полезни продукти, по-специално до биароматни съединения, в които ароматните ядра са свързани посредством пропиниленов или алениленов двувалентен радикал. То също се отнася до използването на новите съединения във фармацевтични състави, предназначени за употреба в хуманната или ветеринарна медицина, или съответно до козметични състави.

Съединенията съгласно изобретението имат изразена активност в областите на клетъчната диференциация и пролиферация и намират приложение, по-специално за локално или системно лечение на дерматологични състояния, свързани със смущения на кератинизацията, дерматологични състояния (и други) с възпалителен и/или имуноалергичен компонент, и пролиферация на дермата или епидермата, независимо дали са доброкачествени или злокачествени. Тези съединения могат да бъдат използвани за лечение на дегенеративни заболявания на съединителната тъкан, за борба със стареенето на кожата, независимо дали е предизвикано от светлина или хронологично, и за лечение на смущения при заздравяване на рани. Те намират приложение и в областта на офталмологията, по-специално за лечение на корнеопатии.

Възможно е съединенията съгласно изобретението да се използват в козметични състави, предназначени за поддържане хигиената на тялото и косата.

В EP 661 258 са описани биароматни съединения, ароматните ядра на които са свързани посредством пропиниленов двувалентен радикал, които вещества са активни съставки във фармацевтични и козметични състави.

Съединенията съгласно EP 661 258 съответстват на следната обща формула:



в която Ag е ароматен двувалентен радикал, заместен по желание с един R_2 радикал или хетероароматен двувалентен радикал, за-

местен по желание с един R_6 радикал, когато хетероатомът е азот,

R_1 означава H, $-CH_3$, $-CH_2OR_6$, $-OR_6$, $-COR_6$, или $-S/O/R_6$, като t означава 0, 1 или 2,

R_2 и R_3 означават H, C_1-C_{20} алкил, $-OR_6$ или $-SR_6$,

или R_2 и R_3 , взети заедно, образуват 5- или 6-членен пръстен, заместен по желание с метилни групи и/или прекъснат, по желание, с кислороден или серен атом,

R_4 и R_5 означават H, халоген, нисш алкил или $-OR_6$,

R_6 означава H, нисш алкил или $-COR_6$,

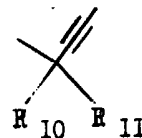
R_7 означава H, нисш алкил, $-N \begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R' \end{matrix}$ или $-OR_6$,

R_8 означава H, C_1-C_{20} алкил, който може да е с права или разклонена верига, алкил, моно- или полихидроксиалкил, заместен по желание арил или аралкил, или захарен, или аминокиселинен или пептиден остатък,

R_9 означава нисш алкил,

R и R' означават H, нисш алкил, моно- или полихидроксиалкил, заместен по желание, арил или захарен, аминокиселинен или пептиден остатък или R и R' , взети заедно, образуват хетероцикъл, и

X означава двувалентен радикал, който от дясно на ляво или обратно има формулата



в която R_{10} означава H, нисш алкил или $-OR_6$,

R_{11} означава $-OR_6$,

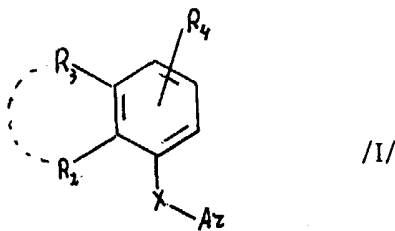
или R_{10} и R_{11} , взети заедно, образуват оксо $=O/$ радикал,

и солите на посочените съединения от посочената по-горе формула, когато R_1 означава функционална група на карбоксилна киселина, и оптичните и геометрични изомери на тези споменати съединения.

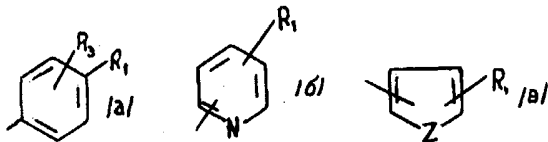
Съединенията съгласно изобретението в сравнение с тези от EP 661 258, са съществено различни с това, че заместителят $-X-Ag-R_1$ е в орто положение по отношение на радикала R_2 или спрямо 5- или 6-членния пръстен, когато R_2 и R_3 , са взети заедно, докато в EP 661 258 заместителят $-X-Ag-R_1$ е в мета-положение.

Установено е, че тази промяна в структурата дава възможност да се повишат значително фармацевтичните и козметични качества на съединенията и в допълнение, да се понижат някои техни странични ефекти.

Предмет на изобретението са нови съединения, които могат да бъдат представени със следната обща формула:



в която Az означава радикал, избран от следните формули от /а/ до /в/:



като Z означава кислороден или серен атом,

R_1 означава CH_3 , $-\text{CH}-\text{O}-R_6$, $-\text{OR}_6$ или $-\text{COR}_7$,

R_2 означава $-\text{OR}_8$, $-\text{SR}_8$ или полиетерен радикал, ако в последния случай R_4 представлява C_1-C_{20} алкил с права или разклонена верига и е в орто или мета положение по отношение на X-Az връзката,

R_3 означава нисш алкил, или

R_2 и R_3 , взети заедно, образуват 5- или 6-членен пръстен, заместен по желание с поне един метил и/или прекъснат, по желание с кислороден или серен атом,

R_4 означава H, халоген, C_1-C_{20} алкил с права или разклонена верига, $-\text{OR}_9$, полиетерен радикал или арил,

R_5 означава H, халоген, C_1-C_{20} алкил с права или разклонена верига или $-\text{OR}_9$ радикал,

R_6 означава H, нисш алкил или $-\text{COR}_7$ радикал,

R_7 означава H, нисш алкил, $-\text{N} \begin{matrix} \nearrow r' \\ \searrow r'' \end{matrix}$ или $-\text{COR}_7$,

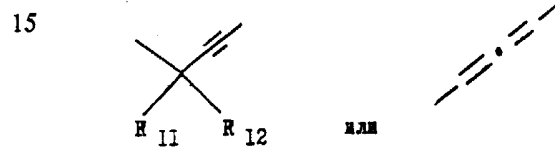
R_8 означава H, нисш алкил или $-\text{COR}_7$,

R_9 означава нисш алкил,

R_{10} означава H, C_1-C_{20} алкил, който може да бъде с права или разклонена верига, алкил, моно- или полихидроксиалкил, заместен по желание арил или аралкил, или захарен остатък,

r' и r'' означават H, нисш алкил, моно- или полихидроксиалкил, заместен по желание арил, или аминокиселинен или захарен остатък или, взети заедно, с азотния атом, образуват хетероцикъл.

X означава двувалентен радикал, който от дясно на ляво или обратно има формулата:



R_{11} означава H или $-\text{OR}_6$, като R_6 има същите значения, като посочените по-горе, R_{12} означава H, или нисш алкил, или R_{11} и R_{12} , взети заедно, образуват оксо $=\text{O}/$ радикал,

и солите на съединенията с формула I, когато R_1 означава функционална група на карбоксилна киселина и оптичните и геометричните изомери на споменатите съединения с формула I.

Когато съединенията съгласно изобретението са осигурени под формата на сол, за предпочитане е да бъде сол на алкален метал или на алкалоземен метал, или съответно цинкова сол, или на органичен амин.

Съгласно изобретението нисш алкил означава C_1-C_6 радикал, за предпочитане метил, етил, изопропил, бутил, трет.-бутил и хексил.

C_1-C_{20} алкил, който може да бъде с права или разклонена верига, означава, по-специално метил, етил, пропил, изопропил, хексил, хептил, 2-етилхексил, октил, нонил, додецил, хексадецил и октадецил.

Монохидроксиалкил означава радикал, който за предпочитане притежава 2 или 3 въглеродни атома, по-специално 2-хидроксиетил, 2-хидроксипропил или 3-хидроксипропилов радикал.

Полихидроксиалкил означава радикал, който за предпочитане притежава 3 до 6 въглеродни атома и от 2 до 5 хидроксилни групи, такъв като 2,3-дихидроксипропил, 2,3,4-трихидроксипропил или 2,3,4,5-тетрахидроксипентилов

радикал или остатък на пентаеритритола.

Полиетерен радикал означава радикал, който притежава от 1 до 6 въглеродни атома и от 1 до 3 кислородни или серни атома, такъв като метоксиметиллов етер, метоксietоксиметиллов етер или метилтиометиллов етер.

Арил означава пиридилов радикал, тиофенилов радикал или фенилов радикал, заместен по желание с най-малко един халогенен атом, една хидроксилна група, една функционална нитрогрупа, един нисш алкил или един трифлуорметиллов радикал, една аминогрупа, по желание защитена с една ацетилна група или заместена с един или два нисши алкил/и/, един алкоксирадикал или един полиетерен радикал. За предпочитане под арил се разбира, че означава фенилов радикал, заместен по желание с най-малко един халогенен атом, една хидроксилна група, една функционална нитрогрупа, един нисш алкил, един трифлуорметиллов радикал, един аминов радикал, по желание защитен с ацетилна функционална група или заместен по желание с един или два нисши алкил/и/, един алкокси радикал или един полиетерен радикал, като последният има посочените по-горе значения.

Когато заместителят е един алкокси радикал, последният за предпочитане е C_1-C_{12} алкокси радикал, такъв като метокси, етокси, пропилокси, изопропилокси, хексилокси, хептилокси, октилокси и попилокси радикал.

Аралкил означава бензилов или фенетилов радикал, заместен по желание с най-малко един халогенен атом, една хидрокси или една функционална нитро група.

Алкенил означава радикал, който за предпочитане притежава 2 до 5 въглеродни атома и има една или повече етиленови ненаситени връзки, такъв, като по-специално, алилов радикал.

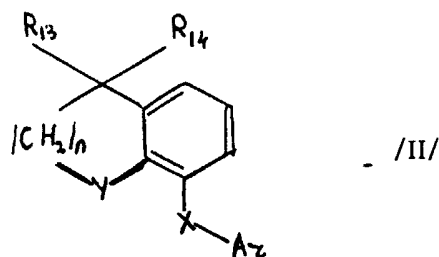
Захарен остатък означава остатък, който произхожда от глюкоза, галактоза, маноза или глюкуронова киселина.

Аминокиселинен остатък означава в частност остатък, който произхожда от лизин, глицин или аспарагинова киселина и пептиден остатък означава по-специално дипептиден или трипептиден остатък, получен в резултат на комбинацията на аминокиселини.

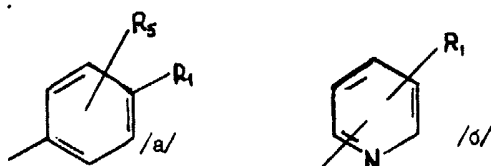
Хетероцикъл означава пиперидинов радикал, морфолинов радикал, пиролидинов радикал или пиперазинов радикал, заместен по желание в положение 4 - с нисш C_1-C_6 алкил

или с моно- или полихидроксиалкил, както е определен по-горе в текста.

Съгласно едно предпочитано изпълнение съединенията съгласно изобретението съответстват на следната обща формула:

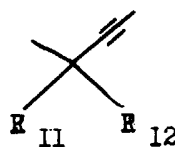


в която Ag означава радикал със следната формула /а/ или /б/:



R_1 означава $-COR_7$,
 R_5 и R_7 имат посочените при формула I значения,

X означава двувалентен радикал, който от ляво и обратно има следната формула:



R_{11} и R_{12} означават H ,
 R_{13} и R_{14} , които могат да бъдат еднакви или различни, означават H или $-CH_3$,

Y означава кислороден или серен атом или метилен, етилен или изопропилиден двувалентен радикал, и
 n означава 1 или 2.

