

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

300 086

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLového
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-2387**
(22) Přihlášeno: **20.12.1999**
(30) Právo přednosti: **29.12.1998 FR 19981/9816574**
(40) Zveřejněno: **14.11.2001**
(Věstník č. 11/2001)
(47) Uděleno: **17.12.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **28.01.2009**
(Věstník č. 4/2009)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1999/010114**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/039113**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. CL.
C07D 311/04 (2006.01)
C07D 313/08 (2006.01)
C07D 335/06 (2006.01)
C07D 337/08 (2006.01)
C07D 311/96 (2006.01)
C07D 313/10 (2006.01)
C07C 57/50 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 93/11755, WO 96/20913, US 5 817 836, US 5 391 569.

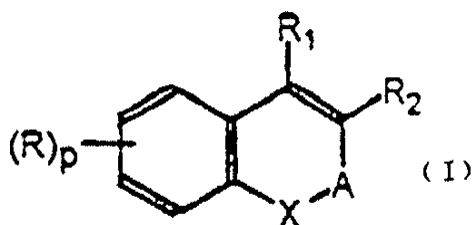
(73) Majitel patentu:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE

(72) Puvodce:
Brunet Michel, Toussieu, FR
Zeiller Jean Jaques, Lyon, FR
Berthelon Jean Jaques, Lyon, FR
Contard Francis, Lyon, FR
Augert Guy, Chanoz-Chotenay, FR
Guerrier Daniel, Saint Genis Laval, FR

(74) Zastupce:
JUDr. Jan Matějka, Národní 32, Praha, 11000

(54) Název vynálezu:
Derivát benzopyranu a benzoxepinu, způsob a meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

(57) Anotace:
Derivát benzopyranu a benzoxepinu obecného vzorce I, kde X je atom kyslíku, jsou vhodné pro prevenci nebo léčeni dyslipidemie, aterosklerózy a diabetu. Způsoby a meziprodukty pro jeho přípravu a farmaceutické prostředky, které je obsahují.



CZ 300086 B6

Derivát benzopyranu nebo benzoxepinu, způsob a meziprodukt pro jeho přípravu a farmaceutický prostředek s jeho obsahem

5 Oblast techniky

Vynález se týká derivátů benzopyranu benzoxepinu, kterých se může používat pro léčení dyslipidemie, aterosklerózy a diabetes, způsobů a meziproduktů pro přípravu těchto derivátů a farmaceutických prostředků, které tyto deriváty obsahují. Vynález se také týká použití těchto sloučenin pro výrobu léčiv.

Dosavadní stav techniky

Kardiovaskulární nemoci zůstávají v mnoha zemích jednou z hlavních nemocí a jednou z hlavních příčin smrti. Přibližně u třetiny mužů se vyvíjí hlavní kardiovaskulární onemocnění před jejich věkem 60 let, přičemž u žen je toto nebezpečí menší (poměr 1:10). Tato nemoc se stává převažující s věkem (po 65 letech jsou ženy stejně zasažitelné kardiovaskulárními nemocemi jako muži). Vaskulární nemoci, jako koronární nemoci, mrtvice, restenóza a periferní vaskulární onemocnění zůstávají hlavní příčinou smrti a hendikepu v celém světě.

Jakkoliv dieta a životní styl mohou urychlovat vývoj kardiovaskulárních nemocí, genetická predispozice vedoucí k dyslipidemii je významným faktorem v případě mrtvice a smrti.

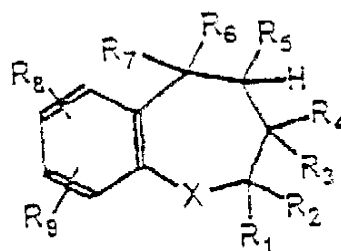
Zdá se, že vývoj aterosklerózy má vztah hlavně k dyslipidemii, čímž se mírní abnormální hladiny lipoproteinů v krevní plazmě. Tato dysfunkce je zvláště zřejmá v koronárním onemocnění, v případě diabetes a obezity.

Přístup, zaměřený na vysvětlení vývoje aterosklerózy je hlavně zaměřen na metabolismus cholesterolu a na metabolismus triacylglycerolů.

Randle a kol. (Lancet, str. 785 až 789, 1963) navrhuje nový přístup: cyklus glukózy a mastné kyseliny neboli Randlův cyklus, který popisuje regulaci rovnováhy mezi metabolismem lipidů se zřetelem na triacylglyceroly a cholesterol a oxidaci glukózy. Podle tohoto přístupu byl podle vynálezu vyvinut nový program se záměrem nalézt nové sloučeniny, které působí současně na metabolismus lipidů a na metabolismus glukózy.

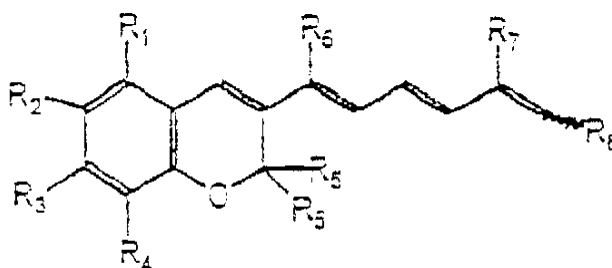
Fibráty jsou dobře známými terapeutickými činidly s působením peroxisomových proliferátorových aktivovaných receptorů („Peroxisome Proliferator Activated Receptors“). Tyto receptory jsou hlavními regulátory metabolismu lipidů v játrech (PPAR α izoforma). V posledních deseti letech byly popsány thiazolidindiony jakožto mocná hypoglykemická činidla pro zvířata i lidi. Z literatury je známo, že thiazolidindiony jsou mocnými selektivními aktivátory jiné izoformy PPAR: různých PPAR γ (Lehmann a kol., J. Biol. Chem. 270, str. 12953 až 12956, 1995).

Ve francouzském patentovém spise FR 2 698 873 se popisují sloučeniny obecného vzorce



5 které jsou mocnými aktivátory draslíkových kanálků buněčné membrány. Podle tohoto dokumentu žádný ze symbolů R_1 až R_7 neznamená řetězec Z jako podle vynálezu.

V americkém patentovém spise US 5 391 569 se popisují benzopyrany obecného vzorce



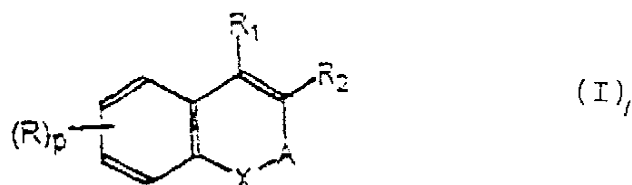
pro ošetřování osteoporózy a zánětů. Tyto sloučeniny se liší od sloučenin podle vynálezu v tom, že alkenylový řetězec obsahuje tři dvojné vazby, zatímco podle vynálezu obsahuje řetězec Z dvě nebo čtyři dvojné vazby.

- 10 Připomíná se, že hypolipidemická a hypoglykemická aktivita sloučenin podle vynálezu není v žádném vztahu k aktivitě sloučenin podle amerického patentového spisu US 5 391 569 a francouzského patentového spisu FR 2 698 273.

- 15 Nyní byla s překvapením objevena nová třída sloučenin, které jsou mocnými aktivátory PPAR α a PPAR γ izoform. V důsledku této aktivity mají tyto sloučeniny významné hypolipidemické a hypoglykemické působení.

Podstata vynálezu

20 Podstatou vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

- 25 X atom kyslíku,
- A buď dvouvaznou skupinu $-(CH_2)_s-CO-(CH_2)_t-$ nebo dvouvaznou skupinu $-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t$, přičemž index $s = t = 0$ nebo jeden z indexů s a t znamená nulu a druhý číslo 1.
- 30 R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,
- R_1 a R_2 na sobě nezávisle řetězec Z, atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou se 2 až 18 atomy uhlíku, alkynylovou se 2 až 18 atomy uhlíku, arylovou se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená skupinu monocyklickou nebo bicyklickou hetero-arylovou se 4 až 12 atomy uhlíku obsahující jeden nebo několik heteroatomů ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,
- 40

R_3 některou ze skupin uvedených jako význam R_1 a R_2 s výjimkou řetězce Z nebo

R_3 a R_4 spolu dohromady alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku.

5

R atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxylovou skupinu, popřípadě halogenovanou alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku v alkoxyodílu, skupinu $R_a-CO-NH-$ nebo R_aR_bN-CO- , kde znamená R_a a R_b na sobě nezávisle popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, atom vodíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo arylalkylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž arylový podíl je popřípadě substituován atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 18 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aryloxykupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkoxykupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkenyloxykupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, nebo aryloxykarbonylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, přičemž arylový, cykloalkylový a cykloalkenylový podíl jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku.

10

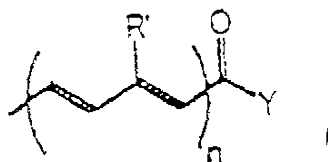
15

20

25

p 0, 1, 2, 3 nebo 4

Z skupinu obecného vzorce



30

kde znamená

n 1 nebo 2,

35

40

45

R' na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená skupinu monocyklickou nebo bicyklickou heteroarylovou se 4 až 12 atomy uhlíku obsahující jeden nebo několik heteroatomů ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku.

Y hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-NR_cR_d$, kde znamená R_c a R_d na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenova-

nou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy-
skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

příčemž jen jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená řetězec Z.

5

V závislosti na funkčních skupinách ve sloučenině obecného vzorce I zahrnuje vynález také soli
sloučenin obecného vzorce I s farmaceuticky vhodnými kyselinami nebo zásadami.

10

Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují kyselé funkční skupiny, například karboxylovou
funkční skupinu, mohou vytvářet soli s anorganickými nebo s organickými zásadami.

15

Příkladně se uvádějí soli s organickými a s anorganickými zásadami, soli vytvářené s alkalickými
kovy a s kovy alkalických zemin a s přechodnými kovy (jako jsou sodík, draslík, vápník, hořčík
a hliník) nebo se zásadami jako jsou amoniak nebo sekundární nebo terciární aminy (například
diethylamin, triethylamin, piperidin, piperazin nebo morfolin) nebo se zásaditými aminokyselina-
mi nebo cukry obsahujícími aminoskupinu (jako je meglumin) nebo s aminoalkoholy (jako je 3-
aminobutanol a 2-aminoethanol).

20

Pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují zásadité funkční skupiny, například atom dusíku,
mohou vytvářet soli s anorganickými nebo s organickými kyselinami.

25

Jako soli s anorganickými nebo s organickými kyselinami se příkladně uvádějí hydrochloridové,
hydrobromidové, sulfátové, hydrogensulfátové, dihydrogenfosfátové, maleátové, fumarátové, 2-
naftalensulfonátové a para-toluensulfonátové soli.

30

Vynález se také týká solí, které umožňují vhodné oddělování nebo vhodnou krystalizaci slouče-
nin obecného vzorce I, jako jsou soli s kyselinou pikrovou, šťavelovou nebo s opticky aktivní
kyselinou, jako je kyselina vinná, dibenzoylvinná, mandlová nebo kafrsulfonová.

35

Výrazem „alkyl“ se míní lineární nebo rozvětvená uhlovodíková skupina, jako je skupina methy-
lová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, *tert*-butylová, izobutylová, pentylová, hexy-
lová, heptylová, oktylová, nonylová, decylová, undecylová, dodecylová, tridecylová, tetradecylo-
vá, pentadecylová, hexadecylová, heptadecylová a oktadecylová skupina.

40

Pokud je alkylová skupina substituována jedním nebo několika atomy halogenu, je to s výhodou
skupina perfluoralkylová a zvláště skupina pentafluorethylová nebo trifluormethylová.

45

Výrazem „alkoxy“ se míní alkylová skupina shora definovaná vázaná prostřednictvím atomu
kyslíku. Příkladně se uvádí methoxyskupina, ethoxyskupina, izopropoxyskupina, butoxyskupina
a hexyloxyskupina.

50

Výrazem „cykloalkyl“ se míní nasycená uhlovodíková skupina, která je monocyklická nebo poly-
cyklická a obsahuje 3 až 12 atomů uhlíku, s výhodou 3 až 8 atomů uhlíku. Přednost se dává
monocyklickým cykloalkylovým skupinám, jako jsou skupina cyklopropylová, cyklobutylová,
cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklononylová, cyklodecylová,
cykloundecylová a cyklododecylová skupina.

55

Výrazem „cykloalkenyl“ se míní cykloalkylová skupina, která má jednu nebo několik dvojných
vazeb.

Výrazem „halogen“ se vždy míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Výrazem „aryl“ se míní monocyklická nebo bicyklická aromatická uhlovodíková skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, jako je skupina fenylová nebo naftylová.

Výrazem „monocyklický nebo bicyklický heteroaryl“ se míní monocyklické nebo bicyklické aromatické skupiny, které mají jeden nebo několik endocyklických heteroatomů. Příkladně se uvádějí skupina furylová, thienylová, pyrrolylová, oxazolylová, izoxazolylová, thiazolylová, izothiazolylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxadiazolylová, triazolylová, thiadiazolylová, pyridinylová, pyridazinylová, pyrazinylová, triazinylová, indolizinylová, indolylová, izoindolylová, benzofurylová, benzothiénylová, indazolylová, benzimidazolylová, benzothiazolylová, purinylová, chinolylová, chinolizinylová, izocinolylová, cinnolinylová, ftalazinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, pteridinylová a benzoxepinylová skupina.

Výhodné heterocyklické skupiny obsahují 4 až 10 atomů uhlíku a 1 až 2 heteroatomy.

Alkenylová a alkynylová skupina mohou obsahovat více než jednu nenasycenou vazbu.

Alkenylová skupina má nenasycenost ethylenového typu a alkynylová má nenasycenost acetylenového typu.

Skupina arylová se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylová se 3 až 8 atomy uhlíku, heteroarylová skupina a cykloalkenylová jsou popřípadě substituovány. Výrazem „popřípadě substituovaná atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku“, se vždy míní, že skupina arylová, cykloalkylová, heteroarylová a cykloalkenylová jsou popřípadě substituovány jedním nebo několika substituenty ze souboru zahrnujícího

atomy halogenu,

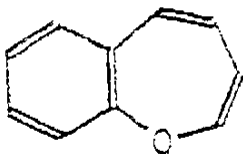
alkylové skupiny substituované jedním nebo několika halogenovými atomy,

alkyloxyskupiny substituované jedním nebo několika halogenovými atomy.

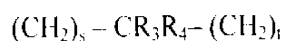
Obdobně alkylenový řetězec v případě, že je substituován, má jeden nebo několik stejných nebo různých substituentů ze souboru zahrnujícího atom halogenu a popřípadě halogenované alkoxy skupiny.

Výrazem „popřípadě halogenovaný“ se vždy míní, že je odpovídající skupina popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenu.

Výrazem „benzoxepin“ se vždy míní benzo[b]oxepinová struktura vzorce



Podle vynálezu se dává přednost sloučeninám, ve kterých znamená A skupinu



kde s, t, R₃ a R₄ mají shora u obecného vzorce I uvedený význam.

Jinou výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny, kde znamená

X atom kyslíku,

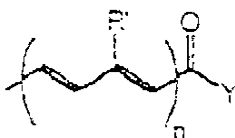
- 5 A buď skupinu CR_3R_4- nebo $-\text{CH}_2-\text{CR}_3\text{R}_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,

- 10 R_1 a R_2 na sobě nezávisle řetězec Z, atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 15 atomy uhlíku, alkenylovou se 1 až 15 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

R_3 některou ze skupin uvedených jako význam R_1 a R_2 s výjimkou řetězce Z,

- 15 R alkylovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyلكarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxy skupinou, nebo znamená atom halogenu, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxy skupinu,

- 20 Z skupinu obecného vzorce



kde znamená

- 25 n 1,

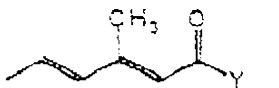
R' alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

Přednost se dává také sloučeninám obecného vzorce I, kde znamená

- 30 X atom kyslíku,

A skupinu $-\text{CH}_2-\text{CR}_3\text{R}_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,

- 35 Z skupinu obecného vzorce



nebo sloučeninám, kde znamená

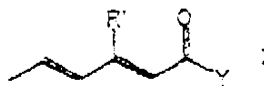
- 40 X atom kyslíku,

A skupinu $-\text{CH}_2-\text{CR}_3\text{R}_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,

- 45 R_1 a R_2 na sobě nezávisle řetězec Z, atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_3 jeden z významů pro R_1 a R_2 s výjimkou Z,

Z skupinu obecného vzorce



S výhodou znamená

5 R' methylovou nebo fenylovou skupinu.

Y hydroxylovou skupinu.

alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

10

skupinu $-NR_cR_d$, kde má R_c a R_d význam uvedený u obecného vzorce I.

Velice výhodně znamená Y hydroxylovou skupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

15 Podobně je výhodné, když p znamená 0, 1 nebo 2.

Podle obzvláště výhodného provedení jsou vynálezem skupiny sloučenin obecného vzorce I, kde mají p a Y tyto uvedené významy.

20 Jakožto příklady výhodných sloučenin se uvádějí následující sloučeniny:

(2E,4E)-5-(2-pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

(2Z,4E)-5-(2-pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

25

- (2E,4E)-5-(2,2-dimethyl-6-methoxy-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

(2E,4E)-5-(2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2Z,4E)-5-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

30

- (2E,4E)-5-(2-(non-6-enyl)-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

(2E,4E)-5-(4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(6-nonyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

35

- (2E,4E)-5-(6-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(2-nonyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(4-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2Z,4E)-5-(2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(2-undekanyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

40

- (2E,4E)-5-(2-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(6-nonyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(6-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(2-nonyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

45

- (2E,4E)-5-(4-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2Z,4E)-5-(2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina.

- (2E,4E)-5-(2-undekanyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(5-methyl-2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 5 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-fenylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-fenylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 10 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7,8-dimethoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 15 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-7-(parachlorbenzoyl)benzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 20 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-chlor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 25 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7,8-dichlor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-brom-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 30 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-fluor-8-chlor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 35 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-fluor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-trifluormethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 40 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3,7-trimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 45 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 50 – (2E,4E)-5-(9-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

a jejich farmaceuticky přijatelné estery, například ethylestery.

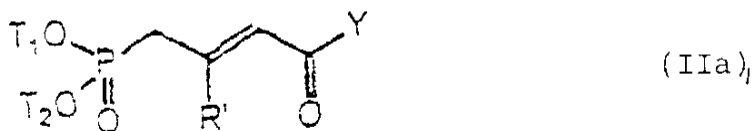
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat následujícími způsoby A nebo B, které jsou také předmětem vynálezu.

Podle způsobu A se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená n číslo 1.

5

Tento způsob zahrnuje tyto stupně:

(a1) příprava ylidu



10 kde má R' shora uvedený význam a kde znamená

T₁ a T₂ na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.



15

kde má R' shora uvedený význam a kde znamená

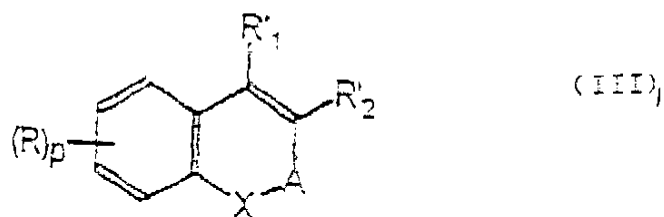
T₃, T₄ a T₅ na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku

20

Y alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Hal atom halogenu;

25 (b1) reakcí ylidu, získaného ve stupni (a1) s aldehydem obecného vzorce III



kde má R, p, X a A shora uvedený význam;

30

pouze jeden ze symbolů R'₁ a R'₂ znamená skupinu -CHO a druhý má shora uvedený význam pro R₁ a R₂ s výjimkou Z, takže se získá sloučenina obecného vzorce I, kde znamená n 1 a Y alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

35

(c1) popřípadě se převádí ester, připravený způsobem podle odstavce (b1) v kyselém nebo v zásaditém prostředí na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, kde znamená Y hydroxylovou skupinu;

(d1) popřípadě se nechává reagovat funkční skupina karboxylové kyseliny obecného vzorce I, získané podle stupně (c1) s aminem obecného vzorce HNR_cR_d, kde má R_c a R_d shora uvedený

význam popřípadě po aktivaci karboxylové funkční skupiny, takže se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Y skupinu $-NR_cR_d$.

5 Reakcí používanou ve stupni (b1) je buď Wittigova reakce nebo Horner–Emmonsova, nebo Wadsworth–Emmonsova reakce.

Při způsobu se získá reaktivní ylid.

10 Pokud se připravuje ylid z fosfoniové soli (sloučenina obecného vzorce IIb) používá se Wittigovy reakce.

Pokud se připravuje ylid z fosfonátu (sloučenina obecného vzorce IIa) používá se Horner–Emmonsovy nebo Wadsworth–Emmonsovy reakce.

15 Ve stupni (a1) se připravuje ylid reakcí zásady buď se sloučeninou obecného vzorce IIa, nebo se sloučeninou obecného vzorce IIb. Používaná zásada musí být dostatečně silná, aby odstranila proton v poloze α na fosforu.

20 Zásada se obvykle volí ze souboru zahrnujícího hydrid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu, amid alkalického kovu, alkyllithium s 1 až 10 atomy uhlíku a alkoxid alkalického kovu.

Příkladně se uvádějí hydrid sodný, uhličitán draselný, N–butyllithium, *tert*–butoxid draselný a lithiumamid nebo natriumamid.

25 Podle vynálezu jsou výhodnými zásadami hydrid sodný a *tert*–butoxid draselný.

Reakce zásady se sloučeninou obecného vzorce IIa nebo IIb se provádí v roztoku, s výhodou v aprotickém rozpouštědle a především v rozpouštědle schopném rozpouštět fosfonát obecného vzorce IIa nebo fosfoniovou sůl obecného vzorce IIb.

30 Jakožto vhodná se uvádějí aprotická rozpouštědla například, avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, aromatické uhlovodíky (například benzen a toluen), ethery (například diethylether, dioxan nebo tetrahydrofuran) a jejich směsi.

35 Volba rozpouštědla závisí zvláště na typu ylidu (sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb).

Podle výhodného provedení se stupeň (b2) reakce aldehydu s ylidem provádí přidáním aldehydu obecného vzorce III do surové reakční směsi ze stupně (a1), tedy bez izolace ylidu jakožto mezi-produktu.

40 Je žádoucí, aby rozpouštědlo, používané ve stupni (a1), bylo schopno rozpouštět aldehyd obecného vzorce III. Jiné provedení vynálezu však zahrnuje přidávání roztoku aldehydu obecného vzorce III v rozpouštědle do surové reakční směsi ze stupně (a1). Za těchto podmínek není nutné volit ve stupni (a1) rozpouštědlo schopné rozpouštět sloučeninu obecného vzorce III.

45 Reakční teplota ve stupni (a1) závisí na aciditě sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb, tedy na snadnosti, se kterou se odstraňuje proton v poloze α na fosforu. To znamená, že typ použité zásady přímo ovlivňuje volbu reakční teploty. Proto čím silnější je zásada, tím nižší je reakční teplota. Pokud je použitou zásadou n–butyllithium, je obecně žádoucí teplota s výhodou -80 až -40 °C, především -80 až -70 °C. V takovém případě se rozpouštědlo má volit tak, aby umožňovalo takové tvrdé reakční podmínky: ethery jsou velmi dobře vhodné.

55 Jestliže je zásadou alkoxid alkalického kovu, je obecně vhodná teplota 10 až 100 °C. Pokud kromě toho zásada reaguje s fosfonátem obecného vzorce IIa, je obecně dostatečná teplota 15 až 70 °C.

Jestliže je použita zásadou hydrid alkalického kovu, je teplota obecně -10 až 50 °C. Pokud kromě toho zásada reaguje s fosfonátem obecného vzorce IIa, je obecně dostatečná teplota -5 až 30 °C.

