

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **018657**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.09.30

(21) Номер заявки
200971106

(22) Дата подачи заявки
2007.05.29

(51) Int. Cl. *C07D 513/14* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07D 497/14 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 493/14 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 243/38 (2006.01)
C07D 321/10 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ С СЕМИЧЛЕННЫМ КОЛЬЦОМ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(43) 2010.04.30

(86) PCT/CN2007/070059

(87) WO 2008/144982 2008.12.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШАНГХАЙ ИНСТИТУТ ОФ
МАТИРИА МЕДИКА, ЧАЙНИЗ
АКЭДЕМИ ОФ САЙНСИЗ (CN)**

(72) Изобретатель:
**Шэнь Цзяньхуа, Лэн Ин, Цзян
Хуалян, Чэнь Цзюньхуа (CN)**

(74) Представитель:
Агуреев А.П. (RU)

(56) WO-A-03080564

CA: 2003, 139:301267 see abstract & Correche, Estela et al., Cytotoxic screening activity of secondary lichen metabolites. Acta Pharmaceutica Bonaerense, 2002, 21(4), 273-278

US-A-5350763

WO-A-2007056388

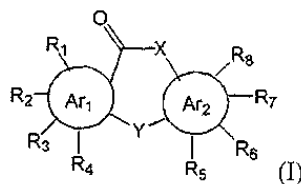
WO-A-9722338

CN-A-1780821

WO-A-9845255

JP-A-57002278

(57) Изобретение раскрывает новое применение класса соединений с семичленным кольцом для получения композиций для предупреждения и лечения диабета и метаболических синдромов; новый класс соединений с семичленным кольцом; способ получения соединений и содержащие их композиции. Соединения изобретения могут быть применены для эффективного предотвращения или лечения таких заболеваний, как диабет и метаболический синдром.

**B1****018657****018657****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение имеет отношение к области фармацевтики. В особенности, настоящее изобретение имеет отношение к классу новых соединений с семичленным кольцом, их фармацевтическому применению для предупреждения и лечения диабета и метаболического синдрома и к композициям, содержащим указанные соединения.

Уровень техники

Сахарный диабет (DM) представляет собой метаболическое заболевание, вызываемое многими факторами с различной этиологией, которое характеризуется хронической гипогликемией, сопровождаемой нарушениями метаболизма глюкозы, липидов и белков, вызываемыми дефицитом секреции и/или действия инсулина. Он представляет собой клинический синдром (хроническое, системное или метаболическое заболевание), который возникает в результате взаимодействия наследственных факторов и факторов окружающей среды. Основное количество сахарных диабетов представляют собой диабет, которые вызываются абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме человека и характеризуются, главным образом, гипергликемией. Диабет представляет собой пожизненное заболевание.

Сахарный диабет можно подразделить на два подкласса: I типа и II типа. Диабет II типа более опасен и включает свыше 90% лиц, страдающих от диабета. Поскольку диабет I типа представляет собой заболевание, которое часто вызывается ожирением и отсутствием физической нагрузки, случаи появления диабета II типа быстро увеличиваются в развивающихся странах. Ожидается, что число пациентов с диабетом превысит 200 млн в мире в 2010 и 300 млн в 2025.

В общем, диабет I типа характеризуется гипогликемией, которая вызывает метаболические нарушения *in vivo*, и затем развивается в осложнения, обозначаемые как метаболические синдромы, такие как заболевание нервной системы, заболевания почек, ретинопатия, гипертриглицеридемия, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Диабет рассматривают как пятое смертельное заболевание в мире, поскольку он часто вызывает осложнения в системе кровообращения и нервной системе. 5 мая 2004 года ВОЗ сообщила, что в настоящее время примерно 3,2 млн смертей в год в мире - это смерти, к которым привели диабет-индуцированные осложнения. Во многих странах диабет стал одной из основных причин ранней смерти.

Диабет представляет собой клинический синдром, вызываемый взаимодействием наследственных факторов и факторов окружающей среды, таких как рацион с высоким содержанием жира, отсутствие физической нагрузки, ожирение, старение и им подобные. Он вызывается двумя патогенными факторами: резистентностью к инсулину и недостатком островковых β -клеток. Было найдено множество молекул, нацеленных на лечение связанных с диабетом проблем, и для клинического лечения были разработаны некоторые лекарственные препараты. Например, (1) сульфонилмочевины, которые деполяризуют β -клетки панкреатических островков путем ингибирования АТР-зависимого калиевого канала, что приводит к открытию кальциевых каналов, увеличению поглощения Ca^{2+} β -клетками и индукции секреции инсулина; (2) бигуаниды, которые могут способствовать поглощению глюкозы мышечными тканями, усиливают анаэробный гликолиз, ингибируют глюконеогенез и снижают выработку сахара печенью; (3) ингибиторы α -глюкозидазы, которые лечат диабет путем ингибирования активности α -глюкозидазы в пищеварительном тракте и замедляют переваривание и поглощение углеводов; (4) тиазолидиндионы (TZD), которые способны активировать ядерный рецептор PPAR γ , регулировать дифференциацию апоптозных клеток, увеличивать чувствительность к инсулину и тому подобное. Однако все эти лекарственные препараты нацелены на разные мишени и имеют некоторые ограничения.

В настоящее время пероральные гипогликемические лекарственные препараты для лечения диабета II типа обычно представляют собой комбинированное введение сульфонилмочевины и бигуанидов. Однако прием сульфонилмочевины может быть связан с первичными или вторичными расстройствами в ходе курса лечения и иногда приводит к гипогликемии и ожирению. Бигуаниды имеют тенденцию индуцировать гиперпродукцию молочной кислоты, тошноту и диарею. Противодиабетические лекарственные препараты TZD регулируют метаболизм глюкозы в крови путем активирования PPAR γ и, следовательно, имеют некоторые преимущества при лечении диабета. Однако при применении в клинической практике постепенно выявляют многочисленные нежелательные побочные эффекты лекарственных препаратов TZD, такие как увеличение сердца, гемоделиция и токсическое действие на печень. Сообщалось о множестве неправильных лечений, при которых могло происходить повреждение печени или даже наступала смерть, связанная с применением лекарственных препаратов TZD. Следовательно, существует необходимость найти один безопасный и более эффективный противодиабетический лекарственный препарат.

Метаболический синдром представляет собой заболевание, которое вызывается патологическим обменом веществ. Патолофизиологическая основа метаболического синдрома представляет собой нарушения метаболизма углеводов, липидов и белков. С точки зрения клинической ситуации у пациентов наблюдают в основном повышенное кровяное давление, гипогликемию или резистентность к инсулину (хотя содержание глюкозы в крови невысокое), гиперинсулинемию, гиперлипемию, микроальбуминурию, ожирение, в особенности центральный тип ожирения. Пациенты могут также страдать от жирной печени, камня желчного пузыря, гиперурикемии, артралгии, остеопороза, артросклероза и им подоб-

ных заболеваний по причине перечисленных выше трех типов патологического обмена веществ. Хотя метаболический синдром напрямую не представляет опасности для жизни, он может привести к другим серьезным опасным для жизни заболеваниям, таким как кровоизлияние в мозг и ишемическая болезнь сердца. Следовательно, он представляет собой заболевание, которым нельзя пренебрегать. Уровни глюкозы, триглицерида, общего холестерина (ТС), ненасыщенных свободных жирных кислот (NFFA) и мочевой кислоты в крови представляют собой основные показатели для диагностики метаболического синдрома. Если вышеперечисленные показатели превышают нормальный уровень, то можно диагностировать метаболический синдром.

Метаболический синдром тесно коррелирует с диабетом II типа и может рассматриваться как одна из важных форм предшественников диабета. Метаболический синдром, главным образом, включает резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение, гиперхолестеринемию, нарушение метаболизма липидов, ангиосклероз, заболевание коронарной артерии, повышенное кровяное давление, гиперурикемию и артролитиаз, клинические ситуации, которые представляют собой, главным образом, абдоминальное отложение жира, склератеромальную дислипидемию, повышенное кровяное давление, резистентность к инсулину (которая сопровождается или не сопровождается аномальной толерантностью к глюкозе), закупорку кровеносных сосудов и воспаление. Развитие метаболического синдрома тесно связано с появлением сердечно-сосудистых заболеваний и диабетом II типа, что серьезно угрожает здоровью людей. Терапевтическая схема метаболического синдрома в большинстве случаев представляет собой такую схему, которая включает подходящие лекарственные препараты, которые выбирают в соответствии с клиническими симптомами, например ингибиторы липазы и ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) могут быть применены для снижения массы тела; фибраты и никотинамиды могут быть применены для снижения уровня липидов; бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы α -глюкозидазы могут быть применены для улучшения резистентности к инсулину или аномальной толерантности к глюкозе; ингибиторы ACE и блокатор $\alpha 1$ -рецептора могут быть применены для лечения повышенного кровяного давления. Однако поскольку метаболический синдром обычно связан с несколькими клиническими ситуациями, лекарственный препарат, обладающий гипогликемическими, гиполипидемическими эффектами, а также улучшающий резистентность к инсулину, может обладать значительными терапевтическими эффектами в отношении метаболического синдрома.

Таким образом, срочно необходимо разработать новый лекарственный препарат, который обладает хорошими эффектами для предотвращения и лечения диабета или метаболического синдрома и, следовательно, улучшает качество жизни многих пациентов.