Сред съединенията съгласно изобретението, съответстващи на посочените по-горе формули I и II, в частност могат да се отбележат следните:

Метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)-проп-1-инил] бензоат,

2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)-проп-1-инил] бензоена киселина,

Метил 2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат,

2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензенова ки-

- селина,
 Метил 2-гидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохро- ман-8-ил) проп-1-инил] бензоат,
 2-гидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман- 8-ил) проп-1-инил] бензенова киселина
 Етил 4-[3-гидрокси-3-(5,5,8,8-тетраме- тил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил) проп- 1-инил]-бензоат,
 4-[3-гидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3- фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил) проп-1- инил] бензенова киселина,
 4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8- тетрахидронафт-1-ил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 Етил 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)- 3-гидроксипроп-1-инил] бензоат,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хид- роксипроп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил) проп-1- инил] бензенова киселина,
 Етил 4-[3-[3,5-ди-трет.бутил-2-(метокси-ме- токси)фенил]-3-гидроксипроп-1-инил] бензоат,
 4-[3-[3,5-ди-трет.бутил-2-(метоксиметок- си)фенил]-3-гидроксипроп-1-инил] бензенова киселина,
 Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-гидрокси- фенил)-3-гидроксипроп-1-инил] бензоат,
 Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-гидрокси- фенил) проп-1-инил] бензоат,
 Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-метокси- фенил)-3-гидроксипроп-1-инил] бензоат,
 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-метоксифенил)- 3-гидроксипроп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-метоксифе- нил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 Етил 4-[3-[5-трет.бутил-4-(метоксиметок- си)-бифенил-3-ил]-3-гидроксипроп-1-инил] бен- зоат,
 4-[3-[5-трет.бутил-4-(метоксиметокси)- бифенил-3-ил]-3-гидроксипроп-1-инил] бензе- нова киселина,
 Етил 4-[3-(5-трет.бутил-4-метоксибифе- нил-3-ил)-3-гидроксипроп-1-инил] бензоат,
 4-[3-(5-трет.бутил-4-метоксибифенил-3- ил)-3-гидроксипроп-1-инил] бензенова киселина,
 Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-метокси- фенил)-3-метоксипроп-1-инил] бензоат,
 4-[3-(3,5-ди-трет.бутил-2-метоксифенил)- 3-метоксипроп-1-инил] бензенова киселина,
 Метил 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)- проп-1-инил] бензоат,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил) проп-1- инил] бензалдегид,
 Етил 6-[3-(4,4-диметилтиохроман-8- ил) проп-1-инил] никотинат,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил) проп-1- инил] фенол,
 Етил 4-[3-(5-трет.бутил-4-гидроксибифе- нил-3-ил)-3-гидроксипроп-1-инил] бензоат,
 4-[3-(5-трет.бутил-4-метоксибифенил-3- ил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил) проп- 1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-5,5,8,8-тетраме- тил-1-нафтил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 2-гидрокси-4-[3-(5,6,7,8-тетрахидро- 5,5,8,8-тетраметил-1-нафтил) проп-1-инил] бен- зенова киселина,
 Метил 2-гидрокси-4-[3-гидрокси-3-(4,4- диметилхроман-8-ил) проп-1-инил] бензоат,
 2-гидрокси-4-[3-гидрокси-3-(4,4-диме- тилхроман-8-ил) проп-1-инил] бензенова кисе- лина,
 2-гидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман- 8-ил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил) проп-1- инил] бензамид,
 N-етил-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8- ил) проп-1-инил] бензамид,
 N-(4-гидроксифенил)-4-[3-(4,4-диметил- тиохроман-8-ил) проп-1-инил] бензамид,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил) проп-1- инил] бензенова киселина, под формата на морфолид,
 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил) проп-2- инил] бензенова киселина,
 4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрахид- ронафт-1-ил) проп-2-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметил-6-фенилтиохроман-8- ил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметил-6-фенилхроман-8- ил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметил-6-фенилтиохроман-8- ил) проп-2-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(4,4-диметил-6-(паратолил) тиохро- ман-8-ил) проп-1-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрахид- ронафт-1-ил) проп-2-инил] бензенова киселина,
 4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-(паратолил)- 5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил) проп-1-инил] бен- зенова киселина,
 4-[3-[3-(4-метоксифенил)-5,5,8,8-тетра- метил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил] проп-1- инил] бензенова киселина,

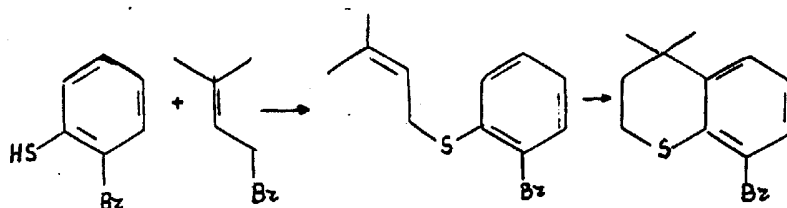
метанол). Редукцията на алкохолната функционална група на I' до карбид се осъществява, както е описано по-горе, и води до получаването на съединението с формула I.

Аленовите съединения с формула I' могат да бъдат получени посредством нагряване на съединенията с формула I в присъствието на база (натриев хидроксид, триетиламин, DBU) в разтворител, като хептан или тетраhydroфуран.

Изходните материали за синтеза на предпочитаните съединения от формула II могат да бъдат получени съгласно различни реакционни

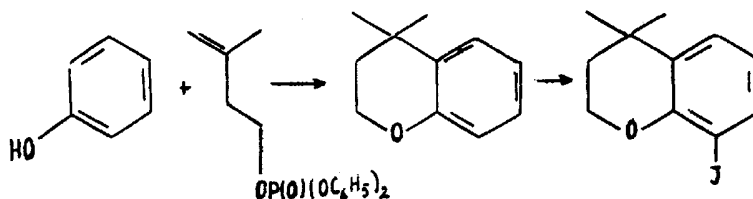
схеми в зависимост от значението на радикала Y.

Когато Y означава серен атом, R₁₃ и R₁₄ означават -CH₃ и n = 2, това значи 4,4-диметилтиохроманилни производни, последните могат да бъдат получени от 2-бромотиофенол посредством взаимодействие с 4-бromo-2-метил-2-бутен в присъствието на калиев карбонат или натриев хидрид в диметилформамид и последваща циклизация или в присъствието на паратуленсулфонова киселина, или в присъствието на алуминиев хлорид, или на полифосфорна киселина, съгласно следната реакционна схема:



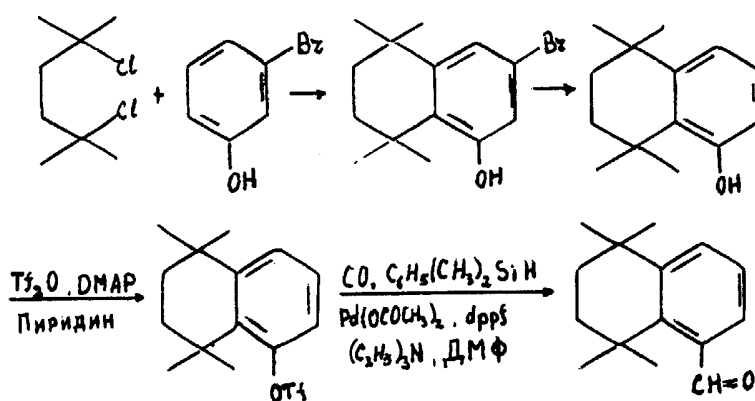
Когато Y означава кислороден атом, R₁₃ и R₁₄ означават -CH₃ и n=2, това значи 4,4-диметилхроманилни производни, последните могат да бъдат получени от фенол посредством взаимодействие с 3-метил-3-бутен-1-ил дифенилфосфат в присъствието на калаен тетра-

хлорид, последващо взаимодействие в присъствието на бутиллитий и на тетраметилетилендиамин и взаимодействие с диiodометан (K. McWilliams, J. Org. Chem., 1966, 61, 7408-14), съгласно следната реакционна схема:



Когато Y означава изопропилиденов радикал, R₁₃ и R₁₄ означават -CH₃ и n=2, това значи тетраhydroтетраметилнафтилни производни, последните могат да бъдат получени от 3-бромифенол посредством взаимодействие с 2,5-дихлоро-2,5-диметилхексан в присъствието на

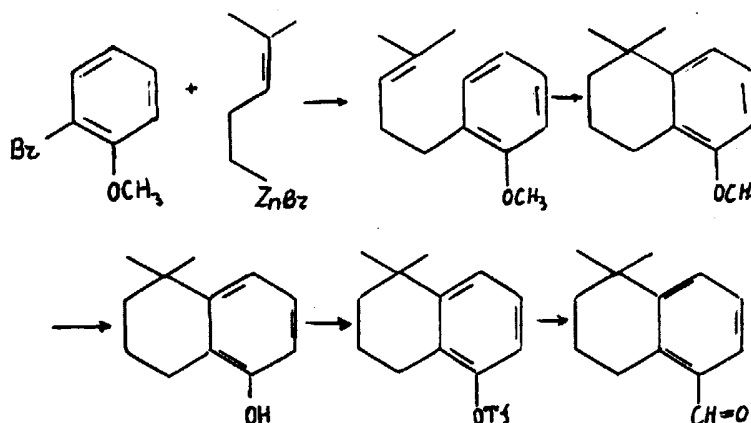
алуминиев хлорид, последващо хидриране в присъствието на палатий/въглен и мравчена киселина или водород и образуване на трифлатното производно с последващо хидроформилиране (H. Kotsuki, Synthesis, 1996, 470-2), съгласно следната реакционна схема:



Когато Y означава метиленов радикал, R₁₃ и R₁₄ означават -CH₃ и n=2, тетрагидроиметилнафтилни производни, последните могат да бъдат получени от 2-бромоанизол посредством взаимодействие с цинково производно на 1-бромо-4-метилпент-3-ен в присъствието на палатиев катализатор, например палатиев дихлорид/ (dppf) (R. L. Danheiser, J. Org. Chem.,

1995, 60 8341-8350), последваща циклизация в присъствието на Люисова киселина, например алуминиев хлорид, последващо деметилиране с борен трибромид, образуване на трифлата и хидроформиране, както е описано по-горе.

Тази поредица от реакции може да бъде представена със следната реакционна схема:



Когато R₁ означава -COOH, съединенията се получават като R₁ е защитена със защитна група от типа на алкил, алил или трет.-бутил.

Връщането към свободната форма може да се осъществи:

- в случай на алкилна защитна група, с помощта на натриев хидроксид или литиев хидроксид в алкохолен разтворител, като метанол или в тетраhydroфуран;

- в случай на алилна защитна група с помощта на катализатор, като комплекси на някой преходен метал, в присъствието на вторичен амин, такъв като морфолин;

- в случай на защитна група трет.-бутил, с помощта на триметилсилил йодид.

Когато R₁ означава -OH, съединенията могат да бъдат получени от съответната киселина посредством редукция в присъствието на литиево-алуминиев хидрид.

Когато R₁ означава групата $-\text{CON} \begin{matrix} \diagup \text{R}' \\ \diagdown \text{R}'' \end{matrix}$,

съединенията могат да бъдат получени посредством превръщане на съответната киселина в киселинен хлорид, например с тионил хлорид и последващо взаимодействие с амоняк или с подходящ амин.

Друг предмет на изобретението е използването на съединенията с посочената по-горе

формула I като лекарство средство.

Тези съединения показват активност при теста за диференциация на миши ембрионални тератокарциномни клетки (F9) (Cancer Research, 43, p. 5268, 1983) и/или при теста за инхибиране на орнитин декарбоксилаза след индуциране с TPA у мишки (Cancer Research, 38, p. 793-801, 1978). Тези тестове илюстрират активността на съединенията в областите на клетъчната диференциация и пролиферация, съответно.

При теста за диференциация на клетки (F9) е възможно да се оцени агонистична активност, както и антагонистична активност при рецепторите на ретиноевата киселина. Това е така, защото един антагонист е неактивен, когато се използва самостоятелно в този тест, но частично или напълно инхибира ефекта, предизвикан от агонистичен ретиноид върху морфологията и върху секрецията на плазминогенния активатор. Затова тези съединения също проявяват активност при тест, който се състои в идентифициране на RAR-антагонистични молекули, както е описано във FR 95-07302. Този тест включва следните етапи: /I/ достатъчно количество от молекули на RAR-агонист се прилага локално върху кожата на бозайник, /II/ молекула, способна да прояви RAR-антагонистична активност, се прилага системно или

локално на същото животно или към същия участък от кожата на бозайника, преди, по време или след етапа /I/, и /III/ реакцията на участъка от кожата на бозайника, обработен по този начин, се отчита. Така, реакцията на локално приложение върху ухото на бозайника на RAR-агониста, която съответства на повишаване дебелината на ухото, може да бъде инхибирана посредством системното или локалното приложение на RAR-антагонистична молекула.

Съединенията съгласно изобретението са особено подходящи в следните области на лечение:

1/ за лечение на дерматологични състояния, свързани с разстройство на кератинизация, включващо диференциация и пролиферация, и по-специално за лечение на акне вулгарис, комедонно и полиморфно акне, акне розацеа, нодулоцистно акне, акне конглобата, сенилно акне и вторични акнета, такива като слънчево, лекарствено или професионално акне;

2/ за лечение на други типове разстройства на кератинизацията, по-специално ихтиози, ихтиодни състояния, болестта на Дарие, палмоплантарна кератодерма, левкоплакия и левкоплакийни състояния или кожни или мукозни (в устата) лишеи;

3/ за лечение на други дерматологични състояния, свързани с разстройство на кератинизацията с възпалителен и/или имуногенен компонент и, по-специално, всички форми на псориазис, независимо дали са кожни, мукозни или по ноктите (копитата), и дори ревматичен псориазис, или съответно кожна атопия, такава като екзема, или дихателна атопия или съответно хипертрофия на венците; съединенията могат също да бъдат използвани при някои възпалителни състояния, които не проявяват признаци на разстройство на кератинизацията;

4/ за лечение на всички пролиферации на дермата или епидермата, независимо дали са доброкачествени или злокачествени и независимо дали са с вирусен или невирусен произход, такива като обичайните израстъци (като брадавици, кокоши трън и др.), плоски израстъци и епидермоплазия веруциформис, всякакви папиломатози и пролиферациите, които могат да бъдат предизвикани от ултравиолетово лъчение, по-специално в случая на епителиома на основни и повърхностни клетки;

5/ за лечение на други дерматологични заболявания, такива като булосни дерматози и заболявания на колагена;

6/ за лечение на някои офталмологични разстройства, по-специално на корнеопатии;

7/ за възстановяване или за борба със стареенето на кожата, независимо дали е предизвикано от въздействие на лъчение или е хронологично, или за понижаване на актиновите кератози и пигментации или при всяка патология, свързана с хронологично или актиново стареене;

8/ за предотвратяване или лечение на петната при атрофия на епидермата и/или дермата, предизвикани от локалното или системно приложение на кортикостероиди, или всяка друга форма на кожна атрофия;

9/ за профилактика или лечение на разстройства при заздравяване на рани или за предотвратяване или възстановяване на кожата при белези от рани;

10/ за борба с разстройства на функцията на мастните жлези, такива като хиперсеборея на акне или обикновена себорея;

11/ за лечение или профилактика на рарови или предракови състояния;

12/ за лечение на възпалителни състояния, като артрити;

13/ за лечение на всяко състояние с вирусен произход на кожно ниво или на общо ниво;

14/ за профилактика или лечение на оплешивяване;

15/ за лечение на дерматологични или общи състояния с имунологичен компонент, и

16/ за лечение на състояния на сърдечно-съдовата система, такива като артериосклероза.

