



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 234 503** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) МПК⁷ **C 07 D 333/16, 213/30, A 61 K 31/381, 31/44, 7/48, A 61 P 17/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

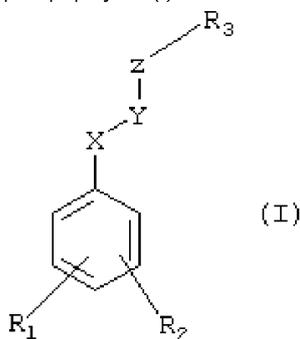
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2002116703/04, 22.11.2000
 (24) Дата начала действия патента:
 22.11.2000ii.1-9
 (30) Приоритет: 24.11.1999 FR 99/14783
 (43) Дата публикации заявки: 27.12.2003
 (46) Дата публикации: 20.08.2004
 (56) Ссылки: EP 0850909 A1, 01.07.1998. EP 0776881 A1, 04.06.1997. RU 2134256 C1, 10.08.1999.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 24.06.2002
 (86) Заявка РСТ:
 FR 00/03250 (22.11.2000)
 (87) Публикация РСТ:
 WO 01/38320 (31.05.2001)
 (98) Адрес для переписки:
 129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

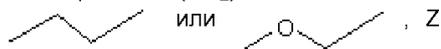
(72) Изобретатель: БЕРНАРДОН Жан-Мишель (FR)
 (73) Патентообладатель:
 ГАЛДЕРМА РЕСЕРЧ ЭНД ДЕВЕЛОПМЕНТ,
 С.Н.С. (FR)
 (74) Патентный поверенный:
 Лебедева Наталья Георгиевна

(54) АНАЛОГИ ВИТАМИНА D

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



в которой R₁ означает атом водорода, радикал CH₃ или радикал (CH₂)OH; R₂ означает радикал (CH₂)OH; X-Y означает связь



Z означает цикл, выбираемый среди циклов следующих формул:

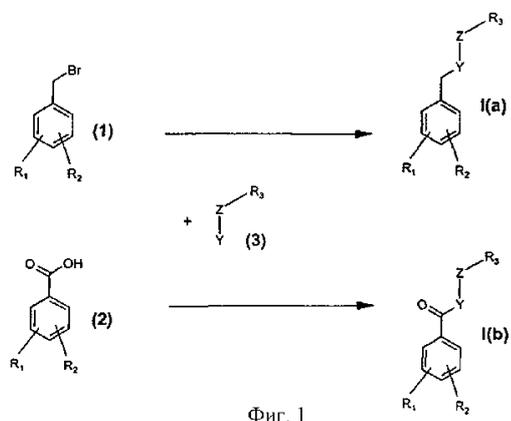


; R₃ означает алкильную цепь с 4-8 атомами углерода, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами и, кроме того, возможно замещенную одной или несколькими низшими алкильными группами, и/или замещенную одним или несколькими атомами галогена, и/или замещенную одной или несколькими группами CF₃ и/или в которой одна или несколько простых связей цепи могут быть заменены на одну или несколько двойных связей, причем R₃ находится в цикле в пара- или мета-положении по отношению к связи X-Y, а также к оптическим и геометрическим изомерам вышеуказанных соединений формулы (I). Изобретение также относится к фармацевтической и косметической композициям. Изобретение позволяет получить структурные аналоги витамина D,

RU 2 234 503 C2

RU 2 234 503 C2

которые обладают селективной активностью в отношении клеточной пролиферации и клеточной дифференцировки без проявления гиперкальциенирующего характера, а также которые более легко синтезируются. 3 с. и 6 з.п. ф-лы, 6 ил.



RU 2234503 C2

RU 2234503 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 234 503** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 333/16, 213/30, A 61 K**
31/381, 31/44, 7/48, A 61 P 17/00

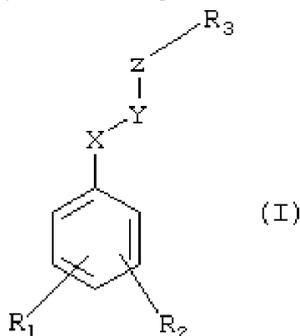
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2002116703/04, 22.11.2000
(24) Effective date for property rights:
22.11.2000c1 . 1-9
(30) Priority: 24.11.1999 FR 99/14783
(43) Application published: 27.12.2003
(46) Date of publication: 20.08.2004
(85) Commencement of national phase: 24.06.2002
(86) PCT application:
FR 00/03250 (22.11.2000)
(87) PCT publication:
WO 01/38320 (31.05.2001)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.
3, OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

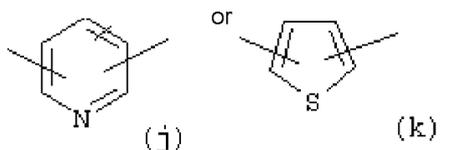
(72) Inventor: BERNARDON Zhan-Michel' (FR)
(73) Proprietor:
GALDERMA RESERCh EhND DEVELOPMENT,
S.N.S. (FR)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **ANALOGUES OF VITAMIN D**

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, vitamins,
pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to
compounds of the general formula (I):

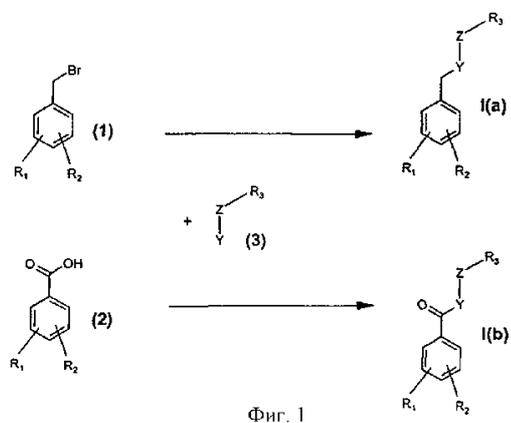


wherein R₁ means hydrogen atom, radical
CH₃ or radical (CH₂)OH; R₂ means radical
(CH₂)OH; X-Y means a bond or
; Z means a cycle taken among
cycles of the following formulas:



R₃ means alkyl chain with 4-8 carbon atoms
substituted with one or some hydroxyl groups
and, except for, substituted with one or
some lower alkyl groups, and/or substituted
with one or some halogen atom, and/or
substituted with one or some groups CF₃,
and/or wherein one or some simple bonds in
chain can be replaced for one or some double
bonds being R in cycle is in para- or
meta-position with regards to the bond X-Y;
and also to optical and geometrical isomers
of above indicated compound of the formula
(I). Invention relates also to
pharmaceutical and cosmetic compositions.
Invention provides preparing structural
analogues of vitamin D that elicit selective
activity with regards of cellular
proliferation and cellular differentiation
being without manifestation of
hypercalcemic effect and these compounds
can be synthesized easily.

EFFECT: improved preparing method,
valuable medicinal properties of compounds.



Фиг. 1

RU 2234503 C2

RU 2234503 C2

Изобретение относится к биароматическим соединениям, аналогам витамина D, в качестве новых промышленных и полезных продуктов. Оно относится также к способу их получения и их применению в фармацевтических композициях, предназначенных для использования в медицине или ветеринарии, или в косметических композициях.

Соединения согласно изобретению обладают выраженной активностью в областях клеточной пролиферации и дифференцировки и находят применения преимущественно при локальном и системном лечении дерматологических (или других) заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, заболеваний с воспалительным и/или иммуноаллергическим компонентом и гиперпролиферации тканей эктодермального происхождения (кожа, эпителий,...), является ли она доброкачественной или злокачественной. Эти соединения могут быть использованы, кроме того, для борьбы со старением кожи, является ли оно фотоиндуцированным или хронологическим, и для лечения нарушений заживления.

Соединения согласно изобретению можно также использовать в косметических композициях для гигиены тела и по уходу за волосами.

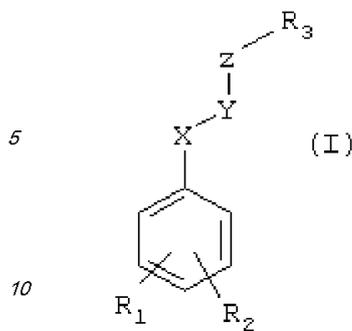
Витамин D является основным витамином для предотвращения и лечения дефицитов минерализации хрящей (рахитизм) и костей (остеопороз) и даже некоторых форм остеопороза у пожилых людей. Однако теперь допускают, что его функции распространяются намного дальше регуляции костного метаболизма и кальциевого гомеостаза. Из них могут быть названы его воздействия на клеточную пролиферацию и дифференцировку и регуляцию иммунной защиты. Их обнаружение открывает путь для новых терапевтических подходов в дерматологии, онкологии, а также в области аутоиммунных заболеваний и в области трансплантаций органов или тканей.

Эффективное терапевтическое применение долгое время наталкивалось на токсичность этого витамина (гиперкальциемия, иногда смертельная). В настоящее время синтезированы структурные аналоги витамина D, некоторые из которых сохраняют только свойства в отношении дифференцировки и не воздействуют на кальциевый метаболизм.

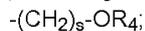
Одной из целей настоящего изобретения является получение новых соединений, структурных аналогов витамина D, которые обладают селективной активностью в отношении клеточной пролиферации и клеточной дифференцировки без проявления гиперкальциемирующего характера.

Другой целью настоящего изобретения является получение новых соединений, аналогов витамина D, которые более легко синтезируемы и, следовательно, более экономичны по отношению к тому, что известно в уровне техники.

Так, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут быть представлены следующей общей формулой (I):



в которой R₁ означает атом водорода, радикал CH₃ или радикал

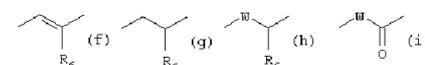
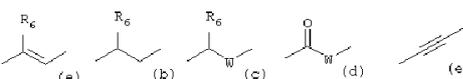


R₂ означает радикал -(CH₂)_t-OR₅,

причем s, t, R₄ и R₅ имеют нижеуказанные значения;

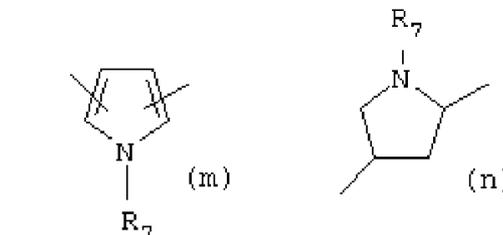
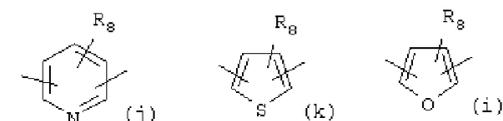
X-Y означает связь, выбираемую среди связей следующих

формул (a)-(i):



причем R₆ и W имеют нижеуказанные значения;

Z означает цикл, выбираемый среди циклов следующих формул (j)-(n):



45

причем R₇ и R₈ имеют нижеуказанные значения,

при условии, что когда Z означает циклы формул (k), (l) или (m), тогда X-Y не может означать связь формулы (c), (d);

при условии, что когда Z означает цикл формулы (n), тогда X-Y предпочтительно означает связь формулы (c), (d);

55

R₃ означает алкильную цепь с 4-8 атомами углерода, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами, причем гидроксильные группы могут быть защищены в форме ацетокси-, метоксили этокси-, триметилсилилокси-, трет-бутилдиметилсилилокси-, тетрагидропиранилоксигруппы, и, кроме того, возможно

60

- замещенную одной или несколькими низшими алкильными или циклоалкильными группами и/или

- замещенную одним или несколькими атомами галогена и/или

- замещенную одной или несколькими группами CF₃ и/или

- в которой один или несколько атомов углерода цепи заменены на атомы кислорода, серы или азота, причем атомы азота могут быть, в случае необходимости, замещены низшими алкильными радикалами, и/или

- в которой одна или несколько простых связей цепи могут быть заменены на одну или несколько двойных и/или тройных связей,

причем R_3 находится в цикле в пара- или мета-положении по отношению к связи X-Y,

причем s и t, одинаковые или разные, означают 1 или 2;

R_4 и R_5 , одинаковые или разные, означают атом водорода, ацетил, бензоил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил или тетрагидропиранил;

R_6 означает атом водорода или низший алкил;

W означает атом кислорода, серы или радикал -NH-, который, в случае необходимости, может быть замещен низшим алкилом;

R_7 означает атом водорода или низший алкил;

R_8 означает атом водорода, низший алкил или атом галогена.

Изобретение относится также к оптическим и геометрическим изомерам вышеуказанных соединений формулы (I), а также к их солям в случае, когда X-Y означают связь формулы (с) и (h) и W означает радикал -NH-, возможно замещенный низшим алкилом.

Когда соединения согласно изобретению находятся в форме солей, они представляют собой фармацевтически или косметически приемлемые соли, получаемые путем присоединения неорганической или органической кислоты, в частности соляной, серной, уксусной, фумаровой, гемиянтарной, малеиновой или миндальной кислоты.

Согласно настоящему изобретению под низшим алкилом понимают линейный или разветвленный алкильный радикал с 1-6 атомами углерода, предпочтительно метил, этил, изопропил, трет-бутил и гексил.

Под циклоалкилом понимают циклический или полициклический алкановый радикал с 3-10 атомами углерода. Циклоалкил предпочтительно выбирают среди циклопропила, циклопентила или циклогексила.

Под атомом галогена предпочтительно понимают атом фтора, хлора или брома.

Из соединений формулы (I), входящих в рамки настоящего изобретения, можно назвать, в частности, следующие:

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол;

(E)-1-[4-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол;

(E)-7-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-4-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол;

(E)-7-[6-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-пиридин-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифт орметил-окта-3,5-диен-2-ол;

(4E,6E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-1,1,1,2,2-пентафтор-3-пентафторэтил-нона-4,6-диен-3-ол;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-4,4-диметил-нон-6-ен-3-ол;

(E)-7-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифт орметил-окта-3,5-диен-2-ол;

(4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-1,1,1,2,2-пентафтор-3-пентафторэтил-нона-4,6-диен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-бензиламино)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-[(3,4-бис-гидрокси-метил-бензиламино)-метиламино]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-[(3,4-бис-гидрокси-метил-бензиламино)-пропиламино]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(E)-1-[4-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[4-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[4-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифт орметил-окта-3,5-диен-2-ол;

(E)-7-[4-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[4-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифт орметил-окта-3,5-диен-2-ол;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифт орметил-окта-3,5-диен-2-ол;

(E)-7-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-3-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол;

(4E,6E)-7-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол;

(3E,5E)-6-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-3-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифт орметил-окта-3,5-диен-2-ол.

Согласно настоящему изобретению преимущественно более предпочтительными соединениями формулы (I) являются такие, в которых соблюдаются по меньшей мере одно и предпочтительно все из нижеуказанных условий:

R_1 означает радикал CH_3 или $-(\text{CH}_2)_s-\text{OH}$;

R_2 означает радикал $-(\text{CH}_2)_t-\text{OH}$;

X-Y означает связь формулы (b), (c), (h) или (g);

R_3 выбирают среди

- алкильной или алкенильной цепи с 4-8 атомами углерода, замещенной по меньшей мере одним гидроксильным и по меньшей мере одним низшим алкилом;

- или алкильной или алкенильной цепи с 4-8 атомами углерода, замещенной по

меньшей мере одним гидроксилом, по меньшей мере одним нижшим алкилом и по меньшей мере одним радикалом CF_3 .

Объектом настоящего изобретения являются также способы получения соединений формулы (1).

Фигуры 1-6 представляют собой реакционные схемы, которые могут быть использованы для получения соединений согласно изобретению.

Так, соединения формулы I(a) могут быть получены (фигура 1) путем реакции галогенсодержащего, предпочтительно бромсодержащего, соединения (1) с фенольным ($Y = OH$), тиофенольным ($Y = SH$), анилиновым ($Y = NH-COO$ -трет-бутил) производным (3) в присутствии основания, такого, как K_2CO_3 , в растворителе, таком, как ацетон или метилэтилкетон.

Соединения формулы I(a) могут быть также получены (фигура 1) путем реакции галогенсодержащего, предпочтительно бромсодержащего, соединения (1) с натриевой или калиевой солью фенольного ($Y = OH$), тиофенольного ($Y = SH$), анилинового ($Y = NH-COO$ -трет-бутил) производного (3) в растворителе, таком, как диметилформамид (DMF).

Соединения формулы I(b) могут быть получены (фигура 1) путем реакции бензопроизводного (2) с фенольным ($Y = OH$), тиофенольным ($Y = SH$), анилиновым ($Y = NH_2$) производным (3) в присутствии карбонилдиимидазола или дициклогексилкарбодимида в растворителе, таком, как дихлорметан или тетрагидрофуран (ТГФ).

