

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024343**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.09.30

(21) Номер заявки
201291256

(22) Дата подачи заявки
2011.05.16

(51) Int. Cl. **C07C 67/28** (2006.01)
C07C 67/343 (2006.01)
C07C 69/712 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)

(54) УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХАЛКОНА

(31) **10305519.0**

(32) **2010.05.17**

(33) **EP**

(43) **2013.09.30**

(86) **PCT/EP2011/057903**

(87) **WO 2011/144579 2011.11.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЖЕНФИТ (FR)

(72) Изобретатель:
**Бертран Карин, Рудо Алис, Рооль
Патрис (FR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-2006142611
US-A1-2005176808**

(57) Изобретение относится к способам получения производных халкона (1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она), которые имеют несколько заместителей у фенильного цикла. Промежуточные производные халкона модифицируют в условиях реакции межфазного катализа (PТС) для введения замещенной алкильной группы с помощью производного сульфоновой кислоты к фенильному циклу, уже содержащему заместители у одного или двух атомов углерода, находящихся рядом с атомом углерода, к которому вводят заместитель. Способы по настоящему изобретению дают возможность, путем либо S-алкилирования, либо O-алкилирования, эффективно получать производные халкона, которые охарактеризованы с точки зрения их биологической активности или являются промежуточными соединениями для получения молекул, имеющих такую активность, или которые могут применяться для получения библиотек соединений, предназначенных для скрининга с помощью анализа *in vitro* и/или *in vivo* и установления взаимосвязей между структурой и активностью.

B1**024343****024343****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам получения производных халкона, замещенных несколькими заместителями по меньшей мере по одной из двух фенильных групп.

Уровень техники

Халконы (1,3-диарил-2-пропен-1-оны) представляют собой флавоноиды с открытой цепью, в которых между двумя ароматическими циклами присутствует еноновый фрагмент. Как показано в недавно опубликованных обзорах (Batovska D and Todorova I, 2010; Patil C et al., 2009; Go M et al., 2005), из растительных экстрактов были выделены и охарактеризованы различные семейства природных халконов, обладающие важными биологическими свойствами, как, например, антиоксидантной, цитотоксической, противораковой, антибиотической, антиинфекционной, гипогликемической и противовоспалительной активностью.

Производные халкона применяются или находятся в стадии разработки для применения в медицинских целях, а также в качестве пищевых добавок и ингредиентов косметических составов, и считается, что фармакологический потенциал халкона до сих пор используется не полностью. В связи с этим были получены библиотеки синтетических производных халкона и произведен скрининг на животных моделях с помощью клеточных исследований и/или биохимических исследований, с целью установления взаимосвязей между структурой и активностью и идентификации соединений, имеющих более благоприятные биологические свойства (например, специфичность в отношении мишеней, эффективность, биодоступность и/или безопасность) или химические особенности (например, устойчивость или липофильность). Таким образом, халкон рассматривается как исходная молекула, которую можно модифицировать для достижения желаемой активности введением определенных химических фрагментов и/или конформационных ограничений (Katsori A and Hadjipavlou-Litina D., 2009; Jamal H. et al., 2008; Chimenti F. et al., 2009; Sivakumar P. et al., 2009; Henmi K. et al., 2009; Srinivasan B et al., 2009; Patil C et al., 2009; Rao G et al., 2009; Reddy M. et al., 2008; Alberxon E. et al., 2008; Romagnoli R et al., 2008; Gacche R. et al., 2008; Liu X. et al., 2008a; Hachet-Haas M. et al., 2008; Chiaradia L. et al., 2008; Cabrera M. et al., 2007; Jung S. et al., 2006; Go M et al., 2005; Ansari F. et al., 2005; US20070092551).

В частности, существует несколько примеров природных или синтетических производных халкона, которые включают по меньшей мере один ароматический цикл с заместителями у соседних атомов углерода. Например, ликохалконы, деррицин и другие природные разновидности халконов демонстрируют антибактериальную или антипаразитарную активность, цитотоксическую активность против раковых клеток человека или проапоптотическое действие на эндотелиальные клетки (Cunha G. et al., 2003; Yoon G et al., 2005; Ghayur M. et al., 2006; Ogawa Y. et al., 2007; Matsuura M. et al., 2001; Na Y. et al., 2009; Tsukiyama R. et al., 2002; Zhu X. et al., 2005). Были получены и протестированы на различных моделях библиотеки синтетических вариантов или конъюгатов ликохалкона (Kromann H. et al., 2004; Yoon G. et al., 2009; Liu X. et al., 2008b).

Была описана биологическая активность природных или синтетических производных халкона, которые имеют несколько заместителей у одной или обеих фенильных групп, например инсулин-имитирующее действие (US 20070092551), противовоспалительное действие (WO 01/98291) или ингибирование ангиогенеза (WO 01/046110). Производные халкона, содержащие заместители по меньшей мере у трех соседних (или последовательно расположенных) атомов углерода фенильного цикла (как, например, описанные в WO 04/005233, WO 05/073184, WO 07/147879, WO 07/147880 и US 7524975) являются активаторами одного или нескольких рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR) - семейства ядерных рецепторов, которые являются терапевтическими мишенями, в частности для лечения метаболических или нейродегенеративных расстройств (Akiyama T et al., 2005; Gross B and Staels B, 2007).

Синтетические производные халкона, как правило, получают реакцией конденсации Кляйзена-Шмидта альдегида с кетоном, но возможны и другие пути синтеза, например реакции, катализируемые палладием (Patil C. et al., 2009; Katsori A. and Hadjipavlou-Litina D., 2009). Однако кислотная природа полученного соединения и частое присутствие в реакционной среде побочных продуктов и не вступивших в реакцию исходных соединений требует проведения дополнительных стадий очистки и/или особых подходов к синтезу, таких как микроволновое облучение, что приводит к значительному уменьшению выхода и/или затрудняет последующие модификации этих соединений. Фактически, производные халкона могут применяться в качестве исходных веществ для получения других классов соединений, таких как флавоноиды или пиразолы.

Для модификации производных халконов путем конденсации промежуточных соединений, а также эпоксицирования или присоединения производных халкона по Михаэлю, использовали межфазный катализ, который считался надежной стратегией асимметрического синтеза органических соединений в простых экспериментальных условиях реакции, проводимых в мягких условиях, а также в крупномасштабных синтезах (Ooi T. and Marouka K., 2007; Song G. and Ahn B., 1994; Li J. and Liu X., 2008; Rao G. et al., 2009).

Синтез и/или дальнейшая модификация производных халкона, которые включают по меньшей мере один фенильный цикл с заместителями у соседних атомов углерода цикла, может оказаться неэффектив-

ным из-за стерических препятствий. В указанных выше и других литературных источниках (WO 05/005369, WO 04/056727) были описаны альтернативные стратегии синтеза для получения таких производных халкона, в частности, путем либо S-алкилирования, либо O-алкилирования. Тем не менее, потребность в новых способах, дающих возможность эффективно получать производные халкона с несколькими заместителями, и в частности, у соседних атомов углерода фенильного цикла, до сих пор является очевидной и насущной.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к высокоэффективным способам получения производных халкона с несколькими заместителями у фенильного цикла. Промежуточные производные халкона подвергаются модификации в условиях реакции межфазного катализа (РТС) для введения замещенной алкильной группы с помощью производного сульфоновой кислоты в фенильный цикл, уже содержащий заместители у одного или двух атомов углерода, находящихся рядом с тем атомом углерода, к которому вводят заместитель.

Способы по настоящему изобретению с помощью либо S-алкилирования, либо O-алкилирования дают возможность эффективно получать производные халкона, которые характеризуются биологической активностью, которые являются промежуточными продуктами для получения молекул, имеющих подобную активность, и/или которые могут применяться для получения библиотек соединений, предназначенных для осуществления скрининга с помощью анализов *in vitro* и/или *in vivo* с целью установления взаимосвязи между структурой и активностью.