5

Stechiometrické množství zásady je nutné ve stupni (a1) k odstranění protonu v poloze α na fosforu ve sloučenině obecného vzorce IIa nebo IIb. Nicméně je možné použít velmi mírného nadbytku zásady, aby byla reakce vytvoření ylidu kompletní. Proto molární poměr zásady ke sloučenině obecného vzorce IIa nebo IIb se udržuje 1 až 1,2, s výhodou 1 až 1,1 a ještě lépe 1 až 1,05.

10

Koncentrace sloučeniny obecného vzorce IIa nebo IIb v reakční směsi nemá podle vynálezu rozhodující význam. Koncentrace je obvykle 0,01 až 10 mol/l, s výhodou 0,1 až 1 mol/l.

15

Ve stupni (b1) se nechává reagovat aldehyd obecného vzorce III s ylidem získaným ve stupni (a1).

Aldehyd obecného vzorce III se s výhodou přidává do surové reakční směsi ze stupně (a1).

20

Aldehyd obecného vzorce III se může přidávat do reakční směsi nebo ve formě roztoku v rozpouštědle, s výhodou v aprotickém rozpouštědle.

Jakožto výhodná rozpouštědla se uvádějí aromatický uhlovodík, ether, N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon nebo typu $P[N(CH_3)_2]_3$ a jejich směsi shora uvedené.

25

Ať se postupuje jakkoliv je výhodné, aby byly koncentrace aldehydu obecného vzorce III v reakční směsi 6×10^{-3} až 0,6 mol/l, s výhodou 0,01 až 0,7 mol/l.

30

Teplota reakční směsi, ve které ylid reaguje s aldehydem obecného vzorce III, závisí na reaktivitě obou složek.

Připomíná se, že ylid, připravený z fosfonátu obecného vzorce IIa je mnohem reaktivnější než ylid, připravený ze sloučeniny obecného vzorce IIb. Proto je způsob A, zahrnující reakci Horner-Emmonsova typu za použití fosfonátu obecného vzorce IIa zvláště výhodný.

35

Obecně je vhodná teplota -10 až 50 °C pro reakci ylidu s aldehydem obecného vzorce III, přičemž je zvláště vhodná teplota -5 až 30 °C.

40

Může být nutné uvádět surovou reakční směs ze stupně (a1) na tuto teplotu před prováděním reakce podle stupně (b1), pokud teplotní podmínky ve stupni (a1) se liší od teplotních podmínek ve stupni (b1).

45

Pracovníci v oboru mohou brát podněty z pracovních podmínek popsanych v literatuře pro Wittigovu a Horner-Emmonsovu reakci pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde znamená n číslo 1 a Y alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku připravovanou ve stupni (a1) a (b1).

50

Stupeň (c1) umožňuje hydrolyzu esteru sloučeniny obecného vzorce I ze stupně (b1). Tento stupeň se s výhodou provádí v zásaditém prostředí. Zásady obecně používané pro zmydelnění esterů se mohou používat pro provádění stupně (c1). Výhodnými jsou zásady anorganické typu hydroxidu alkalického kovu (hydroxid sodný a hydroxid draselný) nebo typu uhličitanu alkalického kovu (uhličitan sodný a uhličitan draselný).

Hydrolyza esterové funkční skupiny se obecně provádí v rozpouštědle, jako je aprotické rozpouštědlo. Velmi vhodný pro tento účel je alkanol s 1 až 5 atomy uhlíku, voda a jejich směsi.

55

Hydrolyza se s výhodou provádí při teplotě 0 až 100 °C, například při teplotě 20 až 80 °C ve směsi methanolu a vody reakcí s hydroxidem sodným.

Potřebné množství zásady je zpravidla 1 až 5 ekvivalentů, s výhodou 1 až 2 ekvivalenty se zřetelem na ester obecného vzorce I.

Jakkoliv to nepředstavuje výhodné provedení vynálezu může se hydrolyza esterové funkční skupiny také provádět v kyselém prostředí.

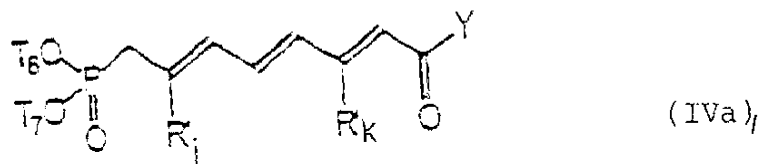
Pro stanovení ideálních podmínek hydrolyzy esterové funkční skupiny se pracovníci v oboru mohou obracet na literaturu (například Greene T. W. a Wuts P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis John Wiley & Sons, 1991 a Kocienski P. J., Protective Groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

Ve stupni (d1) se připravují sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená Y skupinu NR_cR_d .

Tento stupeň zahrnuje obvyklou reakci karboxylové kyseliny, získané ve stupni (c1), s aminem obecného vzorce NHR_cR_d . Je obzvláště výhodné nechávat reagovat aktivovanou formu karboxylové kyseliny obecného vzorce I s aminem obecného vzorce NHR_cR_d . Takovou aktivovanou formou je například anhydrid karboxylové kyseliny, chlorid kyseliny nebo směsný anhydrid. Amidace karboxylové funkční skupiny se provádí o sobě známým způsobem pracovníkům v oboru.

Způsob B umožňuje přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde n znamená číslo 2. Tento způsob zahrnuje tyto stupně:

(a2) příprava ylidu

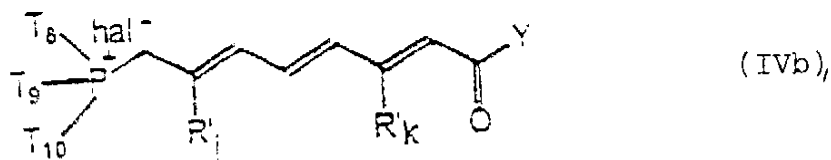


kde znamená

R'_j a R'_k na sobě nezávisle skupinu R' shora definovanou,

T_6 a T_7 na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,



kde znamená

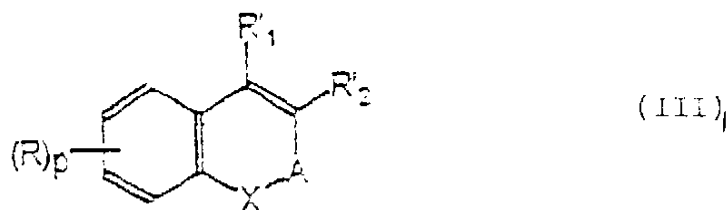
R'_j a R'_k na sobě nezávisle skupinu R' shora definovanou,

T_8 , T_9 a T_{10} na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku

Y alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Hal atom halogenu:

(b2) reakcí ylidu, získaného ve stupni (a2) s aldehydem obecného vzorce III



5 kde má R, p, X a A shora uvedený význam;

pouze jeden ze symbolů R'1 a R'2 znamená skupinu -CHO a druhý má shora uvedený význam pro R1 a R2 s výjimkou Z, takže se získá sloučenina obecného vzorce I, kde n znamená 2 a Y alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

10

(c2) popřípadě se převádí ester, připravený způsobem podle odstavce (b2) v kyselém nebo v zásaditém prostředí na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu;

15

(d2) popřípadě se nechává reagovat funkční skupina karboxylové kyseliny obecného vzorce I, získané podle stupně (c2) s aminem obecného vzorce HNRcRd, kde má Rc a Rd shora uvedený význam popřípadě po aktivaci karboxylové funkční skupiny, takže se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Y skupinu -NRcRd.

20

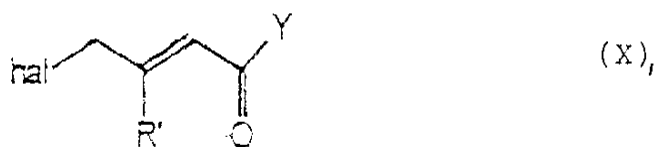
Obecné podmínky pro provádění stupňů (a1) až (d1) jsou použitelné také pro provádění stupňů (a2) až (d2).

Fosfonát obecného vzorce IIa se vhodně připravuje například Arbuzovou reakcí. Zvláště se nechává reagovat pro případ, že T1 a T2 jsou stejné fosfit obecného vzorce IX

25



kde T1 má význam uvedený u obecného vzorce IIa, s halogenidem obecného vzorce X



30

kde R' a Y mají význam uvedený u obecného vzorce IIa, a Hal znamená atom halogenu.

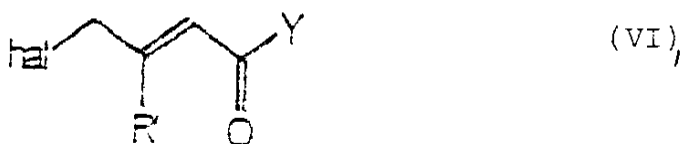
Stejným typem reakce se získá fosfonát obecného vzorce IVa.

35

Fosfoniová sůl obecného vzorce IIb se snadno připravuje o sobě známým způsobem reakcí fosfinu obecného vzorce V



kde T3, T4 a T5 mají význam uvedený u obecného vzorce IIb, s halogenidem obecného vzorce VI

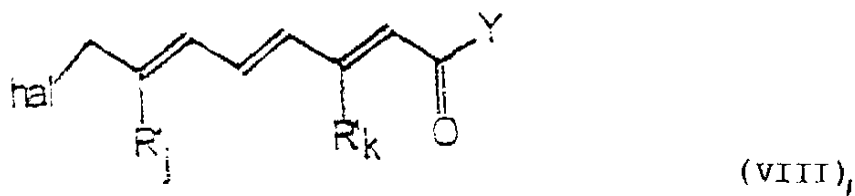


kde R', Y a hal mají význam uvedený u obecného vzorce IIb.

Podobně se fosfoniová sůl obecného vzorce IVb snadno připravuje reakcí fosfinu obecného vzor-
ce VII



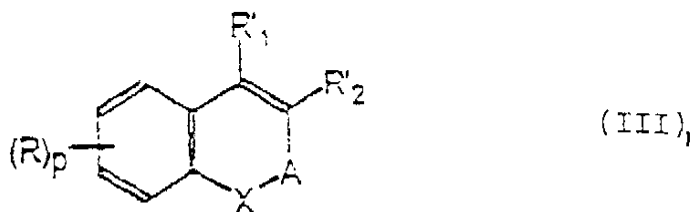
kde T₈, T₉ a T₁₀ mají význam uvedený u obecného vzorce IVb, s halogenidem obecného vzor-
ce VIII



kde hal, R', R' a Y mají význam uvedený u obecného vzorce IVb. Experimentální podmínky pro
tuto reakci popsal A. Zumbrun a kol. (Helv. Chim. Acta 68, str. 1519, 1985).

Aldehydy obecného vzorce III jsou obchodně dostupné nebo se snadno připravují z obchodních
produktů o sobě známými způsoby.

Způsob C se týká přípravy aldehydů obecného vzorce III



kde znamená R'₁ skupinu -CHO.

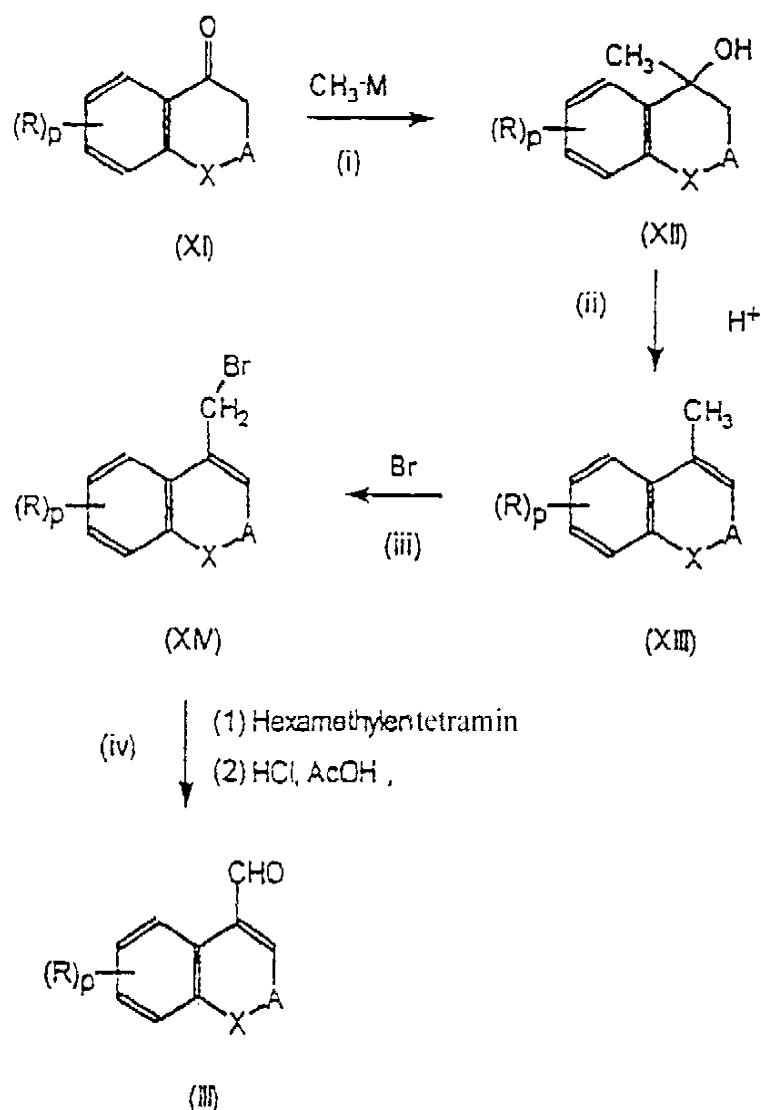
Reakční sled způsobu C je objasněn na schéma I.

Stupeň (i) umožňuje redukční alkylaci ketonu obecného vzorce XI. Tato reakce zahrnuje reakci
ketonu obecného vzorce XI s organokovovou sloučeninou

CH₃M,

kde M znamená -Mg-hal (kde hal znamená atom halogenu) nebo M znamená lithium.

Schéma 1



Ve stupni (i) určuje povaha organokovové sloučeniny pracovní podmínky.

5

Pokud je organokovovou sloučeninou Grignardovo činidlo, používá se s výhodou rozpouštědlo, kterým může být například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, benzen nebo toluen. Reakční teplota je -78 až $100^\circ C$, s výhodou -10 až $70^\circ C$.

10

Ve stupni (ii) dochází k dehydrataci sloučeniny obecného vzorce XII. Této dehydratace se může dosáhnout působením organické nebo anorganické kyseliny na sloučeninu obecného vzorce XII.

Příkladně se jako kyseliny uvádějí kyselina chlorovodíková, sírová, dusičná, trifluormethan-sulfonová, octová, trifluoroctová, para-toluensulfonová nebo p-nitrobenzoová kyselina.

15

Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto reakci se používají běžně používaná rozpouštědla, která jsou kromě toho schopná rozpouštět sloučeniny obecného vzorce XII. Výhodnými rozpouštědly jsou aromatické uhlovodíky, například benzen a toluen.

20

Ve stupni (iii) se provádí bromování sloučeniny obecného vzorce XIII. Tato reakce se může provádět za použití obvyklých bromačnických činidel, buď za ozáření, nebo za působení tepla, popřípadě v přítomnosti iniciátoru, jako jsou peroxid nebo azosloučenina.

Jakožto bromační činidla se uvádějí příkladně brom nebo N-bromsukcinimid.

Jakožto příklady radikálových iniciátorů se uvádějí α, α' -azobisisobutyronitril a *tert*-butylperoxid. Obzvláště vhodným rozpouštědlem pro tuto reakci je tetrachlormethan.

5

Stupeň (iv) zahrnuje reakci hexamethylentetraminu se sloučeninou obecného vzorce XIV v prvním stupni a zpracování směsi kyseliny octové a chlorovodíkové ve druhém stupni.

10

Molární poměr hexamethylentetraminu ke sloučenině obecného vzorce XIV je s výhodou 1 až 3, zvláště 1 až 2.

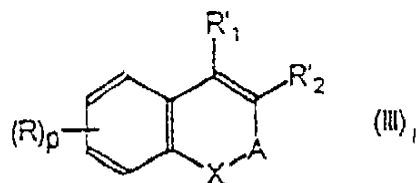
15

Teplota pro reakci hexamethylentetraminu se sloučeninou obecného vzorce XIV je s výhodou 20 až 120 °C a ještě lépe 30 až 80 °C. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle. Jakožto vhodná rozpouštědla se uvádějí popřípadě halogenované alifatické, aromatické nebo cykloalifatické uhlovodíky, například chloroform, tetrachlormethan, tetrachlorethylen a chlorbenzen.

20

Následující kyselé zpracování zahrnuje v prvním stupni zpracování reakční směsi roztokem kyseliny octové při teplotě 20 až 120 °C, s výhodou 30 až 80 °C. Ve druhém stupni se přidává koncentrovaná kyselina chlorovodíková do reakční směsi udržované na teplotě 20 až 120 °C, s výhodou 30 až 80 °C.

Způsobem D se připravují sloučeniny obecného vzorce III



25

kde znamená R'_2 skupinu $-CHO$, A skupinu $-CR_3R_4$ shora definovanou a X atom kyslíku.

Při tomto způsobu se aldehyd obecného vzorce XV



kde má R a p shora uvedený význam u sloučeniny obecného vzorce III, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce XVI



30

kde R_3 a R_4 mají uvedený význam u sloučeniny obecného vzorce III, v přítomnosti silné zásady.

35

Reakce je stechiometrická. Nicméně je výhodné provádět reakci v přítomnosti mírného nadbytku sloučeniny obecného vzorce XV, takže molární poměr sloučeniny obecného vzorce XV ke sloučenině obecného vzorce XVI je obecně 1 až 1,5, ještě lépe 1 až 1,3.

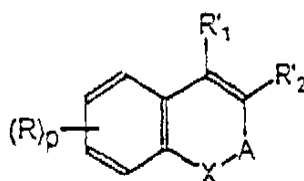
Při této reakci se mohou používat s výhodou zásady anorganické, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný a hydrogenuhličitan draselný nebo uhličitan draselný. Při výhodném provedení se používá uhličitanu draselného.

- 5 Množství používané zásady odpovídá množství sloučenin obecného vzorce XV.

Molární poměr zásady ke sloučenině obecného vzorce XV je s výhodou 1 až 2.

- 10 Reakce se může provádět v rozpouštědle. Povaha rozpouštědla závisí na použité zásadě a na reakčních činidlech. Pokud se jako zásady použije uhličitanu draselného, jsou výhodnými rozpouštědly ethery a zvláště dioxan, tetrahydrofuran a diethylether. Pokud se reakce provádí v přítomnosti rozpouštědla, udržuje se koncentrace reakčních složek v reakční směsi s výhodou 0.05 až 5 mol/l, ještě výhodněji 0.08 až 1.2 mol/l. Reakční teplota je s výhodou 30 až 150 °C a ještě lépe 50 až 120 °C, například 90 až 100 °C.

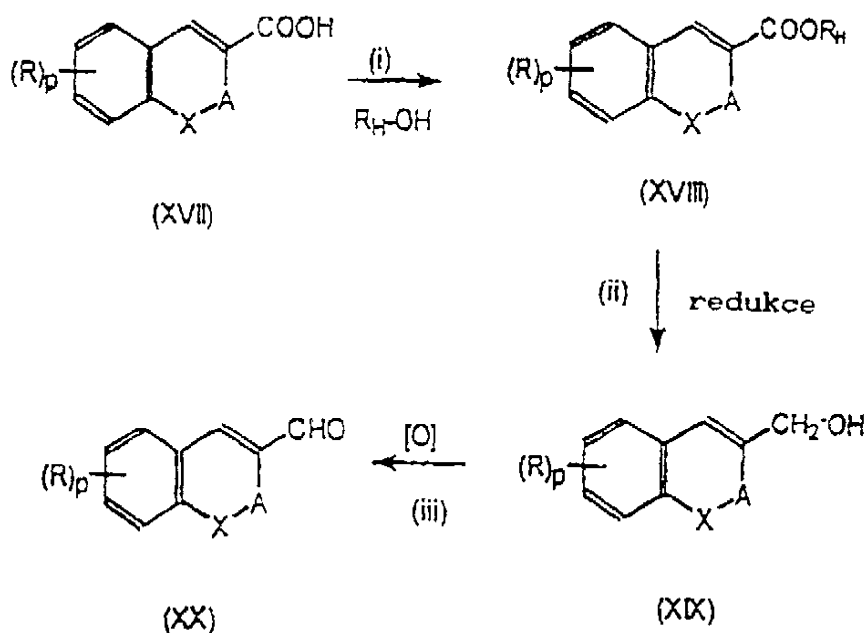
- 15 Způsobem E se připravuje aldehyd obecného vzorce III



kde znamená R'_2 skupinu $-\text{COH}$.

- 20 Reakční sled způsobu E objasňuje schéma 2.

Schéma 2



- 25 Způsob E zahrnuje o sobě známé reakce z organické chemie.

Ve stupni (i) se esterifikuje karboxylová kyselina obecného vzorce XVII alkoholem obecného vzorce R_{11}OH , kde R_{11} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Esterifikace se obecně provádí v kyselém prostředí. Katalytické množství kyselin typu para-toluensulfonové kyseliny nebo typu kyseliny sírové je obzvláště vhodné. Reakce se však také může provádět v nadbytku kyseliny.

- 5 Je žádoucí používat velkého nadbytku alkoholu obecného vzorce $R_{11}OH$. Podobně je výhodné zavádět do reakční směsi dehydratační činidlo, jako je molekulové síto. Reakční teplota je 20 až 120 °C, ideálně 50 až 100 °C.

V mnoha případech je možné používat alkoholu obecného vzorce $R_{11}OH$ jako rozpouštědla.

10

Podle vynálezu nemá žádný význam povaha skupiny R_{11} , zaváděné do stupně (i).

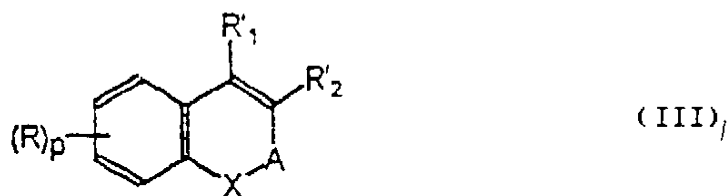
V následujícím stupni se ester obecného vzorce XVIII redukuje na alkohol obecného vzorce XIX. Redukce se může provádět o sobě známými způsoby v oboru.

15

Jakožto redukčního činidla se může používat například lithiualuminiumhydridu, lithiumborhydridu, diizobutylaluminiumhydridu, lithiumtriethylborhydridu, BH_3-SMe_2 při teplotě zpětného toku v tetrahydrofuranu, $HSi(OEt)_3$, nebo dokonce natriumborhydridu.

- 20 Ve stupni (iii) se alkohol obecného vzorce XIX oxiduje na aldehyd, takže se získá žádaný aldehyd obecného vzorce XX. Oxidace se provádí o sobě známým způsobem. Je žádoucí vyhýbat se následující oxidaci aldehydu na kyselinu. Z tohoto důvodu se jako oxidační činidlo volí oxid manganičitý, dimethylsulfoxid, Collinsovo reakční činidlo, Coreyovo reakční činidlo, pyridiniumdichromát, uhličitán stříbrný na celitu, horká kyselina dusičná ve vodném glyme, systém acetát olovičitý/pyridin, dusičnan ceričitoamonný nebo N-methylmorpholin N-oxid.
- 25

Způsobem F se připravují sloučeniny obecného vzorce III



kde znamená R'_2 skupinu $-CHO$.

