

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

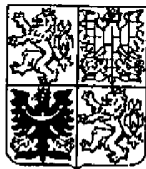
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3554-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/154710**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/JP97/01625**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/43235**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C	49/713
C 07 C	49/743
C 07 C	49/825
C 07 C	49/835
C 07 C	49/84
A 61 K	31/12

(71) Přihlášovatel:

HOECHST MARION ROUSSEL LTD.,
Kawagoe-shi, JP;

(72) Původce:

Sakai Kunikazu, Kawagoe-shi, JP;
Sato Yusuke, Kawagoe-shi, JP;
Doi Kazuyuki, Kawagoe-shi, JP;
Kitamura Kazuyuki, Kawagoe-shi, JP;

(74) Zástupce:

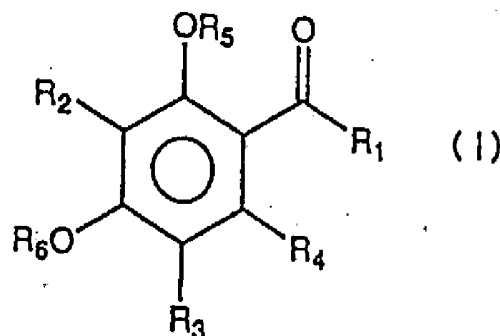
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty polyhydroxyfenolu a léčiva
pro prevenci a terapii chorob kostí
a chrupavek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Deriváty polyhydroxyfenolu o obecném vzorci
/I/ a chinonové analogické deriváty /kde R₁
je alkyl skupina, volitelně substituovaná ben-
zyl nebo aryl skupinou; R₂ je vodík, alkyl sku-
pina, alkenyl skupina nebo volitelně substi-
tuovaná benzyl skupina; R₃ je vodík, alkyl
skupina, alkenyl skupina, volitelně substitu-
ovaná benzyl, hydroxyl, alkoxy, alkenoxy sku-
pona nebo volitelně substituovaná benzyloxy
skupina; R₄ je vodík, alkyl, alkenyl skupina,
volitelně substituovaná benzyl nebo hydroxyl
skupina a R₅ a R₆ jsou každý nezávisle vodík,
alkyl, alkenyl skupina nebo volitelně substi-
tuovaná benzyl skupina/. Deriváty poly-
hydroxyfenolu a chinonové analogické derivá-
ty vykazují velkou inhibiční aktivitu proti re-
sorpci kostí a lze je použít jako preventivní a
léčebné prostředky pro onemocnění kostí a
chrupavek.



01-2474-98-Ho

Deriváty polyhydroxyfenolu a prostředky k prevenci a terapii onemocnění chrupavek a kostí s jejich obsahem

Oblast vynálezu

Vynález se týká derivátů polyhydroxyfenolu, jejich solí a kompozic léčiv s jejich obsahem, které byly vyvinuty jako léčebné prostředky pro prevenci a terapii osteolytických onemocnění jako je např. maligní hyperkalcemie, Pagetova nemoc, osteoporóza a onemocnění provázející degeneraci a nekrozu chrupavek jako je např. osteoartritida kolen, ramen, kyčelních kloubů, nekroza hlavy stehenní kosti a reumatoidní artritida.

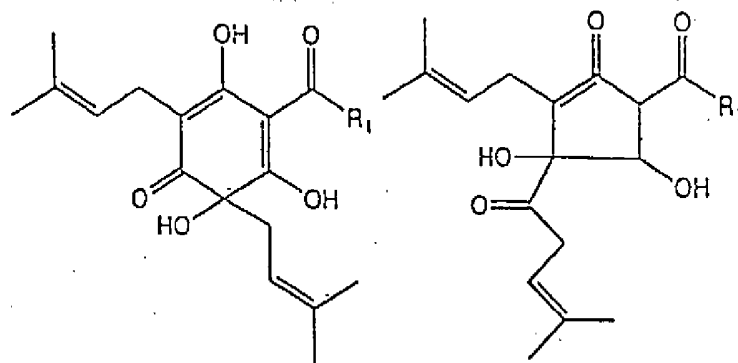
Dosavadní stav techniky

Japonsko se stává zemí, ve které žije tolik stárnoucích občanů, jak tomu nikdy v minulosti nebylo; tito starší občané bývají často postižováni osteolytickými onemocněními jako je osteoporóza, které však mají spíše sociální původ. Termín „osteolytické onemocnění“ označuje onemocnění kostí způsobené abnormálním zhoršením osteolýzy jako je např. maligní hyperkalcemie způsobená myelomy nebo lymfomy, Pagetova nemoc způsobená lokální osteolýzou a osteoporóza, jejíž příčinou je řada faktorů jako stárnutí a menopauza. Vzrůst počtu starších osob, které jsou upoutány na lůžko v důsledku zlomenin kostí, jejichž původem jsou vlastně osteolytické choroby, vede k vysokým nákladům na léčbu těchto pacientů. V současné době se podávají v rámci léčby těchto onemocnění pacientům přípravky vitamínu D, přípravky kalcitoninu a ipriflavonu. Tato léčiva však neumožňují radikální léčení, ale slouží spíše jako symptomatické prostředky. Osteoartritida, nekroza hlavy stehenní kosti a reumatoidní artritida tvoří skupinu onemocnění, které se objevují tehdy, když chrupavky kloubů a chrupavčité kosti vykazují v důsledku degenerace a nekrosy změny, jejichž příčinou jsou různé faktory.

jako je např. mechanické namáhání, stárnutí a záněty ; tato onemocnění pak vedou u kostí a chrupavek k defektům. Klouby deformované v důsledku defektů chrupavek způsobují bolesti a negativně ovlivňují kvalitu každodenního života postižených osob. Ačkoli onemocnění této kategorie jsou léčena kyselinou hyaluronovou, protizánětlivými léčivy a analgetiky, není dosud k dispozici léčebný prostředek, který by efektivně zabraňoval defektům chrupavek nebo je léčil.

Předmětem vynálezu je tedy vývoj nových a efektivnějších léčebných prostředků umožňujících lepší prevenci a další zdokonalení terapie těchto onemocnění.

Vynálezci objevili, že látka, která vykazuje abnormálně silnou aktivitu při potlačování osteolýzy, je obsažena ve chmelu a aktivním principem této látky je alfa kyselina a iso alfa kyselina o obecném vzorci XIII (viz JP-A-07-330594).



(XIII)

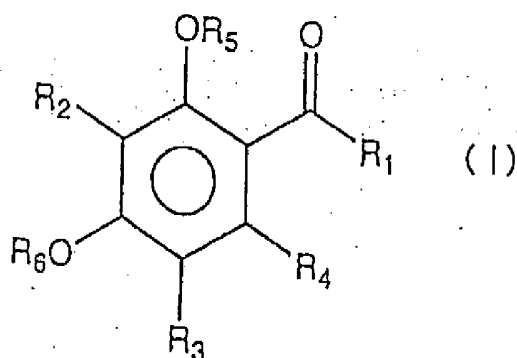
(kde R_1 představuje skupinu 2-methylpropyl, skupinu 2-propyl nebo skupinu 2-butyl).

Je třeba poznamenat, že sloučenina o obecném vzorci XIII aktivně potlačující osteolyzu, jak výše uvedeno, je přírodní produkt; mohou se tedy při jejím získávání z přírodních surovin vyskytnout problémy související se

sklizní chmele v důsledku povětrnostních podmínek a může také dojít k potížím při obstarávání chmelu během roku. Vynálezci tudíž předpokládali, že sloučeniny blízké této látce budou pravděpodobně rovněž vykazovat aktivní látky jako látka výše zmíněná a budou v důsledku toho schopny potlačovat osteolýzu. Z tohoto důvodu vynálezci syntetizovali řadu sloučenin a testovali jejich aktivitu. Jako výsledek těchto výzkumných prací byla objevena silná aktivita derivátů polyhydroxyfenolu představovaných obecnými vzorci I – XII, jak se v dalším textu uvádí. Na základě tohoto objevu pak došlo k řešení, které je předmětem vynálezu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučeniny o obecném vzorci I



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu ;

R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou akenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu;

R_3 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu,

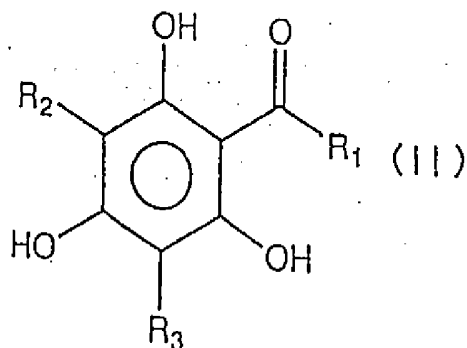
hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkoxy skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyloxy skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyloxy skupinu;

R_4 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo hydroxyl skupinu; a

R_5 a R_6 představují nezávisle na sobě atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu;

za předpokladu, že případ, kde R_2 a R_3 jsou atomy vodíku nebo 3-methyl-2-butenyl skupina, kde R_4 je hydroxyl skupina, R_5 a R_6 jsou atomy vodíku a R_1 je 2-propyl skupina nebo 2-butyl skupina a případ, kde R_2 a R_3 jsou atomy vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupina nebo 3-methyl-n-butyl skupina, kde R_4 je hydroxyl skupina, R_5 a R_6 jsou atomy vodíku a R_1 je 2-methylpropyl skupina jsou vyloučeny) nebo derivát acylfluoroglucinolu, který je soli takové látky.

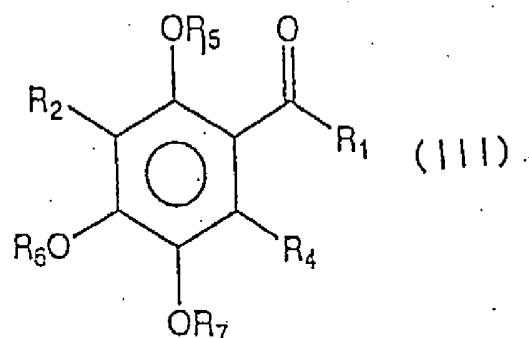
Přesněji se vynález týká sloučeniny o obecném vzorci II



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo 2,6 dimethylheptyl skupinu; a R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupinu a 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kde R_1 je 2-

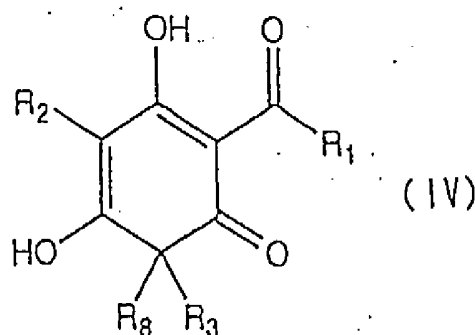
methypropyl skupina a R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo 3-methyl-2-butenyl skupina je vyloučen)

nebo derivát acylfluoroglucinolu, který je solí takové látky a sloučenina o obecném vzorci III



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 a R_4 nezávisle na sobě představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu nebo alkenyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_5 , R_6 a R_7 nezávisle na sobě představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu nebo alkenyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo derivát acylhydroxyhydrochinonu, který je solí takové látky.

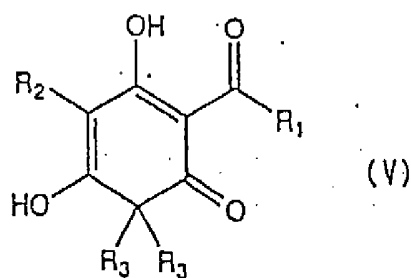
Vynález se dále týká sloučeniny o obecném vzorci IV



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu

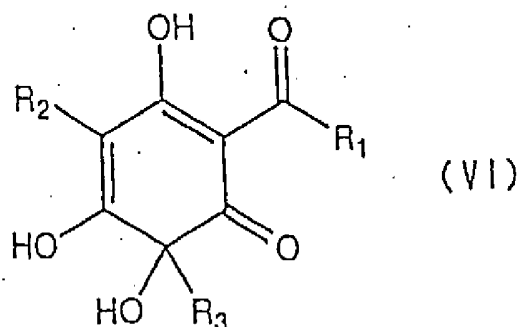
nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; R_3 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_8 představuje hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kdy R_2 a R_3 a jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina, kde R_1 je methyl skupina a R_8 je hydroxyl skupina a případ, kde nejméně dva ze tří členů třídy sestávající z R_2 , R_3 a R_8 jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina a zbylý člen je atom vodíku nebo hydroxyl skupina, kde R_1 je 2-propyl skupina nebo 2-methylpropyl skupina jsou vyloučeny) nebo derivát acyldihydroxycyklohexadienonu, který se solí takové látky.

Přesněji se vynález týká sloučeniny o obecném vzorci V



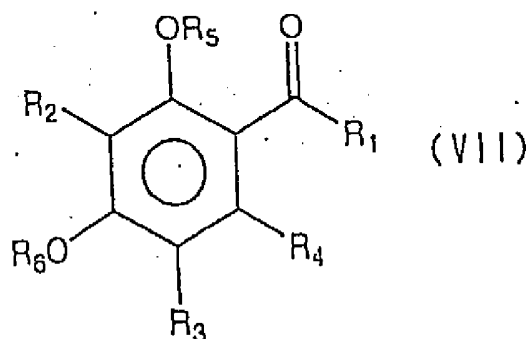
(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo 2,6-dimethylheptyl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_3 představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl

skupinu; za předpokladu, že případ, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina nebo 2-propyl skupina, R_2 je atom vodíku nebo 3-methyl-2-butenyl skupina a R_3 je 3-methyl-2-butenyl skupina je vyloučen) nebo derivát acyldihydroxycyklohexadienon, který je solí takové látky a sloučenina o obecném vzorci VI



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; a R_2 a R_3 každý představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina a R_2 a R_3 jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina je vyloučen) nebo derivát acyltrihydroxycyklohexadienonu, který je solí takové látky.

