



(51) МПК

C07H 15/26 (2006.01)

C07D 311/30 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07H 15/26 (2006.01); C07D 311/30 (2006.01); A61K 31/70 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015117641, 11.10.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.10.2013Дата регистрации:
21.03.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
11.10.2012 AU 2012904444

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2016 Бюл. № 33

(45) Опубликовано: 21.03.2018 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.05.2015(86) Заявка РСТ:
AU 2013/001175 (11.10.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/056038 (17.04.2014)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАКЛЭЧЛЭН Грант Эндрю (AU)

(73) Патентообладатель(и):

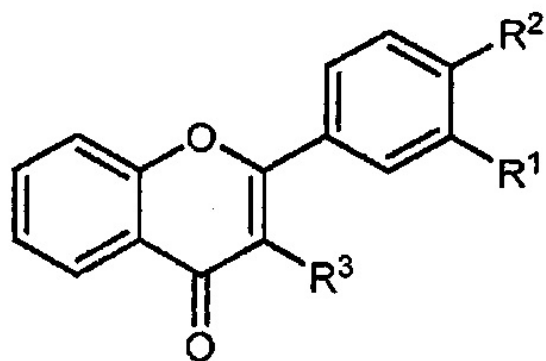
АРМАРОН БАЙО ПТИ ЛТД (AU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: База данных CAS on line, 1360535-
03-0, 1246650-40-7, 1203316-35-1, 1017495-84-
9, 951921-38-3, 831240-79-0, 819835-19-3,
819830-02-9, 742656-25-3. Vishal M. Gohil et
al, Nature biotechnology, 28(3), 249-255.
Baojian Wu et al, Mol Pharm., 2011, 8(6), 2379-
2389. WO2001021608 A2, 29.03.2001. WO
2006094357 A1, 14.09.2006. Химическая
энциклопедия под (см. прод.)

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

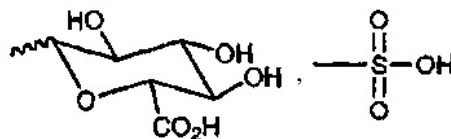
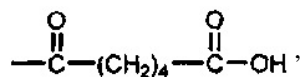
(57) Реферат:

Настоящее изобретение представляет
соединение формулы I, пригодное в
фармацевтической промышленности



(I)

где R^1 , R^2 , R^3 выбирают из H или OR^6 ; R^6 выбирают из OH, ацетила, третбутилкарбонила,



Предложены новые соединения, эффективные для получения препаратов для лечения ишемической болезни сердца. 1 з.п. ф-лы, 4 пр., 1 табл., 5 ил.

(56) (продолжение):

ред. Н.С. Зефирова, Москва, Изд-во "Большая Российская Энциклопедия", 1999, т. 5, стр. 104-105.

RU 2 6 4 7 8 4 2 C 2

RU 2 6 4 7 8 4 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07H 15/26 (2006.01)*C07D 311/30* (2006.01)*A61K 31/70* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07H 15/26 (2006.01); *C07D 311/30* (2006.01); *A61K 31/70* (2006.01)(21)(22) Application: **2015117641, 11.10.2013**(24) Effective date for property rights:
11.10.2013Registration date:
21.03.2018

Priority:

(30) Convention priority:
11.10.2012 AU 2012904444(43) Application published: **27.11.2016** Bull. № 33(45) Date of publication: **21.03.2018** Bull. № 9(85) Commencement of national phase: **12.05.2015**(86) PCT application:
AU 2013/001175 (11.10.2013)(87) PCT publication:
WO 2014/056038 (17.04.2014)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

MAKLECHLEN Grant Endryu (AU)

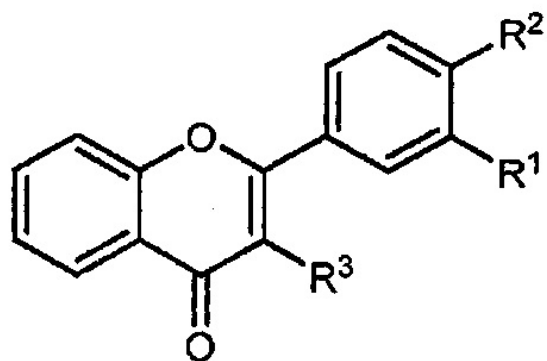
(73) Proprietor(s):

ARMARON BAJO PTI LTD (AU)(54) **NEW COMPOUNDS OF FLAVONOIDS AND THEIR APPLICATION**

(57) Abstract:

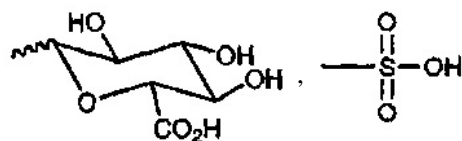
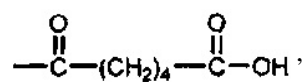
FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention provides for the compound of formula I, which is useful in the pharmaceutical industry



(I)

where R^1, R^2, R^3 is selected from H or OR^6 ; R^6 is selected from OH, acetyl, tert-butylcarbonyl,



EFFECT: new compounds are proposed that are effective for the preparation of drugs for the treatment of coronary heart disease.

1 cl, 4 ex, 1 tbl, 5 dwg

R U
2 6 4 7 8 4 2
C 2

R U
2 6 4 7 8 4 2
C 2

Область применения

[01] Настоящее изобретение относится к новым соединениям, композициям, содержащим эти соединения, способам их получения и применению указанных соединений. В частности, настоящее изобретение относится к новым соединениям флавоноидов, способам получения соединений флавоноидов, композициям, содержащим соединения флавоноидов, и способам их применения.

Область изобретения

[02] Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ишемические инсульты представляют собой одну из основных проблем для стареющего населения и являются одной из самых распространенных причин смерти в большинстве Западных стран, а также основной причиной госпитализации.

[03] При инфаркте миокарда или сердечной недостаточности недостаточное поступление крови к сердечной мышце может привести к серьезным повреждениям ткани и смерти. Немедленная реперфузия пораженной мышцы является особенно важной для восстановления ее нормального функционирования. Однако указанное восстановление кровотока может парадоксальным образом способствовать дальнейшему разрушению обратимо поврежденных клеток, тем самым приводя к дисфункции мышцы и инфаркту. "Реперфузионное повреждение" может возникнуть при различных заболеваниях, однако оно в значительной степени связано с воспалительной реакцией; при восстановлении кровотока могут возникать определенные воспалительные процессы, усиливающие ишемическое повреждение, включая адгезию лейкоцитов, инфильтрацию лейкоцитами и высвобождение активных форм кислорода (АФК), таких как свободные радикалы кислорода и пероксидов, например H_2O_2 .

[04] Диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) все чаще признается причиной застойной сердечной недостаточности среди больных диабетом. Окислительный стресс является одним из наиболее распространенных патологических изменений, связанных с ДКМ, приводящей к недостаточной приспособленности процессов ремоделирования левого желудочка выраженных в виде нарушения работы сердца, и может привести к ишемии сердечной мышцы.

[05] Ишемия может быть обусловлена множеством заболеваний. Например, ишемию могут вызывать острые случаи, такие как инсульт, инфаркт миокарда или механическая травма, а также хронические заболевания, такие как атеросклероз, болезнь периферических сосудов и диабет. Другим видом заболевания, приводящим к ишемии, является гипертензия.

[06] После наступления острого случая, такого как инфаркт миокарда, вызванного закупоркой коронарной артерии, пациенту внутривенно вводят различные лекарственные средства для устранения любой закупорки кровеносных сосудов, тем самым восстанавливая кровоток, что приводит к реперфузии тканей. Однако этот вариант лечения не направлен на предотвращение или ослабление связанного с реперфузией повреждения ткани. Создание условий для реперфузии в целях возобновления и восстановления снабжения мышцы кислородом может привести к более глубокому повреждению ткани вследствие увеличения выработки свободных радикалов.

[07] Общепринятые методы лечения пациентов с ишемией или риском развития ишемии неудовлетворительны, и существует острая необходимость в эффективных методах лечения.

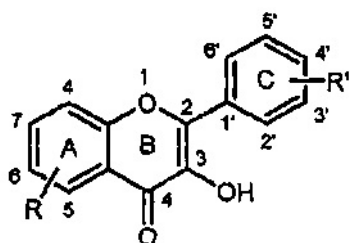
[08] Один из методов предотвращения и/или снижения повреждения, обусловленного ишемией/реперфузионным повреждением заключался в применении соединений с

антиоксидантными свойствами. Например, в ходе исследований *in vitro* было показано, что синтетический флавоноид, 3',4'-дигидроксифлавонол (DiOHF) способствует ослаблению инфаркта и повреждения, связанного с ишемией миокарда и реперфузией (Shen Wang, Gregory Dusing, Give May and Owen Woodman, British Journal of Pharmacology (2004) 142, 443-452), но обладает слабыми фармакокинетическими свойствами.

[09] Предыдущие попытки улучшить фармакокинетику соединений флавоноидов были сосредоточены на присоединении солюбилизующих агентов к кольцу флавоноидов. Например, см. WO 2006/094357 под названием "Соединения флавоноидов и их применение", где описывается повышение водорастворимости ряда соединений флавоноидов.

[10] Слабая фармакокинетика многих флавоноидов значительно ограничивала их терапевтическую эффективность. Такие характеристики ограничивают применимость флавоноидов в терапии, когда желательно срочное парентеральное введение, например, при способах лечения, направленных на расширение сосудов. Более того, применение других способов введения, например, перорального, было ограничено свойствами имеющихся соединений флавоноидов.

[11] Соединения флавоноидов имеют следующую общую структуру:

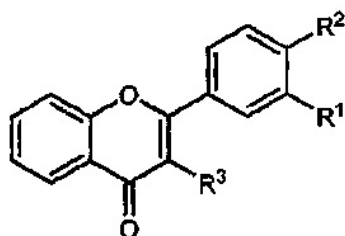


[12] Таким образом, существует необходимость в новых соединениях флавоноидов с хорошей биологической активностью и улучшенными фармакокинетическими свойствами.

Сущность изобретения

[13] Неожиданно было установлено, что фармакокинетические свойства определенных производных флавоноидов могут быть улучшены за счет присоединения как минимум одного несольбилизирующего защитного агента. Это отличается от традиционных подходов, основанных на присоединении агентов, которые повышают водорастворимость соединений флавоноидов.

[14] В соответствии с первым аспектом раскрывается соединение общей Формулы I:



(I)

где:

R^1 , R^2 , R^3 независимо выбираются из H или OR^6 ;

R^6 - это R^7 или R^8 ;

R^7 выбирают из группы, включающей H, сложный эфир, карбоновую кислоту,

сульфоновую кислоту, сульфат, фосфоновую кислоту, сложный фосфатный эфир, сульфамат, сложный сульфоновый эфир, фосфамат, сложный фосфонатный эфир, сульфонат, цвиттер-ионное соединение, аминокислоту, аминоксфонат, ациклический амин, циклический амин, катион четвертичного аммония, полиэтиленгликоль, сахарид, олигосахарид, полисахарид и дендример;

R^8 выбирают из группы, включающей H, сахарид, олигосахарид, полисахарид, сульфонат, замещенный или незамещенный алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил и ацил, необязательно прерываемый одним или несколькими гетероатомами; или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство и их изомеры;

при условии, что соединение включает по крайней мере один R^7 и по крайней мере один R^8 , а также что по крайней мере один из R^7 и R^8 не является H;

при дальнейшем условии, что:

если оба R^2 и R^3 представляют собой OH, то R^1 не является $-OCH_3$;

если оба R^1 и R^2 представляют собой OH, то R^3 не является $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$;

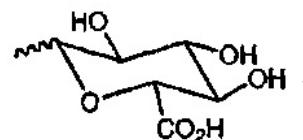
если R^1 представляет собой H и R^2 представляет собой OH, то R^3 не является $-OC(O)(CH_2)_4CO_2H$.

[15] В одном из вариантов осуществления R^7 можно выбирать из сложного эфира, карбоновой кислоты, сульфоновой кислоты, фосфоновой кислоты, сложного фосфатного эфира, полиэтиленгликоля, сахара и дендримера.

[16] В определенных вариантах осуществления R^7 может представлять собой сахарид. В определенных вариантах сахарид можно выбирать из моносахарида, олигосахарида и полисахарида.

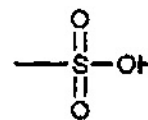
[17] В одном из вариантов осуществления сахарид может представлять собой моносахарид. Моносахарид можно выбрать из группы, включающей глюкозу, глюкуроновую кислоту, галактозу, ксилозу, апиозу и аллозу. В одном из вариантов осуществления моносахарид может представлять собой производную глюкуроновой

кислоты. Производной глюкуроновой кислоты может быть



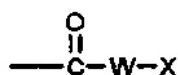
[18] В другом варианте осуществления R^7 может представлять собой сульфонат. В

конкретном варианте осуществления R^7 может представлять собой



[19] В другом варианте осуществления R^7 можно выбирать из сложного эфира, карбоновой кислоты или сложного фосфатного эфира.

[20] В другом варианте осуществления R^7 может представлять собой агента согласно схеме:



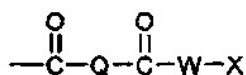
где:

W представляет собой O, NH, S, O⁻, NH⁺ или S⁻; и

X представляет собой H, моно- или двухвалентную катионную соль или катионную соль аммония.

[21] В одном из примеров W представляет собой O, и/или X представляется собой H.

