

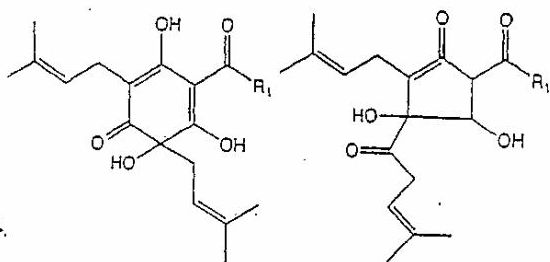
Данное изобретение относится к новым производным полигидроксифенола, их солям и содержащим их лекарственным препаратам, применяемым для профилактики и лечения остеолитических заболеваний, таких как злокачественная гиперкальциемия, болезнь Паджета и остеопороз, а также болезней, возникающих вследствие дистрофии и некроза хрящей, например, остеоартрита, поражающего коленные, плечевые и тазобедренные суставы, некроза головки бедренной кости и ревматоидного артрита.

Предпосылки изобретения

В настоящее время Япония является страной долгожителей, в связи с чем, серьезное социальное значение приобрела проблема распространения таких остеолитических болезней, как остеопороз. Остеолитические заболевания - это заболевания костей, вызываемые ненормально нарастающим разрушением костной ткани, например, злокачественная гиперкальциемия, вызываемая миеломой и лимфомой, болезнь Паджета, вызываемая локальным разрушением костной ткани, и остеопороз, вызываемый разными факторами, в частности, старением организма и менопаузой. В Японии существенно выросли национальные расходы на медицинское обслуживание, и это в значительной степени связано с тем, что многие старики вынуждены вести лежачий образ жизни из-за переломов костей вследствие остеолитических заболеваний. В настоящее время для лечения этих болезней широко применяются препараты витамина D, препараты на основе кальцитонина и иприфлавона. Эти препараты не способны радикально излечивать указанные болезни и являются лишь симптоматическими средствами. Остеоартрит, некроз головки бедренной кости и ревматоидный артрит составляют группу заболеваний, возникающих при ухудшении состояния (эластичности) суставного хряща и его окостенении, что под действием разных факторов, таких как, например, механическая нагрузка, старение и воспаление, в конечном счете, ведет к дегенерации и некрозу костей и хрящей. Подобные дефекты хрящей, вызывает деформацию суставов и сильные боли, что в свою очередь существенно осложняет повседневную жизнь людей, страдающих этими заболеваниями. Хотя для лечения таких болезней в настоящее время применяется гиалуроновая кислота, противовоспалительные средства и анальгетики, все же до сих пор не создано лекарственное средство, способное подавлять вышеуказанные заболевания или эффективно излечивать дефекты хрящей.

Таким образом, объектом данного изобретения является усовершенствование существующего метода лечения и создание нового и более эффективного лекарственного средства, предназначенного для профилактики и лечения указанных заболеваний.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что хмель содержит вещество, эффективно препятствующее разрушению костной ткани (остеолизису), и что активным компонентом этого вещества является α -кислота и изо- α -кислота общей формулы (XIII) (заявка на патент Японии №07-330594).



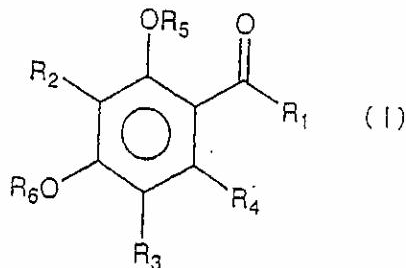
(XIII)

(в которой R_1 обозначает 2-метилпропильную группу, 2-пропильную группу или 2-бутильную группу).

Однако при этом отмечалось, что, поскольку вещество (XIII), эффективно препятствующее разрушению костной ткани, является натуральным продуктом, его применение связано с рядом проблем, которые находятся в зависимости от погодных условий, влияющих на урожай хмеля и его заготовку. Авторы данного изобретения предположили, что соединения, близкие по своему составу к вышеуказанному веществу (XIII), обладают такой же активностью. В связи с этим они внесли структурные изменения в активное вещество формулы (XIII), синтезировали целый ряд соединений и провели испытания их активности. В результате выполненной работы было установлено, что производные полигидроксифенола общих формул (I)-(XII) обладают высокой активностью против вышеуказанных болезней. Это открытие легло в основу настоящего изобретения.

Изложение существа изобретения

Данное изобретение относится к соединению общей формулы (I):



у

(в которой R_1 обозначает: алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу либо замещенную или незамещенную

арильную группу;

R₂ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу, гидроксильную группу, алкоксильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенилоксигруппу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензилоксигруппу;

R₄ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу или гидроксильную группу/

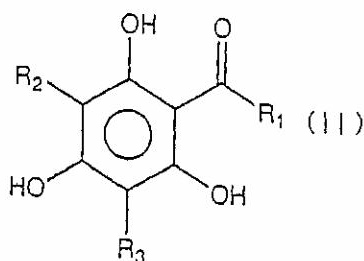
R₅ и R₆ независимо друг от друга обозначают атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу/

при условии, что исключаются соединения, где каждый из R₂ и R₃ является атомом водорода или 3-метил-2-бутенильной группой, и когда R₄ обозначает гидроксильную группу, а каждый из R₅ и R₆ обозначают атом водорода и R₁ обозначает 2-пропильную группу или 2-бутильную группу,

и/или каждый из R₂ и R₃ является атомом водорода, 3-метил-2-бутенильной группой или 3-метил-н-бутильной группой, и когда R₄ обозначает гидроксильную группу, а каждый из R₅ и R₆ обозначает атом водорода и R₁ обозначает 2-метилпропильную группу),

или к производному ацилфторглутинола, которое является его солью.

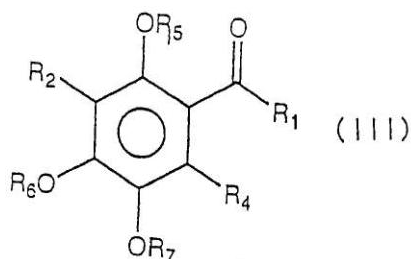
Конкретнее данное изобретение относится, в частности, к соединению общей формулы (II):



(в которой R₁ обозначает 2-метилпропильную группу или 2,6-диметилгептильную группу; R₂ и R₃ независимо друг от друга обозначают атом водорода, 3-метил-2-бутенильную группу, 3,7-диметил-2,6-октадиенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу; при условии, что исключается соединение, в котором R₁ обозначает 2-метилпропильную группу, R₂ и R₃ независимо друг от друга обозначают атом водорода или 3-метил-2-бутенильную группу),

или к производному ацилфторглутинола, которое является его солью.

Данное изобретение относится также к соединению общей формулы (III):

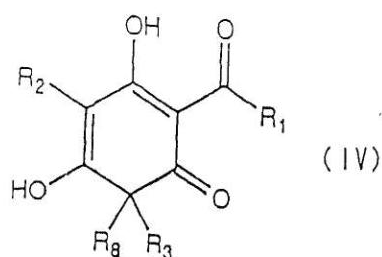


(в которой R₁ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу либо замещенную или незамещенную арильную группу;

R₂ и R₄ независимо друг от друга обозначают атом водорода, алкильную или алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу; и

R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга обозначают атом водорода, алкильную или алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу), или к производному ацилгидроксигидрохинона, которое является его солью.

Данное изобретение далее относится к соединению общей формулы (IV):



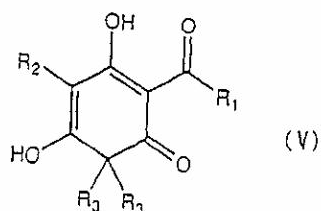
(в которой R₁ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу либо замещенную или незамещенную арильную группу;

R₂ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу;

R₃ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу; и

R₈ обозначает гидроксильную группу, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу; при условии, что исключается соединение, в котором каждый из R₂ и R₃ является 3-метил-2-бутенильной группой, когда R₁ обозначает метильную группу и R₈ обозначает гидроксильную группу, и соединение, в котором по крайней мере две или три группы из R₂, R₃ и R₈ являются 3-метил-2-бутенильной группой, каждая оставшаяся группа является атомом водорода или гидроксильной группой, когда R₁ обозначает 2-пропильную группу или 2-метилпропильную группу), или к производному ацилдигидроксициклогексадиенона, которое является его солью.

Данное изобретение относится, в частности, к соединению общей формулы (V):

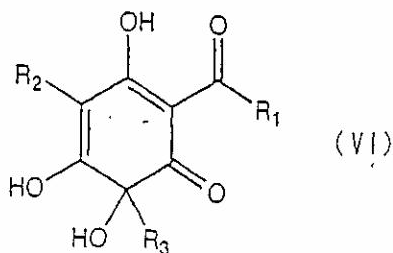


(в которой R₁ обозначает 2-метилпропильную группу или 2,6-диметилгептильную группу;

R₂ обозначает атом водорода, 3-метил-2-бутенильную группу, 3,7-диметил-2,6-октадиенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу; и

R₃ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу, 3,7-диметил-2,6-октадиенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу; при условии, что исключается соединение, в котором R₁ обозначает 2-метилпропильную группу или 2-пропильную группу, R₂ обозначает атом водорода или 3-метил-2-бутенильную группу и R₃ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу), или к производному ацилдигидроксициклогексадиенона, которое является его солью.

Это изобретение относится также и к соединению общей формулы (VI):

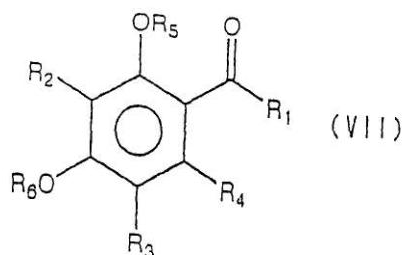


(в которой R₁ обозначает 2-метилпропильную группу либо замещенную или незамещенную арильную группу;

и каждый из R₂ и R₃ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу; при условии, что исключается соединение, в котором R₁ обозначает 2-метилпропильную группу и

каждый из R₂ и R₃ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу), или к производному ацилтригидроксициклогексадиенона, которое является его солью.

Кроме того, данное изобретение относится к лекарственной композиции, содержащей соединение общей формулы (VII):



(в которой R₁ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу либо замещенную или незамещенную арильную группу;

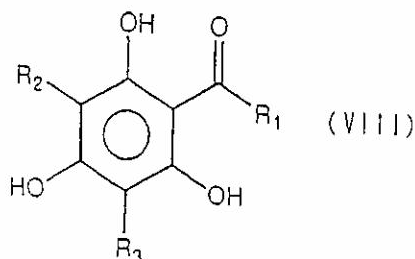
R₂ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу;

R₃ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу, гидроксильную группу, алкоксильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенилоксигруппу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензилоксигруппу;

R₄ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, бензильную группу с разветвленной или прямой цепью или гидроксильную группу;

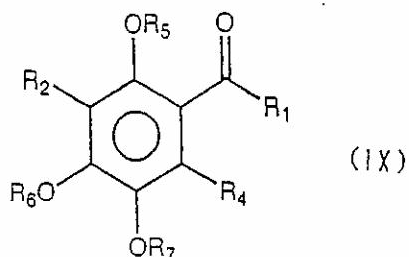
R₅ и R₆ независимо друг от друга обозначают атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу), либо одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель.