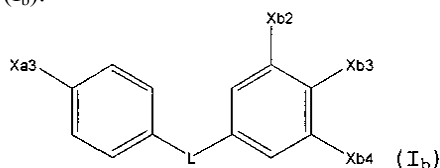
Другие цели настоящего изобретения изложены в подробном описании.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам получения соединений, которые содержат две фенильные группы, связанные друг с другом, где одна из указанных фенильных групп замещена по меньшей мере по двум (и предпочтительно по меньшей мере по трем) положениям, причем конформация, которая характеризует эти соединения, представляет интерес для медицины, но может сделать малоэффективной указанную модификацию одного из этих положений из-за пространственных препятствий. Этот эффект возникает, когда размер групп в молекуле препятствует протеканию химических реакций по определенным положениям, ограничивая возможности получения вариантов природных или синтетических соединений, имеющих биологическую и фармацевтическую активность, таких как производные халкона, для которых литературные данные показывают важность наличия нескольких заместителей в одном фенильном цикле.

Настоящее изобретение относится к способам получения производных халкона общей формулы (I_b) с применением подходящих реагентов и условий для осуществления реакции межфазного катализа (РТС), в частности, либо S-алкилирования, либо O-алкилирования. Эти реагенты и условия не раскрыты в технике известного уровня применительно к синтезу производных халкона общей формулы (I_b). Кроме того, как показано в примерах, целый ряд 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-онов был успешно получен по способу настоящего изобретения с более высокими выходами и чистотой.

В основном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения следующей общей формулы (I_b):



где

X_{a3} представляет собой атом галогена, группу -R_a или -G_a-R_a;

R_a означает алкил, алкенил, циклоалкил, арил, алкилокси, алкилтио или гетероциклическую группу, где указанная группа может быть замещенной или незамещенной, или R_a является защитной группой, связанной с фенильным циклом через атом кислорода;

L означает группу CO-R_L или R_L-CO;

X_{b2} и X_{b4} представляют собой атом галогена или группу R''_b;

X_{b3} является группой G_b-R_c;

R''_b представляет собой алкил, алкенил, циклоалкил, арил, алкилокси, алкилтио или гетероциклическую группу, где указанная группа может быть замещенной или незамещенной, или R''_b является защитной группой, связанной с фенильным циклом через атом кислорода;

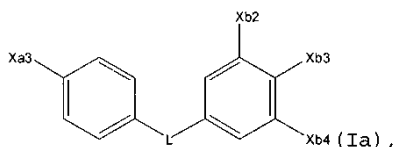
R_L является незамещенной или замещенной алкильной или алкенильной группой;

G_a и G_b представляют собой атом кислорода;

R_c является алкильной группой, замещенной группой -COOR_d, где R_d является незамещенной алкильной, алкенильной, арильной, циклоалкильной или гетероциклической группой;

где указанный способ включает следующие стадии:

а) получение соединения общей формулы (I_a)

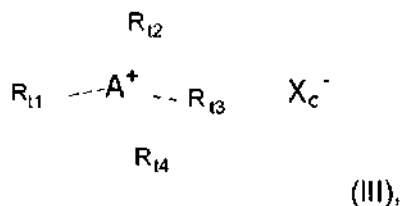


где группы X_{a3} , L , R_a , R''_b , R_L , G_a и G_b соответствуют определениям, данным для общей формулы (I_b); и

X_{b2} , и X_{b4} представляют собой атом галогена или группу R''_b ,

X_{b3} является группой G_b-H ;

б) приведение соединения общей формулы (I_a) в контакт с производным сульфоновой кислоты общей формулы (II) $R_S-SO_2-O-R_C$ в двухфазной системе органический растворитель/вода и в присутствии соединения общей формулы (III)



где

R_s , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} , одинаковые или различные, являются незамещенными алкильными группами;

A является атомом азота или фосфора;

X_c представляет собой галоген, HSO_4 или H_2PO_4 , и

R_c соответствует определению, данному для общей формулы (I_b).

В контексте настоящего изобретения, термин "алкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу, который является линейным или разветвленным, имеющему предпочтительно от одного до семи атомов углерода (такому как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, пентил, неопентил или н-гексил) и более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Термин "алкенил" относится к ненасыщенному (по меньшей мере с одной двойной углеродной связью) углеводородному радикалу, который является линейным, разветвленным или циклическим, имеющему предпочтительно от двух до семи атомов углерода (такому как этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-метил-3-бутенил) и более предпочтительно от двух до четырех атомов углерода.

Термины "алкилокси" и "алкилтио" относятся к алкильным группам, соответствующим данному выше определению, которые связаны с остальной частью соединения через атом кислорода.

Термин "циклоалкил" означает алкильную группу, соответствующую данному выше определению, которая образует один или несколько циклов, предпочтительно включающих от трех до четырнадцати атомов углерода, такую как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин "арил" означает ароматическую группу, предпочтительно включающую от шести до двенадцати атомов углерода, такую как фенил, нафтил, бифенил или антраценил.

Термин "гетероциклический" относится к гетероциклоалкильной группе или гетероарильной группе, которая представляет собой определенную выше циклоалкильную или арильную группу, дополнительно включающую один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода. Эти группы, как правило, включают от четырех до четырнадцати атомов углерода, и в их число входят, например, морфолинил, пиперидинил или тетрагидропиранил.

Термин "галоген" относится к атомам брома, хлора, фтора или йода.

Алкильные, алкенильные, алкилокси, алкилтио, циклоалкильные, арильные или гетероциклические группы могут быть замещенными. Заместители предпочтительно представляют собой атомы галогена, алкильные, алкенильные, арильные группы, соответствующие данным выше определениям, или любые функциональные группы, защищенные защитными группами, которые определены ниже по тексту. Во всех случаях, когда R_a , R''_b или R'_b является замещенной алкильной, алкенильной, циклоалкильной, арильной, алкилокси, алкилтио или гетероциклической группой, указанная группа предпочтительно замещена по меньшей мере одним атомом галогена.

Термин "защитная группа" означает химический фрагмент, который постоянно или предпочтительно временно присоединен к функциональной группе соединения, используемого для получения соединения общей формулы (I_a), с тем, чтобы защищать указанную функциональную группу от последующей реакции, на следующей стадии защитную группу можно селективно удалить из соответствующего соединения, не меняя его структуру. Таким образом, указанная защитная группа не проявляет реакционной способности в условиях реализации способов по настоящему изобретению и дает возможность осуществить селективную модификацию различных фрагментов соответствующего соединения общей формулы

(I_a). В литературе раскрыто большое количество подходящих защитных групп ("Green's Protective Groups in Organic Synthesis" 2007, ed. Wuts P and Greene T, John Wiley & Sons Inc.).

Группа R_a и/или группа R["]_b может являться защитной группой, которая связана с фенильным циклом через атом кислорода, в случае, если соединения, применяемые для получения соединений общей формулы (I_a) включают хотя бы одну группу ОН, помимо группы (группы R'_b-G_b-Н или G_b-Н), которую предполагается алкилировать по способу настоящего изобретения. Защитная группа служит для того, чтобы избежать нежелательных реакций с участием дополнительной ОН группы при реакции РТС.