Сущность изобретения

Одна из целей настоящего изобретения заключается в обеспечении применения соединений с семичленным кольцом для предупреждения и лечения диабета и метаболического синдрома.

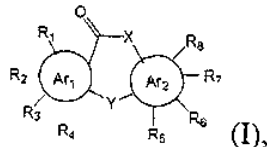
Еще одна цель настоящего изобретения заключается в обеспечении нового класса соединений с семичленным кольцом.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в обеспечении фармацевтической композиции, продукта, укрепляющего здоровье, или пищевой композиции, которые содержат соединения с семичленным кольцом.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в обеспечении способа получения соединений с семичленным кольцом.

Еще одна цель настоящего изобретения заключается в обеспечении способа предупреждения и лечения диабета и метаболического синдрома.

В первом аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает применение соединения формулы (I)



или его изомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей и их смесей для получения лекарственного препарата для предупреждения и лечения диабета и метаболического синдрома,

в котором Ar_1 и Ar_2 выбирают из бензола или гетероцикла;

X представляет собой O и

Y выбирают из O, N, S или SO_2 ;

R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 и R_8 независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$;

R_3 независимо выбирают из незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выби-

рают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$;

R_7 независимо выбирают из незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$; где

R' и R'' независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бензила, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; или R' и R'' , взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо. R' и R'' могут быть одинаковыми или различными.

В другом предпочтительном примере R_3 представляет собой $-OR'$; более предпочтительно R_3 представляет собой $-OH$.

В другом предпочтительном примере R_1 , R_2 и R_8 независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, и галогена; R_4 , R_5 и R_6 независимо выбирают из водорода, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$.

В другом предпочтительном примере заместители представляют собой 1-3 группы, которые выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; в которой R_a и R_b независимо могут быть выбраны из водорода, C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила или C_2 - C_{10} -алкинила.

В другом предпочтительном примере R_2 представляет собой H ; R_3 представляет собой $-OH$; R_4 представляет собой $-CHO$; R_5 выбирают из H , метила или карбоксила; R_6 выбирают из H или карбоксила; R_7 представляет собой $-OH$ или $-OCH_3$; R_1 и R_8 выбирают из H , метила или $-CH_2OC_2H_5$, алкоксигруппы.

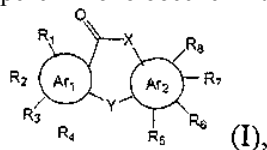
В другом предпочтительном примере млекопитающее представляет собой человека.

В другом предпочтительном примере изомеры включают, но не ограничиваются, геометрические изомеры, энантимеры и диастереоизомеры.

В другом предпочтительном примере Ar_1 и/или Ar_2 представляет собой бензол.

В другом предпочтительном примере метаболический синдром включает, но не ограничивается, резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, аномальную толерантность к глюкозе, ожирение, ожирение печени, гиперурикемию, артролитиаз, гиперлипемию, гиперхолестеринемию, артросклероз или повышенное кровяное давление.

Во втором аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает соединение формулы (I)



или его изомеры, рацематы или фармацевтически приемлемые соли,

в котором Ar_1 и Ar_2 выбирают из бензола;

X представляет собой O и

Y выбирают из O ;

R_3 представляет собой $-OR'$;

R_1 и R_8 независимо выбирают из H или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила;

R_5 независимо выбирают из H , незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$;

R_2 независимо выбирают из водорода или галогена;

R_4 , R_6 независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b незави-

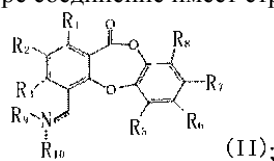
симо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$;

R_7 независимо выбирают из незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$; где

R' и R'' независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бензила, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, или R' и R'' , взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо.

В другом предпочтительном примере заместители представляют собой 1-3 группы, которые выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; в которой R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил, C_2 - C_{10} -алкинил.

В другом предпочтительном примере соединение имеет структуру формулы (II)



в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 такие же, как были определены выше;

R_9 и R_{10} независимо представляют собой водород, незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный бензил, незамещенный или замещенный C_1 - C_{10} -алкил, незамещенный или замещенный C_2 - C_{10} -алкенил, незамещенный или замещенный C_2 - C_{10} -алкинил, незамещенную или замещенную аминогруппу, $-COR_c$, $-CONR_cR_d$; или R_9 и R_{10} , взятые вместе, с прилегающим атомом азота образуют 4-7-членное кольцо;

в которой R_c и R_d независимо представляют собой водорода, незамещенный или замещенный C_1 - C_{10} -алкил, незамещенный или замещенный C_2 - C_{10} -алкенил, незамещенный или замещенный C_2 - C_{10} -алкинил или R_c и R_d , взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо.

В другом предпочтительном примере, если  представляет собой , то R_{10} отсутствует; если  представляет собой , то присутствуют оба как R_9 , так и R_{10} .

В другом предпочтительном примере соединение выбирают из следующих соединений:

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиловый эфир (A2);

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (A4);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-фениламинометил-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (B9);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-пиррол-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (C1);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)аминометил]-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (C3);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (C7);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (D1);

4-(трет-бутиламинметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (D3);

4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (D4);

4-[(4-ацетиламинофенил)аминометил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (D8);

3-гидрокси-4-гидроксиметил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (E9);

4-[(4-фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (AA7);

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиламид (AB2);

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиламид (AB4);

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты диэтиламид (AB5);

4-(бензилиминометил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бензиламид (AB6);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)иминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-[карбоксо-(4-сульфамойл)фениламид] (AB9);

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бутиловый эфир (A6);

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пентилловый эфир (A8);

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)аминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (AA5);

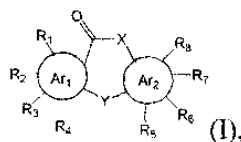
3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (AA6);

4-[(4-фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (AA7).

Более предпочтительно соединение выбирают из группы, состоящей из A0, A2, C1, C3, C7, D1, D8, AB5, G0, BT5, BU0 и F7. Наиболее предпочтительно соединение выбирают из группы, состоящей из A2, C1, C3, C7, D1, D8, AB5, G0 и BT5.

В третьем аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает композицию, включающую:

(а) эффективное количество соединения формулы (I), его изомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей



в которой Ar₁, Ar₂, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ такие же, как были определены выше;

(b) броматологически или фармацевтически приемлемую основу или эксципиент.

В предпочтительном примере композиция дополнительно включает

(с) один или несколько лекарственных препаратов, которые выбирают из группы, состоящей из противодиабетических лекарственных препаратов, гиполлипдемических лекарственных препаратов, лекарственных препаратов для снижения массы тела, гипотензивных лекарственных препаратов и лекарственных препаратов, препятствующих образованию тромбов.

В другом предпочтительном примере 1 г композиции содержит 10-200 мг компонента (а).

В другом предпочтительном примере 1 г композиции содержит 1-500 мг компонента (с).

В другом предпочтительном примере противодиабетические лекарственные препараты выбирают из

бигуанидов, сульфонилмочевин, глинидов, ингибиторов α-глюкозидазы, эугликемических средств (таких как лекарственные препараты группы тиазолидинедина), ингибиторов αP2, ингибиторов DPPIV, ингибиторов SGLT2, инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или его аналога; или

гиполлипдемические лекарственные препараты выбирают из ингибиторов MTP, ингибиторов HMG-CoA редуктазы, ингибиторов сквален-синтазы, фибратов, ингибиторов ацил-CoA-холестерол-ацилтрансферазы (ACAT), ингибиторов липооксигеназы, ингибиторов поглощения холестерина, ингибиторов транспорта холевой кислоты/холата натрия, активаторов рецептора липопротеинов низкой плотности, веществ, усиливающих секрецию холевой кислоты, никотиновой кислоты или их производных; или

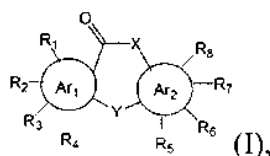
лекарственные средства, способствующие снижению массы тела, выбирают из β3-адренергических агонистов, ингибиторов липазы, ингибиторов обратного захвата серотонина, αP2-ингибиторов, агонистов тироидного рецептора, антагониста каннабиноидного рецептора CB-1 или их производных; или

гипотензивные лекарственные препараты выбирают из ингибиторов ACE, антагониста ангиотензинового II-рецептора, средств, блокирующих кальциевый канал, блокаторов бета-адренергических рецепторов или диуретиков; или

лекарственные препараты-антикоагулянты выбирают из ингибиторов агрегации тромбоцитов.

В другом предпочтительном примере лекарственные формы композиции выбирают из таблеток, капсул, порошков, гранул, сиропов, растворов, суспензий или аэрозолей.