Это изобретение относится, в частности, к лекарственной композиции, содержащей производное ацилфторглюцинола, которое является соединением общей формулы (VIII):



(в которой R₁ обозначает 2-метилпропильную группу или 2,6-диметилгептильную группу;

R₂ и R₃ независимо друг от друга обозначают атом водорода, 3-метил-2-бутенильную группу, 3,7-диметил-2,6-октадиенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу), или его фармацевтически приемлемую соль; а также производное ацилгидроксигидрохинона, которое является соединением общей формулы (IX):

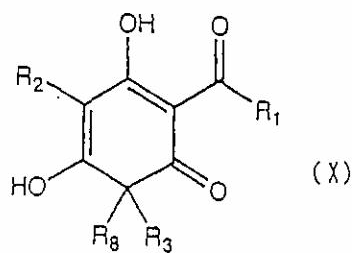


(в которой R₁ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу либо замещенную или незамещенную арильную группу;

R₂ и R₄ независимо друг от друга обозначают атом водорода, алкильную или алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу;

R₅, R₆ и R₇ независимо друг от друга обозначают атом водорода, алкильную или алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу), либо одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Данное изобретение относится далее к лекарственной композиции, содержащей производное ацилдигидроксикиклогексадиенона, которое является соединением общей формулы (X):



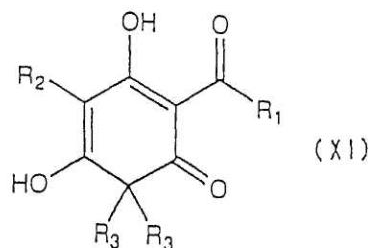
(в которой R₁ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, замещенную или незамещенную бензильную группу, либо замещенную или незамещенную арильную группу;

R₂ обозначает атом водорода, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу;

R₃ обозначает алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу; и

R₈ обозначает гидроксильную группу, алкильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 1-15 атомов углерода, алкенильную группу с разветвленной или прямой цепью, имеющую 2-15 атомов углерода, либо замещенную или незамещенную бензильную группу), либо одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

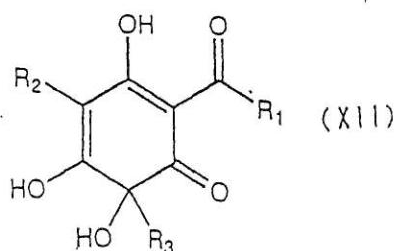
Данное изобретение, в частности, относится к лекарственной композиции, содержащей производное ацилдигидроксициклогексадиенона, которое является соединением общей формулы (XI):



(в которой R₁ обозначает 2-метилпропильную группу или 2,6-диметилгептильную группу;

R₂ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу, 3,7-диметил-2,6-октадиенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу; и

R₁ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу, 3,7-диметил-2,6-октадиенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу), или его фармацевтически приемлемую соль, а также производное ацилтригидроксициклогексадиенона, которое является соединением общей формулы (XII):



(в которой R₁ обозначает 2-метилпропильную группу либо замещенную или незамещенную арильную группу; и

каждый из R₂ и R₃ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу либо замещенную или незамещенную бензильную группу), либо одну или несколько его фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемый носитель.

Кроме того, данное изобретение относится к способу профилактики и лечения болезней, поражающих кости и хрящи, который заключается в том, что нуждающемуся субъекту вводят одно или несколько соединений общих формул (I), (IV), (VII) и (X) в количестве, достаточном для профилактики или лечения указанных заболеваний. Это изобретение далее относится к использованию соединений общих формул (I), (IV), (VII) и (X) для получения лекарственных композиций, предназначенных для профилактики или лечения болезней, поражающих кости и хрящи.

Лекарственные композиции по настоящему изобретению эффективно препятствуют разрушению костной ткани, поэтому они полезны для профилактики и лечения заболеваний костей и хрящей.

Предпочтительный вариант осуществления изобретения

Алкильная группа в соединениях по настоящему изобретению является алкильной группой с разветвленной или прямой цепью, имеющей 1-15 атомов углерода, предпочтительно 1-10 атомов углерода. В

качестве примеров алкильной группы можно привести метильную группу, н-пропильную группу, изопропильную группу, н-бутильную группу, втор-бутильную группу, изобутильную группу, разные пентильные группы, разные гексильные группы и разные гептильные группы. Предпочтительными конкретными примерами алкильной группы, обозначенной заместителем R₁ являются 2-пропильная группа, 2-метилпропильная группа, 2,6-диметилгептильная группа и 2,6,10-триметил-ундеканильная группа.

Алкенильная группа в соединениях по настоящему изобретению является алкенильной группой с разветвленной или прямой цепью, которая имеет 2-15 атомов углерода, предпочтительно 2-10 атомов углерода, и одну или несколько ненасыщенных углерод-углеродных связей. В качестве примеров алкенильной группы можно привести винильную группу, аллильную группу, бутенильную группу, пентенильную группу и октадиенильную группу. Другими предпочтительными примерами являются 3-метил-2-бутенильная группа, 3,7-диметил-2,6-октадиенильная группа и 3,7,11-триметил-2,6,10-додекатриенильная группа.

В качестве примеров арильной группы в соединениях по настоящему изобретению помимо групп, имеющих шестичленное ароматическое кольцо, можно привести гетероциклические ароматические заместители, такие как пиридиновое кольцо, пиримидиновое кольцо, пиррольное кольцо, имидазольное кольцо и тиафеновое кольцо. Предпочтительными примерами являются фенильная группа, нафтильная группа и тому подобные. Наиболее предпочтительной является фенильная группа.

Арильная группа и бензильная группа могут быть замещены разными заместителями, если это замещение не ухудшает физиологическую активность соединения по настоящему изобретению. Примерами указанных заместителей могут служить атомы галогенов, такие как хлор, фтор и бром, гидроксильные группы, алкоксильные группы с 1-15 атомами углерода, алкенилоксигруппы с 2-15 атомами углерода и ацильные группы, такие как ацетильная группа и пропионильная группа.

Предпочтительными примерами соединений общей формулы (I) по настоящему изобретению являются:
(2,4,6-тригидроксифенил)(2,6-диметилгептил)кетон (соединение №6);
{3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(2,6-диметилгептил)кетон (соединение №23);
{3,5-бисбензил-2,4,6-тригидроксифенил}(2-метил-пропил)кетон (соединение №34);
(3,5-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидроксифенил)(2-метилпропил)кетон (соединение №19);
{3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №26);
{3,6-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидрокси-фенил}(2-метилпропил)-кетон (соединение №25);
моно(3-метил-2-бутениловый)эфир{6-(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}(2-метилпропил)кетона (соединение №27);
моно(3-метил-2-бутениловый)эфир(2,4,5-тригидроксифенил)(2-метилпропил)кетона (соединение №28);
{3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидро-ксифенил}(фенилметил)-кетон (соединение №39);
{3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидрокси-фенил}(фенилметил)кетон (соединение №42);
{3,5-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-три-гидроксифенил}(фенилметил)кетон (соединение №43);
{3-(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидро-ксифенил}(фенилметил)кетон (соединение №46);
{2-гидрокси-6-метил-4-(3-метил-2-бутенилокси)фенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №48);
{2,4-дигидрокси-6-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №49);
{4,6-дигидрокси-2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(3-метилпропил)кетон (соединение №50);
{3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2-гидрокси-6-метил-4-(3-метил-2-бутенил/окси)фенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №51);
{2-гидрокси-4-(3-метил-2-бутенилокси)фенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №53);
{2,4-дигидрокси-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №54) и
{2,4-дигидрокси-5-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетон (соединение №55).
Примерами соединений общей формулы (IV) по настоящему изобретению являются:
2,2-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенон (соединение №21);
3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)циклогекса-3,5-диенон (соединение №20);
2,2-бисбензил-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенон (соединение №35);
3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трисбензилциклогекса-3,5-диенон (соединение №36);
2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3,7-диметил-1-оксооктил)-циклогекса-3,5-диенон (соединение №24);
3,5-дигидрокси-6-(3,7-диметил-1-оксооктил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)-циклогекса-3,5-диенон (соединение №22);
2,4-бис(3-метил-2-бутенил)-6-(бензоил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенон (соединение №32);
2,4-диметил-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенон (соединение №31);
2,4-бисбензил-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенон (соединение №33);
3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенон (соединение №40);
3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2-бис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенон (соединение №41);
3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2,4-трис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-циклогекса-3,5-диенон (соединение №44) и
3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-циклогекса-3,5-диенон (соединение №45).

Соединения по данному изобретению могут образовывать соль с таким неорганическим основанием, как гидроксид щелочного металла, или с таким органическим основанием, как органический амин. Кроме того, они могут образовывать продукт сольватации с таким растворителем, как вода.

Соединения общей формулы (I), в которой R₁ обозначает 2-пропильную группу, 2-метилпропильную группу или 2-бутильную группу и каждый из R₂ и R₃ обозначает 3-метил-2-бутенильную группу, присутствуют в хмеле в качестве предшественника α-кислоты, которая известна как вещество (XIII), препятствующее

разрушению костной ткани (R. Stevens, Chemical Reviews, 1967, 19).

Установлено, что соединения общей формулы (I) или (IV), в которых R_1 обозначает 2-пропильную группу, 2-метилпропильную группу или 2-бутильную группу и каждый из R_2 и R_3 обозначает 3-метил-2-бутенильную группу или 3-метилбутильную группу, имеют активность аналогичную соединению, родственному содержащемуся в хмеле, (S. Mizobuchi and Y. Sato, Agric. Biol., Chem., 49, 399 (1985)).

Однако до сих пор не было известно, что ряд соединений общих формул (I)-(XII) по настоящему изобретению эффективно подавляют остеолитический процесс (разрушение костной ткани). Это открытие впервые сделали авторы настоящего изобретения.

Таким образом, данное изобретение относится к лекарственным композициям, содержащим в качестве активного ингредиента вышеуказанные соединения общих формул (VII)-(XII) или одну или несколько их фармацевтически приемлемых солей. Лекарственные композиции по данному изобретению могут содержать разные фармацевтически приемлемые носители.

Лекарственные композиции по данному изобретению эффективно препятствуют разрушению костной ткани, поэтому их можно успешно применять для профилактики и лечения заболеваний, поражающих кости и хрящи.

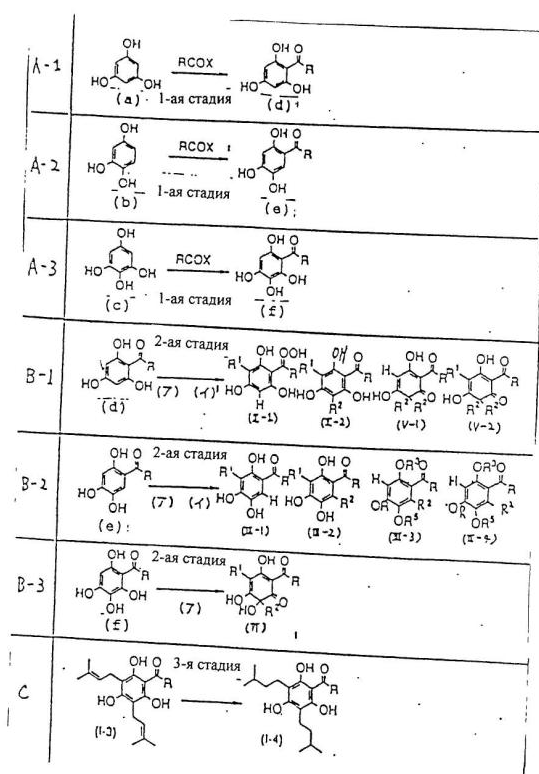
Термин "заболевание костей и хрящей" означает остеолитические заболевания, например, такие как злокачественная гиперкальциемия, болезнь Паджета и остеопороз, а также болезни, сопровождающиеся дегенерацией и некрозом хрящей, например, остеоартрит, поражающий коленные, плечевые и тазобедренные суставы, некроз головки бедренной кости и ревматоидный артрит.

Производные полигидроксифенола общих формул (I)-(VI) по настоящему изобретению и лекарственные композиции, содержащие соединения общих формул (VII)-(XII) по настоящему изобретению, можно получить в соответствии со схемой реакций, приведенной в нижеследующей таблице 1.

Далее дано подробное описание способа получения, представленного в таблице 1.

Первая стадия

Эта стадия состоит из ацилирования полигидроксифенола в условиях реакции Фриделя-Крафтса. Полигидроксифенолы (a) и (b) можно легко приобрести коммерческим путем и полигидроксифенол (c) можно получить из пикриновой кислоты по методу Охара и др. (Junichi Onodera and Heitaro Ohara, Journal of the Chemical Society of Japan, 1973, 1808). Примерами ацилирующих агентов ($RCOX$), используемых на этой стадии, являются ацетилхлорид, ацетилбромид, уксусный ангидрид, бутирилхлорид, бутирилбромид, масляный альдегид, изобутирилхлорид, изобутирилбромид, изомасляный ангидрид, 2-бутирилхлорид, 2-бутирилбромид, 2-масляный ангидрид, изовалерилхлорид, изовалерилбромид, изовалериановый ангидрид, 3,7-диметил-октаноилхлорид, 3,7-диметил-октаноилбромид, 3,7-диметил-октановый ангидрид, фенил-ацетилхлорид, фенилацетилбромид, фенилуксусный ангидрид, бензоилхлорид, бензоилбромид и бензойный ангидрид. Примерами кислотного катализатора, используемого при осуществлении этой реакции, являются реагенты, которые обычно применяют в реакции Фриделя-Крафтса, такие как бромид алюминия, хлорид алюминия, хлорид сурьмы, хлорид железа, хлорид титана, хлорид олова, хлорид висмута, хлорид цинка, фторид бора, фтороводород, серная кислота и полифосфорная кислота. Из вышеуказанных реагентов наиболее предпочтительным является хлорид алюминия. Кислотный катализатор используют в количестве, примерно равном 1-3 молям. Эту реакцию осуществляют в растворителе. Примерами таких растворителей являются нитрометан, нитробензол, сероуглерод, дихлорметан, тетрахлорметан и 1,2-дихлорэтан. С точки зрения растворимости наиболее предпочтительными являются, например, нитробензол и смесь нитробензола с сероуглеродом.



