



(51) МПК
C07C 49/733 (2006.01)
C07C 49/743 (2006.01)
C07C 69/013 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2004131210/04, 18.04.2003**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.04.2003

(30) Конвенционный приоритет:
23.04.2002 IT MI2002A000872

(43) Дата публикации заявки: **10.04.2005**

(45) Опубликовано: **27.03.2008 Бюл. № 9**

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **WO 9964388 A1, 16.12.1999. WO 9941220
 A1, 19.08.1999.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
21.10.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 03/04100 (18.04.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/091194 (06.11.2003)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):
**БОМБАРДЕЛЛИ Эцио (IT),
 МОРАЦЦОНИ Паоло (IT),
 РИВА Антонелла (IT),
 ФУДЗАТИ Никола (IT)**

(73) Патентообладатель(и):
ИНДЕНА С.П.А. (IT)

RU 2 320 636 C2

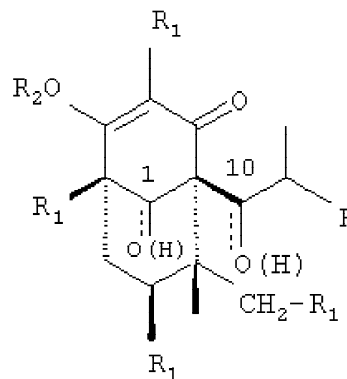
RU 2 320 636 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГИПЕРФОРИНА, ИХ ПРИМЕНЕНИЕ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ СОСТАВЫ

(57) Реферат:

Описываются производные гиперфорина и адгиперфорина формулы (I), в которых R представляет метил или этил, R₂ представляет водород, катион лития или дициклогексиламмония, прямой или разветвленный С₂-С₅-ацильный остаток, в которых альтернативно: а) R₁ представляет собой 3-метилбут-1-ил, и оксогруппы находятся в 1- и 10-положениях; б) R₁ представляет собой 3-метил-2-бутен-1-ил, и гидроксигруппы находятся в 1- и 10-положениях; с) R₁ представляет собой 3-метилбут-1-ил, и гидроксигруппы находятся в 1- и 10-положениях. Соединения используются для получения лекарственных средств для применения в лечении депрессии и болезни Альцгеймера. Описывается также фармацевтическая композиция, обладающая

антидепрессантным действием. 3 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.



(I)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07C 49/733 (2006.01)
C07C 49/743 (2006.01)
C07C 69/013 (2006.01)
A61K 31/122 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2004131210/04, 18.04.2003**
(24) Effective date for property rights: **18.04.2003**
(30) Priority:
23.04.2002 IT MI2002A000872
(43) Application published: **10.04.2005**
(45) Date of publication: **27.03.2008 Bull. 9**
(85) Commencement of national phase: **21.10.2004**
(86) PCT application:
EP 03/04100 (18.04.2003)
(87) PCT publication:
WO 03/091194 (06.11.2003)

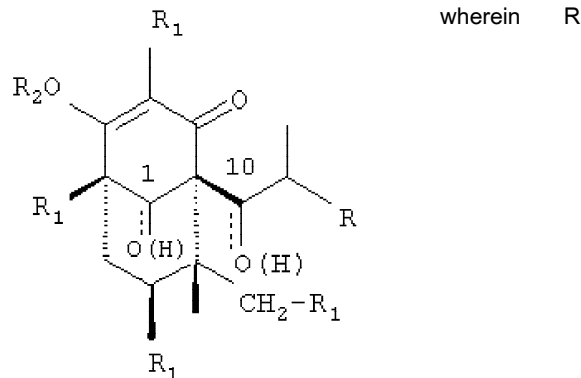
Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):
**BOMBARDELLI Ehtsio (IT),
MORATsTsONI Paolo (IT),
RIVA Antonella (IT),
FUDZATI Nikola (IT)**

(73) Proprietor(s):
INDENA S.P.A. (IT)

(54) **DERIVATIVES OF HYPERFORIN, THEIR USING AND COMPOSITIONS CONTAINING THEREOF**

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes derivatives of hyperforin and adhyperforin of the formula (I):



(I)

represents methyl or ethyl; R₂ represents hydrogen atom, lithium or dicyclohexyl ammonium cation, direct or branched (C₂-C₅)-acyl residue wherein alternatively: (a) R₁ represents 3-methylbut-1-yl, and oxo groups are in 1- and 10-positions; (b) R₂ represents 3-methyl-2-butene-1-yl, and hydroxy groups are in 1- and 10-positions; (c) R₁ represents 3-methylbut-1-yl, and hydroxy groups are in 1- and 10-positions. Compounds are used in preparing drugs for using in treatment of depression and Alzheimer's disease. Also, invention describes a pharmaceutical composition possessing anti-depressant effect.