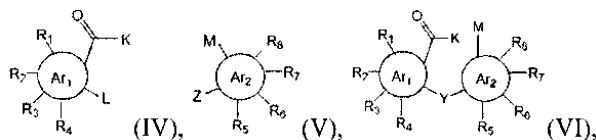
В четвертом аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает способ получения соединения формулы (I)



в которой Ar₁, Ar₂, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ такие же, как были определены выше;

Способ включает следующие стадии:

(а) конденсацию соединения формулы (IV) с соединением формулы (V) с образованием соединения формулы (VI)



в которой К выбирают из C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы или незамещенной или замещенной бензилоксигруппы;

L выбирают из галогенов, C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы или незамещенной или замещенной бензилоксигруппы, тиоловой группы;

M выбирают из C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы или незамещенной или замещенной бензилоксигруппы, тиоловой группы; Z выбирают из галогенов, C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы или незамещенной или замещенной бензилоксигруппы, тиоловой группы;

(b) удаление защитных групп и/или дегидратацию соединений формулы (VI) с образованием желаемых соединений посредством внутримолекулярной циклизации.

В другом предпочтительном примере защитные группы включают, но не ограничиваются, метил, изопропил, бензил, тетрагидропиранил, ацетил, метоксиметил, t-бутоксиметил, триметилсилил.

В пятом аспекте настоящего изобретения оно обеспечивает способ предупреждения или лечения диабета и метаболических синдромов у млекопитающих, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или его изомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей.

В другом предпочтительном примере эффективное количество находится в диапазоне 10-1000 мг/день/персону.

В другом предпочтительном примере метаболические синдромы включают, но не ограничиваются, резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, аномальную толерантность к глюкозе, ожирение, ожирение печени, гиперурикемию, артролитиаз, гиперлипемию, гиперхолестеринемию, артросклероз или повышенное кровяное давление. Другие аспекты настоящего изобретения станут понятны специалистам в этой области техники из раскрытия настоящей заявки.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1-5 показывают влияние некоторых соединений с семичленным кольцом на фосфорилирование белков АСС и АМРК в НерG2 клетке, **P<0,01; *P<0,05, против ДМСО.

Фиг. 6 показывает влияние некоторых соединений с семичленным кольцом на фосфорилирование белков АСС и АМРК в НерG2 клетке, *P<0,05, против ДМСО.

Осуществление изобретения

После интенсивных и обширных исследований и экспериментов авторы неожиданно обнаружили новый класс соединений с семичленным кольцом, которые обладали великолепными эффектами в отношении предупреждения и лечения диабета и метаболического синдрома. На основании этого исследования настоящее изобретение было завершено.

Так как применено в настоящем документе, термин "алкильная группа" включает неразветвленные или разветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие от 1 до 10 атомов углерода (предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода; более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода). Например, алкильные группы включают, но не ограничиваются, метильную, этильную, n-пропильную, изопропильную, n-бутильную, изобутильную, трет-бутильную группу. Термин "алкоксигруппа" означает алкильную группу, содержащую атом кислорода.

Так как применено в настоящем документе, термин "алкенильная группа" включает неразветвленные или разветвленные углеводородные группы, включающие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и от 2 до 10 атомов углерода (предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода; более предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода).

Так как применено в настоящем документе, термин "алкинильная группа" включает неразветвленные или разветвленные углеводородные группы, включающие по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и от 2 до 10 атомов углерода (предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода;

более предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода).

Так как применено в настоящем документе, термин "гетероцикл" означает стабильный 4-7-членный одноядерный или стабильный многоядерный гетероцикл (предпочтительно он представляет собой одноядерный гетероцикл), в котором гетероцикл может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и включает атомы углерода и 1-4 гетероатома, которые выбирают из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атом азота и серы может быть окисленным. Гетероцикл может также включать любой многоядерный гетероцикл, имеющий любой гетероцикл, конденсированный с арильным кольцом.

Так как применено в настоящем документе, термин "галоген" или "галогенный" означает F, Cl, Br или I.

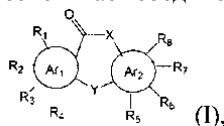
Так как применено в этом документе, алкильные, алкенильные, алкинильные, фенильные, гетероциклические, алкоксигруппы могут иметь или могут не иметь заместители. Например, они могут быть замещены от 1 до 6 (предпочтительно от 1 до 3) заместителями, которые выбирают из, но не ограничиваются, C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; в которых R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил, C₂-C₁₀-алкинил. Специалисту в этой области техники понятно, что алкил, алкенил, алкинил, алкоксигруппы, фенил могут быть дополнительно замещены.

Так как применено в настоящем документе, термин "изомеры" включает, но не ограничивается, геометрические изомеры, энантиомеры, диастереомеры (такие как цис- и транс-изомеры, конформационные изомеры).

Так как применено в этом документе, символ «» означает, что химическая связь в этом положении может быть одиночной связью или двойной связью; символ «» означает, что химическая связь или группа в этом положении или присутствует, или отсутствует.

Соединения

Во-первых, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I)



в которой Ag₁ и Ag₂ могут быть выбраны из фенила;

X представляет собой O и

Y может быть выбран из O;

R₃ представляет собой -OR';

R₁ и R₈ независимо выбирают из H или незамещенного C₁-C₁₀-алкила;

R₅ независимо выбирают из H, незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил; галогена, -COOR', -NR'R'', -OR', -COR', -CONR'R'', =O, -SR', -SO₃R', -SO₂NR'R'', -SOR', -SO₂R', -NO₂ или -CN;

R₂ независимо выбирают из водорода или галогена;

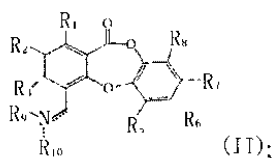
R₄, R₆ независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил; галогена, -COOR', -NR'R'', -OR', -COR', -CONR'R'', =O, -SR', -SO₃R', -SO₂NR'R'', -SOR', -SO₂R', -NO₂ или -CN;

R₇ независимо выбирают из незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил; галогена, -COOR', -NR'R'', -OR', -COR', =O, -SR', -SO₃R', -SO₂NR'R'', -SOR', -SO₂R', -NO₂ или -CN; где

R' и R'' независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бензила, незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, или R' и R'', взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо.

В качестве предпочтительного воплощения соединения формулы (I) R₃ представляет собой -OH.

В качестве предпочтительного воплощения соединения формулы (I), если как X, так и Y представляют собой атомы кислорода, то соединение имеет структуру формулы (II)



в которой R_9 и R_{10} такие же, как были определены выше; в которой, если  представляет собой , то R_{10} отсутствует; если  представляет собой , то оба и R_9 , и R_{10} присутствуют.

В качестве наиболее предпочтительного воплощения настоящего изобретения R_2 представляет собой H; R_3 представляет собой -OH; R_4 представляет собой -CHO; R_5 представляет собой H, метил или карбоксил; R_6 представляет собой H или карбоксил; R_7 представляет собой -OH или -OCH₃; R_1 и R_8 выбирают из H, метила.

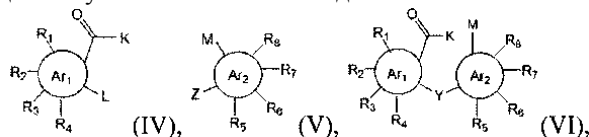
Настоящее изобретение также имеет отношение к изомерам, рацематам и фармацевтически приемлемым солям, сольватам и пролекарствам вышеуказанного соединения. Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль, которая образуется в реакции между соединением с семичленным кольцом и неорганической кислотой, органической кислотой, щелочным металлом или щелочно-земельным металлом. Соли включают, но не ограничиваются: (1) соль, получаемую в реакции с неорганическими кислотами, включая соляную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту; (2) соль, получаемую в реакции с органическими кислотами, включая уксусную кислоту, щавелевую кислоту, бутандионовую кислоту, винно-каменную кислоту, метансульфоновую кислоту, малеиновую кислоту или аргинин. Другие соли включают соль, получаемую в реакции со щелочным металлом или щелочно-земельным металлом (таким как натрий, калий, кальций или магний), существующую в форме эфиров, карбаматов или других общепринятых "пролекарственных" форм. Поскольку соединения содержат один или несколько асимметрических центров, они могут присутствовать в форме рацемической смеси, единственного энантиомера, единственного диастереомера, цис- или транс-изомера.

Термин "пролекарство" соединения означает соединение, которое может быть превращено в соединение формулы (I), или соль или раствор, включающий соединение формулы (I), в процессе метаболизма или в химических реакциях *in vivo*, если его правильно вводят.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения с семичленным кольцом представляет собой аргининовую соль соединений с семичленным кольцом, которая может быть синтезирована из аргинина и соединений с семичленным кольцом.

Следует понимать, что после раскрытия структуры соединения в соответствии с настоящим изобретением соединения настоящего изобретения могут быть получены с помощью множества способов, хорошо известных в этой области техники, с применением общепринятых источников материалов, например с помощью способов химического синтеза или экстракции из растений, все они включены в настоящее изобретение.

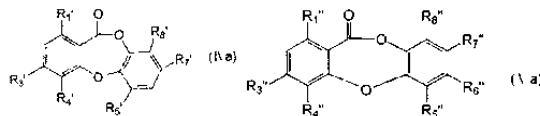
В качестве предпочтительного воплощения настоящего изобретения оно обеспечивает способ получения соединений с семичленным кольцом. Способ включает конденсацию, дегидратацию, внутримолекулярную циклизацию и тому подобное. Соединение может быть получено следующим образом: соединение формулы (IV) и соединение формулы (V) вступают в реакцию конденсации с образованием соединения формулы (VI), затем у соединения формулы (VI) удаляют защитные группы (например, защитная группа может быть выбрана из группы, состоящей из метила, изопропила, бензила, тетрагидрофурила, ацетила, метоксиметила, трет-бутоксиметила и триметилсилила), дегидратируют и подвергают внутримолекулярной циклизации для получения желаемого соединения.