Соединения формулы I(b) также могут быть получены (фигура 1) путем реакции бензоилхлорида (полученного путем взаимодействия бензопроизводного (2) с тионилхлоридом или оксалилхлоридом) с фенольным ($Y = OH$), тиофенольным ($Y = SH$), анилиновым ($Y = NH_2$) производным (3) в присутствии основания, такого, как триэтиламин, в растворителе, таком, как дихлорметан или тетрагидрофуран (ТГФ).

Соединения (1) и (2) могут быть получены согласно реакционным схемам, представленным на фигурах 2 и 3. Эти способы получения соединений (1) и (2) обладают тем преимуществом, что ограничено число стадий получения.

На фигуре 2 (a) означает реакцию с BH_3 в диоксане; (b) означает реакцию с CH_3OCH_2Cl в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде в качестве растворителя; (c) означает реакцию с н-бутиллитием в присутствии CO_2 в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (b) означает реакцию с н-бутиллитием в тетрагидрофуране с последующей реакцией с диметилформамидом; (e) означает реакцию восстановления с помощью борогидрида натрия в смеси метанола с тетрагидрофураном в качестве растворителя; (f) означает реакцию с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в дихлорметане в качестве растворителя.

На фигуре 3 (a) означает реакцию с BH_3 , в диоксане; (b) означает реакцию с метанолом в присутствии серной кислоты; (c) означает реакцию с трет- $C_4H_9(CH_3)_2SiCl$ в присутствии имидазола в диметилформамиде в качестве

растворителя; (d) означает реакцию с $LiAlH_4$ в диэтиловом эфире; (e) означает реакцию с бензоилхлоридом в присутствии триэтиламина в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (f) означает реакцию с $(C_4H_9)_4NF$ в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (g) означает реакцию с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в дихлорметане в качестве растворителя.

Соединения формулы I(c) могут быть получены (фигура 4) путем реакции типа Хорнера-Эммонса между фосфонатным производным (7) (полученным из соответствующего бензилбромида путем реакции типа Арбузова) и альдегидным производным (6). Производное (6) может быть получено из бромкетопроизводного (4) сначала путем защиты кетогруппы в виде диоксолана (5), затем путем получения литийсодержащего производного и реакции с диметилформамидом.

Соединения формулы I(d) могут быть получены из соединений (8) путем гидрирования двойной связи в присутствии палладия-на-угле.

Соединения формулы I(c) также могут быть получены (фигура 5) путем реакции типа Неск между этиленовым производным (13) (полученным путем реакции бензальдегида (12) с метилтрифенилфосфонийбромидом) и трифлатным производным ($X = OSO_2CF_3$) или иодпроизводным ($X = I$) (15) в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого, как $Pd(Cl)_2P(PH_3)_2$, в растворителе, таком, как триэтиламин.

Соединения формулы I(e) могут быть получены (фигура 5) путем реакции типа Sonogashira между ацетиленовым производным (14) (полученным из бензальдегида (12) путем реакции типа Corey-Fuchs) и трифлатным производным ($X = OSO_2CF_3$) или иодпроизводным ($X=I$) (15) в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого, как $Pd(Cl)_2P(PH_3)_2$, и CuI , в растворителе, таком, как триэтиламин.

Цепь R_3 может быть введена путем использования, например, способов, описанных Т. Kametani и Н. Furuyama, Medicinal Research Reviews, 7, № 2, 147-171 (1987), D.M. Piatak и J. Wicha, Chem. Rev., 78, № 3, 199-241 (1978); или G. Zhu и W.H. Okamura, Chem. Rev., 95, № 6, 1877-1952 (1995).

Так, в качестве примеров, некоторые кратко изложенные способы представлены на фигуре 6, на которой (a) означает реакцию с $MgBr-CH_2-(CH_2)_n-C(CH_3)_2$

-О-тетрагидропираном в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (b) означает реакцию в присутствии п-толуолсульфонокислоты или серной кислоты; (c) означает реакцию гидрирования в присутствии катализатора, такого, как палладий-на-угле; (d) означает реакцию восстановления с помощью борогидрида натрия в смеси метанола с тетрагидрофураном в качестве растворителя; (e) означает реакцию с $Br-CH_2-(CH_2)_n-CH_2-COOR$ в присутствии гидрида калия в диметилформамиде в качестве растворителя; (f) означает реакцию с MgX алкилом, где X означает атом галогена,

в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (g) означает реакцию с $\text{NC-CH}_2\text{-P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$ в присутствии гидрида натрия в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (h) означает реакцию с диизобутилалюминийгидридом в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (i) означает реакцию с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком, как тетрагидрофуран, с последующей реакцией с н-бутиллитием; (j) означает реакцию с н-бутиллитием в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (k) означает реакцию с алкилхлорформиатом C1-COOR ; (l) означает реакцию с MgXалкилом , где X означает атом галогена, в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (m) означает реакцию с н-бутиллитием в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (n) означает реакцию с $\text{CF}_3\text{-CO-CF}_3$; (o) означает реакцию с $\text{HOOC-(CH}_2)_3\text{-P(C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$ в присутствии трет-бутилата калия в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (p) означает реакцию с этанолом в присутствии серной кислоты; (q) означает реакцию с MgXалкилом , где X означает атом галогена, в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (r) означает реакцию с $\text{ROOC-CH=CH-CH}_2\text{-P(O)(OC}_2\text{H}_5)_2$ в присутствии диизопропиламида лития в растворителе, таком, как тетрагидрофуран; (s) означает реакцию с алкиллитиевым производным в растворителе, таком, как тетрагидрофуран.

Соединения общей формулы (I) обладают биологическими свойствами, аналогичными таковым витамина D, в частности свойствами трансактивации элементов ответа на витамин D (VDRE), такими, как агонистическая или антагонистическая активность по отношению к рецепторам витамина D или его производных. Под витаминами группы D или их производными понимают, например, производные витамина D₂ или D₃ и, в особенности, 1,25-дигидроксивитамин D₃ (кальцитриол).

Эта агонистическая активность по отношению к рецепторам витамина D или его производных может быть выявлена "in vitro" с помощью методов, известных в области изучения геной транскрипции (Hansen и др., The Society For Investigative Dermatologie, 1, № 1, апрель 1996 г.).

В качестве примера агонистическая активность VDR может быть протестирована при использовании клеточной линии HeLa путем котрансфекции экспрессирующего вектора человеческого рецептора VDR и плазмиды-репортера p240Hase-CAT, которая содержит область -1399 до +76 промотора 24-гидроксилазы крысы, клонированную выше фазы, кодирующей ген хлорамфениколацетилтрансферазы (CAT). Спустя 18 часов после котрансфекции в среду добавляют тестируемый продукт. Спустя 18 часов после обработки количественное определение активности CAT клеточных лизатов осуществляют с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (Elisa-анализа). Результаты выражают в процентах по отношению к действию, обычно наблюдаемому при использовании 10^{-7} M кальцитриола.

Агонистическая активность также может

быть охарактеризована в этой системе котрансфекции путем определения дозы, необходимой для достижения 50% максимальной активности продукта (AC50).

Биологические свойства, аналогичные витамину D, также могут быть определены по способности продукта ингибировать пролиферацию обычных человеческих кератиноцитов (KHN в культуре). Продукт добавляют к KHN, культивируемым в условиях, благоприятствующих состоянию пролиферации. Продукт выдерживают в контакте с клетками в течение пяти дней. Количество пролиферативных клеток определяют путем встраивания бромдезоксисуридина (BRdU) в ДНК.

Агонистическая активность к рецепторам витамина D соединений согласно изобретению может быть оценена также "in vivo" путем индукции 24-гидроксилазы у мыши SKH (Voorhees и др., 108, 513-518 (1997)).

Объектом настоящего изобретения являются также соединения формулы (I), такие, как описанные выше, в качестве лекарственного средства.

Соединения согласно изобретению особенно хорошо пригодны в следующих областях терапии:

1) для лечения дерматологических заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, проявляющемся в дифференцировке и пролиферации, в частности для лечения обыкновенных, юношеских, полиморфных, розовых угрей; узелково-кистозных, шаровидных угрей; старческих угрей; вторичных угрей, таких, как провоцируемая солнцем, медикаментозная или профессиональная угревая сыпь; 2) для лечения других типов нарушений кератинизации, таких как, в частности, ихтиозы, ихтиозоподобные состояния, болезнь Дарье, ладонно-подошвенные кератодермии, лейкоплакии и лейкоплакоподобные состояния, кожные лишай или лишай слизистой оболочки (слизистой оболочки рта);

3) для лечения других дерматологических заболеваний с воспалительным иммуноаллергическим компонентом, с нарушением или без нарушения клеточной пролиферации, и в частности всех форм псориаза, является ли он кожным, слизистым или ногтевым, а также псориатического ревматизма, или кожной атопии, такой, как экзема, или респираторной атопии или десневой гипертрофии;

4) для лечения всех дермальных или эпидермальных пролифераций, являются ли они доброкачественными или злокачественными, имеют ли они вирусное или невирусное происхождения, таких, как обыкновенные простые бородавки, плоские бородавки и напоминающая бородавки эпидермодисплазия, оральные или внутритроковые множественные папилломы, лимфома T, и пролифераций, которые могут быть вызваны ультрафиолетовыми излучениями, в частности, в случае базально-клеточных или спиноцеллюлярных эпителиом, а также любых предраковых патологических изменений кожи, таких, как кератоакантомы;

5) для лечения других дерматологических нарушений, таких, как иммунные дерматозы, такие, как красная волчанка, буллезные

иммунные заболевания и коллагеновые заболевания, такие, как склеродермия;

6) при лечении дерматологических или общих заболеваний с иммунологическим компонентом;

7) для борьбы против нарушений жировой функции, таких, как угревая гиперсеборея или обычная себорея;

8) при лечении кожных нарушений, провоцируемых длительным пребыванием под воздействием ультрафиолетовых излучений, а также для восстановления или борьбы против старения кожи, является ли оно фотоиндуцируемым или возрастным, или для уменьшения пигментаций и актинических кератозов, или любых патологий, ассоциированных с возрастным или актиническим старением;

9) для предотвращения или лечения нарушений заживления или для предотвращения или устранения "растяжек" на коже;

10) при лечении воспалительных заболеваний, таких, как артрит;

11) при лечении любого, на кожном или генерализованном уровне, заболевания вирусного происхождения, такого, как синдром Капоши;

12) для лечения некоторых офтальмологических нарушений, в частности корнеопатий;

13) для лечения или предотвращения раковых или предраковых состояний в случае раковых заболеваний, которые могут быть связаны с или могут быть вызваны рецепторами витамина D, таких, как (но не только), рак молочной железы, лейкоз, миелодиспластические синдромы и лимфомы, карциномы клеток мальпигиевого эпителия и раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, меланомы и остеосаркома;

14) для предотвращения или лечения алопеции различных происхождений, в частности лопеции, возникающей вследствие химиотерапии или воздействия излучений;

15) для лечения иммунных заболеваний, таких, как аутоиммунные заболевания, такие как сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз, волчанка и заболевания типа волчанки, астма, или гломерулонефрит; селективных дисфункций иммунной системы, таких как СПИД, или для предотвращения иммунной реакции отторжения, такой как отторжения трансплантатов почки, сердца, костного мозга, печени, панкреатических островков, поджелудочной железы или кожи, или для предотвращения болезни "трансплантат против хозяина";

16) при лечении эндокринных заболеваний, учитывая, что аналоги витамина D могут модулировать гормональную секрецию, такую, как повышение выделения инсулина или селективное подавление секреции паратиреоидного гормона, например, при хронической почечной недостаточности и вторичном гиперпаратиреозе;

17) при лечении заболеваний, характеризующихся аномальной регуляцией внутриклеточного кальция, и при лечении или предотвращении патологий, в которые вовлечен кальциевый метаболизм, таких, как мышечная ишемия (инфаркт миокарда);

18) при лечении и/или предотвращении

дефицитов витамина D и других нарушений гомеостаза минералов в плазме и в костях, таких, как рахитизм, остеомалация, остеопороз, в частности, в случае женщин в период менопаузы, нефрогенная остеоидистрофия, нарушения функции паращитовидной железы;

19) при лечении поражений сердечно-сосудистой системы, таких, как артериосклероз или гипертония, а также инсулиннезависимый диабет.

В вышеуказанных терапевтических областях соединения согласно изобретению могут быть использованы преимущественно в комбинации с ретиноидами, кортикостероидами или эстрогенами, в сочетании с

антиоксидантами, α -гидроксили α -кетокислотами или их производными, с блокаторами калиевых каналов, или в сочетании с другими известными лекарственными средствами, действующими на уровне иммунной системы (например, циклоспорин, FK 506, глюкокортикоиды, моноклональные антитела, цитокины или факторы роста,...).

Под ретиноидами понимают либо природные, либо синтетические лиганды рецепторов RAR или RXR.

Под агентами против свободных радикалов понимают, например, α -токоферол, пероксиддисмутазу, убихинол или некоторые хелатообразователи металлов.

Под α -гидрокси или α -кетокислотами или их производными понимают, например, молочную, яблочную, лимонную, гликолевую, миндальную, винную, глицериновую, аскорбиновую кислоты, производные салициловой кислоты, а также их соли, амиды или эфиры.

Под блокаторами калиевых каналов понимают, например, миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и его производные.

Объектом настоящего изобретения является также фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение формулы (I), такой, как указанная выше.

Объектом настоящего изобретения является также такая фармацевтическая композиция, предназначенная, в частности, для лечения вышеуказанных заболеваний.

Введение соединения согласно изобретению может быть осуществлено энтеральным, парентеральным, локальным или глазным путем.

Для введения энтеральным путем фармацевтические композиции могут находиться в форме таблеток, желатиновых капсул, драже, сиропов, суспензий, растворов, порошков, гранул, эмульсий, микросфер или наносфер или липидных или полимерных везикул, позволяющих происходить контролируемому высвобождению. Для введения парентеральным путем композиции могут находиться в виде растворов или суспензий для перфузии или для инъекции. Соединения согласно изобретению обычно вводят в суточной дозе примерно от 0,001 до 1000 мкг/кг и предпочтительно примерно от 0,01 до 100 мкг/кг массы тела за 1-3 приема.

Для введения локальным путем

фармацевтические композиции на основе соединений согласно изобретению предназначены для обработки кожи и слизистых оболочек и находятся в виде мазей, кремов, молочка, помад, порошков, пропитанных тампонов, растворов, гелей, спреев, лосьонов или суспензий. Они также могут находиться в форме микросфер или наносфер или липидных или полимерных везикул или полимерных пластырей и гидрогелей, позволяющих происходить контролируемому высвобождению. Эти композиции для введения локальным путем могут находиться либо в безводной форме, либо в водной форме, в зависимости от клинического показания.

Глазной путь введения - это, главным образом, примочки для глаз.

Эти композиции для локального или глазного пути введения содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I), такое, как указанное выше, предпочтительно в концентрации 0,0001-5% и предпочтительно 0,001-1%, по отношению к общей массе композиции.

Соединения формулы (I) согласно изобретению также находят применение в области косметики, в особенности для гигиены тела и по уходу за волосами, в частности для обработки кожи с тенденцией к угревой сыпи, для отрастания волос, против выпадения волос, для борьбы против жирного вида кожи или волос, для защиты от пагубных воздействий солнца или при лечении физиологически сухой кожи, для предотвращения и/или борьбы с фотоиндуцированным или хронологическим старением.

В области косметики композиции согласно изобретению могут быть использованы преимущественно в комбинации с ретиноидами, кортикостероидами, в сочетании с агентами против свободных радикалов, с α -гидрокси- или α -кетокислотами или их производными, или с блокаторами ионных каналов, причем различные продукты, используемые в сочетании с соединениями согласно настоящему изобретению, являются такими, как указанные выше.

Настоящее изобретение, следовательно, относится также к косметической композиции, включающей в косметически приемлемом носителе по меньшей мере одно соединение формулы (I), такое, как указанное выше. Эта косметическая композиция может находиться, в частности, в виде крема, молочка, лосьона, геля, микросфер или наносфер или липидных или полимерных везикул, мыла или шампуня.

Концентрация соединения формулы (I) в косметических композициях может составлять 0,001-3 мас.% по отношению к общей массе композиции.