[22] В другом варианте осуществления R⁷ может являться сложным эфиром согласно схеме:



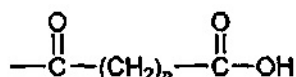
где:

Q может представлять собой замещенный или незамещенный низший алкилен, низший алкенилен, низший алкинилен, необязательно прерываемый одним или несколькими гетероатомами;

W представляет собой O, NH, S, O⁻, NH⁺, или S⁻; и

X представляет собой H, моно- или двухвалентную катионную соль или катионную соль аммония.

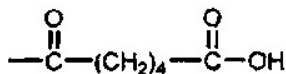
[23] В другом варианте осуществления R⁷ может являться сложным эфиром согласно схеме:



где:

n может равняться целому числу менее 10. В одном из примеров n может равняться целому числу менее 7. В определенных вариантах осуществления n равен 4.

[24] В одном из альтернативных вариантов осуществления R⁷ может являться сложным эфиром согласно схеме:



[25] В одном из вариантов осуществления R⁸ можно выбрать из группы, включающей низший замещенный или незамещенный алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, арил, ацил, необязательно прерываемый одним или несколькими гетероатомами.

[26] В другом варианте осуществления R⁸ может представлять собой замещенный или незамещенный низший алкил, алкенил или алкинил, циклоалкильную группу, необязательно прерываемую одним или несколькими гетероатомами.

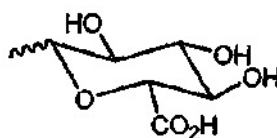
[27] В одном из вариантов осуществления R⁸ может являться замещенным или незамещенным низшим алкилом. В конкретных вариантах низший алкил может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, 2, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, октадецил или 2-метилпентил. В одном из частных вариантов осуществления R⁸ может представлять собой метил.

[28] В определенных вариантах осуществления R⁸ можно выбрать из группы, включающей сахарид, олигосахарид и полисахарид.

[29] В определенном варианте осуществления R⁸ может представлять собой сахарид. В одном из вариантов осуществления сахарид может представлять собой моносахарид. Моносахарид можно выбрать из группы, включающей глюкозу, глюкуроновую кислоту,

галактозу, ксилозу, апиозу и аллозу. В одном из вариантов осуществления моносахарид может представлять собой производную глюкуроновой кислоты. Производной

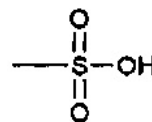
5 глюкуроновой кислоты может быть



[30] В другом варианте осуществления R^8 может представлять собой сульфат. В

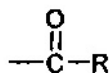
10

конкретном варианте осуществления R^8 может представлять собой



[31] В другом варианте осуществления R^8 может являться ацильной группой в соответствии с:

15



где R может представлять собой замещенный или незамещенный низший алкил, алкенил или алкинил, циклоалкильную группу, необязательно прерываемую одним или несколькими гетероатомами.

20

[32] В одном из вариантов осуществления R может представлять собой низший алкил. В конкретном варианте осуществления R может представлять собой металльную группу. В другом варианте осуществления R может представлять собой группу - $C(CH_3)_3$.

25

30

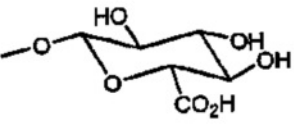
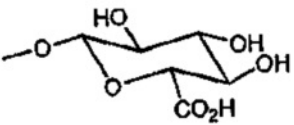
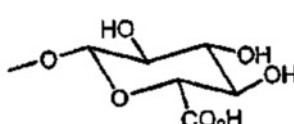
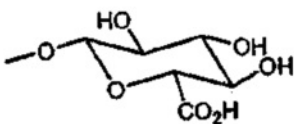
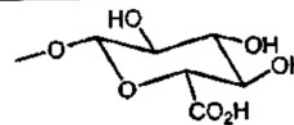
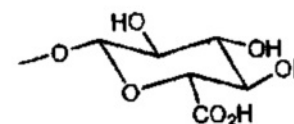
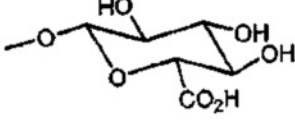
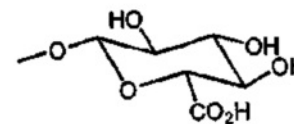
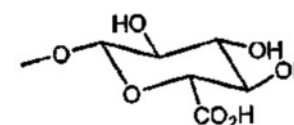
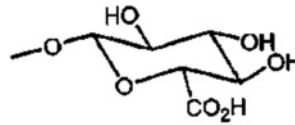
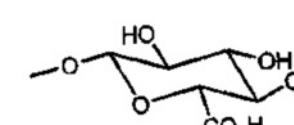
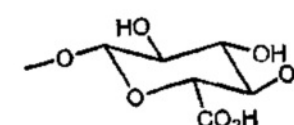
35