EFFECT: valuable medicinal properties of substances and pharmaceutical composition.

8 cl, 2 tbl, 6 ex

RU 2 320 636 C 2

RU 2 320 636 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к производным гиперфорина и адгиперфорина и их применению в фармацевтической и/или пищевой областях, в особенности в лечении депрессии или болезни Альцгеймера.

5 Предпосылки изобретения

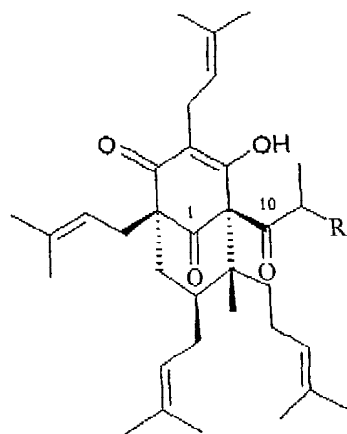
Цветущие верхушки *Hypericum perforatum* содержат некоторое количество классов веществ, различной структуры, которые действуют прямо или косвенно на центральную нервную систему. Механизмы действия этих соединений различны и включают анти-МАО (Suzuki OR. et al. *Planta Med.*, 272-4, 1984), воздействие на высвобождение и повторное поглощение серотонина (Muller W.E. et al. *Pharmacopsychiatry* 30, 108-112, 1997).

10 Гиперфорин, производное флороглюцина, один из основных компонентов липофильной фракции цветущих верхушек *Hypericum perforatum*, упомянутая фракция также содержит адгиперфорин, более высокие гомологи гиперфорина, хотя в более низкой концентрации (Erdelmeier C.A.J., *Pharmacopsychiatry*, 31, 2-6, 1998).

15

20

25



Гиперфорин R=CH₃

Адгиперфорин R=CH₂CH₃

30

Гиперфорин до недавнего времени был объектом многочисленных исследований, в которых была установлена его роль как антидепрессанта (*Pharmacopsychiatry*, 31 Suppl., 1-60, 1998). Более того, признано, что экстракты *Hypericum perforatum* могут быть использованы для профилактики и лечения нейродегенеративных заболеваний и болезни Альцгеймера (WO/9940905, WO0057707). В особенности соли гиперфорина и адгиперфорина с неорганическими катионами или аммонийные соли были описаны для этого назначения (WO9941220).

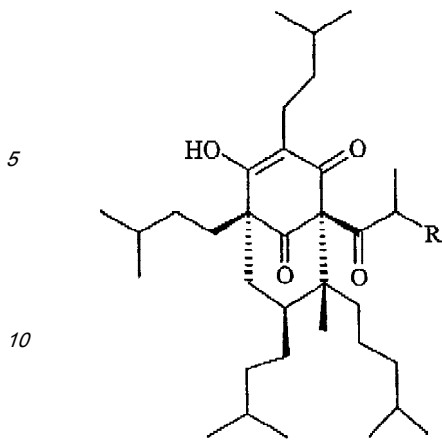
35

Из литературы известно, что гиперфорин малоустойчив в обычных условиях экстракции и хранения; в соответствии с WO 97/13489 содержание гиперфорина в водно-спиртовом экстракте *St. John's Wort* снижается уже после нескольких недель. В WO 97/13489 в дальнейшем речь о том, что, для того чтобы получить стабильный экстракт гиперфорина, антиоксиданты должны присутствовать в течение всей обработки (экстракция, очистка и хранения). Следовательно, очевидно, что высокая нестабильность гиперфорина делает получение фармацевтических композиций гиперфорина весьма затруднительным. Для того чтобы избежать упомянутого недостатка, соединения, более стабильные, чем гиперфорин, такие как соли, раскрыты в WO 99/41220 и гидроксифункциональные производные (WO 99/64388), указанные ранее, недавно были получены.