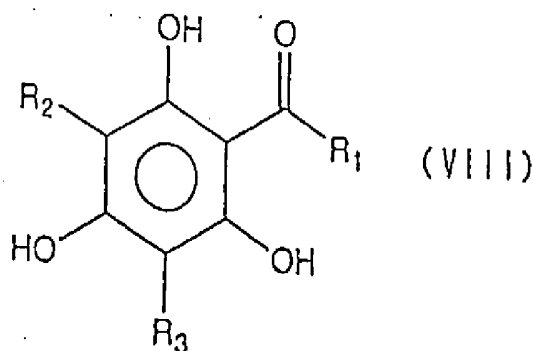
Dále se vynález týká kompozice léčiva sestávající ze sloučeniny o obecném vzorci VII



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2

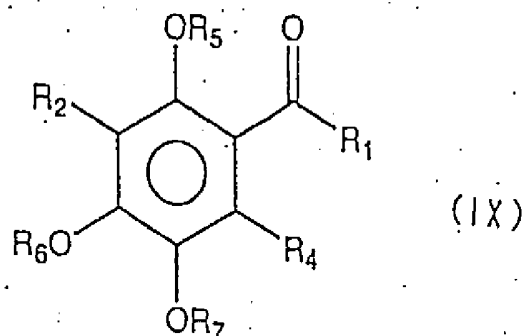
představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; R_3 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu, hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkoxy skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyloxy skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyloxy skupinu; R_4 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou benzyl skupinu nebo hydroxyl skupinu; a R_5 a R_6 každý nezávisle představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo jednu či více farmaceuticky přijatelných solí takové látky s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se rovněž týká kompozice léčiva s obsahem derivátu acylfluoroglucinelu, který je sloučeninou představovanou obecným vzorcem VIII



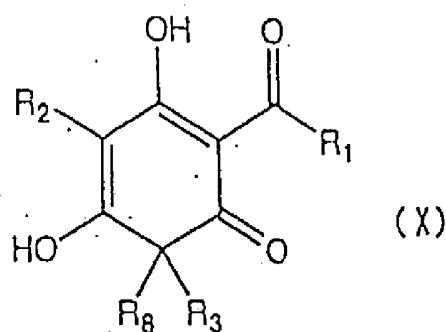
(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo 2,6-dimethylheptyl skupinu ; a R_2 a R_3 každý nezávisle představují atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl

skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo farmaceuticky přijatelná sůl takové látky a derivát acylhydroxyhydrochinonu, což je sloučenina o obecném vzorci IX



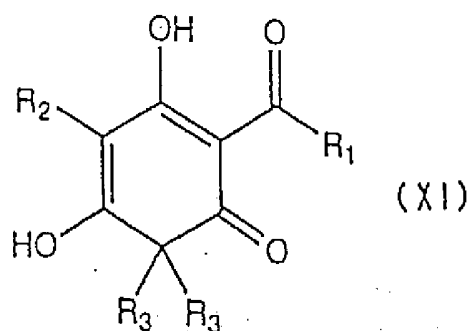
(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 a R_4 každý nezávisle představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu nebo alkenyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu ; a R_5 , R_6 a R_7 každý nezávisle představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu nebo alkenyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo jedna či více farmaceuticky přijatelných solí takové látky s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Dále se vynález týká kompozice léčiva obsahem derivátu acyldihydroxycyklohexadienonu , což je sloučenina o obecném vzorci X



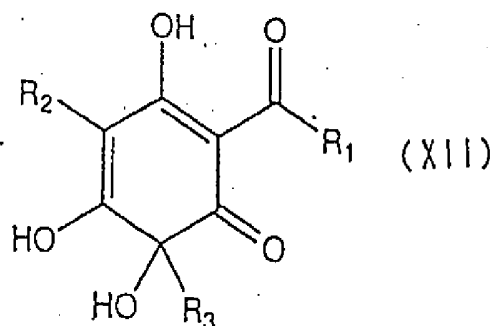
(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; R_3 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_4 představuje hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo jedna či více farmaceuticky přijatelných solí takové látky s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Dále se vynález týká kompozice léčiva s obsahem derivátu acyldihydroxycyklohexadienonu, což je sloučenina o obecném vzorci XI



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo 2,6-dimethylheptyl skupinu ; R_2 představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_3 představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo

farmaceuticky přijatelná sůl takové látky a derivát acyltrihydroxycyklohexadienonu, což je sloučenina o obecném vzorci XII



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; a R_2 a R_3 každý představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo jedna či více farmaceuticky přijatelných solí takové látky s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Dále se vynález týká metody prevence a terapie onemocnění postihujících kosti a chrupavky, která sestává v podávání jedné nebo více látek zvolených ze skupiny sloučenin o obecných vzorcích I, IV, VII a X pacientovi a to v množství účinném pro prevenci nebo léčbu onemocnění postihujících kosti a chrupavky. Rovněž se vynález týká užití jedné nebo více látek zvolených ze skupiny sestávající ze sloučenin o obecných vzorcích I, IV, VII a X pro výrobu kompozice léčiva pro prevenci nebo léčbu onemocnění postihujících kosti a chrupavky.

Kompozice léčiva podle vynálezu vykazuje aktivitu inhibující osteolýzu a je tedy preventivním a léčebným prostředkem pro onemocnění postihujících kosti a chrupavky.

Provedení vynálezu

Alkyl skupina ve sloučenině podle vynálezu je rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku, s výhodou o 1 – 10

atomech uhlíku. Methyl skupina, n-propyl skupina, isopropyl skupina n-butyl skupina, sek-butyl skupina, isobutyl skupina, proměnlivé pentyl skupiny, proměnlivé hexyl skupiny a proměnlivé heptyl skupiny mohou být uvedeny jako konkrétní příklady alkyl skupiny. Jako alkyl skupiny vyznačené substituentem jsou R_1 , 2-propyl skupina, 2-methylpropyl skupina, 2,6-dimethylheptyl skupina a 2,6,10-trimethylundekanyl skupina výhodnými příklady.

Alkenyl skupina ve sloučenině je rozvětvená nebo nerozvětvená alkenyl skupina o 2 – 15 atomech uhlíku, s výhodou 2 – 10 atomů uhlíku s jednou nebo více nenasycených vazeb uhlík - uhlík. Vinyl skupinu, allyl skupinu, butenyl skupinu, pentenyl skupinu a oktadienyl skupinu lze uvést jako konkrétní příklady alkenyl skupiny. S výhodou lze uvést jako další příklady 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu a 3,7,11-trimethyl-2,6,10-dodekatrienyl skupinu.

Jako konkrétní příklady aryl skupiny ve sloučenině lze uvést heterocyklické aromatické substituenty jako pyridin kruh, pyrimidin kruh, pyrrol kruh, imidazol kruh a thiofen kruh mimo skupiny o šestičlenném aromatickém kruhu. S výhodou lze uvést fenyl skupinu, naftyl skupinu atd. Zejména je nutno zdůraznit fenyl skupinu.

Aryl skupina a benzyl skupina mohou být substituovány proměnlivým substituentem tak dlouho, pokud substituce nesníží fyziologickou aktivitu sloučeniny podle vynálezu. Jako konkrétní příklady substituentu je možno uvést atomy halogenu jako chlor, fluor a brom, hydroxyl skupinu, alkoxy skupiny o 1 – 15 atomech uhlíku, alkenyloxy skupiny o 2 – 15 atomech uhlíku, acyl skupiny jako acetyl skupina a propionyl skupina.

Jako výhodné konkrétní příklady sloučeniny o obecném vzorci I podle vynálezu je možno uvést :

(2,4,6-trihydroxyfenyl) (2,6-dimethylheptyl)keton(sloučenina č. 6),

(3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(2,6-dimethylheptyl)keton
(sloučenina č. 23),

(3,5-bisbenzyl-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) keton(sloučenina
č. 34) ,

(3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(2-methyl-
propyl)keton(sloučenina č. 19),

(3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)keton
(sloučenina č. 26),

(3,6-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)
keton (sloučenina č. 25),

(6-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)
ketonmono (3-methyl-2-butenyl)éter (sloučenina č. 27),

(2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)ketonmono(3-methyl-2-butenyl)
éter (sloučenina č. 28),

(3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(fenylmethyl)keton
(sloučenina č. 39) ,

(3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(fenylmethyl)keton
(sloučenina č. 42) ,

(3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(fenylmethyl)
keton (sloučenina č. 43),

(3-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(fenylmethyl)
keton (sloučenina č. 46) ,

(2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl)(2-methylpropyl)
keton (sloučenina č. 48),

(2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl)(2-methylpropyl)
keton (sloučenina č. 49),

(4,6-dihydroxy-2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl)(3-methylpropyl)
keton (sloučenina č. 50),

(3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy) fenyl)(2-methylpropyl) keton (sloučenina č. 51),

(2-hydroxy-4-(3methyl-2-butenyloxy)fenyl)(2-methylpropyl)keton (sloučenina č. 53.),

(2,4-dihydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl)(2-methylpropyl)keton (sloučenina č. 54) a

(2,4-dihydroxy-5-(3-methyl-2-butenyl)fenyl)(2-methylpropyl) keton (sloučenina č. 55) .

Jako konkrétní příklady sloučeniny o obecném vzorci IV podle vynálezu lze uvést

2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)cyklohexa-3,5-dienon(sloučenina č. 21),

3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienon(sloučenina č. 20),

2,2-bisbenzyl-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-cyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 35),

3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-trisbenzylcyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 36),

2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl) cyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 24)

3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl)-2,2,4-tris(3methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5dienon (sloučenina č. 22),

2,4-bis(3-methyl-2-butenyl)-6-benzoyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 32),

2,4-dimethyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 31),

2,4-bisbenzyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 33,

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 40),

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 41),

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 44) a

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienon (sloučenina č. 45).

Sloučenina podle předmětného vynálezu může tvořit sůl s anorganickou zásadou jako je hydroxid alkalického kovu nebo může s organickou zásadou jako je organický amin vytvářet solvatační produkt s rozpouštědlem jako je voda.

Sloučeniny o obecném vzorci I, tedy sloučeniny s 2-propyl skupinou, 2-methylpropyl skupinou nebo 2-butyl skupinou pro R_1 a 3-methyl-2-butenyl skupinou pro každé z R_2 a R_3 jsou látky, o kterých je známo, že jsou obsaženy ve chmelu jako prekursor alfa kyseliny označené jako látka o obecném vzorci XIII, se vyznačují výše zmíněnou aktivitou k potlačení osteolýzy (R.Stevens, Chemical Reviews, 1967, 19).

Sloučeniny podle obecného vzorce I nebo IV, tedy sloučeniny s 2-propyl skupinou, 2-methylpropyl skupinou nebo 2-butyl skupinou pro R_1 a 3-methyl-2-butenyl skupinou nebo 3-methylbutyl skupinou pro každé R_2 a R_3 vykazaly při zkouškách antimikroorganickou aktivitu jako látky příbuzné sloučeninám obsaženým ve chmelu (S.Mizobuchi a Y.Sato, Agric.Biol.Chem.,49, 399(1985).

Skutečnost, že serie sloučenin představovaná kterýmkoli z obecných vzorců I – XII podle vynálezu vykazuje silnou aktivitu pro potlačení osteolýzy, nebyla dosud známa a byla poprvé odhalena vynálezci .

Vynález se rovněž týká kompozic léčiv, které obsahují sloučeniny představované jakýmkoli obecným vzorcem VII – XII výše uvedeným nebo jednou či více z farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin. Kompozice léčiv podle vynálezu mohou obsahovat rozličné farmaceuticky přijatelné nosiče.

Kompozice léčiv podle vynálezu vykazují aktivitu k potlačení osteolýzy a jsou tedy využitelné jako preventivní a léčebný prostředek onemocnění kostí a chrupavek.

Termín „onemocnění kostí a chrupavek“ užívaný v této přihlášce vynálezu představuje osteolytická onemocnění jako je např. maligní hyperkalcemie, Pagetova nemoc, osteoporóza a dále onemocnění související s degenerací a nekrozou chrupavek jako je např. osteoarthritis napadající kolena, ramena, kyčelní klouby, hlavy stehenní kosti a reumatoidní arthritis.

Deriváty polyhydroxyfenolu o obecných vzorcích I – VI podle popsaného vynálezu a kompozice léčiv o obecném vzorci VII – XII podle tohoto vynálezu lze vyrobit způsobem znázorněným v tabulce I v dalším textu uváděné.

Způsob přípravy znázorněný tabulkou I bude nyní popsán.