30

Při tomto způsobu se sloučeniny obecného vzorce III připravují reakcí směsi oxychloridu fosforečného a dimethylformamidu se sloučeninou obecného vzorce XXI



kde R, p, X, A a R'_1 mají význam uvedený shora u sloučeniny obecného vzorce III.

35

S výhodou se používá molární poměr oxychloridu fosforečného ke sloučenině obecného vzorce XXI a molární poměr dimethylformamidu ke sloučenině obecného vzorce XXI 1 až 3, ještě lépe 1 až 2, například 1 až 1,5.

40

Dimethylformamid a oxychlorid fosforečný se s výhodou používají ve stejných množstvích.

Při provádění této reakce se připravuje roztok reakčních složek, oxychloridu fosforečného a dimethylformamidu v rozpouštědle, načež se do roztoku přidá roztok sloučeniny obecného vzorce XXI.

- 5 Roztok reakčních složek se obecně připravuje přidáním oxychloridu fosforečného do roztoku dimethylformamidu v rozpouštědle. Jakožto vhodná rozpouštědla se používají halogenované alifatické uhlovodíky (například dichlormethan) nebo acetonitril.

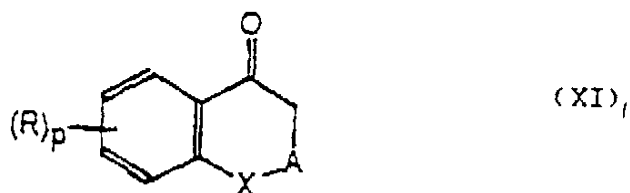
- 10 Přidávání oxychloridu fosforečného do dimethylformamidového roztoku se s výhodou provádí za chladu, zvláště při teplotě -40 až 15 °C, s výhodou -10 až 10 °C a ještě lépe -5 až 5 °C.

Do tohoto roztoku se přidává sloučenina obecného vzorce XXI, s výhodou v roztoku v rozpouštědle.

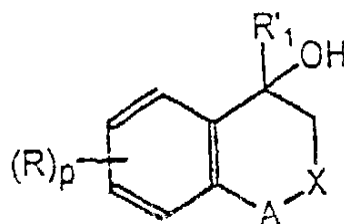
- 15 Podle výhodného provedení se používá stejného rozpouštědla jako pro přípravu reakčních složek.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XXI se systémem reakčních složek dimethylformamid/oxychlorid fosforečný se provádí při teplotě 15 až 100 °C, s výhodou 18 až 70 °C.

- 20 Sloučenina obecného vzorce XXI se snadno připravuje z odpovídajícího ketonu obecného vzorce XI



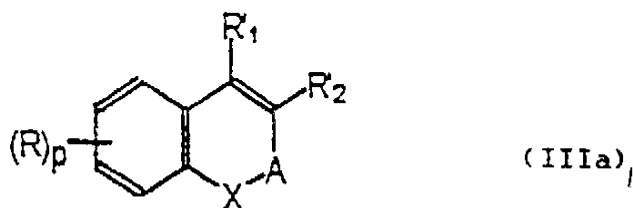
- 25 kde R, p, X a A mají význam uvedený shora u sloučeniny obecného vzorce XXI. Sloučeninu je například možné připravovat tak, že se reakce provádějí podobně jako je popsáno u způsobu C (schéma 1: stupeň (i) a (ii)). Shora uvedený keton obecného vzorce XI se nechává reagovat s organokovovou sloučeninou obecného vzorce R'_1-M , kde znamená M atom lithia nebo skupinu $-Mg-hal$, kde znamená hal atom halogenu. Získaná sloučenina obecného vzorce



- 30 kde R, p, X a A mají význam uvedený shora, se nechává reagovat v kyselém prostředí.

Ketony obecného vzorce XI a aldehydy obecného vzorce XV a kyseliny obecného vzorce XVII jsou obchodně dostupnými sloučeninami nebo se snadno připravují z obchodně dostupných sloučenin o sobě známými způsoby.

- 35 Vynález se také týká nové sloučeniny obecného vzorce IIIa



kde znamená

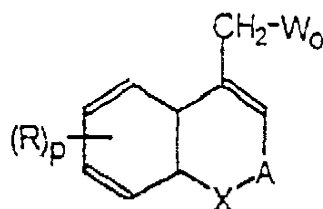
- 5 A dvou vaznou skupinu $-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t$, kde jeden z indexů s a t znamená nulu a druhý číslo 1 a
- R₃, R₄, R, p a X mají význam uvedený u obecného vzorce I, jeden ze symbolů R'₁ a R'₂ znamená skupinu -CHO a druhý má význam shora uvedený pro symbol R₁ a R₂ u obecného vzorce I s výjimkou řetězce Z.
- 10 Přednost se dává sloučeninám obecného vzorce IIIa, kde znamená R'₁ skupinu -CHO.
- Jinou výhodnou skupinou jsou sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde znamená
- X atom kyslíku.
- 15 A buď skupinu $-CH_2-CR_3R_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,
- R'₁ a R'₂ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 15 atomy uhlíku, alkenylovou se 1 až 15 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,
- 20 R₃ některou ze skupin uvedených jako význam R'₁ a R'₂ s výjimkou skupiny -CHO,
- 25 R₄ atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,
- R alkylovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyلكarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxykupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxykupinou, nebo znamená atom halogenu, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxykupinu a
- 30 p 0, 1 nebo 2.
- 35 Ještě výhodnější jsou sloučeniny obecného vzorce IIIa, kde znamená
- X atom kyslíku,
- 40 A skupinu $-CH_2-CR_3R_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,
- R'₁ a R'₂ atom vodíku,
- 45 R₃ alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku, s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, například skupinu methylovou,
- R₄ alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku, s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, například skupinu methylovou,
- 50 R atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo para-chlorbenzoylovou skupinu,
- p 0, 1 nebo 2.
- 55

Jakožto příklady takových sloučenin se uvádějí následující sloučeniny:

- 3,3-dimethyl-5-formyl-7-brom-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-9-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin,
 5 3,3-dimethyl-5-formyl-7,8-dichlor-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7-fluor-8-chlor-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7-(para-chlorbenzoyl)-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7-trifluormethyl-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7-fluor-2,3-dihydrobenzoxepin,
 10 3,3-dimethyl-5-formyl-7-chlor-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7,8-dimethoxy-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7-fenyl-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-2,3-dihydrobenzoxepin,
 3,3-dimethyl-5-formyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin.

15

Vynález se také týká meziproduktů obecného vzorce



kde znamená

- 20 A dvou vaznou skupinu $-(CH_2)_s-CR_3R_4-(CH_2)_t$, kde jeden z indexů s a t znamená nulu a druhý číslo 1 a

R_3 , R_4 , R, p a X mají význam uvedený u obecného vzorce I.

- 25 W_o znamená skupinu $-CH_3$ nebo $-CH_2Br$.

Z těchto meziproduktů se přednost se dává sloučeninám, kde znamená

- 30 R_3 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

- 35 R_4 atom vodku nebo alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,

- R alkylovou skupinu s 1 až 9 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo fenyلكarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxy skupinou, nebo znamená atom halogenu, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxy skupinu a

40

p 0, 1 nebo 2.

- 45 Ještě výhodnější jsou sloučeniny, kde R_3 , R_4 , R a p jsou voleny ze souboru zahrnujícího skupiny ve významu

R_3 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu,

5 R_4 alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku, s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu,

R atom halogenu, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo para-chlorbenzoylovou skupinu,

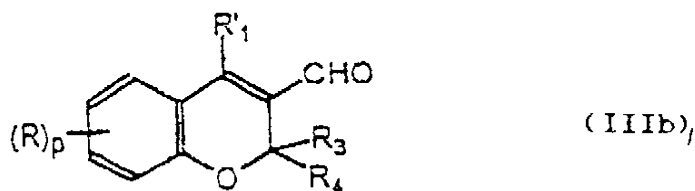
10 p 0, 1 nebo 2.

Jakožto příklady takových sloučenin, kde znamená W_0 methylovou skupinu, jsou sloučeniny uvedeny v tabulce IV zařazené za příklady praktického provedení. Příkladně se uvádí 3,3,5-trimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin.

15

Jakožto příklady takových sloučenin, kde znamená W_0 skupinu $-CH_2Br$, jsou uvedeny sloučeniny v tabulce V zařazené za příklady praktického provedení. Příkladně se uvádí 3,3-dimethyl 5-brommethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin.

20 Vynález se rovněž týká meziproduktů obecného vzorce IIIb



kde znamená

25 R'_1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R_3 a R_4 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s 2 až 18 atomy uhlíku.

30 Z těchto sloučenin se dává přednost sloučeninám obecného vzorce IIIb, kde znamená R'_1 atom vodíku. Příkladně se uvádějí:

- 2,2-dimethyl-3-formyl-2H-1-benzopyran,
- 2-[non-3-enyl]-3-formyl-2H-1-benzopyran,
- 2-undecyl-3-formyl-2H-1-benzopyran,
- 35 - 2-pentyl-3-formyl-2H-1-benzopyran,
- 2-nonyl-3-formyl-2H-1-benzopyran,
- 4-methyl-3-formyl-2H-1-benzopyran,
- 4-fenyl-3-formyl-2H-1-benzopyran.

40 Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují farmaceuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, shora definované, a jeden nebo několik farmaceuticky přijatelných nosičů.

45 Tyto sloučeniny se mohou podávat orálně ve formě účinnou látku bezprostředně nebo řízeně uvolňujících granulí, tvrdých želatinových kapslí nebo tablet, intravenózně ve formě injektovatelného roztoku, transdermálně ve formě přilnavých transdermálních zařízení nebo lokálně ve formě roztoku, krému nebo gelu.

Pevné prostředky pro orální podání se připravují přísadou plnidla, popřípadě pojidla, rozpadavého činidla, mazadla, barviva nebo chut' podporující látky k účinné látce a tvarováním směsi na tablety, povlečené tablety, granule, prášek nebo kapsle.

5

Jakožto příklady plnidel se uvádějí laktóza, kukuřičný škrob, sacharóza, glukóza, sorbitol, krystalická celulóza a oxid křemičitý, a jako příklady pojidel poly(vinylalkohol), poly(vinylether), ethylcelulóza, methylcelulóza, akacia, klovatina, tragakant, želatina, šelak, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, citrát vápenatý, dextrin a pektin. Jakožto příklady mazadel se uvádějí stearat hořečnatý, mastek, polyethylenglykol, oxid křemičitý a ztužené rostlinné oleje. Barvivem může být jakékoliv barvivo schválené pro léčiva. Jakožto příklady chut' podporujících látek se uvádějí kakaový prášek, máta v rostlinné formě, aromatický prášek, máta ve formě oleje, borneol a skořicový prášek. Tablety nebo granule mohou být povlečeny například cukrem nebo želatinou.

15

Injektovatelná forma obsahující sloučeninu podle vynálezu jakožto účinnou látku se připravuje vhodně míšením sloučeniny s regulátorem hodnoty pH, s puforem, se suspenzačním činidlem se solubilizačním činidlem, se stabilizátorem a s tonizačním činidlem a/nebo s konzervačním činidlem a uváděním směsi na formu pro intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární podání o sobě známými způsoby. Popřípadě se injektovatelná forma získá lyofilizací o sobě známým způsobem.

20

Jakožto příklady suspenzačních činidel se uvádějí methylcelulóza, polysorbát 80, hydroxyethylcelulóza, akacia, práškovitá klovatina, tragakant, natriumkarboxymethylcelulóza a polyethoxylovaný sorbitanmonolaurát.

25

Jakožto příklady solubilizačních činidel se uvádějí ricinový olej ztužený polyoxyethylenem, polysorbát 80, nikotinamid, polyethoxylovaný sorbitanmonolaurát a ethylester mastné kyseliny ricinového oleje.

30

Přídavně stabilizátor zahrnuje siřičitan sodný, metasiřičitan sodný a ether, konzervační činidlo zahrnuje methyl-p-hydroxybenzoát, ethyl-p-hydroxybenzoát, kyselinu sorbovou, fenyli, kresol a chlorkresol.

35

Vynález se dále týká použití účinné látky volené ze souboru sloučenin obecného vzorec I shora definovaných pro výrobu léčiv k předcházení a k léčení dyslipidemie, aterosklerózy nebo diabetu.

Hypolipidemickou a hypoglykemickou účinnost sloučenin podle vynálezu dokládají in vitro a in vivo následující testy:

40

1. Doložení aktivity in vitro

Hypolipidemická a hypoglykemická účinnost sloučenin podle vynálezu je založena na jejich schopnosti aktivovat izoformy PPAR α a PPAR γ .

45

Analýza aktivace PPAR α a PPAR γ je založena na transfekci DNA následující expresi reporterového genu (gen luciferázy) za kontroly PPAR, buď endogenní v případě PPAR γ , nebo exogenní v případě PPAR α . Reporterový plasmid J3TkLuc zahrnuje tři kopie elementu odezvy pro PPAR lidského apo A-II genu (B. Staels a kol., J. Clin. Invest. 95, str. 705 až 712, 1995), který klonuje proti směru promotoru thymidinkinázového genu viru herpes simplex v plasmidu pGL3. Tento reporterový gen se získá subklonováním, v plasmidu pGL3, plasmidu J3TkCAT shora popsaného (L. Fajas a kol., J. Biol. Chem. 272, str. 18779 až 18789, 1997). Použitými buňkami jsou CV1 buňky opice („green monkey“) transformované virem SV40, který exprese PPAR γ (B. Forman a kol., Cell 83, str. 803 až 812, 1995) a lidské buňky SK-Hep1, které neexpresují PPAR. Tyto buňky se naočkují v množství 20 000 buněk na důlek (96 důlkové

55

destičky) a transfekují se se 150 ng reporterové DNA komplexované se směsí lipidů. V případě buněk SK–Hep1 se kontransfektuje expresní vektor pro PPAR α , který popsal T. Sher a kol. (Biochemistry 32, str. 5598 až 5604, 1993). Po pěti hodinách se buňky dvakrát promyjí a inkubují se po dobu 36 hodin v přítomnosti testované sloučeniny v čerstvém kultivačním prostředí obsahujícím 10 % zárodečného telecího séra. Na konci inkubace se buňky lyzují a měří se aktivita luciferázy. Tato aktivita se vyjadřuje ve vztahu ke kontrolní hodnotě.

Příkladně sloučenina podle příkladu 16b, níže popsaná, ((2E,4E)–5–(3,3–dimethyl–7–methoxy–2,3–dihydrobenzoxepin–5–yl)–3–methylpenta–2,4–dienová kyselina) zvyšuje za těchto podmínek signál luciferázy o 300 % v buňkách CVI a o 250 % v buňkách SK–Hep1. V přítomnosti pGL3 reporterového vektoru bez elementu PPAR odezvy, je sloučenina podle příkladu 16b neaktivní v obou buněčných typech.

2. Doložení aktivity in vivo

Antidiabetická a hypolipidemická účinnost sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I se stanovuje při orálním podání db/db myši.

Dva měsíce staré db/db myši se ošetřují per os po dobu 15 dní sloučeninou podle příkladu 16 (100 mg/kg/den). Pro každý test se použije sedmi zvířat. Po ošetřování po tři dny (D3) a po dobu 15 dnů (D15) se odeberou retroorbitální vzorky po mírné anestezii a hladovění po dobu 4 hodin. Provádějí se následující měření:

kvantitativně se stanovuje glykemie (glukózoxydáz) v den D3 a D15 a lipidové parametry se zřetelem na sérum v D15 (COBAS): triacylglyceroly, celkový cholesterol (CHOL), HDL cholesterol (HDL–C) a volné mastné kyseliny (FFA) (Bio Méricux a Wako Chemicals kit pro kvantitativní stanovení).

Získané výsledky jsou v následující tabulce. Výsledky měření jsou středními hodnotami $\pm$ standardní chyba.

	Kontrola	Příklad 16	% změna se zřetelem na kontrolu
glykemie D3 (nM)	23,30 $\pm$ 4,40	15,40 $\pm$ 3,80*	–28
glykemie D15 (nM)	28,10 $\pm$ 4,20	16,70 $\pm$ 4,40*	–40
triacylglyceroly D15 (mM)	2,11 $\pm$ 0,62	0,69 $\pm$ 0,09*	–68
CHOL D15 (Mm)	3,71 $\pm$ 0,37	4,44 $\pm$ 0,39*	+19
HDL–C D15 (Mm)	2,96 $\pm$ 0,25	3,50 $\pm$ 0,37*	+18
FFA (Mm)	1,01 $\pm$ 0,12	0,82 $\pm$ 0,23 (ns)	–20

Mann–Whitneyův test:

* : $p < 0,05$ se zřetelem na kontrolu

ns: nevýznamné

Tyto výsledky jednoznačně dokládají hypolipidemickou a antidiabetickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

Vynález objasňují, nijak však nemezují následující příklady praktického provedení.

Používá se následujících zkratk: pro protonovou nukleární magnetickou rezonanci NMR: s znamená singlet, d znamená dublet, t znamená triplet, q znamená kvartet, o znamená oktet a m znamená multiplet; chemické posuny δ se vyjadřují v $1 \cdot 10^{-6}$; M.p. znamená teplotu tání a b.p. teplotu varu.

5

Příklady provedení vynálezu

10 Příklad 1

(2E,4E)-5-(2-Pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina a ethylester (I: $p = 0$; $R_1 = H$; $X = O$; $A = -CR_3R_4-$; $R_3 = H$; $R_4 = n-C_5H_{11}$; $R_2 = Z$; $n = 1$; $R' = -CH_3$; a

15 sloučenina 1a : $Y = -OCH_2CH_3$;

sloučenina 1b : $Y = -OH$).

a) 2-n-Pentyl-3-formyl-2H-1-benzopyran

20

Směs 22,0 g (0,18 mol) salicylaldehydu, 25,0 g (0,198 mol) 2-oktenalu a 24,8 g (0,18 mol) uhlíčanu draselného ve 200 ml dioxanu, udržovaná v inertním prostředí, se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodin. Reakční směs se uvede na teplotu místnosti (20 až 25 °C) a zředí se přidáním 1,5 litrů vody. Pozoruje se vytvářející olej, který se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Tak se získá 2-n-pentyl-3-formyl-2H-benzopyran ve formě oranžového oleje, který se destiluje za sníženého tlaku (teplota varu za tlaku 0,05852 kPa: 132 až 140 °C). Destilací se získá 20 g tohoto produktu (48% výtěžek).

25

30 b) Ethylester (2E,4E)-5-(2-pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kyseliny (sloučenina 1a)

Přidá se 3 g (75,5 mol) hydridu sodného ve formě 60% suspenze v oleji při teplotě 0 °C do roztoku udržovaného v inertním prostředí ethylesteru diethyl(2-methyl-3-karboxyprop-2-enyl)fosfonátu ve 200 ml tetrahydrofuranu.

35

Směs se nechává reagovat po dobu 20 minut při teplotě 0 °C a 15 minut při teplotě místnosti (20 až 25 °C). Následně se přidá 2 ml 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu (DMPU) do reakční směsi. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se roztok 14,5 g (62,9 mol) 2-n-pentyl-3-formyl-2H-1-benzopyranu ve 145 ml tetrahydrofuranu při této teplotě.

40

Směs se nechává reagovat po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C a pak se nadbytek hydridu sodného rozruší přidáním studené vody (přibližně o teplotě 0 °C). Směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Tak se získá žádaná sloučenina ve formě oleje, který se čistí flash chromatografií za použití systému 98/2 cyklohexan/ethylacetát jako elučního činidla. Tak se získá 2,4 g 2Z-izomeru kyseliny 1a a 7,5 g 2E-izomeru kyseliny 1a.

45

Sloučenina 2Z:

50

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 0,8 (3H, m), 1,2 – 1,8 (11H, m), 2,0 (3H, s), 4,1 (2H, q, $J = 7$ Hz), 5,2 (1H, m), 5,6 (1H, s), 6,4 (1H, s), 6,5 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,8 – 7,1 (4H, m), 7,7 (1H, d, $J = 16$).

Sloučenina 2E:

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 0,8 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2 – 1,8 (11H, m), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 5,0 (1H, m), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16 Hz), 6,4 (1H, s), 6,8 – 7,1 (4H, m).

c) (2E,4E)-5-(2-Pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (sloučenina 1b)

Přidá se 5,0 g (30,8 mol) hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 100 ml vody, do roztoku 10,5 g (30,8 mol) ethylesteru (2E,4E)-5-(2-pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kyseliny, získaného ve stupni b), rozpuštěného ve 105 ml methanolu.

Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Vyčerí se.

Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti (20 až 25 °C) a methanol se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do 600 ml vody a směs se promyje dvakrát diethyletherem. Vodná fáze se okyselí 5M vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vytvoří se pastovitá sraženina, která se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Tak se získá pastovitá pevná látka, která se překrystaluje z 50 ml methanolu. Žádaná sloučenina se izoluje ve formě bílé pevné látky (86% výtěžek).

Sloučenina 2E:

Teplota tání 118 až 120 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 1,7 – 1,3 (8H, m), 2,3 (3H, s), 5,3 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,0 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 7,2 – 6,8 (6H, m).

Sloučenina 2Z:

Teplota tání 161 až 163 °C

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 0,8 (3H, t, J = 3 Hz), 1,8 – 1,2 (8H, m), 2,0 (3H, s), 5,1 (1H, d, J = 10 Hz), 5,7 (1H, s), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 7,1 – 6,8 (4H, m), 7,7 (1H, d, J = 16 Hz).

Příklad 2

(2E,4E) 5-(2,2-Dimethyl-6-methoxy-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina a ethylester (I: p = O; R = 6-OCH₃; X = O; A = -CR₃R₄-; R₃ = R₄ = -CH₃; R₁ = Z; R₂ = H; n = 1; R' = -CH₃); a

sloučenina 2a : Y = -OCH₂CH₃;

sloučenina 2b : Y = -OH.

a) 6-Methoxy-2,2-dimethylchroman-4-on

Po kapkách se přidá 19,8 ml (1,6 ekvivalentů) pyrrolidinu do roztoku, ochlazeného pod 25 °C, 25 g (0,15 mol) 2'-hydroxy-5'-methoxyacetofenonu, 12,1 ml (1,1 ekvivalentu) acetonu a 140 ml toluenu. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C.

Přidá se 290 ml acetonu a reakční směs se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin. Následně se směs zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, 1M roztokem hydroxidu sodného a 1M roztokem kyseliny chlorovodíkové a nakonec vodou. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek (oranžová sloučenina) se rozpustí v diizopropyletheru. Nerozpustný zbytek se odfiltruje a organická fáze se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se hnědá pasta, která se čistí Flash chromatografií za použití methylenchloridu jakožto elučního činidla. Získá se 9,4 g žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,2 (1H, d, $J = 3,15$ Hz), 7 (1H, d, $J = 3,17$ Hz), 6,75 (1H, d, $J = 8,99$ Hz), 3,7 (3H, s), 2,6 (2H, s), 1,35 (6H, s).

IR (cm^{-1}) 1638,4

b) 6-Methoxy-2,2,4-trimethylchroman-4-ol

Rozpustí se 9,4 g (45,6 mmol) 6-methoxy-2,2-dimethylchroman-4-onu ve 150 ml tetrahydrofuranu a roztok se přidá po kapkách do roztoku, udržovaného v inertním prostředí a uvedeného na teplotu 50°C , 33,5 ml (0,1 mol) 3M methylmagnesiumchloridu rozpuštěného v tetrahydrofuranu. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu čtyř hodin. Reakční směs se ochladí ledovou lázní a hydrolyzuje se přidáváním do vody po kapkách. Reakční směs se vlije do roztoku chloridu amonného. Extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 10 g 6-methoxy-2,2,4-trimethylchroman-4-olu.