В терапевтичните области, посочени по-горе, съединенията съгласно изобретението могат успешно да бъдат използвани в комбинация с други съединения с активност от ретиноиден тип, с витамини D или техни производни, с кортикостероиди, със средства за борба със свободни радикали, с α -хидрокси или α -кето киселини или техни производни, или съответно с блокери на йонни-канали. Витамини D или техни производни се разбира, че означават, например производните на витамин D₂ или D₃ и по-специално 1,25-дихидроксивитамин D₃. Под средства за борба със свободни радикали се разбира, че означават, например α -токоферол,

супероксид дисмутаза или SOD, юбкинол или някои метал-хелатиращи средства. α -хидрокси или α -кето киселини се разбира, че означават, например млечна киселина, ябълчна киселина, лимонена киселина, гликолова киселина, бадемова киселина, винена киселина, глицеринова киселина или аскорбинова киселина или техните соли, амиди или естери. Блокери на йонни канали се разбира, че означават, например, миноксидил /2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид/ и неговите производни.

Друг предмет на изобретението са фармацевтични състави, съдържащи поне едно съединение с формула I, както е описана по-горе, един от неговите оптически или геометрични изомери или една негова сол.

Фармацевтичните състави са предназначени по-специално за лечение на посочените по-горе състояния и се характеризират с това, че съдържат във фармацевтично приемлив носител, който е съвместим с избрания метод за приложение, поне едно съединение от формула I, един от неговите оптически или геометрични изомери или една от неговите соли.

Приложението на съединенията съгласно изобретението може да се осъществи ентерално, парентерално, локално или окуларно.

За ентерално приложение съставите могат да бъдат осигурени под формата на таблетки, твърди желатинови капсули, дражета, сиропи, суспензии, разтвори, прахове, гранули, емулсии или полимерни или липидни мехурчета или наносфери или микросфери, които правят възможно контролираното освобождаване. За парентерално приложение съставите могат да бъдат осигурени под формата на разтвори или суспензии за инфузия или за инжекции.

Съединенията съгласно изобретението се прилагат общо в дневна доза от приблизително 0,01 mg/kg до 100 mg/kg телесно тегло, разделена на 1 до 3 приема.

За локално приложение фармацевтичните състави на база съединенията съгласно изобретението, са предназначени, по-специално, за лечение на кожата и мукозните мембрани и затова могат да бъдат осигурени под формата на мехлеми, кремове, млека, мазила, пудри, импрегнирани тампони, разтвори, гелове, спрейове, разтвори (лосиони) или суспензии. Те могат също да бъдат осигурени под формата на полимерни или липидни мехурчета или наносфери или микросфери или полимерни пласти-

ри и хидрогелове, които правят възможно контролираното освобождаване на активната съставка. Съставите за локално приложение могат по-нататък да бъдат осигурени или в безводна или във водна форма, съгласно клиничните индикации.

За очно приложение те са главно под формата на води за промивка на окото.

Тези състави за локално или очно приложение съдържат поне едно съединение с формула I, както е определена по-горе, или един от неговите оптически или геометрични изомери или една от неговите соли в концентрация, за предпочитане от 0,001 до 5% спрямо теглото, по отношение на общото тегло на състава.

Съединенията с формула I съгласно изобретението също намират приложение в областта на козметиката, по-специално за поддържане хигиената на тялото и на косата, и особено за лечение на кожата при тенденция за развиване на акне, за възстановяване растежа на косата и за борба с косопада, за борба с омазняването на кожата и на косата, за защита срещу неблагоприятните ефекти на слънчевата светлина или за лечение на физиологично суха кожа и за предотвратяване и/или за борба с предизвиканото от светлината или с хронологичното стареене.

В областта на козметиката съединенията съгласно изобретението могат допълнително с успех да се използват в комбинация с други съединения с активност от ретиноиден тип, с витамини от групата на D или техни производни, с кортикостероиди, със средства за борба със свободните радикали, с α -хидрокси или α -кето киселини или техните производни, или съответно с блокери на йонни канали, като всички изброени накрая съединения са като тези, определени по-горе в текста.

Друг предмет на изобретението е козметичен състав, който се характеризира с това, че включва в козметично приемлив носител поне едно съединение от формула I, както е определена по-горе, или един негов оптичен или геометричен изомер или една от неговите соли, като е възможно козметичният състав да бъде осигурен под формата на крем, мляко, лосион, гел, полимерни или липидни мехурчета или наносфери, или микросфери, сапун или шампоан.

Концентрацията на съединението с формула I в козметичните състави съгласно изобре-

тението е предимно между 0,001 и 3%, спрямо теглото, по отношение на общото тегло на състава.

Фармацевтичните и козметичните състави съгласно изобретението могат допълнително да съдържат инертни или дори фармакодинамично или козметично активни добавки или комбинации от тези добавки и по-специално: омокрящи средства; депигментиращи средства, такива като хидрохинон, азелаинова киселина, кофеинова киселина или койева киселина; омекчители; хидратиращи средства, такива като глицерол, ПЕГ 400, тиаморфолинон и неговите производни или карбамид; средства срещу себорея или средства срещу акне, такива като S-карбоксиметил цистеин, S-бензилцистеамин, техните соли или техните производни, или бензоил пероксид; антибиотици, като еритромицин и неговите естери, неомидин, клиндамицин и неговите естери, или тетрациклини; противогъбични средства, като кетоназол или 4,5-полиметилен-3-изотиазолонидони; средства, предизвикващи възстановяване растежа на косата, като миноксидил /2,4-диамино-6-пиперидинопириимидин-3-оксид/ и неговите производни, diazoxid /7-хлоро-3-метил-1,2,4-бензотиадiazин 1,1-диоксид/ и фенитоин /5,5-дифенилимидазолонидин-2,4-дион/; нестероидни противовъзпалителни средства; каротеноиди и особено β -каротен; противопсориазисни средства, такива като антралин и неговите производни; и накрая ейкоза-5,8,11,14-тетраиноена и ейкоза-5,8,11-трииноена киселина, техните естери и амиди.

Съставите съгласно изобретението могат също така да съдържат вещества, подобряващи аромата, консервиращи средства, такива като естерите на пара-хидроксибензенoвата киселина, стабилизиращи средства, средства за регулиране на влажността, средства за регулиране на рН, средства, повлияващи осмотичното налягане, емулгиращи средства, средства за UV-A и UV-B скрининг и антиоксиданти, такива като α -токоферол, бутилиращ хидроксианизол или бутилиран хидрокситолуен.

По-долу са дадени редица примери за получаване на активните съединения с формула I съгласно изобретението, както и различни фармацевтични и козметични препарати на базата на тези съединения, само с илюстративна цел, без какъвто и да е смисъл на ограничаване.

Пример 1.

Метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат

/а/ 4,4-диметил-8-йодохроман

2,00 g (12,3 μmol) 4,4-диметилхроман и

30 ml етилов етер се внасят в тригърлена колба в аргонова атмосфера. 2,4 ml (15,9 μmol) тетраметилетилендиамин (TMEDA) се прибавят на капки, сместа се охлажда до -78°C и към нея на капки се прибавят 5,9 ml (14,8 μmol) н.-бутиллитий (2.5 M-ен разтвор в хексан). Температурата се оставя да се повиши до -20°C в продължение на 2 h и след това до стайна температура и сместа се разбърква в продължение на 12 h. 1,3 ml (16,0 μmol) дийодометан и 15 ml етилов етер се внасят в друга тригърлена колба в аргонова атмосфера. Охлажда се до 0°C и предишният разтвор, охладен предварително до -78°C , се внася и след това се оставя температурата на реакционната смес да се повиши до стайната и сместа се разбърква в продължение на 12 h. Реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с етилов етер и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху силикагел, в колона, елуирана с хептан. След изпаряване на разтворителите, се събират 1,30 g (37%) от очакваното съединение под формата на бледожълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,32 (s, 6H), 1,84 (t, 2H, J=5,4 Hz), 4,28 (t, 2H, J=5,4 Hz), 6,62 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,24 (dd, 1H, J=7,8/1,5 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=7,7/1,5 Hz).

/б/ метоксиален

210 ml (2,5 μmol) пропаргил метил етер и 12,00 g (110,0 μmol) калиев трет.-бутоксид се внасят в тригърлена колба в аргонова атмосфера. Реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 3 h и се дестилира при атмосферно налягане. Фракцията, която се дестилира при 51°C , се събира, за да се получат 153,50 g (88%) от очакваното съединение под формата на безцветно масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,41 (s, 3H), 5,48 (d, 2H, J=5,9 Hz), 6,77 (t, 1H, J=5,9 Hz).

/в/ 3-/4,4-диметилхроман-8-ил/проп-1-ин 380 mg (11,5 μmol) магнезий, активиран с една капка дибромоетан, се внасят в тригърлена колба под аргон. Разтвор на 3,00 g (10,4 μmol) 4,4-диметил-8-йодохроман в 15 ml етилов етер се прибавя на капки, така че да се поддържа рефлукс на разтворителя, и реакционната смес се разбърква при 35°C в продъл-

жение на 15 min. След това се охлажда до -5°C , прибавят се 40 mg (0,2 mmol) купройодид и се прибавя на капки разтвор, получен от 1,24 g (17,7 mmol) метоксиален в 5 ml етилов етер. Сместа се разбърква в продължение на 1 h при -5°C , оставя се да се затопли до стайна температура и се разбърква в продължение на 2 h. Реакционната смес се излива в наситен разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етилацетат и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства върху колона със силикагел, елуирана с хептан. След изпаряване на разтворителите се получават 1,30 g (65%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,33 (s, 6H), 1,83 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 2,15 (t, 1H, $J=2,7$ Hz), 3,52 (d, 2H, $J=2,7$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 6,87 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,18 (dd, 1H, $J=7,9/1,5$ Hz), 7,33 (dd, 1H, $J=7,4/1,5$ Hz).

/г/ метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат

1,18 g (5,9 mmol) 3-/4,4-диметилхроман-8-ил/-1-пропин, 1,60 g (5,9 mmol) метил 2-хидрокси-4-йодобензоат и 60 ml триетиламин се внасят в тригърлена колба под аргон. Реакционната смес се обезвъздушава чрез продухване с азот, внасят се 332 mg (0,46 mmol) бис/трифенилфосфин/паладий/II/ хлорид и 134 mg меден йодид и сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 8 h. Реакционната смес се изпарява до сухо, остатъкът се поема с етилацетат и солна киселина (1N-ен разтвор), и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства с помощта на хроматография в колона със силикагел, елуирана с хептан. След изпаряване на разтворителите се получава масло, което кристализира бавно, последното се прекристализира из хептан. Получава се 1,00 g (50%) метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат под формата на бяло твърдо вещество с т.т. $92-93^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (s, 6H), 1,84 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 3,75 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,23 (t, 2H, $J=5,4$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,95 (dd, 1H, $J=8,2/1,5$ Hz), 7,06 (d, 1H, $J=1,4$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=6,3$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=8,2$ Hz), 10,73 (s, 1H).

Пример 2.

2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-

ил)проп-1-инил] бензенова киселина

860 mg (2,5 mmol) от метиловия естер, получен в пример 1 /г/, 1,00 g (25,00 mmol) литиев хидроксид и 50 ml тетраhydroфуран се внасят в облодънна колба. Реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 18 h и се изпарява до сухо. Остатъкът се поема с вода, подкислява се до pH 1 и се екстрахира с етилов етер, после органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се претрива с хептан и се филтрира, като се получават 560 mg (70%) от 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензенова киселина под формата на бяло твърдо вещество с т.т. $182-183^{\circ}\text{C}$.

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ 1,29 (s, 6H), 1,79 (t, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,72 (s, 2H), 4,20 (t, 2H, $J=5,3$ Hz), 6,67 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,76 до 6,79 (m, 2H), 7,05 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,6$ Hz).

Пример 3.

Метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат

/а/ 4,4-диметилхроман-8-карбалдехид

14,40 g (50,0 mmol) 4,4-диметил-8-йодохроман и 50 ml тетраhydroфуран се внасят в тригърлена колба в поток от азот. Прибавят се на капки при температура -78°C 22 ml (55,0 mmol) н.-бутиллитий (2,5 M-ен разтвор в хексан), реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min и след това се прибавят 4,2 ml (55,0 mmol) диметилформамид и се оставя температурата на сместа да се повиши до стайната. Реакционната смес се излива във воден разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етилов етер, органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 10,40 g (100%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,36 (s, 6H), 1,86 (t, 2H, $J=5,2$ Hz), 4,29 (t, 2H, $J=5,6$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J=7,7/1,7$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J=7,9/1,7$ Hz), 10,42 (s, 1H).