První stupeň

Tento stupeň sestává z provedení acylace polyhydroxybenzenu za podmínek Friedel-Craftsovy reakce. Polyhydroxybenzeny (a) a (b) jsou komerčně snadno dostupné a polyhydroxybenzen (c) lze vyrobit z kyseliny pikrové způsobem navrženým Oharou a kol. (Junichi Onodera a Heitaro Ohara, Journal of Chemical Society of Japan, 1973, 1808). Jako konkrétní příklady acylačního činidla (RCOX) použitého v tomto stupni se s výhodou používá acetylchlorid, acetylchlorid, acetylchlorid, butyrylchlorid, butyrylbromid,

Tabulka I

A-1	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{RCOX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}$ 1.stup. (d)
A-2	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{RCOX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}$ 1.stup. (e)
A-3	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{OH} \xrightarrow{\text{RCOX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}$ 1.stup. (f)
B-1	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R} \xrightarrow{\text{R}'\text{COX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}'$ 2.stup. (7), (1), (2-1), (3-1), (4-1), (5-1)
B-2	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R} \xrightarrow{\text{R}'\text{COX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}'$ 2.stup. (7), (1), (2-2), (3-2), (4-2), (5-2)
B-3	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R} \xrightarrow{\text{R}'\text{COX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}'$ 2.stup. (7), (1), (2-3), (3-3), (4-3), (5-3)
C	 $\text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R} \xrightarrow{\text{R}'\text{COX}} \text{HO-C}_6\text{H}_2\text{(OH)}_2\text{C(=O)R}'$ 3.stup. (7), (1), (2-4), (3-4), (4-4), (5-4)

butananhydrid, isobutyrylchlorid, isobutyrylbromid, anhydrid isomáselné kyseliny, 2-butyrylchlorid, 2-butyrylbromid, 2-butyricanhydrid, isovalerylchlorid, isovalerylbromid, anhydrid isovalerové kyseliny, 3,7-dimethyloktanoylchlorid, 3,7-dimethyloktanoylbromid, anhydrid 3,7-dimethyloktanové kyseliny, fenylacetylchlorid, fenylacetylbromid, fenylacetanhydrid, benzoylchlorid, benzoylbromid a anhydrid benzoové kyseliny. Jako konkrétní příklady kyselého katalyzátoru používaného v reakci jsou reagenty obvykle používané v Friedel-Craftsově reakci jako je bromid hlinitý, chlorid hlinitý, chlorid antimonitý, chlorid železitý, chlorid titaničitý, chlorid cínatý, chlorid bismutitý, chlorid zinečnatý, fluorid boritý, fluorovodík, kyselina sírová a kyselina polyfosforečná. Z výše uvedených činidel se dává zvláště přednost chloridu hlinitému. Kyselé

katalyzátor se používá přibližně v množství 1 – 3 mol. Reakce se provádí v rozpouštědle. Jako konkrétní příklady rozpouštědla použitého v reakci lze uvést nitromethan, nitrobenzen, sirouhlík, dichlormethan, tetrachlormethan a 1,2.dichlorethan. Z hlediska rozpustnosti se např. s výhodou používá nitrobenzen nebo směs nitrobenzenu se sirouhlíkem.

Ačkoli se reakční teplota pohybuje v rozmezí od 0 °C- 150 °C, reakce obvykle probíhá při teplotě místnosti. Sloučeniny (d), (e) a (f) vytvořené ve výše uvedeném stupni se použijí v dalším stupni.

Druhý stupeň

Tento stupeň spočívá ve vnesení alkyl skupiny nebo alkenyl skupiny do acylovaného polyhydroxybenzenu (d), (e) nebo (f). Reakce v tomto stupni může být účinně provedena za zásaditých nebo kyselých podmínek.

(i) Reakce za zásaditých podmínek

Za těchto podmínek se acylovaný polyhydroxybenzen (d), (e) nebo (f) konvertuje na odpovídající sůl reakcí se zásadou a výsledná sůl reaguje pomocí alkylačního nebo alkenylačního činidla. Jako konkrétní příklady zásady je možno uvést hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný, alkoxidy alkalických kovů jako je methoxid sodný, methoxid draselný, ethoxid sodný, ethoxid draselný, t-butoxid sodný a t-butoxid draselný, hydridy alkalických kovů jako je hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid lithný, sloučeniny alkyllithné a aryllithné sloučeniny jako je methyllithium, n-butyllithium a fenyllithium.. Reakce se provádí v rozpouštědle. Jako konkrétní příklady rozpouštědla lze uvést vodu, alkoholy jako methanol, ethanol, t-butanol, étery jako ethyléter, isopropyléter, tetrahydrofuran a 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid a N-methylpyrrolidon a aromatické sloučeniny jako benzen a toluen. Rozpouštědlo se zvolí tak, aby vyhovovalo charakteru použité zásady. Jako konkrétní příklady výše uvedeného alkylačního

čínidla lze uvést methyljodid, bromethan, 1- nebo 2-brompropan, 1- nebo 2-chlorpropan, 1- nebo 2-brombutan, 2-methyl-1-brompropan, 1-brompentan, 2-chlorpentan, 3-methyl-1-brombutan, 1-bromoktan, 1-chloroktan, benzylbromid, benzylchlorid a brommethylthiofen. Jako konkrétní příklady výše uvedeného alkenylačního čínidla je možno uvést allylbromid, allylchlorid, 1-brom-2-buten, 1-chlor-2-buten, 3-methyl-1-brom-2-buten, 3-methyl-1-chlor-2-buten, 3,7-dimethyl-1-brom-2,6-oktadien a 3,7-dimethyl-1-chlor-2,6-oktadien.

(ii) Reakce za kyselých podmínek

Ačkoli se tato reakce provádí za standardních Friedel-Craftsových podmínek, které se aplikují ve výše uvedeném prvním stupni, s výhodou se provádí v ethyléteru, 1,4-dioxanu nebo methylenchloridu s použitím diethyletheratu fluoridu boritého ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) (viz E.Collins a P.V.R.Shannon, j.Chem.Soc., Perkin Trans., 1, 1973, 419). Jako konkrétní příklady použitého alkylačního čínidla lze uvést nasycené alkoholy jako je methanol, ethanol, butanol, 3-methyl butanol, pentanol a dekanol a allylalkoholy jako allylalkohol, 2-butenol, 3-methyl-2-butenol a 3,7-dimethyl-2,6-oktadienol.

V tomto stupni se ze sloučeniny (d) získá derivát fluorglucinolu a derivát acyldihydroxycyklohexadienonu podle vynálezu, ze sloučeniny (e) derivát acylhydroxyhydrochinonu podle vynálezu a derivát dihydroxycyklohexadienonu podle vynálezu ze sloučeniny (f).

Třetí stupeň

Tento stupeň spočívá v redukci dvojné vazby allyl derivátu (I-3) připraveného ve druhém stupni, čímž vznikne alkyl derivát (I-4). Ačkoli se v tomto stupni užívá standardní metoda redukce dvojné vazby, metoda vedoucí ke katalytické hydrogenaci je výhodnější. Katalyzátory použitelné pro katalytickou hydrogenaci zahrnují např. oxid platnatý, palladium-uhlík a

rhodium-uhlík. Jako konkrétní příklady rozpouštědel výhodně používaných lze uvést alkoholy jako methanol a ethanol a estery jako ethylacetát a butylacetát. Ačkoli se reakční teplota pohybuje od 0 °C – 100 °C, reakce se provádí s výhodou při teplotě místnosti.

Derivát polyhydroxyfenolu, připravený jak výše popsáno byl testován, pokud jde o aktivitu zabraňující osteolýze. Na základě výsledků testů bylo shledáno, že derivát vykazuje aktivitu proti osteolýze v poměru koncentrace 1×10^{-5} M (viz příklad 26 a tabulka 2 a 3 níže popsané).

Ačkoli klinické dávkování sloučeniny podle vynálezu závisí na faktorech jako je způsob podávání léku, průběh nemoci a stav pacienta, jde obvykle o dávku 0,1 g – 2 g u dospělého denně (asi 1,5 mg – 30 mg/k/den). Podávání této sloučeniny je možné intravenosně, intramuskulárně, orálně a per rectum. Intravenosní podávání se může být prováděno standardní intravenosní injekcí nebo i kapáním léku do žíly. Léčivo obsahující sloučeninu podle vynálezu se připraví standardní metodou za použití standardního excipientu a aditiv.

Léčebný přípravek pro injekci lze např. připravit ve formě prášku. V tomto případě se přípravek pro injekční aplikaci může připravit z prášku rozpouštěním sloučeniny ve vodě s obsahem jednoho nebo více ve vodě rozpustných excipientů zvolených např. z mannitolu, sacharosy, laktosy, maltosy, glukosy a fruktosy, při čemž se výsledný roztok uchová v tubách nebo ampulkách, za sucha se vysuší v kontejnerech, které se hermeticky uzavřou. Léčivo pro orální podávání může mít obvyklou standardní formu tablet, kapslí, granulí, jemných částic a prášku nebo i přípravku, který je rozpustný ve střevech.

Přípravek rozpustný ve střevech je možno připravit tím, že se sloučenina vytvaruje do tablet, granulí, jemných částic atd., v případě potřeby v kombinaci s aditivou zahrnujícími mazivo jako např. mannitol, sacharosa, maltosa, škrob, anhydrid křemičitý, fosfát vápenatý a pojivo jako např. karboxymethylcelulosa,

methyleelulosa, želatina nebo arabská guma a desintegrátor jako je např. vápenatá sůl karboxymethyleelulosa a poté potažení tvarovaných částic jedním nebo několika ve střevech rozpustných bází zvolených z acetofthalátu eellulosa, ftalátu hydroxypropylmethyleelulosa, acetylsukcinátu hydroxypropylmethyleelulosa, ftalátu polyvinylalkoholu, styrenu, kopolymeru maleinanhydridu, kopolymeru styrenu a maleinové kyseliny, kopolymeru methylmetakrylátu a metakrylové kyseliny a kopolymeru methylakrylátu a metakrylové kyseliny, je-li zapotřebí v kombinaci s činidlem jako je např. oxid titaničitý. Granule nebo jemné částice rozpustné ve střevech mohou být vpraveny do kapslí a tak použity jako léčivo. Tyto léčivé přípravky ve formě kapslí vyrobené standardní metodou mohou být pro rozpustnost ve střevech potaženy výše zmíněnými zásadami rozpustnými ve střevech. Další alternativu kapslí rozpustných ve střevech představují kapsle připravené výhradně z bází rozpustných ve střevech nebo v kombinaci s želatinou.

Čípky lze připravit homogenním promícháním sloučeniny s olejovitou bází jako je např. polosyntetická báse připravená smícháním kakaového másla nebo triglyceridu mastné kyseliny s monoglyceridem mastné kyseliny nebo diglyceridem mastné kyseliny v různém poměru a hydrofilní bází jako na např. polyethylenglykol nebo glyceroželatina a vytvarováním výsledné směsi do formy.

Derivát polyhydroxyfenolu podle vynálezu vykazuje silnou aktivitu zabraňující osteolýze a z tohoto důvodu může být použit jako preventivní i jako léčebný prostředek v případě různých onemocnění postihujících chrupavky a kosti.

Příklady

Dále bude vynález popsán na referenčních příkladech, příkladech a testovacích příkladech, které představují pouze některé z možných variant a nikterak neomezuji rozsah vynálezu.

Referenční příklad 1

Syntéza (2-propyl)(2,4,6-trihydroxyfenyl)ketonu (4)

V nádobě vybavené chlorkalciovým uzávěrem 12,61 g (100,0 mmol) 1,3,5-trihydroxybenzenu (1) suspenduje ve směsi 35 ml nitrobenzenu a 45 ml sirouhlíku a směs se míchá. Ke směsi se přidává po částech 40,0 g (330 mmol, 3,00 ekvivalenty) granulovaného chloridu hlinitého při teplotě místnosti. Směs se 1 h míchá a poté se po kapkách přidává roztok nitrobenzenu (10,0 ml) v 10,66 g (100,0 mmol, 1 ekvivalent) isobutyrylchloridu. Po 5 h se reakční směs přelije do studeného roztoku 2 M kyseliny chlorovodíkové (500 ml) za účelem rozkladu hliníkové soli; poté následuje extrakce z éteru. Organická vrstva se promyje vodou a éter se oddestiluje za redukovaného tlaku. Přidá se velké množství vody a směs se destiluje za redukovaného tlaku za účelem odstranění nitrobenzenového rozpouštědla destilací s vodní párou. Residuum se rozpustí v éteru, promyje se nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje za redukovaného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 21,7 g surového reakčního produktu. Provede se rekrystalizace surového produktu ze směsi petroléter - methylenchlorid (1 : 1) a získá se 17,1 g (výtěžek 87,2%) produktu (4) ve formě světle žlutých práškovitých krystalů.

¹HNMR 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).

Referenční příklad 2

Syntéza (2-methylpropyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl) ketonu (5)

Surový reakční produkt se získá opakováním postupu z referenčního příkladu 1 s tím, že se použije 12,06 g (100,0 mmol) isovalerylchloridu. Surový produkt se rekrystalizuje z petroléru a získá se 16,7 g (výtěžek 76,9%) sloučeniny (5) ve formě světle zbarvených jemných práškových krystalů.

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

Příklad 1

Syntéza (2,6-dimethylheptyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl) ketonu (6)

V dusíkové atmosféře se k 6,613 g (52,4 mmol) 1,3,5-trihydroxybenzenu (I) přidá roztok směsi 27 ml nitrobenzenu a 23 ml sirouhlíku. K této směsi se přidává 21 g (157,2 mmol, 3 ekvivalenty) granulovaného chloridu hlinitého chlazeného ledem a míchá se dvě hodiny. Poté se přidá roztok nitrobenzenu (8 ml) v 10,87 g (57,0 mmol, 1,09 ekvivalentu) 3,7-dimethyloktanoyl chloridu po kapkách a míchá se při teplotě místnosti 21 h. Reakční směs se přelije do studeného roztoku kyseliny chlorovodíkové připraveného přidáním 5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové k 200 ml ledu, míchá se a extrahuje z éteru. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší nad síranem sodným a destiluje za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla. K residuu destilace se přidá velké množství vody a směs se dále destiluje za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla destilací s vodní párou. Residuum se extrahuje z éteru, promyje nasycenou solankou, vysuší nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za

účelem odstranění rozpouštědla. Tak se získá surový reakční produkt, který se vyčistí chromatografií na silikagelu (použije se 100 g Wako Gel C-200, eluce směsí hexan : ethylacetát = 7 : 3), získá se 9,25 g (2,4,6-trihydroxyfenyl (2,6-dimethylheptyl) ketonu (6) ve formě olejovité látky.