IR (cm^{-1}) 3400 až 3500.

c) 6-Methoxy-2,2,4-trimethyl-2H-1-benzopyran

Směs 10 g (0,045 mol) 6-methoxy-2,2,4-trimethylchroman-4-olu, 0,25 g (1,45 mmol) para toluensulfonové kyseliny a 150 ml toluenu se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin v čtyřhrdlé baňce o obsahu 500 ml, vybavené Dean-Starkovým odlučovačem. Jakmile se roztok vrátí na teplotu místnosti (25°C) promyje se organická fáze roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak vodou. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 9,4 g tmavého oleje.

d) 4-Brommethyl-6-methoxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran

Roztok 9,1 g (0,045 mol) 6-methoxy-2,2,4-trimethyl-2H-1-benzopyranu, 8 g (0,045 mol) N-bromsukcinimidu a 0,25 g α,α' -azobisisobutyronitrilu ve 100 ml tetrachlormethanu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu čtyř hodin. Nerozpustný materiál se odfiltruje a organický roztok se promyje vlažnou vodou (o teplotě 30°C), vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 13 g tmavého oleje.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 6,6 – 6,85 (3H, m), 5,75 (1H, s), 4,15 (2H, s), 3,7 (3H, s), 1,3 (6H, s).

e) 6-Methoxy-4-formyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran

Směs 12,7 g (0,045 mol) 4-brommethyl-6-methoxy-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu ve 125 ml chloroformu a 8,8 g (0,059 mol) hexamethylentetraminu se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se oranžová sraženina, která se vyjme do 75% vodného roztoku kyseliny octové (133 ml). Tento roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 90 minut, do roztoku se přidá 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a opět se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Do roztoku

se přidá 80 ml vody. Reakční směs se nechá stát při teplotě 25 °C po dobu 30 minut za míchání, načež se extrahuje diethyletherem a etherová fáze se vysuší bezvodým síranem sodným. Organická fáze se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 8,6 g tmavého oleje, který se čistí Flash chromatografií za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získá se 2,7 g žlutého oleje.
 IR (cm⁻¹) 1696,3, 1487, 1261.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 9,6 (1H, s), 7,75 (1H, s), 6,7 (2H, s), 6,4 (1H, s), 3,75 (3H, s), 1,4 (6H, s).

- f) Ethylester (2E,4E)-5-(2,2-dimethyl-6-methoxy-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kyseliny (sloučenina 2a)

Roztok 3 ml (12,3 mol) ethylesteru diethyl(2-methyl-3-karboxyprop-2-enyl)fosfonátu (41 % trans) ve 20 ml tetrahydrofuranu se přidá do roztoku, udržovaného v inertním prostředí, 1,38 g (12,3 mol) *tert* butoxidu draselného ve 20 ml tetrahydrofuranu (exotermická reakce). Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny a ochladí se na teplotu 10 °C. Do roztoku se přidá 2,7 g (12,3 mmol) 6-methoxy-4-formyl-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyranu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C, ochladí se a přidá se voda. Reakční směs se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získají se 4 g oranžového oleje, který se čistí Flash chromatografií za použití směsi cyklohexanu a diizopropyletheru jako elučního činidla. Získá se 1,9 g žlutého oleje.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 6,8 - 6,5 (5H, m), 5,8 (2H, s), 4,1 (2H, q), 3,7 (3H, s), 2,3 (3H, s), 1,3 (6H, s), 1,2 (3H, m).

g) (2E,4E)-5-(2,2-Dimethyl-6-methoxy-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (sloučenina 2b)

Roztok 1,9 g (5,7 mmol) ethylesteru získaného ve stupni f), 30 ml methanolu, 0,3 g (1,3 ekvivalenty) hydroxidu sodného a 10 ml vody se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do vody. Reakční směs se okyselí 1M vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená (žlutá) sraženina se nejdříve odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 1,3 g žádané sloučeniny v pevné formě o teplotě tání 140 °C.

IR (cm⁻¹) 1685, 1602, 1487, 1266.

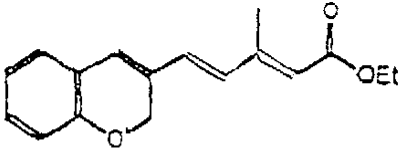
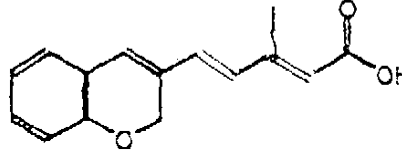
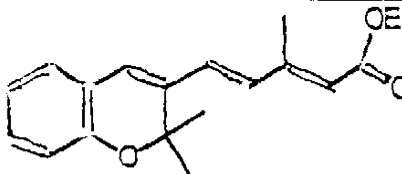
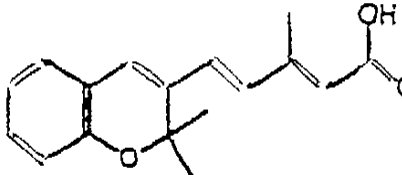
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 6,55 - 6,8 (5H, m), 5,8 (2H, 2s), 3,7 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,4 (6H, s).

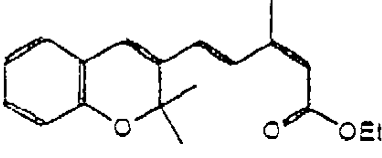
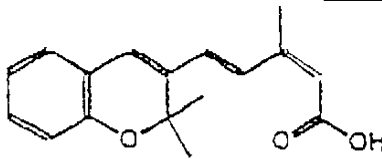
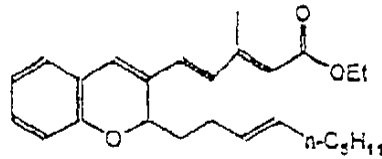
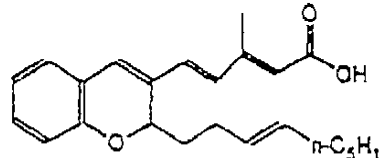
Mikroanalýza: teoretická: C = 72,00 %, H = 6,66 %, O = 21,33 %
 vypočteno: C = 71,74 %, H = 6,81 %, O = 20,76 %

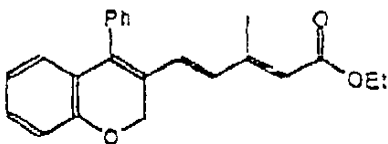
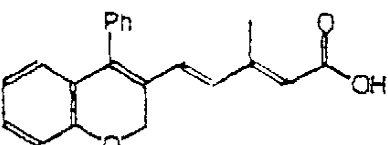
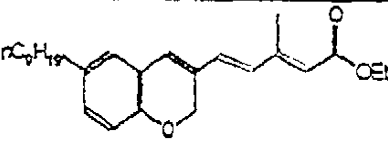
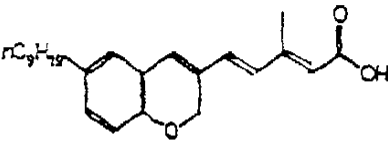
Příklad 3 až 14

Způsobem, objasněným v příkladu 1 a 2 se získají sloučeniny podle příkladu 3 až 14 (v tabulce znamená Et ethyl, Ph fenyl a TFA trifluoroctovou kyselinu, M.p. teplotu tání).

Tabulka I

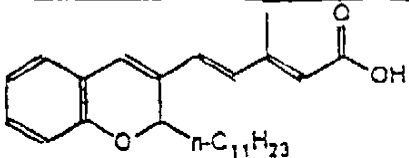
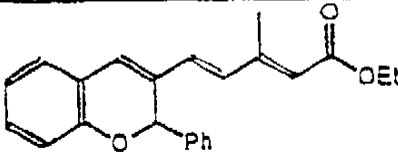
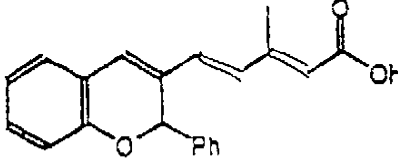
Příklad	Chemický vzorec	Charakterizace fyzikálně chemické
3a		M.p. = 110-112 °C
3b		M.p. = 226-228 °C ¹ H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (1.10°): 2,4 (3H, s), 5,2 (2H, s), 6,0 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 7,1-6,9 (4H, m), 7,3-7,2 (2H, m).
4a		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 1,52 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74 (6H, s), 2,56 (3H, d, J = 1,1 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,09 (1H, s), 6,66 - 7,36 (7H, m).
4b		M.p. = 164-166 °C ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 1,38 (6H, s), 2,5 (3H, s), 6,03 (1H, s), 6,68-7,26 (7H, m).

5a		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 1,41 (3H, t, J = 7,14 Hz), 1,68 (6H, s), 2,16 (3H, d, J = 1,2 Hz), 4,3 (2H, q, J = 7,13 Hz), 5,82 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 16,35 Hz), 6,79-7,24 (5H, m), 8,3 (1H, d, J = 16,2 Hz).
5b		M.p. = 176°C ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 1,81 (6H, s), 2,35 (3H, s), 6 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,93 (1H, s), 7,02 - 7,4 (4H, m), 8,37 (1H, d, J = 16,2 Hz).
6a		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 0,8 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2-2,3 (15H, m), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 5,0 (1H, d, J = 14 Hz), 5,3-5,4 (2H, m), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16 Hz), 6,4 (1H, s), 6,5 (1H, d, J = 16 Hz), 6,8-7,1 (4H, m).
6b		M.p. = 120-122°C ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 0,8 (3H, t, J = 6,5 Hz), 2,3-0,8 (12H, m), 2,3 (3H, s), 5,1 (1H, d, J = 10 Hz), 5,4-5,3 (2H, m), 5,8 (1H, s), 6,2 (1H, d, J = 16 Hz), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 7,1-6,8 (4H, m).

7a		^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 1,2 (3H, m), 2 (3H, s), 4,04-4,14 (2H, m), 5 (2H, s), 5,7 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16,3 Hz), 6,47 - 7,39 (10H, m).
7b		M.p. = 258-260 $^\circ\text{C}$ ^1H NMR (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 1,73 (3H, s), 3,125 (1H, TFA zaměnitelná:), 4,89 (2H, s), 5,67 (1H, s), 6,26 - 6,49 (3H, m), 6,63 - 6,73 (2H, m), 6,97 - 7,03 (3H, m), 7,25 - 7,31 (3H, m).
8a		^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 0,6-1,6 (22H, m), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 4,9 (2H, s), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16 Hz), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 6,7-7,0 (4H, m).
8b		M.p. = 161-164 $^\circ\text{C}$ ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 0,5-1,6 (19H, m), 2,3 (3H, s), 4,9 (2H, s), 5,9 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16 Hz), 6,6 (1H, s), 6,7-6,6 (2H, m), 7,1-6,8 (2H, m).

9a		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (10^{-6}): 0,8 (3H, m), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, m), 5,0 (2H, s), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,5-6,7 (2H, m), 6,8-6,9 (1H, m), 7,1-7,5 (7H, m).
9b		$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (10^{-6}): 2,1 (3H, s), 4,9 (2H, s), 5,8 (1H, s), 6,34 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,8-6,6 (3H, m), 7,5-7,2 (7H, m).
10a		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (10^{-6}): 0,8 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,2-1,7 (19H, m), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, q, $J = 7$ Hz), 5,0 (1H, d, $J = 10$ Hz), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,4 (1H, s), 6,6 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,8-7,2 (4H, m).
10b		M.p. = 104-106°C $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (10^{-6}): 0,8 (3H, m), 1,8-1,2 (16H, m), 5,0 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5,8 (1H, s), 6,2 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d, $J = 16$ Hz), 6,9-6,8 (2H, m), 7,1-7,0 (2H, m).

11a		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 1,2 (3H, t, J = 7 Hz), 2,0 (3H, s), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 4,8 (2H, s), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16 Hz), 6,8-7,2 (5H, m).
11b		M.p. = 216-218 $^\circ\text{C}$ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 2,15 (3H, s), 2,3 (3H, s), 4,8 (2H, s), 5,8 (1H, s), 6,2 (1H, d, J = 16 Hz), 6,9-6,8 (2H, m), 7,3-7,0 (3H, m).
12a		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 1,2 (3H, t, J = 7 Hz), 2,0 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 5,0 (2H, s), 5,7 (1H, s), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 6,7-7,2 (4H, m), 7,7 (1H, d, J = 16 Hz).
12b		M.p. = 224-226 $^\circ\text{C}$ $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 2,1 (3H, s), 5,0 (2H, s), 5,8 (1H, s), 7,0-6,8 (4H, m), 7,2-7,18 (2H, m), 7,7 (1H, d, J = 16 Hz).
13a		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10 $^\circ$): 0,8 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2-1,8 (23H, m), 2,3 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 5,0 (1H, d, J = 10 Hz), 5,8 (1H, s), 6,1 (1H, d, J = 16 Hz), 6,4 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 6,8-7,1 (4H, m).

13b		M.p. = 115-117°C ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10 ⁻⁴): 0,8 (3H, t, J = 6,5 Hz), 1,8-1,2 (20H, m), 2,3 (3H, s), 5,0 (1H, d, J = 10 Hz), 5,8 (1H, s), 6,2 (1H, d, J = 16 Hz), 6,5 (1H, s), 6,6 (1H, d, J = 16 Hz), 6,8 (2H, m), 7,0 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1 (1H, t, J = 8 Hz).
14a		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10 ⁻⁴): 1,2 (3H, t, J = 7 Hz), 2,2 (3H, s), 4,1 (2H, q, J = 7 Hz), 5,6 (1H, s), 6,0 (1H, d, J = 6 Hz), 6,1 (1H, s), 6,7 (1H, d, J = 6 Hz), 6,8 (1H, s), 6,8-7 (9H, m).
14b		M.p. = 200-202°C ¹ H NMR (d6-DMSO, 300 MHz) δ (1.10 ⁻⁴): 2,2 (3H, s), 5,8 (1H, s), 6,36 (1H, s), 6,4 (1H, d, J = 16 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8 Hz), 7,4-6,9 (10H, m).

Příklad 15

5

(2E,4E)-5-(5 Methyl-2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina
(I: p = 0; R₁ = -CH₃; X = O; A = -CH₂-CH₂-; R₂ = Z; n = 1; R' = -CH₃); a

sloučenina 15a : Y = -OCH₂CH₃;

10

sloučenina 15b : Y = OH.

a) 5-Methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzoxepin-5-ol

5 Roztok, udržovaný v inertním prostředí, 33,5 ml (0,1 mol) 3M methylmagnesiumchloridu rozpuštěného v tetrahydrofuranu se zahřeje na teplotu 50 °C. Téměř rychle se přidá 11,3 g (0,069 mol) 3,4-dihydro-2H-benzoxepin-5-onu, rozpuštěného ve 150 ml tetrahydrofuranu. Roztok se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu čtyř hodin a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se opatrně hydrolyzuje vodou za chladu. Do reakční směsi se vlije roztok chloridu amonného (120 g na litr). Směs se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 14,7 g žlutého oleje, který se čistí krystalizací z izooktanu. Získá se 11,9 g žádané sloučeniny o teplotě tání 92 °C.

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,5 (1H, d, $J = 1.73$ Hz), 7,2 – 7 (3H, m), 4,15 – 3,9 (2H, m), 2,5 (1H, s), 2,1 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,6 (3H, s).

b) 5-Methyl-2,3-dihydrobenzoxepin

20 Dávkuje se 14,9 g (0,1 mol) 5-methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzoxepin-5-olu, 300 ml toluenu a špachtlí para-toluensulfonová kyselina do reaktoru o obsahu 1 litr vybaveného Dean-Starkovým odlučovačem. Roztok se zahříváním udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin a uvolňovaná voda se odstraňuje. Reakční směs se neutralizuje 5% vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a organická fáze se promyje vodou. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 16 g žádané sloučeniny, která se čistí destilací, teplota varu (0,3325 kPa) 80 až 90 °C. Získá se 10 g bezbarvé kapaliny.

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,3 – 6,9 (4H, m), 5,9 (1H, m), 4,15 (2H, t), 2,4 (2H, m), 2,05 (3H, s).

c) 5-Methyl-4-formyl-2,3-dihydrobenzoxepin

30 Vlije se 24 ml dimethylformamidu do 150 ml acetonitrilu v inertním prostředí v čtyřhrdlé baňce o obsahu 500 ml. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a do roztoku se přidá 28,8 ml oxychloridu fosforečného. Reakční směs se míchá při teplotě 5 °C po dobu 20 minut. Roztok 8,2 g (0,051 mol) 5-methyl-2,3-dihydrobenzoxepinu ve 24 ml dimethylformamidu a 20 ml acetonitrilu se následně přidá do reakční směsi. Teplota se nechá opatrně vzrůst na teplotu místnosti a reakční směs se zahřeje na teplotu 60 °C. Když se se zahříváním přestane, míchá se reakční směs po dobu 16 hodin. Reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a zpracuje se ledovou vodou. Směs se neutralizuje hydroxidem sodným a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje třikrát vodným roztokem a vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získaný produkt se čistí Flash chromatografií za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Získají se 4 g žádané sloučeniny.

40 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 10,45 (1H, s), 7,25 – 7,5 (4H, m), 4,6 (2H, m), 2,7 (5H, s + m).

45 d) Ethylester (2E,4E)-5-(5-methyl-2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl) 3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (sloučenina 15a)

50 Roztok 2,3 g (0,02 mol) *tert*-butoxidu draselného ve 40 ml tetrahydrofuranu se ve čtyřhrdlivé baňce o obsahu 250 ml uvede na teplotu 50 °C v inertním prostředí. Do roztoku se přidá roztok 6,1 ml (0,02 mol) ethylesteru diethyl(2-methyl-3-karboxyprop-2-enyl)fosfonátu ve 20 ml tetrahydrofuranu, přičemž se roztok udržuje v inertním prostředí. Reakční směs se míchá při teplotě 50 °C po dobu 20 minut. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se do ní po kapkách roztok 4 g (0,02 mol) 5-methyl-4-formyl-2,3-dihydrobenzoxepinu ve 20 ml tetrahydrofuranu.

55 Reakční směs se míchá při teplotě místnosti (20 až 25 °C po dobu 16 hodin. Po ochlazení se do

reakční směsi přilije voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 7,2 g oranžového oleje, který se čistí Flash chromatografií za použití směsi 80/20 cyklohexan/diizopropylether jako elučního činidla. Získá se 3,4 g žádané sloučeniny.

5

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,25 – 7 (5H, m), 6,3 (1H, d, $J = 15,78$ Hz), 5,8 (1H, s), 4,4 (2H, m), 4,1 (2H, m), 2,35 (5H, m+s), 2,2 (3H, s), 1,2 (3H, t).

10

e) (2E,4E)-5-(5-Methyl-2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (sloučenina 15b)

15

Přidá se 0,7 g (0,0175 mol) hydroxidu sodného, rozpuštěného v 60 ml vody, do roztoku 3,4 g (0,011 mol) ethylesteru, získaného ve stupni d), v 60 ml methanolu. Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin. Směs se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se vyjme do vody (nerozpustný). Reakční směs se okyslí 5M roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Překrystalováním z ethanolu se získá 1,5 g žádané sloučeniny o teplotě tání 199 až 202 °C.

20

IR (cm^{-1}) kyselý pík při 2500 až 3000, 1674.

^1H NMR (DMSO, 300 MHz): 7,3 – 6,9 (5H, m), 6,5 – 6,6 (1H, d, $J = 15,81$ Hz), 5,8 (1H, s), 4,3 (2H, t), 2,4 (2H, t), 2,25 (3H, s), 2,1 (3H, s).

25

Příklad 16

(2E,4E)-5 (3,3-Dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (I: p = 1; R = 7-O-CH₃; X = O; A = -CH₂-CR₃R₄-; R₃ - R₄ = -CH₃; R₂ - H; R₁ = Z; n = 1; R' = -CH₃); a

30

sloučenina 16a : Y = -OCH₂CH₃;

sloučenina 16b : Y = -OH.

35

a) 3 (4-para-Methoxyfenoxý)-2,2-dimethylpropan-1-ol

Roztok 391 g (1,19 mol) [3-(4-para-methoxyfenoxý)-2,2-dimethylpropan]sulfonátu draselného v 1,69 l vody se zahříváním udržuje na teplotě 50 °C po dobu 15 minut k dokonalému rozpuštění sulfonátu.

40

Do roztoku se přidá po kapkách 156 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1,5 ekvivalentů), načež se roztok udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 2,5 hodin. Vytvoří se sraženina při ochlazení reakční směsi na ledové lázni. Tato sraženina se rozpustí přidáním diethyletheru. Organická fáze se promyje vodou a vysuší se bezvodým síranem sodným. Po zfiltrování se organická fáze zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 241,2 g žádané sloučeniny (96% výtěžek) o teplotě tání 68 °C.

45

IR (cm^{-1}) 3350 – 3250, 2995, 1520, 1470.

50

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,05 (4H, s), 4,00 (3H, s), 3,97 (2H, s), 3,8 (2H, s), 2,35 (1H, s), 1,25 (6H, s).

b) 3-(4-para-Methoxyfenoxy)-2,2-dimethylpropylmethansulfonát

Přidá se 191,5 ml (1,38 mol) triethylaminu do roztoku, udržovaného na teplotě -10 až 0 °C, 241 g (1,15 mol) alkoholu, připraveného ve stupni a), v 700 ml toluenu. Do tohoto roztoku se
 5 přidá 100 ml (1,265 mol) methansulfonylchloridu, přičemž se udržuje teplota pod 10 °C.

Reakční směs se nechá reagovat po dobu dvou hodin, přidá se 550 ml normální kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem sodným. Organická fáze se zfiltruje
 10 a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 321 g oranžového oleje, který vykristaluje za teploty místnosti, čímž se získá pevná látka o teplotě tání 78 °C (96% výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 6,75 (4H, s), 4,1 (2H, s), 3,7 (3H, s), 3,6 (2H, s), 2,85 (3H, s), 1,05 (6H, s).

c) 4-(4-para-Methoxyfenoxy)-3,3-dimethylbutyronitril

Přidá se 40 g (1,5 ekvivalentů) kyanidu sodného do roztoku 160,8 g (0,557 mol) 3-(4-para-methoxyfenoxy)-2,2-dimethylpropylmethansulfonátu, připraveného ve stupni b), rozpuštěného
 20 v 600 ml dimethylsulfoxidu. Roztok se zahřeje na teplotu 150 °C, udržuje se na této teplotě po dobu tří hodin a reakční směs se nechá klesnout na teplotu místnosti v průběhu 16 hodin. Reakční směs se ochladí na ledové lázni a přidá se voda. Objeví se sraženina a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje dvakrát 400 ml vodného roztoku hydroxidu sodného (5 g na litr) a vysuší se bezvodým síranem sodným. Organická fáze se zkoncentruje za sníženého tlaku, čímž
 25 se získá 122 g oranžového oleje, který vykristaluje (100% výtěžek), čímž se získá pevná látka o teplotě tání 64 °C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 6,75 (4H, s), 3,7 (3H, s), 3,6 (2H, s), 2,4 (2H, s), 1,15 (6H, s).

d) 4-(4-para-Methoxyfenoxy)-3,3-dimethylmásečná kyselina

Roztok 47 g (0,215 mol) 3-(4-para-methoxyfenoxy)-3,3-dimethylbutyronitrilu, připraveného ve stupni c), 41,3 g (4 ekvivalenty) hydroxidu draselného a 280 ml ethylenglykolu se zahříváním
 35 udržuje na teplotě 150 °C po dobu 3,75 hodin. Po ochlazení se do reakční směsi vlije voda a reakční směs se extrahuje diethyletherem. Vodná fáze se okyselí 5M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1 za míchání. Sraženina se odfiltruje a promyje se vodou a reakční směs se extrahuje methylenchloridem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 37 g oranžového oleje, který při teplotě místnosti vykristaluje a získá se pevná látka o teplotě tání 66 °C (73% výtěžek).