Соединения общей формулы (I_a), которые включают группу R'_b-G_b-Н или G_b-Н и применяются в способе по настоящему изобретению, как правило, получают с использованием реакционных схем, известных из литературы, которые включают либо выделение из растительных экстрактов (для получения природных производных халкона), либо конденсацию, например, реакцию Кляйзена-Шмидта между ацетофеноном и бензальдегидом (см. пример 1 и схему 1). Эту реакцию конденсации можно проводить в кислой или основной среде, в зависимости от конкретных реагентов, с применением микроволнового облучения или без него. Предпочтительно два исходных вещества вводят в реакцию в стехиометрическом соотношении и проводят взаимодействие при комнатной температуре (примерно от 18 до 25°C) и при атмосферном давлении. В случае основной среды реакцию предпочтительно проводят в присутствии сильного основания, такого как гидроксид щелочного металла, такого как NaOH, или алкоголята щелочного металла, такого как этилат натрия. В случае кислой среды реакцию предпочтительно проводят в присутствии сильной кислоты, например, хлористоводородной кислоты.

Другие способы синтеза производных халкона, которые могут применяться в способах по настоящему изобретению, описаны в литературе (Patil C. et al., 2009; Katsori A. and Hadjipavlou-Litina D., 2009). Например, палладиевый катализ можно применять для осуществления сочетания по Сузуки между активированной бензойной кислотой с несколькими заместителями и фенил винилбороновой кислотой, или для сочетания галогенфенола с (не)замещенным 1-арил-2-пропен-1-олом, которое приводит к получению дигидрохалконов.

Соединения общей формулы (I_a) или (I_b) можно также получать в форме, содержащей изотопы (радиоактивные или нет) атомов водорода, углерода, серы или кислорода, которые помогают обнаруживать соединения после их введения в организм или во время их выделения. Соединения общей формулы (I_a) или (I_b) могут также содержать один или несколько асимметрических центров. Энантиомерно чистый (или обогащенный) препарат соединения общей формулы (I_a) или (I_b) можно получать либо стереоспецифичной очисткой конечного продукта, либо асимметрическим синтезом, как описано в литературе ("Chirality in Drug Design and Development" 2004, ed. Reddy I. and Mihvar R., CRC Press).

Соединения общей формулы (I_a) могут содержать защитные группы в одном или нескольких положениях. Эти защитные группы могут потребоваться в зависимости от типа последующих химических модификаций, которые желательны для конкретного соединения общей формулы (I_b), поскольку они дают возможность осуществить точно определенную модификацию либо в результате самой РТС, либо в результате других химических реакций, которым будет подвергнуто соединение общей формулы (I_b), полученное в ходе РТС. Ряд примеров включает защитные группы для спиртов или фенолов (где защитная группа связана с фенильной группой через атом кислорода. Например, если в одном из положений фенильного цикла должна присутствовать дополнительная группа -ОН (как в случае многих природных производных халкона), соединение общей формулы (I_a) или (I_b) может включать защитную группу для фенола, как, например, защитную группу R_a или R["]_b в этом конкретном положении.

Способы по настоящему изобретению с последующими химическими превращениями или без них полученных соединений позволяют установить взаимосвязь между структурой и активностью, что применимо не только к известным соединениям общей формулы (I_b) и к их биологическим свойствам (обычно характерным для производных халкона, или даже улучшенным), но также к дополнительным структурным вариантам, для которых могли быть не определены структурные и/или биологические свойства, и которые могут применяться и/или тестироваться в соответствии с желаемой биологической активностью.

Для получения молекул, являющихся потенциальными лекарственными средствами, можно осуществлять ряд дополнительных химических реакций, в частности, с применением способов, которые способны упростить методики синтеза, например, синтеза в растворе с полимерным ассистированием или органического синтеза под действием микроволнового излучения, и организовать производственный процесс для специалистов по медицинской химии (Carey J. et al., 2006; Colombo M. and Peretto I, 2008; Jordan A. and Roughley S, 2009). Кроме того, методики химической информатики и компьютерной разработки лекарственных средств могут обеспечить возможность более систематической количественной и качественной оценки химических библиотек для выявления зависимостей между структурой и свойствами и потенциальных лекарственных средств, которые имеет смысл синтезировать и испытать на биологическую активность (Di L. et al., 2009; Song C. et al., 2009; Zhao H. and Guo Z., 2009; Villar H. and Hansen M., 2009; Wishart D, 2008; Mayr L. and Bojanic D., 2009).

В литературе приведены примеры соединений общей формулы (I_a) и (I_b), которые были получены и охарактеризованы, как имеющие представляющую интерес биологическую активность (WO 04/005233; WO 05/073184; смотрите табл. 3). В литературе также приведены примеры соединений общей формулы

(I_a), которые были либо выделены из растительных экстрактов, либо синтезированы и охарактеризованы, как имеющие представляющие интерес биологические свойства (Zhu X. et al., 2005; Ghayur M. et al., 2006; Batovska D. and Todorova I., 2010; Cunha G. et al., 2003; Na Y et al., 2009; Ogawa et al., 2007; Matsuura M. et al., 2002; US 20070092551). Структура соединений общей формулы (I_b) может быть дополнительно модифицирована с использованием реакций, которые известны в литературе для получения потенциальных лекарственных средств и/или вообще производных халкона и которые совместимы с физико-химическими особенностями этих соединений. Такие модификации структур могут быть предусмотрены, чтобы выявить новые соединения, представляющие интерес для медицины. Примерами подобных модификаций является эпоксидирование, восстановление, гидролиз или реакции, которые позволяют получать другие классы соединений, такие как флавоноиды или пиразолы (Patil S. et al., 2009; Ooi T. and Maruoka K., 2007; Carey J. et al., 2006; WO 07/147879; WO 04/005233; US 7208447).

Соединения общей формулы (I_a) и/или (I_b) можно очищать осаждением или твердой/жидкой экстракцией после упаривания реакционной среды. Можно осуществить одну или несколько дополнительных стадий очистки с помощью хроматографии на силикагеле или кристаллизации, если соединения устойчиво в твердой форме, с применением методов, хорошо известных в литературе для производных халкона или, говоря шире, для химических веществ вообще ("Purification of Laboratory Chemicals", 2009, ed. Armarego W. and Chai C.; Elsevier). Кроме того, необходимые стадии очистки и/или (пере)кристаллизации, которые подходят для выделения соединений общей формулы (I_a) и/или (I_b) из реакционной смеси, могут применяться для получения аморфных, полиморфных моно- или поликристаллических форм. Такие полиморфы могут обладать разными фармакологическими и/или химическими свойствами, например, с точки зрения растворимости, собственной скорости растворения, температуры плавления, биодоступности и/или возможных переходов из одного полиморфного состояния в другое в фармацевтических композициях и/или биологических подвижных средах.

Исследование (пере)кристаллизации может быть выполнено в группах различных растворителей (таких как изопропанол, ацетон, метанол, диизопропиловый эфир или вода) или их смесях и с применением различных условий, таких как объемы реакционной смеси или температуры. Полученные образцы можно проанализировать различными способами, например, микроскопией, калориметрией и/или спектроскопией, которые позволяют установить особенности конкретной кристаллической формы, такие как структура, растворимость, стабильность или превращение в другие формы (Erdemir D. et al., 2007; Bauer M., 2004; Morissette S. et al., 2004; Yin S. and Grosso J, 2008). Такое исследование полиморфизма позволяет охарактеризовать кристаллическую форму соединения, которая является фармацевтически приемлемой, как с фармакологической, так и с производственной точки зрения.

В частности, соединения общей формулы (I_b) можно получать в виде определенных солей, гидратов и полиморфов, которые могут быть получены на стадии завершающей очистки соединения или, в случае солей, путем превращения ранее очищенного соединения в соль. Выбор соединения общей формулы (I_b), которое будет получено по способам настоящего изобретения в качестве оптимального кандидата для разработки лекарственного средства, может быть автоматизирован для получения всесторонних биохимических характеристик на этапе масштабирования и для твердых или жидких составов, которые подходят для желаемого пути введения и терапевтических показаний (Kumar L. et al., 2007; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" 2002; edit. Stahl P. and Wermuth G.; Wiley-VCH Germany; "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery" 2007, ed. Mahato R., CRC Press).