Температура реакции находится в интервале от 0°C до 150°C, хотя эту реакцию можно успешно выполнять при комнатной температуре. Полученные на этой стадии соединения (d), (e) и (f) используют на следующей стадии.

Вторая стадия

На этой стадии в ацилированный полигидроксibenзол (d), (e) или (f) вводят алкильную или алкенильную группу. Эту реакцию можно осуществлять в щелочных или кислотных условиях.

(i) Реакция, выполняемая в щелочных условиях

В этих условиях ацилированный полигидроксibenзол (d), (e) или (f) превращают в соответствующую соль под действием основания, после чего полученную соль подвергают дальнейшему взаимодействию с алкилирующим или алкенилирующим агентом. Примерами используемого на этой стадии основания являются гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, алкоксиды щелочных металлов, такие как метоксид натрия, метоксид калия, этоксид натрия, этоксид калия, трет-бутоксид натрия и трет-бутоксид калия, гидриды щелочных металлов, такие как гидрид натрия, гидрид калия и гидрид лития, соединения алкиллития, такие как метиллитий, н-бутиллитий и фениллитий, и соединения ариллития. Эту реакцию осуществляют в растворителе. Примерами растворителей являются вода, спирты, такие как метанол, этанол и трет-бутанол, простые эфиры, такие как этиловый эфир, изопропиловый эфир, тетрагидрофуран, а также 1,4-диоксан, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид и N-метилпирролидон и ароматические соединения, такие как бензол и толуол. Растворитель обычно выбирают в зависимости от используемого основания. Примерами вышеуказанного алкилирующего агента являются метилиодид, бромэтан, 1- или 2-бромпропан, 1- или 2-хлорпропан, 1- или 2-бромбутан, 2-метил-1-бромпропан, 1-бромпентан, 2-хлорпентан, 3-метил-1-бромбутан, 1-бромоктан, 1-хлороктан, бензибромид, бензилхлорид и бромметилтиофен. Примерами вышеуказанного алкенилирующего агента являются аллилбромид, аллилхлорид, 1-бром-2-бутен, 1-хлор-2-бутен, 3-метил-1-бром-2-бутен, 3-метил-1-хлор-2-бутен, 3,7-диметил-1-бром-2,6-октадиен и 3,7-диметил-1-хлор-2,6-октадиен.

(ii) Реакция, выполняемая в кислотных условиях Хотя эту реакцию можно выполнять в стандартных условиях реакции Фриделя-Крафтса, описанных на первой стадии, ее предпочтительно осуществляют в этиловом эфире, 1,4-диоксане или метилхлориде, используя соединение фтористого бора с эфиром (BF₃·Et₂) (E. Collins and P. V. R. Shannon, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 1973, 419). Примерами используемого на этой стадии алкилирующего агента являются насыщенные спирты, такие как метанол, этанол, бутанол, 3-метилбутанол, пентанол и деканол, и аллиловые спирты, такие как аллиловый спирт, 2-бутенол, 3-метил-2-бутенол и 3,7-диметил-2,6-октадиенол.

На этой стадии из соединения (d) получают производное ацилфторглюцинола и производное ацилдигидроксициклогексадиенона по данному изобретению, из соединения (e) получают производное ацилдигидроксициклогексадиенона по данному изобретению и из соединения (f) получают производное ацилдигидроксициклогексадиенона по данному изобретению.

Третья стадия

На этой стадии восстанавливают двойную связь аллильного производного (1-3), полученного на второй стадии, и получают алкильное производное (1-4). Хотя на этой стадии можно использовать стандартный метод восстановления двойной связи, предпочтение отдается методу на основе каталитической гидрогенизации. Для каталитической гидрогенизации используют, например, такие катализаторы, как оксид платины, палладий на угле и родий на угле. Примерами предпочтительных растворителей, используемых на

этой стадии, являются спирты, такие как метанол и этанол, и сложные эфиры, такие как этилацетат и бутилацетат. Температура реакции находится в интервале 0°C-100°C, хотя эту реакцию можно успешно выполнять при комнатной температуре.

Полученное, как описано выше, производное полигидроксифенола испытывали в тесте точечного разрушения кости с целью выявления его способности подавлять разрушение костной ткани. Установлено, что это соединение подавляет разрушение костной ткани при концентрации 1×10^{-5} моль (см. приводимые ниже пример 26 и таблицы 2 и 3).

Хотя клиническая доза соединения по данному изобретению зависит от таких факторов, как способ введения, тяжесть заболевания и состояние пациента, обычно она составляет 0,1г-2г в день для взрослого субъекта (примерно 1,5-30мг/кг/день). Это соединение можно вводить внутривенно, внутримышечно, перорально и через прямую кишку. Помимо обычных внутривенных инъекций это соединения можно вводить путем капельного внутривенного вливания. Лекарственное средство, содержащее соединение по данному изобретению, можно получить стандартным методом, используя обычные наполнители и добавки.

Лекарственное - средство для инъекций можно получить, например, в виде порошка, пригодного для инъекций. Для этого требуемое соединение растворяют в воде, содержащей один или несколько пригодных водо-растворимых наполнителей, которые выбирают из маннита, сахарозы, лактозы, мальтозы, глюкозы и фруктозы, разливают полученный раствор по флаконам или ампулам, сушат раствор вымораживанием и герметично закупоривают флаконы или ампулы. Лекарственное средство для перорального введения можно получить в виде таблеток, капсул, гранул, тонкоизмельченных частиц и порошка, а также в виде растворимого в кишечнике препарата.

Растворимый в кишечнике препарат получают путем формирования из требуемого соединения таблеток, гранул, тонкоизмельченных частиц и т.д. при необходимости в сочетании с добавками, такими как смазывающее вещество, например, маннит, сахароза, лактоза, мальтоза, крахмал, кремневый ангидрид или фосфат кальция; связывающее вещество, например, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, желатин или арабийская камедь, и дезинтегратор, например, кальцийкарбоксиметилцеллюлоза, после чего на сформованные частицы наносят одно или несколько растворимых в кишечнике покрытий, выбираемых из ацетофалата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетилсукцитана гидроксипропилметилцеллюлозы, фталата поливинилового спирта, сополимера стирола и малеинового ангидрида, сополимера стирола и малеиновой кислоты, сополимера метилметакрилата и метакриловой кислоты и сополимера метилакрилата и метакриловой кислоты, при необходимости в сочетании с красителем, таким как оксид титана. Растворимые в кишечнике гранулы или тонкоизмельченные частицы можно поместить в капсулы и использовать в виде капсулированных лекарственных средств. Чтобы капсулированные лекарственные средства, изготовленные стандартным методом, растворялись именно в кишечнике, на них можно нанести вышеуказанное растворимое в кишечнике покрытие. Растворимое в кишечнике капсулированное лекарственное средство можно также получить, используя капсулы, которые изготовлены только из растворимой в кишечнике основы или из смеси указанной основы с желатином.

Суппозитории можно изготовить путем однородного смешивания указанного соединения с олеофильной основой, например, с полусинтетической основой, полученной путем смешивания в разных пропорциях масла какао или триглицерида жирной кислоты с моноглицеридом жирной кислоты или диглицеридом жирной кислоты, и с гидрофильной основой, например, с полиэтиленгликолем или глицерожелатином, и формирования полученной смеси в форме.

Производные полигидроксифенола по данному изобретению эффективно препятствуют разрушению костной ткани, поэтому их можно успешно использовать для профилактики и лечения болезней, поражающих кости и хрящи.

Примеры

Это изобретение более подробно описывается с использованием нижеследующих справочных примеров, примеров и испытательных примеров, которые носят иллюстративный характер и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Обозначения, принятые в примерах:

*H NMR - спектр ^1H ЯМР; Hz-Гц; TMS-тетра-метилсилан; (s) - синглет, (d) - дублет, (t) - триплет, (q) - квартет, (sept) - септет; (т) мультиплет, (br) - уширенный, (brs) - широкий синглет, MS (FAB) - масс-спектрометрия с бомбардировкой ускоренными атомами; MS (EI) - масс-спектрометрия с электронной ионизацией; base - основание; total - всего; μA - мкА, major isomer - основной изомер, minor isomer - второстепенный изомер.

Ссылочный пример 1

Синтез (2-пропил)(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (4)

В сосуде, снабженном хлоркальциевой трубкой 12,61г (100,0ммоль) 1,3,5-тригидроксibenзола (1) суспендируют в смеси 35мл нитробензола и 45мл сероуглерода и полученную суспензию перемешивают. При комнатной температуре к реакционной смеси порциями добавляют 40,0г (300ммоль, 3,00 эквивалента) гранулированного хлорида алюминия. Смесь перемешивают в течение одного часа и по каплям медленно добавляют раствор 10,66г (100,0ммоль, 1,000 эквивалент) изобутирилхлорида в нитробензоле (10,0мл). Примерно через 5 часов реакционную смесь выливают в холодный 2М раствор хлористоводородной кислоты (500мл), в результате чего происходит разложение соли алюминия. Смесь экстрагируют эфиром, органический слой промывают водой и отгоняют эфир при пониженном давлении. Добавляют большое количество воды, затем отгоняют воду при пониженном давлении и перегонкой с водяным паром удаляют нитробензол. Остаток растворяют в простом эфире, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 21,7г сырого продукта реакции. Сырой продукт перекристаллизовывают из смеси петролейного эфира и метилхлорида (1:1) с получением 17,1г (выход 87,2%) продукта (4) в виде светло-желтого кристаллического порошка.

^1H NMR δ (TMS): 1.10 (6H, d, J=7.0 Hz), 3.92 (1H, sept, J=7.0 Hz), 5.83 (2H, s), 9.93 (1H, bs), 12.1 (2H, bs).

Ссылочный пример 2

Синтез (2-метилпропил)(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (5)

Сырой продукт получают в соответствии с процедурой, описанной в ссылочном примере 1, используя 12,06г (100,0ммоль) изовалерилхлорида. Сырой продукт перекристаллизовывают из петролейного эфира с получением 16,7г (выход 76,9%) соединения (5) в виде слегка окрашенного мелкокристаллического порошка.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.95 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.21 (1H, sept, J=6.6), 2.90 (2H, d, J=6.6 Hz), 5.86 (2H, s), 9.86 (1H, s), 12.01 (2H, s).

Пример 1

Синтез (2,6-диметилгептил) (2,4,6-тригидроксифенил)кетона (6)

К 6,613г (52,4ммоль) 1,3,5-тригидроксibenзола (1) в атмосфере азота добавляют смесь 27мл нитробензола и 23мл сероуглерода. К охлаждаемой льдом смеси добавляют 21г (157,2ммоль, 3 эквивалента) гранулированного хлорида алюминия. Смесь перемешивают в течение двух часов, по каплям добавляют раствор 10,87г (57,0ммоль, 1,09 эквивалента) 3,7-диметилоктаноилхлорида в нитробензоле (8мл) и продолжают перемешивать при комнатной температуре еще 21 час. Реакционную смесь выливают в холодный разбавленный раствор хлористо-водородной кислоты, который получают, добавляя 5мл концентрированной хлористо-водородной кислоты к 200мл льда, перемешивают и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель. К остатку, полученному в результате перегонки, добавляют большое количество воды и перегонкой с водяным паром при пониженном давлении удаляют нитробензол. Остаток экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает сырой продукт реакции. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (используя 100г Wako Gel C-200, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 7:3) с получением 9,25 г (2,4,6-тригидрокси-фенил) (2,6-диметилгептил)кетона (6) в виде маслянистого вещества.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.85 (6H, d, J=6.2 Hz), 0.96 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.4 (7H, m), 2.10 (1H, m), 3.00 (2H, m), 6.02 (2H, s).

MS (FAB) m/z 281 (M+).