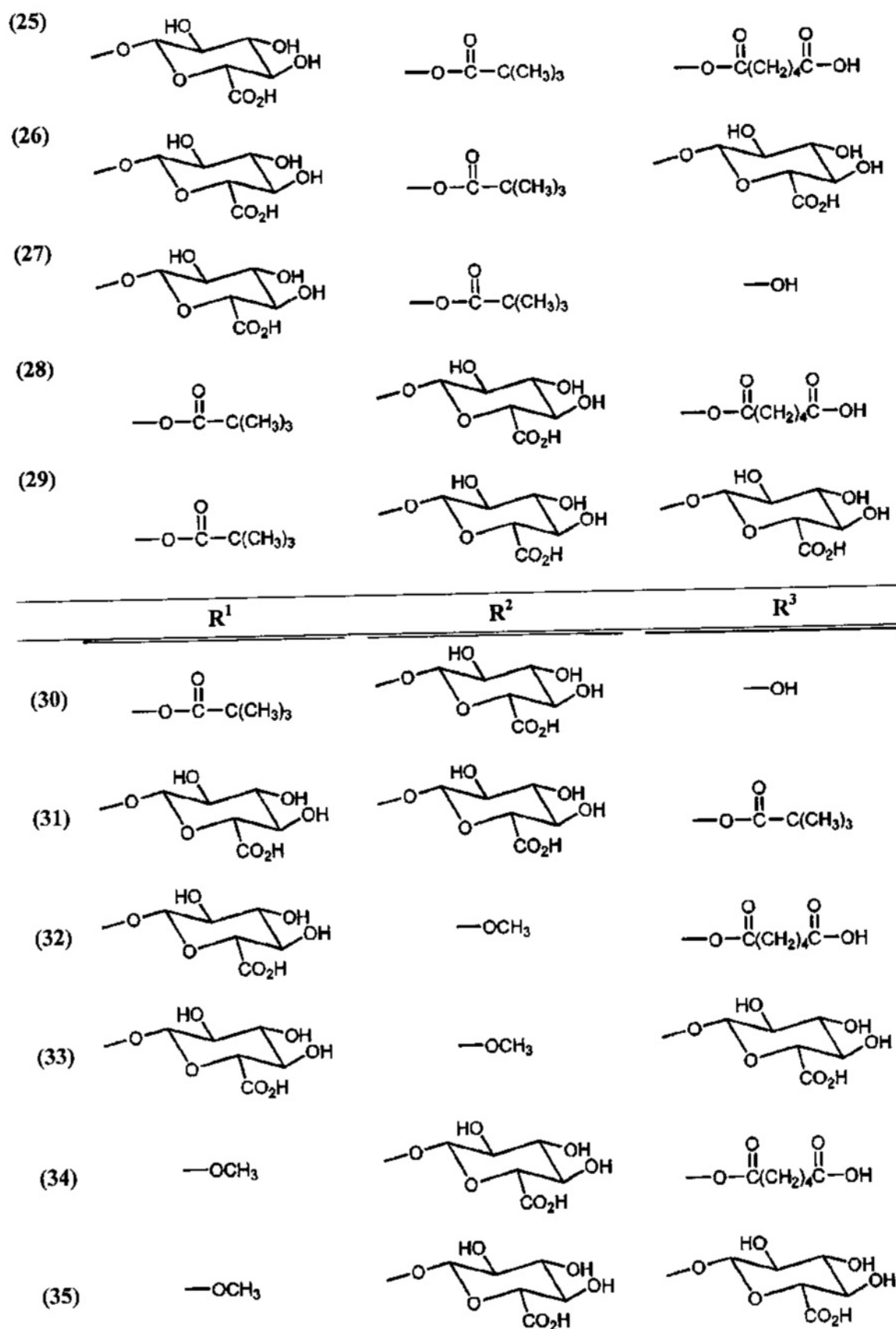
40

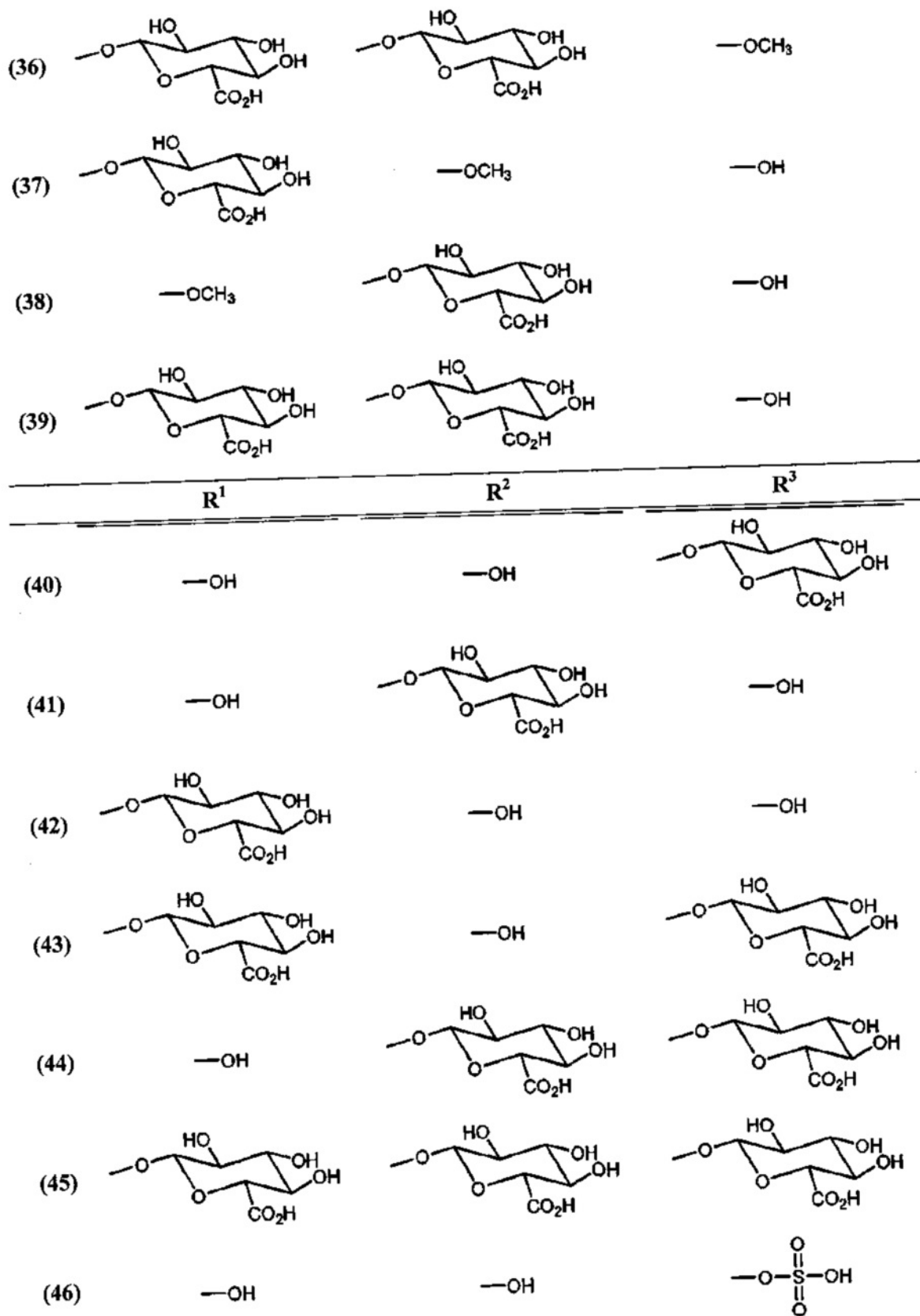
45

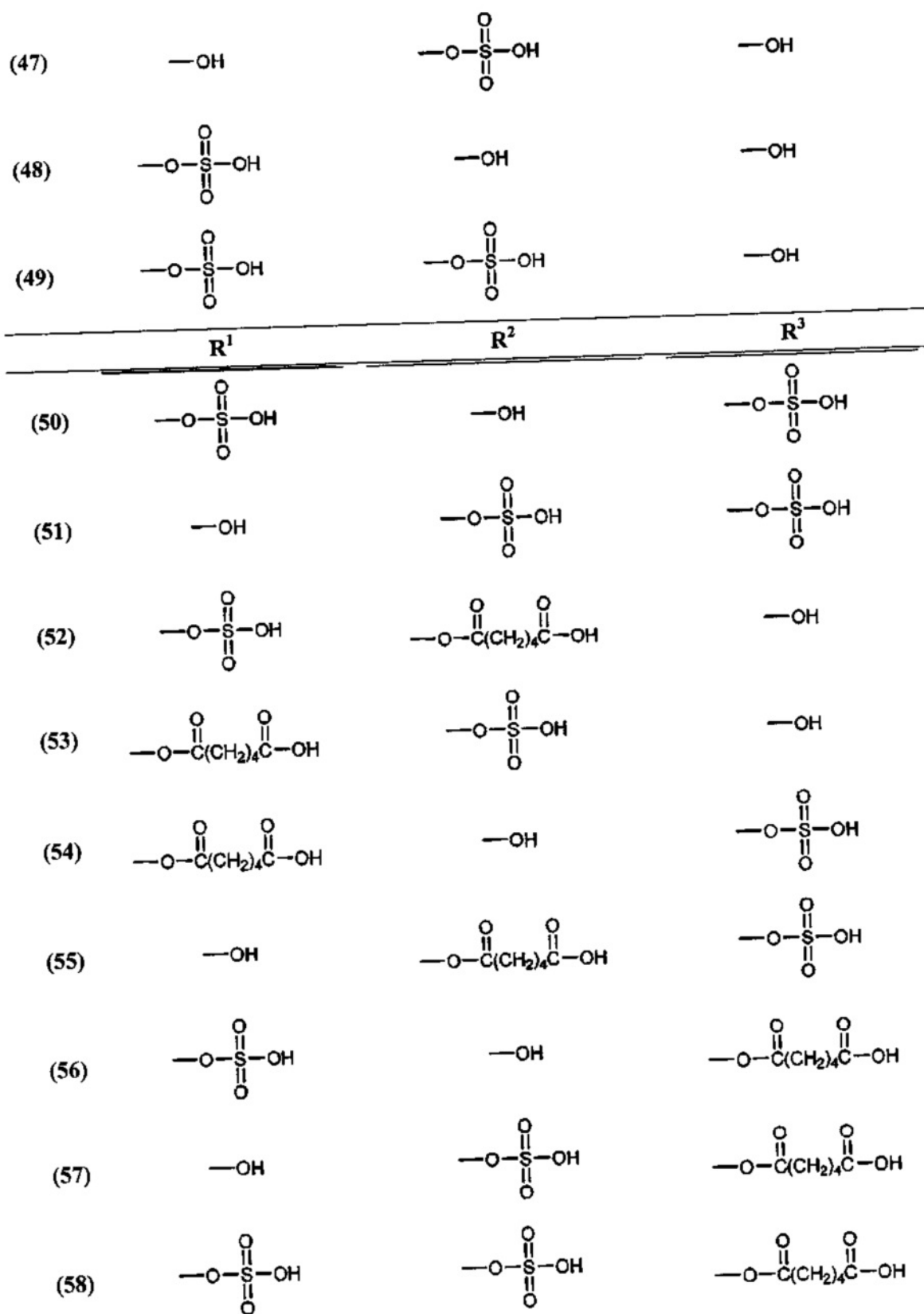
[33] Таблица 1 — Неограничивающие примеры соединений в соответствии с общей формулой (I).

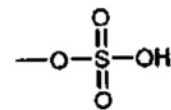
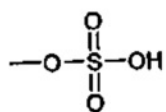
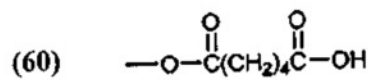
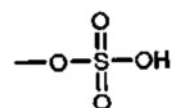
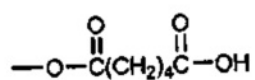
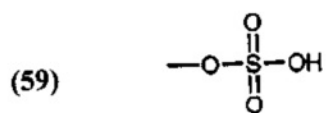
	R^1	R^2	R^3
(1)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
(2)	$-\text{OCH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
(3)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{OCH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
(4)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
(5)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
	R^1	R^2	R^3
(6)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$
(7)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
(8)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
(9)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
(10)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
(11)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
(12)	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{CH}_2)_4\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$

(13)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OCH_3
(14)	—OCH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OCH_3
(15)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OCH_3	—OCH_3
(16)	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3
(17)		—OH	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(18)	—OH		$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(19)			$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
	R^1	R^2	R^3
(20)		—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(21)		—O—C(=O)—CH_3	
(22)	—O—C(=O)—CH_3		$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(23)	—O—C(=O)—CH_3		
(24)			—O—C(=O)—CH_3





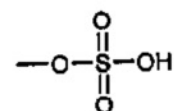
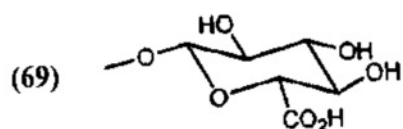
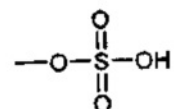
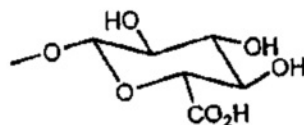
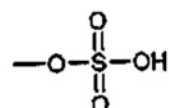
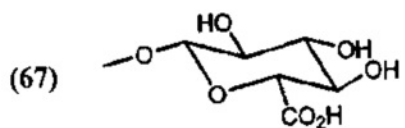
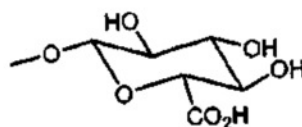
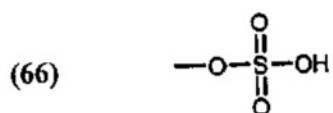
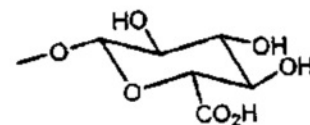
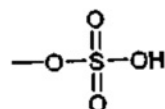
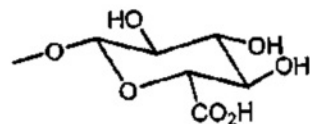
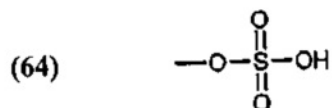
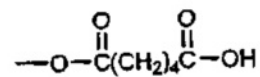
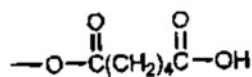
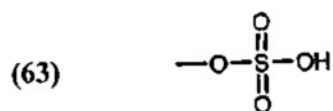
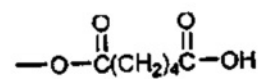
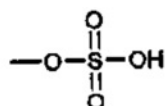
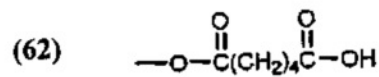
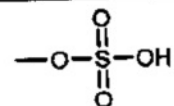
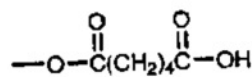
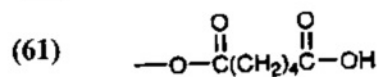


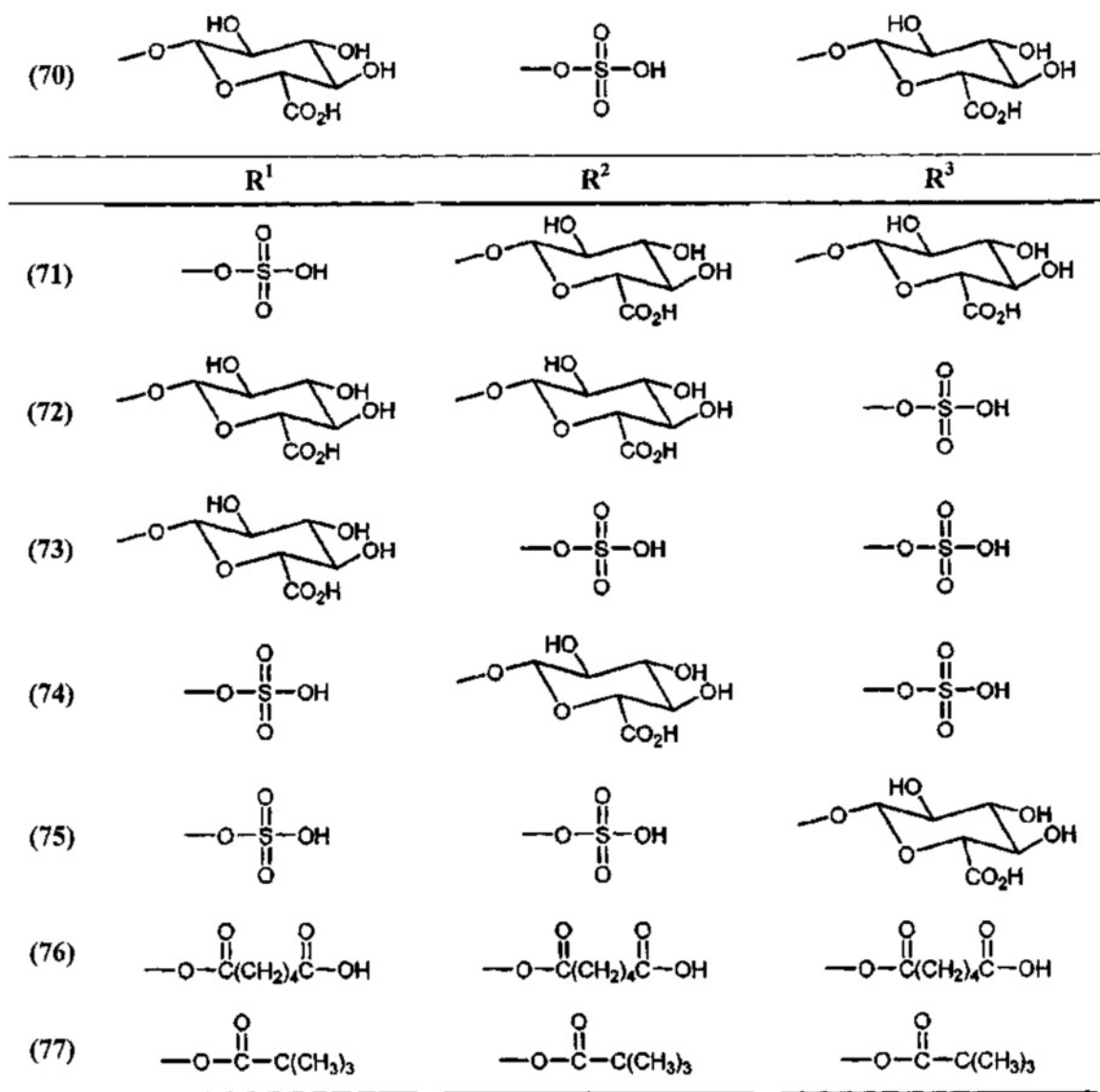


R^1

R^2

R^3





[34] Один из аспектов относится к способу профилактики и/или лечения заболевания (заболеваний), связанного (связанных) с наличием активных форм кислорода (АФК), где способ включает:

введение эффективного количества по крайней мере одного из раскрытых выше соединений.

[35] В одном из вариантов осуществления пациент, нуждающийся в таком лечении, находится в группе риска развития ишемии. В частном варианте осуществления пациент страдает от ишемии и/или реперфузионного повреждения вследствие острого или хронического заболевания.

[36] Не желая быть связанными какой-либо теорией, авторы считают, что настоящие соединения также могут способствовать поддержанию и/или улучшению циркуляции крови. Например, настоящие соединения могут быть введены пациенту с диабетом для управления ходом заболевания.

[37] Хроническое заболевание может быть выбрано из рака, cerebrovasкулярного заболевания, заболевания сосудов легких, атеросклероза, заболевания артерий, застойной сердечной недостаточности, коронарного заболевания сердца, болезни периферических сосудов, диабета, гипертензии, мигрени, ожогов, хронической обструктивной болезни легких и заболевания сосудов сетчатки.

[38] Острое заболевание может быть выбрано из инсульта, инфаркта миокарда, механической травмы вследствие повреждения с размождением тканей или хирургического вмешательства. В частном варианте осуществления сосудистая хирургия представляет собой коронарное шунтирование и/или трансплантационное хирургическое

5 вмешательство.
[39] Раскрытые соединения могут быть введены индивидууму до и/или в ходе хирургического вмешательства.

[40] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу профилактики, задержки появления и/или замедления развития атеросклероза и/или коронарного

10 заболевания сердца у пациента, где способ включает введение эффективного количества по крайней мере одного из раскрытых выше соединений.

[41] Еще один аспект настоящего изобретения относится к терапевтическому и/или профилактическому способу предупреждения и/или лечения у пациента заболевания (заболеваний), связанного (связанных) с наличием активных форм кислорода (АФК), где способ включает:

введение эффективного количества по меньшей мере одного из указанных соединений.

[42] Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу профилактики и/или по крайней мере ослабления у индивидуума нарушения, вызываемого ишемией

и/или реперфузионным повреждением, где способ включает введение эффективного количества по крайней мере одного из раскрытых выше соединений.

[43] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу профилактики и/или по крайней мере ослабления у индивидуума нарушения, вызываемого введением терапевтического средства, где способ включает совместное введение пациенту:

25 i) Лекарственного препарата; и

ii) введение эффективного количества по крайней мере одного из раскрытых выше соединений.

[44] Лекарственный препарат может представлять собой окислительное лекарственное средство. Конкретным примером лекарственного является противораковое средство. В частности, противораковым средством может быть антрациклин и его производные.

[45] В конкретных вариантах осуществления указанное(-ые) соединение(-я) вводят перорально, местно, подкожно, парентерально, внутримышечно, внутриартериально и/или внутривенно. В конкретном варианте осуществления соединение вводят перорально.

[46] В другом аспекте раскрывается использование соединения, как указано выше, для подготовки лекарственного препарата.

[47] В еще одном аспекте раскрывается способ синтеза соединений, как указано выше.

[48] Предполагается, что указанные в настоящем описании формулы включают все возможные геометрические и оптические изомеры, а также их рацемические смеси.

[49] В следующем аспекте раскрывается фармацевтическая и/или ветеринарная композиция, содержащая фармацевтически и/или ветеринарно приемлемое вещество-носитель или разбавитель вместе по крайней мере с одним из соединений, как указано выше, или его фармацевтически приемлемой солью или сольватами.

[50] В другом аспекте раскрывается способ профилактики и/или по крайней мере ослабления у пациента нарушения, вызываемого введением лекарственного препарата, где способ включает совместное введение пациенту:

45 i) лекарственного препарата; и

ii) эффективного количества по крайней мере одного из соединений в соответствии с Формулой I, как указано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов.