в которой Ar_1 , Ar_2 , X, Y, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 и Y такие же, как были определены выше; K может быть выбрана из C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы, незамещенной или замещенной бензилоксигруппы; L может быть выбрана из галогенов, C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы или незамещенной или замещенной бензилоксигруппы, тиоловой группы; M может быть выбрана из C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы, незамещенной или замещенной бензилоксигруппы, тиоловой группы; Z может быть выбрана из галогенов, C₃₋₆-алкоксигруппы, аминогруппы, незамещенной или замещенной арилоксигруппы, незамещенной или замещенной бензилоксигруппы, тиоловой группы.

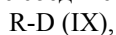
В качестве предпочтительного воплощения настоящего изобретения соединение имеет структуру формулы (IVa). Предпочтительно R_1' и R_8' представляют собой метил, R_3' представляет собой гидроксил, R_4' представляет собой альдегидную группу, R_5' представляет собой карбоксил, R_7' представляет собой

метоксигруппу. Химическое название - 4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (псоромовая кислота, F7); в которой R₁', R₃', R₄', R₅', R₇' и R₈' могут быть превращены в другие функциональные группы с помощью способов, хорошо известных в этой области техники.



Альтернативно, соединение имеет структуру формулы (Va), в которой R₁'' и R₅'' представляют собой метил, R₃'' и R₇'' представляют собой гидроксил, R₄'' представляет собой альдегидную группу, R₆'' представляет собой карбоксил, R₈'' представляет собой этоксиметил. Химическое название - 9-этоксиметил-4-формил-3,8-диметокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (G0); в которой R₁'', R₃'', R₄'', R₅'', R₇'' и R₈'' могут быть превращены в другие функциональные группы с помощью способов, хорошо известных в этой области техники.

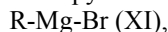
Соединение формулы (IVa) или (Va) может быть применено в качестве исходного материала и превращено в другие функциональные группы в таких реакциях, как алкилирование, ацилирование, замещение, присоединение, удаление, перегруппировка, окисление, восстановление и свободнорадикальные реакции. Соединение может также реагировать с соединением формул (IX), (X) или (XI)



в которой R представляет собой ту же группу, как определено для вышеуказанной группы R₁-R₈, за исключением H, D представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br, I, -SO₂-CH₃ или -SO₂-(C₆H₅)-n-CH₃;



в которой R' и R'' представляют собой тот же заместитель, как определено выше, за исключением H, R' и R'' могут быть одинаковыми или различными группами;



в которой R имеет то же значение, как определено для вышеуказанной группы R₁-R₈, за исключением H.

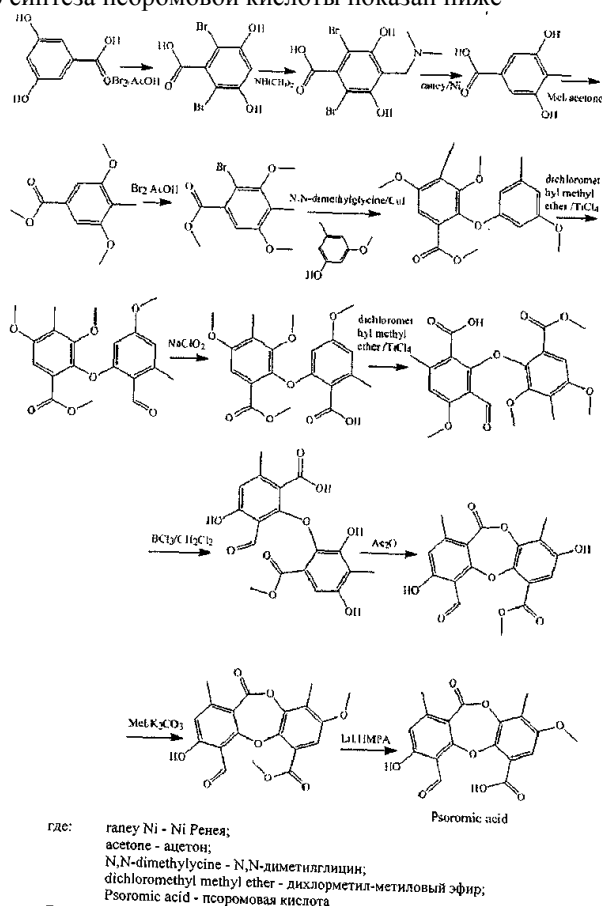
Любое из синтезированных соединений может быть дополнительно очищено с помощью колоночной хроматографии, ВЭЖХ или перекристаллизации.

Методики синтеза с применением химической трансформации и защиты функциональной группы (защита и удаление защитных групп) полезны для синтеза и применения соединений и хорошо известны в этой области техники, например, такие методики, как опубликованные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994) и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Некоторые из соединений с семичленным кольцом также могут быть экстрагированы, выделены и очищены из растений. Растения включают, но не ограничиваются, Parmeliaceae, Cladoniaceae, Lecanogaceae, Funariaceae, Stereocaulaceae, Usneaceae и им подобные. Предпочтительно соединения с семичленным кольцом выделяют из *Thamnoia vermicularis* (Ach.) Asahina или *Lethariella cladonioides*.

В качестве предпочтительного воплощения настоящего изобретения соединение настоящего изобретения представляет собой псоромовую кислоту, F7, белые игольчатые кристаллы, без запаха, слегка горькие, с температурой плавления, равной 265-266°C. Они плохо растворимы в воде, кислые с pH, равным 3-4, и растворимы в органических растворителях, таких как ДМСО, этанол, ацетон и этилацетат. Соединение стабильно при комнатной температуре и поглощает влагу на воздухе.

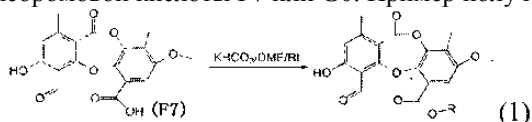
Специальный способ синтеза псоромовой кислоты показан ниже



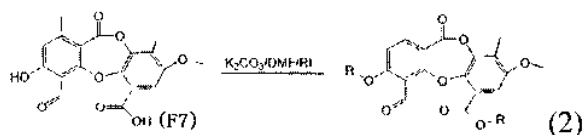
В дополнение к химическому синтезу псоромовая кислота может быть выделена из лишайников, таких как Parmeliaceae, Lethanella Cladonioides (NYL.) krog., Cladoniaceae Cladonia mitis, Lecanoraceae, Lecanora melanophthalma, Lecanora rubins, Funaria hygrometric, Lecanoraceae, Lecanora melanophthalma, Lecanorarubins, Stereocaulacea Stereocaulon vesuvianum, Usneaceae, Usnea sp [Keogh, Myles F. Phytochemistry, 15(11), 1801, 1976].

В другом предпочтительном примере настоящего изобретения оно обеспечивает способ экстрагирования псоромовой кислоты из Lethariella cladonioides: Lethariella cladonioides (25 кг) измельчают на кусочки и затем экстрагируют три раза путем нагревания в колбе с обратным холодильником в 75%-ном этаноле. Экстрактивное вещество фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до экстракта. Экстракт ресуспендируют в воде, экстрагируют этилацетатом с получением органической фазы и водной фазы. Этилацетатную фазу растворяют в органическом растворителе и тщательно перемешивают с силикагелем (200-300 меш) и затем досуха концентрируют при пониженном давлении. Колонку заполняют силикагелем и CH_2Cl_2 с помощью влажного метода и последовательно элюируют CH_2Cl_2 и $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Элюат конденсируют при пониженном давлении досуха и затем растворяют в метаноле и несколько раз фильтруют. Фильтраты перекристаллизовывают из $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ и получают очищенное соединение, которое согласно спектральным характеристикам представляет собой псоромовую кислоту.

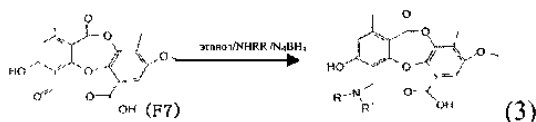
В другом предпочтительном примере настоящего изобретения оно обеспечивает способ получения соединений с семичленным кольцом и их фармацевтически приемлемых солей при использовании в качестве исходного материала псоромовой кислоты F7 или G0. Пример получения представлен далее



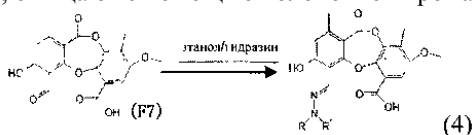
Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (10 мл), добавляют KHCO_3 (2,4 ммоль) и перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Затем добавляют RI или RBr (1,2 ммоль). Температуру реакционной смеси поддерживают равной 40°C и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором, высушивают над безводным MgSO_4 , испаряют с помощью роторного испарителя, затем очищают с помощью колоночной хроматографии и получают белое твердое вещество.