$^1\text{H NMR}$ 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 ($M+1$) $^+$.

Příklad 2

Syntéza (2-methylpropyl) (2,4,5-trihydroxyfenyl) ketonu (7)

V nádobě vybavené chlorkalciovým uzávěrem suspenduje 12,61 g (100,0 mmol) hydroxyhydrochinonu (2) v 110 ml nitrobenzenu a směs se míchá při teplotě místnosti. Do této směsi se přidá 40,0 g (300 mmol, 3 ekvivalenty) granulovaného chloridu hlinitého po částech. Směs se dále míchá 1 h a poté se pomalu po kapkách přidá 12,3 g (100.0 mmol, 1 ekvivalent) isovalerylchloridu . Až se po 10 h amorfni tuhá látka zbarví do ruda, mechanicky se rozdrobí do malých fragmentů. Fragmenty se vpraví do 500 ml studeného roztoku kyseliny chlorovodíkové, míchá se po 30 min a extrahuje z éteru. Éterová vrstva se promyje vodou, destiluje se za účelem odstranění rozpouštědla, přidá se velké množství vody a destiluje za redukováného tlaku za účelem odstranění nitrobenzenu destilací s vodní párou. Residuum destilace se rozpustí v éteru, promyje nasycenou solankou, vysuší na síranem sodným, destiluje za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla a získá se surový reakční produkt. Rekrystalizací surového produktu ze směsi hexan – petroléter (2 : 1), se získá 18,3 g (výtěžek 86,6%) produktu (7) t.j. červeně purpurových krystalů ve formě tenkých jehliček.

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

Referenční příklad 3

Syntéza (2-propyl) (2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl) ketonu (8)

V nádobě vybavené chlorkalciovým uzávěrem se rozpustí 1,00 g (7.04 mmol) 1,2,3,5-tetrahydroxybenzenu (3) v 20 ml nitrobenzenu a směs se míchá. Do míchané směsi se po částech přidá 2,82 g (21,1 mmol, 3 ekvivalenty) granulovaného chloridu hlinitého a dále se směs míchá. Po jedné hodině se po kapkách přidá roztok nitrobenzenu (5,0 ml) v 0,750 g (7,04 mmol, 1 ekvivalent) isobutyrylchloridu. Po deseti hodinách se reakční roztok přelije do 100 ml studeného roztoku 2 M kyseliny chlorovodíkové, míchá se 30 min a poté extrahuje z éteru. Éterová vrstva se promyje vodou, destiluje se za účelem odstranění éteru, doplní velkým množstvím vody a destiluje se za redukovaného tlaku za účelem odstranění nitrobenzenu destilací s vodní párou. Residuum se extrahuje z éteru, promyje se nasycenou solankou, vysuší nad síranem sodným a destiluje za redukovaného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla. Tak se získá 1,38 g surového produktu. Produkt se vyčistí kolonovou chromatografií (SiO_2 , 20 g Wako Gel C-300, hexan : éter = 1 : 1), získá se 441 mg (výtěžek 65,9%) produktu (8) ve formě žlutých práškových krystalů.

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

Referenční příklad 4

Syntéza (2-methylpropyl) (2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl)ketonu (9)

V argonové atmosféře se rozpustí 4,28 g (30,14 mmol) 1,2,3,5-tetrahydroxybenzenu (3) mícháním v 70 ml nitrobenzenu. Roztok se ochladí vodou. Ke studenému roztoku se po částech přidá 16,1 g (120,56 mmol, 4

ekvivalenty) granulovaného chloridu hlinitého a dále se míchá. K míchané směsi se po kapkách přidá 3,67 ml (30,1 mmol, 1 ekvivalent) isovalerylchloridu. Po 5 hodinách se reakční produkt přidá do 100 ml studeného roztoku 2M kyseliny chlorovodíkové, míchá se po 20 min a extrahuje z éteru. Organická vrstva se promyje vodou, destiluje se za účelem odstranění éteru, kombinuje s velkým množstvím vody a destiluje za redukováného tlaku za účelem odstranění nitrobenzenu. Residuum se extrahuje z éteru, promyje se nasycenou solankou, vysuší nad síranem sodným a destiluje za redukováného tlaku za účelem získání surového reakčního produktu. Produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (300 g Wako Gel C-200, hexan : ethylacetát = 2 : 1), získá se 1,85 g (výtěžek 27,2%) produktu (9) ve formě žlutých práškovitých krystalů.

¹HNMR δ (TMS): 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.25 (1H, m), 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 (M⁺), 211, 193, 169 (base), 69

Referenční příklad 5

Syntéza (2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl)fenylketonu (10)

Pod proudem argonu v 13 ml éteru a 0,935 ml (9,15 mmol, 1 ekvivalent) benzonitrilu suspenduje 1,30 g (9,15 mmol) 1,2,3,5-tetrahydroxyfenolu (3) za míchání. Výsledná směs se ochladí ledovou vodou a přidá se 0,624 g (4,57 mmol, 0,50 ekvivalentu) chloridu zinečnatého a dále míchá při teplotě místnosti po 6 h při probublávání plynným chlorovodíkem. Pak se zastaví průchod plynu směsí a směs se nechá ustát 13 h při teplotě 4 °C. Z vytvořené sraženiny se odstraní éterová vrstva odlitím. Sraženina se míchá v ledové lázni, přidá se 39 ml vody a ohřívá se pod zpětným chladičem se 2 hodiny. Výsledný

produkt se zfiltruje za horka a nechá ustát, až vzniknou červenohnědé krystaly. Krystaly se znovu rozpustí v éteru, nerozpustná část se filtrací oddělí od rozpustné, zkoncentruje se a získá 0,97 g (výtěžek 45,9%) produktu (10) ve formě oranžových práškovitých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ δ (TMS): 6.03 (1H, s), 7.33-7.66 (6H, m), 8.0-11.0 (3H, br)

$^{13}\text{C-NMR}$ 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

Referenční příklad 6

Syntéza methyl (2,3,4,6-tetrahydroxyfenol)ketonu (11)

Pod proudem argonu vytvoří 2,00 g (14,08 mmol) 1,2,3,5-tetrahydroxyfenolu (3) a 20 ml éteru suspensi a k ní se přidá 1,00 g (24,3 mmol, 1,73 ekvivalentu) acetonitrilu. Výsledná směs se ochladí ledovou vodou, přidá se 0,70 g (5,14 mmol, 0,36 ekvivalentu) chloridu zinečnatého a směs se nechá probublávat chlorovodíkem za míchání při teplotě místnosti po čtyři hodiny. Poté se průchod plynu směsí zastaví a směs se nechá stát při teplotě 4 °C po 13 h. Éterová vrstva se odstraní odlitím z vytvořené sraženiny. Sraženina se míchá v ledové lázni, přidá se 60 ml vody a směs se za zpětného toku zahřívá 4 h. Výsledný produkt se po přidání malého množství aktivního uhlí za horka zfiltruje. Z filtrátu se vysrážejí žluté krystaly, které se znovu rozpustí v éteru. Nerozpustná část se odstraní filtrací, filtrát se zkoncentruje a získá se 0,82 g (výtěžek 31,8%) produktu (11) ve formě žlutých deskovitých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz , d_6 -DMSO) δ (TMS): 2.61 (3H, s), 5.93 (1H,

s), 7.0 (1H, brs), 9.5

(1H, brs), 11.76 (1H, s)

Příklad 3

Syntéza (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (12); 2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-methyl-1-oxopropyl) cyklohexa-3,5dienonu (13) a (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (14)

V dusíkové atmosféře se 600 mg (15,0 mmol, 3 ekvivalenty) olejovitého 60% hydridu sodného promyje suchým hexanem za účelem odstranění parafinu. Do roztoku se vpraví 20 ml dimethylsulfoxidu a míchá se při teplotě místnosti. K výsledné směsi se pak přidává roztok dimethylsulfoxidu (5,0 ml) v 981 mg (5,00 mmol) (2-propyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl)ketonu (4) po dobu 15 min a míchá se 30 min. Pak se po kapkách po dobu 30 min přidává roztok dimethylsulfoxidu (5,0 ml) 1,43 g (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) 1-brom-3-methyl-2-buteny. Výsledná směs se při teplotě místnosti míchá 14 hod. Směs se nalije do 50 ml studeného roztoku 2 M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se z éteru. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 1,580 g surového produktu ve formě červené olejovité látky. Surový produkt se separuje chromatografií na silikagelu (65 g Wako Gel C-200, benzen : ethylacetát = 9 : 1) na a) 239 mg hnědé viskosní olejovité látky, b) 342 mg oranžové viskosní olejovité látky a c) 206 mg žluté krystalické látky v tomto pořadí eluce na tenké vrstvě. Frakce a) se dále vyčistí na chromatografické koloně (15 g Wako Gel C-300, petroléter : éter = 9 : 1) a získá se 58 mg (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (3-propyl) ketonu (12) ve formě žlutých krystalů.

¹HNMR δ (TMS): 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),

Frakce (b) byla analogicky vyčištěna na chromatografické koloně (18 g Wako Gel C-300, petroléter : éter = 7 : 3) a získá se 197 mg 2,2-bis(3-methyl-3-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-methyl-1-oxopropyl) cyklohexa-3,5-dienonu (13) ve formě žluté viskozní látky.

¹HNMR 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).

Frakce (c) se pročistí na chromatografické koloně (15 g Wako Gel C-300, petroléter : éter = 2 : 1) a získá se 110 mg (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (14) ve formě žlutých krystalů.

¹HNMR 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).

Příklad 4

Syntéza (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (12) a 2,2-bis (3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-methyl-1-oxopropyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (13)

V dusíkové atmosféře se 981 mg (5,00 mmol) (2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (4) se rozpustí v 10,0 ml dioxanu, ochladí se studenou vodou na teplotu 10°C a míchá se. Do míchaného roztoku se injekční mikrostříkačkou přidá 554 ml (639 mg, 4,50 mmol, 0,9 ekvivalentu) komplexu dietheratu fluoridu boritého. Výsledná směs se dále míchá 15 min a poté se pomalu po kapkách přidá roztok dioxanu (9 ml) v 861 mg 3-methyl-2-butenolu. Po čtyřech hodinách se reakční roztok nalije do 100 ml éteru. Éterová vrstva se postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a

nasycenou solankou a vysuší se nad síranem sodným. Výsledný roztok se destiluje za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 1,76 g surového produktu ve formě červené viskozní olejovité látky. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (50 g Wako Gel C-300 a eluuje se postupně vždy 200 ml směsi petroléter : éter o různých poměrech = 9 : 1, 7 : 3 a 5 : 5; tak se izoluje 417 mg (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (23) a získá se 338 mg 2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6- (2-methyl-1-oxopropyl) cyklohexa-3,5-dienonu (13).

Příklad 5

Syntéza (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (15), 3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl) cyklohexa-3,5-dienonu (16) a 2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl) cyklohexa-3,5-dienonu (17)

V dusíkové atmosféře se 441 mg (11,1 mmol, 2,05 ekvivalentu) olejovitého 60% hydridu sodného se promyje suchým hexanem za účelem odstranění parafinu. Poté se přidá 6,0 ml suchého methanolu, ochladí se ledem a míchá. Pak se k roztoku přidává po kapkách 1,134 g (5,400 mmol) (2-methylpropyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl) ketonu (5). Dále se po kapkách pomalu přidává roztok methanolu (5,0 ml) v 1,205 g (11,52 mmol, 2,13 ekvivalentu) 1-chlor-3-methyl-2-butenu. Směs se míchá za chlazení ledem 1,5 h, poté se přidá 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se éterem. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 1,752 g surového produktu ve formě červené viskozní olejovité látky. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (40 g Wako Gel C-300 a eluuje se postupně vždy 200 ml směsi petroléter : éter při různých

poměrech = 19 : 1, 18 : 2, 17 : 3 a 16 : 4). Z eluátu kolony se postupně získají různé frakce. První frakcí je 160 mg (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (15) ve formě světle žlutých jehličkovitých krystalů.

¹HNMR 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).

Jako druhá frakce se získá 549 mg 3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-oxobutyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (16) ve formě žlutých krystalů.

¹HNMR 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 Hz),
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).

Třetí frakci představuje 259 mg 2,2-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl) cyklohexa-3,5-dienonu (17) ve formě žluté olejovité viskozní látky

¹HNMR 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).

Příklad 6

Syntéza (3,5-bis (3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (15), 3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3-

methyl-2-butenyl) cyklohexa-3,5-dienonu (16) a 2,2-bis (3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)cyklohexa-3,5-dienonu (17).

V dusíkové atmosféře se 2,244 g (20,00 mmol, 2 ekvivalenty) t-butoxidu draselného rozpustí v 20,0 ml suchého methanolu a výsledný roztok se míchá za chlazení ledem. K roztoku se po kapkách přidává roztok methanolu 10,0 ml v 2,102 g (10,00 mmol) v (2-methylpropyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl) ketonu (5); dále se pomalu přidá roztok methanolu (15,0 ml) v 2,861 g (20,00 mmol, 2 ekvivalenty) v 1-brom-3-methyl-2-butenu. Směs se míchá za chlazení ledem po dobu 1 h a poté při teplotě místnosti 2 h a extrahuje se éterem. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 2,932 g surového produktu ve formě červené viskozní olejovité látky. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (100 g Wako Gel C-300) a eluuje se postupně vždy 400 ml směsí petroléter : éter o různých poměrech = 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3 a 6 : 4). Chromatografií na tenké vrstvě se izoluje 117 mg (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (15), dále 153 mg 3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (16) a poté 235 mg 2,2-bis (3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)cyklohexa-3,5-dienonu (17).