45

Кроме того, известно (Bystrov et al., *Bioorg. Khim*, 1978), что гиперфорин и адгиперфорин могут быть превращены в соответствующие октагидропроизводные, октагидрогиперфорин (Ia) и октагидроадгиперфорин (Ib), каталитическим восстановлением боковых изопреновых цепей

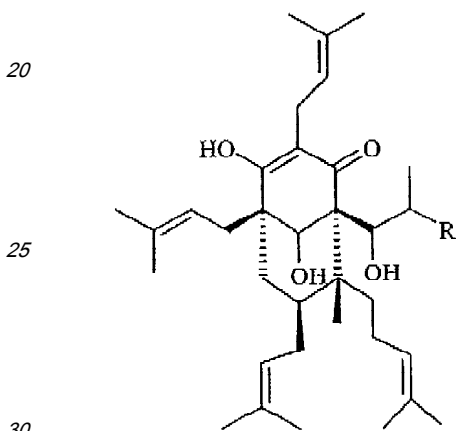
50



(Ia: R=CH₃

Ib: R=CH₂CH₃)

15 или в соответствующие тетрагидропроизводные, тетрагидрогиперфорин (Ic) и тетрагидроадгиперфорин (Id), восстановлением гидридами металлов кетогрупп в 1- и 10-положениях до гидроксигрупп.



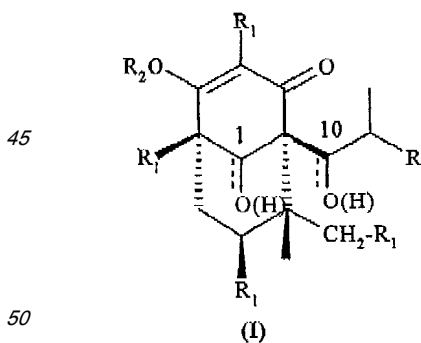
(Ic: R=CH₃

Id: R=CH₂CH₃)

Подробное описание изобретения

35 Было установлено, что производные гиперфорина и адгиперфорина, получаемые восстановлением двойных связей изопреновых цепей и/или восстановлением кетогрупп в 1- и 10-положениях до гидроксильных групп, не только имеют высокую стабильность, но также обладают необычайно более высокой антидепрессантной, противотревожной, противонейродегенеративной активностью, чем гиперфорин и адгиперфорин.

40 Следовательно, объектом настоящего изобретения является применение производных гиперфорина и адгиперфорина формулы (I)



в которых R представляет метил или этил, R₂ представляет водород, катион фармацевтически приемлемых неорганических или органических оснований или прямой

или разветвленный C₂-C₅ ацильный остаток и в которых альтернативно:

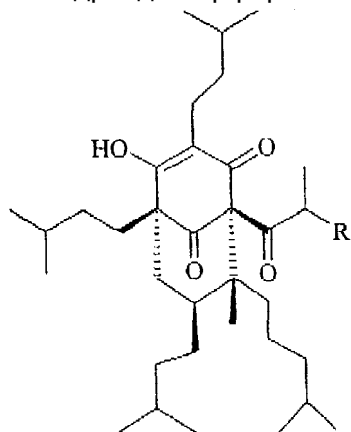
а) R₁ представляет 3-метилбут-1-ил, и оксогруппы присутствуют в 1- и 10-положениях;

б) R₁ представляет собой 3-метил-2-бутен-1-ил, и гидроксигруппы присутствуют в 1- и 10-положениях;

5 с) R₁ представляет собой 3-метил-бут-1-ил, и гидроксигруппы присутствуют в 1-и 10-положениях;

для получения лекарственных средств, в особенности для получения лекарственных средств для лечения депрессии и болезни Альцгеймера.