Способы по настоящему изобретению можно применять к известным соединениям общей формулы (I_a), которые включают конкретные типы заместителей и их комбинации, а также к новым вариантам этих известных соединений, которые включают один или несколько заместителей, совместимых со способами по настоящему изобретению, что, в частности, относится к необходимости наличия одного конкретного положения, представленного R'_b-G_b-H или G_b-H, предназначенного для модификации О-алкилированием или S-алкилированием, и отсутствия других заместителей, которые могут понизить эффективность реакции РТС.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения группа R_L представляет собой незамещенную алкильную или алкенильную группу, имеющую от двух до семи атомов углерода и более предпочтительно два атома углерода, так что L представляет собой CO-CH=CH. В качестве альтернативы, если группа R_L является замещенной алкильной или алкенильной группой, заместитель предпочтительно является алкильной группой, которая связана с атомом углерода, связанным с группой -CO в L, так чтобы производное халкона имело s-транс конформацию (Go M. et al., 2005).

Если группа R_L в соединении общей формулы (I_a) и (I_b) является группой CH₂-CH₂, эти соединения представляют собой производные дигидрохалкона (1,3-дифенилпропан-1-она). Эти соединения можно получать также при восстановлении соответствующего 1,3-дифенилпроп-2-ен-1-она общей формулы (I_b), где L означает CO-CH=CH (см. схему 1), как описано, например, в WO 07/14 7879.

Так, например, в зависимости от выбора ориентации, в которой L размещен между двумя фенильными циклами (а также типа и/или числа замещающих групп, которые обеспечивают биологическую активность этих фенильных циклов), соединения общей формулы (I_a) и (I_b) могут являться синтетическими или природными производными халкона, имеющими различные применения в медицине (Batovska

D. and Todorova I., 2010; Katsori A. and Hadjipavlou-Litina D., 2009; Go M. et al., 2005). Предпочтительно L в общих формулах (I_a) и (I_b) представляет собой группу $CO-R_L$.

Положения, которые более предпочтительно могут быть замещены галогеном, группой R_a или G_a-R_a , выбирают из X_{a3} , X_{a3} представляет собой наиболее предпочтительно замещенное положение, как показано в примере 1, где X_{a3} является галогеном. В качестве альтернативы R_a предпочтительно представляет собой незамещенную алкильную группу, включающую от одного до семи атомов углерода.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения заместитель X_b общей формулы (I_a), который на стадии (b) способа по настоящему изобретению превращается в группу G_b-R_c , предпочтительно является группой G_t -H. В частности, G_b предпочтительно означает атом кислорода (для осуществления О-алкилирования) и более предпочтительно у другого фенильного цикла отсутствуют группы R_a или G_a-R_a . В качестве альтернативы G_b предпочтительно означает атом кислорода, и в соединениях общей формулы (I_a) и (I_b) присутствует одна группа R_a или G_a-R_a .

X_{b2} и X_{b4} предпочтительно являются галогеном или группой R''_b , X_{b3} является группой G_b-R_c , в частности

если X_{b1} общей формулы (I_a) означает группу R'_b-G_b-H или G_b-H , X_{b2} является соседней группой, которая представляет собой галоген или группу R''_b , где по меньшей мере любой из групп X_{b4} или X_{b5} предпочтительно является галогеном или группой R''_b ,-

если X_{b2} общей формулы (I_a) означает группу R'_b-G_b-H или G_b-H , X_{b1} и/или X_{b3} , одинаковые или различные, являются соседними группами, которые представляют собой галоген(ы) или группу (группы) R''_b , где по меньшей мере X_{b1} и X_{b3} , X_{b3} и X_{b5} или X_{b1} и X_{b5} предпочтительно являются галогеном или группой R''_b ,-

если X_{b3} означает группу R'_b-G_b-H или G_b-H , X_{b2} и/или X_{b4} , одинаковые или различные, являются соседними группами, которые представляют собой галоген(ы) или группу(группы) R''_b , где по меньшей мере X_{b2} и X_{b4} , X_{b2} и X_{b5} или X_{b1} и X_{b2} предпочтительно являются галогеном или группой R''_b .

Группы R''_b представляют собой незамещенные алкильные группы или алкилокси группы, более предпочтительно включающие от одного до семи атомов углерода и еще более предпочтительно от одного до четырех атомов углерода.

Соединения общей формулы (I_b) предпочтительно включают R_c и R_d , при этом R_c является алкильной группой, замещенной группой $-COOR_d$, где R_d является незамещенной алкильной, алкенильной, арильной, циклоалкильной или гетероциклической группой.

Структурный и функциональный анализ известных соединений формул (I_a) и (I_b) показывает, что в соединениях, у которых отмечалась биологическая активность, присутствуют определенные заместители. В примере 2 и табл. 3 приведены подробные сведения о конкретных соединениях, которые могут применяться и/или могут быть получены по настоящему изобретению, где

X_{a3} является галогеном или группой R_a или G_a-R_a ;

L означает группу $CO-CH=CH$;

$X_{b2}/X_{b3}/X_{b4}$ являются заместителями, где:

i) X_{b2} является галогеном или незамещенной алкильной или арильной группой;

X_{b3} представляет собой алкилокси группу или группу, защищающую спирт или фенол, связанную с фенильным циклом через атом кислорода;

X_{b4} является незамещенной алкильной или арильной группой;

В случае (i) на стадии (a) способов по настоящему изобретению для генерирования вариантов, которые могут подвергаться тестированию с целью выявления улучшенных или дополнительных биологических свойств по сравнению с исходными соединениями, могут применяться такие соединения, как деррицин (Cunha G. et al., 2003) или 98c (Batovska D. and Todorova I, 2010).

В примерах описан синтез следующих соединений согласно способам по настоящему изобретению:

Соединение 1a: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-гидроксифенил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 2 WO 2004/005233);

Соединение 1b: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он (соединение 27 WO 2004/005233);

Соединение 2a: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диэтил-4-гидроксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 2b: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диэтил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 3a: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диизопропил-4-гидроксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 3b: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диизопропил-4-третбутилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 4a: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-гидроксифенил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 2 WO 2004/005233);

Соединение 4b: 1-[4-метилтиофенил]-3-[3,5-диметил-4-этилоксикарбонилдиметилметилоксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 5a: 1-[4-трифторметилоксифенил]-3-[3,5-диметил-4-гидроксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 5b: 1-[4-трифторметилокси]-3-[3,5-диметил-4-этилоксикарбонилдиметилметил-

оксифенил]проп-2-ен-1-он;

Соединение 6a: 1-[4-хлорфенил]-3-[3,5-диметил-4-гидроксифенил]проп-2-ен-1-он (промежуточное соединение 2 WO 2004/005233);

Соединение 6b: 1-[4-хлорфенил]-3-[3,5-диметил-4-трет-бутилоксикарбонилдиметилметил-оксифенил]проп-2-ен-1-он (соединение 16 WO 2004/005233);

Для реализации способов по настоящему изобретению необходим синтез и/или очистка алкилирующего агента, в форме производного сульфоновой кислоты общей формулы (II), который является источником группы R_c для межфазной реакции на стадии (b), определенной выше, и который необходим для S-алкилирования или O-алкилирования. В частности, производное сульфоновой кислоты общей формулы (II) предпочтительно включает R_s, который является алкильной группой, включающей от одного до четырех атомов углерода (например, метилметансульфонат). Производное сульфоновой кислоты общей формулы (II) предпочтительно является мезилатом желаемой группы R_c, которая, как указано выше, является замещенной алкильной группой. Эти соединения можно либо приобрести в свободной продаже, либо синтезировать, исходя из мезилхлорида и подходящего спирта, включающего желаемый радикал R_c, в присутствии основания, в частности амина, например триэтиламина.