IR (cm^{-1}) kyselý pik při 1695.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 6,7 (4H, s), 3,6 (3H, s), 3,55 (2H, s), 2,3 (2H, s), 1,00 (6H, s).

e) 7-Methoxy-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzoxepin-5-on

Roztok 900 g polyfosforečné kyseliny v 1,1 litru toluenu se ohřeje na teplotu 90 °C. Přidá se
 50 200 g (0,839 mol) 4-(4-para-methoxyfenoxy)-3,3-dimethylmásečné kyseliny, rozpuštěné ve 550 ml toluenu do tohoto roztoku. Reakční směs se míchá v teplotě 90 °C po dobu čtyř hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti (20 až 25 °C). Hustý olej se oddělí od toluenu. Po ochlazení se olej vyjme do 500 ml ledově chladné vody a směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje 500 ml (1M) vodného roztoku hydroxidu sodného a 500 ml vody. Organická fáze se

vysuší bezvodým síranem sodným, ethylacetát a toluen se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 165 g žlutého oleje v celkovém 89% výtěžku.

IR (cm^{-1}) 2960, 1680, 1489, 1462, 1419.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,1 (1H, m), 6,95 (2H, s), 3,7 (2H, s), 3,65 (3H, s), 2,6 (2H, s), 1,05 (6H, s).

f) 7-Methoxy-3,3,5-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzoxepin-5-ol

Vnese se 190 ml (0,57 mol) 3M methylmagnesiumchloridu, rozpuštěného v tetrahydrofuranu, do reaktoru o obsahu 2 litry, udržovaného v inertním prostředí. Roztok se zahřeje na teplotu 50 °C a rychle se přidá 82 g (0,372 mol) 7-methoxy 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzoxepin-5-onu, připraveného ve stupni e) a rozpuštěného v 1,1 litru tetrahydrofuranu. Získaný roztok se udržuje zahříváním na teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin. Reakční směs se následně ochladí na ledové lázni a přidá se voda. Reakční směs se vlije do nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se oddělí usazením a vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 85 g oranžového oleje, který při teplotě místnosti vykristaluje (96% výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,05 - 6,6 (3H, m), 3,7 (5H, s), 2,15 (1H, s), 1,8 (2H, d), 1,55 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1 (3H, s).

g) 7-Methoxy-3,3,5-trimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin

Zavede se 169 g (0,716 mol) 7-methoxy-3,3,5-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzoxepin-5-olu, připraveného ve stupni f), ve 2,25 litrech toluenu a 5 g para-toluensulfonové kyseliny do reaktoru o obsahu 4 l vybaveného Dean-Starkovým odlučovačem. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin. Vytvářená voda se odvádí, přičemž se odvede celkem 11,5 ml vody. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Reakční směs se vlije do 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Směs se nechá usadit, organická fáze se promyje vodou, vysuší se bezvodým síranem sodným a následně se zkoncentruje za sníženého tlaku. Získá se 155 g tmavého oleje v 99% výtěžku.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 6,9 - 6,6 (3H, m), 5,6 (1H, s), 3,7 (5H, 2s), 2,05 (3H, s), 1,05 (6H, s).

h) 5-Brommethyl-7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin

Zavede se 155 g (0,71 mol) sloučeniny připravené ve stupni g), 130 g (0,73 mol) N-bromsukcinimidu a 4 g α,α' -azobisisobutyronitrilu do 1,6 l tetrachlormethanu. Roztok se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin a ochladí se na teplotu 25 °C. Pevná vytvořená látka se odfiltruje a organická fáze se promyje několikrát vlažnou vodou (o teplotě 30 až 40 °C). Oddělení se provádí usazením, organická fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 210 g hnědého oleje, který odpovídá žádané sloučenině.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,1 - 6,7 (3H, m), 6,0 (1H, s), 4,2 (2H, s), 3,75 (5H, s), 1,1 (6H, s).

i) 7-Methoxy-5-formyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin

Zavede se 210 g (0,71 mol) sloučeniny připravené ve stupni h) a 150 g (1,5 ekvivalentů) hexamethylentetraminu do 2 litrů chloroformu. Roztok se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu dvou hodin. Reakční směs se následně zkoncentruje za sníženého tlaku. Získaný hnědý zbytek se vyjme do 2,55 litrů 75% vodného roztoku kyseliny octové. Směs se udržuje na teplotě zpětného

5 toku po dobu 90 minut. Přidá se 385 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se opět udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 30 minut. Do reakční směsi se za tepla přidá voda. Reakční směs se opět ponechá po dobu 30 minut na teplotě místnosti (20 až 25 °C) a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se oddělí usazením, promyje se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 140 g tmavě hnědého oleje, který se čistí Flash chromatografií za použití methylenchloridu jako elučního činidla. Po čištění se získá 98 g žádané sloučeniny (60% výtěžek).

10 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 9,5 (1H, s), 7,6 (1H, s), 6,9 (1H, d), 6,7 (1H, d, $J = 8,85$ Hz), 6,48 (1H, s), 3,82 (2H, s), 3,73 (3H, s), 1,18 (6H, s).

j) Ethylester (2E,4E) 5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl) 3-methylpenta-2,4-dienové kyseliny (sloučenina 16a)

15 Přidá se po kapkách 64,5 ml (0,263 mol) ethylesteru diethyl(2-methyl-3-karboxyprop-2-enyl)-fosfonátu (41 % trans) ve 250 ml tetrahydrofuranu do roztoku 29,6 g (0,263 mol) tere-butoxidu draselného ve 500 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny, ochladí se na ledové lázni a po kapkách se přidá 43 g (0,185 mol) sloučeniny, připravené ve stupni i), rozpuštěné ve 250 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá při teplotě 25 °C po dobu 16 hodin, ochladí se na ledové lázni a hydrolyzuje se přidáním vody. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 88 g tmavě oranžového oleje, který se čistí Flash chromatografií za použití směsi cyklohexan/diizopropylether jako elučního činidla. Získá se 46,8 g žlutého oleje.

25 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 6,9 (1H, d, $J = 2,95$ Hz), 6,7 – 6,6 (3H, m), 6,35 (1H, d, $J = 15,42$ Hz), 6,0 (1H, s), 5,8 (1H, s), 4,1 (2H, m), 3,8 (2H, s), 3,7 (3H, s), 2,3 (3H, s), 1,25 (3H, m), 1,08 (6H, s).

30 k) (2E,4E)-5-(3,3-Dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (sloučenina 16b)

35 Přidá se 7,2 g (0,18 mol) hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 500 ml vody, do roztoku 46 g (0,134 mol) sloučeniny, připravené ve stupni j), v 500 ml methanolu. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu čtyř hodin a následně se zkoncentruje za sníženého tlaku. Pasta, získaná jakožto zbytek, se rozpustí v diethyletheru a promyje se vodou. Vodná fáze se okyselí 5M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1. Získá se žlutý zbytek, který se rozpustí v methylenchloridu. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 44 g oleje, který se překrystaluje z ethanolu, čímž se získá 18 g žádané sloučeniny.

40 IR (cm^{-1}) 3000, 2900, 1680, 1599, 1271, kyselý pik mezi 2400 a 2800.

45 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ($1 \cdot 10^{-6}$): 7,1 (1H, d, $J = 8,64$ Hz), 7 – 6,85 (3H, m), 6,65 (1H, d, $J = 15,36$ Hz), 6,2 (1H, s), 6,0 (1H, s), 4,05 (2H, s), 3,95 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,3 (6H, s).

Příklad 17

(2E,4E)-5-(2,3-Dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (I: p = O; R₁ = H; X = O; A = -CH₂-CH₂-; R₂ = Z; n = 1; R' = -CH₃); a

sloučenina 17a : Y = -OCH₂CH₃;

sloučenina 17b : Y = -OH.

a) 2,3-Dihydro-4-(ethoxykarbonyl)benzoxepin

Směs 8,2 g (0,043 mol) 2,3-dihydro-4-karboxybenzoxepinu ve 150 ml ethanolu a 5 ml koncentrované kyseliny sírové se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu šesti hodin. Reakční směs se zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se vyjme o vody. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 8,5 g oranžového oleje.

IR (cm⁻¹) 1705

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 7,6 (1H, s), 7,35 – 7,0 (4H, m), 4,2 (4H, m), 3,0 (2H, m), 1,3 (3H, m).

b) 2,3-Dihydro-4-(hydroxymethyl)benzoxepin

Připraví se roztok 1,4 g (0,036 mol) lithiualuminiumhydridu v 80 ml diethyletheru a udržuje se v inertním prostředí. Roztok se ochladí na lázni ledu a soli na teplotu 0 °C a do roztoku se přidá 8 g (0,036 mol) sloučeniny, připravené ve stupni a), rozpuštěné v 80 ml diethyletheru. Reakční směs se udržuje na teplotě 0 °C po dobu jedné hodiny, přidá se voda za udržování teploty reakční směsi 0 až 10 °C. Reakční směs se extrahuje diethyletherem a vodné matečné louhy se nasatí chloridem sodným. Organické fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 7 g bezbarvého oleje. Přítomnost OH alkoholového piků je potvrzena infračervenou spektroskopií.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 7,15 – 6,9 (4H, m), 6,3 (1H, s), 4,2 (4H, m), 2,6 (2H, m), 1,8 (1H, s).

c) 2,3-Dihydro-4-formylbenzoxepin

Směs 6,3 g (0,036 mol) sloučeniny, připravené ve stupni b), 250 ml chloroformu a 50 g (0,575 mol) oxidu manganického se udržuje za míchání po dobu 16 hodin na teplotě místnosti (25 °C).

Po zfiltrování přes oxid křemičitý se reakční směs zkoncentruje za sníženého tlaku a získá se 5 g žlutého oleje.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 9,5 (1H, s), 7,3 – 7,0 (5H, m), 4,2 (2H, m), 2,8 (2H, m).

d) Ethylester (2E,4E)-5-(2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kyseliny (sloučenina 17a)

Vnáší se 0,72 g (0,03 mol) hydridu sodného a 20 ml tetrahydrofuranu do čtyřhrdlé baňky o obsahu 250 ml udržované v inertním prostředí. Přidá se roztok 7,5 ml (0,03 mol) ethylesteru diethyl-(2-methyl-3-karboxyprop-2-enyl)fosfonátu ve 20 ml tetrahydrofuranu do tohoto roztoku. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti (25 °C) a přidá se 5 g (0,0287 mol) sloučeniny, připravené ve stupni c), ve 40 ml tetrahydrofuranu do reakční směsi.

Reakční směs se opět míchá po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C. Reakční směs se hydrolyzuje vodou a vlije se do nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 9,3 g oleje, který se čistí Flash chromatografií za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 5,8 g oleje, který vykristaluje při teplotě místnosti. Produkt se překrystaluje z diizopropyletheru a získá se 2,7 g žádané sloučeniny o teplotě tání 100 °C.

IR (cm⁻¹) pik při 1700.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 7,4 – 7,0 (4H, m), 6,9 (1H, d, J = 15,82 Hz), 6,65 (1H, s), 6,3 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,95 (1H, s), 4,4 (2H, m), 4,3 (2H, m), 2,95 (2H, m), 2,5 (3H, s), 1,4 (3H, m).

e) (2E,4E)-5-(2,3-Dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina (sloučenina 17b)

Přidá se roztok 0,4 g (0,01 mol) hydroxidu sodného ve 40 ml vody do roztoku 2,7 g sloučeniny, připravené ve stupni d), ve 40 ml methanolu. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Opět se přidá 50 ml methanolu a reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu tří hodin. Reakční směs se následně zkoncentruje za sníženého tlaku a zbytek se vyjme do vody. Roztok se okyselí 1M kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 1. Vytvořená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Získá se 2,3 g žádané sloučeniny, která se překrystaluje z methanolu. Izoluje se 1,1 g vyčištěného produktu o teplotě tání 220 až 222 °C.

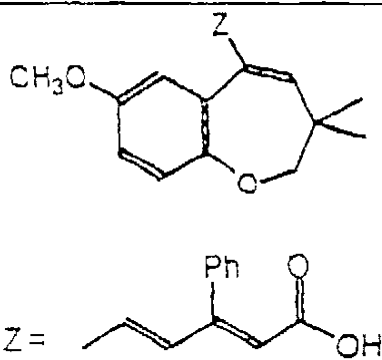
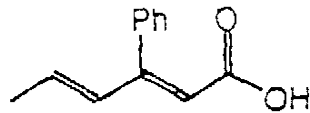
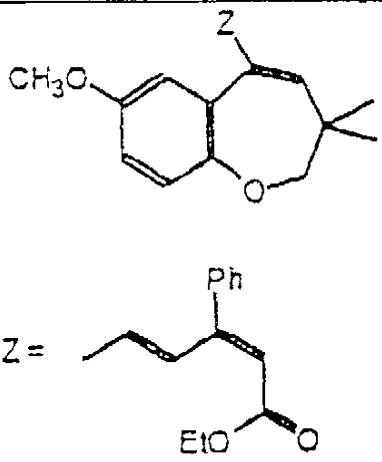
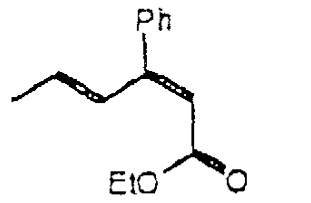
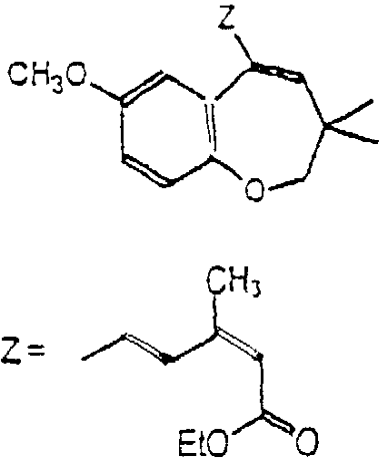
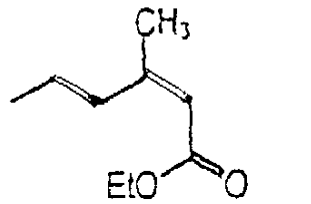
IR (cm⁻¹) 1669, 1588, 1262, 2400 – 3200.

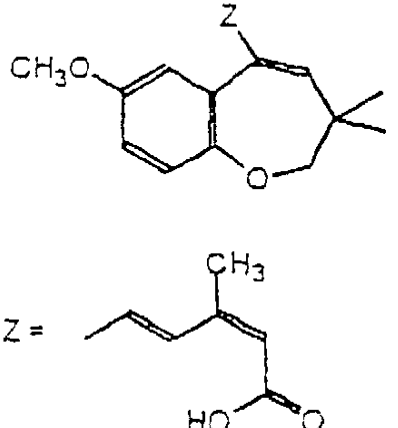
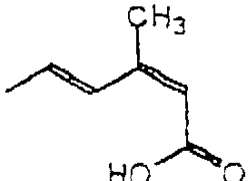
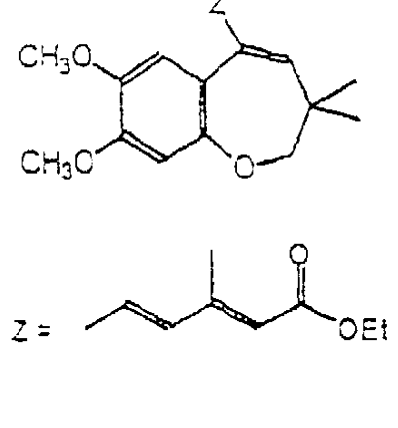
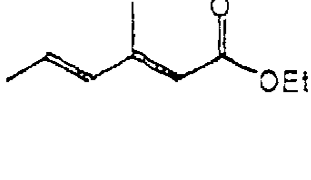
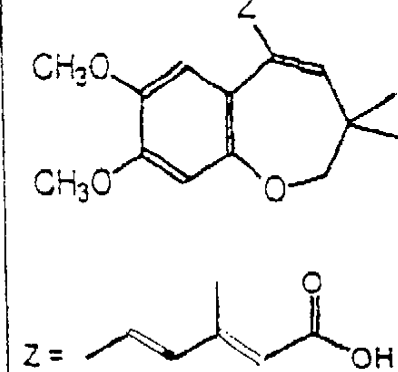
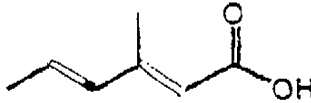
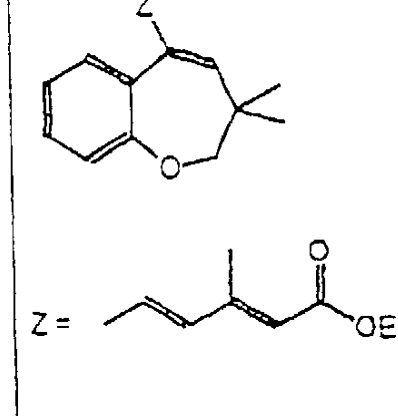
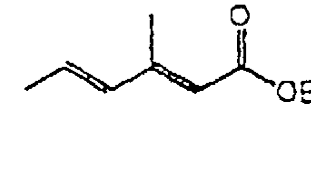
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 7,3 – 6,9 (5H, m), 6,7 (1H, s), 6,5 – 6,4 (1H, d, J = 15,87 Hz), 5,8 (1H, s), 4,2 (2H, m), 2,8 (2H, m), 2,3 (3H, s).

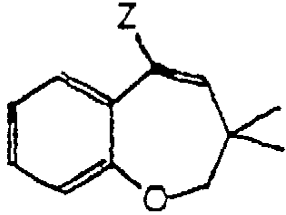
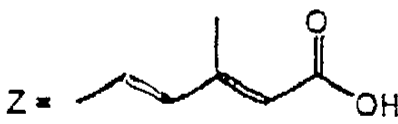
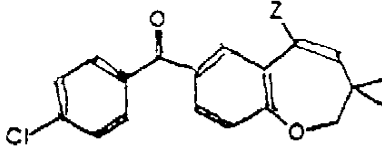
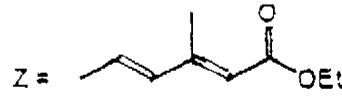
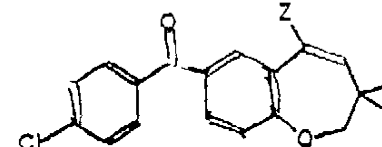
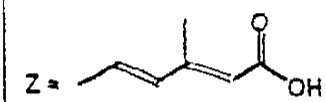
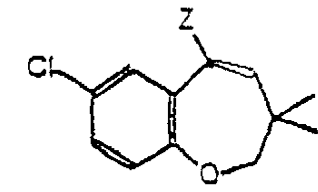
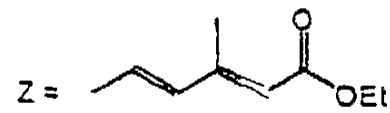
Příklad 18 až 55

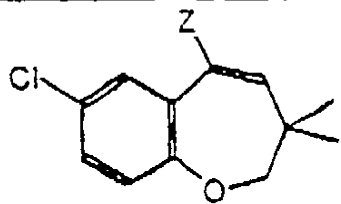
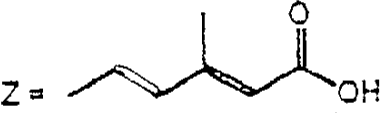
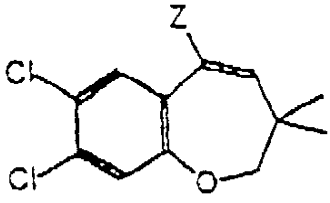
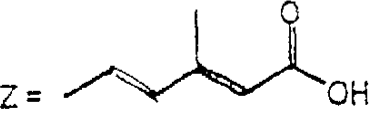
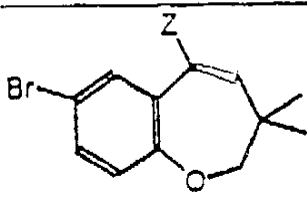
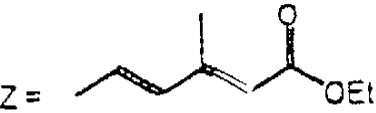
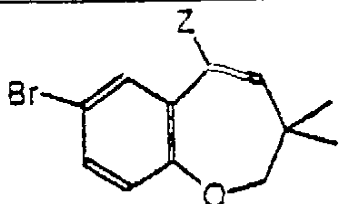
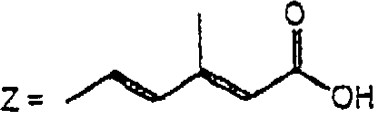
Sloučeniny podle příkladu 18 až 55, uvedené v následující tabulce II, se připraví způsoby objasněnými v předchozích příkladech (M.p. znamená teplotu tání)

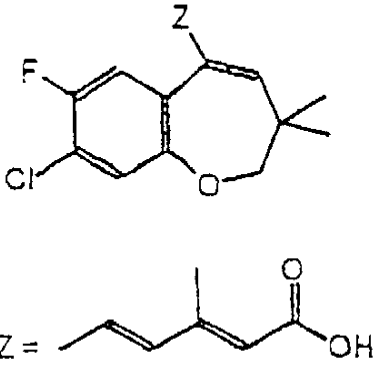
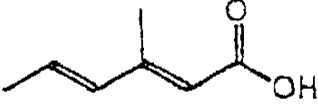
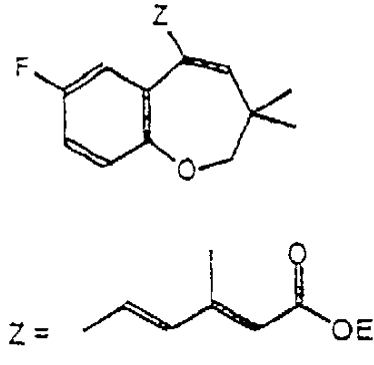
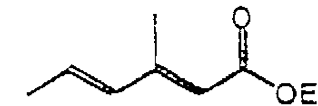
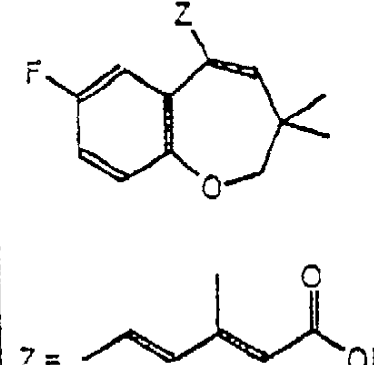
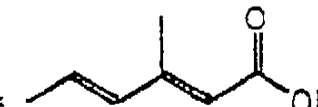
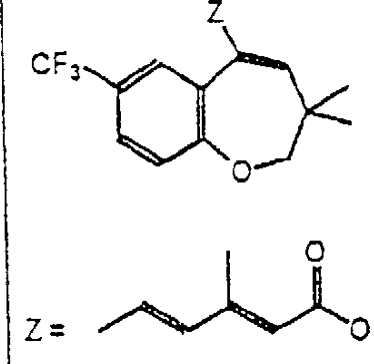
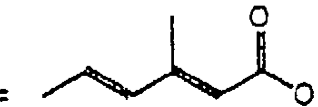
Tabulka II