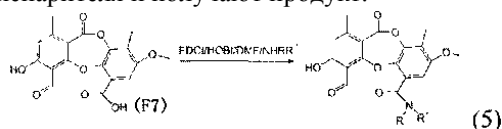
Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (10 мл), добавляют K_2CO_3 (2,4 ммоль) и перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Затем добавляют RI или RBr (2,4 ммоль). Температуру реакционной смеси поддерживают равной $40^\circ C$ и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным $MgSO_4$, испаряют с помощью роторного испарителя, затем очищают с помощью колоночной хроматографии и получают белое твердое вещество.



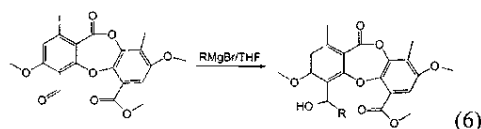
Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в этаноле (25 мл), добавляют $NHRR'$ (1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Борогидрид натрия (4 ммоль) добавляют на ледяной бане и смесь перемешивают на ледяной бане дополнительно в течение 15 мин, а затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют воду (3 мл) и смесь закисляют с помощью разбавленной HCl до pH 6. Весь растворитель удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Осадок повторно растворяют в этаноле, высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт.



Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в этаноле (25 мл), добавляют NH_2-NRR' (1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции весь растворитель удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Осадок повторно растворяют в этаноле, высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают продукт.



Псоромовую кислоту (1 ммоль), EDCI (1,5 ммоль) и $HOBT$ (1,5 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл) на ледяной бане и раствор перемешивают в течение 0,5 ч. В вышеуказанный раствор добавляют по каплям раствор $NHRR'$ (1 ммоль) и триэтиламина (1 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл). Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 60 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ и насыщенным соевым раствором соответственно, высушивают над безводным $MgSO_4$, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт.

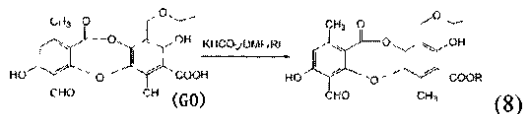


Диметилловый эфир псоромовой кислоты (0,15 ммоль) растворяют в безводном тетрагидрофуране. На ледяной бане добавляют 2 М реагента Гриньяра (0,7 мл, 1,4 ммоль) в тетрагидрофуране и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляют 2 мл 1н. соляной кислоты и смесь экстрагируют метилхлоридом. Органический слой промывают водой и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным $MgSO_4$, фильтруют и испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт.

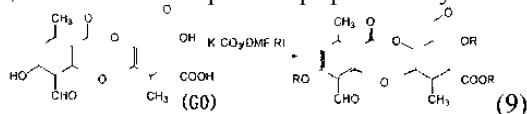


Диметилловый эфир псоромовой кислоты (0,24 ммоль) и ирид фосфора (0,48 ммоль) растворяют в 3 мл толуола. Реакционную смесь нагревают при $80^\circ C$ в течение 14 ч в атмосфере азота. После завершения

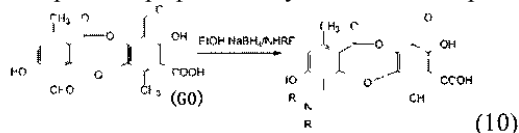
реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют метилхлорид. Реакционную смесь промывают 0,1н. разбавленной соляной кислотой, высушивают над безводным MgSO_4 , фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт.



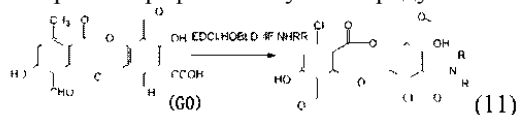
G0 (1 ммоль) растворяют в безводном ДМФА (10 мл), добавляют KHSO_3 (2,4 ммоль) и смесь перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Затем добавляют RI или RBr (1,2 ммоль). Температуру реакционной смеси поддерживают равной 40°C и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO_4 , испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают белое твердое вещество



G0 (1 ммоль) растворяют в ДМФА (10 мл), добавляют K_2CO_3 (2,4 ммоль) и смесь перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Затем добавляют RI или RBr (2,4 ммоль). Температуру реакционной смеси поддерживают равной 40°C и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO_4 , испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают белое твердое вещество



G0 (1 ммоль) растворяют в этаноле (25 мл), добавляют NHR' (1 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. На ледяной бане добавляют борогидрид натрия (4 ммоль), смесь дополнительно перемешивают на ледяной бане в течение 15 мин и затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют воду (3 мл) и смесь закисляют с помощью разбавленной HCl до pH 6. Весь растворитель удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Осадок повторно растворяют в этаноле, высушивают над сульфатом магния, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт



G0 (1 ммоль), EDCI (1,5 ммоль) и HOBT (1,5 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл) на ледяной бане и раствор перемешивают в течение 0,5 ч. Раствор NHR' (1 ммоль) и триэтиламина (1 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл) добавляют по каплям к вышеуказанному раствору. Реакцию протекания реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 60 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором соответственно, высушивают над безводным MgSO_4 , фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт.

В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения оно обеспечивает способ получения соединения с семичленным кольцом и их фармацевтически приемлемых солей из соответствующих бромидов и фенолов с помощью реакции Ульмана и реакции внутримолекулярной циклизации.

Применение

На основе нового открытия авторов настоящего изобретения обеспечивает применение соединения формулы (I) или его изомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного препарата для предупреждения и лечения диабета или метаболического синдрома у млекопитающих. Метаболический синдром включает, но не ограничивается, диабет, резистентность к инсулину, гиперинсулинемию, аномальную толерантность к глюкозе, ожирение, ожирение печени, гиперурикемию, артролитаз, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, атеросклероз или повышенное кровяное давление. Нарушение метаболизма глюкозы, липидов и белков представляет собой характерную особенность этих заболеваний.

Композиции

Так как применено в настоящем документе, термин "композиция настоящего изобретения" включает (но не ограничивается) фармацевтические композиции, пищевые добавки или продукты, укрепляющие здоровье, содержащие в качестве активных ингредиентов соединения с семичленным кольцом настоящего изобретения для предупреждения и лечения диабета и метаболического синдрома.

Настоящее изобретение также обеспечивает композицию, включающую (а) эффективное количество соединения формулы (I) или его изомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей; и (б) броматологически или фармацевтически приемлемую основу или эксципиент.

Так как применено в настоящем документе, термин "содержат" или "включают" означает, что каждый компонент может входить в состав смеси или композиции настоящего изобретения. Следовательно, термин "главным образом, состоящий из" и "состоящий из" включают в термин "содержат" или "включают".

Термин "фармацевтически приемлемый" означает вещество, которое может быть введено людям и/или животным без неоправданных побочных эффектов, таких как токсичность, облучение, аллергическая реакция и им подобные, соразмерно с обоснованным соотношением польза/риск.

Так как применено в этом документе, "фармацевтически приемлемая основа" или "броматологически приемлемая основа" означает фармацевтически или броматологически приемлемый растворитель, суспендирующее средство или эксципиент, который может доставить соединение с семичленным циклом настоящего изобретения, или его изомеры, рацематы, фармацевтически приемлемые соли или их смеси животным или людям. Основа может быть жидкой или твердой.

Композиция в соответствии с настоящим изобретением включает 1-200 мас.ч. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей и 10-5000 мас.ч. фармацевтически приемлемых основ или эксципиентов. Предпочтительно композиция включает 5-150 мас.ч. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей и 30-2000 мас.ч. фармацевтически приемлемых основ или эксципиентов.

Композиция настоящего изобретения может быть применена в комбинации с одним или несколькими другими веществами, которые эффективны в отношении диабета или метаболического синдрома. Следовательно, композиция может дополнительно включать (с) один или несколько лекарственных препаратов, которые выбирают из группы, состоящей из противодиабетических лекарственных препаратов, гиполипидемических лекарственных препаратов, средства, способствующего снижению веса, гипотензивного лекарственного препарата и антитромботического лекарственного препарата. Если два или несколько лекарственных препарата вводят в комбинации, то, в целом, достигают лучшего эффекта по сравнению с введением единственного лекарственного препарата.

В предпочтительном воплощении настоящего изобретения противодиабетические лекарственные препараты могут быть выбраны из бигуанидов, сульфонилмочевин, глинидов, ингибиторов α -глюкозидазы, зугликемических средств (таких как тиазолидиндионы), ингибиторов $\alpha P2$, ингибиторов DPPIV, ингибиторов SGLT2, инсулина, глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или их аналогов; или гиполипидемические лекарственные препараты могут быть выбраны из ингибиторов MTP, ингибиторов HMG-CoA-редуктазы, ингибиторов сквален-синтазы, фибратов, ингибиторов ацил-CoA-холестерол ацилтрансферазы (ACAT), ингибиторов липооксигеназы, ингибитора поглощения холестерина, ингибиторов транспорта холестерной кислоты/холата натрия, стимуляторов активности рецептора липопротеинов низкой плотности, вещества, усиливающего экскрецию холестерной кислоты, никотиновой кислоты или их производных; или лекарственные средства, способствующие снижению массы тела, могут быть выбраны из $\beta 3$ -адренергических агонистов, ингибиторов липазы, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов $\alpha P2$, агонистов тироидного рецептора, антагониста каннабиноидного рецептора CB-1 или их производных; или гипотензивные лекарственные препараты могут быть выбраны из ингибиторов ACE, антагониста рецептора ангиотензина II, средств, блокирующих кальциевый канал, бета-адренергических блокаторов или диуретиков; или лекарственные препараты, действующие как антикоагулянты, могут быть выбраны из ингибиторов агрегации тромбоцитов.