Катализатор межфазного переноса общей формулы (III) предпочтительно выбран из коммерчески доступных соединений, таких как хлорид метилтриоктиламмония (ALQUAT® 336), бромид тетрабутиламмония, бромид тетрабутилфосфония, хлорид метил(C8-C10)триалкиламмония (ADOGEN® 464) и гидросульфат тетрабутиламмония. Предпочтительно соединение общей формулы (III) в качестве фрагмента А содержит атом азота.

Выражение "катализатор межфазного переноса" относится к веществу, которое катализирует реакцию между фрагментом, который растворим в первой фазе, например органической фазе, и другим фрагментом, который растворим во второй фазе, например водной фазе. Органический растворитель, который подходит для включения в двухфазную систему органический растворитель/вода, предпочтительно выбирают из галогензамещенных растворителей, предпочтительно дихлорэтана, сложных эфиров, предпочтительно этилацетата, простых эфиров, предпочтительно диизопропилового эфира, ароматических растворителей, таких как ксилол, бензол или толуол, причем последняя группа растворителей является более предпочтительной. Процентное содержание органического растворителя в двухфазной органической системе, состоящей из воды и растворителя, находится в пределах от 10 до 90 об.% и предпочтительно от 25 до 75%.

Реакцию РТС можно проводить в условиях, которые обеспечат наилучшие результаты с точки зрения выхода и/или чистоты соединений общей формулы (I_b), которые показаны в примерах или определены при рассмотрении известных методик проведения реакций РТС.

Эти условия можно адаптировать к количеству, соотношению и/или природе реагентов, и они включают температуру и давление реакции, соотношения соединений, циркулирующий газ, добавление дополнительного катализатора, продолжительность реакции или путь (например, продолжительность периода времени), которым добавляют производные сульфоновой кислоты общей формулы (II). В частности, реакцию межфазного катализа преимущественно проводят при температуре в диапазоне от 25 до 120°C и более предпочтительно от 80 до 120°C, предпочтительно при атмосферном давлении. Инертный газ предпочтительно является азотом, и дополнительный катализатор может представлять собой карбонат цезия или калия. Реакцию осуществляют по меньшей мере с одним эквивалентом соединения общей формулы (I_a) и производным сульфоновой кислоты общей формулы (II) и проводят ее в течение определенного периода времени (например, по меньшей мере 12 ч). Если это целесообразно, впоследствии может быть добавлено производное сульфоновой кислоты общей формулы (II) и/или дополнительный катализатор, и указанную стадию добавления необязательно повторяют (например, 1, 2 или 3 раза). Таким образом, реакция может продолжаться до завершения в течение 24, 48 или более часов, после чего осуществляется очистка описанными выше способами.

Описание таблиц/схем

Схема 1: Синтез семейства соединений общей формулы (I_a)

В приведенных ниже примерах дано подробное описание синтеза определенного семейства соединений общей формулы (I_a), которые могут применяться для получения соответствующих соединений общей формулы (I_b), которые могут быть в дальнейшем модифицированы по группе, связывающей фенильные циклы или по одному или нескольким заместителям фенильного цикла, с помощью реакций восстановления, эпексидирования или гидролиза (панель А). Показана типовая схема реакции получения соединений общей формулы (I_a) этого семейства (панель В).

Таблица 1. Сравнение способов синтеза соединений общей формулы (I_b)

Был синтезирован ряд конкретных соединений общей формулы (I_a) (соединения 1a, 2a, 3a, 4a, 5a и 6a), которые были использованы для получения соединений общей формулы (I_b) с подходящими заместителями у фенильных циклов для демонстрации возможностей и преимуществ осуществления синтеза соединений общей формулы (I_b) по настоящему изобретению (соединения 1b, 2b, 3b, 4b, 5b и 6b; панель А). Был проведен сравнительный анализ выходов и чистоты при использовании различных алкилирую-

щих агентов, либо уже описанных в литературе для модификации халконов (AAG 1), либо применяемых в способах по настоящему изобретению (AAG2 и AAG3; панель В).

Таблица 2. Альтернативные условия реализации способов по настоящему изобретению

Были протестированы различные условия проведения реакции межфазного катализа (с1-с7), для сравнения выхода и чистоты, с которыми конкретное соединение общей формулы (I_b) получается при применении реагента AAG2.

Таблица 3. Примеры соединений общей формулы (I_a) и (I_b)

Таблица является сводкой соединений, не исчерпывающей всего их многообразия, и содержит несколько примеров соединений общей формулы (I_a), которые можно применять для получения соединений общей формулы (I_b), имеющих различные структурные и биологические свойства, в соответствии со способами по настоящему изобретению. Соединения общей формулы (I_b) потенциально можно подвергнуть дальнейшей модификации по замещающим группам и/или линкеру, в частности, путем эпексидирования, гидролиза, восстановления или снятия защиты (см. также Подробное описание изобретения и пример 2).

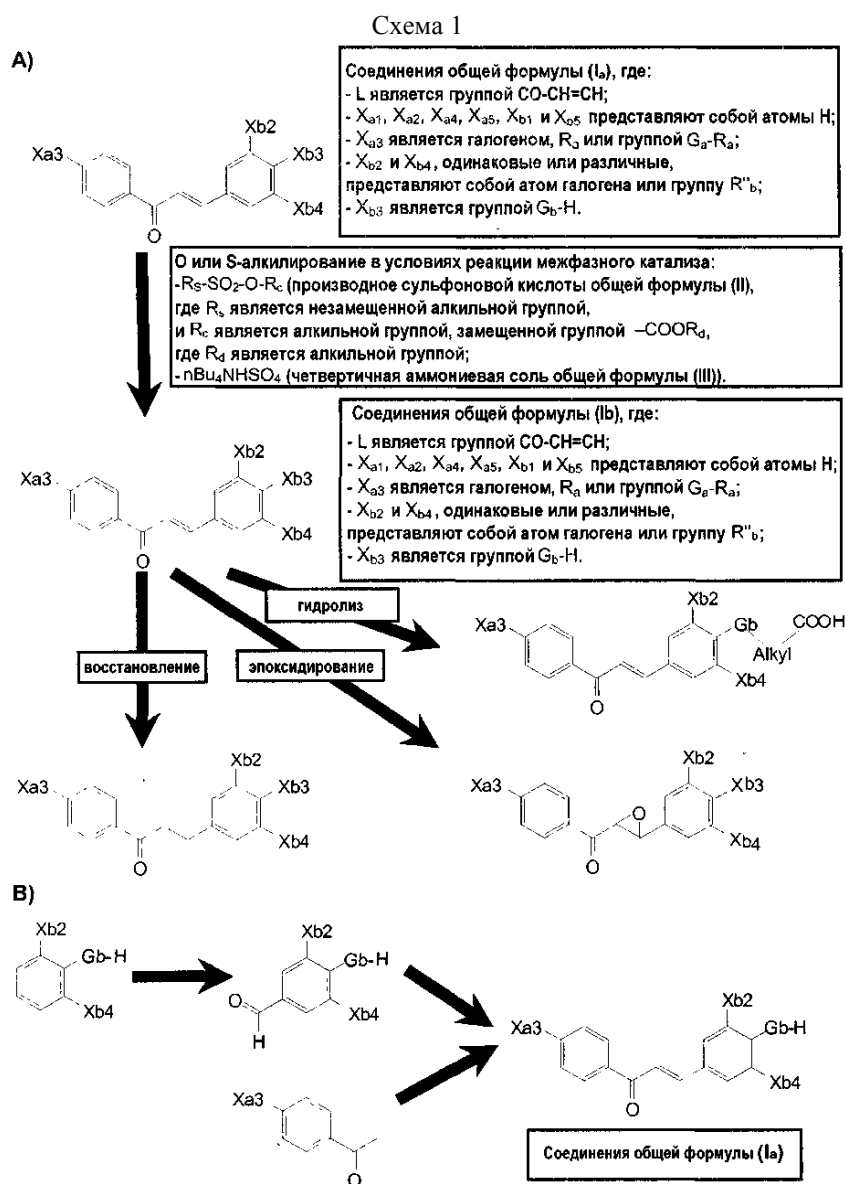


Таблица 1

A)