Příklad 7

Syntéza 2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl) cyklohexa-3,5-dienonu (17) a (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (18)

V dusíkové atmosféře se rozpustí 1,47 g (7,00 mmol) (2-methylpropyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl) ketonu (5) se rozpustí v 14,0 ml suchého dioxanu a roztok se míchá ve studené vodě (10°C). K roztoku se přidá mikrostříkačkou 690 ml (795 mg, 5,60 mmol, 0,80 ekvivalentu) komplexu diethyletheratu

fluoridu boritého a poté po kapkách během půlhodiny přidává roztok dioxanu (10,0 ml) v 1,21 g (14,0 mmol, 2 ekvivalenty) 3-methyl-2-butenolu. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti po 14 h, poté se přidá 140 ml éteru. Organická vrstva se postupně promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného, pak nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 2,93 g surového produktu ve formě červené viskozní olejovité látky. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (100 g Wako Gel C-300 a eluuje se postupně vždy 200 ml směsí petroléter : éter o různých poměrech = 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4 a 5 : 5). Za použití chromatografie na tenké vrstvě se v první frakci získá 427 mg olejovité látky, která se znovu vyčistí chromatografií na silikagelu (17 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí petroléter : éter = 8 : 2) a izoluje se 311 mg 2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)cyklohexa-3,5-dienonu (17).

Další frakce eluátu tj. 613 mg olejovité látky se znovu vyčistí chromatografií na silikagelu (21 Wako Gel C-300 a eluuje se směsí petroléter : éter = 7 : 3); získá se 459 mg (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (18) ve formě světle žlutých krystalů.

$^1\text{H NMR } \delta \text{ (TMS): } 0.96 \text{ (6H, d, } J = 6.6 \text{ Hz)}, 1.71 \text{ (3H, s)},$
 $1.77 \text{ (3H, s)}, 2.23 \text{ (1H, sept, } J = 6.6 \text{ Hz)},$
 $2.95 \text{ (2H, d, } J = 6.3 \text{ Hz)}, 3.31 \text{ (2H, bd)},$
 $5.22 \text{ (1H, m)}, 5.95 \text{ (1H, m)}.$

Příklad 8

Syntéza (3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydrofenyl) (2-methylpropyl) ketonu (19), 3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienonu (20) a 2,2-bis (3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-3,5-dihydroxy-6-(2-methyl-1-oxobutyl)cyklohexa-3,5-dienonu (21)

V dusíkové atmosféře se 400 mg (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) olejovité parafínové disperse 60% hydridu sodného promyje hexanem. Přidáním 10,0 ml suchého methanolu k výslednému roztoku se připraví methoxid sodný a chladí se ledem. Poté se po kapkách přidá roztok methanolu (5,0 ml) v 1,051 g (5,000 mmol) (2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (5) a rovněž po kapkách po dobu půlhodiny roztok methanolu (8,0 ml) v 1,727 g (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) v 1-chlor-3,7-dimethyl-2,6-oktadienu. Poté se směs míchá při teplotě místnosti 1 h. Výsledná směs se kombinuje s 40 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se éterem. Extrakt se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukovaného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 2,527 g surového produktu ve formě červené viskozní olejovité látky. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (95 g Wako Gel C-300, eluuje se vždy 300 ml směsí hexan : éter při různých poměrech = 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4 a 5 : 5). Frakce eluátu se separují, analyzují se chromatografií na tenké vrstvě a získá se

- a) 663 mg oranžové olejovité látky,
- b) 196 mg oranžové olejovité viskozní látky a
- c) 218 mg oranžové olejovité viskozní látky.

Frakce a) se dále vyčistí chromatografií na silikagelu (27 g Wako Gel C-300, eluuje se vždy 150 ml směsí hexan : éter o různých poměrech = 29 : 1, 28 : 2 a 27 : 3) a izoluje se 128 mg (3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl)ketonu (19).

¹HNMR 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).

Z frakce b) se získá 3,5-dihydroxy-6-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-cyklohexa-3,5-dianonu (20).



$^1\text{H NMR } \delta \text{ (TMS): } 0.98 \text{ (6H, d, } J = 6.6 \text{ Hz)}, 1.56 \text{ (12H, s)},$
 $1.64 \text{ (6H, s)}, 1.91 \text{ (12H, bs)}, 2.24 \text{ (1H, m)},$
 $2.65 \text{ (4H, m)}, 2.94 \text{ (2H, d, } J = 6.8 \text{ Hz)}, 3.45$
 $\text{(2H, d, } J = 8.0 \text{ Hz)}, 4.95 \text{ (6H, m)}.$

Z frakce c) se získá 2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-3,4,5-dihydroxy-6-(2-methyl-1-oxobutyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (21).

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

Příklad 9

Syntéza 3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienonu (22) a (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2,6-dimethylheptyl)ketonu (23)

K 0,432 g (6,16 mmol, 2 ekvivalenty) methoxidu draselného se přidá 1 ml suchého methanolu a chladí se ledem. Poté se míchá po dobu 15 min. Po kapkách se přidává roztok methanolu (4 ml) v 0.864 g (3,08 mmol) (2,4,6-trihydroxyfenyl) (2,6-dimethylheptyl) ketonu (6) a pokračuje se v míchání za chlazení ledem 30 min. Ke směsi se přidá po kapkách 728 ml (6,47 mmol, 2,10 ekvivalentu) 1-chlor-3-methyl-2-butenu a míchá se při teplotě místnosti 3,5 h. Výsledná směs se zkombinuje s 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, extrahuje se éterem, promyje se nasycenou solankou a vysuší se nad síranem sodným, destiluje za redukovaného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla, získá se surový produkt. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (50 g Wako Gel C-300 a eluuje se směsí hexan : éter 7 : 3); tak se získá 0,181 g 3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienonu (22) ve formě olejovité látky.

$^1\text{H NMR } \delta \text{ (TMS): } 0.86 \text{ (6H, d, } J = 6.3 \text{ Hz)}, 0.94 \text{ (3H, d, } J =$
 $6.6 \text{ Hz)}, 1.25 \text{ (7H, m)}, 1.57 \text{ (12H, s)}, 2.00$
 $\text{(1H, m)}, 2.67 \text{ (4H, d, } J = 6.9 \text{ Hz)}, 3.00 \text{ (2H, m)}$

Dále se z eluátu směsí hexan : éter = 6 : 4 získá 0,311 g v (3-(3-methyl-2-butenyl-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2,6-dimethylheptyl)ketonu (23) ve formě olejovité látky.

$^1\text{H NMR } \delta \text{ (TMS):}$ 0.84 (6H, d, $J = 6.3 \text{ Hz}$), 0.92 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 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, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 5.24 (1H, m), 5.90 (1H, m).

MS (EI) m/z 348 (M) $^+$

Příklad 10

Syntéza 2,2-bis (3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyloxooktyl)cyklohexa-3,5-dienonu (24)

K 0,619 g (8,82 mmol, 2 ekvivalenty) methoxidu draselného se přidá 5 ml suchého methanolu, chladí se ledem a míchá 15 min. Poté se po kapkách přidá roztok methanolu (5 ml) v 1,536 g (4,41 mmol) 2,4,6-trihydroxyfenyl) (2,6-dimethylheptyl) ketonu (6) a míchá se za chlazení ledem 30 min. Dále se po kapkách přidává 1,093 ml (9,702 mmol, 2,20 ekvivalentů) 1-chlor-3-methyl-2-butenu a míchá se při teplotě místnosti 4 h. Směs se zkombinuje s 80 ml nasyceného roztoku vodného chloridu amonného, extrahuje se éterem, promyje se nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla. Surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (80 g Wako Gel C-300, eluce směsí hexan : éter = 99 : 1, 97 : 3 a 95 : 5; získá se 0,305 g 2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (24) ve formě olejovité látky.

$^1\text{H NMR } \delta \text{ (TMS):}$ 0.86 (6H, d, $J = 5.9 \text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 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).

Příklad 11

Syntéza (3,6-bis (3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (25) a (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)keton (26)

V dusíkové atmosféře se míchá roztok dioxanu (20,0 ml) v 2,102 g (10,0 mmol) (2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl) ketonu (7) a chladí se ledem. K roztoku se přidá 1230 ml (1,420 g, 10,00 mmol, 1 ekvivalent) komplexu diethyletheratu fluoridu boritého a poté pomalu roztok dioxanu (16,0 ml) v 2,581 g (30,0 mmol) 3-methyl-2-butenolu. Směs se míchá za chlazení ledem 3 h a poté se nechá stát při teplotě místnosti 14 h. Směs se zkombinuje s 200 ml éteru. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 4,018 g surového produktu ve formě tmavě červené olejovité látky. Tento surový produkt se vyčistí chromatografií na silikagelu (80 g Wako Gel C-300 a eluuje se vždy 300 ml směsí hexan : éter o rozdílných poměrech = 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4 a 5 : 5); získá se 249 mg (3,6-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (25) ve formě žlutých jehličkovitých krystalů.

$^1\text{H NMR}$ 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).

Jako frakce o vyšší polaritě se izoluje 231 mg (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenol) (2-methylpropyl) ketonu (26)

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

Příklad 12

Syntéza (6-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl) ketonmono(3-methyl-2-butenyl)éteru (27) a (2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl) ketonmono(3-methyl-2-butenyl) éteru (28)

V dusíkové atmosféře se 400 mg (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) olejovitého 60% hydridu sodného promyje suchým hexanem za účelem odstranění parafinu. Roztok methoxidu sodného se připraví přidáním 10,0 ml suchého methanolu k dispersi za chlazení ledem. Pak se přidá roztok methanolu (6,0 ml) v 1,051 g (5,0 mmol) v (2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (7) a dále pomalu roztok methanolu (8,0 ml) v 1,046 g (100 mmol, 2 ekvivalenty) v 1-chlor-3-methyl-2-butenu. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 2 h. Tato směs se zkombinuje s 200 ml éteru, neutralizuje se 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, promyje se nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; tak se získá 1,730 g surového produktu ve formě červené viskozni olejovité látky. Tento surový produkt se pak separuje kolonovou chromatografií na silikagelu (50 g Wako Gel C-300, eluuje se vždy 200 ml směsí petroléter : éter při různých poměrech = 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4); získá se 68 mg (6-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonmono (3-methyl-2-butenyl) éter (27) ve formě žlutých jemných jehliček.

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

Z frakce o vyšší polaritě se dále získá 64 mg (2,4,55-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonmono (3-methyl-2-butenyl) éter (28) ve formě žlutých jehlicovitých krystalů.

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

Příklad 13

Syntéza 2,4-bis(3-methyl-2-butenyl)-6-(2-methyl-1-oxopropyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon (29)

V dusíkové atmosféře se 125 mg (3,12 mmol, 3 ekvivalenty) olejovitého 60% hydridu sodného promyje hexanem za účelem odstranění olejové složky; poté hydrid sodný suspenduje v 2,0 ml dimethylsulfoxidu za chlazení vodou. K suspensi se po kapkách přidává roztok dimethylsulfoxidu (1,5 ml) v 221 mg (1,05 mmol) v (1,2,3,5-tetrahydroxyfenyl) (2-propyl) ketonu (8). Poté se směs míchá po 30 min a pomalu po kapkách se přidává roztok dimethylsulfoxidu (1,0 ml) v 327 mg (2,29 mmol, 2,20 ekvivalentu) v 1-brom-3-methyl-2-butenu. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 1 h, zkombinuje se s 100 ml éteru a neutralizuje se nasyceným vodným roztokem chloridu amonného. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným, destiluje se za redukovaného tlaku za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 318 mg surového produktu ve formě oranžové amorfnní tuhé látky. Surový produkt se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (10 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : éter = 7 : 3) a izoluje se 90 mg 2,4-bis(3-methyl-2-

butenyl)-6-(2-methyl-1-oxopropyl)-2,3,5 trihydroxycyklohexa-3,5dienonu (29)-
ve formě žluté viskozní olejovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ 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).

Příklad 14

Syntéza 2,4-bis(3-methyl-12-butenyl)-6-(1-oxoethyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienonu (30)

V proudu argonu se 200 mg (4.89 mmol, 3 ekvivalenty) olejové disperse 60% hydridu sodného promyje hexanem za účelem odstranění olejové složky. Disperse a 8,0 ml přidávaného suchého dimethylsulfoxidu se míchá, chladí vodou a současně se přidává 300 mg (1,63 mmol) 2-methylpropyl-(2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl) ketonu (9) a dále se míchá po dobu 30 min. Ke směsi se přidává po kapkách 0,367 ml (3,26 mmol, 2 ekvivalenty) 1-chlor-3-methyl-12-buten a směs se míchá 4 h. Poté se výsledná směs zkombinuje s 4 ml roztoku 2 M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným, koncentruje se za redukováného tlaku a vyčistí se kolonovou chromatografií na silikagelu (100 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí benzen : ethylacetát : kyselina octová v poměru 8 : 1 : 0,1); tímto způsobem se získá 242,6 mg (výtěžek 46,5%) produktu (30) ve formě žlutých práškovitých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ (TMS): 1.53-1.73 (12H, m), 2.51 (5H, m), 3.08 (2H, d, $J = 7.5$), 5.07 (2H, m), 5.14 (1H, s)

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

Příklad 15

Syntéza 2,4-dimethyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienonu (31)

V proudu argonu se 372 mg (9,30 mmol, 3 ekvivalenty) olejové disperse 60% hydridu sodného promyje hexanem za účelem odstranění olejové složky. Suspense se chladí nadále vodou a po přidání 7,0 ml suchého dimethylsulfoxidu se míchá. K suspensi se přidá 700 mg (3,10 mmol) 2-methylpropyl-(2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl) ketonu (9) a směs se míchá 30 min. Dále se po kapkách přidává 0,579 ml (9,30 mmol) methyljodidu a míchá se 4 h.. Výsledná směs se zkombinuje s 3 ml roztoku 2 M kyseliny chlorovodíkové a 1 ml vodného roztoku 10% thiosíranu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným, koncentruje se za redukováného tlaku, vyčistí se kolonovou chromatografií na silikagelu (75 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí tetrachlormethan : ethylacetát : kyselina solná v poměru 400 : 200 : 5); získá se 224 mg (výtěžek 28.4%) produktu (31) ve formě žlutých práškovitých krystalů.