Если композиция включает два или несколько активных ингредиента, то она может включать 1-200 мас.ч. соединения формулы (I), или его изомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей; 1-500 мас.ч. одно или нескольких лекарственных препаратов, которые выбирают из противодиабетических лекарственных препаратов, гиполипидемических лекарственных препаратов, лекарственных средств для снижения массы тела, гипотензивных лекарственных препаратов, антитромботических лекарственных препаратов и 10-5000 мас.ч. фармацевтически приемлемых основ или эксципиентов. Предпочтительно композиция включает 5-150 мас.ч. соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей; 5-250 мас.ч. одного или нескольких лекарственных препаратов, которые выбирают из противодиабетических лекарственных препаратов, гиполипидемических лекарственных препаратов, лекарственных средств для снижения массы тела, гипотензивных лекарственных препаратов, антитромботических лекарственных препаратов и 30-2000 мас.ч. фармацевтически приемлемых основ или эксципиентов.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения может находиться в разнообразных лекарственных формах, при условии, что эти формы могут эффективно доставлять активные ингредиенты млекопитающим. Лекарственная форма может быть выбрана из таблеток, капсул, порошков, гранул, сиропов, растворов, суспензий или аэрозолей. Соединения с семичленным кольцом могут находиться в подходящих основах или разбавителях, и основы или разбавители могут быть твердыми или жидкими.

С точки зрения легкости получения и введения предпочтительная фармацевтическая композиция представляет собой твердую композицию, в особенности таблетки и капсулы, наполненные твердым веществом или жидкостью. Предпочтительно пероральное введение фармацевтической композиции.

Соединение с семичленным циклом и его композиция может также храниться в стерильном приспособлении, подходящем для инъекции или инфузии. В фармацевтической композиции настоящего изобретения активный ингредиент обычно составляет 1-50% (предпочтительно 2-40%, более предпочтительно 3-30%) по отношению к общей массе композиции, остальное представляет собой фармацевтически приемлемые основы или другие добавки.

Если соединение или композицию применяют для вышеперечисленных целей, то они могут быть перемешаны с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми основами или эксципиентами, такими как растворители, разбавители или им подобные, и могут быть введены перорально в форме таблеток, капсул, диспергируемых порошков, гранул или суспензий (содержащих, например, 0,05-5% суспендирующего средства), сиропов (содержащих, например, 10-50% сахара), эликсиров (содержащих, например, 20-50% этанола), или могут быть введены парентерально в форме стерильных подходящих для инъекции растворов или суспензий (содержащих примерно 0,05-5% суспендирующего средства в изотонической среде). Например, фармацевтические композиции могут включать 1-50 мас.%, обычно 2-40 мас.% активного ингредиента, смешанного с основами.

Эффективное количество активного ингредиента может изменяться в зависимости от конкретного применения соединения, способа введения и тяжести заболевания, которое предстоит лечить. Однако удовлетворительный эффект может быть получен, если соединение настоящего изобретения вводят в дозе, равной от примерно 0,1 до примерно 1000 мг на 1 кг массы тела животного в день. Предпочтительно соединение настоящего изобретения вводят в виде отдельных доз 1-3 раза в день или вводят в виде композиции с замедленным высвобождением. Для большинства крупных млекопитающих общая суточная доза представляет собой примерно от 5 до 6000 мг, предпочтительно примерно от 10 до 1000 мг. Лекарственные формы, подходящие для внутреннего применения, содержат примерно от 1 до 200 мг активного соединения, тщательно смешанного с твердыми или жидкими основами. Эта схема приема лекарственного средства может быть подобрана так, чтобы обеспечить наилучший результат лечения. Например, в соответствии с назревшими потребностями состояний, которые будут подвергнуты лечению, доза может быть разделена на несколько отдельных частей для ежедневного введения или доза может быть пропорционально уменьшена.

Соединение или его фармацевтически приемлемые соли так же, как и композиции, содержащие то же самое, могут быть введены перорально, внутривенно, внутримышечно, подкожно и тому подобное. Пероральное введение предпочтительно. Твердые основы включают крахмал, лактозу, фосфат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу и белую глину, тогда как жидкие основы включают стерильную воду, полиэтиленгликоль, неионное поверхностно-активное соединение и пищевое масло (такое как кукурузное масло, арахисовое масло и кунжутное масло), при условии, что они подходят по свойствам для активных ингредиентов и для определенного способа введения. Вспомогательные средства, которые обычно применяют для получения фармацевтической композиции, могут также успешно включать, например, ароматизирующее средство, краситель, антисептик и антиоксидант, такой как витамин Е, витамин С, ВНТ и ВНА.

Активное соединение или его фармацевтически приемлемые соли, а также композиции, содержащие то же самое, также могут быть введены парентерально или внутрибрюшинно. Растворы или суспензии этих активных соединений (в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой соли) также могут быть получены в воде, могут быть смешаны с подходящими поверхностно-активными соединениями (такими как гидроксипропилцеллюлоза). Могут быть также получены дисперсии в глицерине, жидкости, полиэтиленгликоле и в смеси полиэтиленгликоля в масле. В обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консерванты для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекции, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки (для экстемпорального приготовления стерильных пригодных для инъекции растворов или дисперсий). Во всех случаях формы должны быть стерильными и должны быть текучими для того, чтобы легко выходили из шприца. Формы должны быть стабильны в условиях производства и хранения и должны быть защищены от любого загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Основа может представлять собой растворитель или диспергирующую среду, содержащую, например, воду, спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Основные преимущества изобретения заключаются в следующем: авторы настоящего изобретения впервые обнаружили новое применение соединения формулы (I) для лечения диабета или метаболиче-

ского синдрома, в котором соединение не только обладает сильным фармакологическим действием, демонстрирует хороший гипогликемический, гиполипидемический эффект, а также препятствует ожирению, но также может заметно улучшать жирную печень и артролитиаз, следовательно, имеет великолепную перспективу в качестве лекарственного средства.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами. Понятно, что эти примеры предназначены только для того, чтобы проиллюстрировать изобретение, но не для того, чтобы ограничить объем изобретения. Что касается экспериментальных методов, примененных в следующих примерах, то эксперименты были проведены в общепринятых условиях или согласно инструкции производителя, если не оговорено иное.

Пример 1. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e]1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (псоромовая кислота) (соединение No: F7).

1 ммоль 2,4-дигидроксibenзойной кислоты берут в 2 мл хлороформа и добавляют раствор 2 ммоль брома в 0,5 мл хлороформа из делительной воронки с выровненным давлением при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Наверху дополнительной воронки устанавливают улавливающую систему, содержащую NaOH. Смесь затем перемешивают в течение 5 ч и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают хлороформом и затем водой. Осадок представляет собой 2,6-дибром-3,5-дигидроксibenзойную кислоту (97%): $^1\text{H NMR}$ (DMCO- d_6) δ 6,69 (s, 1H).

К перемешиваемой смеси 7%-ного водного раствора формальдегида (2 ммоль), абсолютного этанола (0,4 мл) и ледяной уксусной кислоты (0,8 мл) добавляют 40%-ный водный раствор диметиламина (2 ммоль) на ледяной бане (25°C). Ледяную баню убирают и в течение 2 мин добавляют 2,6-дибром-3,5-дигидроксibenзойную кислоту (1 ммоль). Смесь становится темной и через 5 мин начинает появляться белое твердое вещество. Смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч и затем при 0°C в течение 2 ч до полного формирования осадка продукта. Осадок промывают ледяным ацетоном (2×0,5 мл), высушивают в установке с масляным насосом и получают 2,6-дибром-3,5-дигидрокси-4[(диметиламино)метил]бензойную кислоту (98%): $^1\text{H NMR}$ (DMCO- d_6) δ 3,92 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

К перемешиваемому раствору 2,6-дибром-3,5-дигидрокси-4[(диметиламино)метил]бензойной кислоты (1 ммоль) в 2,5 мл 3N. NaOH под азотом порциями в течение 1 ч добавляют 0,345 г никелевого катализатора Ренея. Смесь затем перемешивают при 25°C в течение примерно 12 ч и фильтруют. Отфильтрованный осадок промывают водой (2×5 мл), объединенные фильтраты закисляют до pH 1 концентрированной HCl и получают бледно-желтый или светло-пурпурный раствор. Раствор экстрагируют этилацетатом и объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl (2×0,2 мл), высушивают над сульфатом натрия, испаряют с помощью роторного испарителя и получают 3,5-дигидрокси-4-метилбензойную кислоту (70%) в виде белого твердого вещества: $^1\text{H NMR}$ (DMCO- d_6) δ 6,90 (s, 2H), 1,95 (s, 3H).

1 ммоль 3,5-дигидрокси-4-метилбензойной кислоты растворяют в 3 мл ацетона и затем добавляют 3,6 ммоль K_2CO_3 и 3,6 ммоль CH_3I . Смесь оставляют для прохождения реакции при 40°C и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтруют для удаления K_2CO_3 и испаряют с помощью роторного испарителя для удаления ацетона. Смесь затем очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (90%): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,97 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 2,32 (s, 3H).