Соединения общей формулы (1a)		Соединения общей формулы (1b)	
Соед. 1a		Соед. 1b	
Соед. 2a		Соед. 2b	
Соед. 3a		Соед. 3b	
Соед. 4a		Соед. 4b	
Соед. 5a		Соед. 5b	
Соед. 6a		Соед. 6b	

B)

Соединение общей формулы (1a)			AAG*	Соединение общей формулы (1b)		
Соед.	Xb2, Xb4	Xa3		Соед.	Выход (%)	Чистота (%)
1a	CH ₃ -	CH ₃ -S-	AAG1	1b	6	4
			AAG2		75	98
2a	CH ₃ CH ₂ -		AAG1	2b	16	16
			AAG2		65	93
3a	(CH ₃) ₂ CH-		AAG1	3b	12	35
			AAG2		44	64
4a	CH ₃ -	CH ₃ -S-	AAG3	4b	72	Не определяли
5a		CF ₃ -O-	AAG2	5b	33	
6a		Cl	AAG2	6b	58	

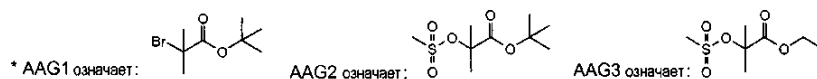


Таблица 2

Условия реакции межфазного катализа при получении соединения 1a			Полученное соединение 1a	
№	Растворитель (% в смеси)	Катализатор (% в смеси)	выход (%)	чистота (%)
c1	Толуол (50%)	n-Bu ₄ NHSO ₄ (5%)	57	92
c2		n-Bu ₄ NHSO ₄ (10%)	75	98
c3		n-Bu ₄ NHSO ₄ (20%)	70	98
c4		n-Bu ₄ PBr (10%)	76	99
c5		CH ₃ N[(CH ₂) ₇ -CH ₃] ₃ Cl (10%)	75	94
c6	Толуол (25%)	n-Bu ₄ NHSO ₄ (10%)	50	92
c7	Толуол (75%)		77	96

Таблица 3

Семейства известных соединений общей формулы (I _a)	Примеры этих соединений общей формулы (I _a)	Соответствующие соединения общей формулы (I _b), которые могут быть получены
Промежуточные соединения, имеющие общую формулу (I _a), в которых: - L означает группу CO-CN=CN; - только одна группа X _a является галогеном или группой R _a или G _a -R _a (другие группы X _a являются атомами H); - Xb1 и Xb5 являются атомами H; - Xb2 и Xb4 являются атомами галогена или R ^{"b} ; - Xb3 является группой Gb-H;	Промежуточные соединения 1, 2, 4, 8 и 9 заявки WO 04/005233 (в которых Xa3 является замещенной группой)	Соединения 15, 16, 27, 28, 32, 38 и 40 WO 04/005233 (активаторы PPAR; далее, кислотным гидролизом можно получить соединения 17, 29, 33, 39 и 41 WO 04/005233)
	Промежуточное соединение 3 WO 04/005233 (где Xa1 или Xa5 является замещенной группой)	Соединение 30 WO 04/005233 (активатор PPAR; далее, кислотным гидролизом можно получить соединение 31 WO 04/005233)
	Промежуточные соединения 1-4, 8, 13 и 18 заявки WO 05/073184 (в которых Xa3 является замещенной группой)	Соединения 1, 5, 7, 10, 22, 32 и 44 WO 05/073184 (активаторы PPAR; далее, кислотным гидролизом можно получить соединения 2, 6, 8, 11, 23, 33 и 45 WO 05/073184)
Промежуточные соединения, имеющие общую формулу (I _a), в которых: - L означает группу CO-CN=CN; - по меньшей мере две группы X _a являются галогенами или группой R _a или G _a -R _a (другие группы X _a являются атомами H); - Xb1 и Xb5 являются атомами H; - Xb2 и Xb4 являются атомами галогена или R ^{"b} ; - Xb3 является группой Gb-H;	Промежуточные соединения 7 WO 04/005233 и 14, 15, 17 и 19 WO 05/073184 (где Xa3 или Xa2 и Xa5 или Xa4 являются замещенными группами)	Соединения 36 WO 04/005233 и 34, 36, 40 и 46 WO 05/073184 (активаторы PPAR; далее, кислотным гидролизом можно получить соединения 37 WO 04/005233 и 35, 37, 41 и 47 WO 05/073184)
	Промежуточные соединения 5-7, 9, 10, 12 и 16 WO 05/073184 (где как минимум Xa2 и Xa3 являются замещенными группами)	Соединения 12, 16, 20, 24, 26, 30 и 38 WO 05/073184 (активаторы PPAR; далее, кислотным гидролизом можно получить соединения 13, 17, 21, 25, 27, 31 и 39 WO 05/073184)
Природные/синтетические производные халкона имеющие различную биологическую активность и включающие: - по меньшей мере 3 заместителя только у одного фенильного цикла, - по меньшей мере два из этих заместителей находятся у соседних	ON-III (Zhu X et al., 2005)	Синтетические варианты этих соединений, где гидроксигруппа превращается в группу O-Rc необходимо протестировать на биологическую активность (если в исходном соединении присутствуют дополнительные группы -OH, как в ликохалконе
	SS-2, SS-3 (Ghayur M et al., 2006)	
	Соединение 34a, 34b, 98c (Batovska D and Todorova I, 2010) Деррицин (Cunha G et al., 2003)	
атомов углерода, причем один из них является группой -OH (=Gb-H), - у другого фенильного цикла не имеется заместителей, или имеется один заместитель (=Ra)	Ликохалконы A, C, D, E (Na Y et al., 2009)	или 4-гидроксидеррицине, эти группы можно предварительно модифицировать защитными группами, которые впоследствии удаляют или замещают)
	Соединение 36, 38, C035 (US 20070092551)	
	Соединение 5c, 98d (Batovska D and Todorova I, 2010)	
	Соединение 4 (Ogawa Y et al., 2007) 4-Гидроксидеррицин (Matsuura M et al., 2001)	

Все литературные источники, упомянутые в тексте заявки, включены в заявку в полном объеме с помощью ссылок. На основании предшествующего полного описания изобретения специалисту в данной области техники должно быть ясно, что практическая реализация настоящего изобретения может быть осуществлена в широком и эквивалентном диапазоне условий и параметров, что не влияет на объем настоящего изобретения или любого из его вариантов осуществления.

Примеры

Пример 1. Сравнительный синтез соединений общей формулы
 Материалы и методы

Синтез соединений общей формулы (Ia) в кислой среде

Синтезировали соединение 1a и соединение 4a. 4'-Метилтиоацетофенон (1 эквивалент) и 3,5-диметил-4-гидроксибензальдегид (1 эквивалент) растворяли в этаноле, насыщенном газообразной хлористоводородной кислотой.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и удаляли раствори-

тель в вакууме. Соединения очищали хроматографией на силикагеле (элюировали смесью гексан/этилацетат).

Соединение 2а и соединение 3а синтезировали и очищали аналогично соединению 1а, используя в качестве исходных веществ 4'-метилтиоацетофенон и либо 3,5-диэтил-4-гидроксибензальдегид, либо 3,5-диизопропил-4-гидроксибензальдегид соответственно.