/б/ α -етинил-4,4-диметилхроман-8-метанол 7,6 ml (54,00 mmol) триметилсилилацетилен и 50 ml тетраhydroфуран се внасят в тригърлена колба. Разтвор на 22 ml (54,00 mmol) н.-бутиллитий (2,5 M-ен в хексан) се прибавя на капки при -78°C в поток от азот и сместа се оставя да се затопли до стайна температу-

ра. Реакционната смес се прибавя на капки към студен (-78°C) разтвор, получен от 9,30 g (49,0 mmol) 4,4-диметилхроман-8-карбалдехид и 50 ml тетраhydroфуран. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура, излива се във воден разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етил етер, като органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 14,00 g от очакваното съединение (100%) под формата на жълто масло. 3,00 g от това масло се смесват с 50 ml тетраhydroфуран и се прибавят на капки 11,5 ml (12,6 mmol) тетрабутил амониев флуорид под формата на разтвор / 1,1 M-ен, в тетраhydroфуран. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h, излива се във вода и се екстрахира с етилов етер и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 2,30 g (100%) от очакваното съединение под формата на безцветно масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,81 до 1,88 (m, 2H), 2,59 (d, 1H, J=2,2 Hz), 4,11 (d, 1H, J=6,1 Hz), 4,25 (t, 2H, J=4,7 Hz), 5,68 (dd, 1H, J=6,1/2,0 Hz), 6,90 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,25 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,41 (d, 1H, J=7,7 Hz).

/в/ метил 2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат 3,00 g (13,9 mmol) α-етинил-4,4-диметилхроман-8-метанол, 3,90 g (13,9 mmol) метил 2-хидрокси-4-йодобензоат и 100 ml триетил-амин се внасят в тригърлена колба. Реакционната смес се обезвъздушава с азот в продължение на 30 min и след това последователно се прибавят 780 mg (1,1 mmol) бис /трифенил-фосфин/паладиев /II/ хлорид и 320 mg (1,7 mmol) меден йодид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 4 h и се изпарява до сухо, полученият остатък се поема с вода и етилов етер. Органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография в колона със силикагел, елуирана със смес от 50% етилацетат и 50% хептан. Получават се 2,85 g (56%) метил 2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат, под формата на бяло твърдо вещество с т.т. 122-123°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 (s, 6H), 1,87 до 1,90 (m, 2H), 3,18 (d, 1H, J=6,4 Hz), 4,31 (t, 2H,

J=5,3 Hz), 5,86 (d, 1H, J=6,4 Hz), 6,89 до 7,00 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,29 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,40 (d, 1H, J=7,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,2 Hz).

Пример 4.

2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензенова киселина

2,80 g (7,6 mmol) от съединението, получено в пример 3 /в/, 3,20 g (76,5 mmol) литиев хидроксид и 100 ml тетраhydroфуран се поставят в облодънна колба. Реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 18 h и се изпарява до сухо. Остатъкът се поема с вода, подкислява се до pH 1 и се екстрахира с етилов етер и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се претрива с хептан и се филтрира, получават се 660 mg (25%) от 2-хидрокси-4-[3-хидрокси-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил] бензенова киселина под формата на бяло твърдо вещество с т.т. 225-227°C.

¹H ЯМР (CDCl₃ + 2 капки d₆ DMCO) δ 1,34 (s, 6H), 1,87 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,50 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J=5,7 Hz), 5,90 (s, 1H), 6,88 до 6,96 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,46 (d, 1H, J=7,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J=8,1 Hz), 11,23 (br s, 1H).

Пример 5.

Метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат

/а/ 2-бромо-1-/3-метилбут-2-енилтио/бензен 19,30 g (102,0 mmol) 2-бромотиофенол, 160 ml диметилформамид и 15,50 g (112,0 mmol) калиев карбонат се внасят в тригърлена колба. 13 ml (112,0 mmol) 1-бромо-3-метил-2-бутен се прибавят на капки и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на два часа. Излива се във вода и се екстрахира с етилацетат и органичната фаза се отделя след разслояване, промива се с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. 26,00 g (99%) от очакваното съединение се събират под формата на оранжево масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,56 (d, 2H, J=7,7 Hz), 5,32 (d, 1H, J=7,7/1,4 Hz), 6,96 до 7,06 (m, 1H), 7,22 до 7,26 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, J=7,7 Hz).

/б/ 4,4-диметил-8-бромотиохроман

26,00 g (102,00 mmol) 2-бромо-1-/3-метилбут-2-енилтио/ бензен, 180 ml толуен и 23,20 g (122,0 mmol) паратолуенсулфонова ки-

селина се внасят в тригърлена колба. Реакционната смес се нагрива на обратен хладник в продължение на 4 h и се изпарява до сухо. Остатъкът се поема с воден разтвор на натриев бикарбонат и се екстрахира с етилацетат и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана с хептан. Получават се 20,00 g (76%) от очакваното съединение под формата на оранжево масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 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).

/в/ 3-/4,4-диметилтиохроман-8-ил/проп-1-ин

По начин, аналогичен на описания в пример 1/в/, от 3,00 g (11,7 mmol) 4,4-диметил-8-бромотиохроман, 710 mg (28%) се получават от очакваното съединение под формата на бледожълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (s, 6H), 1,95 (t, 2H, $J=6,1$ Hz), 2,23 (t, 1H, $J=2,7$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J=6,2$ Hz), 3,53 (d, 2H, $J=2,6$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,7$ Hz).

/г/ метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат

670 mg (3,1 mmol) 3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-ин, 860 mg (3,1 mmol) метил 2-хидрокси-4-йодобензоат и 33 ml триетиламин се поставят в тригърлена колба под аргон. Реакционната смес се обезвъздушава посредством продухване с азот, прибавят се 174 mg (0,25 mmol) бис/трифенилфосфин/ палдиев /II/ хлорид и 71 mg меден йодид и реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 8 h. Реакционната смес се изпарява до сухо, остатъкът се поема с етилацетат и разтвор на солна киселина /1 N-ен/ и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Остатъкът се пречиства чрез хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес от 99% хептан и 1% етилацетат. След изпаряване на разтворителите се събират 1,50 g (75%) метил 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил] бензоат под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,35 (s, 6H), 1,97 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 3,06 (t, 2H, $J=6,1$ Hz), 3,76 (s, 2H),

3,94 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H, $J=8,2/1,5$ Hz), 7,04 до 7,10 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, $J=6,9$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=8,2$ Hz).

Пример 6.

2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил] бензенова киселина

По начин, аналогичен на пример 2, от 1,40 g (3,8 mmol) от съединението, получено в пример 5 /г/ се получават 960 mg (70%) 2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил] бензенова киселина под формата на бяло твърдо вещество с т.т. 190-191°C.

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ 1,29 (s, 6H), 1,69 (t, 2H, $J=5,9$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 3,75 (s, 2H), 6,96 до 6,99 (m, 2H), 7,06 (t, 1H, $J=7,7$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J=7,3$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=8,4$ Hz).

Пример 7.

Етил 4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил] бензоат /а/ 3-бромо-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ол

13,40 g (100,0 mmol) алуминиев хлорид и 100 ml дихлорметан се внасят в тригърлена колба в атмосфера на аргон. Разтвор, получен от 34,60 g (199 mmol) 3-бромофенол 89,00 g (486,0 mmol) 2,5-дихлоро-2,5-диметилхексан и 300 ml дихлорметан, се прибавя на капки. Реакционната смес се разбърква в продължение на 16 h при стайна температура. Реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с дихлорметан, екстрактът се промива с вода и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес, съставена от 80% хептан и 20% дихлорметан. След изпаряване на разтворителите се получават 30,00 g (53%) от очакваното съединение под формата на бели кристали с т.т. 93°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,23 (s, 6H), 1,38 (s, 6H), 1,57 до 1,69 (m, 4H), 4,78 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J=2,0$ Hz).

/б/ 5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ол

12,93 g (106,0 mmol) фенолборна киселина, 20,00 g (70,7 mmol) от съединението, получено в пример 7 /а/, 400 ml диметилформамид и 70 ml воден разтвор на калиев карбонат (2 M-ен) се поставят в тригърлена колба. Реакционната смес се обезвъздушава посред-

ством продухване с аргон, прибавят се 4,08 g (3,5 mmol) тетракистрифенилфосфинпаладий /0/ и реакционната смес се нагрива до 90°C в продължение на 8 h. Реакционната смес се излива във вода и се екстрахира с етилацетат и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана с хептан. След изпаряване на разтворителите се получават 13,44 g (68%) от очакваното съединение под формата на бял прах с т.т. 121°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,46 (s, 6H), 1,65 до 1,73 (m, 4H), 6,69 (d, 1H, J=1,8 Hz), 4,77 (s, 1H), 7,16 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,24 до 7,52 (m, 3H), 7,53 (d, 2H, J=8,5 Hz).

/в/ 5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил трифлуорметансулфонат 13,44 g (47,9 mmol) от съединението, получено в пример 7 /б/, 100 ml дихлорметан и 9,95 g (81,5 mmol) N,N-диметил-4-аминопиридин се внасят в тригърлена колба под аргон. Сместа се охлажда до 0°C и на капки се прибавят 12,1 ml (71,9 mmol) трифлик анхидрид. Остава се температурата да се затопли до стайната в продължение на 16 h и реакционната смес се изпарява до сухо. Прибавя се етилацетат и сместа се подкислява до рН 3 с 1N-ен разтвор на солна киселина. Продуктът се екстрахира с етилацетат, органичната фаза се промива с вода и след това с наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се филтрира, разтворителите се изпаряват. Получават се 19,29 g (97%) от очакваното съединение под формата на бял прах с т.т. 110°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,71 (s, 4H), 7,35 до 7,55 (m, 7H).

/г/ метил 5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-1-карбоксилат

16,12 g (39,1 mmol) от трифлата, получен в пример 7 /в/, 1,61 g (3,9 mmol) 1,3-бис /дифенилфосфино/ пропан (ДФФП), 440 mg (1,9 mmol) паладиев ацетат, 130 ml диметилформамид, 10,9 ml (78,2 mmol) триетиламин и 17,1 ml (390,8 mmol) метанол се внасят в устройство за хидриране. Реакционната смес се затваря, създава се налягане 4 bar с въглероден монооксид и се нагрива при разбъркване до 70°C в продължение на 7 h. Сместа се охлажда и се изпарява, доколкото е възможно, остатъкът се поема в наситен разтвор на натриев

хлорид и се екстрахира с етилацетат, органичната фаза се промива при използване на разреден разтвор на солна киселина и след това с вода, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел и се елуира с хептан. След изпаряване на разтворителите се получават 7,60 g (60%) от очакваното съединение под формата на бял прах с т.т. 118°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,65 до 1,69 (m, 2H), 1,76 до 1,80 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,30 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,34 до 7,46 (m, 3H), 7,59 (d, 2H, J=7,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J=2,0 Hz).

/д/ 5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил/-метанол

80 ml етилов етер и 2,68 g (70,7 mmol) литиево-алуминиев хидрид се внасят в еднолитрова тригърлена колба. Реакционната смес се охлажда до 0°C и след това към нея се прибавя на капки съединението, получено в пример 7 /г/, под формата на разтвор в 80 ml етер /етилов/. Реакционната смес се разбърква 16 h при стайна температура, след това се прибавя на капки наситен разтвор на натриев хлорид, сместа се филтрира през целит и се прибавят вода и етилов етер. Продуктът се екстрахира с етилов етер, органичната фаза се промива с вода до неутрално рН, суши се над магнезиев сулфат и се филтрира, след което разтворителите се изпаряват. Получават се 6,82 g (98%) от очакваното съединение под формата на бели кристали с т.т. 80-82°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 (s, 6H), 1,45 (s, 6H), 1,61 (t, 1H, J=5,8 Hz), 1,71 (s, 4H), 4,95 (d, 2H, J=5,7 Hz), 7,30 до 7,36 (m, 1H), 7,43 (t, 2H, J=7,7 Hz), 7,53 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,58 до 7,61 (m, 3H).

/е/ 5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-1-карбалдехид

5,56 g (22,2 mmol) от съединението, получено в пример 7 /д/, 38,73 g (445,6 mmol) манганов оксид и 500 ml дихлорметан се смесват в еднолитрова облодънна колба. Реакционната смес се разбърква в продължение на 20 h при стайна температура и след това мангановият оксид се отфилтрира и промива с дихлорметан. След изпаряване на разтворителите се получават 4,44 g (68%) от очакваното съединение под формата на жълт прах с т.т. 113°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,37 (s, 6H), 1,57 (s,

6H), 1,75 (s, 4H), 7,33 до 7,48 (m, 3H), 7,58 до 7,62 (m, 2H), 7,77 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,95 (d, 1H, J=2,2 Hz).

/ж/ 1-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)-3-(триметилсила-нил)проп-2-ин-1-ол

2,43 ml (17,2 mmol) триметилсилилацетилен и 25 ml тетраhydroфуран се внасят в тригърлена колба. Разтвор, получен от 6,89 ml (17,2 mmol) н.-бутиллитий (2,5 M-ен, в хексан) се прибавя на капки при -78°C под азотна атмосфера и реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура. Разтворът се прибавя на капки в студен разтвор (-78°C), получен от 4,20 g (14,4 mmol) от съединението, получено в пример 7 /е/ и 25 ml тетраhydroфуран. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура, излива се във воден разтвор на амониев хлорид и се екстрахира с етилов етер и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 5,60 g (100%) от очакваното съединение под формата на бял прах с т.т. 145°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,66 до 1,76 (m, 4H), 2,19 (br s, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,30 до 7,36 (m, 1H), 7,41 до 7,47 (m, 2H), 7,55 (d, 2H, J=2,0 Hz), 7,60 (d, 2H, J=7,1 Hz), 7,90 (d, 1H, J=2,1 Hz).