Фармацевтические и косметические композиции согласно изобретению, кроме того, могут содержать инертные или даже фармакодинамически или косметически активные добавки или комбинации этих добавок, в частности смачиватели; депигментирующие компоненты, такие, как гидрохинон, азелаиновая кислота, кофейная кислота или койевая кислота; смягчающие компоненты; гидратанты, такие как глицерин, ПЭГ 400, тиаморфолинон и его производные или мочевины; противосеборейные или противоугревые добавки, такие, как

S-карбоксиметилцистеин, S-бензилцистеамин, их соли и их производные, или бензоилпероксид; антибиотики, такие как эритромицин и его сложные эфиры, неомицин, клиндамицин и его сложные эфиры, тетрациклины; противогрибковые средства, такие, как кетоконазол или полиметилен-4,5-изотиазолиноны-3; благоприятствующие отрастанию волос компоненты, такие как миноксидил (2,4-диамино-6-пиперидинопиримидин-3-оксид) и его производные, диазоксид (7-хлор-3-метил-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксид) и фенитоин (5,4-дифенилимидазолидин-2,4-дион); нестероидные противовоспалительные средства; каротиноиды, в частности β -каротин; антипсориазные компоненты, такие, как антралин и его производные, и, наконец, эйкоза-5,8,11,14-тетраеновая и эйкоза-5,8,11-триеновая кислоты, их эфиры и амиды.

Композиции согласно изобретению также могут содержать улучшающие вкус компоненты, консерванты, такие, как эфиры п-гидроксibenзойной кислоты, стабилизаторы, регуляторы влажности, регуляторы pH, модификаторы осмотического давления, эмульгаторы, фильтры для ультрафиолетового излучения спектра A и спектра B, антиоксиданты, такие, как α -токоферол, бутилгидроксианизол или бутилгидрокситолуол.

Теперь, в качестве пояснения и без какого-либо ограничивающего объема охраны изобретения характера, приводятся несколько примеров получения активных соединений формулы (I) согласно изобретению, а также различных конкретных препаративных форм на основе таких соединений, а также пример оценочного теста биологической активности соединений формулы (I) согласно изобретению.

Пример 1

(E)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол

а) 4-Аминофталевая кислота

1 г (4,73 ммоль) 4-нитрофталевой кислоты растворяют в 10 мл безводного этанола. Раствор перемешивают при комнатной температуре и дегазируют с помощью аргона. В одну порцию добавляют 50 мг 5%-ного палладия-на-угле и через раствор пропускают путем барботажа водород. Спустя 3 часа раствор фильтруют через целит, затем выпаривают. Масло оранжевого цвета; масса 820 г; выход 96%.

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO) δ (м.д.): 3,32 (с, 1H); 5,95 (с, 1H); 6,49-6,53 (м, 2H); 7,46-7,50 (д, J=8,8 Гц, 1H); 12,33 (с, 2H, COOH).

б) Метил-4-гидроксифталат

Раствор 5 г (27,6 ммоль) 4-аминофталевой кислоты в 50 мл 1 М серной кислоты охлаждают до температуры 0°C. Затем медленно добавляют раствор 2,27 г нитрита натрия в 6 мл воды. После выдерживания в течение 15 минут при температуре 0°C добавляют 15 мл концентрированной серной кислоты и смесь выдерживают при температуре 100°C при интенсивном перемешивании и в течение 1 часа. При комнатной температуре реакционную смесь экстрагируют этилацетатом и промывают

водой. После декантации органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния (дихлорметан-метанол в соотношении 80:20). Затем его растворяют в 100 мл метанола и кипятят с обратным холодильником вместе с 2 мл серной кислоты. После исчезновения дикислоты метанол выпаривают и продукт обрабатывают этилацетатом и промывают водой. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом натрия, выпаривают. Масса 5,2 г; выход 90%.

¹H-ЯМР (DMCO) δ(м.д.): 3,64 (с, 3H); 3,67 (с, 3H); 6,79-6,86 (м, 2H); 7,56-7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H); 10,51 (с, 1H, OH).

с)
Этил-(E)-5-(5-бром-тиофен-2-ил)гекс-4-еноат
22,2 г (51,7 ммоль)

(3-карбокиспропил)трифенилфосфонийбромид а высушивают в вакууме в течение 1 часа при нагревании при температуре 130°C, затем снова доводят до комнатной температуры и растворяют в 200 мл безводного тетрагидрофурана. Затем медленно добавляют раствор 11,5 г (102,5 ммоль) трет-бутилата калия в 100 мл тетрагидрофурана, затем смесь красно-оранжевого цвета перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют по каплям раствор 7 г (34 ммоль) 1-(5-бром-тиофен-2-ил)-этанона в 100 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, экстракции с помощью этилацетата, высушивания и выпаривания растворителей из органической фазы полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают твердое вещество цвета охры (т.пл. 62-64°C; масса 5,8 г; выход 62%). Этот продукт затем растворяют в 100 мл этанола, затем добавляют 2 мл серной кислоты. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником и перемешивают в течение 2 часов. После обработки водой среду экстрагируют этилацетатом, затем органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 95:5), получая чистый транс-изомер в виде масла желтого цвета (масса 3,4 г; выход 77%).

д)
(E)-7-(5-Бром-тиофен-2-ил)-3-этил-окт-6-ен-3-ол

3,3 г (10,9 ммоль)
этил-(E)-5-(5-бром-тиофен-2-ил)гекс-4-еноата растворяют в 50 мл диэтилового эфира. Затем добавляют по каплям 22 мл 2,0 М раствора этилмагнийбромид (44 ммоль) и реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, экстракции диэтиловым эфиром, затем высушивания и выпаривания растворителей из органической фазы полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса 2,4 г; выход 70%).

е)

[(E)-5-(5-Бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилан

2,2 г (6,9 ммоль)

(E)-7-(5-Бром-тиофен-2-ил)-3-этил-окт-6-ен-3-ола растворяют в 50 мл дихлорметана, добавляют 25 мг (0,2 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 4,8 мл (34,8 ммоль) триэтиламина и реакционную среду охлаждают до температуры 0°C. Добавляют по каплям 3,9 мл (17,4 ммоль) триэтилсилилтрифторметансульфоната.

После добавления реакционную среду снова доводят до комнатной температуры, затем обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. После декантации, высушивания и концентрирования при пониженном давлении органических фаз полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса 2,3 г; выход 97%).

ф)
[5-((E)-5-Этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-метанол

2,8 г (6,5 ммоль)

[(E)-5-(5-Бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилана растворяют в 50 мл безводного тетрагидрофурана, затем смесь охлаждают до температуры -78°C. Затем добавляют 2,9 мл (7,1 ммоль) 2,5 М раствора бутиллития, после чего реакционную среду перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 0,55 мл безводного

диметилформамида, затем реакционную среду доводят обратно до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, затем экстракции этилацетатом, органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток, содержащий желаемый

5-((E)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-карбальдегид, растворяют в 50 мл безводного метанола, затем в две порции добавляют 150 мл (3,9 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания в течение 10 минут среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают масло желтого цвета (масса 1,76 г; выход 71%).

г)
Диметил-4-[5-((E)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил-метокси]-фталаат

1 г (2,6 ммоль)

[5-((E)-5-Этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-метанола растворяют в 50 мл дихлорметана и охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 0,55 мл (3,9 ммоль) триэтиламина, затем 220 мкл (2,9 ммоль) метилсульфонилхлорида. После перемешивания в течение 20 минут реакционную среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, получая ожидаемый продукт.

h)
 Диметил-4-[5-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталат
 750 мг (1,3 ммоль)
 диметил-4-[5-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталата растворяют в 30 мл тетрагидрофурана. Добавляют 2,6 мл (2,6 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийфторида и реакционную среду нагревают при температуре 60°C в течение 3 часов. После обработки раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса 355 мг; выход 59%).

i)
 (Е)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол
 350 мг (0,76 ммоль)
 диметил-4-[5-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталата растворяют в 20 мл безводного диэтилового эфира. Добавляют 70 мг (1,8 ммоль) литийалюминийгидрида и реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем медленно добавляют 400 мкл воды и среду фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: этилацетат-гептан в соотношении 70:30). Получают твердое вещество белого цвета (т.пл. 100-102°C) (масса 175 мг; выход 58%).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ(м.д.): 0,82 (т, 6H, J=7,3 Гц), 1,42 (кв, 4H, J=7,4 Гц), 2,03 (с, 3H), 2,1-2,25 (м, 2H), 3,97 (с, 1H), 4,49 (д, 2H, J=5,3 Гц), 4,58 (д, 2H, J=5,3 Гц), 5,00 (т, 1H), 5,17 (т, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,92 (т, 1H), 6,90-6,97 (м, 2H), 7,10 (м, 2H).

Пример 2
 (Е)-7-[4-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол

a)
 Этил-(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)гекс-4-еноат
 По аналогичной примеру 1 (с) методике путем реакции 18,8 г (43,9 ммоль) (3-карбоксипропил)-трифенилфосфонийбромидом с 6 г (29,2 ммоль) 1-(4-бром-тиофен-2-ил)-этанона получают 6 г (75%)

(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-гекс-4-еновой кислоты, которую превращают в 5,8 г (88%) этил-(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-гекс-4-еноата

b)
 (Е)-7-(4-Бром-тиофен-2-ил)-3-этил-окт-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1 (d) методике из 6,3 г (10,9 ммоль) этил-(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-гекс-4-еноата получают 6,6 г (100%) ожидаемого спирта в виде масла оранжевого цвета.

c)
 [(Е)-5-(4-Бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилан

По аналогичной примеру 1 (e) методике из 6,6 г (20,3 ммоль) полученного в b) спирта получают 6,6 г (73%) [(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-

-енилокси]-триэтилсилана в виде бесцветного масла.

d)
 [2-((Е)-5-Этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-4-ил]-метанол

5 По аналогичной примеру 1 (f) методике из 6,2 г (14,3 ммоль) [(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилана получают 1,7 г (29%)

10 [4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-карбальдегида, который восстанавливают в присутствии NaBH₄, получая 1,58 г (92%) [4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-метанола.

15 e)
 Диметил-4-[2-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-4-ил-метокси]-фталат

По аналогичной примеру 1 (g) методике из 500 мг предыдущего спирта получают 220 мг (30%)

20 диметил-4-[2-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-4-илметокси]-фталата в виде масла желтого цвета.

f)
 Диметил-4-[2-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-4-илметокси]-фталат

25 По аналогичной примеру 1 (h) методике из 210 мг (0,36 ммоль) диметил-4-[2-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-4-илметокси]-фталата получают 90 мг (53%)

30 диметил-4-[2-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-4-илметокси]-фталата.

g)
 (Е)-7-[4-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол

35 По аналогичной примеру 1(i) методике путем обработки 61 мг (0,13 ммоль) диметил-4-[4-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталата с помощью 20 мг литийалюминийгидрида и после очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают твердое вещество белого цвета (т.пл. 95-97 °C) (масса 39 мг; выход 73%).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ(м.д.): 0,77 (т, 6H, J=7,3 Гц), 1,36 (кв, 4H, J=7,3 Гц), 1,94 (с, 3H), 2,0-2,15 (м, 2H), 3,89 (с, 1H), 4,41 (д, 2H, J=5,3 Гц), 4,50 (д, 2H, J=5,3 Гц), 4,92 (т, 1H), 5,08 (т, 1H), 5,17 (с, 2H), 5,85 (т, 1H), 6,80-6,88 (м, 2H), 7,02 (м, 2H), 7,2 (м, 2H).

40 Пример 3
 (Е)-7-[2-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-4-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол

a)
 Этил-(Е)-5-(2-бром-тиофен-4-ил)гекс-4-еноат
 По аналогичной примеру 1(c) методике путем реакции 19,1 г (44,6 ммоль) (3-карбоксипропил)-трифенилфосфонийбромидом с 6,1 г (29,7 ммоль) 1-(2-бром-тиофен-4-ил)-этанона получают 5,9 г (72%)

55 (Е)-5-(2-бром-тиофен-4-ил)-гекс-4-еновой кислоты, которую превращают в 4,1 г (63%) этил-(Е)-5-(2-бром-тиофен-4-ил)-гекс-4-еноата

b)
 (Е)-7-(2-Бром-тиофен-4-ил)-3-этил-окт-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1(d) методике из 4,1 г (13,5 ммоль)

этил-(Е)-5-(2-бром-тиофен-4-ил)-гекс-4-еноата получают 3,2 г (75%) ожидаемого спирта в виде масла оранжевого цвета.

c)

[(Е)-5-(2-Бром-тиофен-4-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилан

По аналогичной примеру 1(e) методике из 3,2 г (11 ммоль) полученного в b) спирта получают 4,2 г (96%)

[(Е)-5-(2-бром-тиофен-4-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилана в виде бесцветного масла.

d)

[4-((Е)-5-Этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-метанол

По аналогичной примеру 1(f) методике из 4,1 г (9,5 ммоль)

[(Е)-5-(2-бром-тиофен-4-ил)-1,1-диэтил-гекс-4-енилокси]-триэтилсилана получают 2 г (55%)

[4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-карбальдегида, который восстанавливают в присутствии NaBH_4 , получая 2 г (99%)

[4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-ил]-метанола.

e)

Диметил-4-[4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталат

По аналогичной примеру 1(g) методике из 1 г (2,6 ммоль) предыдущего спирта получают 400 мг (27%)

диметил-4-[4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталата в виде масла желтого цвета.

f)

Диметил-4-[4-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталат

По аналогичной примеру 1(h) методике из 350 мг (0,6 ммоль)

диметил-4-[4-((Е)-5-этил-1-метил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталата получают 190 мг (68%)

диметил-4-[4-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-2-илметокси]-фталата.

g)

(Е)-7-[2-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-4-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1(i) методике путем обработки 180 мг (0,39 ммоль)

диметил-4-[5-((Е)-5-этил-5-гидрокси-1-метил-гепт-1-енил)-тиофен-3-илметокси]-фталата с помощью 36 мг (0,9 ммоль)

литийалюминийгидрида и после очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса 115 мг; выход 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO) δ (м.д.): 0,85 (т, 6H, J=7,3 Гц), 1,43 (кв, 4H, J=7,4 Гц), 1,98 (с, 3H), 2,13-2,20 (м, 2H), 3,95 (с, 1H), 4,49 (д, 2H, J=5,3 Гц), 4,58 (д, 2H, J=5,3 Гц), 5,00 (с, 1H, J=5,4 Гц), 5,16 (т, 1H, J=5,5 Гц), 5,27 (с, 2H), 5,98 (т, 1H), 6,92 (дд, 1H, J₁=2,6 Гц, J₂=8,3 Гц), 7,10 (д, 1H, J=2,5 Гц), 7,28-7,35 (м, 2H), 7,44 (с, 1H).

Пример 4

(Е)-7-[6-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-пиридин-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

a)

Этил-(Е)-5-(6-бром-пиридин-2-ил)-гепт-4-еноат

По аналогичной примеру 1(c) методике путем реакции 29,8 г (69,3 ммоль) (3-карбокиспропил)-трифенилфосфонийбромидом с 9,9 г (46,2 ммоль) 1-(6-бром-пиридин-2-ил)-пропанола получают

8,9 г (68%)

(Е)-5-(6-бром-пиридин-2-ил)-гекс-4-еновой кислоты, которую превращают в 7,8 г (80%) этил-(Е)-5-(6-бром-пиридин-2-ил)-гепт-4-еноат

a)

(Е)-7-(6-Бром-пиридин-2-ил)-3-этил-нон-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1(d) методике из 7,4 г (23,7 ммоль)

этил-(Е)-5-(6-бром-пиридин-2-ил)-гепт-4-еноат получают 7,3 г (94%) ожидаемого спирта в виде масла оранжевого цвета.

c)

[(Е)-5-(6-Бром-пиридин-2-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилан

По аналогичной примеру 1(e) методике из 7,5 г (23 ммоль) полученного в b) спирта получают 9,8 г (97%)

[(Е)-5-(6-бром-пиридин-2-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилана в виде бесцветного масла.

d)

[6-((Е)-1,5-Диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-ил]-метанол

По аналогичной примеру 1(f) методике из 8,8 г (20 ммоль)

[(Е)-5-(6-бром-пиридин-2-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилана получают 5,8 г (75%)

[6-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-ил]-карбальдегида,

который восстанавливают в присутствии NaBH_4 , получая 5,8 г (99%)

[6-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-ил]-метанола.

e)

Диметил-4-[6-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-ил-метокси]-фталат

По аналогичной примеру 1(g) методике из 1 г (2,55 ммоль) предыдущего спирта получают 1,2 г (81%)

диметил-4-[6-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-илметокси]-фталата в виде масла желтого цвета.

f)

Диметил-4-[6-((Е)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-илметокси]-фталат

По аналогичной примеру 1(h) методике из 1,1 г (1,88 ммоль)

диметил-4-[6-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-илметокси]-фталата получают 740 мг (84%)

диметил-4-[6-((Е)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-илметокси]-фталата.

g)

(Е)-1-[6-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-пиридин-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1(i) методике путем обработки 740 мг (1,57 ммоль)

диметил-4-[6-((Е)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)-пиридин-2-илметокси]-фталата с помощью 145 мг (3,8 ммоль)

литийалюминийгидрида и после очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса 515 мг; выход 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO) δ (м.д.): 0,88 (т, 6H, J=7,4 Гц), 1,04 (т, 3H, J=7,5 Гц), 1,48-1,64 (м, 6H), 1,7 (шир, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 2,65 (кв, 2H, J=7,5 Гц), 3,1 (шир, 1H), 3,3 (шир, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 6,24 (т, 1H, J=7,3 Гц), 6,88 (дд, 1H, J₁=2,6 Гц, J₂=8,3 Гц), 7,03 (д, 1H, J=2,6

Гц), 7,20-7,32 (м, 3Н), 7,62 (т, 1Н, J=7,8 Гц).