Соединение 5а и соединение 6а синтезировали и очищали аналогично соединению 1а, используя в качестве исходных веществ 3,5-диметил-4-гидроксибензальдегид и либо 4'-трифторметоксиацетофенон или 4'-хлорацетофенон соответственно.

Синтез соединений общей формулы (I_b) в условиях реакции межфазного катализа (РТС)

Реакции РТС проводили с использованием ААГ1 (трет-бутил α-бромизобутирата, Sigma-Aldrich ref.17455), ААГ2 (трет-бутил 2-метил-2-(метилсульфонилокси)пропаноата) или ААГ3 (этил 2-метил-2-(метилсульфонилокси)пропаноата) в качестве алкилирующих агентов.

Все реакции РТС проводили в атмосфере азота, используя 10 г соединения общей формулы (I_a), 1,5 экв. карбоната калия в присутствии гидросульфата тетра-н-бутиламмония (n-Bu₄NHSO₄; соединение общей формулы (III) в количестве, соответствующем 10% соединения общей формулы (I_a)). Реагенты смешивали в 100 мл растворителя (50% воды/50% толуола) и нагревали смесь до 80°C, после чего добавляли 1,0 экв. ААГ1, ААГ2 или ААГ3. Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 22 ч, добавляли 1,0 экв. карбоната калия и 2-ую аликвоту 1,0 экв. ААГ1, ААГ2 или ААГ3. После этого смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 22 ч, добавляли 1,0 экв. карбоната калия и 3-й 1,0 экв. ААГ1, ААГ2 или ААГ3. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 22 ч, после чего температуру смеси понижали до комнатной и добавляли 50 мл этилацетата. После декантации и двукратного промывания водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл) органический слой упаривали досуха. Твердый остаток очищали хроматографией на силикагеле (для соединений 2b, 3b или 4b) или кристаллизовали из 20 мл диизопропилового эфира (для соединений Ib, 5b и 6b). В последнем случае, после кипячения в течение 1 ч смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. Твердое вещество собирали, промывали холодным диизопропиловым эфиром и высушивали в вакууме.

Результаты и выводы

Способы по настоящему изобретению предназначены для улучшения эффективности модификации соединений общей формулы (I_a) путем О-алкилирования, причем соединения общей формулы (I_b) получают в условиях наличия пространственных препятствий. Ввиду этого был осуществлен ряд реакций получения типовых соединений общей формулы (I_a), для сравнения эффективности реакций сочетания в условиях межфазного катализа (РТС) (табл. 1). Для этого оценивали взаимодействие различных алкилирующих агентов в условиях реакции межфазного катализа с различными соединениями общей формулы (I_a), но сохраняя неизменными другие параметры реакции (количество реагентов, растворитель, продолжительность реакции и т.д.), что дает возможность лучше сравнить эффективность способов.

Результаты экспериментов явно показывают, что процентное значение выхода и чистоты целевых соединений общей формулы (I_b) по данным анализа ВЭЖХ при введении желаемой группы в положение фенильного цикла, находящееся между двумя положениями, уже модифицированными алкильными группами, существенно лучше (по меньшей мере в два раза в случае соединения 3b) при применении любого из ААГ2 или ААГ3 (соединений общей формулы (II)), а не бромированных производных, таких как ААГ1 (табл. 1). Таким образом, преимущество способов по настоящему изобретению по сравнению со способами известного уровня техники (например, описанных в WO 04/005233 или WO 05/005369) явно продемонстрировано для группы типовых соединений общей формулы (I_a), (I_b) и (II).

Пример 2. Дополнительные требования при применении способов по настоящему изобретению

Материалы и методы

Реагенты и условия проведения реакций межфазного катализа

Осуществляли синтез соединения 1а и очистку соединения Ib, как описано в примере 1. Условия проведения реакции РТС, которые сохранялись неизменными, включали: количество соединения 1а (10 г), конкретный алкилирующий агент и количество его эквивалентов (ААГ2, 3,0 экв., которые добавляли в три приема=3 экв.), число дней кипячения с обратным холодильником (3 дня), объем растворителя (10 объемов относительно соединения 1а), способ очистки (кристаллизацией неочищенного соединения Ib из 2 объемов диизопропилового эфира).

Результаты и выводы

Были протестированы дополнительные условия проведения реакции сочетания в условиях межфазного катализа по настоящему изобретению, для получения данных, относящихся к альтернативным путям реализации способов по настоящему изобретению, которые можно сравнить друг с другом, и, в частности, доля органического растворителя в смеси с водой и количество и/или природа катализатора фазового переноса (табл. 2). Было продемонстрировано, что альтернативные условия осуществления способов по настоящему изобретению способны обеспечить удовлетворительные, если не улучшенные, характеристики выхода и/или чистоты соединений общей формулы (I_b).

Способы по настоящему изобретению могут быть адаптированы к синтезу соединений, представ-

ляющих интерес для фармацевтики, которые раскрыты в литературе (табл. 3). В первой группе примеров производные халкона общей формулы (I_b), которые были охарактеризованы как активаторы PPAR, можно получить способами по настоящему изобретению, исходя из соответствующих промежуточных соединений общей формулы (I_a), которые описаны в WO 04/005233 и WO 05/073184. В качестве альтернативы природные или синтетические производные халконов общей формулы (I_a), обладающие различной биологической активностью, включают несколько заместителей у одного и/или у другого фенильного цикла, включая одну или несколько групп -ОН. Эти соединения можно применять в качестве исходной точки для получения новых вариантов известных соединений, которые содержат группу R_c в определенном положении, где О-алкилирование осуществляют в соответствии со способом настоящего изобретения (например, добавлением защитной группы для групп -ОН, которые не предполагается модифицировать с помощью РТС), и которые можно протестировать и подтвердить любой интересующий вид биологической активности.

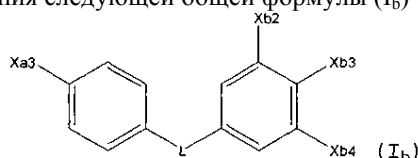
Список литературы

- Akiyama T et al., 2005. *Curr Diab Rep.* 5: 45-52.
- Alberton E et al., 2008. *Chem Biol Interact.* 171: 355-62.
- Ansari F et al., 2005. *Chem Biodivers.* 2: 1656-64.
- Batovska D and Todorova I, 2010. *Curr Clin Pharmacol.* 5: 1-29.
- Bauer M, 2004. *STP Pharma Pratiques.* 14 : 281-291.
- Carey J et al., 2006. *Org Biomol Chem.* 4: 2337-47.
- Cabrera M et al., 2007. *Bioorg Med Chem.* 15: 3356-67.
- Chiaradia L et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 658-67.
- Chimenti F et al., 2009. *J Med Chem.* 52: 2818-24.
- Colombo M and Peretto I, 2008. *Drug Discov Today.* 13: 677-84.
- Cunha G et al., 2003. *Phytother Res.* 17: 155-9.
- Di L et al., 2009. *Curr Pharm Des.* 15: 2184-94.
- Erdemir D et al., 2007. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 10: 746-55.
- Gacche R et al., 2008. *Chem Pharm Bull.* 56: 897-901.
- Ghayur M et al., 2006. *Phytother Res.* 20: 49-52.
- Go M et al., 2005. *Curr Med Chem.* 12: 481-99.
- Gross B and Staels B, 2007. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 21: 687-710.
- Hachet-Haas M et al., 2008. *J Biol Chem.* 283: 23189-99.
- Henmi K et al., 2009. *Biol Pharm Bull.* 32: 1109-13.
- Jamal H et al., 2008. *Fundam Clin Pharmacol.* 22: 673-81.
- Jordan A and Roughley S, 2009. *Drug Discov Today.* 14: 731-44.
- Jung S et al., 2006. *Chem Pharm Bull.* 54: 368-71.
- Kamal A et al., 2008. *Bioorg Med Chem Lett.* 18: 2434-9.
- Katsori A and Hadjipavlou-Litina D, 2009. *Curr Med Chem.* 16: 1062-81.
- Kromann H et al., 2004. *Eur J Med Chem.* 39: 993-1000.
- Kumar L et al., 2007. *Drug Discov Today.* 12: 1046-53.