[51] В еще одном аспекте раскрывается способ профилактики и/или лечения заболевания (заболеваний), связанного (связанных) с наличием активных форм кислорода (АФК), где способ включает введение эффективного количества по крайней мере одного из соединений в соответствии с Формулой (I), как указано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов.

[52] В другом аспекте раскрывается способ профилактики и/или лечения заболевания (заболеваний), связанного (связанных) с наличием активных форм кислорода (АФК), где способ включает введение эффективного количества по меньшей мере одного из соединений в соответствии с Формулой (I), как указано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов.

[53] Как правило, пациентом, которому необходимо такое лечение, будет являться человек с риском развития ишемии. В качестве альтернативного варианта таким пациентом может быть человек, уже страдающий ишемией и/или реперфузией в результате острого или хронического заболевания.

[54] В другом аспекте раскрывается способ профилактики и/или по крайней мере ослабления у пациента нарушения, обусловленного ишемией и/или реперфузией, где способ включает введение эффективного количества по крайней мере одного из соединений в соответствии с Формулой (I), как приводится выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов, или его фармацевтически приемлемой соли или сольватов.

[55] Желательно, чтобы солубилизирующий агент придавал соединению по как минимум частичную растворимость, или, что более предпочтительно, полную растворимость в водном растворе, а лучше в воде.

Описание вариантов осуществления

[56] В соответствии с первым аспектом раскрываются производные флавоноиды и композиции, содержащие производные флавоноиды, а также способы их применения.

[57] Было показано, что присутствие активных форм кислорода (АФК) в живой ткани связано с множеством заболеваний у животных. Активные формы кислорода могут содержать как азот, так и кислород, или только атомы кислорода. Некоторые примеры молекул АФК включают синглетный O_2 , H_2O_2 , свободные радикалы, такие

как $OH^\cdot$, $O_2^{\cdot-}$, $NO^\cdot$, и $ROO^\cdot$. Многие из этих форм образуются в ходе обычной метаболической активности, но их концентрация может быть увеличена в условиях окислительного стресса, связанного с хроническим воспалением, инфекциями и прочими заболеваниями.

[58] Многие молекулы АФК образуются в результате естественных процессов, таких как метаболизм кислорода и воспалительные процессы. Например, при использовании клетками кислорода для выработки энергии, свободные радикалы образуются вследствие выработки АТФ митохондрией. Физическая нагрузка может повышать уровень свободных радикалов так же, как и воздействие окружающей среды, такое как ионизирующее излучение (обусловленное промышленностью, воздействием солнечного излучения, космическим излучением и медицинским рентгеновским излучением), токсины из окружающей среды, измененные атмосферные условия (например, гипоксия и гипероксия), озон и оксид азота (в основном, из выхлопных газов автомобилей, терапевтических средств). Также известно, что на уровни свободных радикалов

воздействуют такие стрессорные факторы, связанные с образом жизни, как курение сигарет и избыточное потребление алкоголя.

Радикалы могут соединяться, образуя другие, вызывающие большее повреждение или создающее более токсичные вещества, такие как пероксинитрит ONOO^- , продукт реакции супероксид радикала и радикала оксида азота.

[59] Другим источником АФК являются некоторые лекарственные средства, такие как противораковые препараты. Производные антрациклина представляют собой высокоэффективные противораковые средства для лечения новообразований, таких как острый лейкоз, злокачественная лимфома и т.д. Однако нежелательной особенностью их применения может быть окислительное повреждение ткани, которое может привести к кардиомиопатии и возможной сердечной недостаточности. Таким образом, присутствие лекарственного средства может вызвать развитие застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Данная особенность некоторых лекарственных средств может ограничивать их эффективность, поэтому было бы целесообразно разработать соответствующую схему совместного введения.

[60] В другом аспекте раскрывается способ лечения пациента с заболеванием или расстройством, влекущими окислительное повреждение, который предусматривает введение терапевтически эффективного количества указанной композиции.

[61] Предпочтительно заболевание или расстройство, влекущие окислительное повреждение, выбирают из группы таких заболеваний, как рак, заболеваний сердца, неврологических заболеваний, аутоиммунных нарушений, ишемического-реперфузионного повреждения, осложнений при диабете, септического шока, гепатита, атеросклероза, болезни Альцгеймера и осложнений, возникающих в результате ВИЧ или гепатита, включая гепатит В.

[62] В одном из вариантов осуществления индивидуумом является животное. Животное может быть выбрано из группы, включающей человека, нечеловекообразных приматов, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец, коз, собак, кошек, птиц, кур или другую домашнюю птицу, уток, гусей, фазанов, индюков, перепелок, морских свинок, кроликов, хомяков, крыс и мышей.

[63] В некоторых аспектах одну или несколько раскрытых производных флавоноидов вводят одновременно, отдельно или последовательно с одним или несколькими лекарственными препаратами.

[64] При использовании в таком сочетании одно или несколько лекарственных средств и один или несколько из указанных производных флавоноидов можно вводить в виде отдельных препаратов в одно и то же или разное время, или их можно составлять в виде единой композиции, содержащей оба соединения.

[65] Свободные радикалы входят в реакцию с ключевыми органическими субстратами в клетках, такими как липиды, белки и ДНК. Окисление указанных биомолекул может повредить их, нарушая их нормальную деятельность, а также может способствовать возникновению многих болезненных состояний. Было отмечено, что определенные системы органов предрасположены к более высоким степеням окислительного или нитрозирующего стресса. К таким наиболее чувствительные к повреждению системам органов относятся легочная система (испытывающая воздействие высокого уровня кислорода), головной мозг (проявляющий интенсивную метаболическую активность, но обладающий более низким уровнем эндогенных антиоксидантов), глаза (постоянно подвергающиеся повреждающему воздействию УФ-облучения), сердечно-сосудистую систему (страдающую от изменений уровня кислорода и оксида азота) и репродуктивные системы (подверженные риску вследствие интенсивной метаболической активности

сперматозоидов).

[66] Примерами соответствующих острых расстройств, вызывающих рост АФК, служат ишемическая реперфузия, инсульт, инфаркт миокарда или механическая травма, такая как травма с размождением тканей или хирургическое вмешательство. Некоторые из видов хирургического вмешательства, например, коронарное шунтирование или трансплантационная хирургия, неизбежно вызывают ишемию и реперфузию ткани. Как правило, индивидууму до и/или в ходе хирургического вмешательства вводят одно или несколько производных флавоноидов по настоящему изобретению.

[67] Хронические заболевания могут быть выбраны из группы, включающей рак, цереброваскулярную болезнь, атеросклероз, артериальное заболевание, включая коронарную болезнь сердца, болезнь периферических сосудов (в том числе повреждение, обусловленное такими заболеваниями, как диабет), гипертензию, легочную гипертензию, хроническую непроходимость дыхательных путей, эмфизему, неврологические расстройства, аутоиммунные нарушения, осложнения диабета, септический и гиповолемический шок, ожоги, гепатит и осложнения, возникающие в результате гепатита и ВИЧ. Другое хроническое заболевание может быть выбрано из осложнений, возникающих вследствие терапии гипербарической атмосферой или атмосферой с высоким давлением кислорода, часто применяемых в качестве вспомогательных средств при дыхании, особенно у недоношенного ребенка, включая повреждение сетчатки или другое повреждение глаз. Диагноз для пациентов с риском развития хронических расстройств может быть поставлен на основе анализа симптомов, диагностического исследования, фермент-маркеров или генетического исследования при определении генетической предрасположенности. Предрасположенность к определенным острым заболеваниям, таким как инфаркт миокарда или инсульт, также может устанавливаться посредством генетического исследования и может являться показанием для профилактического применения одного или нескольких производных флавоноидов для пациента, подверженного риску. Медикаментозными нарушениями из-за АФК является, например, медикаментозная застойная сердечная недостаточность.

[68] Если болезнью или расстройством является инсульт или риск инсульта, описанную выше композицию лучше вводить до развития инсульта в качестве профилактики снижения риска инсульта или в течение двенадцати часов (лучше в течение четырех часов) с момента развития инсульта.

[69] Примером патологического состояния с участием АФК является ишемия, при которой недостаток притока крови к определенной части тела приводит к недостаточной перфузии ткани кислородом. Ишемия вызывает повреждение ткани, при этом тяжесть повреждения зависит от периода времени, в течение которого ткань лишена кислорода, а также от того, происходит ли надлежащая реперфузия кислородом после ишемического события.

[70] По крайней мере одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, можно вводить различными способами, например, местно, перорально, подкожно, внутримышечно, внутриартериально и/или внутривенно.

[71] Определения

[72] Как использовано по тексту, термин "алкил" включает разветвленные или неразветвленные углеводородные цепи, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, октадецил и 2-метилпентил. Данные группы могут быть замещенными или незамещенными одной или несколькими функциональными группами, которые обычно присоединяются к таким цепям, такими как гидроксил, бром, фтор, хлор, йод, меркапто или тио, циано, алкилтио, гетероцикл, гетероцикллил,

арил, гетероарил, карбоксил, карбалкоил, алкил, алкенил, нитро, amino, алкоксил, амидо и т.п., с образованием таких алкильных групп, как трифторметил, 3-гидроксигексил, 2-карбоксипропил, 2-фторэтил, карбоксиметил, цианобутил и т.п.

[73] Термин "низший", использованный в тексте, включает линейную или разветвленную цепь с 1-6 атомами углерода.

[74] Термин "алкилен" относится к двухвалентному алкилу, определение которого приведено выше, такому как метилен ($-\text{CH}_2-$), пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), хлорэтилен ($-\text{CHClCH}_2-$), 2-тиобутен- $\text{CH}_2\text{CH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{CH}_2$, 1-бром-3-гидроксил-4-метилпентен ($-\text{CHBrCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$), метилэтилен, триметилен, 1-пропилен, 2-пропилен, тетраметилен, 1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен, 3-метилтриметилен, 1-этилэтилен, 2-этилэтилен, пентаметилен, 1-метилтетраметилен, 2-метилтетраметилен, 3-метилтетраметилен, 4-метилтетраметилен и гексаметилен и т.п.

[75] Термин "алкенил" включает разветвленные или неразветвленные углеводородные цепи, содержащие одну или несколько двойных углерод-углеродных связей.

[76] Термин "алкинил" включает разветвленные или неразветвленные углеводородные цепи, содержащие одну или несколько тройных углерод-углеродных связей.

[77] "Арил" означает ароматическую карбоциклическую группу с одним кольцом (например, фенил), множеством колец (например, бифенил) или множеством конденсированных колец, из которых по меньшей мере одно является ароматическим, (например, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил), которые необязательно являются моно-, дили или тризамещенными. Арильные группы, приведенные в настоящем описании, являются незамещенными или, как указано, замещенными различными группами в одном или нескольких способных к замещению положениях.

[78] Как использовано в тексте, термин "циклоалкил" относится к насыщенным карбоциклическим радикалам, содержащим от трех до двенадцати атомов углерода. Циклоалкил может быть моноциклическим или представлять собой конденсированную полициклическую систему. Примерами таких радикалов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Циклоалкильные группы, приведенные в тексте, являются незамещенными или, как указано выше, замещенными различными группами в одном или нескольких способных к замещению положениях. Например, такие циклоалкильные группы могут быть в некоторых случаях замещены C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкокси, галогеном, гидроксигруппой, циано, нитро, amino, моно(C_1 - C_6)алкиламино, ди(C_1 - C_6)алкиламино, C_1 - C_6 алкенилом, C_1 - C_6 алкинилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 галогеналкокси, amino(C_1 - C_6)алкилом, моно(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкилом или ди(C_1 - C_6)алкиламино(C_1 - C_6)алкилом.

[79] Термин "ацил" включает группу $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, где R представляет собой алкил или арил, определения которых приведены выше, такой как формил, ацетил, пропионил или бутирил.

[80] Термин "алкокси" включает $-\text{OR}-$, где R представляет собой алкил. Термин "низшие алкоксирадикалы" может означать линейные и разветвленные алкоксигруппы с 1-6 атомами углерода, такие как метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, бутокси-, изобутокси-, втор-бутокси-, трет-бутокси-, пентилокси-, изопентилокси-, гексилокси- и изогексилоксигруппы.

[81] Термин "амидо" включает амидную связь: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ (где R представляет собой водород или алкил).

[82] Термин "amino" включает аминную связь: $-\text{NR}-$, где R представляет собой водород или алкил.

[83] Термин "карбоксил" означает $-C(O)O$, и термин "карбонил" означает $-C(O)-$.

[84] Термин "карбонат" означает $-OC(O)O-$.

[85] Термин "сульфонат" означает $-S(O)_2O^-$.

[86] Термин "карбоновая кислота" означает $-C(O)OH$.

[87] Термин "сульфовая кислота" означает $-S(O)_2OH$.

[88] Термин "фосфовая кислота" означает $-P(O)(OH)_2$.

[89] Термин "фосфамат" означает $-Ar - NHPO_4^-$.

[90] Термин "сложный фосфатный эфир" означает $-O-P(O)(OR)_2$.

[91] Термин "сульфамат" означает $-Ar - NHSO_3^-$.

[92] Термин "сложные сульфоновые эфиры" означает $-S(O)_2-OR$.

[93] Термин "сульфонат" означает $-S(O)_2O^-$.

[94] Термин "сложный фосфонатный эфир" означает $R-P(O)(OR)_2$.

[95] Термин "карбамат" означает $-NHC(O)O-$.