Пример 5

(E)-7-[5-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксим-этил)-пиридин-3-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол
а) 5-Бром-N-метокси-N-метил-никотинамид 40 г (198 ммоль) 5-бромникотиновой кислоты растворяют в 300 мл тетрагидрофурана и при температуре 0°C обрабатывают с помощью 19 мл оксалилхлорида. Затем добавляют 66 мл (475 ммоль) триэтиламина, потом 23,2 г (237 ммоль)

N-О-диметилгидроксиламингидрохлорида.

После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную среду выливают в воду, экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, выпаривают. Получают 45,1 г (93%) ожидаемого продукта в виде масла светло-каштанового цвета.

б) 1-(5-Бром-пиридин-3-ил)-пропанон 44 мг (180 ммоль)

5-бром-N-метокси-N-метил-никотинамида растворяют в 200 мл тетрагидрофурана и добавляют по каплям 60 мл (180 ммоль) 3 М раствора этилмагнийбромид в диэтиловом эфире. Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния, выпаривают. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя смесью гептана и этилацетата в соотношении 70:30. Получают 4 г (11%) 1-(5-бром-пиридин-3-ил)пропана.

с)

Этил-(E)-5-(5-бром-пиридин-3-ил)-гепт-4-еноат

По аналогичной примеру 1(с) методике путем реакции 12 г (28 ммоль) (3-карбоксипропил)-трифенилфосфонийбромида с 4 г (18,6 ммоль) 1-(5-бром-пиридин-3-ил)-пропана получают 4,45 г (84%) (E)-5-(5-бром-пиридин-3-ил)-гепт-4-еновой кислоты, которую превращают в 3,6 г (74%) этил-(E)-5-(5-бром-пиридин-3-ил)-гепт-4-еноата.

д)

(E)-7-(5-Бром-пиридин-3-ил)-3-этил-нон-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1(d) методике из 2,6 г (8,3 ммоль) этил-(E)-5-(5-бром-пиридин-3-ил)-гепт-4-еноата получают 2,3 г (85%) ожидаемого спирта в виде масла оранжевого цвета.

е)

[(E)-5-(5-Бром-пиридин-3-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилан

По аналогичной примеру 1(e) методике из 2,3 г (7 ммоль) предыдущего спирта получают 2,9 г (93%) [(E)-5-(5-бром-пиридин-3-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилана в виде бесцветного масла.

ф)

[5-((E)-1,5-Диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-ил]-метанол

По аналогичной примеру 1(f) методике из 2,9 г (6,6 ммоль) [(E)-5-(5-бром-пиридин-3-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилана получают 775 мг (30%)

[5-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-ил]-карбальдегида,

который восстанавливают в присутствии NaBH₄, получая 774 мг (99%)

[5-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-ил]-метанола.

г)

5 Диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-ил-метокси]-фталат

По аналогичной примеру 1(g) методике из 750 мг (1,9 ммоль) предыдущего спирта получают 140 мг (13%)

10 диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-илметокси]-фталат в виде масла желтого цвета.

h)

15 Диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-гидроксигепт-1-енил) пиридин-3-илметокси]фталат

По аналогичной примеру 1(h) методике из 100 мг (0,17 ммоль)

15 диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-илметокси]-фталат получают 66 мг (82%)

20 диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)пиридин-3-илметокси]-фталата.

и)

20 (E)-7-[5-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-пиридин-3-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

По аналогичной примеру 1(i) методике путем обработки 60 мг (0,13 ммоль)

25 диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)-пиридин-3-илметокси]-фталата с помощью 12 мг литийалюминийгидрида и после очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают бесцветное масло (масса 25 мг; выход 47%).

30 ¹H-ЯМР (DMCO) δ(м.д.): 0,90 (т, 6H, J=7,4 Гц), 0,98 (т, 3H, J=7,4 Гц), 1,48-1,60 (м, 6H), 2,20-2,26 (м, 2H), 2,52 (кв, 2H, J=7,4 Гц), 4,69 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 5,69 (т, 1H, J=7,3 Гц), 6,87 (дд, 1H, J₁=2,7 Гц, J₂=8,3 Гц), 7,02 (д, 1H, J=2,6 Гц), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,72 (м, 2H), 8,4 (шир, 1H), 8,5 (шир, 1H).

35 Пример 6

40 (E)-7-[5-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксим-этил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

а) 2-Этил-2-тиофен-2-ил[1,3]диоксолан 30 г (214 ммоль)

1-Тиофен-2-илпропан-1-он растворяют в 120 мл этиленгликоля. После этого добавляют 93 г (856 ммоль) триметилсиллилхлорида.

45 Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. После обработки водой среду экстрагируют этилацетатом, затем органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 90:10). Получают масло желтого цвета (масса 15 г; выход 38%).

50 б)

55 5-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-карбальдегид 15 г (81,4 ммоль)

2-этил-2-тиофен-2-ил[1,3]диоксолана растворяют в 300 мл безводного тетрагидрофурана, затем смесь охлаждают до температуры -78°C. Добавляют 53 мл (89 ммоль) 1,7 М раствора трет-бутиллития, затем реакционную среду перемешивают в течение 1 часа. После этого добавляют 10 мл (120 ммоль) безводного диметилформамида и среду перемешивают в течение 1 часа. При

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

температуре -78°C реакционную среду обрабатывают 1 н. соляной кислотой, затем экстрагируют этилацетатом, органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса 19 г; выход 100%).

с) [5-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-метанол

9,5 г (44,7 ммоль)

5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-карбальдегида растворяют в 100 мл безводного метанола, затем смесь охлаждают до температуры 0°C. После этого добавляют маленькими порциями 2,2 г (58,1 ммоль) борогидрида натрия. После перемешивания в течение 1 часа среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. После очистки путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния получают масло желтого цвета (масса 9,25 г; выход 96%).

d) 5-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-илметилметансульфонат

9,25 г (43,2 ммоль)

[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-метанола растворяют в 500 мл дихлорметана и охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 9,0 мл (64,7 ммоль) триэтиламина, затем 3,5 мл (45,3 ммоль) метилсульфонилхлорида. После перемешивания в течение 1 часа реакционную среду обрабатывают раствором хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают масло каштанового цвета (масса 9,28 г; выход 75%).

e) Диметил-4-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-илметокси]-фталат

9,25 г (43,2 ммоль)

5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-илметилметансульфоната растворяют в 100 мл 2-бутанона и добавляют 9,07 г (43,2 ммоль) диметил-4-гидроксифталата (полученного согласно примеру 1(b)), 6 г (43,2 ммоль) карбоната калия и 20 мг иодида натрия. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса 12,70 г; выход 73%).

f) [5-[5-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-илметокси]-2-гидроксиметилфенил]-метанол

12,7 г (31,5 ммоль)

диметил-4-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-илметокси]-фталата растворяют в 500 мл безводного диэтилового эфира. Добавляют 2,87 г (75,7 ммоль) литийалюминийгидрида и реакционную среду перемешивают при температуре 0°C в течение 1 часа. Затем медленно добавляют 2,9 мл воды, после этого 2,9 мл 15%-ного водного раствора гидроксида натрия, затем также медленно добавляют 8,7 мл воды. После перемешивания в течение 20 минут

среду фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают твердое вещество белого цвета (т.пл. 78-80 °C) (масса 8 г; выход 72%).

g) 1-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-пропан-1-он

8 г (22,8 ммоль)

10 {5-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-илметокси]-2-гидроксиметилфенил}-метанола растворяют в 75 мл воды и 75 мл ацетона. Затем добавляют 1 г п-толуолсульфокислоты и реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа.

15 Реакционную среду обрабатывают раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, промывают водой, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Получают порошок белого цвета (т.пл. 123°C)

20 (масса 6,9 г; выход 100%).

h) 1-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-он

6,9 г (22,8 ммоль)

25 1-[5-(3,4-бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-пропан-1-он растворяют в 70 мл безводного диметилформамида. Затем маленькими порциями добавляют 4,3 г (63,8 ммоль) имидазола и 7,5 г (50 ммоль)

30 трет-бутилдиметилхлорсилана. Реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем ее обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом. Органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при

35 пониженном давлении, затем полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают бесцветное масло (масса 11,5 г; выход 100%).

i) (E)-5-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еновая кислота

6,7 г (15,6 ммоль)

45 (3-карбоксивопил)-трифенилфосфоний-бромид высушивают в вакууме в течение 1 часа при нагревании при температуре 130°C, затем снова доводят до комнатной температуры и растворяют в 70 мл безводного тетрагидрофурана. После этого медленно добавляют 3,5 г (31,2 ммоль)

50 трет-бутилата калия, затем смесь красно-оранжевого цвета перемешивают в течение 15 минут. Добавляют по каплям раствор 5,7 г (10,4 ммоль)

55 1-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-он в 70 мл тетрагидрофурана и перемешивают реакционную среду в течение 4 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, экстракции этилацетатом, высушивания и выпаривания растворителей из органической фазы полученный остаток очищают путем

60 хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса 4,3 г; выход 66%).

j) Метил-(E)-5-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еноат

4,3 г (7,1 ммоль)
 (E)-5-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еновой кислоты растворяют в 70 мл 2-бутанона. Добавляют 1,1 г (7,8 ммоль) карбоната калия и 2,2 мл (35 ммоль) иодметана. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждают и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении, затем очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Получают масло желтого цвета (масса 4,34 г; выход 98%).

к)
 (E)-7-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

1,3 г (2,3 ммоль)
 метил-(E)-5-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еноата растворяют в 20 мл диэтилового эфира. Затем добавляют по каплям 2,2 мл 3,0 М раствора этилмагнийбромид а (6,5 ммоль) и перемешивают реакционную среду при комнатной температуре в течение 2 часов. После обработки насыщенным раствором хлорида аммония, экстракции этилацетатом, затем высушивания и выпаривания растворителей из органической фазы полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния. После отделения изомера Z от изомера E получают бесцветное масло (масса 440 мг; выход 29%).

1)
 (E)-7-[5-[3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

440 мг (0,7 ммоль)
 (E)-7-[4-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-циклопента-1,3-диенил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола растворяют в 20 мл тетрагидрофурана. Добавляют 2,0 мл (2,0 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийфторида и реакционную среду перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. После обработки раствором хлорида аммония и экстракции этилацетатом органические фазы объединяют, сушат и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: этилацетат-гептан в соотношении 80:20). Получают порошок белого цвета (т.пл. 82°C) (масса 248 мг; выход 89%).

¹H-ЯМР (DMCO) δ (м.д.): 0,82 (т, 6H, J=7,5 Гц); 1,07 (т, 3H, J=7,4 Гц); 1,36-1,46 (м, 6H); 2,03 (с, 1H); 2,10-2,20 (м, 2H); 2,42-2,51 (м, 2H); 4,47 (д, 2H, J=4,9 Гц); 4,56 (д, 2H, J=4,9 Гц); 4,99 (т, 1H, J=4,9 Гц); 5,15 (т, 1H, J=4,9 Гц); 5,23 (с, 2H); 5,82 (т, 1H, J=7,3 Гц); 6,87-6,96 (м, 2H); 7,08 (д, 2H, J=2,8 Гц); 7,28 (д, 1H, J=8,3 Гц).

Пример 7
 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

а)
 Этил-(E)-3-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пент-2-еноат

4,1 мл (20 ммоль)
 триэтилфосфоноацетата растворяют в 100 мл

безводного тетрагидрофурана, затем порциями добавляют 0,8 г (20 ммоль) NaN. После перемешивания в течение 30 минут добавляют по каплям раствор 5,75 г (10,4 ммоль)

5 1-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-она (получен согласно примеру 6(h)) в 50 мл безводного тетрагидрофурана и реакционную среду нагревают в течение 14 часов при температуре 50°C. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 90:10) желаемый продукт отделяют от его изомера Z и получают в виде бесцветного масла (масса 3,18 г; выход 50%).

б)
 (E)-3-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пент-2-ен-1-ол

20 Раствор 3,18 г (5,2 ммоль) этил-(E)-3-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пент-2-еноата в 20 мл диэтилового эфира добавляют по каплям к суспензии 0,24 г (6,3 ммоль) литийалюминийгидрида в 50 мл диэтилового эфира. Среду перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем обрабатывают последовательно с помощью 240 мкл воды, 240 мкл 15%-ного раствора гидроксида натрия и 720 мкл воды. Среду фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Желаемый продукт (масса 2,92 г; выход 93%) получают в виде бесцветного масла.

с)
 (E)-3-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пент-2-еналь

35 2,74 г (5,1 ммоль)
 (E)-3-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пент-2-ен-1-ола растворяют в 80 мл дихлорметана и помещают в атмосферу азота. Добавляют 4,45 г (51 ммоль) диоксида марганца и среду перемешивают в течение 14 часов. После отфильтровывания, затем выпаривания получают масло желтого цвета. Сырой продукт в количестве 2,9 г представляет собой ожидаемый альдегид, получаемый с количественным выходом.

45 д)
 Этил-(2E,4E)-5-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепта-2,4-диеноат

50 Получают по аналогичной примеру 7(а) методике путем реакции 2,9 г (5,1 ммоль) (E)-3-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-пент-2-енала с 1,5 мл (7,6 ммоль) триэтилфосфоноацетата. Получают единственный изомер:

55 этил-(2E,4E)-5-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепта-2,4-диеноат, который выделяют в виде желтого масла (масса 2,17 г; выход 67%).

60 е)
 (4E,6E)-7-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

1,5 М раствор этиллития приготавливают путем медленного добавления 11,2 мл (150 ммоль) раствора этилбромид в 50 мл пентана к суспензии 2,75 г (400 ммоль) лития

в 50 мл пентана при температуре 40°C, затем перемешивания при температуре 40 °С в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры 23 мл (34 ммоль) этого раствора добавляют по каплям к охлажденному до температуры 0°C раствору этил-(2Е,4Е)-5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-гепта-2,4-диеноата в 50 мл тетрагидрофурана. Среда становится красного цвета и ее перемешивают в течение 2 часов при температуре 0°C, затем обрабатывают путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония. После обычной обработки остаток очищают путем хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 95:5). Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 0,85 г/выход 38%).

г)
(4Е,6Е)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол 850 мг (1,3 ммоль)
(4Е,6Е)-7-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ола растворяют в 20 мл безводного тетрагидрофурана. Добавляют 3,9 мл (3,9 ммоль) 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида и среду перемешивают в течение 4 часов. После обычной обработки остаток очищают путем хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 2:8).
(4Е,6Е)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол получают в виде масла желтого цвета (масса 340 мг; выход 63%).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,74 (т, 6H, J=7,5 Гц); 1,13 (т, 3H, J=7,4 Гц); 1,36-1,45 (м, 4H); 2,26 (т, 1H, J=6, 9 Гц); 2,46-2,53 (м, 2H); 4,38 (д, 2H, J=4,8 Гц); 4,47 (д, 2H, J=4,8 Гц); 4,90 (т, 1H, J=4,8 Гц); 5,05 (т, 1H, J=4,8 Гц); 5,16 (с, 2H); 5,76 (д, 1H, J=13,8 Гц); 6,36-6,47 (м, 2H); 6,79-6,83 (м, 1H); 6,98-7,04 (м, 3H); 7,20 (д, 1H, J=8,3 Гц).