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,

Příklad 16

Syntéza 2,4-bis(3-methyl-2-butenyl)-6-benzoyl-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienonu (32)

V proudu argonu se 440 mg (11,0 mmol, 3,01 ekvivalentu) olejové disperse 60% hydridu sodného promyje hexanem za účelem odstranění olejové složky. Disperse se stále chladí studenou vodou, přidá se 18,0 ml suchého dimethylsulfoxidu a suspence se míchá. Dále se přidá 900 mg (3,66 mmol) fenyl-(2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl) ketonu (10) a míchá se dalších 30 min. Po kapkách se přidává 0.830 ml (7,32 mmol, 2 ekvivalenty) 1-chlor-3-methyl-2-butenu a míchá 2 h. Výsledná směs se zkombinuje s 15 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a 2 ml roztoku 2M kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se éterem. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným, koncentruje se za redukováného tlaku, vyčistí se kolonovou chromatografií na silikagelu (Wako Gel C-200, eluuje se směsí hexan : ethylacetát v poměru 4 : 1); získá se 716 mg (výtěžek 51,3%) produktu (32) ve formě žlutých práškovitých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) 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)

$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) 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,

Příklad 17

Syntéza 2,4-bisbenzyl-6-(3-methyl-1-isobutyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienonu (33)

V proudu argonu se 212 mg (5,31 mmol, 2,40 ekvivalentu) olejové disperse 60 % hydridu sodného promyje hexanem za účelem odstranění olejové složky. Disperse se stále chladí studenou vodou, přidá se 11,0 ml suchého dimethylsulfoxidu a směs se míchá. Poté se přidá 500 mg (2,21 mmol) 2-methylpropyl-(2,3,4,6-tetrahydroxyfenyl)ketonu (9) a míchá se 40 min. Ke směsi se po kapkách přidává 0,525 ml (4,42 mmol, 2 ekvivalenty) benzylbromidu a míchá se dále 4 h. Výsledná směs se zkombinuje s 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a extrahuje se éterem. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným, koncentruje se za redukováného tlaku a vyčistí se kolonovou chromatografií na silikagelu (100 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí hexan : ethylacetát = 3 : 2); tak se získá 207 mg (výtěžek 23,1 %) produktu (33) ve formě žlutých práškovitých krystalů.

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) 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)

$^{13}\text{C-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) 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

Příklad 18

Syntéza (3,5-bisbenzyl-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl)ketonu (34), 2,2-bisbenzyl-6-(2-methyl-1-oxobutyl)-3,5-dihydroxycyklohexa-3,5-dianonu (35) a 2,2,4-tribenzyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-3,5-dihydroxycyklohexa-3,5-dienonu (36)

V proudu argonu se rozpustí 738 mg (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) methoxidu draselného se rozpustí v 25,0 ml suchého methanolu, směs se chladí ledem a míchá. Přidá se 1,05 g (5,00 mmol) 2-methylpropyl-(2,4,6-trihydroxyfenyl)ketonu (5) a míchá se 1 h. Dále se po kapkách přidá 1,19 ml (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) benzylbromidu a míchá se 4 h za chlazení ledem. Výsledná směs se zkombinuje s 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, destiluje se za redukováného tlaku za účelem odstranění methanolu a extrahuje se éterem. Organická vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným, koncentruje se za redukováného tlaku, vyčistí se kolonovou chromatografií na silikagelu (150 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí hexan : diethyléter při různých poměrech = 19 : 1, 9 : 1, 4 : 1); postupnou frakcionací se získá 2,2-bisbenzyl-6-(2-methyl-1-oxobutyl)-3,5-dihydroxycyklohexa-3,5-dienonu (35), dále 2,2,4-trisbenzyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-3,5dihydrocyklohexa-3,5-dienonu (36) a (3,5-bisbenzyl-2,4,6-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)ketonu (34) v množstvích 54,98 mg (výtěžek 2,8 %), 507 mg (výtěžek 21,1 %) a 150 mg (výtěžek 7,7 %), vždy ve formě žlutých práškovitých krystalů.

2,2bisbenzyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-3,5-dihydroxycyklohexa-3,5-dienon (35)

$^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) 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 μ A) 390 (M^+), 330 (base), 177, 91

2,2,4-trisbenzyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-3,5-dihydroxycyklohexa-3,5-dienon (36)

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) 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 μ A) 480 (M^+), 389, 305, 91 (base)

3,5-bisbenzyl-2,4,6-trihydroxyfenyl(2-methylpropyl)keton (34)

$^1\text{H-NMR}$ (90MHz, CDCl_3) 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 μ A) 390 (M^+), 299 (base), 91.

Příklad 19

Syntéza (3,5-bis(3-methylbutyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl)-ketonu (37)

V 22,0 ml ethanolu se rozpustí 1,50 g (4,34 mmol) (3,555-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)ketonu (15). Roztok se míchá s 924 mg (0,217 mmol, 5 ekvivalentů) 5 % katalyzátoru palladiumuhlíku

(obsah vody do 50 %) ve vodíkové atmosféře za normálního tlaku při teplotě místnosti 2 h. Roztok se zfiltruje a koncentruje za redukováného tlaku až na hnědý olej. Tento olej se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (100 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí hexan : ethylacetát v poměru 10 : 1); získá se 1,32 g (výtěžek 86,6 %) produktu (37) ve formě bezbarvé olejovité látky.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 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)

$^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 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

Referenční příklad 7

Syntéza (fenylmethyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl)keton (38)

Do směsi rozpouštědel z 45 ml nitrobenzenu a 45 ml sirouhlíku se přidá 12,61 g (100,0 mmol) fluorglucinolu a směs se míchá za chlazení studenou vodou. Poté se přidá 40,0 g (300 mmol, 3 ekvivalenty) chloridu hlinitého po kouscích a nádoba se opatří chlorkalciovým uzávěrem. K výsledné směsi se pomalu po kapkách přidává 15,46 g (100,0 mmol, 1 ekvivalent) fenylacetylchloridu a míchá se při teplotě místnosti 2 h. Když se kyselý plyn přestane vyvíjet, roztok se přelije do zředěné kyseliny chlorovodíkové (připravené z 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 400 ml studené vody), míchá se a poté extrahuje éterem. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou a za redukováného tlaku se odstraní éter. Residuum se zkombinuje

s vodou a destiluje za redukováného tlaku, destiluje s vodní párou za účelem odstranění nitrobenzenu. Residuum se znovu extrahuje éterem, promyje se nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 26,02 g červené olejovité látky. Olejovitá látka se zkombinuje s malým množstvím methylenchloridu a nechá se stát v ledničce až do doby, kdy vykristalizuje; tak se získá 19,62 g (fenylmethyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl)keton (38) ve formě světle žlutých práškovitých krystalů.

(38) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.42 (2H, s), 5.93 (2H, s), 7.19-7.34 (5H, m)

Příklad 20

Syntéza (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)ketonu (39), 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (40), 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienonu (41) a (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)ketonu (42)

V dusíkové atmosféře se roztok suchého methanolu (3.0 ml) 733 mg (3,00 mmol) (fenylmethyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl)ketonu (38) se přidá za chlazení ledem k roztoku suchého methanolu (6,0 ml) v 324 mg (6,00 mmol, 2 ekvivalenty) methoxidu sodného. K roztoku se pomalu přidá roztok methanolu (4,0 ml) v 627 mg (6,00 mmol, 2 ekvivalenty) 1-chlor-3-methyl-2-butenu. Výsledná směs se míchá 3 h. Směs se destiluje za redukováného tlaku při teplotě místnosti za účelem odstranění methanolu a pak se zkombinuje s éterem. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 1,027 surového produktu. Tento surový produkt se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (46 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : éter při různých poměrech = 19 : 1,

1 : 1; postupnou frakcionací se získá 13 mg (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl) ketonu (39) ve formě žluté viskozní olejovité látky, 98 mg 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienonu (40) ve formě žluté viskozní olejovité látky, 136 mg 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienonu (41) ve formě žluté tuhé látky a 165 mg (3-(3-methyl-2-butenyl)-2,2,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)keton (42) ve formě žlutých krystalů.

(39) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): majorit.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);

minorit.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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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)

Příklad 21

Syntéza (3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl) ketonu (43), 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3,7-

dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienonu (44), 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl) cyklohexa-3,5dienonu (45) a (3-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl) ketonu (46).

V dusíkové atmosféře se roztok suchého methanolu (3,0 ml) v 733 mg (3,00 mmol) (fenylmethyl) (2,4,6-trihydroxyfenyl)ketonu (38) za míchání při teplotě místnosti přidá k roztoku suchého methanolu (3,0 ml) v 324 mg (6,00 mmol, 2 ekvivalenty) methoxidu sodného. Dále se pomalu přidá roztok methanolu (5,0 ml) v 1,036 g (6,00 mmol, 2 ekvivalenty) 1-chlor-3,7-dimethyl-2,6-oktadienu. Směs se při teplotě místnosti míchá 3 h a poté při 60 °C 1 h. Výsledná směs se destiluje za redukováného tlaku při teplotě místnosti za účelem odstranění methanolu a poté se zkombinuje s éterem. Éterová vrstva promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje se za účelem odstranění rozpouštědla; tak se získá 1,567 g surového produktu. Tento surový produkt se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (50 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : éter při různých poměrech = 19 : 1, 6 : 1); postupnou frakcionací se získá 132 mg (3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)ketonu (43) ve formě oranžové viskozní olejovité látky, 166 mg 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris (3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienonu (44) ve formě žluté viskozní olejovité látky, 203 mg 3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-cyklohexa-3,5-dienonu (45) ve formě oranžové viskozní olejovité látky a 222 mg (3-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)ketonu (46) ve formě žlutých krystalů.

(43) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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).

Referenční příklad 8

Syntéza (2,4-dihydroxy-6-methylfenyl)(2-methylpropyl)ketonu (47)

14,20 g (100,0 mmol) 5-methyl-1,3-benzendiol monohydridu v 160 ml benzenu se ohřívá za účelem oddestilování benzenu. Tento krok se provádí dvakrát dehydrací. Produkt dehydrace se rozpustí v 45 ml nitrobenzenu a 45 ml sirouhlíku a 26.7 g (200 mmol, 2 ekvivalenty) chloridu hlinitého se přidá po kouskách za stálého chlazení studenou vodou; směs se míchá v nádobě s chlorkalciovým uzávěrem. Poté se pomalu po kapkách přidává 12,1 g (100 mmol, 1 ekvivalent) isovalerylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti 14 h. Když ustane vývoj kyselého plynu, zbylá reakční směs se nalije do rozředěné kyseliny chlorovodíkové (připravené z 100 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 400 ml studené vody), míchá se a pak se extrahuje éterem. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou a éter se odstraní za redukovaného tlaku. Residuum se zkombinuje s vodou a destiluje se vodní párou za redukovaného tlaku za účelem odstranění nitrobenzenu. Residuum se extrahuje éterem, promyje nasycenou solankou, vysuší se nad síranem

sodným a oddestiluje se rozpouštědlo; získá se 18,53 g surového produktu ve formě hnědé viskozní olejovité látky. Surový produkt se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (220 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí hexan : ethylacetát = 9 : 1); získá se 5,581 g (2,4-dihydroxy-6-methylfenyl) (2-methylpropyl) keton (47).

(47) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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)

Příklad 22

Syntéza (2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl) (2-methylpropyl) keton (48), (2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl)keton (49) a (4,6-dihydroxy-2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (3-methylpropyl)keton (50)

V dusíkové atmosféře se 300 mg (7,50 mmol, 1,50 ekvivalentu) olejové disperse 60 % hydridu sodného promyje petroléterem za účelem odstranění parafinu a poté se zkombinuje s 7,5 ml suchého methanolu. Roztok methanolu (5,0 ml) v 1,04 g (5,00 mmol) (2,4-dihydroxy-6-methylfenyl) (2-methylpropyl) ketonu (47) se přidá za chlazení ledem a míchá. Dále se pomalu po kapkách přidává roztok methanolu (5,0 ml) v 784 mg (7,50 mmol, 1,5 ekvivalentu) 1-chlor-3-methyl-2-butenu. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 2 h. Pak se směs zkombinuje s éterem. Éterová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 1,296 g tmavě červené olejovité látky. Tato olejovitá látka se zkombinuje s malým množstvím hexanu a nechá se stát v ledničce vykristalizovat; tak se získá 277 mg výchozí látky ve formě bezbarvých jehlicovitých krystalů. Filtrát o váze 965 mg se

vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (49 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : ethylacetát při různých poměrech = 29 : 1, 7 : 3); postupnou frakcionací obdržíme 108 mg (2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy) fenyl)(-methylpropyl)ketonu (48) ve formě žluté olejovité látky, 78 mg (2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl) fenyl) (2-methylpropyl)ketonu (49) ve formě bezbarvých jemných krystalů a 260 mg žlutohnědé olejovité látky, která byla rovněž vyčištěna kolonovou chromatografií (6,0 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : ethylacetát = 19 : 1); získá se 162 mg (4,6-dihydroxy-2-methyl-3- (3-methyl-2-butenyl) fenyl) (3-methylpropyl) ketonu (50) ve formě žluté viskozní olejovité látky.