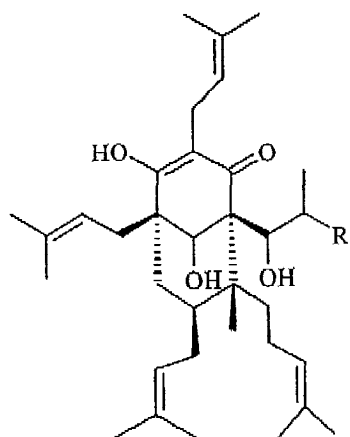
10 Предпочтительны соединения формулы (I), как определено в а), в которых R₂ представляет собой водород в определенных ниже октагидрогиперфорине (Ia) и октагидроадгиперфорине I(b):



(Ia: R=CH₃

25 Ib: R=CH₂CH₃)

Предпочтительны соединения формулы (I), как определено в б), в которых R₂ представляет собой водород (в определенных ниже тетрагидрогиперфорине (Ic) и тетрагидроадгиперфорине (Id)), тетрагидрогиперфорин Ic является наиболее предпочтительным:

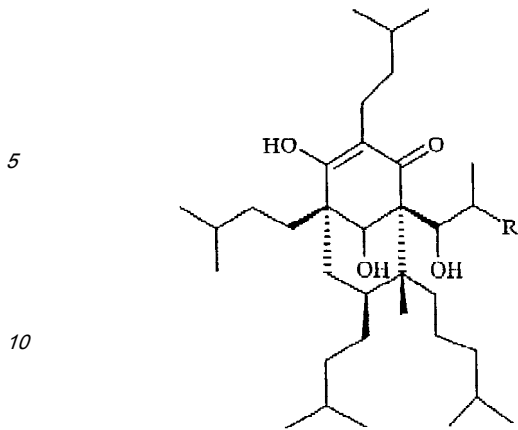


(Ic: R=CH₃

45 Id: R=CH₂CH₃)

Предпочтительны соединения формулы (I), как определено в а), в которых R₂ представляет собой водород (в определенных ниже додекагидрогиперфорине (Ie) и додекагидроадгиперфорине (If)), додекагидрогиперфорин Ie является наиболее предпочтительным:

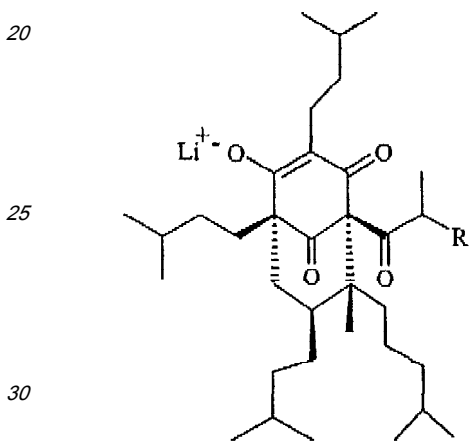
50



(Ie: R=CH₃

If: R=CH₂CH₃)

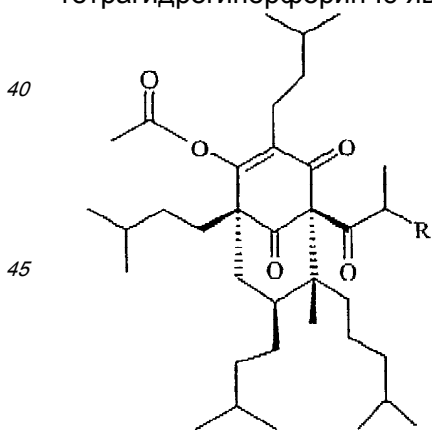
15 Далее предпочтительны соединения формулы (I), как определено в а), в которых R₂ представляет собой литий (литиевая соль октагидрогиперфорина Ig и тетрагидрогиперфорина Ih), литиевая соль октагидрогиперфорина (Ig) и тетрагидрогиперфорин Ic является наиболее предпочтительными:



(Ig: R=CH₃

Ih: R=CH₂CH₃)

35 Далее предпочтительны соединения формулы (I), как определено в а), в которых R₂ представляет собой ацетил (ацетилоктагидрогиперфорин Ii и ацетилоктагидроадгиперфорин II), ацетилоктагидрогиперфорин (Ii) и тетрагидрогиперфорин Ic является наиболее предпочтительным



(Ii: R=CH₃

II: R=CH₂CH₃)

Додекагидрогиперфорин (Ie), додекагидроадгиперфорин (If), ацетилоктагидрогиперфорин (Ii) и ацетилоктагидроадгиперфорин (II) представляют собой

новые соединения и также являются частью настоящего изобретения.

Соединения формулы I(a) и I(b) получали восстановлением изопреновых боковых цепей каталитической гидрогенизацией, используя, например, палладий на древесном угле или никель Ренея.