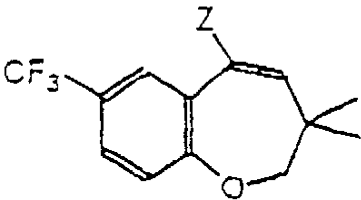
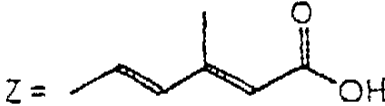
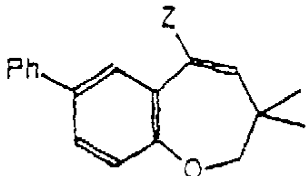
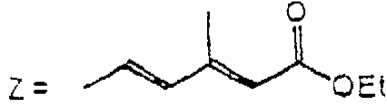
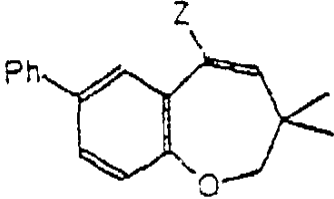
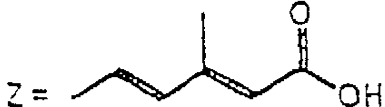
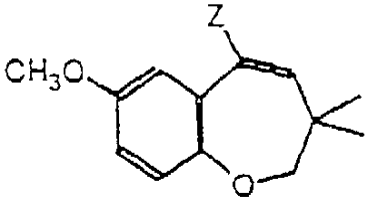
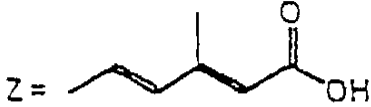
Příklad	Chemický vzorec	Charakterizace fyzikálně chemické hodnoty
18	 Z = 	M.p. 182-184°C ^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) odpovídajícího ethylesteru δ (10^{-6}): 7,4-7,1 (5H, m), 6,85-6,8 (1H, d, $J = 8,73$), 6,7 - 6,45 (3H, m), 6,2 to 6,15 (1H, d, $J = 15,35$ Hz), 5,95 (1H, s), 5,9 (1H, s), 3,95 (2H, q), 3,75 (2H, s), 3,65 (3H, s), 1,1 (6H, s), 1 (3H, t)
19	 Z = 	^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ (10^{-6}): 8 (1H, d, $J = 15,69$ Hz), 7,3 (5H, s), 6,85-6,8 (1H, d, $J = 8,48$ Hz), 6,6 (2H, m), 6,4-6,35 (1H, d, $J = 15,65$ Hz), 6,1 (1H, s), 5,7 (1H, s), 4,15 (2H, q), 3,8 (2H, s), 3,65 (3H, s), 1,25 (3H, t), 1,1 (6H, s)
20a	 Z = 	^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ (10^{-6}): 7,92 (1H, d, $J = 15,79$), 6,7-6,95 (4H, m), 6,08 (1H, s), 5,7 (1H, s), 4,16 (2H, q), 3,84 (2H, s), 3,75 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,28 (3H, t), 1,15 (6H, s)

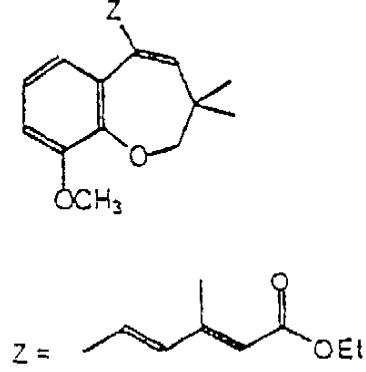
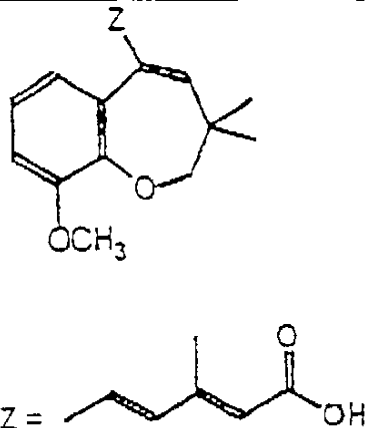
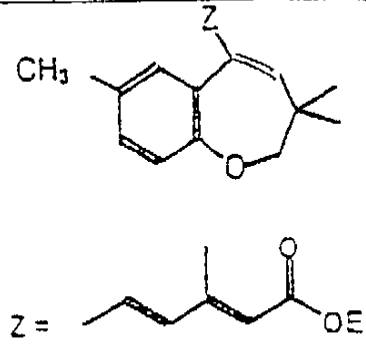
20b	 CH₃O Z = 	IR (cm⁻¹) = 2975, 1683, 1493, 1244 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1.10⁴): 7,8-7,9 (1H, d, J = 15,66 Hz), 6,9 (1H, d), 6,8-6,6 (3H, m), 6 (1H, s), 5,65 (1H, s), 3,8 (2H, s), 3,7 (3H, s), 2,05 (3H, s), 1,1 (6H, s).
21a	 CH₃O CH₃O Z = 	¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1.10⁴): 6,73-6,62 (2H, m), 6,52 (1H, s), 6,40-6,37 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,80 (1H, s), 5,77 (1H, s), 4,15-4,07 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,74 (3H, s), 2,3 (3H, s), 1,25-1,19 (3H, m), 1,08 (6H, s)
21b	 CH₃O CH₃O Z = 	M.p. = 181-183 °C
22a	 Z = 	¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1.10⁴): 7,18-6,94 (4H, m), 6,84 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,90 (1H, s), 5,77 (1H, s), 4,15-4,07 (2H, m), 3,83 (2H, s), 2,30 (3H, s), 1,24-1,16 (3H, m), 1,09 (6H, s)

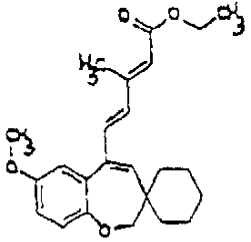
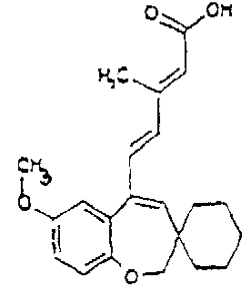
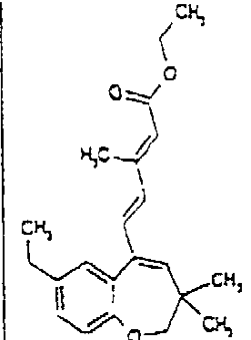
22b	 	M.p. = 178-180°C
23a	 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 7,70-7,54 (4H, m), 7,39-7,34 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,67 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,09 (1H, s), 5,76 (1H, s), 4,15-4,03 (2H, m), 3,29 (2H, s), 1,96 (3H, s), 1,24-1,20 (3H, m), 1,16 (6H, s)
23b	 	M.p. = 206-208°C
24a	 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 7,18-7,03 (2H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,93 (1H, s), 5,78 (1H, s), 4,16-4,08 (2H, m), 3,80 (2H, s), 2,31 (3H, s), 1,25-1,18 (3H, m), 1,08 (6H, s)

24b	 	M.p. = 177-179°C
25	 	M.p. = 180°C ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) odpovídajícího ethyl- esteru δ (t.10°): 7,25 (1H, s), 7 (1H, s), 6,6 (1H, d), 6,3 (1H, d), 5,9 (1H, s), 5,8 (1H, s), 4,15 (2H, m), 3,8 (2H, s), 2,3 (3H, s), 1,2 (3H, t), 1,1 (6H, s).
26a	 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (t.10°): 7,29-6,81 (3H, m), 6,7 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,92 (1H, s), 5,79 (1H, s), 4,10 (2H, m), 3,8 (2H, s), 2,31 (3H, s), 1,21 (3H, m), 1,16 (6H, s)
26b	 	M.p. = 164-165°C

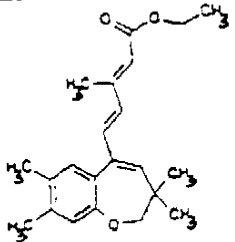
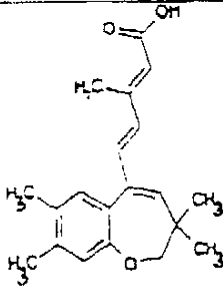
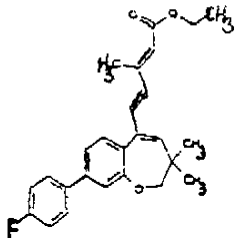
27	 $Z =$ 	M.p. = 200 °C ^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ (1.10°) odpovídajícího ethylesteru: 7 (2H, m), 6,6 (1H, d, $J = 15,45$ Hz), 6,3 (1H, d, $J = 15,42$ Hz), 6 (1H, s), 5,8 (1H, s), 4,1 (2H, m), 3,8 (2H, s), 2,3 (3H, s), 1,1 (6H, s)
28a	 $Z =$ 	^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ (1.10°): 7,19-6,78 (3H, m), 6,64 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 6,34 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,93 (1H, s), 5,78 (1H, s), 4,15-4,03 (2H, m), 3,80 (2H, s), 2,30 (3H, s), 1,25-1,20 (3H, m), 1,09 (6H, s)
28b	 $Z =$ 	M.p. = 193-195 °C
29a	 $Z =$ 	^1H NMR (CDCl_3, 300 MHz) δ (1.10°): 7,45-7,34 (2H, m), 7,02 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 6,37 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 5,98 (1H, s), 5,78 (1H, s), 4,16-4,09 (2H, m), 3,85 (2H, s), 2,30 (3H, s), 1,25-1,16 (3H, m), 1,11 (6H, s)

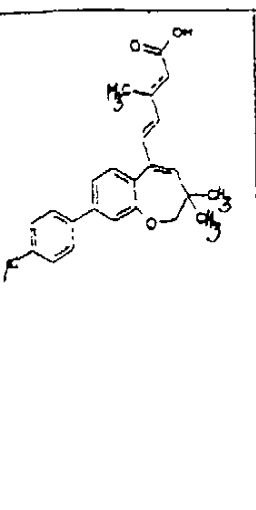
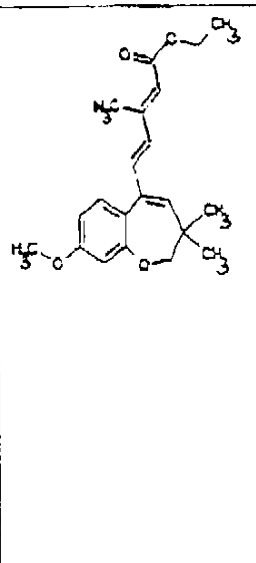
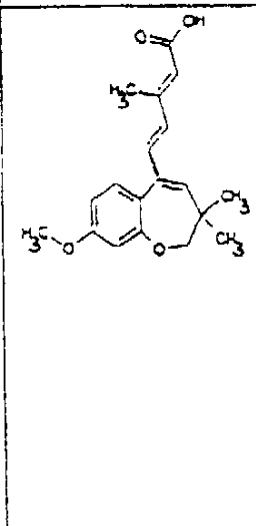
29b	 	M.p. = 163-165°C
30a	 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 7-7,6 (8H, m), 6,9 (1H, d, J = 15,47 Hz), 6,5 (1H, d, J = 15,43 Hz), 6 (1H, s), 5,9 (1H, s), 4 (2H, m), 3,8 (2H, s), 2,24 (3H, s), 1,1 (3H, t), 1,01 (6H, s)
30b	 	M.p. = 206-208°C
31	 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (1.10°): 12,2 (1H, s, zaměnitelný s CF ₃ COOD), 7,17-7,06 (2H, m), 6,86-6,97 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,10 (1H, s), 5,94 (1H, s), 3,89 (2H, s), 2,37 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,17 (6H, s)

32a	 <chem>COc1ccc2c(c1)OCC(C)(C)C=C2Z</chem> <chem>CC=CC(C)=CC(=O)OCC</chem>	M.p. = 94°C ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (t.10°): 6,88-6,68 (4H, m), 6,35 (1H, d, J = 15,44 Hz), 5,92 (1H, s), 5,76 (1H, s), 4,10 (2H, m), 3,9 (2H, s), 3,83 (3H, s), 2,3 (3H, s), 1,22 (3H, m), 1,1 (6H, s)
32b	 <chem>COc1ccc2c(c1)OCC(C)(C)C=C2Z</chem> <chem>CC=CC(C)=CC(=O)O</chem>	M.p. = 180-184°C ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (t.10°): 7,15-6,94 (4H, m), 6,59 (1H, d, J = 15,35 Hz), 6,15 (1H, s), 6,0 (1H, s), 4,11 (2H, s), 4,0 (3H, s), 2,51 (3H, s), 1,3 (6H, s)
33	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)OCC(C)(C)C=C2C3=CC=C(C)C=C3Z</chem> <chem>CC=CC(C)=CC(=O)OCC</chem>	¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (t.10°): 7,1-6,8 (3H, m), 6,72 (1H, d, J = 16 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,87 (1H, s), 5,77 (1H, s), 4,15-4,08 (2H, m), 3,80 (2H, s), 2,30 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,25-1,18 (3H, m), 1,08 (6H, s)

Pr.	Chemický vzorec	Název	Fyzikálně chemické hodnoty
34A		(2E, 4E)-5-(Spiro[(7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin)-3,1'-cyclohexan]-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 1,19 (3H, t), 1,35-1,60 (10H, m), 2,3 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,1 (2H, q), 5,75 (1H, s), 6,06 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 15 Hz), 6,74 (1H, d, J = 15 Hz), 6,64-6,89 (3H, Ar, m).
34B		(2E, 4E)-5-(Spiro[(7-methoxy-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin)-3,1'-cyclohexan]-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kys.	M.p. = 173-174 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 1,50-1,70 (10H, m), 2,50 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,12 (2H, s), 5,97 (1H, s), 6,27 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 15 Hz), 6,85 (1H Ar, dd, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6,90 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 15 Hz), 7,07 (1H Ar, d, J = 8 Hz).
35A		(2E, 4E)-5-(7-Ethyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 3H 7-6,85 (m); 1H 6,7-6,75 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,35-6,40 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,9 (s); 1H 5,75 (s); 2H 4.1 (q); 2H 3,8 (s); 2H 2,5 (q); 3H 2,3 (s); 3H 1,25 (t); 3H 1,2 (t); 6H 1,1 (s).

35B		(2E, 4E)-5-(7-Ethyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 142-144°C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 110°C: 1H 7,45 (s); 4H 7,25-7,05 (m); 1H 6,6-6,7 (d) J = 15,38 Hz; 1H 6,15 (s); 1H 6,05 (s); 2H 4,05 (s); 2H 2,8 (q); 3H 2,6 (s); 3H 1,4 (t); 6H 1,3 (s).
36A		(2E, 4E)-5-(7-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 110°C: 4H 7,39-7,27 (m); 1H 6,99 (d) J = 8,2 Hz; 2H 6,89-6,86 (m); 1H 6,77 (d) J = 15,5 Hz; 1H 6,40 (d) J = 15,5 Hz; 1H 5,93 (s); 1H 5,78 (s); 2H 4,10 (q) J = 6,5 Hz; 2H 3,85 (s); 3H 3,76 (s); 3H 2,19 (s); 3H 1,21 (t) J = 6,5 Hz; 6H 1,1 (s).
36B		(2E, 4E)-5-(7-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 217-219°C NMR 300 MHz (DMSO) 110°C: 1H 12,2 (s); 4H 7,64-7,52 (m); 4H 7,19-7,01 (m); 1H 6,66 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,20 (s); 1H 5,99 (s); 2H 4,00 (s); 3H 3,89 (s); 3H 2,41 (s); 6H 1,25 (s).

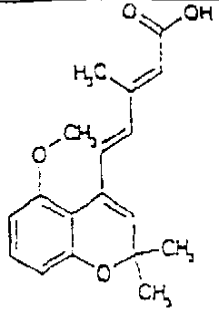
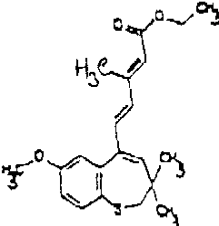
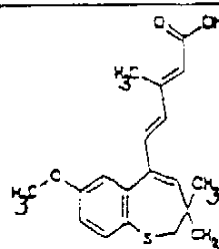
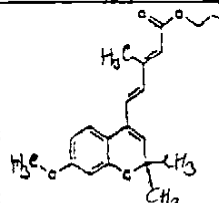
37A		(2E, 4E)-3-Methyl-5-(3,3,7,8-tetramethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)penta-2,4-dieno vé kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 1H 6,91 (s); 2H 6,76-6,69 (m); 1H 6,35 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,82 (s); 1H 5,77 (s); 2H 4,12 (q) J = 7Hz; 2H 3,79 (s); 3H 2,31 (d) J = 0,8 Hz; 3H 2,15 (s); 3H 2,12 (s); 3H 1,22 (s); 6H 1,07 (s).
37B		3-Methyl-5-(3,3,7,8-tetramethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)penta-2,4-dienová kyselina	M.p. 171-173 °C NMR 300 MHz (DMSO) 1.10 ⁺ : 1H 6,99 (s); 2H 6,81-6,76 (m); 1H 6,45 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,93 (s); 1H 5,83 (s); 2H 3,76 (s); 3H 2,27 (d) J = 0,4 Hz; 6H 2,13 (s); 6H 1,06 (s).
38A		(2E, 4E)-5-[8-(4-Fluorfenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl]-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	M.p. = 113-115 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 2H 7,66-7,61 (m); 1H 7,4 (d) J = 8,7 Hz; 2H 7,34-7,30 (m); 2H 7,23 (t) J = 8,7 Hz; 1H 6,91 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,54 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,07 (s); 1H 5,94 (s); 2H 4,27 (q) J = 7,1 Hz; 2H 4,02 (s); 3H 2,4 (d) J = 0,8 Hz; 3H 1,38 (t) J = 7,1 Hz; 6H 1,27 (s).

38B		(2E, 4E)-5-(8-(4-Fluorfenyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]-oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 207-209°C NMR 300 MHz (DMSO-d₆) 1.10°C 1H 12,24 (s); 2H 7,88-7,83 (m); 5H 7,53-7,36 (m); 1H 6,99 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,66 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,20 (s); 1H 6,00 (s); 2H 4,03 (s); 3H 2,43 (d) J = 0,5 Hz; 6H 1,26 (s).
39A		(2E, 4E)-5-(8-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]-oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl₃) 1.10°C 1.05 (6H, s) - 1,18-1,24 (3H, s) - 2,27 (3H, s) - 3,7 - 3,8 (2H, s) - 4,05-4,14 (2H, m) - 5,87 (1H, s) - 6,3 (1H, s) - 6,37 (1H, s); 6,5-6,55 (2H, Ar, m) - 6,7-6,37 (1H, d, J = 15,5 Hz) - 7,08-7,12 (1H, d, J = 11 Hz).
39B		(2E, 4E)-5-(8-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]-oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 178-180°C NMR 300 MHz (CDCl₃) 1.10°C 1.2 ppm (6H, s) - 2,6 (3H, s) - 3,83 (3H, s) - 3,96 (2H, s) - 5,92 (2H, s) - 6,49-6,54 (1H, d, J = 15,4 Hz) - 6,65-6,68 (2H, Ar, t) - 6,87-6,92 (1H, d, J = 15,4) - 7,2-7,24 (1H, d, J = 8,2 Hz).

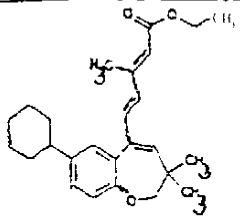
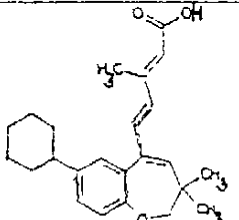
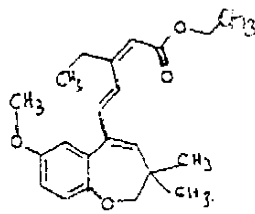
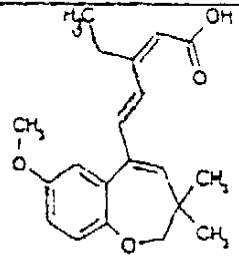
40A		(2E, 4E)-5-(7-Isopropyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 4H 7,05-6,7 (m); 1H 6,8 (d); 1H 5,9 (s); 1H 5,75 (s); 2H 4,1 (q); 2H 3,8 (s); 1H 2,8 (m); 3H 2,3 (s); 15H 1,3-105 (m).
40B		(2E, 4E)-5-(7-Isopropyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 145 ^o NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 4H 7,25-7 (m); 1H 6,7 (d); 1H 6,2 (s); 1H 6,05 (s); 2H 4,1 (s); 1H 3 (m); 3H 2,6 (s); 6H 1,4 (d); 6H 1,3 (s).
41		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3-pentyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 154-156 ^o NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 0,80 (3H, t), 1,17-1,35 (8H, m), 2,29 (3H, s), 2,36-2,40 (1H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (1H CH ₂ m), 4,24 (1H CH ₂ m), 5,69 (1H, s), 6,12 (1H, Ar, d, J = 6 Hz), 6,33 (1H, d, J = 16 Hz), 6,75 (3H, m), 6,99 (1H Ar, d, J = 10 Hz).
42A		(2E, 4E)-5-(3,3-Dimethyl-7-trifluoromethoxy-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,17 (6H, s) - 1,23-1,27 (3H, m) - 2,36 (3H, s) - 3,9 (2H, s) - 4,13-4,22 (2H, m) 6 (1H, s) - 6,14 (1H, s) - 6,39-6,44 (1H, d, J = 15,4 Hz) - 6,67-6,72 (1H, d, J = 15,4 Hz) - 6,98-7,10 (3H, m).

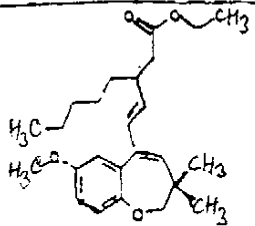
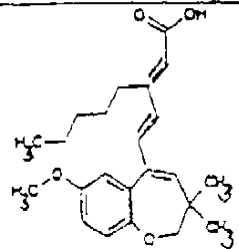
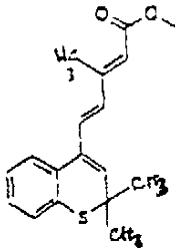
42B		(2E, 4E)-5-(3,3-Dimethyl-7-trifluoromethoxy-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 148-150°C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^m : 1.22 (6H, s) - 2,43 (3H, s) - 3,95 (2H, s) - 5,9 (1H, s) - 6,1 (1H, s) - 6,49-6,54 (1H, d, J = 15,4 Hz) - 6,78-6,84 (1H, d, J = 15,4 Hz) - 7,05-7,15 (3H, m)
43A		(2E, 4E)-3-Ethyl-5-(7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)penta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^m : 1H 7,79 (d) J = 15,8 Hz; 4H 6,91-6,64 (m); 1H 6,03 (s); 1H 5,64 (s); 2H 4,12 (q) J = 7 Hz; 2H 3,80 (s); 3H 3,69 (s); 2H 2,39 (s); 12H 1,25-1,07 (m).
43B		(2E, 4E)-3-Ethyl-5-(7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)penta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 166-168°C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^m : 1H 11,4 (s); 1H 7,03 (d) J = 8,5 Hz; 1H 6,93 (d) J = 15,5 Hz; 2H 6,86-6,80 (m); 1H 6,40 (d) J = 15,5 Hz; 1H 6,09 (s); 1H 5,90 (s); 2H 3,95 (s); 3H 3,84 (s); 2H 2,99 (q) J = 7,5 Hz; 9H 1,33-1,24 (m).
44A		(2E, 4E)-5-(7-Hydroxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^m : 4H 6,9-6,58 (m); 1H 6,37 (d) J = 15,42 Hz; 1H 5,9 (s); 1H 5,75 (s); 2H 4,15 (m); 2H 3,8 (s); 3H 2,3 (s); 3H 1,25 (m); 6H 1,18 (s).

44B		(2E, 4E)-5-(7-Hydroxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 206 °C NMR 300 MHz (DMSO) 1.10 ^o : 1H 9,1 (s); 5H 6,9-6,5 (m); 1H 6,0 (s); 1H 5,85 (s); 2H 3,8 (s); 3H 2,5 (s); 6H 1,08 (s).
45A		(2E, 4E)-5-[3,3-Dimethyl-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl]-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 2H 7,62-7,52 (m); 4H 7,43-7,33 (m); 1H 7,05 (d) J = 8,2 Hz; 1H 6,75 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,40 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,97 (s); 1H 5,79 (s); 2H 4,12 (q) J = 7,1 Hz; 2H 3,88 (s); 3H 2,30 (s); 3H 1,22 (t) J = 7,1 Hz; 6H 1,12 (s).
45B		(2E, 4E)-5-[3,3-Dimethyl-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl]-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 194-196 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1H 11,8 (s); 4H 7,90-7,80 (m); 2H 7,67-7,61 (m); 1H 7,33 (d) J = 8,2 Hz; 1H 7,09 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,73 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,27 (s); 1H 6,10 (s); 2H 4,16 (s); 3H 2,60 (s); 6H 1,41 (s).
46A		(2E, 4E)-5-(5-Methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,18-1,25 (3H, t); 1,34 (6H, s); 2,29 (3H, s); 4,08-4,15 (2H, m); 5,66 (1H, s); 5,75 (1H, s); 6,33-6,48 (3H, m); 7-7,1 (2H, m).