Пример 2

Синтез (2-метилпропил)(2,4,5-тригидроксифенил)кетона (7)

В сосуде с хлоркальциевой трубкой 12,61г (100,0ммоль) гидроксигидрохинона (2) суспендируют в 110мл нитробензола и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре. К реакционной смеси по частям добавляют 40,0г (300ммоль, 3,00 эквивалента) гранулированного хлорида алюминия и продолжают перемешивать смесь в течение одного часа, после чего по каплям медленно добавляют 12,06г (100,0ммоль, 1,00 эквивалент) изовалерилхлорида. Через 10 часов реакционная смесь превращается в красновато-фиолетовое аморфное твердое вещество, которое мелко измельчают механическим путем. Мелкие частицы вводят в 500мл холодного 2М раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают в течение 30 минут и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают водой и перегонкой удаляют растворитель. Полученное вещество смешивают с большим количеством воды, которую отгоняют при пониженном давлении, и перегонкой с водяным паром удаляют нитробензол. Остаток, полученный в результате перегонки, растворяют в эфире, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют эфир, что дает сырой продукт реакции. Сырой продукт перекристаллизовывают из смеси гексана и петролейного эфира (2:1) с получением 18,3г (выход 86,6%) продукта (7) в виде красновато-фиолетовых кристаллов, имеющих форму тонких игл.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.18 (1H, sept, J=6,6 Hz), 2.69 (2H, d, J=6.9 Hz), 6.50 (1H, s), 7.17 (1H, s), 8.6 (2H, bs), 10.1 (1H, bs)

Ссылочный пример 3

Синтез (2-пропил) (2,3,4,6-тетрагидроксифенил)кетона (8)

В сосуде с хлоркальциевой трубкой 1,00г (7,04ммоль) 1,2,3,5-тетрагидроксibenзола (3) растворяют в 20мл нитробензола и полученный раствор перемешивают. В перемешанную смесь по частям добавляют 2,82г (21,1ммоль, 3,00 эквивалента) гранулированного хлорида алюминия и полученную смесь снова перемешивают. Через один час по каплям добавляют раствор 0,750г (7,04ммоль, 1,00 эквивалент) изобутирилхлорида в нитробензоле (5,0мл). Через десять часов реакционный раствор выливают в 100мл холодного 2М раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают в течение 30 минут и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают водой и перегонкой удаляют эфир. Полученное вещество смешивают с большим количеством воды, затем отгоняют воду при пониженном давлении и перегонкой с водяным паром удаляют нитробензол. Остаток экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 1,38г сырого продукта. Сырой продукт очищают хроматографией на колонках (SiO₂, 20г Wako Gel C-300, который элюируют смесью гексана и простого эфира, 1:1), что дает 441мг (выход 65,9%) продукта (8) в виде желтого кристаллического порошка.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 1.10 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.95 (1H, sept, J=6.7 Hz), 5.90 (1H, s), 8.62 (bs)

Ссылочный пример 4

Синтез (2-метилпропил) (2,3,4,6-тетрагидроксифенил)кетона (9)

В атмосфере аргона 4,28г (30,14ммоль) 1,2,3,5-тетрагидроксibenзола (3) растворяют, перемешивая, в 70мл нитробензола. Полученный раствор охлаждают водой. К холодному раствору по частям добавляют 16,1г (120,56ммоль, 4,00 эквивалента) гранулированного хлорида алюминия и полученную смесь перемешивают. К перемешанной смеси по каплям добавляют 3,67мл (30,1ммоль, 1,00 эквивалент) изовалерилхлорида. Через 5 часов реакционный раствор выливают в 100мл холодного 2М раствора хлористоводородной кислоты, перемешивают в течение 20 минут и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают водой и перегонкой удаляют эфир. Полученное вещество смешивают с большим количеством

воды и перегонкой при пониженном давлении удаляют нитробензол. Остаток экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегоняют при пониженном давлении с получением сырого продукта реакции. Сырой продукт очищают хроматографией на колонках из силикагеля (300г Wako Gel C-200, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 2:1), что дает 1,85г (выход 27,2%) продукта (9) в виде желтого кристаллического порошка.

¹H-NMR δ (TMS): 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 2.25 (1H, ш), 2.96 (2H, d, J=7.0 Hz), 6.02 (1H, s), 6.9 (1H, brs), 8.5 (1H, brs), 9.79 (1H, brs), 11.76 (1H, brs)

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 226 (NT), 211, 193, 169 (base), 69

Ссылочный пример 5

Синтез (2,3,4,6-тетрагидроксифенил)фенилкетона (10)

В потоке аргона 1,30г (9,15ммоль) 1,2,3,5-тетрагидроксифенола (3) суспендируют в 13мл простого эфира и, перемешивая, добавляют к суспензии 0,935мл (9,15ммоль, 1,00 эквивалент) бензонитрила. Полученную смесь охлаждают смесью воды со льдом, добавляют 0,624г (4,57ммоль, 0,50 эквивалента) хлорида цинка и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов, барботируя через смесь газообразный хлороводород. Аэрацию смеси газом прекращают и оставляют смесь выстаиваться в течение 13 часов при температуре 4°C. С образовавшегося смолистого осадка сливают эфирный слой. Осадок перемешивают на ледяной бане, добавляют 39 мл воды и нагревают с обратным холодильником в течение 2 часов.

Полученный таким образом продукт фильтруют в горячем состоянии и оставляют выстаиваться, в результате чего из фильтрата выпадают в осадок красно-коричневые кристаллы. Кристаллы снова растворяют в простом эфире, отфильтровывают из раствора нерастворимые вещества и концентрируют, что дает 0,97г (выход 45,9%) продукта (10) в виде оранжевого кристаллического порошка.

¹H-NMR δ (TMS): 6.03 (1H, s), 7.33-7.66 (6H, m), 8.0-11.0 (3H, br)

¹³C-NMR δ (TMS): 95.3, 104.3, 125.0, 127.5, 128.2, 130.7, 141.8, 149.5, 153.8, 155.8, 198.9

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 246 (M⁺, base), 168, 140, 105, 77, 69

Ссылочный пример 6

Синтез метил-(2,3,4, 6-тетрагидроксифенил)кетона (11)

В потоке аргона 2,00г (14,08ммоль) 1,2,3,5-тетрагидроксифенола (3) суспендируют в 20мл простого эфира и добавляют к суспензии 1,00г (24,3ммоль, 1,73 эквивалента) ацетонитрила. Полученную смесь охлаждают смесью воды со льдом, добавляют 0,70г (5,14ммоль, 0,36 эквивалента) хлорида цинка и, перемешивая смесь при комнатной температуре, барботируют через нее газообразный хлороводород. Аэрацию газом прекращают и аэрированную смесь оставляют выстаиваться в течение 13 часов при температуре 4°C. С образовавшегося смолистого осадка сливают эфирный слой. Осадок перемешивают на ледяной бане, добавляют 60мл воды и нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. К полученному таким образом продукту добавляют небольшое количество активного углерода и фильтруют в горячем состоянии. Из фильтрата в осадок выпадают желтые кристаллы. Эти кристаллы снова растворяют в простом эфире, отфильтровывают нерастворимые вещества и концентрируют фильтрат, что дает 0,82г (выход 31,8%) продукта (11) в виде желтых пластинчатых кристаллов.

¹H-NMR (90 MHz, d₆-DMSO) δ (TMS): 2.61 (3H, s), 5.93 (1H, s), 7.0 (1H, brs), 9.5 (1H, brs), 11.76 (1H, s)

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 184 (M⁺), 169 (base), 69

Пример 3

Синтез {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-пропил)-кетона (12), 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(2-метил-1-оксипропил) циклогекса-3,5-диенона (13) и {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-пропил) кеатона(14)

Из 600мг (15,0ммоль, 3,00 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют парафин, для чего ее промывают сухим гексаном в атмосфере азота. К полученному раствору добавляют 20мл диметилсульфоксида и перемешивают смесь при комнатной температуре. В течение 15 минут к этой смеси добавляют раствор 981мг (5,00ммоль) (2-пропил) (2,4,6-тригидроксифенил)кетона (4) в диметил-сульфоксиде (5,0мл) и перемешивают в течение 30 минут. Затем в течение 30 минут по каплям добавляют раствор 1,43г (10,0ммоль, 2,00 эквивалента) 1-бром-3-метил-2-бутена в диметилсульфоксиде (5,0мл).

Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре еще 14 часов. Смесь выливают в 50мл холодного 2М раствора хлористоводородной кислоты и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой удаляют растворитель, что дает 1,580г сырого продукта в виде красного маслянистого вещества. Сырой продукт в порядке элюирования последовательно разделяют хроматографией на колонках из силикагеля (65г Wako Gel C-200, который элюируют смесью бензола и этилацетата, 9:1) на (а) 239мг коричневого вязкого маслянистого вещества, (b) 342мг оранжевого вязкого маслянистого вещества и (с) 206мг желтого кристаллического вещества, что подтверждают результаты, тонкослойной хроматографии. Фракцию (а) далее очищают хроматографией на колонках (15г Wako Gel C-300, который элюируют смесью петролейного эфира и простого эфира, 9:1) с получением 58мг {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(2-пропил) кетона (12) в виде желтых кристаллов.

¹H-NMR δ (EMS): 1.16 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.78 (6H, s), 1.83 (6H, s), 3.38 (4H, bd), 3.99 (1H, sept, J=6.6 Hz), 5.22 (2H, m), 6.29 (1H, s), 10.14 (2H, s).

Фракцию (b) очищают аналогичным образом хроматографией на колонках (18г Wako Gel C-300, который элюируют смесью петролейного эфира и простого эфира, 7:3) с получением 197мг 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(2-метил-1-оксипропил) циклогекса-3,5-диенона (13) в виде желтого вязкого вещества.

¹H-NMR δ (TMS): 1.17 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.58 (12H, bs), 2.62 (4H, bd), 3.98 (1H, sept, J=6.8 Hz), 4.85 (2H, m), 5.96 (1H, s).

Фракцию (с) хроматографируют на колонках (15г Wako Gel C-300, который элюируют смесью петролейного эфира и простого эфира, 2:1) с получением 110мг {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-

тригидроксифенил}(2-пропил)кетона (14) в виде желтых кристаллов.

¹H NMR δ (TMS): 1.13 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.66 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.20 (2H, bd), 5.21 (1H, m), 6.02 (1H, s).

Пример 4

Синтез {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-пропил)кетона (12) и 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(2-метил-1-оксопропил)-циклогекса-3,5-диенона (13)

В атмосфере азота 981мг (5,00ммоль) (2,4,6-тригидроксифенил)(2-пропил)кетона (4) растворяют в 10,0мл диоксана, охлаждают холодной водой при температуре около 10°C и перемешивают. К перемешанному раствору микрошприцем добавляют 554мл (639мг, 4,50ммоль, 0,900 эквивалента) комплекса трехфтористого бора с простым эфиром. Полученную смесь перемешивают еще 15 минут и по каплям медленно добавляют раствор 861мг 3-метил-2-бутенола в диоксане (9мл). Через четыре часа реакционный раствор выливают в 100мл простого эфира. Эфирный слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия. Из полученного раствора перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 1,76г сырого продукта в виде красного вязкого маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (50г Wako Gel C-300, который последовательно элюируют 200мл смесями петролейного эфира и простого эфира с соотношением 9:1, 7:3 и 5:5) с получением 417мг {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(2-пропил)кетона (23) и 338мг 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(2-метил-1-оксопропил)циклогекса-3,5-диенона(13).

Пример 5

Синтез {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-метилпропил)кетона (15), 3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трис-(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (16) и 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксо-бутил)циклогекса-3,5-диенона (17)

Из 441мг (11,1ммоль, 2,06 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют парафин, для чего ее промывают сухим гексаном в атмосфере азота. К охлаждаемой льдом смеси добавляют 6,0мл сухого метанола и перемешивают. По каплям добавляют раствор 1,135г (5,400ммоль) (2-метилпропил) (2,4,6-тригидроксифенил)кетона (5) в метаноле (6,0мл), после чего по каплям медленно добавляют раствор 1,205г (11,52ммоль, 2,130 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена в метаноле (5,0мл). Смесь перемешивают, охлаждая льдом, в течение 1,5 часов, добавляют 50мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 1,752г сырого продукта в виде красного вязкого маслянистого вещества. Полученный сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (40г Wako Gel C-300, который последовательно элюируют 200мл смесями петролейного эфира и простого эфира с соотношением 19:1, 18:2, 17:3 и 16:4). Из элюата колонки последовательно получают разные фракции. Первую фракцию, содержащую 160кг {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-метилпропил)кетона (15), получают в виде светло-желтых кристаллов, имеющих форму мелких игл.

¹H NMR δ (TMS): 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.78 (6H, s), 1.83 (6H, s), 2.26 (1H, sept, J=6.6 Hz), 2.94 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.37 (4H, d, J=6.2 Hz), 5.22 (2H, m), 6.26 (1H, bs), 10.12 (2H, bs).

Вторую фракцию, содержащую 549мг 3,5-ди-гидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил) циклогекса-3,5-диенона(16), получают в виде желтых кристаллов.