5 Соединения формулы I(c) и I(d) получали восстановлением кетогрупп в 1- и 10-положениях гидридами, выбранными, например, из NaBH_4 , Redal[®], Vitride[®], LiAlH_4 .

Соединения формулы I(e) и I(f) получали сначала восстановлением изопреновых боковых цепей и затем кетогрупп в 1-и 10-положениях в соответствии с тем, как описано выше.

10 Соединения формулы (I), в которых R_2 представляет собой катион неорганического или органического основания или ацильный остаток, могут быть получены из соединения формулы (I), в котором R_2 является водородом, образованием соли или этерификацией стандартными способами.

15 Способ получения соединений изобретения, начинающийся с цветущих верхушек *Hypericum perforatum*, может быть кратко изложен следующим образом.

Цветущие верхушки *Hypericum perforatum* могут быть экстрагированы спиртами или алифатическими кетонами в чистом виде или в смеси с водой или газом в сверхкритических условиях; полученный экстракт распределяется между н-гексаном и водным раствором алифатических спиртов. Гексановый раствор экстрагируют щелочным метанолом, чтобы экстрагировать гиперфорин и адгиперфорин. Метанольный раствор подкисляют, затем обрабатывают слабоосновной ионообменной смолой, которая избирательно удерживает гиперфорин и адгиперфорин. Смолу элюируют метанолом и элюат концентрируют до малого объема, затем растворяют в воде и подвергают обратной экстракции н-гексаном. Гексановый раствор концентрируют до малого объема, и
20 полученный концентрат готов для получения функциональных производных. Остаток переносят в хлорированные растворители и прибавляют подходящие реактивы в соответствии с методиками, описанными в примерах.

Соединения изобретения обладают антидепрессантным действием, которое было оценено на крысах в тесте с вынужденным плаванием; оцениваемые параметры:
30 сопротивляемость, выплывание и плавание (в соответствии с тестом, который описан Cervo et al. в *Neuropharmacology*, 26, 14969-72, 1987). Соединения вводили в три приема: через 30 минут после предварительной выработки навыков, за 5 часов и за 30 минут перед исследованием.

Результаты опыта, приведенные в нижеследующей таблице, доказывают, что
35 соединения изобретения более активны, чем исходный гиперфорин.

Обработка	Доза, мг/кг	Сопротивляемость, (с)	Выплывание, (с)	Плавание, (с)
Носитель	6,25	7,0±2,4	174,5±15,9	118,5±15,8
Литиевая соль октагидрогиперфорина	6,25	63,10±5,8	59,5±11,3	177,4±14,9
Тетрагидрогиперфорина	6,25	51,4±4,1	68,4±7,6	193,4±13,2
40 Додекагидрогиперфорин	6,25	62,13±5,1	55,1±6,2	169,5±10,1
Ацетилоктагидрогиперфорин	6,25	73,9±5,9	68,4±5,7	171,9±11,4
Гиперфорин	6,25	304,0±4,6	60,4±7,3	99,3±10,6
Десипрамин	10	148,3±12,6	53,0±9,2	98,8±7,9

45 Доказано, что соединения изобретения также активны против болезни Альцгеймера, благодаря их способности увеличивать APP, растворимую безвредную форму Alzheimer Precursor Protein (APP). Известно, что протеолитическое расщепление Alzheimer Precursor Protein (APP) опосредуется как β - и γ -секретазой, вызывающей увеличение
50 выработки амилоидного пептида Ab1-42 (который также играет главную роль в возникновении болезни Альцгеймера), так и α -секретазой, порождающей растворимые APP, которые не имеют патогенной активности (Esrl W.P., Wolfe M.S., *Science*, 293, 1449-54, 2001).

Действие соединений изобретения на высвобождение APP,

вырабатываемых α -секретазой, был оценен количественно в культуральной среде клеточной линии нейробластомы (SH-SY5Y) в соответствии с методикой, описанной Galbete J.L. et al. в Biochem J. 348, 307-313, 2000.