3,5-Диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (1 ммоль) берут в 2 мл дихлорметана и добавляют раствор брома (1 ммоль) в 0,5 мл дихлорметана из делительной воронки с выравненным давлением при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Наверху дополнительной воронки устанавливают улавливающую систему, содержащую NaOH. Смесь затем перемешивают в течение 5 ч, растворитель испаряют и получают 2-бром-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (95%).

1 ммоль 3,5-дигидрокситолуола берут в 3 мл ацетона, затем добавляют 3 ммоль K_2CO_3 и перемешивают в течение нескольких минут. Затем раствор CH_3I (3 ммоль) в 10 мл ацетона добавляют из делительной воронки с выравненным давлением и за реакцией следят с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтруют для удаления K_2CO_3 и испаряют с помощью роторного испарителя для удаления ацетона. Смесь затем очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 5-метил-3-метоксифенол (80%).

Смесь 1 ммоль 2-бром-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метилового эфира, 1,5 ммоль 3-метокси-5-метилфенола, 2 ммоль Cs_2CO_3 , 1 ммоль CuI и 1 ммоль N,N-диметилглицина добавляют к 4 мл диоксана под атмосферой азота, затем смесь нагревают до 90°C и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, высушивают над Na_2SO_4 и испаряют с помощью роторного испарителя. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 3,5-диметокси-2-(5-метил-3-метоксифенокси)-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (50%): $^1\text{H NMR}$ (DMCO- d_6) δ 7,18 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (t, 1H, J=2 Гц), 6,18 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Смесь 1 ммоль 3,5-диметокси-2-(5-метил-3-метоксифенокси)-4-метилбензойной кислоты метилово-

го эфира и 6 ммоль метилового эфира дихлорметила берут в 8 мл дихлорметана. Смесь охлаждают до -78°C при перемешивании и затем по каплям в течение 0,5 ч добавляют тетрахлорид титана (6 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После завершения реакции реакционную смесь приливают к ледяной воде и дожидаются разделения на слои. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивают над MgSO_4 и растворитель испаряют с помощью роторного испарителя. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 2-(3-метил-2-формил-5-метоксифенокси)-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (60%).

Раствор 2-(3-метил-2-формил-5-метоксифенокси)-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (1 ммоль) и сульфаминовой кислоты (3 ммоль) в 7 мл $\text{H}_2\text{O}:\text{TGF}:\text{DMCO}$ (20:10:1) при 0°C обрабатывают NaClO_2 (3 ммоль) в 1 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают в течение 20 мин при 0°C . Реакционную смесь разбавляют EtOAc (30 мл), промывают насыщенным водным NH_4Cl (2×15 мл) и насыщенным соевым раствором и высушивают (Na_2SO_4). Испарение растворителей при пониженном давлении и дополнительная очистка с помощью колоночной хроматографии дает 2-(3-метил-2-карбоксил-5-метоксифенокси)-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (85%).

2-(3-Метил-2-карбоксил-5-метоксифенокси)-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (1 ммоль) и дихлорметила метиловый эфир (2 ммоль) берут в безводном дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивают и охлаждают до -10°C в льдосоляной бане. Затем по каплям в течение 0,5 ч добавляют тетрахлорид титана (2,5 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Перемешивание продолжают дополнительно в течение 1,5 ч при -10°C и затем в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляют холодную, разбавленную соляную кислоту и реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном. Органический слой промывают водой, соевым раствором и затем высушивают (MgSO_4). Растворитель испаряют с помощью роторного испарителя, осадок очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 2-(3-метил-6-формил-2-карбоксил-5-метоксифенокси)-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (63%).

Раствор треххлористого бора (3 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 2-(3-метил-6-формил-2-карбоксил-5-метоксифенокси)-3,5-диметокси-4-метилбензойной кислоты метилового эфира (1 ммоль) в дихлорметане (3 мл) на ледяной бане. Смесь перемешивают на ледяной бане в течение 20 мин и затем при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь приливают к ледяной воде и экстрагируют дихлорметаном, осадок очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 2-(3-метил-6-формил-2-карбоксил-5-гидроксифенокси)-3,5-дигидрокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (87%).

Сухой 2-(3-метил-6-формил-2-карбоксил-5-гидроксифенокси)-3,5-дигидрокси-4-метилбензойной кислоты метиловый эфир (1 ммоль) добавляют к ангидриду уксусной кислоты (15 мл) и полученную смесь нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 5 ч при 145°C . Избыток ангидрида уксусной кислоты отгоняют. Осадок добавляют с дробленным льдом и затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают последовательно насыщенным раствором NH_4Cl и водой, высушивают над безводным Na_2SO_4 , концентрируют, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 4-формил-3,8-дигидрокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (30%).

1 ммоль 4-формил-3,8-дигидрокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метилового эфира растворяют в 3 мл ацетона, добавляют 1 ммоль K_2CO_3 и перемешивают в течение нескольких минут. Затем добавляют 1 ммоль CH_3I в ацетоне из делительной воронки с выравненным давлением. За протеканием реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтруют для удаления K_2CO_3 и испаряют с помощью роторного испарителя для удаления ацетона. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии и получают 4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (84%).

4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (42,0 мг) и иодид лития (250 мг) берут в триамиде гексаметилфосфорной кислоты (5 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 5 ч и затем снова добавляют иодид лития (250 мг). Смесь нагревают при 90°C в течение 21 ч. Если реакция завершена, то смесь охлаждают и приливают к соляной кислоте, охлажденной с помощью ледяной бани. Смесь экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт промывают последовательно водой, насыщенным водным тиосульфатом натрия и, наконец, насыщенным соевым раствором и высушивают над безводным сульфатом магния. Неочищенный продукт кристаллизуют из диметилсульфоксида и получают псоромовую кислоту, *m.p.* $264\text{--}265^{\circ}\text{C}$, $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, d_6 -DMCO): δ 2,20 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 10,46 (s, 1H).

Пример 2. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (соединение No: A0).

Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в ДМФА (10 мл), добавляют KHCO_3 (2,4 ммоль) и перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Затем добавляют CH_3I (1,2

ммоль). Реакционную смесь поддерживают при температуре, равной 40°C, и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO_4 , фильтруют и испаряют с помощью роторного испарителя. Осадок очищают с помощью колоночной хроматографии и обеспечивают продукт в виде белого твердого вещества.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 2,29 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,67 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 12,38 (s, 1H).

Пример 3. 4-Формил-3,8-диметокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир (соединение No: A1).

Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в ДМФА (10 мл), добавляют K_2CO_3 (2,4 ммоль) и перемешивают в течение нескольких минут при комнатной температуре. Затем добавляют CH_3I (2,4 ммоль). Реакционную смесь поддерживают при температуре, равной 40°C, и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO_4 , испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт в виде белого твердого вещества.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 2,20 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Пример 4. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиловый эфир (соединение No: A2).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$.

^1H NMR (300 МГц, CD_3OD): δ 1,37 (t, 3H, $J=7,2$ Гц), 2,28 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,38 (q, 2H, $J=7,2$ Гц), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

Пример 5. 3-Этокси-4-формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиловый эфир (соединение No: A3).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$.

^1H NMR (300 МГц, CD_3OD): δ 1,34-1,45 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

Пример 6. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (соединение No: A4).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен йодистым пропилом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 0,97 (t, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Пример 7. 4-Формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-3-пропокси-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (соединение No: A5).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен йодистым пропилом.

Пример 8. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бутиловый эфир (соединение No: A6).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен йодистым бутилом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 0,97 (t, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,42 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (t, 2H, $J=6,9$ Гц), 6,67 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Пример 9. 3-Бутокси-4-формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бутиловый эфир (соединение No: A7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен йодистым бутилом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 0,87-0,92 (t, d, 6H), 1,34-1,44 (m, 4H), 1,63-1,71 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Пример 10. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пентиловый эфир (соединение No: A8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен йодистым пентилом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 0,85 (t, 3H), 1,25-1,35 (m, 4H), 1,68 (t, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,26 (t, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Пример 11. 4-Формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-3-пентилокси-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксе-

пин-6-карбоновой кислоты пентилловый эфир (соединение No: A9).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен йодистым пентилом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 0,83-0,89 (m, 6H), 1,27-1,42 (m, 8H), 1,62-1,78(m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,11 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 10,31 (s, 1H).

Пример 12. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бензиловый эфир (соединение No: B0).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен бромистым бензилом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,20-7,51 (m, 5H), 10,29 (s, 1H).

Пример 13. 3-Бензилокси-4-формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бензиловый эфир (соединение No: B1).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен бромистым бензилом.

Пример 14. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбокси-(1-этоксикарбоксил)этилацетат (соединение No: B2).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен этил-2-бромпропионатом.

^1H NMR (300 МГц, CD_3OD): δ 1,22 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 5,21 (q, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

Пример 15. 3-(1-Этоксикарбоксилэтокси)-4-формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбокси-(1-этоксикарбоксил)этилацетат (соединение No: B3).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен этил-2-бромпропионатом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 1,19-1,24 (t, 6H), 1,53 (d, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 4H), 5,17-5,26 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

Пример 16. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбокси-(3-этоксикарбоксил)этилпропионат (соединение No: B4).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что CH_3I был заменен этил-4-бромбутиратом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 1,11 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 1,96 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,41 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Пример 17. 3-(3-Этоксикарбоксилпропокси)-4-формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбокси-(3-этоксикарбоксил)этилпропионат (соединение No: B5).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что CH_3I был заменен этил-4-бромбутиратом.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 1,12 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,96-2,06 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,38-2,44 (m, 7H), 3,53 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,96-4,03 (q, 2H), 4,03-4,09 (q, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Пример 18. 3-Гидрокси-4-[(2-гидроксиэтиламино)метил]-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B6).