/з/ 1-/5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил/проп-2-ин-1-ол

5,60 g (14,3 mmol) от съединението, получено в пример 7 /ж/, се смесват с 30 ml тетраhydroфуран в петстотинмилилитрова тригърлена колба, и към тях се прибавят на капки 15,8 ml (17,4 mmol) разтвор на тетрабутиламониев флуорид (1,1 M-ен, в тетраhydroфуран). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 1 h, излива се във вода и се екстрахира с етилов етер и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 4,07 g (89%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,66 до 1,75 (m, 4H), 2,30 (br s, 1H), 2,59 (d, 1H, J=2,1 Hz), 6,16 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,31 до 7,37 (m, 1H), 7,41 до 7,47 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,60 (d, 2H, J=7,1 Hz), 7,88 (d, 1H, J=2,1 Hz).

/и/ етил 4-[3-хидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-

ил)проп-1-инил] бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 4,07 g (12,8 mmol) от съединението, получено в пример 7 /з/ с 3,53 g (12,8 mmol) етил 4-йодобензоат, се получават 4,57 g (77%) етил 4-[3-хидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил] бензоат под формата на оранжев прах с т.т. 121°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (s, 3H), 1,35 (t, 3H, J=7,1 Hz), 1,37 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,67 до 1,80 (m, 4H), 2,45 (d, 1H, J=4,9 Hz), 4,35 (q, 2H, J=7,1 Hz), 6,40 (d, 1H, J=4,9 Hz), 7,30 до 7,36 (m, 1H), 7,41 до 7,49 (m, 4H), 7,57 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,61 (d, 2H, J=7,1 Hz), 7,95 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,96 (d, 2H, J=6,0 Hz).

Пример 8.

4-[3-хидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 2, от 3,6 g (7,7 mmol) от съединението, получено в пример 7 /и/, се получават 3,32 g (98%) 4-[3-хидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина под формата на оранжево-бежов прах с т.т. 250°C.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 1,12 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,43 до 1,55 (m, 4H), 5,97 (br, s, 1H), 7,13 до 7,19 (m, 1H), 7,25 до 7,33 (m, 4H), 7,36 (d, 1H, J=1,9 Hz), 7,45 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,68 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,70 (d, 2H, J=8,4 Hz), 12,92 (br, s, 1H).

Пример 9.

4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина

2,00 g (4,6 mmol) от съединението, получено в пример 8, 1,45 ml (9,1 mmol) триетилсилан, 30 ml дихлорометан и 3,5 ml трифлуорооцетна киселина се внасят в еднолитрова облодънна колба в азотна атмосфера. Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 h при стайна температура и се хидролизира при използване на 1 N-ен разтвор на солна киселина, продуктът се екстрахира с етилов етер. Органичната фаза се промива с вода и се суши над магнезиев сулфат и разтворителят се изпарява до сухо. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес, съставена от 50% етил ацетат и 50% хептан. След изпаря-

ване на разтворителите се получават 370 mg (19%) 4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина под формата на бяла прах с т.т. 228°C.

¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ 1,22 (s, 6H), 1,35 (s, 6H), 4,00 (s, 2H), 7,24 до 7,27 (m, 2H), 7,33 до 7,41 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=7,3 Hz), 7,78 (d, 2H, J=8,2 Hz).

Пример 10.

Етил 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидрокси-проп-1-инил]бензоат

/а/ 1-метокси-3-(3-метилбут-2-енилсулфанил)бензен

50,45 g (360,0 mmol) 3-метокситиофенол, 360 ml ацетон и 14,40 g (360,0 mmol) пелети натриев хидроксид се внасят в еднолитрова облодънна колба в азотна атмосфера и сместа се нагрява на обратен хладник в продължение на 3 h. Разтвор, получен от 53,65 g (360,0 mmol) 2-метил-4-бромо-2-бутен и 60 ml ацетон, се прибавя на капки. Кипенето на обратния хладник се поддържа 16 h и реакционната смес де изпарява до сухо. Прибавя се вода, екстракцията се осъществява с етил ацетат, органичната фаза се промива с вода и след това се използва наситен разтвор на натриев хлорид, суши се над магнезиев сулфат и се филтрира, разтворителите се изпаряват. Полученият остатък се дестилира при понижено налягане (5 x 10⁻² bar (113°C) до получаването на 67,81 g (90%) от очакваното съединение под формата на бледожълто масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,62 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,55 (d, 2H, J=7,7 Hz), 3,79 (s, 3H), 5,31 (tt, 1H, J=7,7) 1,3 Hz), 6,71 (dt, 1H, J=8,3 (1,8 Hz), 6,87 до 6,92 (m, 2H), 7,18 (t, 1H, J=7,9 Hz).

/б/ 5-метокси-4,4-диметилтиохроман

62,00 g (298,0 mmol) от съединението, получено в пример 10 /а/, 85,00 g (446,0 mmol) паратолуенсулфонова киселина и 500 ml толуен се внасят в облодънна колба. Сместа се нагрява на обратен хладник в продължение на 2 h, охлажда се, прибавят се вода и етил ацетат и екстракцията се осъществява с етил ацетат. Органичната фаза се отделя след разслояване, промива се с вода и след това при използване на наситен разтвор на натриев хлорид и се суши над магнезиев сулфат, разтворителите се изпаряват. Получават се 65,19 g жълто масло, което се дестилира при понижено налягане (5 x 10⁻² bar (120-122°C), до получаването на 17,40 g (28%) от очакваното съединение под

формата на безцветно масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,41 (s, 3H), 2,00 до 2,05 (m, 2H), 2,86 до 2,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,58 (d, 1H, J=8,1 Hz), 6,72 (dd, 1H, J=7,9 (1,2 Hz), 6,98 (t, 1H, J=8,0 Hz).

/в/ 4,4-диметилтиохроман-5-ол

17,40 g (83,5 mmol) от съединението, получено в пример 10 /б/; 28,10 g (333,0 mmol) натриев етантиолат и 100 ml диметилформамид се внасят в облодънна колба. Сместа се нагрява при 150°C в продължение на 2 h и след това се разбърква в продължение на 16 h при стайна температура, излива се върху смес от 1 N-ен разтвор на солна киселина и етилов етер и се екстрахира с етилов етер. Органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес, съставена от 20% етил ацетат и 80% хептан. Получават се 14,07 g (87%) от очакваното съединение под формата на светложълто твърдо вещество с т.т. 48°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,45 (s, 3H), 2,01 до 2,07 (m, 2H), 2,86 до 2,91 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 6,34 (dd, 1H, J=7,8 (1,3 Hz), 6,69 (dd, 1H, J=7,9 (1,2 Hz), 6,84 (d, 1H, J=7,8 Hz).

/г/ 4,4-диметилтиохроман-5-ил-трифлуорометансулфонат

13,63 g (70,1 mmol) 4,4-диметилтиохроман-5-ол, получен в пример 10 /в/, 11,4 g (91,2 mmol) N,N-диметиламинопиридин и 100 ml дихлорометан се внасят в 500 милилитрова облодънна колба под поток от азот. Сместа се охлажда до 0°C и на капки се прибавят 14,16 ml (84,2 mmol) трифлик (трифлуорометансулфонил) анхидрид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min при стайна температура и след това се прибавят 1 N-ен разтвора на солна киселина и дихлорометан. Продуктът се екстрахира с дихлорометан и органичната фаза се промива с вода до неутрално pH, суши се над магнезиев сулфат и се филтрира. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес, съставена от 90% хептан и 10% етил ацетат. След изпаряване на разтворителите се получават 16,32 g (78%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,46 (s, 3H), 2,01 до 2,06 (m, 2H), 2,93 до 2,98 (m, 2H), 7,00 до 7,12 (m, 3H).

/д/ метил 4,4-диметилтиохроман-5-карбоксилат

По начин, аналогичен на описания в пример 7 /г/ от 14,23 g (43,6 mmol) от съединението, получено в пример 10 /г/, се получават 8,81 g (85%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,39 (s, 3H), 1,91 (t, 2H, $J=6,1$ Hz), 3,05 (t, 2H, $J=6,1$ Hz), 3,89 (s, 3H), 6,96 (dd, 1H, $J=7,4$ (1,8 H), 7,03 (t, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,16 (dd, 1H, $J=7,5$ (1,8 Hz).

/е/ 4,4-диметилтиохроман-5-метанол

8,81 g (37,3 mmol) от естера, получен в пример 10 /д/, и 300 ml толуен се смесват с 500-милилитрова облодънна колба. След охлаждане до -78°C се прибавя на капки разтвор на диизобутилалуминиев хидрид (1M-ен, в толуен), като се поддържа температура -78°C . Реакционната смес се разбърква в продължение на 1 h при същата температура, след това се прибавя водна паста от магнезиев сулфат, сместа се разбърква и се екстрахира с етилов етер. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се филтрува и разтворителите се изпаряват. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес, съставена от 70% хептан и 30% етил ацетат. След изпаряване на разтворителите се получават 4,37 g (56%) от очакваното съединение под формата на бледожълт прах с т.т. 53°C .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,45 (s, 6H), 2,04 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,95 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 4,87 (d, 2H, $J=5,8$ Hz); 7,01 до 7,08 (m, 2H), 7,17 до 7,22 (m, 1H).

/ж/ 4,4-диметилтиохроман-5-карбалдехид

4,37 g (21,0 mmol) от алкохола, получен в пример 10 /е/, 36,47 g (419,5 mmol) манганов оксид и 300 ml дихлорометан се смесват в 500-милилитрова облодънна колба. Реакционната смес се разбърква в продължение на 20 h при стайна температура, след това мангановият оксид се филтрува през целит и дихлорометанът се изпарява. След изпаряването на разтворителите се получават 3,25 g (75%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,34 (s, 6H), 1,03 (t, 2H, $J=5,9$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J=6,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25 до 7,29 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), $J=7,4$ (1,4 Hz), 10,73 (s, 1H).

/з/ 1-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-триметилсиланил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в при-

мер 7 /ж/, от 3,25 g (15,7 mmol) от съединението, получено в пример 10 /ж/, се получават 4,79 g (100%) от 1-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-(триметилсиланил)проп-2-ин-1-ол под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,16 (s, 9H), (1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,04 до 2,09 (m, 2H), 2,14 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 2,87 до 2,93 (m, 2H), 6,04 (d, 1H), $J=5,1$ Hz (7,05 до 7,13 (m, 2H), 7,50 до 7,54 (q, 1H, $J=3,1$ Hz).

/и/ 1-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в пример 7 /з/, от 4,79 g (15,7 mmol) от съединението, получено в пример 10 /з/, се получават 3,34 g (89%) 1-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)проп-2-ин-1-ол под формата на бежови кристали с т.т. 88°C .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,49 (s, 3H), (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 2,04 до 2,10 (m, 2H), 2,26 (d, 1H, $J=5,1$ Hz), 2,59 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 2,88 до 2,94 (m, 2H), 6,07 (br, s, 1H), 7,07 до 7,14 (m, 2H), 7,52 до 7,55 (q, 1H, $J=3,0$ Hz).

/й/ етил 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, чрез взаимодействие на 3,34 g (14,4 mmol) от съединението, получено в пример 10 /и/ с 3,97 g (14,4 mmol) етил-4-йодобензоат, се получават 4,66 g (85%) от етил-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат под формата на оранжев прах с т.т. 108°C .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,39 (t, 3H, $J=7,1$ Hz), 1,54 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,08 до 2,13 (m, 2H), 2,28 (d, 1H, $J=5,3$ Hz), 2,90 до 2,96 (m, 2H), 4,37 (d, 2H, $J=7,1$ Hz), 6,31 (d, 1H, $J=5,3$ Hz), 7,09 до 7,17 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J=6,4$ (2,8 H), 7,98 (d, 2H, $J=8,4$ Hz).

Пример 11.

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 2, от 4,66 g (12,3 mmol) от съединението, получено в пример 10 /й/, се получават 3,41 g (78%) 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина, под формата на кафяво твърдо вещество с т.т. 198°C .

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,54 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 2,08 до 2,12 (m, 2H), 2,90 до 2,94 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,10 до 7,16 (m, 2H), 7,48 (d, 2H, $J=8,2$ Hz), 7,61 (dd, 1H, $J=6,7$ (2,3 Hz), 7,99 (d, 2H, $J=8,3$ Hz).

Пример 12.

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)проп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 9, от 2,06 g (5,82 mmol) от съединението, получено в пример 11, се получават 1,00 g (51%) 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)проп-1-инил]бензенова киселина под формата на безови кристали с т.т. 207°C.

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ 1,51 (s, 6H), 2,05 до 2,10 (m, 2H), 2,92 до 2,97 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 7,01 до 7,03 (m, 2H), 7,25 до 7,31 (m, 1H), 7,45 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,97 (d, 2H, J=8,3 Hz).

Пример 13.