5 Результаты исследований в следующей таблице показывают, что исследованные соединения активируют метаболизм APP, опосредуемый α -секретазой, вызывая увеличение APP, выделяемого в культуральную среду:

	APP,%
Контроль	100%
10 мк гиперфорин	296
10 мк литиевая соль октагидрогиперфорина	1383
10 мк тетрагидрогиперфорин	926
10 мк додекагидрогиперфорин	879
10 мк ацетилоктагидрогиперфорин	954

10 Соединения этого изобретения могут быть включены в лекарственные формы в соответствии с общепринятыми приемами, например в соответствии с тем, что описано в Remington Pharmaceutical Science Handbook, XVII Ed. Mack Pub., N.Y., U.S.A, в форме мягких желатиновых капсул, твердых желатиновых капсул, таблеток, свечей; предпочтительно экстракт изобретения вводят в мягкие желатиновые капсулы или в составы с контролируемым высвобождением. Доза изменяется в пределах от 10 до 100 мг/разовая единичная доза для обычной лекарственной формы и выше 200 мг для состава с контролируемым высвобождением, в этом случае предлагаемая доза составляет 200 мг/доза в сутки. В дальнейшем соединения могут быть введены через кожу при контролируемом высвобождении, применяя состав в проксимальной области к направлению мозговой сонной артерии. Дозы соединений в этих составах лежат в 25 пределах от 10 до 100 мг/доза в сутки.

Примеры, приведенные ниже, иллюстрируют изобретение более подробно.

Примеры

Пример 1. Получение гиперфорина

10 кг цветущих верхушек *Hypericum perforatum* и 30 л метанола экстрагировали в аппарате для экстракции с рабочим объемом 50 л и массу оставили в этом состоянии при 30 комнатной температуре в течение 3 часов; экстракцию повторили еще 3 раза, затем объединенные экстракты концентрировали в вакууме до 5 кг и концентрат экстрагировали 3 × 5 л гексана. Водно-метанольный раствор отбросили, в то время как гексановую фракцию подвергли обратной экстракции щелочным метанолом (KOH) до исчерпания 35 гиперфорина и адгиперфорина.

Этот раствор нейтрализовали и фильтровали через слабощелочной Амберлит, который избирательно удерживает гиперфорин и адгиперфорин; удержанный продукт элюировали повторно метанолом, подкисленным фосфорной кислотой; метанольный элюат концентрировали в вакууме при 25°C, разбавили водой и подвергли обратной экстракции н-гексаном до исчерпания гиперфорина. 40

Объединенные органические слои обесцвечивали 0,3% древесного угля, затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали ниже 40°C в вакууме с получением масла. После затвердевания масла образовывался воск (0,52 кг), содержащий приблизительно 90% гиперфорина.

Пример 2. Получение дициклогексиламмонийной соли октагидрогиперфорина

45 50 г гиперфорина, полученного как описано в Примере 1, растворили в 500 мл этилацетата в присутствии 2 г 5% палладия на древесном угле и гидрировали до окончания поглощения водорода. Катализатор отфильтровали, раствор концентрировали досуха под вакуумом и осадок растворили в н-гексане. К раствору прибавили стехиометрическое количество дициклогексиламмина, достигли достаточно избирательной кристаллизации соответствующей соли. 50

Было получено 62 г дициклогексиламмонийной соли октагидрогиперфорина, имеющей следующие спектральные характеристики:

¹H-NMR (300 МГц CDCl₃): δ 3,03 (2H, m, CH-DCHA), 2,55-2,30, 2,10-1,76 (20H, m, CH₂-DCHA), 1,70-1,10 (22H, m, H-4, H-11, CH₂-5, CH₂-15, CH₂-16, CH₂-17, CH₂-21, CH₂-22, CH₂-26, CH₂-27, CH₂-31, CH₂-32), 0,97-0,83 (24H, d, CH₃-19, CH₃-20, CH₃-24, CH₃-25, CH₃-29, CH₃-30, CH₃-34, CH₃-35), 1,19, 1,12 (6H, d, J=6,5 Гц CH₃-12, CH₃-13), 0,91 (3H, s, CH₃-14).

¹³C-NMR (75 МГц CDCl₃): δ 213,1, 211,1, 186,3, 183,6, 119,0, 82,5, 60,8, 53,5, 47,5, 44,2, 41,3, 41,0, 40,9, 38,2, 38,1, 37,8, 33,8, 31,0, 30,7, 30,0, 29,4, 28,8, 28,3, 27,9, 27,1, 25,4, 25,1, 24,9, 23,5, 23,2, 23,1, 22,9, 22,8, 22,7, 22,5, 13,7.