[96] К примерам моносахарида относятся: гексоза, например, аллоза, альтроза, глюкоза, манноза, гулоза, идоза, галактоза или талоза; пентоза, например, рибоза, арабиноза, ксилоза или ликсоза; тетроза например, эритроза или треоза; и триоза, например, глицеринальдегид. Кроме того, указанные сахара включают и их производные. К примерам производных сахаров относятся: восстановленные производные, такие как сахарный спирт, дезоксисахар и гликоль; окисленные производные, такие как альдоновая кислота, уроновая кислота и альдаровая кислота; дегидрированные производные, такие как гликозид и ангидросахар; фосфат-этерифицированные продукты; ацетат-этерифицированные продукты; аминсахара; тиосахара; гликопротеины; сложные сахарные эфиры; и сахарные эфиры. В частных вариантах осуществления моносахариды могут быть выбраны из глюкозы, глюкуроновой кислоты, галактозы, ксилозы, апиозы, аллозы, рамнозы, арабинофуранозы и маннозы. В некоторых вариантах осуществления моносахариды могут быть выбраны из глюкозы, глюкуроновой кислоты, галактозы, ксилозы, апиозы и аллозы. Наиболее предпочтительно, чтобы в качестве моносахарида выступила глюкоза. Кроме того, моносахарид может быть в D- или L-форме, но предпочтительнее в D-форме.

[97] Углеводородные цепи могут необязательно прерываться одним или несколькими гетероатомами.

[98] I Синтез соединений

[99] В некоторых аспектах раскрываются соединения флавоноидов согласно Формуле I и способам синтеза таких соединений.

[100] II Композиции и способы

[101] Соединения могут быть получены во множестве веществ-носителей и системах доставки. Количество подлежащего введению лекарственного соединения и его концентрация зависят от выбранной несущей среды или устройства, клинического состояния пациента, побочных эффектов и стабильности соединения в препарате. Таким образом, врач использует соответствующий препарат, который содержит лекарственное соединение в соответствующей концентрации, и выбирает количество вводимого препарата в зависимости от клинического опыта в отношении рассматриваемого пациента или в отношении сходных пациентов.

[102] Кроме того, в препарат можно включать вспомогательные вещества. В качестве

примеров можно привести сорастворители, поверхностно-активные вещества, масла, увлажнители, смягчающие вещества, консерванты, стабилизаторы и антиоксиданты. Можно использовать любой фармакологически приемлемый буфер, например трис- или фосфатный. Эффективные количества разбавителей, добавок и вспомогательных веществ представляют собой такие количества, которые эффективны для получения

[103] Таким образом, композиция по настоящему изобретению может включать лекарственное соединение, которое можно составлять вместе с общепринятыми фармацевтически приемлемыми несущими средами для местного, перорального или парентерального введения. Препараты также могут включать небольшие количества адъювантов, таких как буферы и консерванты, для поддержания изотоничности, физиологической стабильности и стабильности pH.

[104] III Применение

[105] Соединения по настоящему изобретению могут быть применены как человеку, так и к животным.

[106] Соединения по настоящему изобретению можно вводить в композиции, в которой активное соединение тщательно смешано с одним или несколькими инертными ингредиентами, и необязательно включают один или несколько дополнительных активных ингредиентов. Соединения можно использовать в любой композиции, известной специалистам в данной области, для введения человеку и животным.

[107] Композиции по настоящему изобретению можно вводить надлежащим способом в соответствии с лекарственной формой. Например, инъекция может быть введена внутривенно, внутриартериально, подкожно, внутримышечно и т.п.

[108] Для перорального введения можно подготовить твердые или жидкие лекарственные формы. Водорастворимые формы можно растворять в водной несущей среде вместе с сахаром, ароматизаторами и консервантами с образованием сиропа. Эликсир готовится с использованием водно-спиртового носителя (например, этанола) с приемлемыми подсластителями, такими как сахар и сахарин, вместе с ароматизатором.

Суспензии можно приготовить вместе с водной несущей средой, используя суспендирующее средство, такое как камедь, трагакант, метилцеллюлоза и т.п. Синтетические соединения флавоноидов также могут быть составлены со стабилизаторами, например, хелатирующими металл восстанавливающими агентами, такими как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), или восстановителем, таким как метабисульфит натрия.

[109] Соответствующие лекарственные формы для парентерального использования очевидны для практикующих специалистов в данной области. Как правило, терапевтическое соединение готовится в виде водного раствора с концентрацией приблизительно от 1 до приблизительно 100 мг/мл. Обычно концентрация составляет приблизительно от 10 до 60 мг/мл или приблизительно 20 мг/мл. В некоторых случаях могут быть необходимы концентрации ниже 1 мг/мл в зависимости от растворимости и активности соединения, выбранного для использования. Стерильный состав приемлем для различных способов парентерального введения, включая внутрикожное, внутрисуставное, внутримышечное, внутривенное, ингаляционное и подкожное введения.

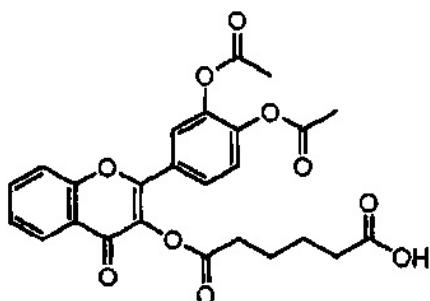
[110] Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены в виде солнцезащитных средств, композиций для ухода за кожей, смягчающего средства для увлажнителей.

[111] Синтетическое(-ие) соединение(-я) флавоноидов могут быть составлены в виде

нутрифармацевтического или нутрицевтического средства. Например, синтетическое (синтетические) соединения (соединения) флавоноидов могут быть составлены в виде продуктов питания, таких как зерновая каша, напитки, такие как фруктовый сок, алкогольные напитки, хлеба и т.д. для перорального применения.

[112] Аспекты настоящего изобретения можно проиллюстрировать следующими неограничивающими примерами.

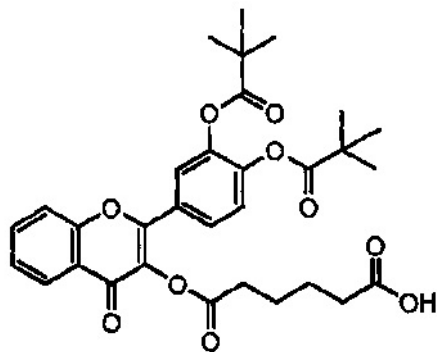
[113] Пример 1: Синтез 3',4'-диацетоксифлаванон-3-гемиадипата (1)



(1)

[114] Раствор 3',4'-дигидроксифлаванон-3-гемиадипата (1 г, 2,51 ммоль) и уксусного ангидрида (3 эквивалента) в пиридине (5 мл) можно перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь можно разбавить водным раствором HCl (1 М, 50 мл) и энергично перемешивать в течение 15 мин. После этого можно собрать осадок посредством фильтрации и высушить. Продукт может быть очищен хроматографией или перекристаллизацией с образованием 3',4'-диацетоксифлаванон-3-гемиадипата.

[115] Пример 2: Синтез 3',4'-дипивалооксифлаванон-3-гемиадипата (4)



(4)

[116] Раствор 3',4'-дигидроксифлаванон-3-гемиадипата (1 г, 2,51 ммоль) и пивалоилхлорида (5 эквивалентов) в пиридине (5 мл) можно нагреть до 60°C в течение 6 часов. Реакционную смесь можно разбавить водным раствором HCl (1 М, 50 мл) и энергично перемешивать в течение 15 мин. Осадок можно собрать путем фильтрации, высушить и очистить хроматографией или перекристаллизацией с образованием 3',4'-дипивалооксифлаванон-3-гемиадипата.

[117] Пример 3: Биологическая активность новых флавоноидов

[118] Для определения антиокислительной активности новые соединения флавоноидов можно протестировать на системах крыс.

[119] Животные и манипуляции

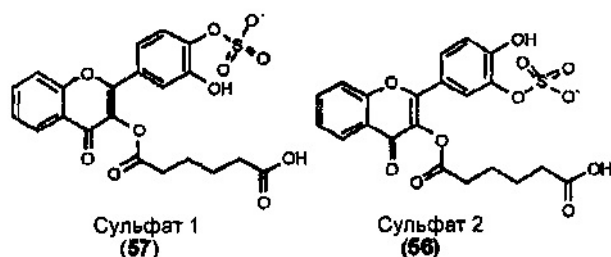
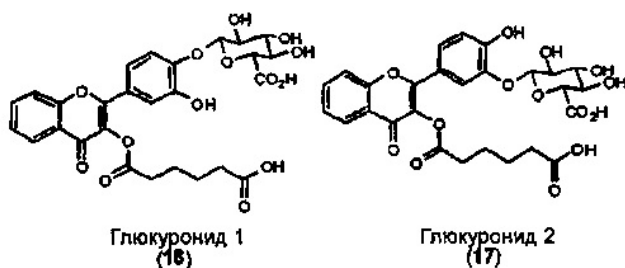
[120] Можно отобрать 27 гомозиготных трансгенных (mRen2) крыс самцов в возрасте

шести недель (Центр животных больницы Святого Винцента, Мельбурн, Виктория, Австралия) и применить 55 мг/кг стрептозотоцина (STZ, "Sigma", Сент-Луис, Миссури, США), растворенного в 0,1 моль/л цитратного буфера pH 4,5 (диабетического), чтобы вызвать экспериментальный сахарный диабет 1 типа, или только цитратный буфер (недиабетическая контрольная группа) путем инъекции в хвостовую вену после ночного голода. Из группы крыс с диабетом и контрольной группы (n=10) далее можно отобрать особей для перорального введения активного синтетического антиоксиданта, 3',4'-диацетоксифлаванон-3-гемиадипата, из расчета 1 мг/кг или носителя (1% раствор карбоксиметилцеллюлозы; КМЦ) посредством ежедневного кормления через желудочный зонд в течение шести недель после введения STZ. Животных можно поместить в стабильную среду, в которой поддерживается температура $21 \pm 1^\circ \text{C}$ (12-часовой цикл света темноты, начиная с 6 часов утра). У животных будет свободный доступ к стандартному крысиному корму (GR2 "Clark-King and Co", Глейдсвилл, Нов. Юж. Уэльс, Австралия) и питьевой воде.

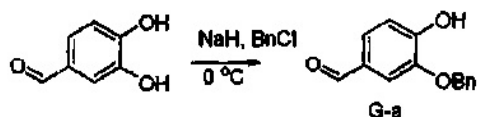
[121] Еженедельно можно производить замеры веса крыс и уровня сахара в крови (глюкометром "Accucheck Advantage II" компании "Roche Diagnostics", США). Только те животные, кому был введен STZ, с уровнем сахара в крови больше 15 ммоль/л, можно считать больными диабетом. Перед индуцированием диабета и каждые три недели после рандомизации можно оценивать систолическое артериальное давление (САД) у предварительно согретых находящихся в сознании крыс путем хвост-манжета плетизмографии с использованием неинвазивного измерителя кровяного давления (NIBP) и системы "Powerlab" ("AD Instruments Pty Ltd.", Нов. Юж. Уэльс, Австралия) 23, 24. Животные с диабетом получали 2-4 единицы изофан-инсулина (Humulin NPH; Eli Lilly and Co., Нов. Юж. Уэльс, Австралия) внутривнутрибрюшинно 3 раза в неделю для поддержания уровня сахара в крови, набора веса и снижения смертности.

[122] В конце экспериментального периода животным можно сделать наркоз (Lethobarb 30 мг/кг веса тела интраперитонеально; "Virbac", Пикхерст, Нов. Юж. Уэльс, Австралия). После этого можно побрить область живота, шеи и груди и провести эхокардиографию с последующей in vivo скинтиграфией петли «давление-объем» левого желудочка.

[123] Пример 4: Синтез изомеров катехол-глюкуронидов (противоионы не показаны)

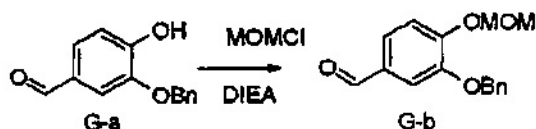


[124] Синтез G-a



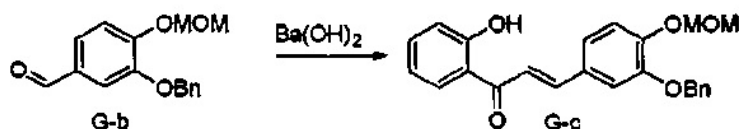
[125] К раствору 3,4-дигидробензальдегида (5,0 г, 36,2 ммоль) в ДМФ (100 мл) при 0°C под N₂ добавили NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 2,90 г, 72,4 ммоль), и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 0,5 ч. После чего по каплям добавили бензилхлорид (4,12 г, 32,6 ммоль) и продолжили перемешивание при температуре 0°C в течение 12 часов. Смесь разбавили водой (200 мл), экстрагировали EtOAc, и органические экстракты высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили на хроматографической колонке (EtOAc/Пет. эфир, 0-25%, об./об.), после чего промыли 25% раствором EtOAc/пет. эфира для получения продукта, который содержит небольшое количество нежелательного 4-бензилокси изомера (G2-a). Дальнейшая очистка на хроматографической колонке (DCM/Пет. эфир, 0-100%, об./об.) затем способствовала разделению и получению желаемого продукта G-a (4,5 г, 60%) и второстепенного изомера G2-a (0,3 г, 4%) в виде белых твердых частиц. Тонкослойная хроматография (ТСХ): R_f=0,70 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ЖХМС): m/z 229,1 [M+H]⁺, 251,0 [M+Na]⁺; ¹H ядерный магнитный резонанс (ЯМР): (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,77 (с, 1H), 7,50 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41 (м, 6H), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,15 (с, 2H).