Пример 8

(Е)-7-[5-[2-(3,4-Бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол
а)
Диметил-4-[(Е)-2-[5-(2-этил[1,3]-диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]винил]-фталат 18,5 г (53,7 ммоль)
Диметил-4-(диэтокси-фосфорилметил)-фталата и 9,5 г (44,7 ммоль)
5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-карбальдегида (описан в примере 6(b)) растворяют в 200 мл безводного тетрагидрофурана. Добавляют 6,02 г (53,7 ммоль) трет-бутилата калия и смесь перемешивают в течение 24 часов. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 8:2) получают желаемый продукт в виде масла желтого цвета (масса 9,53 г; выход 53%).

б)
Диметил-4-[2-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-этил]-фталат 9,3 г (23 ммоль)
диметил-4-[(Е)-2-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-винил]-фталата растворяют в 150 мл диоксана, затем добавляют 1 мл

триэтиламина. Смесь дегазируют с помощью тока азота, затем к реакционной среде добавляют 9,3 г 5%-ного палладия-на-угле. Давление водорода выше атмосферного поддерживают в реакционной среде в течение 5 часов при нагревании при температуре 80 °С. После охлаждения, затем фильтрации через целит и выпаривания желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 9,4 г; выход 100%).

с)
(4-[2-[5-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-этил]-2-гидроксиметил-фенил)-метанол
Получают по аналогичной примеру 6(f) методике путем реакции 9,3 г (23 ммоль) диметил-4-[2-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-этил]-фталата с 2,2 г (58 ммоль) литийалюминийгидрида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 8,7 г; выход 100%).

д)
1-[5-[2-(3,4-Бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-он
Получают по аналогичной примеру 6(g) методике путем реакции 8,7 г (23 ммоль) (4-[2-[5-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-2-ил]-этил]-2-гидроксиметил-фенил)-метанола с раствором п-толуолсульфонокислоты в смеси ацетона с водой. Желаемый продукт получают в виде порошка белого цвета (масса 5,41 г; выход 71%).

е)
1-[5-[2-(3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-он
Получают по аналогичной примеру 6(h) методике путем реакции 5,4 г (17,7 ммоль) 1-[5-[2-(3,4-бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-она с 3,37 г (49 ммоль) имидазола и 5,86 г (39 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 9,4 г; выход 100%).

ф) (Е)
-5-[5-[2-(3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еновая кислота

Получают по аналогичной примеру 6(i) методике путем реакции 5,08 г (9,5 ммоль) 1-[5-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-она с 6,1 г (39 ммоль) (3-карбоксыпропил)-трифенилфосфонийбромидом и 3,1 г (28 ммоль) трет-бутилата калия. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 2,7 г; выход 48%).

г)
Метил-(Е)-5-[5-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еноат
Получают по аналогичной примеру 6(j) методике путем реакции 2,7 г (4,5 ммоль) (Е)-5-[5-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еновой кислоты с 680 мг (4,9 ммоль) карбоната калия и 1,38 мл (22,6 ммоль) метилиодида. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 1,79 г; выход 64%).

h)
(Е)-7-[5-[2-(3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол
Получают по аналогичной примеру 6(k)

методике путем реакции 1,79 г (2,9 ммоль) метил-(Е)-5-{5-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-л-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еноата с 2,9 мл (8,7 ммоль) 3,0 М раствора этилмагнийбромида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 710 мг; выход 38%).

i)
(Е)-7-{5-[2-(3,4-Бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(1) методике путем реакции 710 мг (1,1 ммоль) (Е)-7-{5-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-сила-нилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола с 3,3 мл (3,3 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийфторида. Желаемый продукт получают в виде порошка белого цвета (т.пл. 77°C; масса 380 мг; выход 83%).

¹H-ЯМР (DMCO) δ (м.д.): 0,74 (т, 6H, J=7,5 Гц); 0,97 (т, 3H, J=7,4 Гц); 1,26-1,35 (м, 6H); 1,99-2,09 (м, 2H); 2,34 (кв, 2H, J=7,4 Гц); 2,80-2,86 (м, 2H); 2,92-2,98 (м, 2H); 3,86 (с, 1H); 4,43-4,47 (м, 4H); 4,95 (т, 1H, J=4,7 Гц); 5,00 (т, 1H, J=4,7 Гц); 5,63 (т, 1H, J=7,3 Гц); 6,65 (д, 1H, J=3,4 Гц); 6,75 (д, 1H, J=3,4 Гц); 7,04 (д, 1H, J=7,65 Гц); 7,20-7,22 (м, 2H).

Пример 9

(Е)-7-[4-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксим-этил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

a) 1-(4-Бром-тиофен-2-ил)-пропан-1-ол
30 г (157 ммоль)

4-бром-2-тиофенкарбокисьдегида растворяют в 200 мл безводного тетрагидрофурана. Медленно добавляют 104 мл (312 ммоль) 3,0 М раствора этилмагнийбромида и среду перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. После обычной обработки получают масло оранжевого цвета (масса 33,5 г; выход 96%).

b) 1-(4-Бром-тиофен-2-ил)-пропан-1-он
33,5 г (151 ммоль)

1-(4-бром-тиофен-2-ил)-пропан-1-ола растворяют в 400 мл дихлорметана. Затем добавляют порциями 130 г (1,5 моль) диоксида марганца и среду перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. После фильтрации через целит, затем концентрирования и хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 9:1) получают желаемый продукт в виде кристаллов белого цвета (масса 26,6 г; выход 80%).

c)
(Е)-5-(4-Бром-тиофен-2-ил)-гепт-4-еновая кислота

Получают по аналогичной примеру 6(i) методике путем реакции 16 г (73 ммоль) 1-(4-бром-тиофен-2-ил)-пропан-1-она с 47 г (109 ммоль)

(3-карбокиспропил)-трифенилфосфонийбромида и 24,6 г (219 ммоль) трет-бутилата калия. Желаемый продукт получают в виде твердого вещества оранжевого цвета (масса 16,7 г; выход 80%).

d)
Этил-(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-гепт-4-еноат
16,6 г (57 ммоль)

(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-гепт-4-еновой кислоты растворяют в 150 мл абсолютного этанола и добавляют 1 мл концентрированной серной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, затем

охлаждают. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле получают желаемый продукт в виде масла желтого цвета (масса 14,1 г; выход 77%).

e)

5 (Е)-7-(4-Бром-тиофен-2-ил)-3-этил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(k) методике путем реакции 14,1 г (44,4 ммоль) этил-(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-гепт-4-еноата с 60 мл (180 ммоль) 3,0 М раствора этилмагнийбромида. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 12,8 г; выход 87%).

f)

15 [(Е)-5-(4-Бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]-триэтилсилан
11,8 г (35,6 ммоль)

(Е)-7-(4-Бром-тиофен-2-ил)-3-этил-нон-6-ен-3-ола растворяют в 150 мл дихлорметана. Добавляют 130 мг (1,1 ммоль) диметиламинопиридина и 14,9 мл (107 ммоль) триэтиламина. Реакционную среду охлаждают до температуры 0°C и добавляют по каплям 12,1 мл (53,4 ммоль) триэтилсилилтрифторметансульфоната.

Среду доводят снова до комнатной температуры и перемешивают в течение 15 минут, затем выливают в 150 мл воды и экстрагируют дихлорметаном. После хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан) получают желаемый продукт в виде бесцветного масла (масса 15 г; выход 100%).

g)

5-((Е)-1,5-Диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-карбальдегид
11 г (24,7 ммоль)

35 [(Е)-5-(4-бром-тиофен-2-ил)-1,1-диэтил-гепт-4-енилокси]триэтилсилана растворяют в 100 мл безводного тетрагидрофурана и смесь охлаждают до температуры -78°C. Медленно добавляют 10,9 мл (27 ммоль) 2,5 М раствора бутиллития и смесь перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 2,1 мл (27 ммоль) диметилформамида и перемешивают среду в течение 30 минут, затем выливают в водный раствор хлорида аммония. После экстракции этилацетатом и хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 9:1) получают продукт в виде бесцветного масла (масса 4 г; выход 41%).

h)

4 [5-((Е)-1,5-Диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-ил]-метанол
4 г (9,9 ммоль)

50 5-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-карбальдегида растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и 50 мл метанола. Порциями добавляют 1 г (26 ммоль) борогидрида натрия. Реакционную среду перемешивают в течение 1 часа, затем выливают в 100 мл воды. После очистки путем хроматографии на силикагеле получают желаемый продукт в виде бесцветного масла (масса 4 г; выход 100%).

i)

60 Диметил-4-[5-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-ил]-метокси]-фта-лат
3,9 г (9,8 ммоль)

[5-((Е)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-ил]-метанола растворяют в 100 мл дихлорметана и смесь охлаждают до температуры 0°C. Добавляют 2 мл (15 ммоль)

триэтиламина, затем 840 мкл (10,7 ммоль) метансульфонилхлорида. После перемешивания в течение 30 минут среду обрабатывают с помощью раствора хлорида аммония. Полученный сырой остаток затем растворяют в 100 мл 2-бутанона. К этому раствору добавляют 100 мг (0,7 ммоль) иодида натрия, 1,6 г (11,6 ммоль) карбоната калия и 2 г (10 ммоль) диметил-4-гидроксифталата. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 15 часов, затем охлаждают и фильтруют через целит. Полученный остаток очищают путем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 93:7). Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 1,7 г; выход 30%).

j) Диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-илметокси]-фталат
1,7 г (2,9 ммоль)
диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-триэтилсиланилокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-илметокси]-фталата растворяют в 50 мл безводного тетрагидрофурана. Добавляют 3,5 мл (3,5 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийфторида в тетрагидрофуране и среду перемешивают в течение 3 часов при температуре 60°C. После обычной обработки и очистки на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 70:30) получают желаемый продукт в виде масла желтого цвета (масса 710 мг; выход 51%).

k) (E)-7-[4-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол
480 мг (1,1 ммоль)
диметил-4-[5-((E)-1,5-диэтил-5-гидрокси-гепт-1-енил)-тиофен-3-илметокси]-фталата растворяют в 10 мл диэтилового эфира. Этот раствор добавляют к суспензии 130 мг (3,4 ммоль) литийалюминийгидрида и реакционную среду перемешивают в течение 15 минут. Реакционную среду тогда обрабатывают путем последовательного добавления 130 мкл воды, 130 мкл 15%-ного раствора гидроксида натрия и 400 мкл воды. После фильтрации и хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 2:8) получают желаемый продукт в виде кристаллов белого цвета (т.пл. 63-64°C; масса 380 мг; выход 90%).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,63 (т, 6H, J=7,5 Гц); 0,87 (т, 3H, J=7,4 Гц); 1,16-1,24 (м, 6H); 1,90-2,00 (м, 2H); 2,26 (кв, 2H, J=7,4 Гц); 3,76 (с, 1H); 4,27 (д, 2H, J=5,3 Гц); 4,36 (д, 2H, J=5,3 Гц); 4,77 (т, 1H, J=5,3 Гц); 4,94 (т, 1H, J=5,3 Гц); 5,03 (с, 2H); 5,62 (т, 1H, J=7,3 Гц); 6,67-6,76 (м, 2H); 6,88 (д, 2H, J=2,5 Гц); 7,12 (д, 1H, J=13,8 Гц).

Пример 10

(E)-7-[4-[2-(3,4-Бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол
a)

2-(4-Бром-тиофен-2-ил)-2-этил-[1,3]диоксолан
10,5 г (48 ммоль)
1-(4-Бром-тиофен-2-ил)-пропан-1-она (описан в примере 9(b)) растворяют в 150 мл толуола. Добавляют 13,4 мл (239 ммоль) этиленгликоля и 450 мг (2,4 ммоль) п-толуолсульфокислоты. Установку снабжают

аппаратом для дистилляции типа Дина-Старка и реакционную среду нагревают до 130°C. После кипячения с обратным холодильником в течение 24 часов смесь обрабатывают с помощью раствора гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Полученный сырой продукт представляет собой желаемый продукт (масса 12,2 г; выход 100%).

b)

10 2-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-карбальдегид

Получают по аналогичной примеру 9(g) методике путем реакции 12 г (45,6 ммоль) 2-(4-бром-тиофен-2-ил)-2-этил[1,3]диоксолана с 20 мл (50 ммоль) 2,5 М раствора бутиллития и 3,9 мл (50 ммоль) диметилформамида. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 4,6 г; выход 48%).

c)

20 Диметил-4-((E)-2-[2-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-ил]-винил)-фталат

Получают по аналогичной примеру 8(a) методике путем реакции 4,6 г (21,6 ммоль) 2-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-карбальдегида с 8,9 г (26 ммоль) диметил-4-(диэтоксифосфорилметил)-фталата и 2,9 г (26 ммоль) трет-бутилата калия. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 7 г; выход 87%).

d)

30 Диметил-4-{2-[2-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-ил]-этил}-фталат

Получают по аналогичной примеру 8(b) методике путем реакции 7 г (19 ммоль) диметил-4-((E)-2-[2-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-ил]-винил)-фталата с 7 г 5%-ного палладия-на-угле; желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 6,7 г; выход 95%).

e)

40 (4-{2-[2-(2-Этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-ил]-этил}-2-гидроксиметил-фенил)-метанол

Получают по аналогичной примеру 6(f) методике путем реакции 6,7 г (18 ммоль) диметил-4-{2-[2-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-ил]-этил}-фталата с 1,6 г (43 ммоль) литийалюминийгидрида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 5,3 г; выход 85%).

f)

45 1-{4-[2(3,4-Бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-он

Получают по аналогичной примеру 6(g) методике путем реакции 5,3 г (15 ммоль) (4-{2-[2-(2-этил[1,3]диоксолан-2-ил)-тиофен-4-ил]-этил}-2-гидроксиметил-фенил)-метанола с раствором п-толуолсульфокислоты в смеси ацетона с водой. Желаемый продукт получают в виде порошка белого цвета (масса 4 г; выход 86%).

g)

55 1-{4-[2-[(3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-он

Получают по аналогичной примеру 6(h) методике путем реакции 3,8 г (12 ммоль) 1-{4-[2-(3,4-бис-гидроксиметилфенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-она с 2,1 г (31 ммоль) имидазола и 4,1 г (27,5 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 6,8 г; выход 100%).

h) (E)

-5-{4-[2-[(3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силани

локсиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еновая кислота

Получают по аналогичной примеру 6(i) методике путем реакции 3 г (5,6 ммоль) 1-{4-[2-[(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-она с 3,6 г (8,4 ммоль) (3-карбокситпропил)-трифенилфосфонийбромидом и 1,9 г (17 ммоль) трет-бутилата калия. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 1,7 г; выход 50%).

i)

Метил-(Е)-5-{4-[2-[(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еноат

Получают по аналогичной примеру 6(j) методике путем реакции 1,6 г (2,6 ммоль) (Е)-5-{4-[2-[(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еновой кислоты с 400 мг (2,9 ммоль) карбоната калия и 810 мкл (13 ммоль) метилиодида. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 1,4 г; выход 86%).

j)

(Е)-7-{4-[2-(3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(k) методике путем реакции 1,4 г (2,3 ммоль) метил-(Е)-5-{4-[2-[(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил]-гепт-4-еноата с 3 мл (9 ммоль) 3,0 М раствора этилмагнийбромида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 1 г; выход 69%).

k)

(Е)-7-{4-[2-(3,4-Бис-гидроксиметил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(l) методике путем реакции 1 г (1,55 ммоль) (Е)-7-{4-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола с 3,7 мл (3,7 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийфторида. Желаемый продукт получают в виде кристаллов белого цвета (т.пл. 85-86°C; масса 580 мг; выход 90%).

¹H-ЯМР (DMCO) δ (м.д.): 0,89 (т, 6H, J=7, 6 Гц); 1,12 (т, 3H, J=7,4 Гц); 1,42-1,51 (м, 6H); 2,15-2,24 (м, 2H); 2,50 (кв, 2H, J=7,4 Гц); 2,96-3,01 (м, 2H); 3,08-3,14 (м, 2H); 4,00 (с, 1H); 4,58-4,62 (м, 4H); 5,11 (т, 1H, J=4,7 Гц); 5,15 (т, 1H, J=4,8 Гц); 5,79 (т, 1H, J=7,4 Гц); 6,81 (д, 1H, J=3,5 Гц); 6,90 (д, 1H, J=3,5 Гц); 7,20 (д, 1H, J=7,7 Гц); 7,35-7,38 (м, 2H).