¹H NMR δ (TMS): 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.56 (15H, s), 1.78 (3H, s), 2.11 (1H, sept, J=6,6 H2), 2.60 (4H, m), 2.92 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.19 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.79 (2H, m), 5.11 (1H, m).

Третью фракцию, содержащую 259мг 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенона (17), получают в виде желтого вязкого маслянистого вещества.

¹H NMR δ (TMS): 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.57 (12H, bs), 2.16 (1H, sept, J=6.6 Hz), 2.62 (4H, m), 2.95 (2H, d, J=6.9 Hz), 4.84 (2H, m), 5.65 (1H, S).

Пример 6

Синтез {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-три-гидроксифенил} (2-метилпропил) кеаюна(15), 3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трис-(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (16) и 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенона (17)

В атмосфере азота 2,244г (20,00ммоль, 2,000 эквивалента) трет-бутоксид калия растворяют в 20,0мл сухого метанола. Полученный раствор перемешивают, охлаждая льдом, и по каплям добавляют раствор 2,102г (10,00ммоль) (2-метилпропил)(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (5) в метаноле (10,0мл), после чего медленно добавляют раствор 2,861г (20,00ммоль, 2,000 эквивалента) 1-бром-3-метил-2-бутена в метаноле (15,0мл). Охлаждаемую льдом смесь перемешивают в течение одного часа, затем ее продолжают перемешивать при комнатной температуре еще два часа и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 2,932г сырого продукта в виде красного вязкого маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (100г Wako Gel C-300, который последовательно элюируют 400мл смесями петролейного эфира и простого эфира с соотношением 9:1, 8:2, 7:3 и 6:4) с получением 117мг {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-метилпропил)кетона(15), 153мг 3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (16) и 235мг 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенона (17). Указанные результаты подтверждены тонкослойной хроматографией.

Пример 7

Синтез 2,2-бис(3-меатил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенона (17) и {3-(3-месгил-2-бутенил)-2,4, 6-три-гидроксифенил}(2-метилпропил)кетона (18)

В атмосфере азота 1,47г (7,00ммоль) (2-метилпропил)(2,4,6-тригидрокси^фенил)кетона (5) растворяют в 14,0мл сухого диоксана и перемешивают раствор в холодной воде (10°C). Микрошприцем добавляют 690мл (795мг, 5,60ммоль, 0,80 эквивалента) комплекса трехфтористого бора с простым эфиром, после чего в течение около 0,5 часа по каплям добавляют раствор 1,21г (14,0ммоль, 2,00 эквивалента) 3-метил-2-бутенола

в диоксане (10,0мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов и добавляют 140мл простого эфира. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 2,93г сырого продукта в виде красного вязкого маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (100г Wako Gel C-300, который последовательно элюируют 200мл смесями петролейного эфира и простого эфира с соотношением 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 и 5:5) с получением в качестве первой фракции 427мг маслянистого вещества. Указанные результаты подтверждены тонкослойной хроматографией. Это вещество еще раз хроматографируют на колонках из силикагеля (17г Wako Gel C-300, который элюируют смесью петролейного эфира и простого эфира, 8:2) с получением 311мг 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенона (17).

Следующую фракцию элюата, то есть 613мг маслянистого вещества, также хроматографируют на колонках из силикагеля (21г Wako Gel C-300, который элюируют смесью петролейного эфира и простого эфира, 7:3) с получением 459мг {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-метилпропил)кетона (18) в виде светло-желтых кристаллов.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.96 (6H, d, J=6,6 Hz), 1.71 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.23 (1H, sept, J=6,6 Hz), 2.95 (2H, d, J=6.3 Hz), 3.31 (2H, bd), 5.22 (1H, m), 5.95 (1H, m).

Пример 8

Синтез {3,5-бис(3,7-диметил-2, 6-октадиенил)-2,4,6-зригидроксифенил}-(2-метилпропил) кетона (19), 3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил) -2,2,4-трис (3,7-диметил-2,6-октадиенил)циклогекса-3,5-диенона (20) и 2,2-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-3,5-дигидрокси-6-(2-метил-1-оксобутил)циклогекса-3,5-диенона (21)

400мг (10,0ммоль, 2,00 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в парафиновом масле промывают гексаном в атмосфере азота. К охлаждаемой льдом смеси добавляют 10,0мл сухого метанола и получают раствор метоксида натрия. По каплям добавляют раствор 1,051г (5,000ммоль) (2,4,6-тригидроксифенил) (2-метилпропил) кетона (5) в метаноле (5,0мл), после чего в течение 0,5 часа по каплям добавляют раствор 1,727г (10,0ммоль, 2,000 эквивалента) 1-хлор-3,7-диметил-2,6-октадиена в метаноле (8,0мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, смешивают с 40мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 2,527г сырого продукта в виде красного вязкого маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (95г Wako Gel C-300, который элюируют 300мл смесями гексана и простого эфира с соотношением 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 и 5:5). Фракции элюата разделяют и анализируют посредством тонкослойной хроматографии, что дает:

(a) 663мг оранжевого маслянистого вещества,

(b) 196мг оранжевого вязкого маслянистого вещества и

(c) 218мг оранжевого вязкого маслянистого вещества.

Фракцию (a) еще раз хроматографируют на колонках из силикагеля (27г Wako Gel C-300, который элюируют 150мл смесями гексана и простого эфира с соотношением 29:1, 28:2 и 27:3) с получением 128мг {3,5-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2-метилпропил) кетона (19).

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.96 (6H, d, J=6,6 Hz), 1.60 (9H, s), 1.67 (9H, s), 2.07 (9H, m), 2.95 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.39 (4H, d, J=9.0 Hz), 5.08 (2H, m), 5.34 (2H, m).

Из фракции (b) получают 3,5-дигидрокси-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,2,4-трис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)циклогекса-3,5-диенон (20).

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.98 (6H, d, J=6,6 Hz), 1.56 (12H, s), 1.64 (6H, s), 1.91 (12H, bs), 2.24 (1H, m), 2.65 (4H, m), 2.94 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.45 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.95 (6H, m).

Из фракции (c) получают 2,2-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-3,5-дигидрокси-6-(2-метил-1-оксобутил) циклогекса-3,5-диенон (21).

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.97 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.59 (bs) and 1.67 (b) (total 18H), 1.99 (9H, m), 2.58 (4H, m), 2.96 (2H, d, J=6.8 Hz), 4.99 (4H, m), 5.94 (1H, s).

Пример 9

Синтез 3,5-дигидрокси-6-(3,7-диметил-1-оксо-октил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (22) и {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2,6-диметилгептил) кетона (23)

К 0,432г (6,16ммоль, 2,00 эквивалента) охлаждаемого льдом метоксида калия добавляют 1мл сухого метанола и перемешивают смесь в течение 15 минут. К полученному раствору по каплям добавляют раствор 0,864г (3,08ммоль) (2,4,6-тригидроксифенил)(2,6-диметилгептил)кетона (6) в метаноле (4мл) и продолжают перемешивать, охлаждая льдом, в течение 30 минут. К смеси по каплям добавляют 728мл (6,47ммоль, 2,10 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена и перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Полученную смесь смешивают с 20мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает сырой продукт. Этот сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (50г Wako Gel C-300, который элюируют смесью гексана и простого эфира, 7:3) с получением 0,181г 3,5-дигидрокси-6-(3,7-диметил-1-оксооктил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)-циклогекса-3,5-диенона (22) в виде маслянистого вещества.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.86 (6H, d, J=6.3 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.25 (7H, m), 1.57 (12H, s), 2.00 (1H, m), 2.67 (4H, d, J=6.9 Hz), 3.00 (2H, m), 4.84 (2H, 6, J=6.9 Hz). MS (EI) m/z 416 (M)⁺

Производя элюирование смесью гексана и простого эфира (6:4), из элюата получают 0,311г {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (2,6-диметилгептил) кетона (23) в виде маслянистого вещества.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.84 (6H, d, J=6.3 Hz), 0.92 (3H, d, J=7.3 Hz), 1.23 (7H, m), 1.76 (bs), 1.81 (bs), (total 6H), 2.10 (1H, m), 2.80 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.34 (2H, d, J=7.3 Hz), 5.24 (1H, m), 5.90 (1H, m).

MS (EI) m/z 348 (M)⁺

Пример 10

Синтез 2,2-бис (3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3,7-диметил-1-оксооктил)циклогекса-3,5-диенона (24)

К 0,619г (8,82ммоль, 2 эквивалента) охлаждаемого льдом метоксида калия добавляют 5мл сухого метанола и перемешивают смесь в течение 15 минут. К полученной смеси по каплям добавляют раствор 1,536г (4,41ммоль) (2,4,6-тригидроксифенил) (2,6-диметилгептил)кетона (6) в метаноле (5мл) и продолжают перемешивать, охлаждая льдом, в течение 30 минут. Затем по каплям добавляют 1,093мл (9,702ммоль, 2,20 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена и перемешивают при комнатной температуре еще 4 часа.

Реакционную смесь смешивают с 80мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает сырой продукт. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (80г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и простого эфира с соотношением 99:1, 97:3 и 95:5) с получением 0,305г 2,2-бис(3-метил-2-бутенил)-3,5-дигидрокси-6-(3,7-диметил-1-оксооктил)-циклогекса-3,5-диенона (24) в виде маслянистого вещества.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.86 (6H, d, J=5.9 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.26 (7H, m), 1.57 (bs), 1.79 (bs) (total 18H), 2.00 (1H, m), 2.58 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.19 (2H, bd), 4.81 (2H, bt), 5.15 (1H, bt).

MS (EI) m/z 484 (M)*

Пример 11

Синтез {3,6-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил} (2-метилпропил) кетона (25) и {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}-(2-метилпропил)кетона (26)

Охлаждаемый льдом раствор 2,102г (10,0ммоль) (2,4,5-тригидроксифенил)-(2-метилпропил)кетона (7) в диоксане (20,0мл) перемешивают в атмосфере азота. К полученному раствору добавляют 1230мл (1,420г, 10,00ммоль, 1,000 эквивалент) комплекса трех-фтористого бора с простым эфиром, после чего медленно добавляют раствор 2,584г (30,0ммоль) 3-метил-2-бутенола в диоксане (16,0мл). Охлаждаемую льдом смесь перемешивают в течение трех часов и оставляют выстаиваться на 14 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь смешивают с 200мл простого эфира. Органический слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 4,018г сырого продукта в виде темно-красного маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (80 г Wako Gel C-300, который элюируют 300мл смесями гексана и простого эфира с соотношением 9:1, 8:2, 7:3, 6:4 и 5:5) с получением 249мг {3,6-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}-(2-метилпропил)кетона (25) в виде желтых кристаллов, имеющих форму мелких игл.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.96 (6H, d, J=6,6 Hz), 1.74 (bs), 1.80 (bs) (total 12H), 2.25 (1H, sept, J=6.6 Hz), 2.72 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.41 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.48 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.03 (1H, s), 5.03 (1H, m), 5.29 (1H, m), 6.30 (1H, s).

В качестве фракции с более высокой полярностью выделяют 231мг {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}-(2-метилпропил)кетона (26).

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.98 (6H, d, J=6.5 Hz), 1.74 (3H, s), 1.82 (3H, s), 2.25 (1H, sept, J=6.5 Hz), 2.69 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.43 (2H, d, J=7.0 Hz), 5.30 (1H, m), 7.12 (1H, s).

Пример 12

Синтез моно(3-метил-2-бутенилового) эфира {6-(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}-(2-метилпропил) кетона (27) и моно(3-метил-2-бутенилового) эфира (2,4,5-тригидроксифенил) (2-метилпропил) кетона (28)

Из 400мг (10,0ммоль, 2,00 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют парафин, для чего ее промывают сухим гексаном в атмосфере азота. К охлаждаемой льдом дисперсии добавляют 10,0мл сухого метанола и получают раствор метоксида натрия. К реакционной смеси добавляют раствор 1,051г (5,000ммоль) (2,4,5-тригидроксифенил) (2-метил-пропил) кетона (7) в метаноле (6,0мл), после чего медленно добавляют раствор 1,046г (10,00ммоль, 2,000 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена в метаноле (8,0мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов, смешивают с 200мл простого эфира, нейтрализуют 100мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 1,730г сырого продукта в виде красного вязкого маслянистого вещества. Этот сырой продукт разделяют хроматографией на колонках из силикагеля (50г Wako Gel C-300, который элюируют 200мл смесями петroleйного эфира и простого эфира с соотношением 9:1, 8:2, 7:3, 6:4) с получением 68мг моно(3-метил-2-бутенилового) эфира {6-(3-метил-2-бутенил)-2,4,5-тригидроксифенил}-(2-метилпропил)кетона (27) в виде желтых кристаллов, имеющих форму мелких игл.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.89 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.74 (s), 1.73 (s) (total 12H), 2.22 (1H, sept, J=6.4 Hz), 2.79 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.56 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.58 (2H, d, J=6.9 Hz), 5.17 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.44 (1H, s), 6.37 (1H, s).