[126] Синтез G-b



[127] К раствору промежуточного продукта G-a (4,40 г, 19,3 ммоль) в DCM (100 мл) добавили DIPEA (4,98 г, 38,4 ммоль), а затем MOMCl (2,32 г, 28,9 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель был удален в вакууме, а остаток разбавлен водой и экстрагирован EtOAc (200 мл). Органические экстракты были промыты 1 М водного раствора HCl (×2), соляным раствором, высушены над Na₂SO₄, отфильтрованы и концентрированы в вакууме для получения продукта (5,0 г, 95%) в виде желтого масла, которое было непосредственно использовано на следующих этапах без дополнительной очистки. ТСХ: R_f=0,75 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,85 (с, 1H), 7,51-7,27 (м, 8H), 5,34 (с, 2H), 5,22 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).

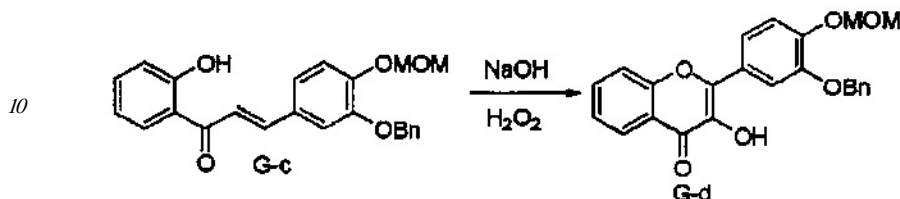
[128] Синтез of G-c



[129] Смесь промежуточного продукта G-b (5,0 г, 18,4 ммоль), 1-(2-гидроксифенил)-этанона (2,50 г, 18,36 ммоль) и Ba(OH)₂ (6,29 г, 36,7 ммоль) в MeOH (120 мл) в течение ночи нагревалась при температуре 40°C. Смесь разбавили EtOAc, и путем фильтрации собрали твердое вещество. Фильтрационный осадок был помещен в разбавленный

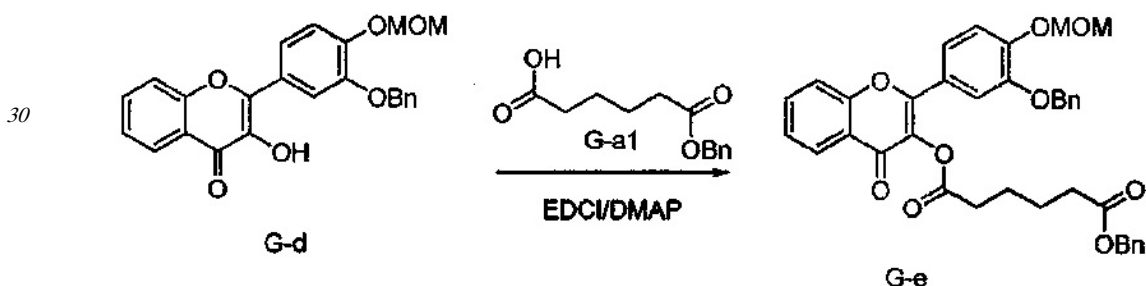
водный раствор HCl и экстрагирован EtOAc. Объединенные органические экстракты были промыты соляным раствором, высушены над Na₂SO₄, отфильтрованы и концентрированы в вакууме для получения продукта (6,80 г, 95%) в виде желтого масла, которое было непосредственно использовано на следующих этапах без дополнительной очистки. ТСХ: R_f=0,70 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=5/1, об./об.).

[130] Синтез G-d



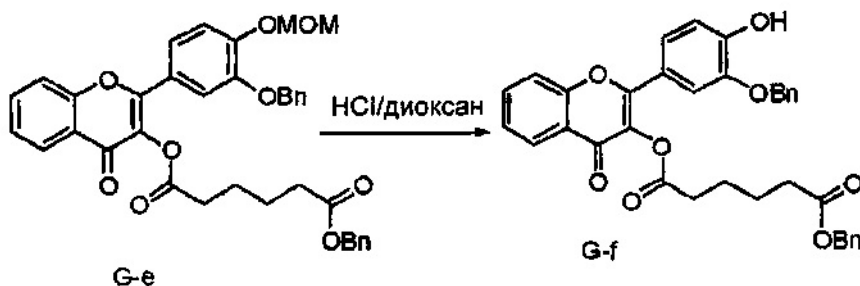
[131] К раствору промежуточного продукта G-c (6,80 г, 17,4 ммоль) в MeOH (100 мл) при температуре 0°C добавили 5,6% водный раствор NaOH (56 мл), после чего по каплям добавили H₂O₂ (30%, 6,46 мл), и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч, затем медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь влили в разбавленный водный раствор HCl и экстрагирована EtOAc. Органический экстракт высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промыли EtOH и высушили в вакууме для получения продукта (4,93 г, 70%) в виде твердого желтого вещества. ТСХ: R_f=0,45 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ЖХМС: m/z 405,1 [M+H]⁺, 427,1 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,53 (br c, 1H), 8,08 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83-7,71 (м, 3H), 7,51-7,38 (м, 5H), 7,34 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,40 (с, 3H).

[132] Синтез G-e



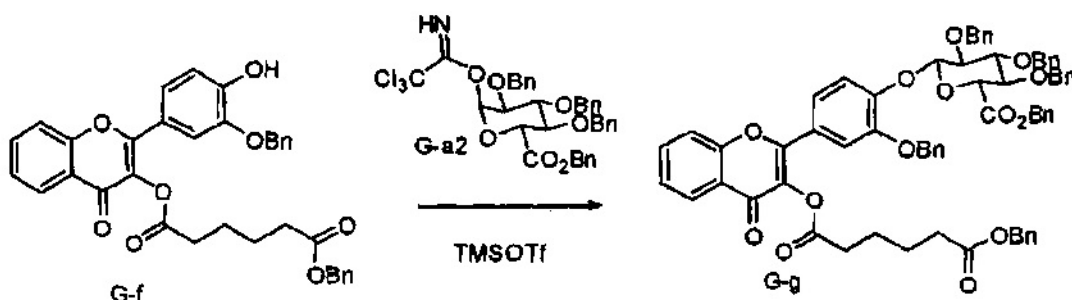
[133] К раствору промежуточного продукта G-d (1,50 г, 3,71 ммоль) и промежуточного продукта G-a1 (1,67 г, 7,05 ммоль) в DCM (60 мл) добавили EDCI (1,06 г, 5,56 ммоль), после чего добавили DMAP (0,45 г, 3,71 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель был удален в вакууме, а остаток разбавлен водой и экстрагирован EtOAc (100 мл). Органический экстракт промыли насыщенным водным раствором K₂CO₃, разбавленным водным раствором HCl, соляным раствором и высушен над Na₂SO₄, отфильтрован и концентрирован в вакууме. Остаток очистили на хроматографической колонке (DCM/Пет. эфир, 0-100%, об./об.) для получения продукта (1,70 г, 73%) в виде желтого масла. ТСХ: R_f=0,30 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ЖХМС: m/z 623,2 [M+H]⁺, 645,2 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,07 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,41 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 7H), 5,29 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,58 (м, 2H), 2,37 (м, 2H), 1,61 (м, 4H).

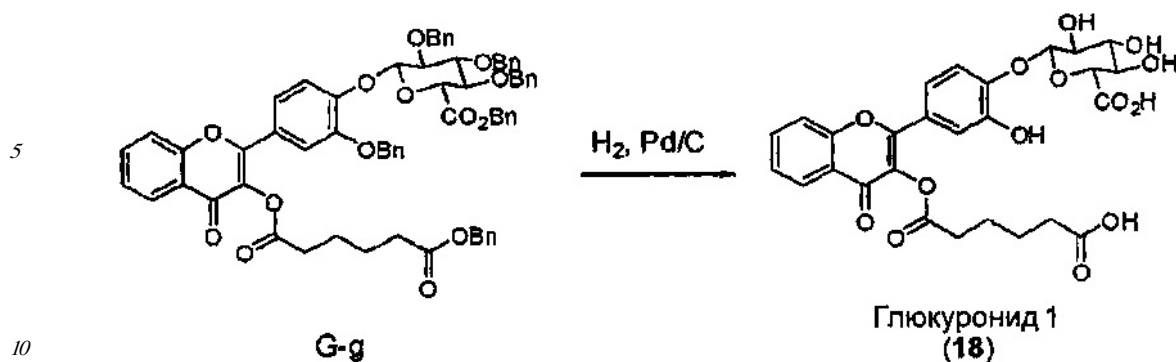
[134] Синтез G-f



[135] К раствору промежуточного продукта G-e (11,7 г, 2,73 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили раствор HCl/диоксан (5,75 М, 15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакция была приостановлена путем медленного добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ и экстрагирована EtOAc (100 мл ×2). Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток промыли 25% раствором EtOAc/Пет. эфира для получения продукта (1,30 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: R_f=0,45 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=2/1, об./об.); ЖХМС: m/z 579,2 [M+H]⁺, 601,2 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 10,1 (br c, 1H), 8,07 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,89 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 4H), 7,47-7,32 (м, 9H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 2,60 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 1,65 (м, 4H).

[136] Синтез G-g





[139] Смесь промежуточного продукта G-g (100 мг, 89,7 мкмоль) и 10% Pd/C (100 мг) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) в течение ночи, анализ методом ТСХ (DCM/MeOH, 5/1, об./об.) показал, что реакция была не закончена. Катализатор был удален путем фильтрации, был добавлен катализатор Перлмана (100 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в условиях H₂ атмосферы (1 атм) в течение 2 часов, анализ методом ТСХ (DCM/MeOH, 5/1, об./об.) показал, что реакция закончена. Катализатор удалили путем фильтрации, и фильтрат был концентрирован в вакууме. Остаток был очищен препаративной ВЭЖХ для получения

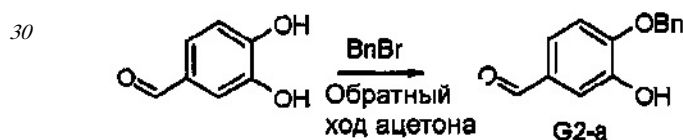
15

20

продукта (10,8 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. Анализ ЯМР обнаружил смесь -1:1,5 α и β-аномеров. ТСХ: R_f=0,05 (силикагель, DCM/EtOAc=5/1, об./об.); ЖХМС: m/z 575,2 [M+H]⁺, 597,2 [M+Na]⁺; ¹H ЯМР: (400 МГц, MeOD/ДМСО-d₆) δ м.д. 8,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,32 (м, 3H), 5,66 (д, J=3,2 Гц, 0,4H), 5,10 (д, J=7,2 Гц, 0,6H), 4,16 (д, J=10,0 Гц, 0,6H), 4,07 (д, J=9,6 Гц, 0,6 H), 3,96 (т, J=9,2 Гц, 0,6H), 3,73-3,56 (м, 3,2H), 2,72 (т, J=9,2 Гц, 2H), 2,36 (т, J=9,2 Гц, 2H), 1,82-1,67 (м, 4H).

25

[140] Синтез G2-a



[141] К раствору 3,4-дигидроксibenзальдегида (10,0 г, 72,4 ммоль) и бромистого бензила (12,4 ммоль, 72,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (400 мл) добавили K₂CO₃ (15,0 г, 109 ммоль) и KI (1,2 г, 7,14 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Твердое вещество было удалено при фильтрации и промыто EtOAc. Фильтрат был концентрирован в вакууме, и остаток очищен хроматографией на колонках (DCM/Пет. эфир, 0-100%, об./об.) для получения продукта (9,2 г, 62%) в виде

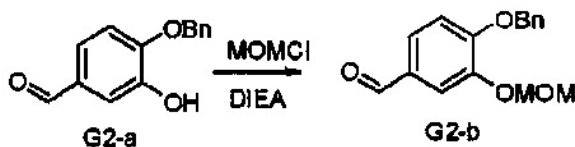
35

40

белого твердого вещества. ТСХ: R_f=0,65 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,83 (с, 1H), 7,42 (м, 7H), 7,03 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,20 (с, 2H).

[142] Синтез G2-b

45

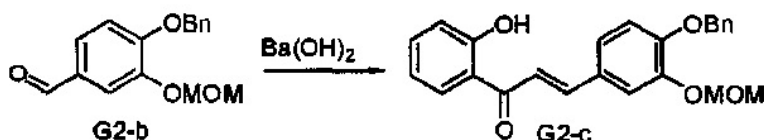


[143] К раствору промежуточного продукта G2-a (9,20 г, 40,3 ммоль) в DCM (200 мл) добавили диизопропиламин (DIPEA) (10,4 г, 80,6 ммоль), а затем MOMCl (4,87 г, 60,5 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Растворитель был удален в вакууме, а остаток разбавлен водой и экстрагирован EtOAc (200 мл). Органический экстракт промыли 1 М водного раствора HCl (×2), соляным раствором, просушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме для получения продукта (10,0 г, 91%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующем этапе без дальнейшей очистки. ТСХ: R_f=0,60 (силикагель,

пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9,85 (с, 1H), 7,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,51-7,35 (м, 6H), 7,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 3,54 (с, 3H).