Пример 11

(Е)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-4,4-диметил-нон-6-ен-3-ол

a) (3-Бром-тиофен-5-ил)-метанол

Получают по аналогичной примеру 9(h) методике путем реакции 20,5 г (107 ммоль) 3-бром-тиофен-3-карбоксальдегида с 4 г (110 ммоль) борогидрида натрия. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 20 г; выход 100%).

b)

Диметил-3-(3-бром-тиофен-5-илметокси)-фталат

Получают по аналогичной примеру 9(i) методике путем реакции 20 г (103 ммоль) (3-бром-тиофен-5-ил)-метанола с 21,6 мл (155 ммоль) триэтиламина и 8,8 мл (114 ммоль)

метансульфонилхлорида, затем 500 мг (3,5 ммоль) иодида натрия, 14,3 г (103 ммоль) карбоната калия и 21,7 г (103 ммоль) диметил-4-гидроксифталата. Желаемый продукт получают в виде кристаллов оранжевого цвета (т.пл. 65°C; масса 27 г; выход 74%).

c)

[5-(3-Бром-тиофен-5-илметокси)-2-гидроксиметил-фенил]-метанол

27 г (76 ммоль) Диметил-3-(3-бром-тиофен-5-илметокси)-фталата растворяют в 200 мл безводного тетрагидрофурана. Этот раствор добавляют по каплям к суспензии 4 г (183 ммоль) борогидрида лития в 50 мл

15 тетрагидрофурана. Реакционную среду кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов, затем охлаждают и выливают на 200 г льда. После экстракции диэтиловым эфиром, затем хроматографии на колонке с диоксидом кремния (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 5:5) получают желаемый продукт в виде масла желтого цвета (масса 22,1 г; выход 88%).

d)

5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-3-бром-тиофен

25 Получают по аналогичной примеру 6(h) методике путем реакции 22 г (67 ммоль) [5-(3-бром-тиофен-5-илметокси)-2-гидроксиметил-фенил]-метанола с 11,4 г (167 ммоль) имидазола и 22 г (147 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 34 г; выход 91%).

e)

5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-карбальдегид

35 Получают по аналогичной примеру 9(g) методике путем реакции 34 г (61 ммоль) 5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-3-бромтиофена с 27 мл (67 ммоль) 2,5 М раствора бутиллития и 5,2 мл (67 ммоль) диметилформамида. Полученный сырой продукт находится в виде масла каштанового цвета (масса 33,8 г; выход 99%).

f)

1-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пропан-1-ол

50 Получают по аналогичной примеру 9(a) методике путем реакции 33 г (65 ммоль) 5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-карбальдегида с 44 мл (130 ммоль) этилмагнийбромида. Продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 28,4 г; выход 88%).

g)

1-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пропан-1-он

55 Получают по аналогичной примеру 9(b) методике путем реакции 28 г (52 ммоль) 1-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пропан-1-ола с 45 г (520 ммоль) диоксида марганца. Желаемый продукт получают в виде масла оранжевого цвета (масса 26 г; выход 93%).

h)

(Е)-5-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил]-гепт-4-еновая кислота

Получают по аналогичной примеру 6(i)

методике путем реакции 10 г (18,7 ммоль) 1-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пропан-1-она с 12 г (28 ммоль) (3-карбокситропил)-трифенилфосфонийбромидом и 6,3 г (56 ммоль) трет-бутилата калия. Желаемый продукт получают в виде масла коричневого цвета (масса 5,4 г; выход 48%).

i)

Метил-(Е)-5-(5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил)-гепт-4-еноат

Получают по аналогичной примеру 6(j) методике путем реакции 5,4 г (8,9 ммоль) (Е)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-гепт-4-еновой кислоты с 1,3 г (9,4 ммоль) карбоната калия и 2,7 мл (44 ммоль) метилиодида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 3 г; выход 54%).

j)

Метил-(Е)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-2,2-диметил-гепт-4-еноат

1,3 г (2,1 ммоль)

метил-(Е)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-гепт-4-еноата растворяют в 20 мл тетрагидрофурана. Этот раствор добавляют к раствору 3,2 ммоль диизопропиламида лития в 10 мл тетрагидрофурана при температуре -78°C. Спустя 10 минут добавляют 390 мкл (6,2 ммоль) метилиодида и реакционную среду возвращают к комнатной температуре, затем перемешивают в течение 12 часов. После обычной обработки полученный сырой остаток подвергают второй раз тем же рабочим условиям. После хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 97:3) получают желаемый продукт в виде бесцветного масла (масса 680 мг; выход 50%).

k)

(Е)-7-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-3-этил-4,4-диметил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(k) методике путем реакции 670 мг (1 ммоль) метил-(Е)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-2,2-диметил-гепт-4-еноата с 1,4 мл (4,2 ммоль) этилмагнийбромидом. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 310 мг; выход 44%).

l)

(Е)-7-{5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-3-ил}-3-этил-4,4-диметил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(l) методике путем реакции 310 мг (0,46 ммоль) (Е)-7-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-3-этил-4,4-диметил-нон-6-ен-3-ола с 1,1 мл (1,1 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийбромидом. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 200 мг; выход 98%).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ(м.д.): 0,93-1,08 (м, 12H); 1,22 (т, 3H, J=8,6 Гц); 1,62 (кв, 4H, J=8,5 Гц); 2,29 (д, 2H, J=9,6 Гц); 2,48 (кв, 2H, J=8,6 Гц); 4,71 (с, 2H); 4,73 (с, 2H); 5,20 (с, 2H); 5,94 (т, 1H, J=9,6 Гц); 6,90-6,95 (м, 1H); 7,04 (д, 1H, J=3,9 Гц);

7,09 (д, 1H, J=3,8 Гц); 7,22-7,31 (м, 2H).

Пример 12

(Е)

7-{5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-3-ил}-3-этил-нон-6-ен-3-ол

a)

(Е)-7-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-3-этил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(k) методике путем реакции 1 г (1,6 ммоль) метил-(Е)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-гепт-4-еноата (описан в примере 11(i)) с 2,1 мл (6,3 ммоль) 3,0 М раствора этилмагнийбромидом. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 1 г; выход 96%).

b)

(Е)-7-{5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-3-ил}-3-этил-нон-6-ен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 6(l) методике путем реакции 1 г (1,5 ммоль) (Е)-7-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-3-этил-нон-6-ен-3-ола с 3,7 мл (3,7 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийбромидом.

Желаемый продукт получают в виде кристаллов белого цвета (т.пл. 73-74°C; масса 480 мг; выход 74%).

¹H-ЯМР (ДМСО) δ (м.д.): 0,65 (т, 6H, J=7,6 Гц); 0,84 (т, 3H, J=7,5 Гц); 1,18-1,28 (м, 6H); 1,91-2,00 (м, 2H); 2,25 (кв, 2H, J=7,4 Гц); 3,76 (с, 1H); 4,28 (д, 2H, J=4,9 Гц); 4,37 (д, 2H, J=4,9 Гц); 4,79 (т, 1H, J=5,0 Гц); 4,96 (т, 1H, J=5,0 Гц); 5,06 (с, 2H); 5,67 (т, 1H, J=7,3 Гц); 6,69-6,74 (м, 1H); 6,90 (д, 1H, J=2,4 Гц); 7,10 (д, 1H, J=8,3 Гц); 7,17-7,20 (м, 2H).

Пример 13

(3E,5E)-6-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окта-3,5-диен-2-ол

a)

2-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-5-((Е)-4,4-дибром-1-этил-бута-1,3-диенил)-тиофен

770 мг (11,7 ммоль) цинка, 3,09 г (11,7 ммоль) трифенилфосфина, 3,9 г (11,7 ммоль) тетрабромидом углерода в 150 мл дихлорметана перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого добавляют по каплям раствор 3,3 г (5,9 ммоль)

(Е)-3-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил}-пент-2-енала (описан в примере 7(с)) в 30 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакционную среду обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. После очистки на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 95:5) желаемый продукт получают в виде масла коричневого цвета (масса 3,9 г; выход 93%).

b)

2-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-5-((Е)-1-этил-бут-1-ен-3-инил)-тиофен

3,9 г (5,4 ммоль)

2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-5-((Е)-4,4-дибром-1-этил-бута-1,3-диенил)-тиофена растворяют в 100 мл тетрагидрофурана и смесь охлаждают до температуры -78°C. Медленно добавляют 4,4

мл (11 ммоль) 2,5 М раствора бутиллития и реакционную среду перемешивают при той же температуре в течение 1 часа. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 96:4) желаемый продукт получают в виде масла коричневого цвета.

с)
(E)-6-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окт-5-ен-3-ин-2-ол
1,7 г (3 ммоль)
2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-5-((E)-1-этил-бут-1-ен-3-инил)-тиофена растворяют в 50 мл тетрагидрофурана и смесь охлаждают до температуры -78°C. Тогда добавляют 1,3 мл (3,3 ммоль) 2,5 М раствора бутиллития. После перемешивания в течение 15 минут при той же температуре в реакционную среду пропускают несильный поток гексафторацетона (газ). После протекания реакции в течение 20 минут при температуре -78°C поток газа прерывают и реакционную среду обрабатывают обычным образом. Полученный остаток очищают путем хроматографии на силикагеле. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (1 г).

d)
(3E,5E)-6-[5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окта-3,5-диен-2-ол
1 г (1,3 ммоль)
(E)-6-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окт-5-ен-3-ин-2-ола растворяют в 10 мл тетрагидрофурана, затем добавляют к суспензии 160 мг (4,2 ммоль) литийалюминийгидрида и 450 мг (8,4 ммоль) метилата натрия в 20 мл тетрагидрофурана. После кипячения с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 часов среду охлаждают, затем обрабатывают с помощью 200 мкл воды, 200 мкл 15%-ного раствора гидроксида натрия и 600 мкл воды. После фильтрации остаток очищают путем хроматографии на силикагеле (элюирующее средство: гептан-этилацетат в соотношении 95:5). Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 210 мг).

e)
(3E,5E)-6-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окта-3,5-диен-2-ол

Получают по аналогичной примеру 6(1) методике путем реакции 200 мг (3E,5E)-6-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окта-3,5-диен-2-ола с 700 мкл (0,7 ммоль) 1,0 М раствора тетрабутиламмонийбромиды. Желаемый продукт получают в виде кристаллов белого цвета (т.пл. 113-114°C; масса 70 мг).

¹H-ЯМР (DMCO) δ (м.д.): 1,12 (т, 3H, J=7,5 Гц); 2,71 (кв, 2H, J=7,5 Гц); 4,48 (д, 2H, J=5,1 Гц); 4,57 (д, 2H, J=5,1 Гц); 4,99 (т, 1H, J=5,1 Гц); 5,15 (т, 1H, J=5,1 Гц); 5,29 (с, 2H); 5,53 (д, 1H, J=11,6 Гц); 6,89-7,04 (м, 2H); 7,10-7,35 (м, 5H); 8,50 (с, 1H).

Пример 14

(4E,6E)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3

-ол

a)

Этил-(E)-3-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пент-2-еноат

5 Получают по аналогичной примеру 7(a) методике путем реакции 6 г (11,2 ммоль) 1-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пропан-1-она (получен согласно примеру 11(g)) с 4,4 мл (22,4 ммоль) триэтилфосфоноацетата и 0,9 г (22,4 ммоль) гидрида натрия. Желаемый продукт отделяют от его изомера Z и получают в виде бесцветного масла (масса 5,3 г; выход 78%).

b)

15 (E)-3-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пент-2-ен-1-ол

Получают по аналогичной примеру 7(b) методике путем реакции 2,3 г (3,8 ммоль) этил-(E)-3-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пент-2-еноата с 180 мг (4,7 ммоль) литийалюминийгидрида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 2,1 г; выход 100%).

c)

25 (E)-3-{5-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пент-2-еналь

Получают по аналогичной примеру 7(c) методике путем реакции 2,1 г (3,7 ммоль) (E)-3-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пент-2-ен-1-ола с 4,9 г (56 ммоль) диоксида марганца. Сырой продукт (1,8 г) представляет собой ожидаемый альдегид, получаемый с выходом 86%.

d)

35 Этил-(2E,4E)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-гепта-2,4-диеноат

Получают по аналогичной примеру 7(a) методике путем реакции 1,8 г (3,2 ммоль) (E)-3-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанил оксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-пент-2-енала с 0,96 мл (4,8 ммоль) триэтилфосфоноацетата. Получают единственный изомер:

45 этил-(2E,4E)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-гепта-2,4-диеноат, который выделяют в виде масла желтого цвета (масса 2 г; выход 100%).

e)

50 (4E,6E)-7-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 7(e) методике путем реакции 1,6 г (2,5 ммоль) этил-(2E,4E)-5-{5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил}-гепта-2,4-диеноата с 17 мл 1,5 М раствора этиллития. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 160 мг; выход 100%).

f)

60 (4E,6E)-7-[5-(3,4-Бис-гидроксиметил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 7(f) методике путем реакции 155 мг (0,24 ммоль) (4E,6E)-7-[5-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-феноксиметил]-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ола с 0,58 мл (0,58

ммоль 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида. (4Е,6Е)-7-[5-(3,4-Бис-гидрокси-метил-феноксим-этил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол получают в виде масла желтого цвета (масса 80 мг; выход 80%).

¹H-ЯМР (DMCO) δ (м.д.): 0,83 (т, J=7,5 Гц, 6H); 1,08 (т, J=7,6 Гц, 3H); 1,50 (кВ, J=7,5 Гц, 4H); 2,54-2,60 (м, 2H); 4,33 (с, 1H); 4,48 (д, J=5 Гц, 2H); 4,57 (д, J=5 Гц, 2H); 4,98 (т, J=5 Гц, 1H); 5,15 (т, J=5 Гц, 1H); 5,27 (с, 2H); 5,80-5,84 (м, 1H); 6,55-6,59 (м, 2H); 6,91 (дд, J₁=2,6 Гц, J₂=8,3 Гц, 1H); 7,10 (д, J=2,6 Гц, 1H); 7,29 (д, J=8,2 Гц, 1H); 7,49 (с, 2H).

Пример 15

(4Е,6Е)-7-[4-[2-(3,4-Бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

а)

Этил-(Е)-3-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-пент-2-еноат

Получают по аналогичной примеру 7(а) методике путем реакции 3,6 г (6,7 ммоль) (Е)-1-[4-[2-(3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-пропан-1-она (получен согласно примеру 10(г)) с 2,7 мл (13,5 ммоль) триэтилфосфоноацетата и 540 мл (13,5 ммоль) гидрида натрия. Желаемый продукт отделяют от его изомера Z и получают в виде бесцветного масла (масса 3,5 г; выход 86%).

б)

(Е)-3-(4-[2-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-пент-2-ен-1-ол

Получают по аналогичной примеру 7(б) методике путем реакции 2,3 г (3,8 ммоль) этил-(Е)-3-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-пент-2-еноата с 180 мг (4,7 ммоль) литийалюминийгидрида. Желаемый продукт получают в виде бесцветного масла (масса 2,1 г; выход 100%).

с)

(Е)-3-(4-[2-[3,4-Бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-пент-2-еналь

Получают по аналогичной примеру 7 (с) методике путем реакции 2,0 г (3,6 ммоль) (Е)-3-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-пент-2-ен-1-ола с 4,9 г (56 ммоль) диоксида марганца. Сырой продукт (2,0 г) представляет собой ожидаемый альдегид, получаемый с количественным выходом.

д)

Этил-(2Е,4Е)-5-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-этил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-гепта-2,4-диеноат

Получают по аналогичной примеру 7(д) методике путем реакции 2 г (3,6 ммоль) (Е)-3-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-пент-2-ен-1-ола с 1,1 мл (5,4 ммоль) триэтилфосфоноацетата. Получают единственный изомер:

этил-(2Е,4Е)-5-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-этил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-гепта-2,4-диеноат, который выделяют в виде масла желтого цвета (масса 1,9 г; выход 85%).

е)

(4Е,6Е)-7-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-

силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 7(е) методике путем реакции 1,9 г (3 ммоль) этил-(2Е,4Е)-5-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-гепта-2,4-диеноата с 20 мл 1,5 М раствора этиллития. Желаемый продукт получают в виде масла желтого цвета (масса 448 мг; выход 24%).