Из фракции с более высокой полярностью получают 64мг моно(3-метил-2-бутенилового) эфира (2,4,5-тригидроксифенил)-(2-метилпропил)кетона (28) в виде желтых кристаллов, имеющих форму игл.

$^1\text{H NMR}$ δ (TMS): 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.74 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.75 (1H, li), 2.71 (2H, d, J=6.6 Hz), 4.60 (2H, d, J=6.8 Hz), 5.46 (1H, m), 6.44 (1H, s), 7.22 (1H, s).

Пример 13

Синтез 2,4-бис(3-метил-2-бутенил)-6-(2-метил-1-оксопропил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенона (29)

Из 125мг (3,12ммоль, 3,00 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют масляный компонент, для чего ее промывают гексаном в атмосфере азота. Гидрид натрия суспендируют в 2,0мл диметилсульфоксида, охлаждаемого холодной водой. К суспензии по каплям добавляют раствор 221мг (1,04ммоль) (1,2,3,5-тетрагидроксифенил) (2-пропил)кетона (8) в диметилсульфоксиде (1,5мл). Смесь перемешивают в течение 30 минут и по каплям медленно добавляют раствор 327мг (2,29ммоль, 2,20 эквивалента) 1-бром-3-метил-2-бутена в диметилсульфоксиде (1,0мл). Полученную смесь перемешивают при

комнатной температуре в течение одного часа, смешивают с 100мл простого эфира и нейтрализуют насыщенным водным раствором хлорида аммония. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой при пониженном давлении удаляют растворитель, что дает 318мг сырого продукта в виде оранжевого аморфного твердого вещества. Сырой продукт очищают хроматографией на колонках из силикагеля (10г Wako Gel C-300, который элюируют смесью гексана и простого эфира, 7:3) с получением 90мг 2,4-бис(3-метил-2-бутенил)-6-(2-метил-1-оксопропил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенона (29) в виде желтого вязкого маслянистого вещества.

¹H-NMR δ (TMS): 1.13 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.52 (s), 1.67 (s), 1.73 (s) (total 12 H), 2.51 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.09 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.71 (1H, sept, J=7.2 Hz), 5.00 (1H, m), 5.14 (1H, m).

Пример 14

Синтез 2,4-бис(3-метил-2-бутенил)-6-(1-оксоэтил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенона (30)

Из 200мг (4,89ммоль, 3,00 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют масляный компонент, для чего ее промывают гексаном в потоке аргона. К дисперсии добавляют 8,0мл сухого диметилсульфоксида и перемешивают охлаждаемую водой смесь. Затем добавляют 300мг (1,63ммоль) 2-метилпропил-(2,3,4,6-тетрагидроксифенил)кетона (9) и продолжают перемешивать в течение 40 минут. К полученной смеси по каплям добавляют 0,367мл (3,26ммоль, 2,00 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена и перемешивают еще четыре часа. Реакционную смесь смешивают с 4мл 2М раствора хлористо-водородной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и хроматографируют на силикагеле (100г Wako Gel C-200, который элюируют смесью бензола, этилацетата и уксусной кислоты, 8:1:0,1), что дает 242,6 мг (выход 46,5%) продукта (30) в виде желтого кристаллического порошка.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.53-1.73 (12H, m), 2.51 (5H, m), 3.08 (2H, d, J=7.5), 5.07 (2H, m), 18.65 (1H, s)

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 320 (M⁺) 252, 196 (base), 69

Пример 15

Синтез 2,4-диметил-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенона (31)

Из 372мг (9,30ммоль, 3,00 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют масляный компонент, для чего ее промывают гексаном в потоке аргона. Суспензию охлаждают водой, добавляют 7,0мл сухого диметилсульфоксида и перемешивают. К суспензии добавляют 700мг (3,10ммоль) 2-метилпропил-(2,3,4,6-тетрагидроксифенил)кетона (9) и перемешивают в течение 30 минут. Затем по каплям добавляют 0,579мл (9,30ммоль, эквивалент) метилиодида и перемешивают в течение четырех часов. Полученную смесь смешивают с 3мл 2М раствора хлористоводородной кислоты и 1мл водного раствора 10% тиосульфата натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и хроматографируют на силикагеле (75г Wako Gel C-200, который элюируют смесью тетрагидрометана, этилацетата и уксусной кислоты, 400:200:5), что дает 224мг (выход 28,4%) продукта (31) в виде желтого кристаллического порошка.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 0.97 (3H, d, J=6.6), 1.01 (3H, d, J=6.6), 1.58 (3H, s), 1.86 (3H, s), 2.15 (1H, m), 2.82 (2H, d, J=7.0), 4.45 (1H, brs), 7.42 (1H, brs), 18.92 (1H, s)

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 6.9, 22.5, 22.8, 26.7, 30.4, 46.8, 75.7, 104.9, 105.2, 168.9, 191.1, 196.4, 201.3

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 254 (M⁺), 237, 211 (base), 180, 151, 57

Пример 16

Синтез 2,4-бис(3-метил-2-бутенил)-6-бензоил-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенона (32)

Из 440мг (11,0ммоль, 3,01 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют масляный компонент, для чего ее промывают гексаном в потоке аргона. К дисперсии, охлаждая ее холодной водой, добавляют 18,0мл сухого диметилсульфоксида и перемешивают. К перемешанной суспензии добавляют 900мг (3,66ммоль) фенил-(2,3,4,6-тетрагидроксифенил)кетона (10) и перемешивают в течение 30 минут. Затем по каплям добавляют 0,830мл (7,32ммоль, 2,00 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена и перемешивают в течение двух часов. Полученную смесь смешивают с 15мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и 2мл 2М раствора хлористоводородной кислоты и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и хроматографируют на силикагеле (Wako Gel C-200, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 4:1), что дает 716мг (выход 51,3%) продукта (32) в виде желтого кристаллического порошка.

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1.57-1.74 (12H, m), 2.63 (2H, d, J=7.5), 3.10 (2H, d, J=7.5), 4.5 (1H, brs), 5.14 (2H, m), 7.23-7.7 (6H, m), 18.65 (1H, s)

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 17.8, 18.1, 21.3, 25.7, 25.9, 42.0, 79.1, 105.2, 109.4, 116.1, 121.1, 127.9, 128.1, 131.5, 132.7, 136.9, 137.9, 168.8, 190.6, 193.5, 195.2

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 382 (M⁺), 314, 258, 229/217, 180, 151, 105 (base), 77, 69

Пример 17

Синтез 2,4-бисбензил-6-(3-метил-1-оксобутил)-2,3,5-тригидроксициклогекса-3,5-диенона (33)

Из 212мг (5,31ммоль, 2,40 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют масляный компонент, для чего ее промывают гексаном в потоке аргона. Дисперсию охлаждают холодной водой, добавляют 11,0мл сухого диметилсульфоксида и перемешивают. Затем добавляют 500мг (2,21ммоль) 2-метилпропил-(2,3,4,6-тетрагидроксифенил)кетона (9) и перемешивают в течение 40 минут. К полученной смеси по каплям добавляют 0,525мл (4,42ммоль, 2,00 эквивалента) бензилбромида и перемешивают в течение четырех часов. Полученную смесь смешивают с 10мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагируют эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и хроматографируют на силикагеле (100г Wako Gel C-200, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 3:2), что дает 207мг (выход 23,1%) продукта (33) в виде желтого кристаллического порошка.

¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ (TMS): 0.94 (6H, d, J=6.2), 2.25 (1H, m), 2-3 (2H, br), 2.66 (2H, m), 3.04 (2H, s), 3.62 (2H, s), 7.1-7.4 (10H, m), 18.3 (1H, brs)

¹³C-NMR (90MHz, CDCl₃) δ (TMS): 22.7, 22.9, 25.7, 27.8, 47.2, 50.5, 60.6, 105.6, 107.6, 125.9, 127.5, 128.0, 128.3, 128.8, 130.4, 133.5, 140.7, 171.5, 189.2, 195.5, 200.3

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 406 (M⁺), 322, 315 (base), 287, 259, 237, 209, 197, 181, 167, 91

Пример 18

Синтез {3,5-бисбензил-2,4,6-тригидроксифенил}(2-метилпропил)кетона (34), 2,2-бисбензил-6-(2-метил-1-оксобутил)-3,5-дигидроксициклогекса-3,5-диенона (35) и 2,2,4-трисбензил-6-(3-метил-1-оксобутил)-3,5-дигидроксициклогекса-3,5-диенона (36)

В потоке аргона 738мг (10,0ммоль, 2,00 эквивалента) метоксида калия растворяют в 25,0мл сухого метанола, охлаждая льдом, и перемешивают. К смеси добавляют 1,05г (5,00ммоль) 2-метилпропил-(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (5) и перемешивают в течение одного часа. Затем по каплям добавляют 1,19мл (10,0ммоль, 2,00 эквивалента) бензилбромида и, охлаждая льдом, перемешивают в течение четырех часов. Полученную смесь смешивают с 10мл насыщенного водного раствора хлорида аммония, перегонкой при пониженном давлении удаляют метанол и экстрагируют простым эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении и хроматографируют на силикагеле (150г Wako Gel C-200, который элюируют смесями гексана и диэтилового эфира с соотношением 19:1, 9:1 и 4:1), что при последовательном разделении в порядке элюирования дает 2,2-бисбензил-6-(2-метил-1-оксобутил)-3,5-дигидрокси-циклогекса-3,5-диенон (35), 2,2,4-трисбензил-6-(3-метил-1-оксобутил)-3,5-дигидроксициклогекса-3,5-диенон (36) и {3,5-бисбензил-2,4,6-тригидроксифенил}(2-метилпропил)кетон (34) соответственно в количестве 54,9мг (выход 2,8%), 507мг (выход 21,1%) и 150мг (выход 7,7%) в виде желтых кристаллических порошков.

2,2-Трисбензил-6-(3-метил-1-оксобутил)-3,5-дигидроксициклогекса-3,5-диенон (35)

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 0.93 (6H, d, J=6.6), 2.23 (1H, m), 2.91 (2H, d, J=6.6), 3.99 (4H, s), 4.98, 5.53, 5.98 (total 1H, s, brs, s), 6.90-7.47 (10H, m), 9.86, 10.4, 18.82 (total 2H, brs, brs, s)

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 390 (M⁺), 330 (base), 177, 91

2,2,4-Трисбензил-6-(3-метил-1-оксобутил)-3,5-дигидроксициклогекса-3,5-диенон (36)

¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ (TMS): 0.78-1.04 (6H, m), 2.2 (1H, m), 2.73-3.58 (8H, m), 5.6, 6.2 (total 1H, each brs), 6.85-7.25 (15H, m), 18.68, 18.87 (total 1H, each s).

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 480 (M⁺), 389, 305, 91 (base)

3,5-Бисбензил-2,4,6-тригидроксифенил(2-метилпропил)кетон (34)

¹H-NMR (90MHz, CDCl₃) δ (TMS): 0.79-1.01 (6H, m), 1.5-2.4 (1H, m), 2.59-2.93 (4H, m), 3.43-3.27 (4H, m), 6.93-7.25 (10H, m), 18.2-18.93 (1H, m).

LR-MS (EI, 70V, 30 μA) 390 (M⁺), 299 (base), 91.