Етил-4-(3-[3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил]-3-хидроксипроп-1-инил)бензоат /а/ 1-бромо-3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)-бензен

40,00 g (140,2 mmol) от 2,4-ди-трет.-бутил-6-бромофенол и 400 ml диметилформамид се внасят в 1-литрова тригърлена колба. Полученият разтвор се охлажда до 5-10°C, прибавят се 4,70 g натриев хидрид и сместа се разбърква при 10°C в продължение на 30 min. След това на капки се прибавят 11,7 ml (154,0 mmol) хлорометил метилов етер и реакционната смес се разбърква в продължение на 1 h при стайна температура. Реакционната смес се излива в смес от 1 N-на солна киселина/етилов етер и се екстрахира с етилов етер, и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 46,00 g (100%) от очакваното съединение под формата на оранжево масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 3,69 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,39 (d, 1H, J=2,4 Hz).

/б/ 3,5-ди-трет.-бутил-2-/метоксиметокси/бензалдехид

46,00 g (140,0 mmol) от съединението, получено в пример 13 /а/, и 500 ml тетраhydroфуран се внасят в тригърлена колба в поток от азот. 61,5 ml (154,00 mmol) разтвор на п-бутиллитий (2,5 M-ен, в хексан) се прибавят на капки при температура -78°C и сместа се разбърква в продължение на 30 min при същата температура. След това на капки се прибавят 13,0 ml (168,0 mmol) диметилформамид и сместа се оставя да се затопли до стайна температура. Реакционната смес се подкислява със солна киселина (1 N-на) и се екстрахира с етилов етер, и органичната фаза се отделя след

разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 46,00 g (100%) от очакваното съединение под формата на оранжево масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,32 (s, 9H), 1,44 (s, 8H), 3,64 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 7,64 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J=2,6 Hz), 10,22 (s, 1H).

/в/ 1-[3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил]-3-(триметилсиланил)проп-2-ин-1-ол 18,60 g (190,0 mmol) триметилсилилацетилен и 190 ml тетраhydroфуран се внасят в тригърлена колба в поток от азот и така полученият разтвор се охлажда до -78°C. 76,0 ml (190,0 mmol) разтвор на п-бутиллитий (2,5 M-ен, в хексан) се прибавят на капки при -70°C, реакционната смес се разбърква в продължение на 30 min при същата температура и се оставя да се затопли до -20°C. Този разтвор се прикапва върху втвърден (-70°C) разтвор, получен от 44,00 g (158,0 mmol) от съединението, получено в пример 13 /б/, и 550 ml безводен тетраhydroфуран. Реакционната смес се оставя да се затопли до стайна температура в продължение на 2 h, след това се подкислява със солна киселина (1N-на) и се екстрахира с етилов етер, и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 59,00 g (100%) от очакваното съединение под формата на оранжево масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,12 (s, 9H), 1,18 (s, 9H), 3,49 (s, 3H), 3,81 (d, 1H, J=5,4 Hz), 4,68 (d, 1H, J=6,3 Hz), 4,88 (d, 1H, J=6,3 Hz), 5,55 (d, 1H, J=5,3 Hz), 7,16 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J=2,5 Hz).

/г/ 1-[3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил]проп-2-ин-1-ол

58,00 g (154,0 mmol) от съединението, получено в пример 13 /в/ и 300 ml тетраhydroфуран се внасят в тригърлена колба в поток от азот и разтвор на тетрабутиламониев флуорид (1 M-ен, в тетраhydroфуран) се прибавя на капки. Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 h при стайна температура, след това се подкислява с разтвор на солна киселина (1N-ен) и се екстрахира с етилов етер, и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. б. (пропуск) g (13%) от очакваното съединение се събират под формата на оранжево масло, също и 12,00 g (30%) от 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксифенил)проп-2-ин-1-ол

под формата на оранжево масло.

¹H ЯМР на очакваното съединение (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,61 (d, 1H, J=2,2 Hz), 3,70 (s, 3H), 3,90 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,90 (d, 1H, J=6,3 Hz), 5,08 (d, 1H, J=6,2 Hz), 5,79 (dd, 1H, J=5,4 (1,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,70 (d, 1H, J=2,5 Hz).

¹H ЯМР на 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксибензил)проп-2-ин-1-ол (CDCl₃) δ 1,30 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 2,72 (br, s, 1H), 2,80 (d, 1H, J=2,3 Hz), 4,94 до 5,05 (m, 1H, 5,66 (br, s, 1H), 7,27 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,32 (d, 1H, J=2,4 Hz).

/д/ етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)-фенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

6,00 g (19,7 mmol) от съединението, получено в пример 13 /г/, 5,40 g (19,7 mmol) етил 4-йодобензоат и 40 ml триетиламин се внасят последователно в облодънна колба. Реакционната смес се обезвъздушава с поток от азот, пропускан през сместа в продължение на 20 min и след това се прибавят 375 mg купро-йодид и 700 mg бис (трифенилфосфин) палладиев (II) хлорид. Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на 5 h, излива се във вода, подкислява се с 1 N-ен разтвор на солна киселина и се екстрахира с етилов етер, и органичната фаза се отделя след разслояване, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Полученият остатък се пречиства с помощта на хроматография върху колона със силикагел, елуирана със смес, съставена от 10% етил ацетат и 90% хептан. След изпаряване на разтворителите се получават 6,00 g (69%) етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат под формата на оранжев прах с т.т. 89-91°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J=7,1 Hz), 1,41 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 4,09 (d, 1H, J=5,5 Hz), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz), 4,93 (d, 1H, J=6,3 Hz), 5,12 (d, 1H, J=6,3 Hz), 6,00 (d, 1H, J=5,5 Hz), 7,40 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,79 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,99 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 14.

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на този, описан в пример 2, от 1,50 g (3,3 mmol) от съединението, получено в пример 13 /д/, се получават 1,20 g (85%) 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-(меток-

симетокси)фенил]-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина под формата на бежов прах с т.т. 197°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 3,73 (s, 3H), 4,35 (br, s, 1H), 4,97 (d, 1H, J=6,1 Hz), 5,12 (d, 1H, J=6,1 Hz), 6,00 (s, 1H), 7,38 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,78 (d, 1H, J=2,5 Hz), 8,00 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 15.

Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксибензил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 13 /д/, посредством взаимодействие на 10,00 g (38,4 mmol) 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксибензил)проп-2-ин-1-ол, получен в пример 13 /г/, с 10,60 g (38,4 mmol) етил 4-йодобензоат се получават 5,00 g (32%) етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксибензил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат под формата на безцветно твърдо вещество с т.т. 142-144°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J=7,1 Hz), 1,44 (s, 9H), 2,80 (d, 1H, J=6,2 Hz), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz), 5,90 (d, 1H, J=6,2 Hz), 7,34 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,53 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,02 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 16.

Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксибензил)проп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 9, от 3,00 g (7,3 mmol) от съединението, получено в пример 15, се получават 1,30 g (45%) етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксибензил)проп-1-инил]бензоат под формата на бял прах с т.т. 113-115°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,31 (s, 9H), 1,39 (t, 3H, J=7,1 Hz), 1,44 (s, 9H), 3,80 (s, 2H), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz), 6,77 (br, s, 1H), 7,13 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,48 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,98 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 17.

Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

/а/ 1-бромо-3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенилбензен

По начин, аналогичен на описания в пример 13 /а/, от 25,00 g (87,6 mmol) от 2,4-ди-трет.-бутил-6-бромофенол и от 13,70 g (96,4 mmol) метилйодид, се получават 27,00 g (100%) 1-бромо-3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенилбензен под формата на оранжево масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 7,27 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,40 (d, 1H,

J=2,4 Hz).

/6/ 3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксибензал-
дехид

По начин, аналогичен на описания в при-
мер 13 /6/, от 25,00 g (83,5 mmol) от съедине-
нието, получено в пример 17 /а/, се получа-
ват 21,00 g (100%) от очакваното съединение
под формата на оранжево масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,43 (s, 9H),
3,93 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,71 (d, 1H,
J=2,5 Hz), 10,34 (s, 1H).

/в/ 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифе-
нил)-3-(триметилсиланил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в при-
мер 13 /в/, от 21,00 g (85,00 mmol) от съеди-
нението, получено в пример 17 /6/, се получа-
ват 30,00 g (100%) от очакваното съединение
под формата на бежов прах с т.т. 104-106°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,13 (s, 9H), 1,20 (s,
9H), 2,39 (d, 1H, J=4,7 Hz), 3,69 (s, 3H), 5,59
(d, 1H, J=4,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,43
(d, 1H), J=2,5 Hz).

/г/ 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифе-
нил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в при-
мер 13 /г/, от 23,00 g (66,0 mmol) от съедине-
нието, получено в пример 17 /в/, се получа-
ват 25,00 g (100%) от очакваното съединение,
под формата на оранжево масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,32 (s, 9H), 1,40 (s, 9H),
2,63 (d, 1H, J=2,2 Hz), 3,88 (s, 3H), 5,81 (d, 1H),
J=2,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,58 (d, 1H,
J=2,5 Hz).

/д/ етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-ме-
токсифенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в при-
мер 13 /д/, посредством взаимодействие на
23,30 (85,0 mmol) от съединението, получено в
пример 17 /г/, с 23,50 g (85,0 mmol) от етил
4-йодобензоат, се получават 20,00 g (55%) етил
4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-хид-
роксипроп-1-инил]бензоат, под формата на сив
прах с т.т. 101-103°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 1,39 (t, 3H,
J=5,2 Hz), 1,42 (s, 9H), 2,74 (d, 1H, J=5,4 Hz),
3,93 (s, 3H), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz), 6,04 (d, 1H,
J=5,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,50 (d, 2H,
J=8,4 Hz), 7,65 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,99 (d, 2H,
J=8,4 Hz).

Пример 18.

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифе-
нил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на пример 2, от
5,00 g (11,8 mmol) от съединението, получено
в пример 17 /д/, се получават 4,50 g (96%)
от 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-
хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина под
формата на светложълто твърдо вещество с
т.т. 208-209°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,29 (s, 9H), 1,37 (s,
9H), 3,83 (s, 3H), 5,80 (d, 1H, J=5,0 Hz), 6,19
(d, 1H, J=5,6 Hz), 7,27 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,53
(d, 2H, J=8,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,93
(d, 2H, J=8,3 Hz), 13,14 (br, s, 1H).

Пример 19.

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифе-
нил)проп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в при-
мер 9, от 1,50 g (3,8 mmol) от съединението,
получено в пример 18, се получават 1,40 g
(97%) 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифе-
нил)проп-1-инил]бензенова киселина под фор-
мата на бял прах с т.т. 237-239°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,41 (s, 9H),
3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J=2,2 Hz),
7,46 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J=8,2 Hz),
7,99 (d, 2H, J=8,2 Hz).

Пример 20

Етил 4-[3-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметок-
си)бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил]бен-
зоат

/а/ 2-трет.-бутил-4-бромовенол
80,00 g (426,0 mmol) от 4-бромовенол и
8,00 g сулфоново-кисела смола Dowex 50WX8
се смесват в 250-милилитрова тригърлена кол-
ба. Сместа се нагрява до 80°C и през нея се
прекарва поток от изобутилен в продължение
на 30 h. Реакционната смес се охлажда и оста-
тъкът се пречиства посредством прекарване
през колона със силикагел, елуирана със смес,
съставена от 95% дихлорометан и 5% хептан.
88,00 g (90%) от очакваното съединение се
събират под формата на жълто масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 4,79 (s, 1H),
6,55 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,16 (dd, 1H, J= 8,4
(2,4 Hz), 7,35 (d, 1H, J=2,4 Hz).

/б/ 3-(трет.-бутил)бифенил-4-ол

По начин, аналогичен на този, описан в
пример 7 /б/ посредством взаимодействие на
40,00 g (175,0 mmol) от съединението, получе-
но в пример 20 /а/ с 34,60 g (283,0 mmol)
фенилборна киселина се получават 27,00 g (68%)
от очакваното съединение под формата на ка-
фяво масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 4,99 (s, 1H), 6,74 (d, 1H, $J=8,1$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,41 (t, 2H, $J=7,2$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=2,2$ Hz), 7,53 (d, 1H), 7,56 (d, 1H, $J=1,4$ Hz).

/в/ 5-бромо-3-(трет.-бутил)бифенил-4-ол 27,00 g (120,0 mmol) от съединението, получено в пример 20 /б/ и 120 ml дихлорметан се внасят в облодънна колба. Сместа се охлажда до 0°C , 6,4 ml в (131,0 mmol) бром се прибавя на капки и сместа се разбърква в продължение на 10 min при 0°C . Прибавя се наситен разтвор на натриев тиосулфат, естракцията се осъществява с дихлорометан и органичната фаза се отделя след разслояване, промива се с вода до неутрално рН, суши се над магнезиев сулфат и се изпарява. Получават се 32,00 g (88%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 5,83 (s, 1H), 7,28 до 7,34 (m, 1H), 7,40 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 7,44 (d, 1H, $J=1,9$ Hz), 7,49 до 7,53 (d, 2H, $J=8,6$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=2,2$ Hz).

/г/ 5-бромо-3-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил

По начин, аналогичен на описания в пример 13 /а/, посредством взаимодействие на 7,30 g (24,0 mmol) от съединението, получено в пример 20 /в/ с 2,0 ml (26,4 mmol) хлорометил метилов естер се получават 8,00 g (100%) от очакваното съединение под формата на оранжево масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,48 (s, 9H), 3,71 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,34 до 7,46 (m, 3H), 7,51 до 7,54 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, $J=2,0$ Hz).