(48) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 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)

Příklad 23

Syntéza (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl) (2-methylpropyl) ketonu (51) a (2,4-dihydroxy-3-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl)ketonu (49)

K roztoku 1,04 g (5,00 mmol) (2,4-dihydroxy-6-methylfenyl) (2-methylpropyl)ketonu (47) v suchém 1,4-dioxanu (10,0 ml) v dusíkové atmosféře se přidá 710 mg (5,00 mmol, 1 ekvivalent) komplexu diethyletheratu fluoridu boritého v dioxanu (5,0 ml) při 10 °C. Poté se pomalu přidává 861 mg (10,0 mmol, 2 ekvivalenty) 3-methyl-2-butenolu v dioxanu (5,0 ml), teplota se nechá stoupnout na teplotu místnosti; směs se míchá 5 h. K reakční směsi se přidá éter a éterová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla se získá surový produkt, tj. oranžová olejovitá látka. Po separaci kolonovou chromatografií na silikagelu (65 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : ethylacetát při různých poměrech = 19 : 1, 7 : 3); získá se 246 mg (3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl(2-methylpropyl)ketonu (51) ve formě světle žlutého viskozního oleje a 95 mg (2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl(2-methylpropyl)ketonu (49) ve formě světle žlutých jemných jehliček.

(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).

Referenční příklad 9

Syntéza (2,4-dihydroxyfenyl)(2-methylpropyl) ketonu (52)

5,506 g (50,0 mmol) resorcinolu se přidá do 45 ml nitrobenzenu a míchá se za chlazení studenou vodou, poté se po kouscích přidá 13,3 g (100 mmol, 2

ekvivalenty) chloridu hlinitého a dále se míchá v nádobě s chlorkalciovým uzávěrem. Poté se po kapkách pomalu přidává 6,03 g (50,0mmol, 1 ekvivalent) isovalerylchloridu, směs se míchá při teplotě místnosti 1 h a zahřívá se při míchání na 90°C 6 h. Když se kyselý plyn přestane vyvíjet, výsledná směs se přelije do zředěné kyseliny chlorovodíkové (připravené z 40 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 160 ml studené vody), dále se míchá a extrahuje se éterem. Éterová vrstva se promyje nasycenou solankou a destiluje za redukováného tlaku. Residuum se zředí vodou a destiluje se s vodní párou za redukováného tlaku za účelem odstranění nitrobenzenu. Residuum se extrahuje znovu éterem, promyje se nasycenou solankou, vysuší se nad síranem sodným a destiluje za účelem odstranění rozpouštědla; získá se 8,952 g červené viskosní olejovité látky. Tato olejovitá látka se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (20 g Wako Gel C-200, eluuje se směsí hexan : éter při různých poměrech = 8 : 2, 7 : 3); získá se 4,37 g (2,4-dihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)ketonu (52) ve formě světle žlutých krystalů.

Příklad 24

Syntéza (2-hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl) (2-methylpropyl) ketonu (53) a (2,4-dihydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl)ketonu (54)

V dusíkové atmosféře se 486 mg (2,50 mmol) (2,4-dihydroxyfenyl)2-methylpropyl)ketonu (52) a 784 mg (7,50 mmol, 3 ekvivalenty) 1-chlor-3-methyl-2-butenu rozpustí v 7,0 ml suchého methanolu. K roztoku , který se míchá při teplotě místnosti, se pomalu po kapkách přidá roztok methanolu (7,5 ml) v 405 mg (7,50 mmol, 3 ekvivalenty) methoxidu sodného. Výsledná směs se míchá při teplotě místnosti 3 h a poté při 50 °C 1 h , destiluje se při teplotě místnosti za redukováného tlaku a kombinuje s éterem. Éterová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hcloridu amonného a nasycenou

solankou, vysuší se nad síranem sodným, destiluje se za účelem odstranění rozpouštědla+ získá se 6611 mg červené olejovité látky. Surový produkt se vyčistí kolonovou chromatografií na silikagelu (20 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : éter při různých poměrech = 50 : 1, 4 : 1); postupnou frakcionací se získá 139 mg (2-hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl) (2-methylpropyl)ketonu (53) ve formě bezbarvé olejovité látky a 41 mg (2,4-dihydroxy-3(3-methyl-2-butenyl)fenyl (2-methylpropyl)ketonu (54) ve formě bezbarvých krystalů.

(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, $J = 8.8$)

Příklad 25

Syntéza (2,4-dihydroxy-5(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl)ketonu (55)

V dusíkové atmosféře se 355 mg (2,50 mmol, 1 ekvivalent) komplexu dietheratu fluoridu boritého přidá při teplotě 10 °C k roztoku suchého 1,4-dioxanu (5,0 ml) v 486 mg (2,50 mmol) (2,4-dihydroxyfenyl) (2-methylpropyl)ketonu (52). Poté se pomalu po kapkách přidává roztok dioxanu (2,0 ml) v 431 mg (5,00 mmol, 2 ekvivalenty) 3-methyl-2-butenolu a směs se míchá při teplotě místnosti 22 h a poté při teplotě 50 °C 3 h. Reakční směs se

zkombinuje s éterem. Éterová vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrouhličitanu sodného a nasycenou solankou a vysuší se nad síranem sodným.

Reakční směs se destiluje za účelem odstranění rozpouštědla. Získá se 864 mg bezbarvé olejovité látky. Surový produkt se vyčistí kolonovou chromatografií (25 g Wako Gel C-300, eluuje se směsí hexan : éter při různých poměrech = 19 : 1, 4 : 1); získá se 136 mg (2,4-dihydroxy-5-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl)ketonu (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)

Příklad 26

Příprava buněk

Myši ICR staré 11 – 12 dnů (od firmy Charles River, Japonsko) byly nejprve usmrceny anestezií éterem a okamžitě vnořeny do 70 % ethanolu za účelem desinfekce. Byly použity předem sterilizované oftalmologické nůžky a pinzety, z myši byly vyňaty stehenní a holenní kost a v malých částech vloženy do alfa-MEM kultivačního media (od Flow Laboratories Corp.) s obsahem 5 % FBS (od Irvine Scientific Corp.), 100 U/ml penicilinu a 100 $\mu\text{g/ml}$ streptomycinu. Vytvořený supernatant byl odpipetován, promyt kultivačním roztokem a suspendován v 5 % FBS alfa MEM kultivačního media za účelem získání kostních buněk obsahujících osteoclastní buňky. Supernatant z kapaliny obsahující kostní buňky vytvořeny po 3 minutách byl odebrán a a prolit sítím (buněčné síto, 70 μm od Falcon Corp.). Filtrát byl upraven na koncentraci buněk $1 \times 10^7/\text{ml}$ a využit pro další test.

Absorpční jamkový test

Slonovina byla rozřezána na řezy silné 150 μm pomocí přesné pomaloběžné řezačky (od fy Buehler Corp.). Průbojníkem byly v dílech provrtány kruhové otvory o průměru 6 mm. Slonovinové díly byly ponořeny do 70% ethanolu a poté vyčištěny dvakrát po 5 min ultrazvukem sterilizovaným PBS a dvakrát kultivačním médiem. Poté byly slonovinové díly umístěny na kultivační desku s 96 otvory (od Falcon Corp.). Do každého z otvorů bylo vpraveno kultivační medium s příslušnou sloučeninou podle vynálezu v koncentraci 2×10^{-5} M, jakož i kultivační roztok obsahující kostní buňky v koncentraci 1×10^7 / ml. Kultivace probíhala 3 dny v inkubátoru s 10 % atmosférou CO_2 při 37 °C. Po kultivaci byly slonovinové díly vloženy do vodného 2a hydroxidu sodného a buňky byly z dílů odstraněny pomocí gumové stěrky. Slonovinové díly byly promyty vodou a methanolem. Absorpční jamky vytvořené v slonovinových dílech byly obarveny Coomassie Brilliant Blue a spočítány pod mikroskopem. Ačkoli počet absorpčních jamek byl v testované skupině rozptýlen v závislosti na poměrech různých druhů buněk v suspensi kostních buněk a na skupině použitých zvířat, dosáhlo se uspokojivě uniformních výsledků testů v jedné a téže testovací skupině. Míra inhibice osteolýzy byla propočítána na 100 %, při čemž 0 % představuje počet absorpčních jamek v kultivačním médiu za přítomnosti rPTH (1×10^{-8} M), za absence léčiva a 100% při totální absenci absorpční jamky.

Popsaný test byl celkem 10 x opakován v testech 1 – 10. Výsledky shrnuje tabulka 2 a tabulka 3. Z výsledků je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu vykazují vysokou míru inhibiční aktivity vůči osteolýze a lze je tedy použít jako látky osteolýzu potlačující.

Ve sloupcích nadepsaných (přídavek léčiva č.) v tabulce 2 a 3 označuje symbol (-) kontrolní test bez léčiva a číslo označuje výše popsanou sloučeninu.

Tabulka 2

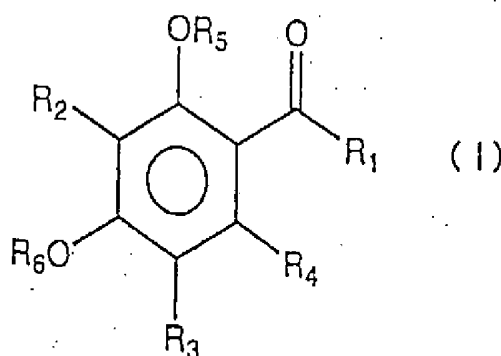
Přídavek sloučeniny č.		Koncentrace sloučeniny (M)	Počet absorp- čních jamek	Míra inhibice
Test 1	(-)	0	80.1 ± 5.6	0
	13	10 ⁻⁵ M	16.8 ± 3.6	79.0
	14	10 ⁻⁵ M	26.0 ± 2.6	67.5
	15	10 ⁻⁵ M	8.3 ± 2.4	89.6
	16	10 ⁻⁵ M	0	100.0
Test 2	(-)	0	201.8 ± 10.9	0
	25	10 ⁻⁵ M	0	100.0
	26	10 ⁻⁵ M	29.3 ± 4.8	85.5
	27	10 ⁻⁵ M	38.8 ± 6.6	80.8
	28	10 ⁻⁵ M	61.3 ± 5.5	69.6
	33	10 ⁻⁵ M	9.8 ± 1.8	95.1
Test 3	(-)	0	98.9 ± 9.3	0
	29	10 ⁻⁵ M	20.3 ± 2.1	79.5
	30	10 ⁻⁵ M	21.4 ± 3.9	78.2
	32	10 ⁻⁵ M	33.9 ± 4.1	65.7
Test 4	(-)	0	162.6 ± 17.8	0
	24	10 ⁻⁵ M	39.3 ± 13.9	75.8
	37	10 ⁻⁵ M	14.4 ± 4.9	91.1
Test 5	(-)	0	187.7 ± 21.0	0
	6	10 ⁻⁵ M	63.4 ± 12.4	61.4
	19	10 ⁻⁵ M	55.3 ± 6.1	70.5
	20	10 ⁻⁵ M	3.0 ± 1.3	98.4
	21	10 ⁻⁵ M	3.5 ± 1.4	98.1
	22	10 ⁻⁵ M	3.5 ± 1.1	98.1

Tabulka 3

Přídavek sloučeniny č		Koncentrace sloučeniny (M)	Počet absorp- čních jamek	Míra inhibice
Test 6	(-)	0	201.8 ± 20.2	0
	34	10 ⁻⁵ M	8.2 ± 1.9	95.9
	36	10 ⁻⁵ M	3.8 ± 0.9	98.1
	47	10 ⁻⁵ M	179.8 ± 23.8	10.9
	48	10 ⁻⁵ M	85.2 ± 7.5	57.8
	49	10 ⁻⁵ M	44.3 ± 5.4	78.0
	50	10 ⁻⁵ M	40.1 ± 7.0	80.1
	51	10 ⁻⁵ M	102.7 ± 6.2	42.8
Test 7	(-)	0	179.6 ± 34.4	0
	39	10 ⁻⁵ M	49.2 ± 9.4	72.6
Test 8	(-)	0	125.3 ± 12.2	0
	38	10 ⁻⁵ M	55.8 ± 7.7	57.9
	40	10 ⁻⁵ M	4.9 ± 3.8	96.1
	41	10 ⁻⁵ M	3.2 ± 0.7	97.4
	42	10 ⁻⁵ M	31.7 ± 3.6	74.7
Test 9	(-)	0	224.8 ± 20.0	0
	43	10 ⁻⁵ M	11.3 ± 2.5	95.0
	44	10 ⁻⁵ M	7.7 ± 2.0	96.6
	45	10 ⁻⁵ M	8.2 ± 1.8	96.4
	46	10 ⁻⁵ M	125.3 ± 12.6	44.3
Test 10	(-)	0	171.2 ± 16.6	0
	52	10 ⁻⁵ M	94.3 ± 13.8	44.9
	53	10 ⁻⁵ M	55.1 ± 11.1	67.8
	54	10 ⁻⁵ M	66.5 ± 9.7	61.2
	55	10 ⁻⁵ M	15.8 ± 3.3	90.8