Пример 19

Синтез {3,5-бис(3-метилбутил)-2,4,6-тригидроксифенил}(2-метилпропил)кетона (37)

1,50г (4,34ммоль) {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}-(2-метилпропил)кетона (15) растворяют в 22,0мл этанола. Раствор перемешивают с 924мг (0,217ммоль, 5% эквивалент) 5% палладия на угле, используемого в качестве катализатора (содержание воды до 50%), в атмосфере водорода при нормальном давлении и комнатной температуре в течение двух часов. Полученный раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла. Это масло хроматографируют на силикагеле (используя 100г Wako Gel C-200, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 10:1) с получением 1,32г (выход 86,6%) продукта (37) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (TMS): 0.97 (18H, d, J=6.9), 1.37 (4H, m), 1.64 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.54 (4H, m), 2.96 (2H, d, J=6.8), 4.58 (1H, s), 5.31 (1H, s), 9.69 (1H, brs)

¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ (TMS): 20.7, 22.5, 22.9, 25.2, 28.3, 38.2, 53.1, 105.1, 106.2, 157.5, 158.2, 206.1

LR-MS (EI, 70V, 300 μA) 350 (M⁺), 293 (base), 279, 275

Ссылочный пример 7

Синтез (фенилметил)(2,4,6-тригидроксифенил)-кетона (38)

К растворяющей смеси 45мл нитробензола и 45мл сероуглерода добавляют 12,61г (100,0ммоль) фторглюцинола и перемешивают, охлаждая смесь холодной водой. Продолжая перемешивать смесь, через хлоркальциевую трубку по частям добавляют 40,0г (300ммоль, 3,00 эквивалента) хлорида алюминия. К полученной смеси по каплям медленно добавляют 15,46г (100,0ммоль, 1,00 эквивалент) фенилацетилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов. Когда прекращается выделение кислого газа, перемешиваемый раствор выливают в разбавленную хлористоводородную кислоту (полученную из 100мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 400мл холодной воды) и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли и удаляют эфир при пониженном давлении. Остаток смешивают с водой, затем отгоняют воду при пониженном давлении и перегонкой с водяным паром удаляют нитробензол. Остаток снова экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой удаляют растворитель, что дает 26,02г красного вязкого маслянистого вещества. Маслянистое вещество смешивают с небольшим количеством метилхлорида и оставляют выстаиваться, после чего кристаллизуют в холодильнике с получением 19,62г (фенилметил)(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (38) в виде светло-желтого кристаллического порошка.

(38) ¹H-NMR (CDCl₃): 4.42 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.19-7.34 (5H, m)

Пример 20

Синтез {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(фенилметил)кетона (39), 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)-циклогекса-3,5-диенона (40), 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2-бис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (41) и {3-(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(фенилметил)кетона (42)

К охлаждаемому льдом раствору 324мг (6,00ммоль, 2,00 эквивалента) метоксида натрия в сухом метаноле (6,0мл) добавляют в атмосфере азота раствор 733мг (3,00ммоль) (фенилметил)(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (38) в сухом метаноле (3,0мл) и перемешивают смесь. К раствору медленно добавляют раствор 627мг (6,00ммоль, 2,00 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена в метаноле (4,0мл). Полученную смесь перемешивают в течение трех часов, перегонкой при пониженном давлении и комнатной температуре удаляют метанол и смешивают с простым эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой удаляют растворитель, что дает 1,027г сырого продукта. Полученный сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (46г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и простого эфира с соотношением от 19:1 до 1:1), что при последовательном разделении в порядке элюирования дает 13мг {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(фенилметил)кетона (39) в виде желтого вязкого маслянистого вещества, 98мг 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2,4-трис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (40) в виде желтого вязкого маслянистого вещества, 136мг 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2-бис(3-метил-2-бутенил)циклогекса-3,5-диенона (41) в виде желтого твердого вещества и 165 мг {3-(3-метил-2-Оутенил)-2,4,6-тригидрокси-фенил}(фенилметил)кетона (42) в виде желтых кристаллов.

(39) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.79 (6H, d, J=1.2), 1.84 (6H, s), 3.37 (2H, d, J=7.3), 4.41 (2H, s), 5.22 (1H, m), 7.29 (5H, m)

(40) ¹H-NMR (CDCl₃): (major isomer) 1.54 (6H, s), 1.56 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.53 (2H, d, J=7.8), 2.64 (2H, d, J=7.3), 3.17 (2H, d, J=7.3), 4.74 (2H, m), 5.12 (1H, m), 7.29 (5H, m);

(minor isomer) 1.54 (6H, s), 1.56 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.67 (2H, d, J=7.3), 3.21 (2H, d, J=7.3), 4.74 (2H, m), 5.12 (1H, m), 7.29 (5H, m)

(41) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.52 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.56 (6H, s), 2.73 (4H, m), 4.41 (2H, s), 4.80 (1H, m)

(42) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 3.26 (2H, d, J=7.0), 4.41 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.18-7.33 (5H, m)

Пример 21

Синтез {3, 5-бис (3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (фенилметил) кетона (43), 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2,4-трис(3,7-диметил-2,6-октадиенил) циклогекса-3,5-диенона (44), 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил) циклогекса-3,5-диенона (45) и {3-(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидроксифенил}(фенилметил)кетона (46)

В атмосфере азота к раствору 324мг (6,00ммоль, 2,00 эквивалента) метоксида натрия в сухом метаноле (6,0мл) добавляют, перемешивая при комнатной температуре, раствор 733мг (3,00ммоль) (фенилметил)(2,4,6-тригидроксифенил)кетона (38) в сухом метаноле (3,0мл). Затем медленно добавляют раствор 1,036г (6,00ммоль, 2,00 эквивалента) 1-хлор-3,7-диметил-2,6-октадиена в метаноле (5,0мл), перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов, а затем при температуре 60°C в течение одного часа. Из полученной смеси перегонкой при пониженном давлении и комнатной температуре удаляют метанол, после чего ее смешивают с простым эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель, что дает 1,567г сырого продукта. Полученный сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (50 г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и простого эфира с соотношением от 19:1 до 6:1), что при последовательном разделении в порядке элюирования дает 132мг {3,5-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (фенилметил)кетона (43) в виде оранжевого вязкого маслянистого вещества, 166мг 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2,4-трис(3,7-димер-тил-2,6-октадиенил) циклогекса-3,5-диенона (44) в виде желтого вязкого маслянистого вещества, 203мг 3,5-дигидрокси-6-(фенилацетил)-2,2-бис(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-циклогекса-3,5-диенона (45) в виде оранжевого вязкого маслянистого вещества и 222мг {3-(3,7-диметил-2,6-октадиенил)-2,4,6-тригидроксифенил} (фенилметил)кетона (46) в виде желтых кристаллов.

(43) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.59 (6H, s), 1.69 (12H, s), 1.97 (8H, m), 4.23 (2H, s), 5.05 (4H, m), 7.29 (5H, m)

(44) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.54 (15H, s), 1.60 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.75-2.20 (4H, m), 3.20 (2H, d), 4.39 (2H, s), 4.79 (2H, m), 4.98 (2H, m), 5.04 (1H, m), 5.24 (1H, m), 7.29 (5H, m)

(45) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.55 (9H, s), 1.65 (3H, s), 1.88 (8H, m), 2.63 (4H, m), 4.40 (2H, s), 4.85 (2H, m), 4.94 (2H, m), 7.28 (5H, m)

(46) ¹H-NMR (CDCl₃): 1.57 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.77 (3H, s), 2.00 (4H, m), 3.29 (2H, d, J=6.8), 4.41 (2H, s), 5.09 (1H, m), 5.24 (1H, m), 7.25 (5H, m).

Ссылочный пример 8

Синтез (2,4-дигидрокси-6-метилфенил) (2-метилпропил)кетона (47)

Смесь 14,20г (100,0ммоль) моногидрида орсины с 160мл бензола нагревают и отгоняют из нее бензол.

Эту стадию выполняют дважды, производя дегидратацию. Продукт дегидратации растворяют в 45мл нитробензола и 45мл сероуглерода и через хлоркальцевую трубку по частям добавляют 26,7г (200ммоль, 2,00 эквивалента) хлорида алюминия, при этом смесь охлаждают холодной водой и перемешивают. Затем по каплям медленно добавляют 12,1г (100ммоль, 1,00 эквивалент) изовалерилхлорида и перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. Когда прекращается выделение кислого газа, реакционную смесь выливают в разбавленную хлористоводородную кислоту (полученную из 100мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 400мл холодной воды), перемешивают и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли и при пониженном давлении удаляют эфир. К остатку по частям добавляют воду, затем отгоняют воду при пониженном давлении и перегонкой с водяным паром удаляют нитробензол. Остаток экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель, что дает 18,53г сырого продукта в виде коричневого вязкого маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (220г Wako Gel C-200, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 9:1) с получением 5,681г (2,4-дигидрокси-6-метилфенил) (2-метилпропил) кетона (47).

(47) ¹H-NMR (CDCl₃): 0.97 (6H, d, J=6.5), 2.25 (3H, s), 2.27 (1H, m), 2.78 (2H, d, J=6.6), 6.23 (1H, s), 6.26 (1H, s)

Пример 22

Синтез {2-гидрокси-6-метил-4-(3-метил-2-бутенил-окси)фенил}(2-метилпропил)кетона (48), {2,4-дигидрокси-6-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}-(2-метилпропил)кетона (49) и {4,6-дигидрокси-2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(3-метилпропил)кетона (50)

Из 300мг (7,50ммоль, 1,50 эквивалента) дисперсии 60% гидрида натрия в масле удаляют парафин, для чего ее промывают петролейным эфиром в атмосфере азота, и смешивают с 7,5мл сухого метанола. Добавляют раствор 1,04г (5,00ммоль) (2,4-дигидрокси-6-метилфенил) (2-метилпропил)кетона (47) в метаноле (5,0мл) и перемешивают, охлаждая смесь льдом. из а т е м по каплям медленно добавляют 784мг (7,50ммоль, 1,50 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена в метаноле (5,0мл) . Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух часов и смешивают с простым эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой удаляют растворитель, что дает 1,296г темно-красного маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество смешивают с небольшим количеством гексана, выдерживают в холодильнике и отделяют 277мг исходного вещества в виде бесцветных игольчатых кристаллов. 965мг фильтрата (в весовом отношении) хроматографируют на колонках из силикагеля (49г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и этилацетата с соотношением от 29:1 до 7:3), что при последовательном разделении в порядке элюирования дает 108мг {2-гидрокси-6-метил-4-(3-метил-2-бутенил-окси)фенил}(2-метилпропил)кетона (48) в виде желтого маслянистого вещества, 78мг {2,4-дигидрокси-6-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетона (49) в виде бесцветных мелких кристаллов и 260мг желтовато-коричневого маслянистого вещества, которое повторно очищают хроматографией на колонках (6,0г Wako Gel C-300, который элюируют смесью гексана и этилацетата, 19:1), с получением 162мг {4,6-дигидрокси-2-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(3-метилпропил)кетона (50) в виде желтого вязкого маслянистого вещества.

(48) ¹H-NMR (CDCl₃): 0.97 (6H, d, J=6.6), 1.74 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.22 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.78 (2H, d, J=6.8), 4.51 (2H, d, J=6.8), 5.46 (1H, m), 6.30 (1H, s)

(49) ¹H-NMR (CDCl₃): 0.96 (6H, d, J=6.4), 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.77 (2H, d, J=6.6), 3.40 (2H, d, J=6.7), 5.27 (1H, m), 6.20 (1H, s)

(50) ¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (6H, d, J=6.6), 1.73 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.74 (2H, d, J=6.6), 3.31 (2H, d, J=6.6), 5.07 (1H, m), 6.26 (1H, s)

Пример 23

Синтез {3,5-бис(3-метил-2-бутенил)-2-гидрокси-6-метил-4-(3-метил-2-бутенилокси)фенил}(2-метилпропил)кетона (51) и {2,4-дигидрокси-6-метил-3-(3-метил-2-бутенил) фенил} (2-метилпропил) кетона (49)

К раствору 1,04г (5,00ммоль) (2,4-дигидрокси-6-метилфенил) (2-метилпропил) кетона (47) в сухом 1,4-диоксане (10,0мл) в атмосфере азота при температуре 10°C добавляют, перемешивая, 710мг (5,00ммоль, 1,00 эквивалент) комплекса трехфтористого бора с простым эфиром в диоксане (5,0мл). Затем медленно добавляют 861мг (10,0ммоль, 2,00 эквивалента) 3-метил-2-бутенола в диоксане (5,0мл), позволяя смеси нагреться до комнатной температуры, и перемешивают в течение пяти часов. К реакционной смеси добавляют простой эфир. Эфирный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель с получением сырого продукта в виде оранжевого маслянистого вещества. Хроматографическое разделение на колонках из силикагеля (65г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и этилацетата с соотношением от 19:1 до 7:3) дает в порядке элюирования 246мг {3,5-бис-(3-метил-2-бутенил)-2-гидрокси-6-метил-4-(3-метил-2-бутенилокси)фенил}-(2-метилпропил)кетона (51) в виде светло-желтого вязкого масла и 95мг {2,4-дигидрокси-6-метил-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетона (49) в виде светло-желтых мелких игл.

(51) ¹H-NMR (CDCl₃): 0.92 (6H, d, J=6.4), 1.74 (18H, m), 2.18 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.73 (2H, d, J=7.2), 3.31 (2H, d, J=8.4), 3.41 (2H, d, J=8.6), 3.94 (2H, d, J=6.8), 5.06 (2H, m), 5.37 (2H, m).