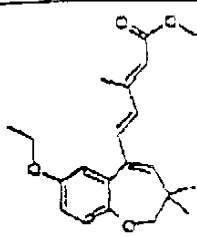
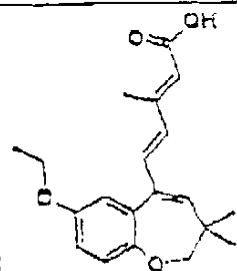
46B		(2E, 4E)-5-(5-Methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 160-162°C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,36 (6H, s); 2,28 (3H, s); 3,77 (3H, s); 5,85 (1H, s); 5,92 (1H, s); 6,49-6,63 (3H, m); 7,08 (2H, m); 12,1 (1H, s).
47A		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,06 (6H, s), 1,15 (3H, t), 1,96 (3H, s), 2,25 (2H, s), 3,70 (3H, s), 4,05 (2H, q), 5,64 (1H, s), 6,07 (1H, s), 6,17 (1H, d, J = 16 Hz), 6,63 (1H, d, J = 16 Hz), 6,65 (1H Ar, dd, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6,85 (1H, Ar, d, J = 3 Hz), 7,42 (1H Ar, d, J = 8 Hz).
47B		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 159-161°C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,29 (6H, s), 2,50 (3H, s), 2,97 (2H, s), 3,95 (3H, s), 5,90 (1H, s), 6,33 (1H, s), 6,43 (1H, d, J = 16 Hz), 6,89 (1H Ar, dd, J = 3Hz, J = 8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 16 Hz), 7,01 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 7,61 (1H Ar, d, J = 8Hz).
48A		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,18-1,25 (3H, m); 1,37 (6H, s); 2,3 (3H, s); 3,7 (3H, s); 4,08-4,15 (2H, m); 5,6 (1H, s); 5,78 (1H, s); 6,37-6,74 (4H, m); 7,1-7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz).

48B		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromen-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 162-163 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 1.37 (6H, s); 2,33 (3H, s); 3,72 (3H, s); 5,65 (1H, s); 5,83 (1H, s); 6,38-7,10 (5H, m).
49A		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-propylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 1H 6,96 (d) J = 8,6 Hz; 3H 6,82-6,73 (m); 1H 6,37 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,99 (s); 1H 5,83 (s); 2H 4,20 (q) J = 7,1 Hz; 2H 3,88 (s); 3H 3,78 (s); 2H 2,86 (t) J = 7,5 Hz; 2H 1,68-1,61 (m); 3H 1,3 (t) J = 7,1 Hz; 6H 1,18 (s); 3H 1,06 (t) J = 7,5 Hz.
49B		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-propylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 174-176 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ⁺ : 1H 11,2 (s); 1H 6,86 (d) J = 8,35 Hz; 1H 6,74 (d) J = 15,5 Hz; 2H 6,67 (m); 1H 6,29 (d) J = 15,5 Hz; 1H 5,91 (s); 1H 5,75 (s); 2H 3,77 (s); 3H 3,67 (s); 2H 2,78 (t) J = 7,5 Hz; 2H 1,50 (q) J = 7,5 Hz; 6H 1,06 (s); 3H 0,92 (t) J = 7,4 Hz.

50A		(2E, 4E)-5-(7-Cyklohexyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 3H 7,10-6,84 (m); 1H 6,47 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,36 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,87 (s); 1H 5,78 (s); 2H 4,15-4,07 (m); 2H 3,81 (s); 4H 2,37-2,32 (m); 5H 1,78-1,68 (m); 8H 1,35-1,18 (m); 6H 1,08 (s).
50B		(2E, 4E)-5-(7-Cyklohexyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. 195-196 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 2H 7,18-7,14 (m); 1H 7,07 (d) J = 8,0 Hz; 1H 6,99 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,60 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,10 (s); 1H 6,01 (s); 2H 4,01 (s); 4H 2,56-2,53 (m); 5H 1,98-1,84 (m); 11H 1,50-1,28 (m).
51A		(2Z, 4E)-3-Ethyl-5-(7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)penta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1H 7,79 (d) J = 15,8 Hz; 4H 6,91-6,64 (m); 1H 6,03 (s); 1H 5,64 (s); 2H 4,12 (q) J = 7 Hz; 2H 3,80 (s); 3H 3,69 (s); 2H 2,39 (s); 12H 1,25-1,07 (m).
51B		(2Z, 4E)-3-Ethyl-5-(7-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)penta-2,4-dienová kys.	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1H 7,76 (d) J = 15,8 Hz; 4H 6,89-6,64 (m); 1H 6,01 (s); 1H 5,68 (s); 2H 3,80 (s); 3H 3,69 (s); 2H 2,43 (t) J = 7,4 Hz; 9H 1,15 (m).

52A		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-pentylpenta-2,4-dienová kyselina	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1H 6,88 (d) J = 8,6 Hz; 3H 6,73-6,65 (m); 1H 6,28 (d) J = 15,4 Hz; 1H 5,90 (s); 1H 5,73 (s); 2H 4,11 (q) J = 7,2 Hz; 2H 3,79 (s); 3H 3,68 (s); 2H 2,78 (t) J = 7,5 Hz; 2H 1,49-1,36 (m); 7H 1,32-1,18 (m); 6H 1,08 (s); 3H 0,83 (t) J = 7 Hz.
52B		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-pentylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. 147-149 ^o C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1H 10,8 (s); 1H 6,98 (d) J = 8,6 Hz; 1H 6,85 (d) J = 15,4 Hz; 2H 6,79-6,74 (m); 1H 6,40 (d) J = 15,4 Hz; 1H 6,02 (s); 1H 5,84 (s); 2H 3,89 (s); 3H 3,78 (s); 2H 2,89 (t) J = 7,4 Hz; 2H 1,59-1,55 (m); 4H 1,44-1,30 (m); 6H 1,18 (s); 3H 0,93 (t) J = 7 Hz.
53A		(2E, 4E)-5-(2,2-Dimethylthiochromen-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 1,17-1,35 (9H, m), 2,30 (3H, s), 4,10 (2H, q), 5,78 (1H, s), 5,97 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 16 Hz), 6,73 (1H, d, J = 16 Hz), 7,04-7,30 (4H Ar, m).

53B		(2E, 4E)-5-(2,2-Dimethylthiochromen-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 160-165 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 110 °C: 1,36 (6H, s), 2,32 (3H, s), 5,82 (1H, s), 6,00 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 16 Hz), 6,80 (1H, d, J = 16 Hz), 7,07-7,13 (2H, Ar, m), 7,26-7,31 (2H Ar, m).
54A		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3,4-trimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 110 °C: 1,02 (6H, s), 1,23 (3H, t, J = 7 Hz), 1,88 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,65 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, q, J = 7 Hz), 5,66 (1H, s), 6,06 (1H, d, J = 16 Hz), 6,67 (1H Ar, d, d, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6,77 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 6,83 (1H, d, J = 16 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz).
54B		(2E, 4E)-5-(7-Methoxy-3,3,4-trimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	M.p. = 129-130 °C NMR 300 MHz (CDCl ₃) 110 °C: 1,12 (6H, s), 1,99 (3H, s), 2,44 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 5,79 (1H, s), 6,13 (1H, d, J = 16 Hz), 6,72 (1H Ar, d, d, J = 3 Hz, J = 8 Hz), 6,80 (1H Ar, d, J = 3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 16 Hz), 6,95 (1H Ar, d, J = 8 Hz)

55A		(2E, 4E)-5-(7-Ethoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienové kys. ethylester	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 6,92 (1H, d, d, J = 8,5 Hz) 6,79-6,70 (3H, m), 6,42 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,96 (1H, s), 5,83 (1H, s), 4,18 (2H, q, J = 6 Hz) 3,96 (2H, q, J = 6 Hz), 3,85 (2H, s), 2,36 (3H, s), 1,38 (3H, t, J = 6 Hz), 1,29 (3H, t, J = 6 Hz), 1,13 (6H, s).
55B		(2E, 4E)-5-(7-Ethoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina	NMR 300 MHz (CDCl ₃) 1.10 ^o : 6,87 (1H, d, d, J = 2,5 Hz, J = 8,5 Hz), 6,79-6,44 (3H, m), 6,40 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,92 (1H, s), 5,81 (1H, s), 3,91 (2H, q), J = 7 Hz), 3,30 (2H, s), 2,3 (3H, s), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,08 (6H, s).

Následující příklady objasňují způsob přípravy meziproduktů pro přípravu sloučenin podle příkladu 1 až 31.

5

Příprava 1

3,3-Dimethyl-7-fenyl-3,4-dihydro-2H-benzoxepin-5-on

- 10 Dávkuje se 8,5 g (0,0316 mol) 7-brom-3,3-dimethyl-3,4-dihydro-2H-benzoxepin-5-onu, 95 ml toluenu, 34,7 ml 2M roztoku uhličitanu sodného, 46 ml ethanolu, 4,19 g (0,0344 mol, 1,09 ekvivalentů) fenyloborité kyseliny a 0,677 g tetrakis(trifenyfosfin)palladia do reaktoru o obsahu 250 ml. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 8 hodin a nechá se vychladnout na teplotu místnosti. Reakční hmota se vlije do směsi 70 ml vody, 56,8 ml 30%
- 15 vodného roztoku hydroxidu amonného a 78 ml 2M vodného roztoku uhličitanu sodného. Katalyzátor se odfiltruje přes oxid křemičitý. Reakční směs se extrahuje třikrát 100 ml ethylacetátu, organická fáze se promyje třikrát 100 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Izoluje se 14 g oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 4/1 hexan/ethylacetát jako elučního činidla. Získá se 8,5 g žádané sloučeniny ve formě kapaliny.
- 20

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁶): 7,88 – 7,25 (8H, m), 3,98 (2H, s), 2,74 (2H, s), 1,15 (6H, s).

25

Příprava 2

(4-para-Chlorfenyl)-(3,3,5-trimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-7-yl)keton

5 Zavede se 0,627 g (0,0258 mol) hořčkových třisek od soustružení, 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu a krystal jodu do reaktoru o obsahu 250 ml. Do tohoto roztoku se pomalu přidá směs 8,3 g 7-brom-3,3,5-trimethyl-2,3-dihydrobenzoxepinu ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se udržuje na teplotě zpětného toku po dobu 1,5 hodin a nechá se vychladnout na teplotu místnosti (roztok A).

10 Zavede se 5 g para-chlorbenzoylchloridu a 20 ml bezvodého tetrahydrofuranu do druhého reaktoru o obsahu 250 ml. Tento roztok se ochladí na teplotu 0 °C a shora připravený roztok A se pomalu přidá tak, aby se teplota reakční směsi udržela pod 5 °C. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu 20 hodin. Po ochlazení na teplotu 5 °C se provede hydrolyza pomalým přidáváním 3,2 ml 1M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se pak zředí vodou a extrahuje se třikrát 100 ml diethyletheru. Organická fáze se promyje 1M vodným roztokem hydroxidu sodného a dvakrát 100 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se 10,5 g oleje, který se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi 10/1 hexan/ethylacetát jako elučního činidla. Po čištění se získá 3,6 g žádané sloučeniny ve formě kapaliny (38,7% výtěžek).

¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 8,04 – 6,96 (7H, m), 5,73 (1H, s), 3,83 (2H, s), 2,06 (3H, s), 1,05 (6H, s).

25

Příprava 3

4-Methyl-3-formyl-2H-1-benzopyran

30 Zavede se 6,3 g (40,63 mmol) oxychloridu fosforečného při teplotě 0 °C do tříhrdlé baňky o obsahu 50 ml, udržované v inertním prostředí, obsahující 3,0 g (40,63 mmol) dimethylformamidu. Reakční směs se udržuje na teplotě 5 °C po dobu 15 minut, načež se přidá při této teplotě 4,8 g (32,5 mmol) 4-methyl-2H-1-benzopyranu ve 25 ml methylenchloridu.

35 Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě po dobu dvou hodin. Reakční směs se rychle vlije do směsi vody a ledu a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje 5% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a vodou. Organická fáze se vysuší síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získá se olej, který pomalu vykristaluje. Produkt se překrystaluje ze 25 ml izopropyletheru. Získají se 2 g žádané sloučeniny ve formě pevné látky o teplotě tání 68 až 70 °C (35% výtěžek).

40

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (1·10⁻⁶): 2,4 (3H, s), 4,8 (2H, s), 6,8 – 7,0 (2H, m), 7,2 – 7,4 (2H, m), 10,1 (1H, s).

45

Příprava 4

4-Fenyl-3-formyl-2H-1-benzopyran

50 Přidá se po kapkách 71 ml (0,773 mol) oxychloridu fosforečného do 300 ml dimethylformamidu udržovaného na teplotě 0 °C. Reakční směs se míchá po dobu 20 minut při teplotě 0 až 5 °C. Do reakční směsi se přidá roztok 16,1 g (77,3 mmol) 4-fenyl-2H-1-benzopyranu ve 22,5 ml dimethylformamidu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a pak se zahříváním udržuje na teplotě 60 °C po dobu sedmi hodin. Reakční směs se vlije do směsi ledu a vody, která se neutralizuje hydroxidem sodným. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem a promyje se tři-

55

krát vodou. Roztok se vysuší bezvodým síranem sodným a zkoncentruje se za sníženého tlaku. Získaná pastovitá látka, která tuhne po sloupcové chromatografii na oxidu křemičitém za použití směsi 1/1 methylenchloridu a cyklohexanu jakožto elučního činidla. Získá se 15,3 g žádané sloučeniny ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 82 až 83 °C (83% výtěžek).

5

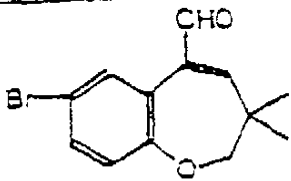
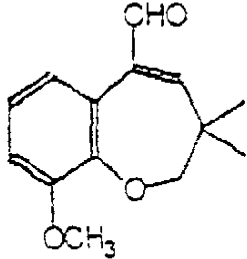
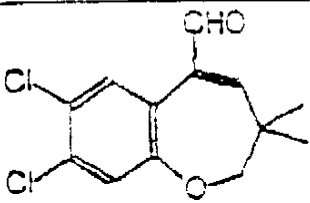
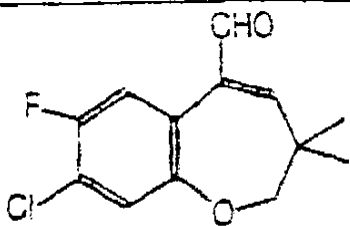
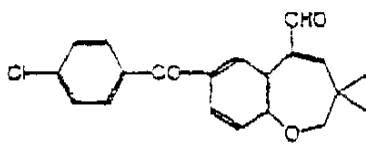
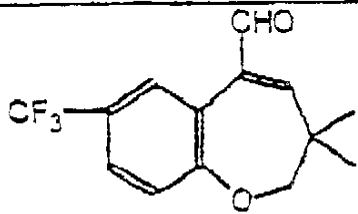
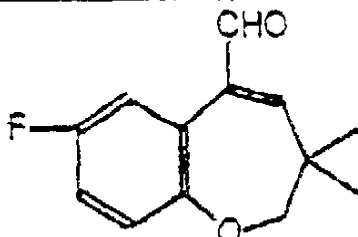
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (10^{-6}): 5,0 (2H, s), 6,79 – 6,89 (3H, m), 7,21 – 7,26 (3H, m), 7,39 – 7,42 (3H, m), 9,38 (1H, s).

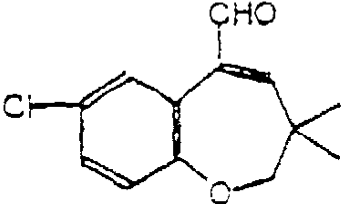
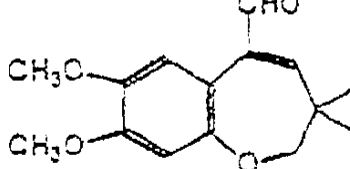
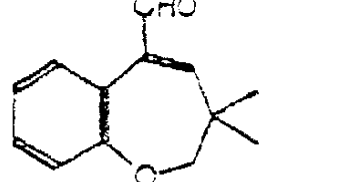
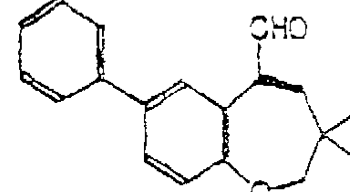
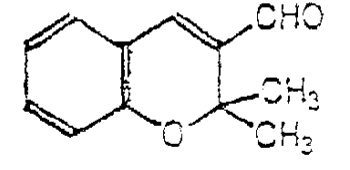
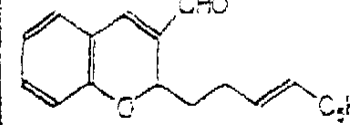
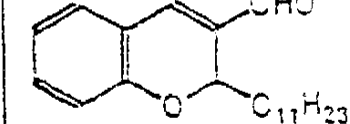
10

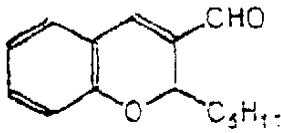
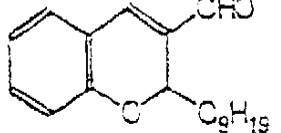
Charakteristické fyzikálně chemické hodnoty jiných karboxaldehydů jakožto meziproduktů jsou uvedeny v tabulce III.

Charakteristické fyzikálně chemické hodnoty některých meziproduktů jsou uvedeny v tabulce III.

Tabulka III

Sloučenina	^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (1.10°):
	9,52 (1H, s), 8,2 (1H, s), 7,29-6,84 (2H, m), 6,52 (1H, s), 3,84 (2H, s), 1,19 (6H, s)
	9,57 (1H, s), 7,49 (1H, m), 6,92 (2H, m), 6,51 (1H, s), 3,90 (2H, s), 3,8 (3H, s), 1,19 (6H, s)
	9,5 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,09 (1H, s), 6,53 (1H, s), 3,84 (2H, s), 1,19 (6H, s)
 M.p. = 114°C	9,49 (1H, s), 8,02 (1H, d, $J = 11,55$ Hz), 7,02 (1H, d, $J = 6,83$ Hz), 6,53 (1H, s), 3,84 (2H, s), 1,19 (6H, s)
	9,52 (1H, s), 8,46 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,78-7,69 (3H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,08 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,56 (1H, s), 3,92 (2H, s), 1,22 (6H, s)
	9,54 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,44-7,38 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6,57 (1H, s), 3,97 (2H, s), 1,20 (6H, s)
	9,52 (1H, s), 7,85-7,80 (1H, m), 6,94-6,83 (2H, m), 6,52 (1H, s), 3,83 (2H, s), 1,19 (6H, s)

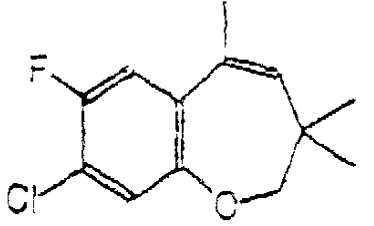
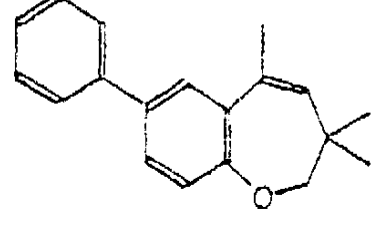
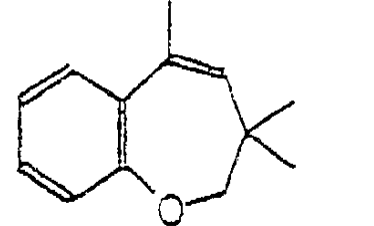
	9,52 (1H, s), 8,06 (1H, d), 7,15-7,11 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,52 (1H, s), 3,84 (2H, s), 1,19 (6H, s)
	9,5 (1H, s), 7,74 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,37 (1H, s), 3,83 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,74 (3H, s), 1,17 (6H, s)
	9,56 (1H, s), 7,99-7,95 (1H, m), 7,20-6,95 (3H, m), 6,47 (1H, s), 3,85 (2H, s), 1,18 (6H, s)
	9,61 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,54-7,02 (7H, m), 6,52 (1H, s), 3,90 (2H, s), 1,2 (6H, s)
 teplota varu (0,0798 kPa) = 105-115°C	1,42 (6H, s), 6,6 - 6,62 (1H, m), 6,7 - 6,73 (1H, m), 6,89 (1H, s), 6,95 - 6,98 (1H, m), 7,05 to 7,09 (1H, m), 9,25 (1H, s)
 teplota varu (0,0532 kPa) = 160-165°C	0,8 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,2-1,3 (6H, m), 1,5 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,9 (2H, m), 2,1-2,2 (2H, m), 5,2-5,4 (3H, m), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 9,5 (1H, s)
 teplota varu (0,0339 kPa) = 177-180°C	0,8 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,2-1,7 (20H, m), 5,2 (1H, d, $J = 9$ Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 9,5 (1H, s)

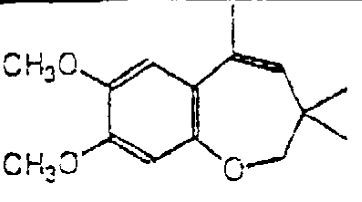
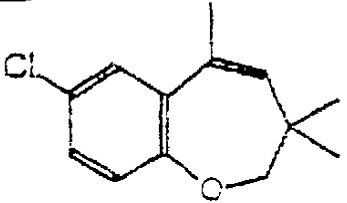
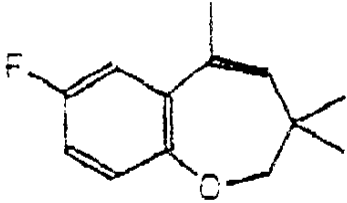
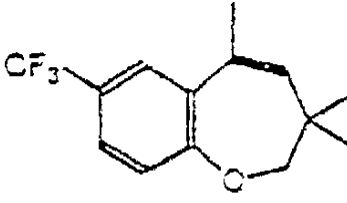
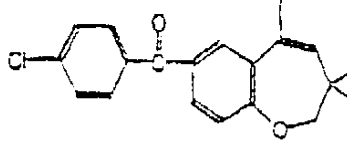
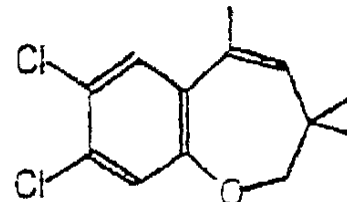
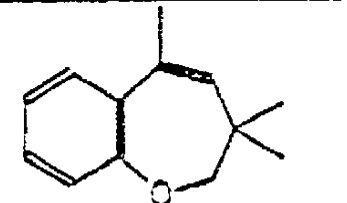
 teplota varu (0,0339 kPa) = 126-131 °C	0,8-1,7 (11H, m), 5,2 (1H, d, J = 9 Hz), 6,8-6,9 (m, 2H), 7,1-7,2 (3H, m), 9,5 (1H, s)
 teplota varu (0,0532 kPa) = 165-172 °C	0,8 (3H, t, J = 7 Hz), 1,2-1,7 (16H, m), 5,2 (1H, d, J = 9 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 9,5 (1H, s)

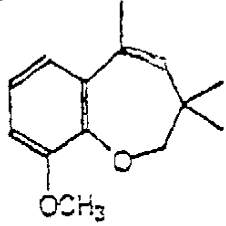
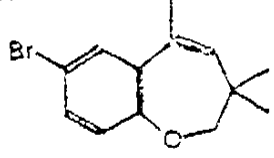
V tabulce IV jsou uvedeny charakteristické fyzikálně chemické hodnoty několika meziproduktů 5-methyl-2,3-dihydrobenzoxepinového typu.