Upravené patentové nároky

1. Sloučenina o obecném vzorci (I)



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku (za předpokladu, že methyl skupina je vyloučena), substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu ;

R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou akenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu;

R_3 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu, hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkoxy skupinu o 1 – 15 atomů uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyloxy skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyloxy skupinu;

R_4 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo hydroxyl skupinu; a

R_5 a R_6 představují nezávisle na sobě atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo

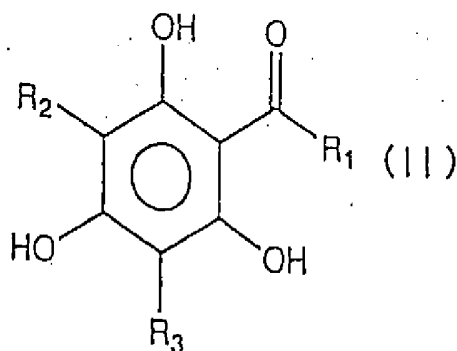
nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu;

za předpokladu, že případ, kdy R_2 a R_3 jsou každý atom vodíku nebo 3-methyl-2-butenyl skupina nebo rozvětvená nebo nerozvětvená alkoxy skupina o 1 – 15 atomech uhlíku, kde R_1 je rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku, R_4 je hydroxyl skupina a R_5 a R_6 jsou každý atom vodíku nebo rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku a případ, kde R_2 je atom vodíku, kde R_1 je rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovaná nebo nesubstituovaná aryl skupina, R_4 a R_5 jsou každý atom vodíku a R_6 je atom vodíku nebo rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku a případ, kde R_2 a R_3 jsou každý atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupina nebo 3-methyl-n-butyl skupina, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina je vyloučen) nebo její sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina, 2,6-dimethylheptyl skupina, benzyl skupina nebo fenyl skupina nebo její sůl.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R_2 nebo R_3 je atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupina, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupina nebo benzyl skupina nebo její sůl.

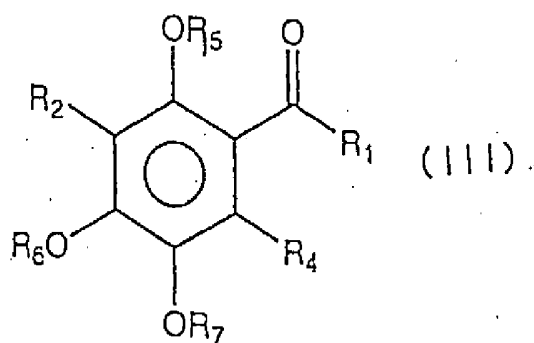
4. Sloučenina podle nároku 1 o obecném vzorci (II)



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo 2,6 dimethylheptyl skupinu; a R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupinu a 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo

nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina a R_2 a R_3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo 3-methyl-2-butenyl skupina je vyloučen) nebo její sůl.

5. Sloučenina podle nároku 1 o obecném vzorci (III)



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku (za předpokladu, že methyl skupina je vyloučena), substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 a R_4 nezávisle na sobě představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu nebo alkenyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu a R_5 , R_6 a R_7 nezávisle na sobě představují atom uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu nebo alkenyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo její sůl.

6. Sloučenina podle nároku 1,4 nebo 5, která je nejméně jednou zvolenou ze skupiny

(3,5-bisbenzyl-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) keton,

(3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) keton,

(3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) keton,

(3,6-bis(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl)(2-methylpropyl)

keton,

(6-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) keton-
mono (3-methyl-2-butenyl) éter,

(2,4,5-trihydroxyfenyl) (2-methylpropyl) ketonmono (3-methyl-2-butenyl)
éter,

(3,5-bis (3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl keton,

(3-(3-methyl-2-butenyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)keton,

(3,5-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenyl-
methyl) keton,

(3-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-2,4,6-trihydroxyfenyl) (fenylmethyl)
keton,

(2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl) (2-methylpropyl)
keton,

(2,4-dihydroxy-6-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-fenyl) (2-methylpropyl)
keton,

(4,6-dihydroxy-2-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl)(3-methylpropyl)
keton,

(3,5-bis(3-methyl-2-butenyl)-2-hydroxy-6-methyl-4-(3-methyl-2-butenyl-
oxy)fenyl) (2-methylpropyl) keton,

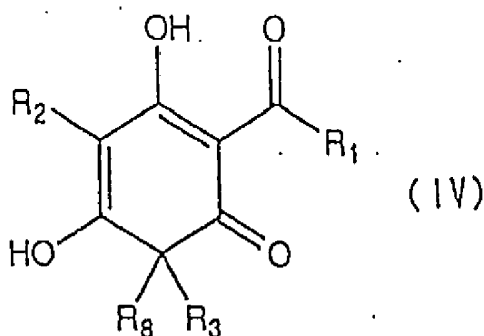
(2-hydroxy-4-(3-methyl-2-butenyloxy)fenyl)(2-methylpropyl) keton,

(2,4-dihydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl) keton a

(2,4-dihydroxy-5-(3-methyl-2-butenyl)fenyl) (2-methylpropyl) keton

nebo její sůl.

7. Sloučenina o obecném vzorci (IV)

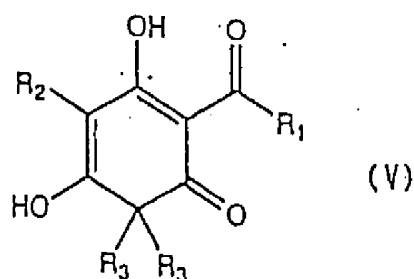


(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; R_3 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_8 představuje hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kdy R_2 a R_3 a jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina, kde R_1 je methyl skupina a R_8 je hydroxyl skupina a případ, kde nejméně dva nebo tři členy třídy sestávající z R_2 , R_3 a R_8 jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina a zbylý člen je atom vodíku nebo hydroxyl skupina, kde R_1 je 2-propyl skupina nebo 2-methylpropyl skupina je vyloučen) nebo její sůl.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina, 2,6-dimethylheptyl skupina nebo fenyl skupina nebo její sůl.

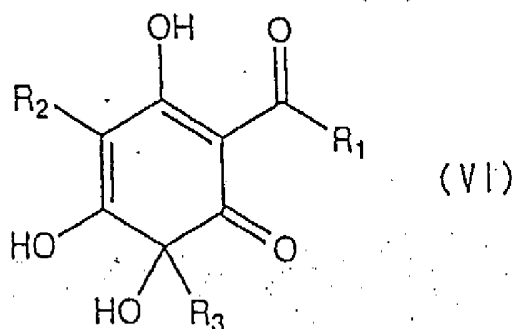
9. Sloučenina podle nároku 7 nebo 8, kde R_2 nebo R_3 je 3-methyl-2-butenyl skupina, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupina nebo benzyl skupina nebo její sůl.

10. Sloučenina podle nároku 7 o obecném vzorci (V)



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo 2,6-dimethylheptyl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; a R_3 představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu, 3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina nebo 2-propyl skupina, R_2 je atom vodíku nebo 3-methyl-2-butenyl skupina a R_3 je 3-methyl-2-butenyl skupina je vyloučen) nebo její sůl.

11. Sloučenina podle nároku 7 o obecném vzorci (VI)



(kde R_1 představuje 2-methylpropyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; a R_2 a R_3 každý představuje 3-methyl-2-butenyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; za předpokladu, že případ, kdy R_1 je 2-methylpropyl skupina a R_2 a R_3 jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina je vyloučen) nebo její sůl.

12. Sloučenina podle jednoho z nároků 7,10 a 11, která je nejméně jednou zvolenou ze skupiny

2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)cyklohexa-3,5-dienon,

3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-tris(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienon,

2,2-bisbenzyl-3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-cyklohexa-3,5-dienon,

3,5-dihydroxy-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,2,4-trisbenzylcyklohexa-3,5-dienon,

2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl)cyklohexa-3,5-dienon,

3,5-dihydroxy-6-(3,7-dimethyl-1-oxooktyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienon,

2,4-bis(3-methyl-2-butenyl)-6-(benzoyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon,

2,4-dimethyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon,

2,4-bisbenzyl-6-(3-methyl-1-oxobutyl)-2,3,5-trihydroxycyklohexa-3,5-dienon,

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienon,

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3-methyl-2-butenyl)cyklohexa-3,5-dienon,

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2,4-tris(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienon a

3,5-dihydroxy-6-(fenylacetyl)-2,2-bis(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)cyklohexa-3,5-dienon

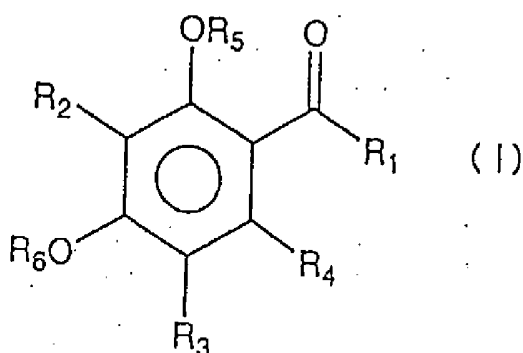
nebo její sůl.

13. Kompozice léčiva s obsahem jedné nebo více sloučenin podle nároků 1 – 12 a farmaceuticky přijatelným nosičem.

14. Kompozice léčiva podle nároku 13 jako preventivní léčebný prostředek pro onemocnění postihující kosti a chrupavky.

15. Použití jedné nebo více sloučenin podle nároků 1 – 12 pro přípravu kompozice léčiva pro prevenci nebo léčbu onemocnění kostí a chrupavek.

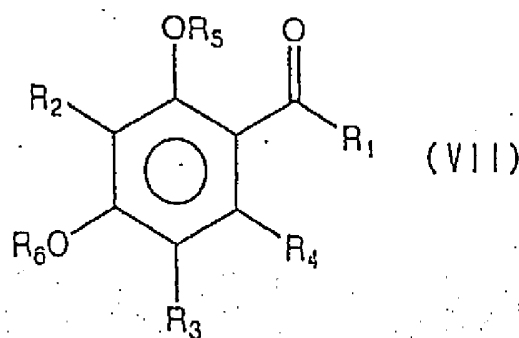
16. Kompozice léčiva s obsahem sloučeniny o obecném vzorci (I)



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku (za předpokladu, že methyl skupina je vyloučena), substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; R_3 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu, hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkoxy skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyloxy skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyloxy skupinu; R_4 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo hydroxyl skupinu a R_5 a R_6 nezávisle na sobě představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu, za předpokladu, že případ, kdy R_2 a R_3 jsou každý atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupina, kde R_1 je rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku, R_4 je hydroxyl skupina a R_5 a R_6 jsou každý atom vodíku, přičemž případ, kde R_2 je atom vodíku, kde R_1

je rozvětvená nebo nerozvětvená alkyl skupina o 1 – 15 atomech uhlíku, R_4 , R_5 a R_6 jsou každý atom vodíku a případ, kde R_2 a R_3 jsou každý atom vodíku, 3-methyl-2-butenyl skupina nebo 3-methyl-n-butyl skupina, kde R_1 je 2-methylpropyl skupina je vyloučen) nebo jedna či více jejích solí s farmaceuticky přijatelným nosičem.

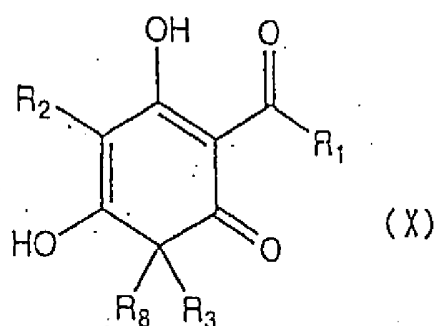
17. Kompozice léčiva použitelného jako preventivní a léčebný prostředek pro onemocnění postihující kosti a chrupavky s obsahem sloučeniny o obecném vzorci (VII)



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou aryl skupinu; R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; R_3 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu; hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkoxy skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyloxy skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyloxy skupinu, R_4 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15

atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou benzyl skupinu nebo hydroxyl skupinu a R_5 a R_6 nezávisle představují atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu) nebo jednu či více jejích solí s farmaceuticky přijatelným nosičem.

18. Kompozice léčiva s obsahem sloučeniny o obecném vzorci (X)



(kde R_1 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu nebo substituovanou aryl skupinu, R_2 představuje atom vodíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu, R_3 představuje rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu a R_8 představuje hydroxyl skupinu, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkyl skupinu o 1 – 15 atomech uhlíku, rozvětvenou nebo nerozvětvenou alkenyl skupinu o 2 – 15 atomech uhlíku nebo substituovanou nebo nesubstituovanou benzyl skupinu, za předpokladu, že případ, kdy R_2 a R_3 jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina, kde R_1 je methyl skupina a R_8 je hydroxyl skupina a případ, kde dva nebo tři členy třídy sestávající z R_2 , R_3 a R_8 jsou každý 3-methyl-2-butenyl skupina a zbylý člen je

atom vodíku nebo hydroxy skupina, kde R_1 a R_2 je propyl skupina nebo 2-methylpropyl skupina) nebo jedna či více farmaceuticky přijatelných solí s farmaceuticky přijatelným nosičem.

19 .Použití jedné nebo více sloučenin podle nároku 16, 17 nebo 18 pro přípravu kompozice léčiva pro prevenci nebo léčbu onemocnění kostí a chrupavek.