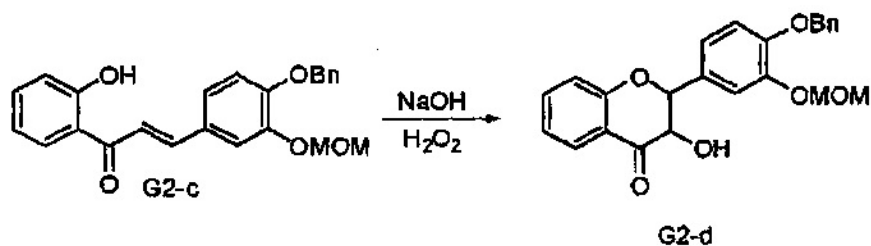
[144] Синтез G2-c



[145] Смесь промежуточного продукта G2-b (10,0 г, 36,7 ммоль), 1-(2-гидроксифенил)-этанона (5,00 г, 36,7 ммоль) и Ba(OH)₂ (12,6 г, 73,4 ммоль) в MeOH (200 мл) в течение ночи нагревали при температуре 40°C. Смесь разбавили EtOAc, и путем фильтрации собрали твердое вещество. Фльтрационный осадок был помещен в разбавленный водный раствор HCl и экстрагирован EtOAc. Объединенные органические экстракты были промыты соляным раствором, высушены над Na₂SO₄, отфильтрованы и

концентрированы в вакууме для получения продукта (12,4 г, 86%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: R_f=0,70 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12,7 (br с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,86 (AB, J=15,2 Гц, 1H), 7,77 (AB, J=15,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,58-7,32 (м, 7H), 7,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,00 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,41 (с, 3H).

[146] Синтез G2-d

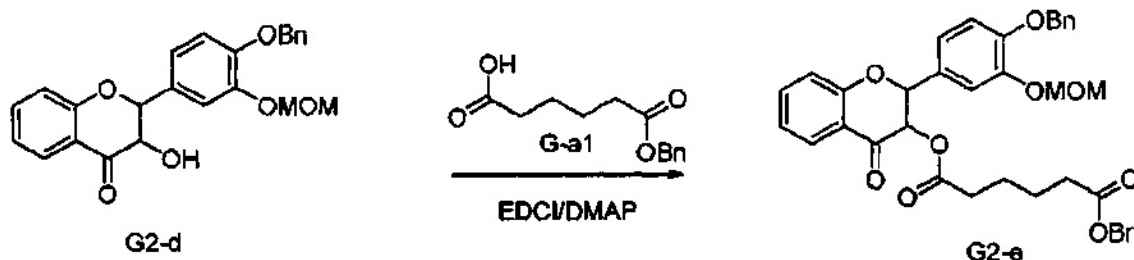


[147] К раствору промежуточного продукта G2-c (6,00 г, 15,4 ммоль) в MeOH (100 мл) при температуре 0°C добавили 5,6% водный раствор NaOH (49 мл), после чего по каплям добавили H₂O₂ (30%, 5,7 мл), и смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч, затем медленно нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь вылили в разбавленный водный раствор HCl, и путем фильтрации

собрали твердое вещество и промыли водой, EtOH, после чего его высушили в вакууме для получения продукта (4,90 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_f=0,43$ (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ЖХМС: m/z 405,1 $[M+H]^+$, 427,1 $[M+Na]^+$.

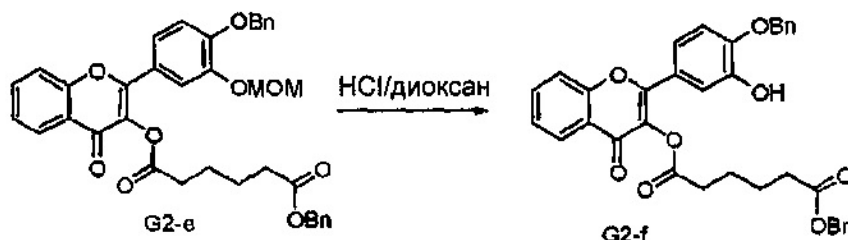
1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) м.д. 9,50 (br c, 1H), 8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,76 (м, 2H), 7,49-7,26 (м, 7H), 5,23 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 3,42 (с, 3H).

[148] Синтез G2-e



[149] К раствору промежуточного продукта G2-d (1,50 г, 3,71 ммоль) и промежуточного продукта G-a1 (1,67 г, 7,05 ммоль) в DCM (60 мл) добавили EDCI (1,06 г, 5,56 ммоль), а затем добавили DMAP (0,45 г, 3,71 ммоль), и смесь перемешивали в течение суток при комнатной температуре, анализ ТСХ (пет. эфир/EtOAc, 3/1, об./об.) показал наличие некоторого количества начального материала. Было добавлено еще EDCI (0,5 г, 2,61 ммоль) и DMAP (0,2 г, 1,64 ммоль), и продолжено перемешивание в течение 1 часа, анализ ТСХ (пет. эфир/EtOAc, 3/1, об./об.) показал, что начальный материал был поглощен. Растворитель был удален в вакууме, а остаток разбавлен водой и экстрагирован EtOAc (100 мл). Органический экстракт промыли 1 М водного раствора HCl, насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , соляным раствором и высушен над Na_2SO_4 , отфильтрован и концентрирован в вакууме. Очистка на хроматографической колонке (DCM/Пет. эфир, 0-100%, об./об.) позволила получить продукт (1,70 г, 73%) в виде желтого масла. ТСХ: $R_f=0,40$ (силикагель, пет. эфир/EtOAc=3/1, об./об.); ЖХМС: m/z 623,3 $[M+H]^+$, 645,2 $[M+Na]^+$; 1H ЯМР: (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,09 (дд, $J=8,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,6$, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 7,33 (м, 7H), 5,26 (с, 2H), 5,23 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,67 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).

[150] Синтез G2-f



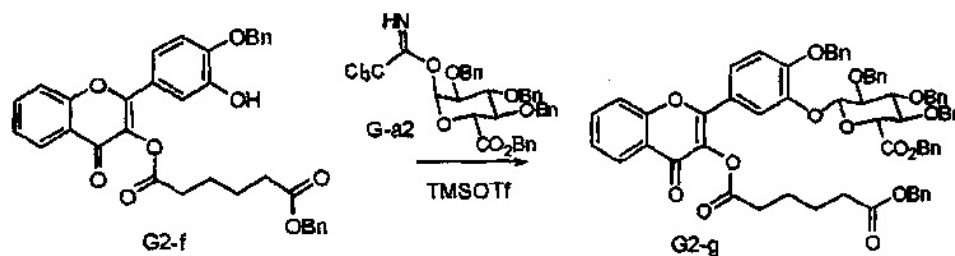
[151] К раствору промежуточного продукта G2-e (1,70 г, 2,73 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили раствор HCl/диоксана (5,75 М, 20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакция была приостановлена путем медленного добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагирована EtOAc (100 мл $\times 2$).

Объединенные органические экстракты промыли соляным раствором, высушили

над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очистили на хроматографической колонке (EtOAc/Пет. эфир, 0-30%, об./об.), затем промыли 25% раствором 25% EtOAc/пет. эфира для получения продукта (1,3 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ТСХ: $R_f=0,30$ (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.): ЖХМС:

m/z 579,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 601,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 9,67 (br c, 1H), 8,08 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56-7,32 (м, 13H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,42 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).

[152] Синтез G2-g

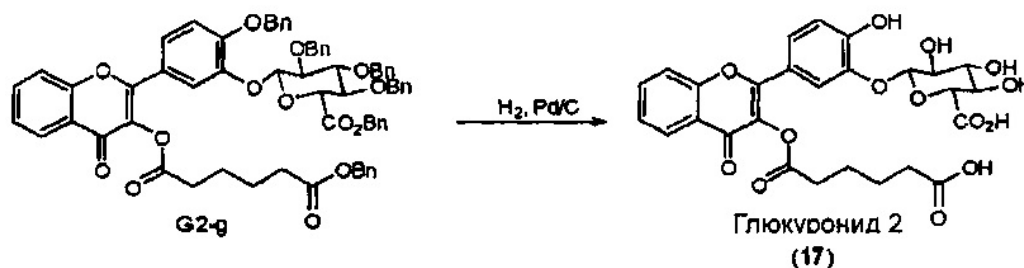


[153] К раствору промежуточного продукта G2-f (200 мг, 0,35 ммоль) в сухом DCM (5 мл) под N_2 добавили 4Å микрофилтра (40 мг) и соединение G-a2 (200 мг, 0,27 ммоль).

Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем охладили до -40°C и добавили по капле раствор TMSOTf (3 мг, 32,8 мкмоль) в DCM (0,2 мл). После этого смеси позволили нагреться до комнатной температуры и в течение ночи перемешивали. Реакция была приостановлена путем добавления ТЕА, и смесь отфильтрована. Фильтрат был концентрирован в вакууме, и остаток очищен хроматографией на колонках (EtOAc/Пет. эфир, 0-25%, об./об.), затем препаративной ТСХ (EtOAc/пет. эфир, 50%, об./об.) для получения продукта (60 мг, 20%) в виде бесцветного масла. Анализ ЯМР обнаружил смесь α - и β -аномеров. ТСХ: $R_f=0,60$

(силикагель, пет. эфир/EtOAc=2/1, об./об.); ^1H ЯМР: (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 8,08 (м, 1H), 7,90-7,65 (м, 4H), 7,54 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,36-7,07 (м, 29H), 6,03 (д, $J=3,2$ Гц, 0,4H), 5,55 (д, $J=7,6$ Гц, 0,6H), 5,33-4,97 (м, 7H), 4,87-4,66 (м, 4H), 4,60-4,42 (м, 2H), 4,09-3,68 (м, 3H), 2,68-2,56 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 1,61 (м, 4H).

[154] Синтез глюкуронида 2 (17) - Рис. 2

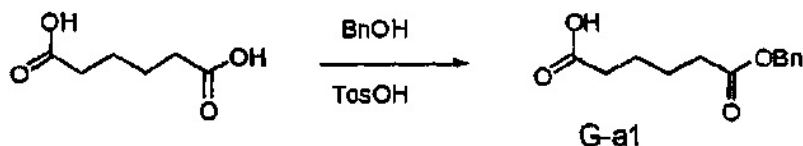


[155] Смесь промежуточного продукта G2-g (17 мг, 15,2 мкмоль) и 10% Pd/C (30 мг) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи.

Катализатор удалили путем фильтрации, и фильтрат был концентрирован в вакууме. Остаток был очищен препаративной ВЭЖХ для получения продукта (1,0 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_f=0,05$ (силикагель, MeOH/DCM=1/5, об./об.);

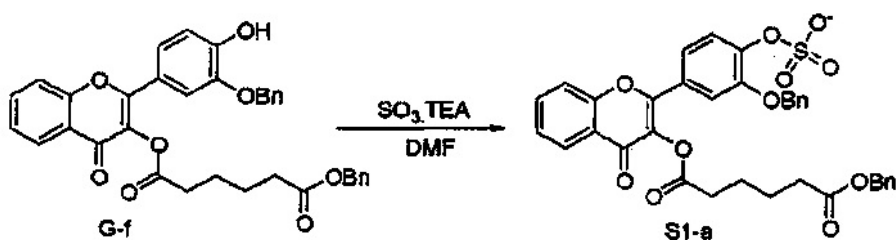
ЖХМС: m/z 575,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 597,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[156] Синтез боковой цепи G-a1 - Рис. 3



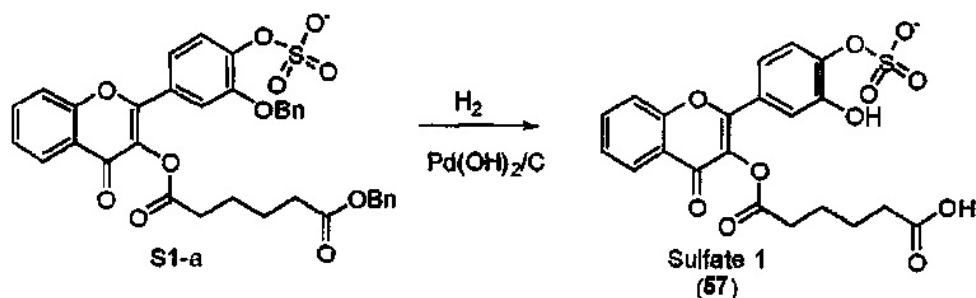
[157] Смесь адипиновой кислоты (10,0 г, 68,4 ммоль), BnOH (11,1 г, 100 ммоль) и p-TsOH (129 мг, 0,68 ммоль) в толуоле (60 мл) в течение ночи нагревали с обратным холодильником в сосуде, оборудованном насадкой Дина-Старка. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой и повысили основность до pH>10 при помощи 6 М водного раствора NaOH. Водную смесь промыли EtOAc (100 мл ×2), повысили кислотность до pH<4 разбавленным раствором HCl и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органические экстракты промыли соляным раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали в вакууме для получения продукта (5,4 г, 33%) в виде бесцветного масла. ТСХ: R_f=0,2 (силикагель, пет. эфир/EtOAc=4/1, об./об.); ЖХМС (отрицательный режим): m/z 235,1 [M-H]⁻; ¹H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 7,31 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,20 (м, 2H), 1,52 (м, 4H).

[158] Синтез боковой цепи S1-a



[159] Смесь промежуточного продукта G-f (115 мг, 0,20 ммоль) и SO₃TEA (181 мг, 1,00 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали при температуре 70°C в течение 2 часов, затем охладили до комнатной температуры и вылили в раствор TEA (1 мл) в воде (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл ×2), и объединенные органические экстракты промывали водой (×3), высушивали над Na₂SO₄, отфильтровали сконцентрировали в вакууме до конечного объема ~1 мл. Смесь использовали непосредственно на следующем этапе. ТСХ: R_f=0,2 (силикагель, DCM/MeOH=10/1, об./об.; ЖХМС (отрицательный режим): m/z 657,5 [M-H]⁻.