ф)

(4Е,6Е)-7-(4-[2-(3,4-Бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол

Получают по аналогичной примеру 7(ф) методике путем реакции 440 мг (0,68 ммоль) (4Е,6Е)-7-(4-[2-[3,4-бис-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-фенил]-этил]-тиофен-2-ил)-3-этил-нона-4,6-диен-3-ола с 1,5 мл (1,5 ммоль) 1 М раствора тетрабутиламмонийфторида.

(4Е,6Е)-7-(4-[2-(3,4-Бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ол получают в виде масла желтого цвета (масса 200 мг; выход 71%).

¹H-ЯМР (DMCO) δ (м.д.): 0,57 (т, J=7,5 Гц, 6H); 0,88 (т, J=7,6 Гц, 3H); 1,24 (кВ, J=7,5 Гц, 6H); 2,29-2,34 (м, 2H); 2,66-2,72 (м, 2H); 2,79-2,85 (м, 2H); 4,07 (с, 1H); 4,27-4,31 (м, 4H); 4,79 (т, J=5 Гц, 1H); 4,83 (т, J=5 Гц, 1H); 5,54 (д, J=14,7 Гц, 1H); 6,13 (д, J=11,1 Гц, 1H); 6,28 (дд, J₁=11,1 Гц, J₂=14,7 Гц, 1H); 6,54 (д, J=3,6 Гц, 1H); 6,72 (д, J=3,6 Гц, 1H); 6,88 (дд, J₁=1,4 Гц, J₂=6,3 Гц, 1H); 7,05-7,07 (м, 2H).

Пример 16

Примеры составов

1) Для введения оральным путем

(а) Приготавливают следующую композицию в форме таблеток массой 0,2 г:

соединение примера 1 0,005 г, предварительно желатинизированный крахмал 0,065 г, микрокристаллическая целлюлоза 0,075 г, лактоза 0,050 г, стеарат магния 0,005 г.

Для лечения ихтиоза взрослому пациенту вводят 1-3 таблетки

в день в течение 1-12 месяцев в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

б) Приготавливают суспензию в виде питья, предназначенную для расфасовки в ампулы емкостью по 5 мл,

соединение примера 2 0,050 мг, глицерин 0,500 г, 70%-ный сорбит 0,500 г, сахаринат натрия 0,010 г, метил-п-гидроксибензоат 0,040 г, ароматизатор - достаточное количество, очищенная вода - до общего количества 5 мл.

Для лечения угревой сыпи взрослому пациенту вводят 1 ампулу в день в течение 1-12 месяцев в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

с) Приготавливают следующую композицию, предназначенную для расфасовки в желатиновые капсулы:

соединение примера 4 0,0001 мг, кукурузный крахмал 0,060 г, лактоза до общего количества 0,300 г.

При лечении псориаза взрослому пациенту вводят 1 желатиновую капсулу в день в течение 1-12 месяцев.

d) Приготавливают следующую композицию, предназначенную для расфасовки в желатиновые капсулы:

соединение примера 5 0,02 г,
циклоспорин 0,050 г,
кукурузный крахмал 0,060 г,
лактоза до общего количества 0,300 г.

Используемые желатиновые капсулы состоят из желатина, оксида титана и консерванта.

При лечении псориаза взрослому пациенту вводят 1 желатиновую капсулу в день в течение 1-12 месяцев.

2) Для введения локальным путем

(а) Приготавливают следующий неионный крем вода-в-масле:

соединение примера 10 0,100 г,
смесь эмульгирующих спиртов ланолина, восков и рафинированных масел, выпускаемая фирмой BDF под названием "Eucerine anhydre" 39,900 г,
метил-п-гидроксibenзоат 0,075 г,
пропил-п-гидроксibenзоат 0,075 г,
стерильная деминерализованная вода до общего количества 100,000 г.

Этот крем наносят на псориазическую кожу 1-2 раза в день в течение 1-12 месяцев.

(b) Приготавливают гель путем реализации следующей композиции:

соединение примера 15 0,001 г,
эритромицин в основной форме 4,000 г,
бутилгидрокситолуол 0,050 г,
гидроксипропилцеллюлоза, выпускаемая фирмой Hercules под названием "KLUGEL HF" 2,000 г,
этанол (95°) до общего количества 100,000 г.

Этот гель наносят на пораженную дерматозом кожу или кожу с угревой сыпью 1-3 раза в день в течение 6-12 недель в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

(с) Приготавливают противосеборейный лосьон путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 12 0,030 г,
пропиленгликоль 5,000 г,
бутилгидрокситолуол 0,100 г,
этанол (95°) до общего количества 100,000 г.

Этот лосьон наносят два раза в день на волосистой покров черепа, пораженный себореей, и устанавливают значительное улучшение за время 2-6 недель.

d) Приготавливают косметическую композицию против пагубных воздействий солнца путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 8 1,000 г,
бензилиденкамфора 4,000 г,
триглицериды жирных кислот 31,000 г,
глицеринмоностеарат 6,000 г,
стеариновая кислота 2,000 г,
цетиловый спирт 1,200 г,
ланолин 4,000 г,
консерванты 0,300 г,
пропиленгликоль 2,000 г,
триэтанолламин 0,500 г,
отдушка 0,400 г,
деминерализованная вода до общего количества 100,000 г.

Эту композицию наносят ежедневно, она позволяет бороться против фотоиндуцируемого старения.

(е) Приготавливают следующий неионный

крем масло-в-воде:

соединение примера 7 0,500 г,
ретиновая кислота 0,020 г,
цетиловый спирт 4,000 г,
глицеринмоностеарат 2,500 г,
стеарат ПЭГ 50 2,500 г,
масло Каритэ 9,200 г,
пропиленгликоль 2,000 г,
метил-п-гидроксibenзоат 0,075 г,
пропил-п-гидроксibenзоат 0,075 г,

стерильная деминерализованная вода до общего количества 100,000 г.

Этот крем наносят на псориазическую кожу 1-2 раза в день в течение 30 дней для лечения приступа и постоянно для ухода за ней.

f) Приготавливают гель для локального применения путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 11 0,050 г,
этанол 43,000 г,
α-токоферол 0,050 г,
карбоксивиниловый полимер, выпускаемый фирмой Goodrich под названием "Carbopol 941" 0,500 г,
триэтанолламин в виде водного 20 мас.%-ного раствора 3,800 г,
вода 9,300 г,
пропиленгликоль до общего количества 100,000 г.

Этот гель наносят для обработки угревой сыпи 1-3 раза в день в течение 6-12 недель в зависимости от тяжести излечиваемого случая.

(g) Приготавливают лосьон против выпадения волос и для отращивания волос путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 14 0,05 г,
соединение, выпускаемое под названием "Minoxidil" 1,00 г,
пропиленгликоль 20,00 г,
этанол 34,92 г,
полиэтиленгликоль (молекулярная масса 400) 40,00 г,

бутилгидрокситолуол 0,02 г,
вода до общего количества 100,00 г.

Этот лосьон наносят 1-2 раза в день в течение 3 месяцев на волосистой покров черепа, претерпевающий выпадение волос, и постоянно для ухода за ним.

(h) Приготавливают крем против угревой сыпи путем смешения следующих ингредиентов:

соединение примера 5 0,050 г,
ретиновая кислота 0,010 г,
смесь глицеринстеаратов и полиэтиленгликоля (75 моль), выпускаемая фирмой Gattefosse под названием "Gelot 64", 15,000 г,

косточковое масло, полиоксиэтиленированное с помощью 6 моль этиленоксида, выпускаемое фирмой Gattefosse под названием "Labrafil

M2130 CS" 8,000 г,
пергидроскален 10,000 г,
консерванты - достаточное количество,
полиэтиленгликоль (молекулярная масса 400) 8,000 г,

динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 0,050 г,
очищенная вода до общего количества 100,000 г.

Этот крем наносят на кожу, пораженную дерматозом, или на кожу с угревой сыпью 1-3 раза в день в течение 6-12 недель.

(i) Приготавливают крем масло-в-воде путем реализации следующей композиции:

соединение примера 4 0,020 г,
β-метазон-17-валерат 0,050 г,
S-карбоксиметилцистеин 3,000 г,
полиоксиэтиленстеарат (40 моль этиленоксида), выпускаемый фирмой Atlas под названием "Murj 52" 4,000 г,
сорбитанмонолаурат,
полиоксиэтиленированный с помощью 20 моль этиленоксида, выпускаемый фирмой Atlas под названием "Tween 20" 1,800 г,
смесь глицеринмоно- и дистеарата, выпускаемая фирмой Gattefosse под названием "Geleol" 4,200 г,
пропиленгликоль 10,000 г,
бутилгидроксианизол 0,010 г,
бутилгидрокситолуол 0,020 г,
кетостеариловый спирт 6,200 г,
консерванты - достаточное количество,
пергидросквален 18,000 г,
смесь триглицеридов каприловой и каприновой кислот, выпускаемая фирмой Dynamit Nobel под названием "Miglyol 812" 4,000 г,
триэтаноламин (99 мас.%-ный) 2,500 г,
вода - до общего количества 100,000 г,
Этот крем наносят 2 раза в день на кожу, пораженную воспалительным дерматозом, в течение 30 дней.

(j) Приготавливают следующий крем типа масло-в-воде:

молочная кислота 5,000 г,
соединение примера 1 0,020 г,
полиоксиэтиленстеарат (40 моль этиленоксида), выпускаемый фирмой Atlas под названием "Murj 52" 4,000 г,
сорбитанмонолаурат,
полиоксиэтиленированный с помощью 20 моль этиленоксида, выпускаемый фирмой Atlas под названием "Tween 20" 1,800 г,
смесь глицеринмоно- и дистеарата, выпускаемая фирмой Gattefosse под названием "Geleol" 4,200 г,
пропиленгликоль 10,000 г,
бутилгидроксианизол 0,010 г,
бутилгидрокситолуол 0,020 г,
кетостеариловый спирт 6,200 г,
консерванты - достаточное количество,
пергидросквален 18,000 г,
смесь триглицеридов каприловой и каприновой кислот, выпускаемая фирмой Dynamit Nobel под названием "Miglyol 812" 4,000 г,
вода - до общего количества 100,000 г.

Этот крем наносят 1 раз в день, он помогает бороться со старением, является ли оно фотоиндуцируемым или возрастным.

(k) Приготавливают следующую безводную мазь:

соединение примера 1 5,000 г,
вазелиновое масло 50,00 г,
бутилгидрокситолуол 0,050 г,
белый вазелин до общего количества 100 г.

Эту мазь наносят 2 раза в день на кожу, пораженную чешуйчатым дерматозом, в течение 30 дней.

3) Для введения путем инъекции в пораженную область

(а) Приготавливают следующую композицию: соединение примера 2 0,002 г, этилолеат до общего количества 10 г.

При лечении злокачественной меланомы взрослому пациенту композицию вводят

путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(b) Приготавливают следующую композицию: соединение примера 1 0,050 г, оливковое масло до общего количества 2 г.

При лечении базальноклеточной карциномы взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(c) Приготавливают следующую композицию: соединение примера 3 0,1 мг, кунжутное масло до общего количества 2 г.

При лечении спиноцеллюлярной карциномы взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(d) Приготавливают следующую композицию: соединение примера 4 0,001 мг, метилбензоат до общего количества 10 г.

При лечении карциномы ободочной кишки взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

4) Для введения внутривенным путем

(а) Приготавливают следующую, вводимую путем инъекции,

липидную эмульсию:

соединение примера 4 0,001 мг,
соевое масло 10,000 г,
яичный фосфолипид 1,200 г,
глицерин 2,500 г,
вода для инъекций до общего количества 100,000 г.

При лечении псориаза взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(b) Приготавливают следующую, вводимую путем инъекции, липидную эмульсию:

соединение примера 3 0,010 г,
хлопковое масло 10,000 г,
соевый лецитин 0,750 г,
сорбит 5,000 г,
DL-α-токоферол 0,100 г,
вода для инъекций до общего количества 100,000 г.

При лечении ихтиоза взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(c) Приготавливают следующую, вводимую путем инъекции, липидную эмульсию:

соединение примера 2 0,001 г,
соевое масло 15,000 г,
ацетилмоноглицериды 10,000 г,
Pluronic F-108 1,000 г,
глицерин 2,500 г,
вода для инъекций до общего количества 100,000 г.

При лечении лейкоза взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(d) Приготавливают следующую смешанную мицеллярную композицию:

соединение примера 2 0,001 г,
лецитин 16,930 г,
гликохолевая кислота 8,850 г,
вода для инъекций - до общего количества 100,000 г.

При лечении злокачественной меланомы взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в

течение 1-12 месяцев.

(е) Приготавливают следующую циклодекстриновую композицию:
соединение примера 1 0,1 мг,
 β -циклодекстрин 0,100 г,
вода для инъекций до общего количества 10,000 г.

При лечении в случае отторжения трансплантата взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

(f) Приготавливают следующую циклодекстриновую композицию:
соединение примера 4 0,010 г,
2-гидроксипропил- β -циклодекстрин 0,100 г,
вода для инъекций до общего количества 10,000 г

При лечении в случае рака почки взрослому пациенту композицию вводят путем инъекции с частотой 1-7 раз в неделю в течение 1-12 месяцев.

Пример 17

Пример оценочного теста биологической активности соединений согласно изобретению Агонистическую активность VDR тестировали при использовании клеточной линии HeLa путем котрансфекции экспрессирующего вектора человеческого рецептора VDR и плазмиды-репортера p240Hase-CAT, которая содержит область -1399 до +76 промотора 24-гидроксилазы крысы, клонированную выше фазы, кодирующей ген хлорамфениколацетилтрансферазы (CAT). Спустя 18 часов после котрансфекции в среду добавляли тестируемый продукт. Спустя 18 часов после обработки количественное определение активности CAT клеточных лизатов осуществляли с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (Elisa-метод). Результаты выражали в процентах по отношению к действию, обычно наблюдаемому при использовании 10^{-7} М кальцитриола.

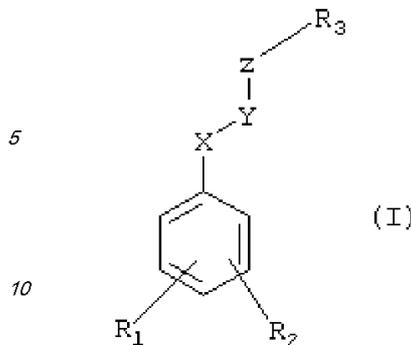
Агонистическая активность в этой системе котрансфекции была охарактеризована путем определения дозы, необходимой для достижения 50% максимальной активности продукта (AC50).

Тестируемое соединение AC50 (нмоль)

- пример 1 192
- пример 2 267
- пример 4 294
- пример 6 61
- пример 7 17
- пример 8 29
- пример 10 23
- пример 12 655
- пример 13 78

Формула изобретения:

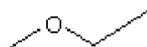
1. Соединения общей формулы (I)



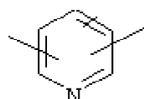
в которой R_1 означает атом водорода, радикал $-CH_3$ или радикал $-(CH_2)OH$;

R_2 означает радикал $-(CH_2)OH$;

$X-Y$ означает связь или



Z означает цикл, выбираемый среди циклов следующих формул:



(j)

или



(k)

R_3 означает алкильную цепь с 4-8 атомами углерода, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами, и, кроме того, возможно: замещенную одной или несколькими низшими алкильными группами, и/или замещенную одним или несколькими атомами галогена, и/или замещенную одной или несколькими группами CF_3 , и/или в которой одна или несколько простых связей цепи могут быть заменены на одну или несколько двойных связей; причем R_3 находится в цикле в пара- или мета-положении по отношению к связи $X-Y$, и оптические и геометрические изомеры вышеуказанных соединений формулы (I).

2. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что низшие алкильные радикалы выбирают среди метила, этила, изопропила, трет-бутила и гексила.

3. Соединения по любому из п.1 или 2, отличающиеся тем, что атом галогена соответствует атому фтора, хлора или брома.

4. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что их, индивидуально или в смеси, выбирают из группы, состоящей из

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ола;

(E)-7-[4-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ола;

(E)-7-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-4-ил]-3-этил-окт-6-ен-3-ола;

(E)-7-[6-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-пиридин-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола;

(4E, 6E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ола;

(3E, 5E)-6-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-2-ил]-1,1,1-трифтор-2-трифторметил-окта-3,5-диен-2-ола;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-феноксиметил)-тиофен-3-ил]-3-этил-4,4-диметил-нон-6-ен-3-ола;

(E)-7-[5-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола;

(E)-7-[4-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенокси-метил)-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола;

(E)-7-[4-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола;

(4E,6E)-7-[4-[2-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенил)-этил]-тиофен-2-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ола;

(E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенокси-метил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нон-6-ен-3-ола;

(4E,6E)-7-[5-(3,4-бис-гидрокси-метил-фенокси-метил)-тиофен-3-ил]-3-этил-нона-4,6-диен-3-ола.