ESIMS *m/z* 567 [M+Na⁺] (100), 1111 [2M+Na⁺] (91).

Пример 3. Получение тетрагидрогиперфорина

2 г гиперфорина (М.м. 536,01) растворили в 20 мл ТГФ при перемешивании магнитной мешалкой; к раствору прибавили LiAlH₄ в значительном избытке (1 г, 0,026 моль, М.м.=38). Протекание реакции контролировали тонкослойной хроматографией (ТСХ) (петролейный эфир/этилацетат 9:1). Через 10 минут реакция была закончена.

Na₂SO₄·10H₂O, нанесенный на Целит (3:1 по массе), прибавили для разрушения избытка реактива: реакция высокоэкзотермичная, поэтому следует обеспечить охлаждение льдом. Часть растворителя выпарилась за счет выделяемого тепла. Смесь фильтровали через Целит и фильтрат промыли три раза 20 мл этилацетата. Раствор перенесли в 150 мл круглодонную колбу, и растворитель выпарили полностью.

Полученную смесь очищали колоночной хроматографией, используя 200 мл колонку, заполненную 100 мл силикагеля, и петролейный эфир/этилацетат 95:5 как элюирующую смесь. Элюат собирали фракциями приблизительно по 20 мл, и содержимое контролировали ТСХ (петролейный эфир/этилацетат 9:1). Более обогащенный продукт (1,5

г), кристаллизованный из метанола, имеет следующие спектральные свойства:

¹H-NMR (300 МГц CDCl₃): δ 5,11 (1H, m, H-22), 5,00 (3H, m, H-17, H-27, H-32), 3,11 (1H, dd, J=14,0, 7,4 Гц, CH₂-26), 2,92 (1H, dd, J=14,0, 7,0 Гц, CH₂-26), 2,50-1,35 (12H, m, H-4, H-11, CH₂-5, CH₂-15, CH₂-16, CH₂-21, CH₂-31), 1,80-1,52 (24H, s, CH₃-19, CH₃-20, CH₃-24, CH₃-25, CH₃-29, CH₃-30, CH₃-34, CH₃-35), 1,19-0,95 (9H, d, CH₃-12, CH₃-13, CH₃-14).

¹³C-NMR (75 МГц CDCl₃): δ 200,5, 174,3, 134,1, 132,6, 131,2, 130,6, 125,8, 123,9, 122,6, 120,5, 119,4, 79,2, 73,1, 39,6, 37,2, 30,5, 32,8, 31,3, 30,2, 26,1, 26,0, 25,8, 23,5, 23,1, 21,9, 20,0, 18,3, 18,1, 17,8, 15,6.

ESIMS *m/z* 1103 [2M+Na⁺] (100), 541 [M+Na⁺] (25), [M+Na⁺] (12).

Пример 4. Получение литиевой соли октагидроадгиперфорина

15 дициклогексиламмонийной соли октагидрогиперфорина элюировали на кислотной ионообменной смоле (Dowex 50x8, 300 г) 600 мл метанола. Было получено 11,01 г октагидрогиперфорина, который прибавили к 0,8745 г моногидрата LiOH, растворенного в воде. Смесь выпарили досуха, получили 11,41 г литиевой соли, имеющей следующие спектральные характеристики:

¹H-NMR (300 МГц CDCl₃): δ 1,93-1,00 (22H, m, H-4, H-11, CH₂-5, CH₂-15, CH₂-16, CH₂-17, CH₂-21, CH₂-22, CH₂-26, CH₂-27, CH₂-31, CH₂-32), 1,00-0,80 (24H, d, CH₃-19, CH₃-20, CH₃-24, CH₃-25, CH₃-29, CH₃-30, CH₃-34, CH₃-35), 1,20, 1,06 (6H, d, J=6,3 Гц, CH₃-12, CH₃-13), 0,91 (3H, s, CH₃-14).

¹³C-NMR (75 МГц CDCl₃): δ 211,4, 191,3, 184,6, 82,7, 61,5, 51,3, 47,7, 41,5, 40,5, 38,2, 37,9, 37,7, 33,9, 30,5, 29,6, 28,7, 28,3, 28,1, 27,1, 23,3, 23,1, 23,0, 22,8, 22,7, 22,4, 22,0, 14,0.