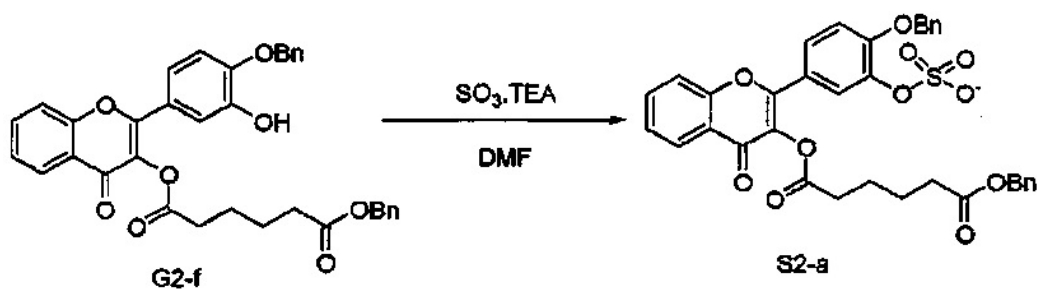
[160] Синтез боковой цепи сульфата 1 (57) - Рис. 4



[161] Раствор EtOAc промежуточного продукта S1-a (предположительно 0,2 ммоль) был разбавлен EtOH (3 мл), был добавлен катализатор Перлмана (30 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 2 часов.

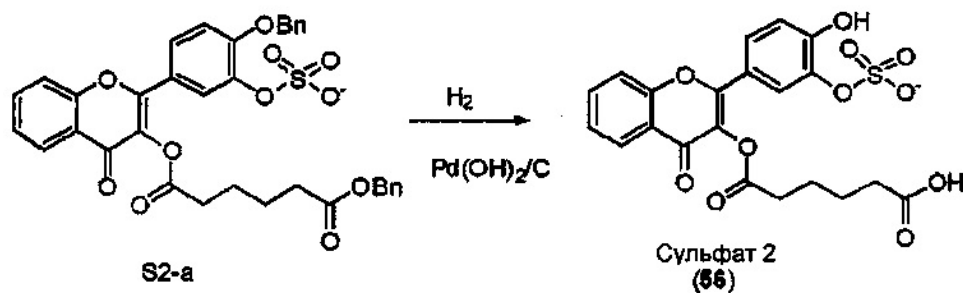
Катализатор удалили путем фильтрации, и растворитель был удален в вакууме. Остаток был удален в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (1 мл), лиофилизирован и повторно растворен в воде (1 мл). Водная смесь была помещена на колонку для твердофазной экстракции (C18, 8 г) и вымыта водой с мониторингом фракций ВЭЖХ. Был получен продукт (17 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества после лиофилизации, ЯМР обнаружил присутствие -0,6 экв. ТЕА (противоионы не показаны) ТСХ: $R_f=0,2$ (силикагель, DCM/MeOH=5/1, об./об.); ЖХМС (отрицательный режим): m/z 477,4 $[\text{M}-\text{H}]^-$; ^1H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8,18 (дд, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (м, 3H), 7,44 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 3,16 (кв, $J=7,2$ Гц, 4H), 2,72 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,29 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,77 (м, 4H), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 6H).

[162] Синтез боковой цепи S2-a



[163] Смесь промежуточного продукта G2-f (115 мг, 0,20 ммоль) и SO_3 TEA (181 мг, 1,00 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагревали при температуре 70°C в течение 3 часов, охладили до комнатной температуры и вылили в раствор ТЕА (1 мл) в воде (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл $\times 2$), и объединенные органические экстракты промыли водой (50 мл $\times 4$), соляным раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали в вакууме до конечного объема ~ 2 мл. Смесь использовали непосредственно на следующем этапе. ТСХ: $R_f=0,2$ (силикагель, DCM/MeOH=10/1, об./об.); ЖХМС (отрицательный режим): m/z 657,5 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[164] Синтез боковой цепи сульфата 2 (56) - Рис. 5



[165] Раствор EtOAc промежуточного продукта S2-a (предположительно 0,2 ммоль) был разбавлен EtOH (20 мл), был добавлен катализатор Перлмана (50 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение 3 часов. Катализатор удалили путем фильтрации, и растворитель был удален в вакууме. Остаток был удален в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (1 мл), лиофилизирован и повторно растворен в воде (1 мл). Водная смесь была помещена на колонку для твердофазной экстракции (C18, 8 г) и вымыта водой, а затем 50% вода/MeCN с мониторингом фракций методом ВЭЖХ. После лиофилизации (противоионы не показаны) был получен продукт (50 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. ТСХ: $R_f=0,2$ (силикагель, DCM/MeOH=

5/1, об./об.); ЖХМС (отрицательный режим): m/z 477,5 $[M-H]^-$; 1H ЯМР: (400 МГц, MeOD) δ 8,20-8,09 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,77-7,65 (м, 2H), 7,49 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 2,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,25 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,78 (м, 4H).

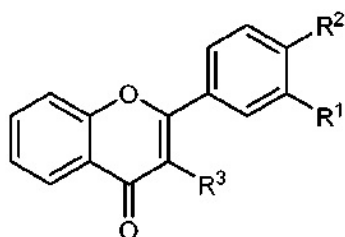
[166] На протяжении настоящего описания слово "включать" или варианты, такие как "включает" или "включающий", следует понимать как обозначающие включение указанного элемента, целого числа или стадии или группы элементов, целых чисел или стадий, но не исключение какого-либо другого элемента, целого числа или стадии или группы элементов, целых чисел или стадий.

[167] Любое обсуждение документов, протоколов, материалов, устройств, статей или т.п., включенных в настоящий текст, не следует рассматривать в качестве признания, что какой-либо или все указанные предметы обсуждения образуют часть основы предшествующего уровня техники или что они являлись общеизвестными знаниями в области, родственной настоящему изобретению, как если бы это существовало до даты приоритета каждого пункта прилагаемой формулы изобретения настоящей заявки.

[168] На протяжении настоящего описания слово "включать" или варианты, такие как "включает" или "включающий", следует понимать как обозначающие включение указанного элемента, целого числа или стадии или группы элементов, целых чисел или стадий, но не исключение какого-либо другого элемента, целого числа или стадии или группы элементов, целых чисел или стадий.

(57) Формула изобретения

1.Соединение общей формулы (I)



(I)

где

	R ¹	R ²	R ³
(1)	—O—C(=O)—CH_3	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)—OH}$
(4)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3\text{)}_3$	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3\text{)}_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)—OH}$
(5)	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3\text{)}_3$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)—OH}$
(6)	$\text{—O—C(=O)—C(CH}_3\text{)}_3$	—O—C(=O)—CH_3	$\text{—O—C(=O)(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)—OH}$
(7)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2\text{)}_4\text{C(=O)—OH}$	—O—C(=O)—CH_3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

(8)			
(9)			
(10)			
(11)			
(12)			
(17)			
(18)			
(19)			
(20)			
(22)			
(25)			
(28)			
(52)			

(53)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	—OH
(54)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	—OH	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(55)	—OH	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(56)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	—OH	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(57)	—OH	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(58)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(59)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(60)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(61)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$
(62)	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$
(63)	$\text{—O—S(=O)}_2\text{—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$	$\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$

2. Соединение по п.1, где R¹ и R² одновременно представляют собой —O—C(=O)—CH_3 ,

и R³ представляет собой $\text{—O—C(=O)(CH}_2)_4\text{C(=O)—OH}$.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

1

1/3

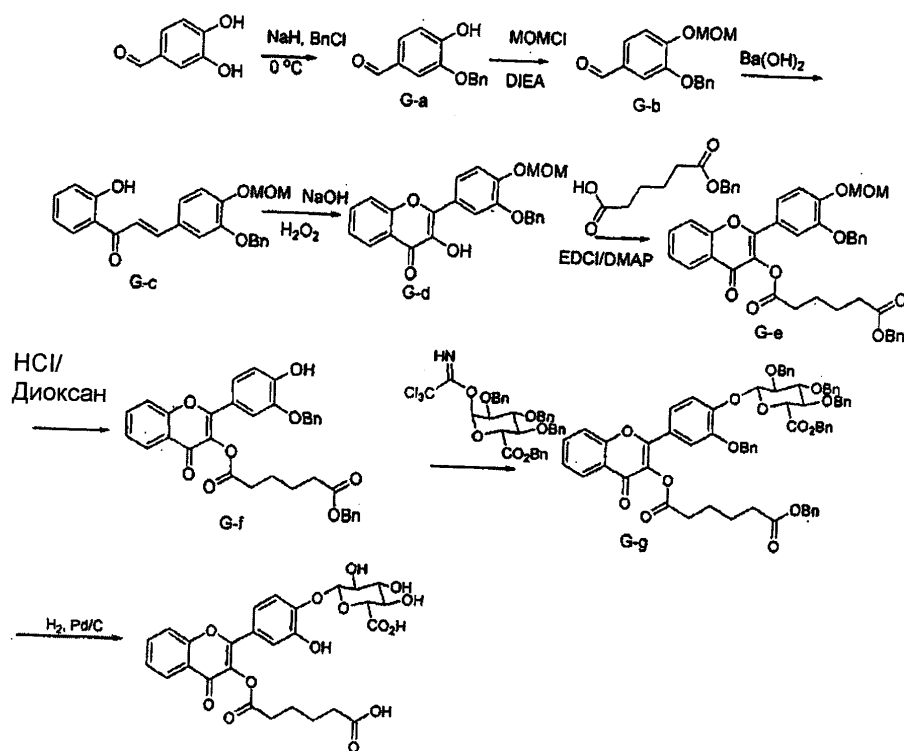


Рис. 1: Синтез глюкуронида 1 (18)

2

2/3

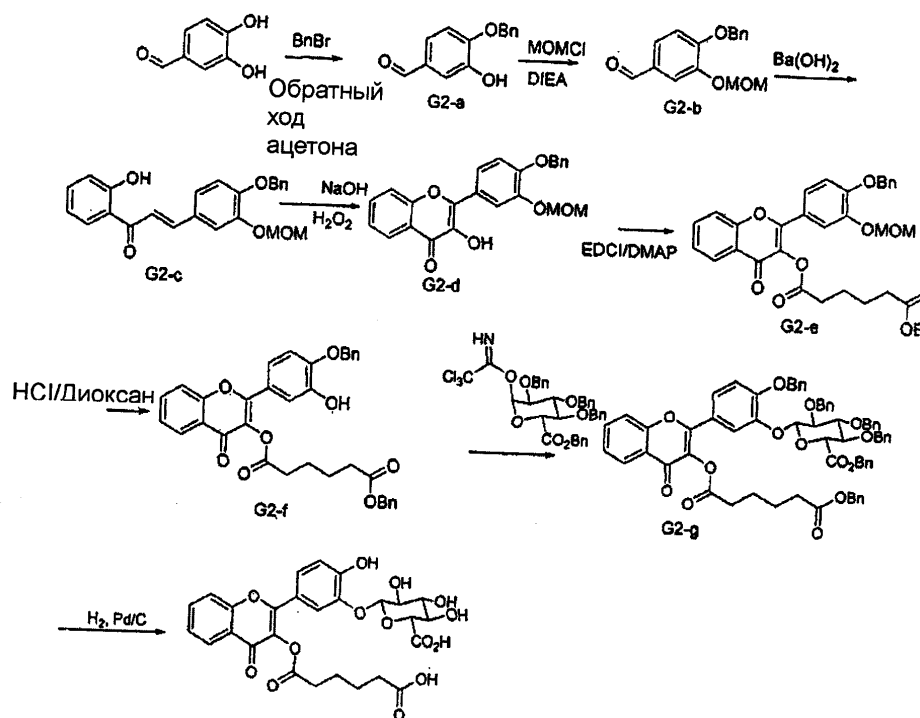


Рис. 2: Синтез глюкуронида 2 (17)

3/3

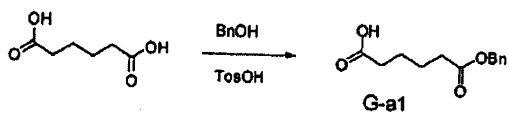


Рис. 3: Синтез боковой цепи

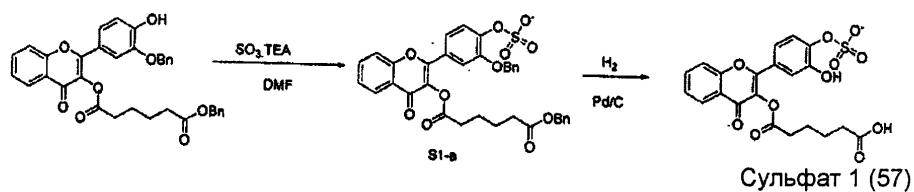


Рис. 4: Синтез сульфата 1 (57)

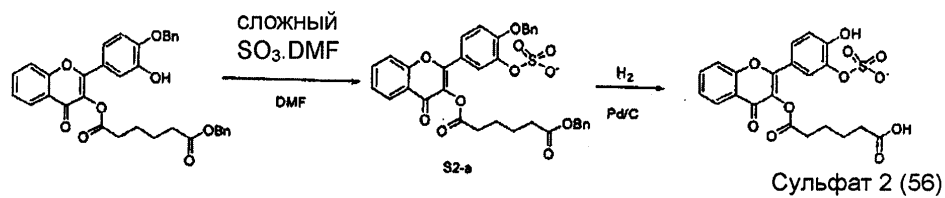


Рис. 5: Синтез сульфата 2 (56)