5. Соединения по любому из пп.1-4, предназначенные для использования в качестве активного компонента в составе лекарственного средства, предназначенного для лечения дерматологических заболеваний, связанных с нарушением кератинизации, проявляющимся в дифференцировке и пролиферации, в частности, для лечения обыкновенных, юношеских, полиморфных, розовых угрей; узелково-кистозных, шаровидных угрей; старческих угрей; вторичных угрей, таких как провоцируемая солнцем, медикаментозная или профессиональная угревая сыпь; других типов нарушений кератинизации, таких как ихтиозы, ихтиозоподобные состояния, болезнь Дарье, ладонно-подошвенные кератодермии, лейкоплакии и лейкоплакоподобные состояния, кожный лишай или лишай слизистой оболочки (слизистой оболочки рта); других дерматологических заболеваний с воспалительным иммуно-аллергическим компонентом, с нарушением или без нарушения клеточной пролиферации, и, в частности, всех форм псориаза, является ли он кожным, слизистым или ногтевым, а также псориатического ревматизма, или кожной атопии, такой как экзема, или респираторной атопии или десневой гипертрофии; всех дермальных или эпидермальных пролифераций, являются ли они доброкачественными или злокачественными, имеют ли они вирусное или невирусное происхождение, таких как обыкновенные простые бородавки, плоские бородавки и напоминающая бородавки эпидермодисплазия, оральные или внутрипротоковые множественные папилломы, лимфома Т; и пролиферации, которые могут быть вызваны ультрафиолетовыми излучениями, в частности, в случае базально-клеточных или спиноцеллюлярных эпителиом, а также любых предраковых патологических изменений кожи, таких как кератоакантомы; других дерматологических нарушений, таких как иммунные дерматозы, такие, как красная волчанка, буллезные иммунные заболевания и коллагеновые заболевания, такие как склеродермия; дерматологических или общих заболеваний с иммунологическим компонентом; нарушений жировой функции, таких как угревая гиперсеборея или обычная себорея; кожных нарушений, провоцируемых длительным пребыванием под воздействием ультрафиолетовых излучений, от старения кожи, является ли оно фотоиндуцируемым или возрастным, пигментаций и актинических

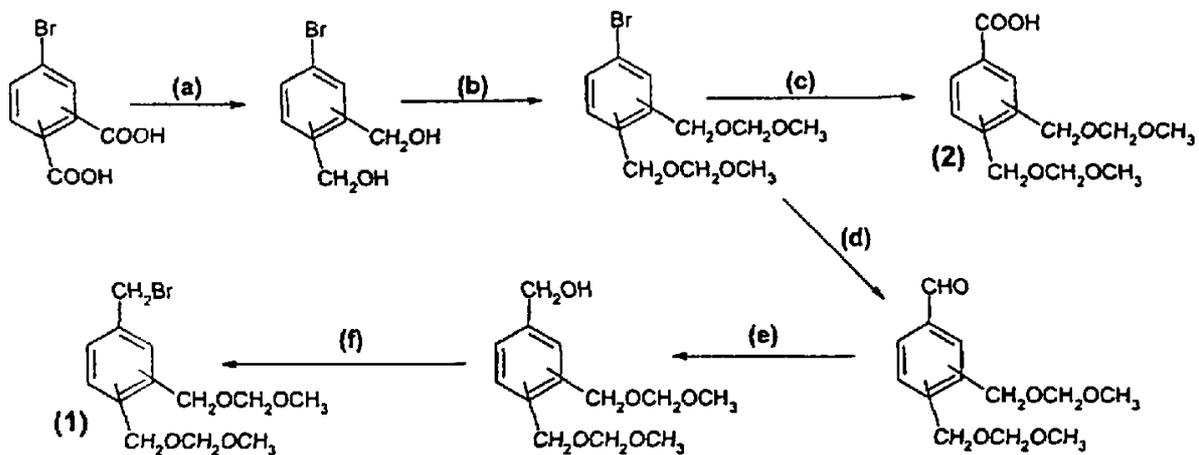
кератозов, или любых патологий, ассоциированных с возрастным или актиническим старением; нарушений заживления или "растяжек" на коже; воспалительных заболеваний, таких как артрит; заболеваний вирусного происхождения, на кожном или генерализованном уровне, таких как синдром Капоши; некоторых офтальмологических нарушений, в частности, корнеопатий; раковых или предраковых состояний в случае раковых заболеваний, которые могут быть связаны или могут быть вызваны рецепторами витамина D, таких как, рак молочной железы, лейкоз, миелодиспластические синдромы и лимфомы, карциномы клеток мальпигиевого эпителия и раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, меланомы и остеосаркома; алопеции различных происхождений, в частности, алопеции, возникающей вследствие химиотерапии или воздействия излучений; иммунных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, сахарный диабет типа 1, рассеянный склероз, волчанка и заболевания типа волчанки, астма, или гломерулонефрит; селективных дисфункций иммунной системы, таких как СПИД, иммунной реакции отторжения; эндокринных заболеваний; заболеваний, характеризующихся аномальной регуляцией внутриклеточного кальция; патологий, в которые вовлечен кальциевый метаболизм, таких, как мышечная ишемия; дефицитов витамина D и других нарушений гомеостаза минералов в плазме и в костях, таких как рахитизм, остеомалация, остеопороз, в частности, в случае женщин в период менопаузы, нефрогенная остеоидистрофия, или нарушения функции паращитовидной железы; поражений сердечно-сосудистой системы, таких как артериосклероз или гипертония, а также инсулиннезависимый диабет.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью в отношении клеточной пролиферации и клеточной дифференцировки, отличающаяся тем, что она включает, в фармацевтически приемлемом носителе, по меньшей мере одно из соединений, таких как указанные согласно любому из пп.1-4.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что концентрация соединения (соединений) по любому из пп.1-4 составляет 0,0001-5 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

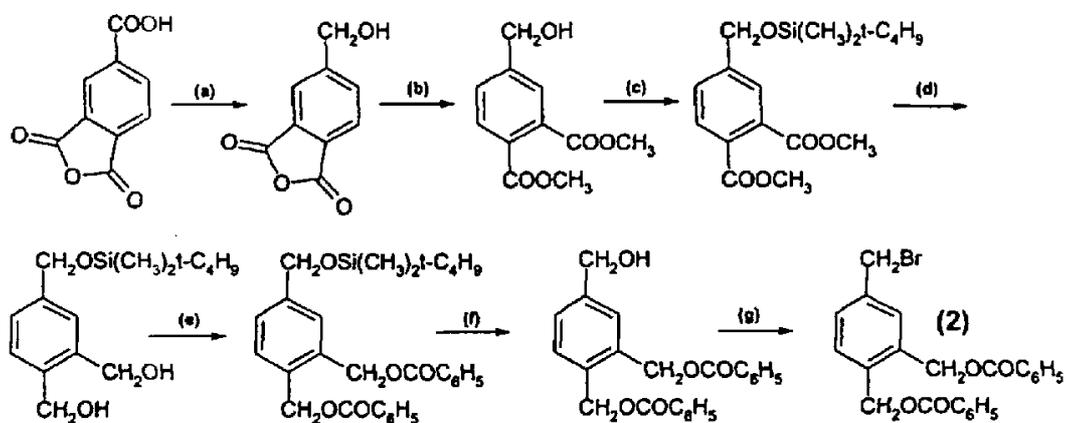
8. Косметическая композиция для гигиены тела или ухода за волосами, обладающая активностью в отношении клеточной пролиферации и клеточной дифференцировки, отличающаяся тем, что она включает, в косметически приемлемом носителе, по меньшей мере одно из соединений, таких как указанные согласно любому из пп.1-4.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что концентрация соединения (соединений) составляет 0,001-3 мас.%, по отношению к общей массе композиции.



(a) NH_3 - диоксан (b) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ - NaNH - ДМФА (c) $n\text{-BuLi}$ - ТГФ - CO_2 (d) $n\text{-BuLi}$ - ТГФ - ДМФА (e) NaBH_4 - CH_3OH - ТГФ (f) CBr_4 - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - CH_2Cl_2

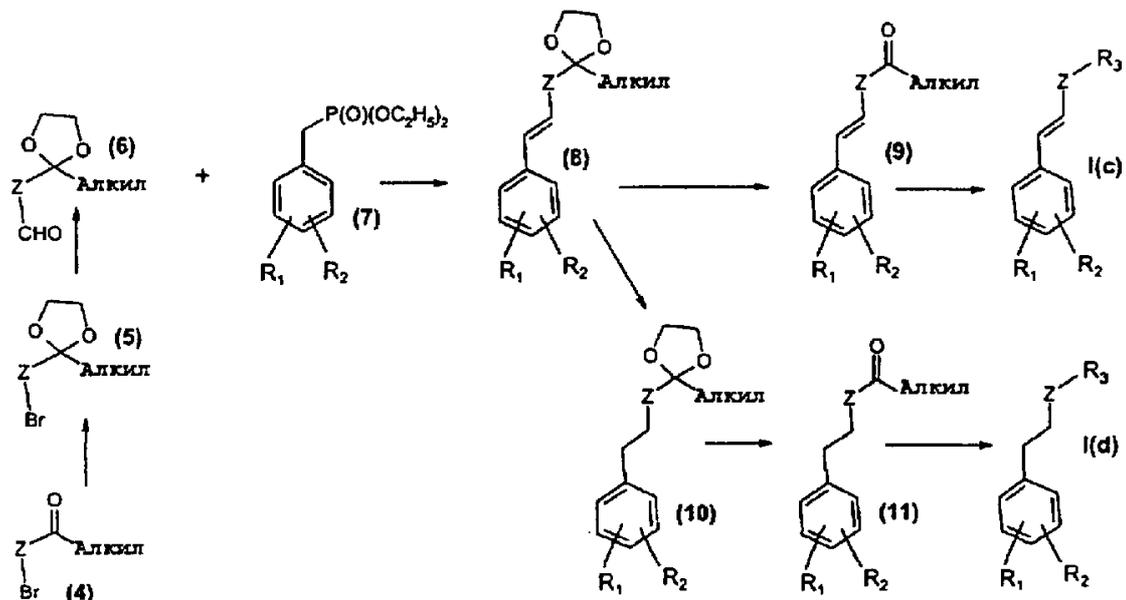
Фиг. 2



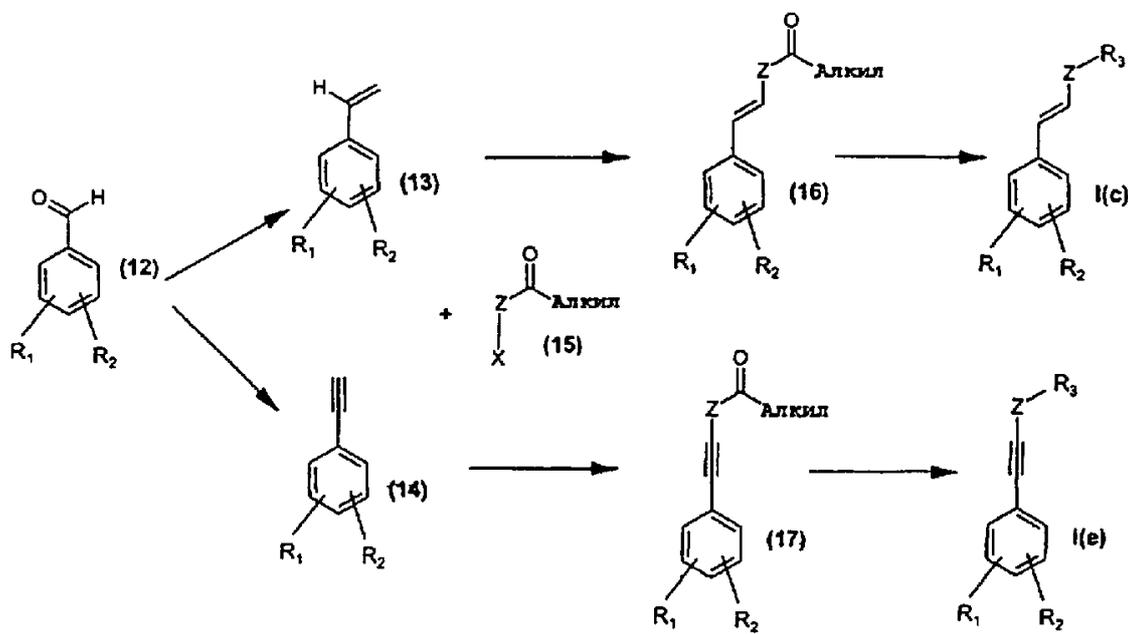
(a) NH_3 - диоксан (b) H_2SO_4 - CH_3OH (c) $\text{t-C}_4\text{H}_9(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}$ - имидазол - ДМФА

(d) LiAlH_4 - $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (e) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ - $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ - ТГФ (f) $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NF}$ - ТГФ (g) CBr_4 - $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - CH_2Cl_2

Фиг. 3



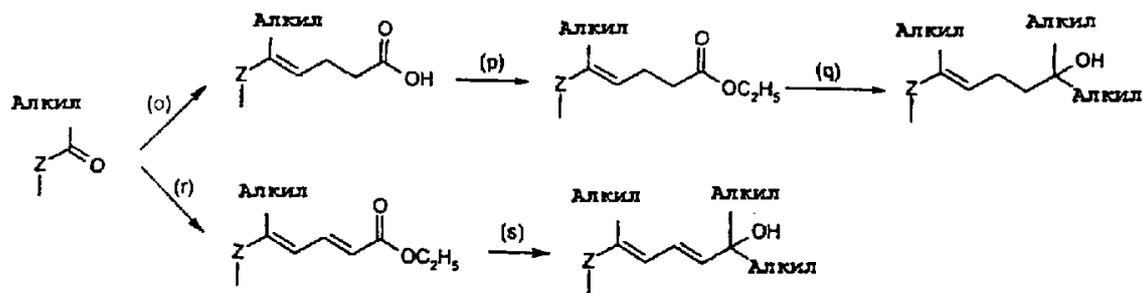
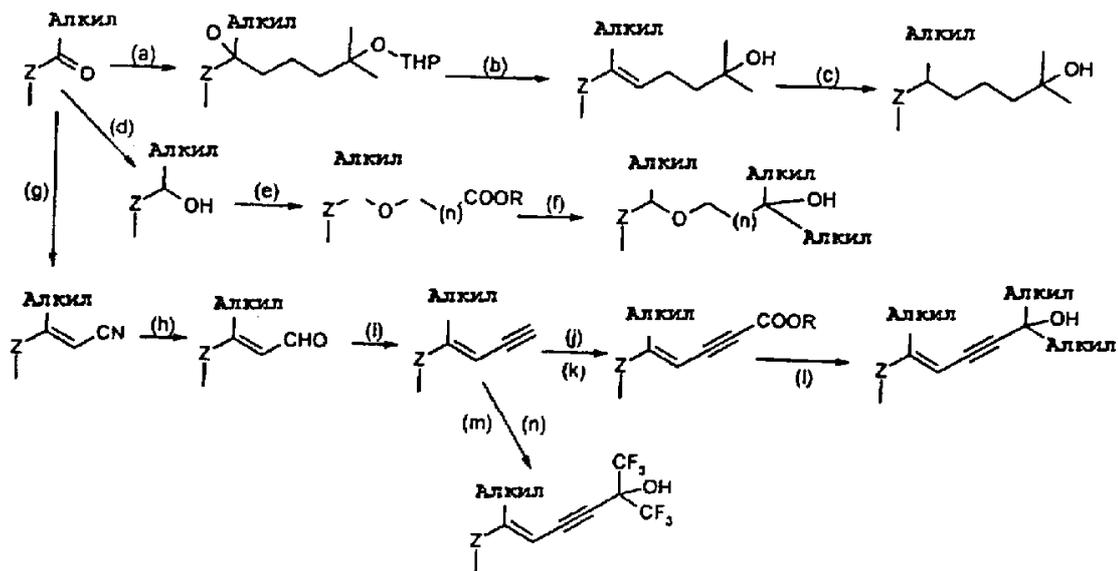
ФИГ. 4



ФИГ. 5

RU 2234503 C2

RU 2234503 C2



Фиг. 6