ESIMS *m/z* 551 [M+H⁺] (100), 557 [M+Li⁺] (40), 1102 [2M+H⁺] (71), 1108 [M+Li⁺] (75).

Пример 5. Получение додекагидрогиперфорина

1,72 г октагидрогиперфорината дициклогексиламмония (М.м. 716; 2,41 ммоль) растворили в 20 мл ТГФ при перемешивании магнитной мешалкой; к раствору прибавили значительный избыток (3,5 г) LiAlH₄ (М.м.=38; 0,092 моль). Протекание реакции контролировали ТСХ (петролейный эфир/этилацетат 9:1). Через 10 минут реакция была закончена.

Избыток реактива разрушили как описано в примере 5. Смесь фильтровали и осадок тщательно промыли этилацетатом. Растворитель выпарили досуха, сырой продукт реакции растворили в 15 мл смеси петролейный эфир/диэтиловый эфир 3:1, и раствор поместили в 150 мл делительную воронку. Органическую фазу промыли три раза 2N серной кислотой, а затем рассолом. Водную фазу отбросили, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха.

Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на 75 г силикагеля, элюируя требуемое соединение смесью петролейный эфир/этилацетат 99:1. Было получено 0,9 г додекагидрогиперфорина со следующими спектральными характеристиками:

ESIMS m/z 548 $[\text{M}]^+$.

Пример 6. Получение ацетилоктагидрогиперфорина

300 мг ацетилгиперфорина (М.м. 578; 0,52 ммоль) растворили в 3 мл метанола в двугорлой круглодонной колбе, затем прибавили катализатор (5% Pd на угле). Протекание реакции контролировали ТСХ (петролейный эфир/этилацетат 95:5 R_f=0,43; R_fa=0,52).

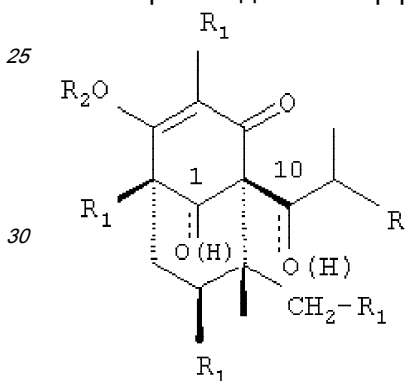
Через четыре часа реакция была завершена. Катализатор отфильтровали через слой Целита, затем выпарили метанол.

Продукт реакции очищали колоночной хроматографией на 30 г силикагеля, элюируя смесью с петролейный эфир/этилацетат 9:1. Кристаллизация из метанола дала 150 мг требуемого продукта со следующими спектральными характеристиками:

ESIMS m/z 586 $[\text{M}]^+$.

Формула изобретения

1. Производные гиперфорина и адгиперфорина формулы (I)



(I)

в которых R представляет метил или этил, R₂ представляет водород, катион лития или дициклогексиламмония, прямой или разветвленный C₂-C₅ ацильный остаток, в которых альтернативно а) R₁ представляет собой 3-метилбут-1-ил, и оксогруппы находятся в 1- и 10-положениях;

b) R₁ представляет собой 3-метил-2-бутен-1-ил, и гидроксигруппы находятся в 1- и 10-положениях;

c) R₁ представляет собой 3-метилбут-1-ил, и гидроксигруппы находятся в 1- и 10-положениях, для получения лекарственных средств для применения в лечении депрессии и болезни Альцгеймера.

2. Производные по п.1, в которых R₂ представляет водород.

3. Производные по п.1, в которых R₂ представляет литий, R₁ представляет 3-метилбут-1-ил и оксогруппы находятся в положениях 1 и 10.

4. Производные по п.3, в которых R представляет метил.

5. Производные по п.1, в которых R₂ представляет ацетил, R₁ представляет 3-метилбут-1-ил и оксогруппы находятся в 1- и 10-положениях.

6. Производные по п.5, в котором R представляет метил.

7. Соединения, выбранные из следующих:

додекагидрогиперфорин (Ie) и ацетилоктагидрогиперфорин (Ih).

8. Фармацевтические композиции, обладающие антидепрессантным действием, содержащие соединения по п.3.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50