- Li J and Liu X, 2008. *Ultrason Sonochem.* 15: 330-3.
- Liu X et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 171-80.
- Liu X et al., 2008b. *Eur J Med Chem.* 43: 1681-7.
- Matsuura M et al., 2001. *Planta Med.* 67: 230-5.
- Mayr L and Bojanic D, 2009. *Curr Opin Pharmacol.* 9: 580-8.
- Morissette S et al., 2004. *Adv Drug Deliv Rev.* 56: 275-300.
- Na Y et al., 2009. *Chem Pharm Bull.* 57: 607-9.
- Ogawa Y et al., 2007. *Chem. Pharm. Bull.* 55: 675-8.
- Ooi T and Marouka K, 2007. *Angew. Chem. Int. Ed.* 46: 4222-4266;
- Patil C et al., 2009. *J. Pharm. Sci. & Res.* 1: 11-22.
- Rao G et al., 2009. *Eur J Med Chem.* 44: 2239-45.
- Reddy M et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 7358-70.
- Romagnoli R et al., 2008. *Bioorg Med Chem.* 16: 5367-76.
- Sivakumar P et al., 2009. *Chem Biol Drug Des.* 74: 68-79.
- Song C et al., 2009. *Brief Bioinform.* 10: 579-91.
- Song G and Ahn B, 1994. *Arch Pharm Res.* 17: 434-7.
- Srinivasan B et al., 2009. *J Med Chem.* 52: 7228-35.
- Tsukiyama R et al., 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 46: 1226-30.
- Villar H and Hansen M, 2009. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 12: 367-75.
- Wishart D, 2008. *Drugs R&D.* 9: 307-22
- Yoon G et al., 2005. *Chem Pharm Bull.* 53: 694-5.
- Yoon G et al., 2009. *Bioorg Med Chem Lett.* 19: 5155-7.
- Yin S and Grosso J, 2008. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 11: 771-7.
- Zhao H and Guo Z, 2009. *Drug Discov Today.* 14: 516-22.
- Zhu X et al., 2005. *Mol Pharmacol.* 67: 1444-50.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения следующей общей формулы (I_b)



где X_{a3} представляет собой атом галогена, группу -R_a или -G_a-R_a;

R_a означает алкил, алкенил, циклоалкил, арил, алкилокси, алкилтио или гетероциклическую группу, где указанная группа может быть замещенной или незамещенной, или R_a является защитной группой, связанной с фенильным циклом атомом кислорода;

L означает группу CO-R_L или R_L-CO;

X_{b2} и X_{b4} представляют собой атом галогена или группу R''_b;

X_{b3} является группой G_b-R_c;

R''_b представляет собой алкил, алкенил, циклоалкил, арил, алкилокси, алкилтио или гетероциклическую группу, где указанная группа может быть замещенной или незамещенной, или R''_b является защитной группой, связанной с фенильным циклом атомом кислорода;

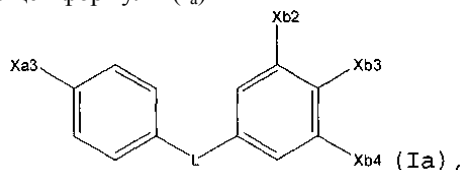
R_L является незамещенной или замещенной алкильной или алкенильной группой;

G_a и G_b представляют собой атом кислорода;

R_c является алкильной группой, замещенной группой $-COOR_d$, где R_d является незамещенной алкильной, алкенильной, арильной, циклоалкильной или гетероциклической группой;

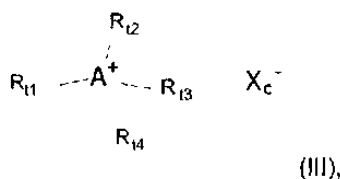
где указанный способ включает следующие стадии:

а) получение соединения общей формулы (I_a)



где группы X_{a3} , X_{b2} , X_{b4} , L , R_a , R'_b , R_L , G_a и G_b соответствуют определениям, данным для общей формулы (I_b); и X_{b3} является группой G_b-H ;

б) приведение соединения общей формулы (I_a) в контакт с производным сульфоновой кислоты общей формулы (II) $R_s-SO_2-O-R_c$ в двухфазной системе органический растворитель/вода и в присутствии соединения общей формулы (III)



где

R_s , R_{11} , R_{12} , R_{13} и R_{14} , одинаковые или различные, являются незамещенными алкильными группами;

A является атомом азота или фосфора;

X_c представляет собой галоген, HSO_4 или H_2PO_4 и

R_c соответствует определению, данному для общей формулы (I_b);

и где

термин "алкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу, который является линейным или разветвленным, имеющему от одного до семи атомов углерода;

термин "алкенил" относится к ненасыщенному (по меньшей мере с одной двойной углеродной связью) углеводородному радикалу, который является линейным, разветвленным или циклическим, имеющему от двух до семи атомов углерода;

термины "алкилокси" и "алкилтио" относятся к алкильным группам, соответствующим данному выше определению, которые связаны с остальной частью соединения атомом кислорода или серы (тиоэфирной связью) соответственно;

термин "циклоалкил" означает алкильную группу, соответствующую данному выше определению, которая образует один или несколько циклов, включающих от трех до четырнадцати атомов углерода;

термин "арил" означает ароматическую группу, включающую от шести до двенадцати атомов углерода;

термин "гетероциклический" относится к гетероциклоалкильной группе или гетероарильной группе, которая представляет собой определенную выше циклоалкильную или арильную группу, дополнительно включающую один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, включающих от четырех до четырнадцати атомов углерода;

алкильные, алкенильные, алкилокси, алкилтио, циклоалкильные, арильные или гетероциклические группы могут быть замещены заместителями, выбранными из атомов галогена и алкильных, алкенильных и арильных групп, соответствующих данным выше определениям; и

термин "защитная группа" означает химический фрагмент, который постоянно или временно присоединен к функциональной группе соединения, используемого для получения соединения общей формулы (I_a), с тем, чтобы защищать указанную функциональную группу от последующей реакции, причем на следующей стадии защитную группу можно селективно удалить из соответствующего соединения, не меняя его структуру.

2. Способ по п.1, где группа R_L является незамещенной алкильной или алкенильной группой, включающей от двух до семи атомов углерода.

3. Способ по п.2, где группа L представляет собой $CO-CH=CH$.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, где заместитель X_{b3} общей формулы (I_a), который на стадии (b) превращается в группу G_b-R_c , представляет собой группу G_b-H .

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, где производное сульфоновой кислоты общей формулы (II) является мезилатом группы R_c .

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение общей формулы (III) является соединением формулы (III), в котором A означает атом азота.

7. Способ по любому из предшествующих пунктов, где соединение общей формулы (I_b) дополнительно модифицируют, используя реакции гидролиза, восстановления или эпоксидирования.

8. Способ по п.7, где соединение, которое модифицируют, имеет общую формулу (I_b), где L представляет собой группу CO-CH=CH;

X_{a3} представляет собой галоген, R_a или группу G_a-R_a;

X_{b2} и X_{b4}, одинаковые или различные, представляют собой галоген или группу R''_b;

X_{b3} представляет собой группу G_b-R_c, как определено в п.1.