5

Tabulka IV

Sloučenina	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300 MHz) δ (10 ⁻⁴):
	7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 6,95 Hz), 5,68 (1H, s), 3,74 (2H, s), 2,01 (3H, s), 1,02 (6H, s)
	6,95-7,5 (8H, m), 5,75 (1H, s), 3,77 (2H, s), 2,11 (3H, s), 1,05 (6H, s)
	7,34-6,89 (4H, m), 5,63 (1H, s), 3,77 (2H, s), 2,07 (3H, s), 1,03 (6H, s)

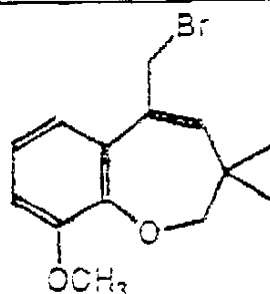
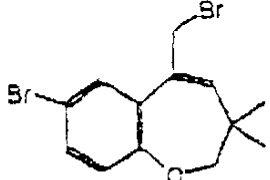
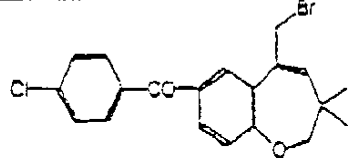
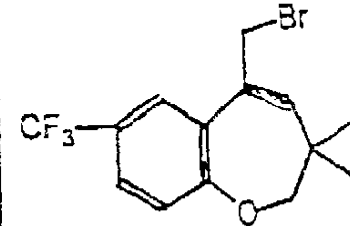
	6,81 (1H, s), 6,50 (1H, s), 5,53 (1H, s), 3,78 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,76 (2H, s), 2,06 (3H, s), 1,02 (6H, s)
	7,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,03-6,98 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,67 (1H, s), 3,74 (2H, s), 1,68 (3H, s), 1,02 (6H, s)
	7,01-6,74 (3H, m), 5,67 (1H, s), 3,74 (2H, s), 2,03 (3H, s), 1,02 (6H, s)
	7,56-7,49 (1H, m), 7,33-7,28 (1H, m), 7,00-6,86 (1H, m), 5,73 (1H, s), 3,79 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,05 (6H, s)
	7,85 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,66-7,63 (2H, m), 7,52-7,48 (1H, m), 7,39-7,36 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,70 (1H, s), 3,83 (2H, s), 2,06 (3H, s), 1,05 (6H, s)
	7,34 (1H, s), 7 (1H, s), 5,68 (1H, s), 3,74 (2H, s), 2,02 (3H, s), 1,02 (6H, s)
	7,34-6,89 (4H, m), 5,63 (1H, s), 3,77 (2H, s), 2,07 (3H, s), 1,03 (6H, s)

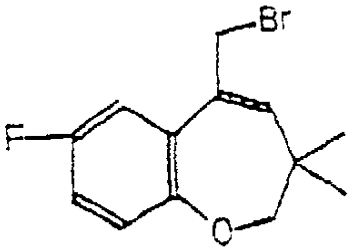
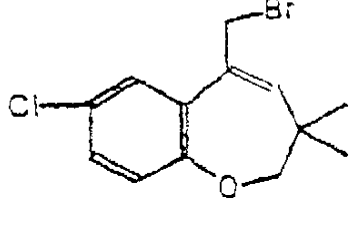
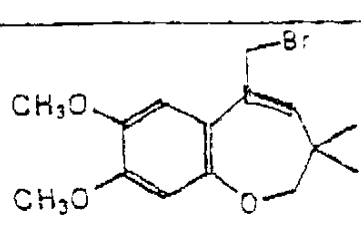
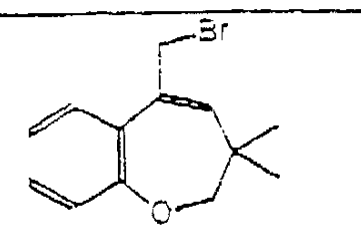
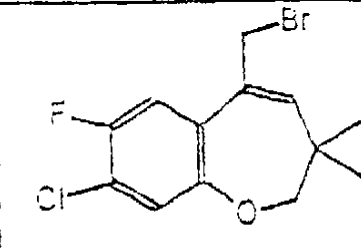
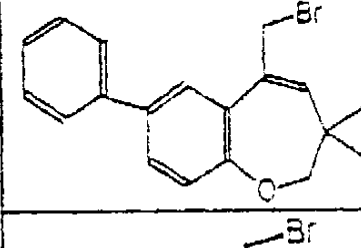
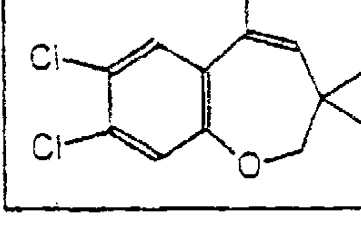
	7,19-6,73 (3H, m), 5,65 (1H, s), 3,90 (2H, s), 3,85 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,43 (6H, s)
	7,4-6,68 (3H, m), 5,67 (1H, s), 3,75 (2H, s), 2,04 (3H, s), 1,03 (3H, s)

V tabulce V jsou uvedeny charakteristické fyzikálně chemické hodnoty několika derivátů 5-brommethyl-2,3-dihydrobenzoxepinu.

5

Tabulka V

Sloučenina	^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ (10^{-6}):
	7,26-6,77 (3H, m), 6,03 (1H, s), 4,3 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,78 (3H, s), 1,07 (6H, s)
	7,76-6,75 (3H, m), 6,06 (1H, s), 4,26 (2H, s), 3,78 (3H, s), 1,06 (3H, s)
	7,96 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,74-7,61 (3H, m), 7,39 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,11 (1H, s), 4,27 (2H, s), 3,84 (2H, s), 1,18 (6H, s)
	7,56-6,99 (3H, m), 5,73 (1H, s), 4,29 (2H, s), 3,80 (2H, s), 1,04 (6H, s)

	7,25-7,18 (1H, m), 6,89-6,80 (2H, m), 6,06 (1H, s), 4,24 (2H, s), 3,75 (2H, s), 1,06 (6H, s)
	7,48 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,09-7,05 (1H, m), 6,87 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,60 (1H, s), 4,25 (2H, s), 3,75 (2H, s), 1,06 (6H, s)
	7,06 (1H, s), 6,49 (1H, s), 5,9 (1H, s), 4,2 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,79 (2H, s), 1,05 (6H, s)
	7,55-7,52 (1H, m), 7,18-6,93 (3H, m), 6,02 (1H, s), 4,31 (2H, s), 3,78 (2H, s), 1,05 (6H, s)
	7,3 (1H, d), 7 (1H, d), 6,06 (1H, s), 4,21 (2H, s), 3,74 (2H, s), 1,05 (6H, s)
	7,78-6,94 (8H, m), 6,07 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,75 (2H, s), 1,1 (6H, s)
	7,6 (1H, s), 7 (1H, s), 6,06 (1H, s), 4,23 (2H, s), 3,75 (2H, s), 1,04 (6H, s)

Průmyslová využitelnost

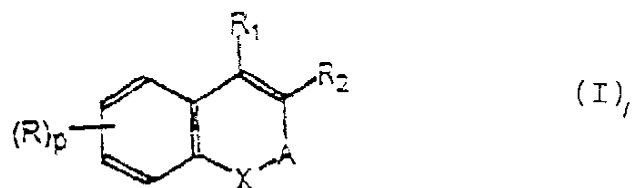
Derivát benzopyranu a benzoxepinu pro výrobu léčiv pro prevenci nebo ošetřování dyslipidemie, aterosklerózy a diabetu.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Derivát benzopyranu nebo benzoxepinu obecného vzorce I



kde znamená

15

X atom kyslíku,

A buď dvou vaznou skupinu $-(CH_2)_s-CO-(CH_2)_t-$ nebo dvou vaznou skupinu $-(CH_2)_s-CR_4R_4-(CH_2)_t$, přičemž index $s = t = 0$ nebo jeden z indexů s a t znamená nulu a druhý číslo 1,

20

R_4 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku,

25

R_1 a R_2 na sobě nezávisle řetězec Z, atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 18 atomy uhlíku, alkenylovou se 2 až 18 atomy uhlíku, alkynylovou se 2 až 18 atomy uhlíku, arylovou se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená skupinu monocyklickou nebo bicyklickou heteroarylovou se 4 až 12 atomy uhlíku obsahující jeden nebo několik heteroatomů ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

30

R_3 některou ze skupin uvedených jako význam R_1 a R_2 s výjimkou řetězce Z nebo

35

R_3 a R_4 spolu dohromady alkylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovaný atomem halogenu nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

40

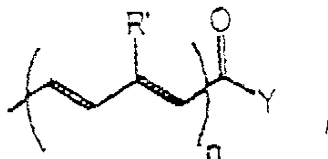
R atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxylovou skupinu, popřípadě halogenovanou alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku v alkoxy podílu, skupinu $R_a-CO-NH-$ nebo R_bN-CO- , kde znamená R_a a R_b na sobě nezávisle popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, atom vodíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku nebo arylalkylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž arylový podíl je popřípadě substituován atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, popřípadě halogenovanou alkoxy skupinou s 1 až 18 atomy

45

uhlíku, arylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku, arylalkylovou skupinu s 6 až 10 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém podílu, aryloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkenylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkenyloxyskupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, přičemž arylový, cykloalkylový a cykloalkenylový podíl jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxyskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

10 p 0, 1, 2, 3 nebo 4

Z skupinu obecného vzorce



kde znamená

15

n 1 nebo 2,

R' na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxyskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo znamená skupinu monocyklickou nebo bicyklickou heteroarylovou se 4 až 12 atomy uhlíku obsahující jeden nebo několik heteroatomů ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxyskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

25

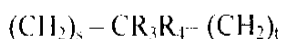
Y hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, skupinu $\text{---NR}_c\text{R}_d$, kde znamená R_c a R_d na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxyskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou atomem halogenu, popřípadě halogenovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo popřípadě halogenovanou alkoxyskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku,

35

přičemž jen jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená řetězec Z,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami a se zásadami.

40 2. Derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená A skupinu



kde s, t, R_3 a R_4 mají význam uvedený v nároku 1.

45

3. Derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

X atom kyslíku,

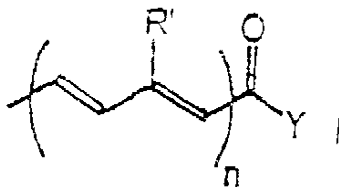
5 A buď skupinu $-\text{CR}_3\text{R}_4-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CR}_3\text{R}_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,

10 R_1 a R_2 na sobě nezávisle řetězec Z, atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 15 atomy uhlíku, alkenylovou se 1 až 15 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinu popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou,

R_3 některou ze skupin uvedených jako význam R_1 a R_2 s výjimkou řetězce Z,

15 R alkylskupinu s 1 až 9 atomy uhlíku; alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku; nebo fenylyskupinu popřípadě substituovanou atomem halogenu, alkylskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, trifluormethylskupinou nebo trifluormethoxy skupinou; nebo R znamená atom halogenu; trifluormethylskupinu; nebo trifluormethoxy skupinu,

20 Z skupinu obecného vzorce



kde znamená

n 1,

25

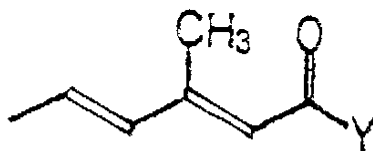
R' alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku.

4. Derivát podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená

30 X atom kyslíku,

A skupinu $-\text{CR}_3\text{R}_4-$ a

Z skupinu obecného vzorce



35

5. Derivát podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená

X atom kyslíku,

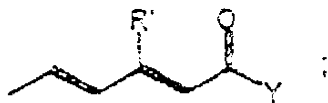
40

A skupinu $-\text{CH}_2-\text{CR}_3\text{R}_4-$, přičemž nesubstituovaná methylenová skupina je vázána na skupinu symbolu X,

R_1 a R_2 na sobě nezávisle řetězec Z, atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_3 jeden z významů pro R_1 a R_2 s výjimkou Z,

Z skupinu obecného vzorce



5

R' methylovou nebo fenylovou skupinu,

6. Derivát podle nároku 1 až 5 obecného vzorce I, kde znamená

10 Y hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a skupinu $-NR_cR_d$, kde má R_c a R_d má význam uvedený v nároku 1.

7. Derivát podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, kde p znamená 0, 1 nebo 2.

15 8. Derivát podle nároku 1, kterým je

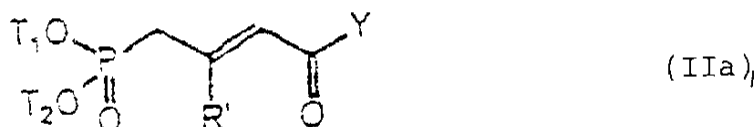
- (2E,4E)-5-(2-pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2Z,4E)-5-(2-pentyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2,2-dimethyl-6-methoxy-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-
- 20 dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2Z,4E)-5-(2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 25 – (2E,4E)-5-(2-(non-6-enyl)-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(4-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(6-nonyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 30 – (2E,4E)-5-(6-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2-nonyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(4-methyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2Z,4E)-5-(2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2-undekanyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 35 – (2E,4E)-5-(2-fenyl-2H-1-benzopyran-3-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(5-methyl-2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(2,3-dihydrobenzoxepin-4-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 40 – (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-fenylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2Z,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-fenylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 45 – (2Z,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-methoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7,8-dimethoxy-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 5 - (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-7-(parachlorbenzoyl)benzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 10 - (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-chlor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7,8-dichlor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 15 - (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-brom-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-fluor-8-chlor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 20 - (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-fluor-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-trifluormethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 25 - (2E,4E)-5-(3,3-dimethyl-7-fenyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 30 - (2E,4E)-5-(3,3,7-trimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- (2E,4E)-5-(9-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,
- 35 - (2E,4E)-5-(9-methoxy-3,3-dimethyl-2,3-dihydrobenzoxepin-5-yl)-3-methylpenta-2,4-dienová kyselina,

nebo jeho farmaceuticky přijatelný ester.

- 40 **9.** Způsob přípravy derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená n číslo 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje stupně

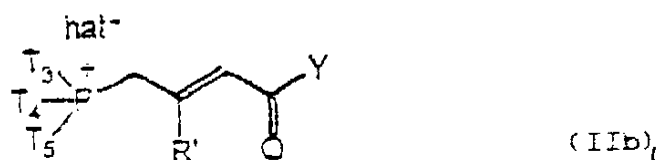
(a1) příprava ylidu



- 45 kde má R' má význam uvedený v nároku 1 a kde znamená

T₁ a T₂ na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y alkoxykupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,



kde má R' význam uvedený v nároku 1 a kde znamená

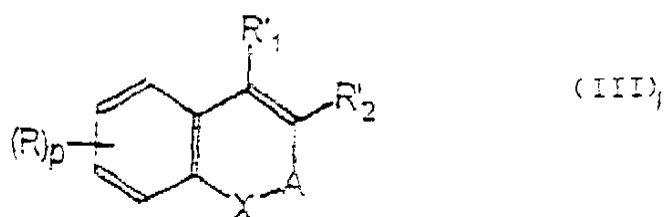
5 T₃, T₄ a T₅ na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo aryllovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku

Y alkokyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Hal atom halogenu;

10

(b1) reakce ylidu, získaného ve stupni (a1) s aldehydem obecného vzorce III



kde má R, p, X a A význam uvedený v nároku 1;

15 pouze jeden ze symbolů R'1 a R'2 znamená skupinu -CHO a druhý má shora uvedený význam pro R1 a R2 s výjimkou Z, takže se získá sloučenina obecného vzorce I, kde znamená n 1 a Y alkokyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

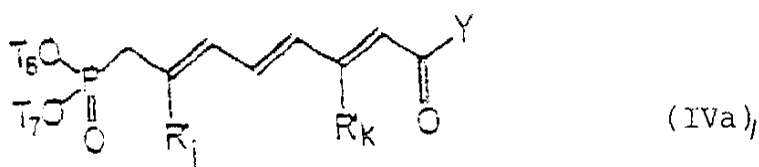
20 (c1) popřípadě se převádí ester, připravený způsobem podle odstavce (b1) v kyselém nebo v zásaditém prostředí na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, kde znamená Y hydroxylovou skupinu;

(d1) popřípadě se nechává reagovat funkční skupina karboxylové kyseliny obecného vzorce I, získané podle stupně (c1) s aminem obecného vzorce HNR_cR_d, kde má R_c a R_d v nároku 1 uvedený význam popřípadě po aktivaci karboxylové funkční skupiny, takže se získá odpovídající sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Y skupinu -NR_cR_d.

25 **10. Způsob přípravy derivátu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená n číslo 2, vyznačující se tím, že zahrnuje stupně:**

30

(a2) příprava ylidu

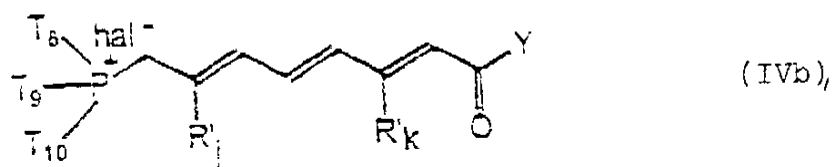


kde znamená

35 R'1 a R'k na sobě nezávisle skupinu R' definovanou v nároku 1.

T₆ a T₇ na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

Y alkokyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,



kde znamená

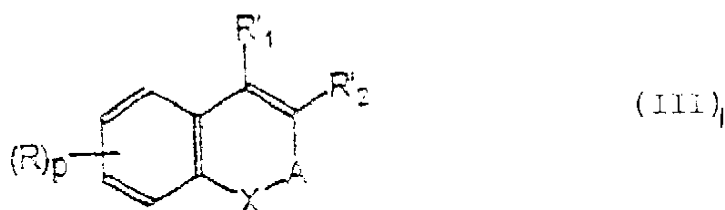
R'_j a R'_k na sobě nezávisle skupinu R' definovanou v nároku 1,

T_8 , T_9 a T_{10} na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku

Y alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

hal atom halogenu;

(b2) reakce ylidu, získaného ve stupni (a2) s aldehydem obecného vzorce III



kde má R , p , X a A v nároku 1 uvedený význam:

pouze jeden ze symbolů R'_1 a R'_2 znamená skupinu $-CHO$ a druhý má v nároku 1 uvedený význam pro R_1 a R_2 s výjimkou Z , takže se získá derivát obecného vzorce I, kde znamená n 2 a Y alkoxy skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku;

(c2) popřípadě se převádí ester, připravený způsobem podle odstavce (b2) v kyselém nebo v zásaditém prostředí na odpovídající karboxylovou kyselinu obecného vzorce I, kde Y znamená hydroxylovou skupinu;

(d2) popřípadě se nechává reagovat funkční skupina karboxylové kyseliny obecného vzorce I, získané podle stupně (c2) s aminem obecného vzorce HNR_cR_d , kde má R_c a R_d v nároku 1 uvedený význam popřípadě po aktivaci karboxylové funkční skupiny, takže se získá odpovídající derivát obecného vzorce I, kde znamená Y skupinu $-NR_cR_d$.

11. Způsob podle nároků 9 a 10, **vyznačující se tím**, že se ylid připravuje ve stupni (a1) nebo (a2) reakcí zásady s fosfonátem.

12. Způsob podle nároků 9 až 11, **vyznačující se tím**, že se zásada volí ze souboru zahrnujícího hydrid alkalického kovu, uhličitán alkalického kovu, amid alkalického kovu, alkyl-lithium s 1 až 10 atomy uhlíku a aloxid alkalického kovu.

13. Způsob podle nároků 9 až 12, **vyznačující se tím**, že rozpouštědlem ve stupni (a1) nebo (a2) je aprotické rozpouštědlo ze souboru zahrnujícího aromatické uhlovodíky, ethery a jejich směsi.

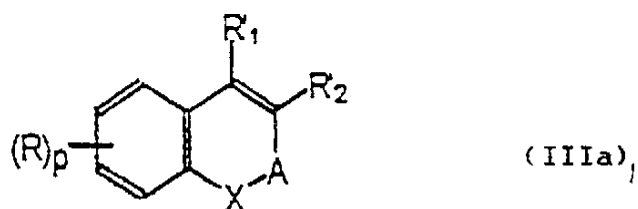
14. Způsob podle nároků 9 až 13, **vyznačující se tím**, že se ve stupni (b1) nebo (b2) aldehyd obecného vzorce III přidává do surové reakční směsi, získané ve stupni (a1) nebo (a2).

15. Způsob podle nároků 9 až 14, **vyznačující se tím**, že se ve stupni (a1) nebo (a2) ylid připravuje reakcí hydridu kovu s fosfonátem při teplotě -10 až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou -5 až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

5 16. Způsob podle nároků 9 až 15, **vyznačující se tím**, že se ve stupni (a1) nebo (a2) ylid připravuje reakcí alkoxidu alkalického kovu s fosfonátem při teplotě 10 až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ s výhodou 20 až $70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10 17. Způsob podle nároků 9 až 16, **vyznačující se tím**, že se ve stupni (b1) nebo (b2) reakce ylidu s aldehydem obecného vzorce III provádí v aprotickém rozpouštědle při teplotě -10 až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou -5 až $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

18. Derivát obecného vzorce IIIa



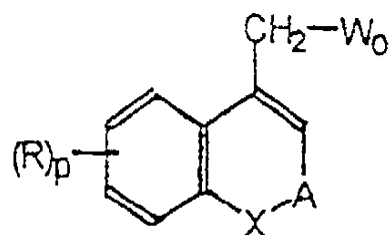
15 kde znamená

A dvou vaznou skupinu $-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}_3\text{R}_4-(\text{CH}_2)_t$, kde jeden z indexů s a t znamená nulu a druhý číslo 1 a

20 R_3 , R_4 , R, X a p mají význam uvedený v nároku 1 pro obecný vzorec I,

jeden ze symbolů R'_1 a R'_2 znamená skupinu $-\text{CHO}$ a druhý má význam v nároku 1 uvedený pro symbol R_1 a R_2 u obecného vzorce I s výjimkou řetězce Z.

25 19. Derivát obecného vzorce



kde znamená

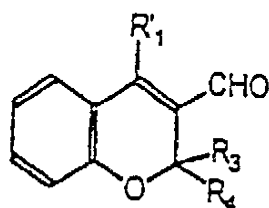
30 A dvou vaznou skupinu $-(\text{CH}_2)_s-\text{CR}_3\text{R}_4-(\text{CH}_2)_t$, kde jeden z indexů s a t znamená nulu a druhý číslo 1 a

R_3 , R_4 , R, X a p mají význam uvedený v nároku 1 pro obecný vzorec I,

W_0 methylovou nebo brommethylovou skupinu,

35 s výjimkou 5-ethyl-2,3-dihydrobenzo[b]oxepinu.

20. Derivát obecného vzorce IIIb

(IIIb)₁

kde znamená

R'₁ atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

R₃ a R₄ na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku nebo alkenylovou skupinu s 2 až 18 atomy uhlíku,

s výjimkou 2H-chromen-3-karbaldehydu a 3-methyl-2H-chromen-3-karbaldehydu.

21. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství alespoň jednoho derivátu obecného vzorce I podle nároku 1 až 8 a alespoň jeden farmaceuticky vhodný nosič.

22. Použití derivátu obecného vzorce I podle nároků 1 až 8 pro přípravu léčiv pro prevenci nebo ošetřování dyslipidemie, aterosklerózy a diabetu.

 Konec dokumentu