/д/ 5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-карбалдехид

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /а/, от 7,80 g (23,0 mmol) от съединението, получено в пример 20 /г/, се получават 4,31 g (63%) от очакваното съединение под формата на жълто твърдо вещество с т.т. $92-94^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 3,66 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 7,38 (d, 1H, $J=8,5$ Hz), 7,44 (t, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,58 (d, 2H, $J=8,5$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J=2,5$ Hz), 7,94 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 10,27 (s, 1H).

/е/ 1-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-ил]-3-(триметилсиланил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в пример 7 /ж/, от 4,30 g (14,4 mmol) от съединени-

ето, получено в пример 20 /д/, се получават 4,00 g (70%) от очакваното съединение под формата на жълто твърдо вещество с т.т. $90-91^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 3,74 (s, 9H), 3,87 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 4,96 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 5,15 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 5,84 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,46 (t, 2H, $J=7,0$ Hz), 7,59 до 7,62 (m, 3H), 7,96 (d, 1H, $J=2,4$ Hz).

/ж/ 1-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-ил]проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в пример 7 /з/, от 4,00 g (10,1 mmol) от съединението, получено в пример 20 /е/, се получават 3,27 g (100%) от очакваното съединение под формата на оранжево масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,37 (s, 9H), 2,55 (d, 1H, $J=2,3$ Hz), 3,66 (s, 3H), 4,89 (d, 1H, $J=6,3$ Hz), 5,07 (d, 1H, $J=6,2$ Hz), 5,79 (d, 1H, $J=2,1$ Hz), 7,24 до 7,46 (m, 3H), 7,50 до 7,54 (m, 3H), 7,85 (d, 1H, $J=2,3$ Hz).

/з/ етил 4-{3-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)-бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил}бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 3,20 g (9,9 mmol) от съединението, получено в пример 20 /ж/, с 3,00 g (10,8 mmol) етил 4-йодобензоат, се получават 3,00 g (65%) етил 4-{3-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил}-бензоат под формата на кафяво масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,39 (t, 3H, $J=7,1$ Hz), 1,46 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 3,99 (d, 1H, $J=5,5$ Hz), 4,37 (q, 2H, $J=7,2$ Hz), 4,99 (d, 1H, $J=6,3$ Hz), 5,17 (d, 1H, $J=6,3$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J=7,1$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,53 (d, 2H, $J=8,3$ Hz), 7,57 до 7,61 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 7,98 (d, 2H, $J=8,1$ Hz).

Пример 21.

4-{3-[5-трет.бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил}бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 2, от 1,50 g (3,2 mmol) от съединението, получено в пример 20 /з/, се получават 970 mg (70%) от 4-{3-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)-бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил}бензенова киселина под формата на бежов прах с т.т. $162-164^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ 1,44 (s, 9H), 3,63 (s, 3H), 5,11 (d, 1H, $J=5,2$ Hz), 5,18 (d, 1H,

J=5,2 Hz), 5,94 (d, 1H, J=6,2 Hz), 6,30 (d, 1H, J=6,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,46 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,52 до 7,55 (m, 3H), 7,62 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,85 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,91 (d, 2H, J=8,1 Hz), 13,14 (s, 1H).

Пример 22.

Етил 4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат
/3/ 5-бромо-3-трет.-бутил-4-метоксибифенил

По начин, аналогичен на описания в пример 13 /а/, посредством взаимодействие на 4,00 g (13,0 mmol) от съединението, получено в пример 20 /в/, с 890 μ l (14,3 mmol) метил йодид се получават 4,09 (98%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 3,97 (s, 3H), 7,35 до 7,54 (m, 5H), 7,47 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,65 (d, 1H, J=2,0 Hz).

/6/ 5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-карбалдехид

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /а/, от 3,80 g (12,0 mmol) от съединението, получено в пример 22 /а/, се получават 2,29 g (71%) от очакваното съединение под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 45°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,47 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 7,32 до 7,59 (m, 5H), 7,79 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,93 (d, 1H, J=2,2 Hz), 10,40 (s, 1H).

/в/ 1-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-(триметилсиланил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в пример 7 /ж/, от 2,29 g (8,5 mmol) от съединението, получено в пример 22 /6/, се получават 2,00 g (64%) от очакваното съединение под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 94-96°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,21 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 2,56 (d, 1H, J=5,3 Hz), 3,96 (s, 3H), 5,86 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J=7,1 Hz), 7,46 (t, 2H, J=7,0 Hz), 7,56 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,60 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,83 (d, 1H, J=2,3 Hz).

/г/ 1-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)проп-2-ин-1-ол

По начин, аналогичен на описания в пример 7 /з/, от 2,00 g (5,5 mmol) от съединението, получено в пример 22 /в/, се получават 1,52 g (95%) от очакваното съединение под формата на жълто масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,38 (s, 9H), 2,57 (d, 1H, J=2,3 Hz), 3,87 (s, 3H), 5,79 (br s, 1H), 7,24 до 7,40 (m, 6H), 7,74 (d, 1H, J=2,3 Hz).

/д/ етил 4-[3-(5-трет.-бутил-4-метокси-

бифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 1,50 g (5,1 mmol) от съединението, получено в пример 22 /г/, с 1,55 g (5,6 mmol) етил 4-йодобензоат се получават 1,88 g (83%) етил 4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат под формата на червеникаво масло.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,39 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,46 (s, 9H), 2,67 (d, 1H, J=5,3 Hz), 3,99 (s, 3H), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz), 6,10 (d, 1H, J=5,2 Hz), 7,34 до 7,60 (m, 8H), 7,85 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,98 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 23.

4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 2, от 1,88 g (4,2 mmol) от съединението, получено в пример 22 /е/, се получават 1,25 g (72%) 4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина под формата на бежов прах с т.т. 165-167°C.

^1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ 1,42 (s, 9H), 3,90 (s, 3H), 5,88 (br s, 1H), 6,32 (br s, 1H), 7,37 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,45 до 7,51 (m, 3H), 7,54 (d, 2H, J=8,3 Hz), 7,62 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,83 (d, 1H, J=2,3 Hz), 7,91 (d, 2H, J=8,3 Hz).

Пример 24.

Етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксибифенил)-3-метоксипроп-1-инил]бензоат

/а/ 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксибифенил)-1-метоксипроп-2-ин

По начин, аналогичен на описания в пример 13 /а/, посредством взаимодействие на 1,30 g (5,0 mmol) от 1-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксифенил)проп-2-ин-1-ол, получен в пример 13 /г/, с 340 μ l (5,5 mmol) метилйодид, се получават 600 mg (41%) от очакваното съединение под формата на жълто твърдо вещество с т.т. 68-70°C.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,32 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 2,58 (d, 1H, J=2,2 Hz), 3,47 (s, 3H), 3,82 (s, 3H); 5,34 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,34 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,54 (d, 1H, J=2,5 Hz).

/б/ етил 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксибифенил)-3-метоксипроп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 220 mg (0,8 mmol) от съединението, получено в пример 24 /а/, с 220 mg (0,8 mmol) етил 4-йодобензоат, се получават 260 mg (74%) етил 4-

[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-метоксипроп-1-инил]бензоат под формата на оранжево масло.

1,41 (s, 9H), 3,53 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 4,37 (q, 2H, J=7,1 Hz), 5,57 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,51 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,62 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,99 (d, 1H, J=8,4 Hz).

Пример 25.

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-метокси-проп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 2, от 260 mg (0,6 mmol) от съединението, получено в пример 24 /6/, се получават 180 mg (73%) 4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-метоксипроп-1-инил]бензенова киселина под формата на бежов прах с т.т. 162-164°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,41 (d, 9H), 3,54 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,58 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J=2,5 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,62 (d, 1H, J=2,5 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz).

Пример 26.

Метил 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензоат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 4,00 g (18,5 mmol) от съединението, получено в пример 5 /в/, с 3,88 g (14,8 mmol) метил-4-йодобензоат, се получават 1,66 g (25%) метил 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензоат под формата на жълт прах с т.т. 92°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,96 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,05 (t, 2H, J=6,2 Hz), 3,77 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,07 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,33 (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,42 (d, 1H, J=7,3 Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,97 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 27.

Етил 6-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]никотинат

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 1,00 g (4,6 mmol) от съединението, получено в пример 5 /в/, с 1,41 g (5,1 mmol) етил 6-йодопирин-3-карбоксилат, се получават 50 mg (3%) етил 6-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]никотенат, под формата на жълто масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 1,41 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,97 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,06 (t, 2H, J=6,1 Hz), 3,82 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, J=7,1 Hz), 7,06 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,34 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,42 (d, 1H, J=7,4 Hz), 7,51 (d, 1H, J=8,2 Hz), 8,23 (dd, 1H, J=8,1 (2,1 Hz), 9,16 (d, 1H, J=1,8 Hz).

Пример 28.

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензалдехид

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 2,00 g (9,3 mmol) от съединението, получено в пример 5 /в/ с 1,88 g (10,2 mmol) 4-бромобензалдехид, се получават 90 mg (5%) 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензалдехид под формата на жълт прах, с точка на топене 55-63°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,34 (s, 6H), 1,95 (t, 2H, J=6,1 Hz), 3,05 (t, 2H, J=6,2 Hz), 7,00 (t, 1H, J=8,6 Hz), 7,17 (dd, 1H, J=7,5 (1,2 Hz), 7,29 (dd, 1H, J=7,1 (1,3 Hz), 7,58 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,80 (d, 2H, J=8,2 Hz), 9,94 (s, 1H).

Пример 29.

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]фенол

По начин, аналогичен на описания в пример 3 /в/, посредством взаимодействие на 1,00 g (4,6 mmol) от съединението, получено в пример 5 /в/, с 880 mg (5,1 mmol) 4-бромифенол, се получават 286 mg (20%) 4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]фенол под формата на жълт прах с т.т. 95°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,33 (s, 6H), 1,94 (t, 2H, J=6,0 Hz), 3,03 (t, 2H, J=6,1 Hz), 3,72 (s, 2H), 6,75 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,07 (t, 1H, J=7,7 Hz), 7,27 до 7,34 (m, 3H), 7,46 (d, 1H, J=7,4 Hz).

Пример 30.

Етил 4-[3-(5-трет.-бутил-4-хидроксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат

1,44 g (3,0 mmol) от съединението, получено в пример 20 /з/ и 15 ml етанол се внасят в 100-милилитрова тригърлена колба в поток от азот. На капки се прибавят 830 μl (15,0 mmol) концентрирана сярна киселина. Реакционната смес се разбърква в продължение на 3 h при стайна температура, след това се прибавя вода, екстракцията се осъществява с етилов етер, органичната фаза се промива с вода до неутрално рН, суши се над магнезиев сулфат и се филтрува, след което разтворителите се изпаряват. Получават се 1,25 g (100%) етил 4-[3-(5-трет.-бутил-4-хидроксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат, под формата на червеникаво масло.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,48 (s, 9H), 4,38 (q, 2H, J=7,2 Hz), 5,69 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, J=7,1 Hz), 7,38 до 7,44 (m, 3H),

7,52 до 7,56 (m, 5H), 7,97 (s, 1H), 8,00 (d, 2H, J=8,4 Hz).

Пример 31.

4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)проп-1-инил]бензенова киселина

По начин, аналогичен на описания в пример 9, от 700 mg (1,7 mmol) от съединението, получено в пример 23, се получават 508 mg (75%) 4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)проп-1-инил]бензенова киселина под формата на бял прах с т. т. 229-231°C.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 3,89 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 7,34 (d, 1H, J=7,1 Hz), 7,40 до 7,49 (m, 5H), 7,56 до 7,60 (m, 2H), 7,66 (d, 1H, J=2,2 Hz), 7,98 (d, 2H, J=8,3 Hz).

Примери на фармацевтични и козметични състави

Със следните примери са илюстрирани различни фармацевтични и козметични препарати, на база активните съединения съгласно изобретението.

А – PER OS

/а/ 0,2 g таблетка

съединение, получено	0,001 g	
в пример 2		
нишесте	0,114 g	
дикалциев фосфат	0,020 g	
силициев диоксид	0,020 g	
лактоза	0,030 g	
талк	0,010 g	
магнезиев стеарат	0,005 g	

Съединението, получено в пример 2, може успешно да бъде заместено със същото количество от едно от съединенията, получени в примери 4, 6, 11, 12, 21, 25 или 31.

/б/ Суспензия за прием per os, във флакони от по 5 ml

съединение, получено	0,001 g	
в пример 4		
глицерол	0,500 g	
70% сорбитол	0,500 g	
натриев захаринат	0,010 g	
метил пара-хидроксibenзоат	0,040 g	
ароматизиращи средства	q.s.	
пречистена вода	q.s.	5 ml

Съединението, получено в пример 4, може успешно да бъде заместено със същото количество от едно от съединенията, получени в примери 8, 12, 18 и 19.

/в/ 0,8 g таблетка

съединение, получено	0,500 g	
в пример 6		

предварително желатинизирано нишесте	0,100 g	
микрористална целулоза	0,115 g	
лактоза	0,075 g	
магнезиев стеарат	0,010 g	
/д/ суспензия за прием per os, във флакони от 10 ml		
съединение, получено	0,200 g	
в пример 6		
глицерол	1,000 g	
70%-ен сорбитол	1,000 g	
натриев захаринат	0,010 g	
метил пара-хидроксibenзоат	0,080 g	
ароматизиращи средства	q.s.	
пречистена вода	q.s.	10 ml

Съединението, получено в пример 6, може успешно да бъде заместено със същото количество от едно от съединенията, получени в примери 11, 12, 14, 23 или 25.