Ссылочный пример 9

Синтез (2,4-дигидроксифенил) (2-метилпропил) кетона (52)

К 45мл нитробензола добавляют 5,506г (50,00ммоль) резорцина и перемешивают, охлаждая смесь холодной водой. Через хлоркальцевую трубку по частям добавляют 13,3г (100ммоль, 2,00 эквивалента) хлорида алюминия и перемешивают смесь. Затем по каплям медленно добавляют 6,03г (50,0ммоль, 1,00 эквивалент) изовалерилхлорида, перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа и, продолжая перемешивать, нагревают при температуре 90°C в течение шести часов. Когда прекращается выделение газа, полученную смесь выливают, перемешивая, в разбавленную хлористоводородную кислоту (полученную из 40мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 160мл холодной воды) и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором соли и перегоняют при пониженном давлении. К остатку по частям добавляют воду, полученную смесь перегоняют при пониженном давлении и отгоняют нитробензол методом перегонки с водяным паром. Остаток еще раз экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и перегонкой удаляют растворитель, что дает 8,952г красного вязкого маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество очищают хроматографией на колонках из силикагеля (20г Wako Gel C-200, который элюируют смесями гексана и простого эфира с соотношением 8:2 и 7:3) с получением 4,37г (2,4-дигидроксифенил) (2-метилпропил)кетона (52) в виде светло-желтых кристаллов.

Пример 24

Синтез {2-гидрокси-4-(3-метил-2-бутенилокси) фенил} 2-метилпропил)-кетона (53) и {2,4-дигидрокси-3-(3-метил-2-бутенил) фенил} (2-метилпропил) кетона (54)

В атмосфере азота 486мг (2,50ммоль) (2,4-дигидроксифенил)(2-метилпропил)кетона (52) и 784мг (7,50ммоль, 3,00 эквивалента) 1-хлор-3-метил-2-бутена растворяют в 7,0мл сухого метанола. К раствору, перемешиваемому при комнатной температуре, по каплям медленно добавляют раствор 405мг (7,50ммоль, 3,00 эквивалента) метоксида натрия в метаноле (7,5мл). Полученную смесь перемешивают в течение трех часов при комнатной температуре и в течение одного часа при температуре 50°C, отгоняют метанол при

комнатной температуре и пониженном давлении и смешивают с простым эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель с получением 661мг красного маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (20г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и простого эфира с соотношением от 50:1 до 4:1), что при последовательном разделении в порядке элюирования дает 139мг {2-гидрокси-4-(3-метил-2-бутенилокси)фенил}(2-метилпропил)кетона (53) в виде бесцветного маслянистого вещества и 41мг {2,4-дигидрокси-3-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетона (54) в виде бесцветных кристаллов.

(53) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.00 (6H, d, $J=6.4$), 1.75 (3H, s), 1.79 (3H, s), 2.26 (1H, m), 2.75 (2H, d, $J=6.6$), 4.53 (2H, d, $J=6.8$), 5.46 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=2.4$), 6.43 (1H, dd, $J=9.6, 2.4$), 7.64 (1H, d, $J=9.6$)

(54) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.00 (6H, d, $J=6.4$), 1.76 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.26 (1H, m), 2.75 (2H, d, $J=7.0$), 3.44 (2H, d, $J=7.0$), 5.27 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J=8.8$), 7.55 (1H, d, $J=8.8$)

Пример 25

Синтез {2,4-дигидрокси-5-(3-метил-2-бутенил) фенил} (2-метилпропил)кетона (55)

К раствору 486мг (2,50ммоль) (2,4-дигидроксифенил)(2-метилпропил)кетона (52) в сухом 1,4-диоксане (5,0мл) в атмосфере азота при температуре 10°C добавляют 355мг (2,50ммоль, 1,00 эквивалент) комплекса трехфтористого бора в простом эфире. Затем по каплям медленно добавляют раствор 431мг (5,00ммоль, 2,00 эквивалента) 3-метил-2-бутенола в диоксане (2,0мл) и перемешивают в течение 22 часов при комнатной температуре и в течение трех часов при температуре 50°C . Реакционную смесь смешивают с простым эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли и сушат над сульфатом натрия.

Из реакционной смеси отгоняют растворитель с получением 864мг бесцветного маслянистого вещества. Сырой продукт хроматографируют на колонках из силикагеля (25г Wako Gel C-300, который элюируют смесями гексана и простого эфира с соотношением от 19:1 до 4:1), что дает 136мг (2,4-дигидрокси-5-(3-метил-2-бутенил)фенил}(2-метилпропил)кетона(55).

(55) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.01 (6H, d, $J=6.6$), 1.79 (6H, s), 2.26 (1H, m), 2.75 (2H, d, $J=6.6$), 3.30 (2H, d, $J=8.3$), 5.30 (1H, m), 6.36 (1H, s), 7.45 (1H, s)

Пример 26

(1) Приготовление клеток

Мышей линии ICR в возрасте 11-12 дней (закупленных у фирмы Charles River Japan) безболезненно умерщвляли, анестезируя эфиром, и сразу же погружали в 70% этанол для дезинфекции. При помощи офтальмологических ножниц и пинцета, предварительно стерилизованных этанолом, у умерщвленных мышей удаляли бедренную и большеберцовую кости и измельчали в α -MEM (минимально поддерживающей) культуральной среде (фирмы Flow Laboratories Corp.), содержащей 5% сыворотки плода коровы (FBS) (фирмы Irvine Scientific Corp.), 100ед/мл пенициллина и 100мкг/мл стрептомицина. Образовавшийся супернатант удаляли пипеткой; очищали культуральным бульоном и суспендировали в α -MEM культуральной жидкости, содержащей 5% FBS, с получением костных клеток, содержащих остеокласт. После трехминутного отстаивания костных клеток был получен супернатант, состоящий из жидкости, флотирующей костные клетки. Указанный супернатант удаляли и пропускали через сито (клеточный фильтр, 70мкм, фирмы Falcon Corp.). Концентрацию клеток в фильтрате доводили до 1×10^7 /мл и использовали для выполнения теста на точечное разрушение костной ткани.

(2) Тест на точечное разрушение костной ткани

При помощи прецизионного медленнодействующего режущего устройства (фирмы Buehler Corp.) делали срезы слоновой кости толщиной 150мкм. В полученных срезах одно-дырочным пуансоном пробивали цилиндрические отверстия диаметром 6мм. Срезы слоновой кости погружали в 70% этанол, подвергали ультразвуковой очистке два раза по пять минут, трижды промывали стерилизованным физиологическим раствором с фосфатным буфером и дважды культуральной средой. Срезы слоновой кости помещали на 96-луночный культуральный планшет (фирмы Falcon Corp.). В каждое отверстие перфорированного среза слоновой кости вводили культуральный бульон (содержащий указанное соединение по настоящему изобретению в количестве 2×10^{-5} моль, которое добавляли в постоянном объеме, равном 100мкл, так что конечная концентрация лекарственного средства равна 1×10^{-5} моль), и культуральный бульон, содержащий полученные костные клетки в концентрации 1×10^7 /мл, и культивировали в течение трех дней в 10% CO_2 -инкубаторе при температуре 37°C . Затем срезы слоновой кости помещали в 2н водный раствор гидроксида натрия и резиновой лопаточкой удаляли клетки со срезов. Срезы слоновой кости промывали водой и метанолом. Точечные разрушения, образовавшиеся в срезах слоновой кости/ окрашивали кумасси бриллиантовым голубым и считали под микроскопом. Хотя количество обнаруженных точечных разрушений отличалось в отдельных сериях испытуемых срезов в зависимости от соотношения разных типов клеток в суспензиях костных клеток и от групп используемых животных, в одной и той же испытуемой серии были получены достаточно однородные результаты. Величину ингибирования разрушения костной ткани высчитывали по 100% шкале, на которой 0% соответствует количеству точечных разрушений, обнаруженных в культуральном бульоне в присутствии rPTH (1×10^{-8} моль) и в отсутствие лекарственного средства, и 100% соответствует полному отсутствию точечных разрушений.

В соответствии с вышеописанным тестом было выполнено в общей сложности десять экспериментов, испытания 1-10. Результаты приведены в таблицах 2 и 3. Из полученных результатов видно, что для соединений по настоящему изобретению характерны высокие значения соотношения ингибирования и разрушения костной ткани (остеолизиса), и поэтому они способны эффективно подавлять вышеуказанное разрушение.

В столбцах таблиц 2 и 3, озаглавленных «№ добавляемого соединения», символ (-) означает контрольное испытание, выполняемое без добавления лекарственного средства, а цифровое значение является № вышеуказанного соединения.

Таблица 2

№ добавляемого соединения		Концентрация соединения (моль)	Кол-во точечных разрушений (среднее значение \pm стандартное отклонение)	Величина ингибирования (%)
Испытание 1	(-)	0	80,1 \pm 5,6	0
	13	10 ⁻⁵ моль	16,8 \pm 3,6	79,0
	14	10 ⁻⁵ моль	26,0 \pm 2,6	67,5
	15	10 ⁻⁵ моль	8,3 \pm 2,4	89,6
	16	10 ⁻⁵ моль	0	100,0
Испытание 2	(-)	0	201,8 \pm 10,9	0
	25	10 ⁻⁵ моль	0	100,0
	26	10 ⁻⁵ моль	29,3 \pm 4,8	85,5
	27	10 ⁻⁵ моль	38,8 \pm 6,6	80,8
	28	10 ⁻⁵ моль	61,3 \pm 5,5	69,6
	33	10 ⁻⁵ моль	9,8 \pm 1,8	95,1
Испытание 3	(-)	0	98,9 \pm 9,3	0
	29	10 ⁻⁵ моль	20,3 \pm 2,1	79,5
	30	10 ⁻⁵ моль	21,4 \pm 3,9	78,2
	32	10 ⁻⁵ моль	33,9 \pm 4,1	65,7
Испытание 4	(-)	0	162,6 \pm 17,8	0
	24	10 ⁻⁵ моль	39,3 \pm 13,9	75,8
	37	10 ⁻⁵ моль	14,4 \pm 4,9	91,1
Испытание 5	(-)	0	187,7 \pm 21,0	0
	6	10 ⁻⁵ моль	63,4 \pm 12,4	61,4
	19	10 ⁻⁵ моль	55,3 \pm 6,1	70,5
	20	10 ⁻⁵ моль	3,0 \pm 1,3	98,4
	21	10 ⁻⁵ моль	3,5 \pm 1,4	98,1
	22	10 ⁻⁵ моль	3,5 \pm 1,1	98,1

Таблица 3

№ добавляемого соединения		Концентрация соединения (моль)	Кол-во точечных разрушений (среднее значение \pm стандартное отклонение)	Величина ингибирования (%)
Испытание 6	(-)	0	201,8 \pm 20,2	0
	34	10 ⁻⁵ моль	8,2 \pm 1,9	95,9
	36	10 ⁻⁵ моль	3,8 \pm 0,9	98,1
	47	10 ⁻⁵ моль	179,8 \pm 23,8	10,9
	48	10 ⁻⁵ моль	85,2 \pm 7,5	57,8
	49	10 ⁻⁵ моль	44,3 \pm 5,4	78,0
	50	10 ⁻⁵ моль	40,1 \pm 7,0	80,1
	51	10 ⁻⁵ моль	102,7 \pm 6,2	42,8
Испытание 7	(-)	0	179,6 \pm 34,4	0
у	39	10 ⁻⁵ моль	49,2 \pm 9,4	72,6
Испытание 8	(-)	0	125,3 \pm 12,2	0
	38	10 ⁻⁵ моль	55,8 \pm 7,7	57,9
	40	10 ⁻⁵ моль	4,9 \pm 3,8	96,1
	41	10 ⁻⁵ моль	3,2 \pm 0,7	97,4
	42	10 ⁻⁵ моль	31,7 \pm 3,6	74,7
Испытание 9	(-)	0	224,8 \pm 20,0	0
	43	10 ⁻⁵ моль	11,3 \pm 2,5	95,0
	44	10 ⁻⁵ моль	7,7 \pm 2,0	96,6
	45	10 ⁻⁵ моль	8,2 \pm 1,8	96,4
	46	10 ⁻⁵ моль	125,3 \pm 12,6	44,3
Испытание 10	(-)	0	171,2 \pm 16,6	0
	52	10 ⁻⁵ моль	94,3 \pm 13,8	44,9
	53	10 ⁻⁵ моль	55,1 \pm 11,1	67,8
	54	10 ⁻⁵ моль	66,5 \pm 9,7	61,2
	55	10 ⁻⁵ моль	15,8 \pm 3,3	90,8