Б. Локално приложение

/а/ мехлем

съединение, получено	0,200 g	
в пример 4		
изопропил мирилат	81,700 g	
течно парафиново масло	9,100 g	
силициев диоксид	9,180 g	

/"Аерозил 200",
продаван от Дегуса/

/б/ мехлем

съединение, получено	0,300 g	
в пример 1		
бял вазелин, за фармацевтични цели	100 g	

В този пример съединението, получено в пример 1, може успешно да бъде заместено със същото количество от едно от съединенията, получени в примери 28 и 29.

/в/ нейонен крем вода-в-масло

съединение, получено	0,100 g	
в пример 2		
смес от емулгиращи ланолинови алкохоли, восъци и масла	39,900 g	
/"Безводен еуцерин", продаван от BDF/		

метил пара-хидроксibenзоат	0,075 g	
пропил пара-хидроксibenзоат	0,075 g	
стерилна деминерализирана вода	q.s. до 100 g	

/г/ лосион

съединение, получено	0,100 g	
в пример 4		
полиетиленгликол	68,900 g	
/ПЕГ 400/		
95%-ен етанол	30,000 g	

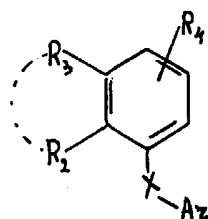
В горните примери /в/ и /г/, съединението, получено в пример 4, може успешно да бъде заменено със същото количество от едно от съединенията, получени в примери 6, 9, 11, 14, 21, 23 и 31.

/д/ хидрофобен мехлем съединение, получено в пример 2	0,300 g
изопропил мирилат	36,400 g
силиконово масло /"Родорзил 47V300", продавано от Рон-Пуленк/ пчелен восък	13,600 g
силиконово масло /"Abil 300.000 cst", продавано от Голдшмит/ /е/ нейонен крем масло-във-вода	100 g
съединение, получено в пример 5	1,000 g
цетилов алкохол	4,000 g
глицерин моностеарат	2,500 g
ПЕГ 50 стеарат	2,500 g
кариново масло	9,200 g
пропилен гликол	2,000 g
метил пара хидроксibenзоат	0,075 g
пропил пара-хидроксibenзоат	0,075 g
стерилна деминерализирана вода	q.s. 100 g

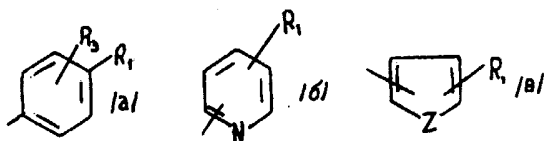
В този пример съединението, получено в пример 5, може успешно да бъде заменено със същото количество от едно от съединенията, получени в примери 7, 10, 13, 15, 17, 20 или 22.

Патентни претенции

1. Диароматни съединения, свързани с пропилиленова или алениленова връзка със следната обща формула



в която Ag означава радикал, избран измежду следните формули от /а/ до /в/



като Z означава кислороден или серен атом,

R₁ означава -CH₃, -CH₂-O-R₆, -OR₆ или -COR₆,

R₂ означава -OR, -SR₆ или полиетерен радикал, ако, в последния случай, R₄ означава C₁-C₂₀ алкил с права или разклонена верига и е в положение орто или мета по отношение на X-Ag връзката,

R₃ означава нисш алкил, или

R₂ и R₃, взети заедно, образуват 5- или 6-членен пръстен, заместен по желание с най-малко един метил и/или по желание, прекъснат с кислороден или със серен атом,

R₄ означава H, халоген, C₁-C₂₀ алкил с права или разклонена верига, -OR₆, полиетерен радикал или арил,

R₅ означава H, халоген, C₁-C₂₀ алкил, с права или разклонена верига или -OR₆,

R₆ означава H, нисш алкил или -COR₆,

R₇ означава H, нисш алкил, -N $\begin{matrix} \diagup r' \\ \diagdown r'' \end{matrix}$ или -

OR₁₀,

R₈ означава H, нисш алкил или -COR₆,

R₉ означава нисш алкил,

R₁₀ означава H, алкил C₁-C₂₀, който може да бъде с права или разклонена верига, алкенил, моно- или полихидроксиалкил, заместен по желание арил или аралкил, или захарен остатък,

r' или r'' означава H, нисш алкил, моно- или полихидроксиалкил, заместен по желание, арил, или остатък от аминокиселина или захарен остатък, или взети заедно с азотния атом, образуват хетероцикъл,

X означава двувалентен радикал, който от дясно на ляво или обратно, има формулата



R₁₁ означава H или -OR₆, като R₆ има посочените по-горе значения,

R₁₂ означава H или нисш алкил, или

R₁₁ и R₁₂, взети заедно, образуват оксо /=O/ радикал,

и солите на съединенията с формула (I), когато R₁ означава функционална група на карбоксилова киселина, и оптичните и геометрични изомери на съединенията с формула (I).

2. Съединения съгласно претенция 1, които могат да бъдат под формата на сол с алкален метал или с алкалоземен метал или съответно с цинк или с органичен амин.

3. Съединения съгласно претенции 1 и 2, при които нисшият алкил е избран от групата, състояща се от метил, етил, изопропил, бутил, трет.-бутил и хексил.

4. Съединения съгласно която и да е от предшестващите претенции, при които C_1-C_{20} алкилът, с права или разклонена верига, е избран от групата, състояща се от метилов, етилов, пропилов, изопропилов, хексиров, хептилов, 2-етилхексиров, октилов, нонилов, додецилов, хексадецилов и октадецилов радикал.

5. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които монохидроксиалкилният радикал е избран от групата, състояща се от 2-хидроксиетил, 2-хидроксипропил или 3-хидроксипропил.

6. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които полихидроксиалкилният радикал е избран от групата, състояща се от 2,3-дихидроксипропил, 2,3,4-трихидроксибутил или 2,3,4,5-тетрахидроксипентил радикал или пентаеритритолена остатък.

7. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които полиетерният радикал включва от 1 до 6 въглеродни атома и от 1 до 3 кислородни или серни атома и е избран от метоксиметил етерния, метоксietоксиметил етерния и метилтиометилетерния радикал.

8. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които арилният радикал е фенилов радикал, заместен по желание с най-малко един халогенен атом, една хидроксилна група, една функционална нитрогрупа, нисш алкил, трифлуорметилов радикал, аминогрупа, по желание, защитена с ацетилна функционална група или по желание заместена с един или два нисши алкилови радикала, алкокси радикал или полиетерен радикал.

9. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които аралкилният радикал е избран от групата, състояща се от бензилов или фенилов радикал, заместен по желание с най-малко един халогенен атом, една хидроксилна група или една функционална нитрогрупа.

10. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които алкенилният радикал е избран от групата, състояща се от радикалите, съдържащи от 2 до 5 въглеродни атома, които имат една или две ненаситени етиленови връзки, и по-специално алилов радикал.

11. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които захарният остатък е избран от групата, състояща се от глюкоза, галактоза, маноза или остатъка на глюкуроновата киселина.

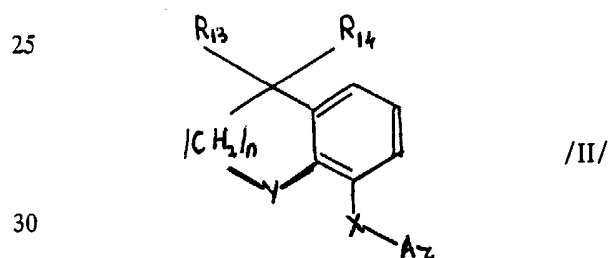
12. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които остатъкът на аминокиселината е избран от групата, състояща се от остатъците, произхождащи от лизин, глицин или аспарагинова киселина.

13. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които пептидният остатък е избран от групата, състояща се от дипептиден или трипептиден остатък.

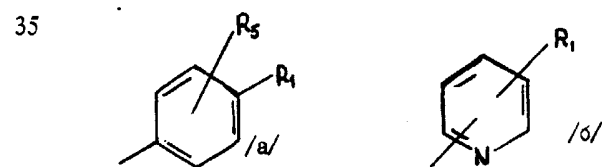
14. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които хетероцикличният радикал е избран от групата, състояща се от пиперидинов радикал, морфолинов радикал, пиролидинов радикал или пиперазинов радикал, заместен по желание в положение -4 с C_1-C_6 алкил или с моно- или полихидроксиалкил.

15. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, при които халогенният атом е избран от групата, състояща се от флуор, хлор или бром.

16. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, които съответстват на следната обща формула



в която A_z означава радикал със следните формули /a/ или /б/



R_1 означава $-COR_2$,
 R_5 и R_7 имат посочените в претенция 1 значения,

45 X означава двувалентен радикал, който от дясно на ляво или обратно, има формула



50 R_{11} и R_{12} означават H,
 R_{13} и R_{14} , които са еднакви или различ-

ни, означават Н или $-\text{CH}_3$,

У означава кислороден или серен атом или метиленов, етилиден или изопропилиден дивалентен радикал, и

п означава 1 или 2.

17. Съединения съгласно която и да е от предходните претенции, които са взети от групата, състояща се от:

Метил-2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензоат,

2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Метил-2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензоат,

2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Метил-2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензоат,

2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Етил-4-[3-хидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензоат,

4-[3-хидрокси-3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Етил-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-5-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Етил-4-[3-[3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил]-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-[3,5-ди-трет.-бутил-2-(метоксиметокси)фенил]-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина,

Етил-4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксифенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

Етил-4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-хидроксифенил)проп-1-инил]бензоат,

Етил-4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Етил-4-[3-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-[5-трет.-бутил-4-(метоксиметокси)бифенил-3-ил]-3-хидроксипроп-1-инил]бензенова киселина,

Етил-4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоена киселина,

Етил-4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-метоксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-(3,5-ди-трет.-бутил-2-метоксифенил)-3-метоксипроп-1-инил]бензенова киселина,

Метил-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)-проп-1-инил]бензоат,

Етил-6-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)-проп-1-инил]никотинат,

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)-проп-1-инил]бензалдехид,

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)-проп-1-инил]фенол,

Етил-4-[3-(5-трет.-бутил-4-хидроксибифенил-3-ил)-3-хидроксипроп-1-инил]бензоат,

4-[3-(5-трет.-бутил-4-метоксибифенил-3-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)-проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-5,5,8,8-тетраметил-1-нафтил)проп-1-инил]бензенова киселина,

2-хидрокси-4-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-5,5,8,8-тетраметил-1-нафтил)проп-1-инил]бензенова киселина,

Метил-2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензоат,

2-хидрокси-4-[3-хидрокси-3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

2-хидрокси-4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(4,4-диметилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензамид,

N-етил-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензамид,

N-(4-хидроксифенил)-4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензамид,

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина, морфолид,

4-[3-(4,4-диметилтиохроман-8-ил)проп-2-инил]бензенова киселина,

4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-2-инил]бензенова киселина,

4-[3-(4,4-диметил-6-фенилтиохроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(4,4-диметил-6-фенилхроман-8-ил)проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(4,4-диметил-6-фенилтиохроман-8-ил)проп-2-инил]бензенова киселина,

4-[3-[4,4-диметил-6-(паратоллил)тиохроман-8-ил]проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-2-инил]бензенова киселина,

4-[3-[5,5,8,8-тетраметил-3-(пара-толил)-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил]проп-1-инил]бензенова киселина,

4-[3-[3-(4-метоксифенил)-5,5,8,8-тетраметил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил]проп-1-инил]бензенова киселина,

2-хидрокси-4-[3-[5,5,8,8-тетраметил-3-(пара-толил)-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил]проп-1-инил]бензенова киселина, и

3-хидрокси-4-[3-(5,5,8,8-тетраметил-3-фенил-5,6,7,8-тетрахидронафт-1-ил)проп-1-инил]бензенова киселина.

18. Използване на съединения, съгласно която и да е от предходните претенции, като лечебен препарат.

19. Използване съгласно претенция 18 като лечебен препарат, предназначен за лечение на дерматологични, ревматични, дихателни, сърдечно-съдови и офталмологични състояния.

20. Използване на поне едно от съеди-

ненията съгласно която и да е от претенции от 1 до 17, за приготвяне на лечебен препарат, предназначен за лечение на дерматологични, ревматични, дихателни, сърдечно-съдови и офталмологични състояния.

21. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва поне едно от съединенията съгласно която и да е от претенции от 1 до 17, във фармацевтично приемлив носител.

22. Състав съгласно претенция 20, характеризиращ се с това, че концентрацията на поне едно от съединенията, съгласно една от претенциите от 1 до 17, е между 0,001% и 5% спрямо теглото, по отношение на общото тегло на състава.

23. Козметичен състав, характеризиращ се с това, че включва поне едно от съединенията, съгласно която и да е от претенции от 1 до 17, в козметично приемлив носител.

24. Козметичен състав съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че концентрацията на поне едно от съединенията съгласно която и да е от претенции от 1 до 17, е между 0,001 и 3%, спрямо теглото, по отношение общото тегло на състава.

25. Използване на козметичен състав съгласно която и да е от претенции 23 и 24 за поддържане хигиената на тялото или на косата.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: А. Антонова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 41106

Тираж: 40 ВК