К перемешиваемому раствору псоромовой кислоты (1 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляют 2-аминоэтанол (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. К реакционной смеси на ледяной бане добавляют борогидрид натрия (4 ммоль), перемешивают дополнительно в течение 15 мин на ледяной бане и затем оставляют для прохождения реакции в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют воду (3 мл), раствор закисляют до pH 6 с помощью разбавленной HCl. Весь растворитель удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Осадок повторно растворяют в этаноле и высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают продукт в виде белого твердого вещества.

^1H NMR (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 2,06 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,58 (s, 1H).

Пример 19. 4-(Бензиламинометил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют бензиламином.

^1H NMR (300 МГц, CD_3OD): δ 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,41-7,43 (m, 3H), 7,57-7,61 (m, 2H).

Пример 20. 4-[(2-Диэтиламиноэтиламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для

примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют N,N-диэтилэтилендиамином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,02 (t, 6H), 2,07 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,67 (q, 4H), 2,83 (t, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,61 (s, 1H).

EI: 458, 441, 344, 272, 116, 107, 86.

Пример 21. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-фениламинометил-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B9).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют анилином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,06 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,39-6,43 (m, 2H), 6,57 (d, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,96 (t, 2H).

Пример 22. 3-Гидрокси-8-метокси-4-[(2-метоксиэтиламино)метил]-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C0).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-метоксиэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,10 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,83 (s, 1H).

Пример 23. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-пиррол-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C1).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-пиррол-1-илэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,96 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,40-3,68 (m, 6H), 3,61 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

Пример 24. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(проп-2-иниламинометил)-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C2).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют пропирил-2-амином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,10 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,85 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,85 (s, 1H).

Пример 25. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)аминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C3).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют сульфаниламидом.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,63 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,40 (d, 2H).

Пример 26. 4-[(3,3-Диметиламинопропиламино)аминометил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C4).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют N,N-диметилпропилендиамином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,85 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 2,78-2,82 (t, 2H), 3,01-3,09 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H).

Пример 27. 4-Циклопропиламинометил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C5).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют аминоклопропаном.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 0,56-0,85 (m, 7H), 2,17 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H).

Пример 28. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(1-фенилэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C6).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-метилфенилэтиламином.

Пример 29. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-морфолин-4-илэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, CD₃OD): δ 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,50-2,54 (m, 4H), 2,79-2,84 (t, 2H), 3,31-3,35 (t, 2H), 3,69-3,75 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,95 (s, 1H).

Пример 30. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-4-метиламинометил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют метиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,24 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,74

(s, 1H), 7,21 (s, 1H).

Пример 31. 3-Гидрокси-4-(изопропиламинометил)-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: C9).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют изопропиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 1,31 (d, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,36 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,58 (s, 1H).

Пример 32. 4-Этиламинометил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D0).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют этиламином.

¹HNMR (300 МГц, CD₃OD): δ 1,36 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,23 (q, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Пример 33. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D1).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют пиперазином.

¹HNMR (300 МГц, CD₃OD): δ 2,12 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,67 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,91 (s, 1H).

Пример 34. 4-Диэтиламинометил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D2).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют диэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, CD₃OD): δ 1,34-1,39 (t, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,21 (q, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,87 (s, 1H).

Пример 35. 4-(трет-Бутиламинометил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D3).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют трет-бутиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 1,52 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,31 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,86 (s, 1H).

Пример 36. 4-(4-Бензилпиперазин-1-илметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D4).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют бензилпиперазином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,07 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,52 (t, 4H), 3,02 (t, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 5H).

Пример 37. 4-[(Циклогексиламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D5).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют циклогексилметиламином.

¹HNMR (300 МГц, CD₃OD): δ 1,04-1,32 (m, 4H), 1,36-1,87 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

Пример 38. 4-[(3,4-Диметоксифениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D6).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 3,4-диметоксифениламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,16 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,32-6,38 (d, d, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,92 (s, 1H).

Пример 39. 4-[(2-Карбокси-4,5-диметоксифениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислотой.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

Пример 40. 4-[(4-Ацетиламинофениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют п-ацетиламинофениламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,14 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

Пример 41. 4-[(3-Цианофениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: D9).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 3-цианофениламино.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,17 (m, 1H).

Пример 42. 4-[(5-Карбокси-2-метоксифениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E0).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 3-амино-4-метоксибензойной кислотой.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,04 (d, 1H).

Пример 43. 4-Гидразонометил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E1).

К перемешиваемому раствору псоромовой кислоты (1 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляют гидразин гидрат (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч и протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции весь растворитель удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Осадок повторно растворяют в этаноле и высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают продукт в виде белого твердого вещества.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,08 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Пример 44. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(фенилгидразонометил)-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E2).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют фенилгидразином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (t, 2H), 8,69 (s, 1H).

Пример 45. 3-Гидрокси-4-[(4-метансульфонилфенил)гидразонометил]-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E3).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют п-метансульфонилфенилгидразином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,80 (d, 2H), 8,76 (s, 1H).

Пример 46. 4-[(3-Фторбензоил)гидразонометил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E4).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют 3-фторбензоилгидразином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,20 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,09 (m, 3H), 7,36-7,86 (m, 5H), 9,14 (s, 1H).

Пример 47. 4-[(Фуран-2-карбонил)гидразонометил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E5).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют 2-фуранформилгидразином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,97 (t, 1H), 9,12 (s, 1H).

Пример 48. 4-[(4-Хлорбензоил)гидразонометил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E6).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют п-хлорбензоилгидразином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,20 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 9,12 (s, 1H).

Пример 49. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(тиофен-2-карбонил)гидразонометил]-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют 2-тиофенформилгидразином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,92 (d, d, 1H), 8,00 (d, d, 1H), 9,10 (s, 1H).

Пример 50. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(изоникотинилгидразонометил)-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для

примера 43, за исключением того, что гидразин гидрат заменяют изониазидом.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,19 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 8,84 (d, 2H), 9,16 (s, 1H).

Пример 51. 3-Гидрокси-4-гидроксиметил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: E9).

К перемешиваемому раствору псоромовой кислоты (1 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляют борогидрид натрия (4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду (3 мл). Раствор закисляют до pH 6 с помощью разбавленной HCl. Весь растворитель удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Осадок повторно растворяют в этаноле и высушивают над сульфатом магния, фильтруют, выпаривают с помощью роторного испарителя и получают продукт в виде белого твердого вещества.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,09 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,97 (s, 1H).

Пример 52. 2-Бром-4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: F0).

К раствору псоромовой кислоты (1 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (5 мл) по каплям добавляют раствор брома (3 ммоль, 0,15 мл) в ледяной уксусной кислоте (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение нескольких часов красно-коричневую реакционную смесь приливают к воде (50 мл), экстрагируют этилацетатом (100 мл), высушивают с помощью MgSO₄, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают красно-коричневое твердое вещество.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,90 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,12 (s, 1H).

Пример 53. 3-Ацетил-4-формил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты.

Псоромовую кислоту (1 ммоль) растворяют в пиридине (2 мл) и ледяной уксусной кислоте (1 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 14 ч при комнатной температуре. Большую часть растворителя удаляют с помощью испарения на роторном испарителе. Берут осадок в метиленхлориде, промывают водой и насыщенным солевым раствором, высушивают с помощью безводного MgSO₄, испаряют с помощью роторного испарителя и очищают с помощью колоночной хроматографии.

Пример 55. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфениламино)метил]-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (соединение No: AA5).

Это соединение получают из соединения по примеру 8 с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют сульфаниламидом.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 0,84 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,59 (q, 2H, J=6,9 Гц), 2,16 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,98 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,60 (d, 1H, J=8,7 Гц), 6,72 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,48 (m, 2H). ESI-MS: m/z 579 [M+Na]⁺.

Пример 56. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропиловый эфир (соединение No: AA6).

Это соединение получают из соединения по примеру 8 с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-морфолин-4-илэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 0,97 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,76 (q, 2H, J=6,9 Гц), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,37 (m, 4H), 2,46 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,06 (s, 2H), 4,28 (t, 2H, J=6,6 Гц), 6,25 (s, 1H), 6,92 (s, 1H). ESI-MS: m/z 537 [M+Na]⁺.

Пример 57. 4-[(4-Фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: AA7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют п-фторфениламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,07 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,60 (m, 2H), 6,82 (t, 3H). ESI-MS: m/z 498 [M+Na]⁺.

Пример 58. 4-[(4-Аминофениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты (соединение No: AA8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют п-фенилендиамином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,34 (d, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,46 (d, 2H), 6,76 (s, 1H).

Пример 59. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(пиримидин-2-иламинометил)-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: AA9).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-аминопиримидином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 2,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,94

(t, 1H, J=5,1 Гц), 6,99 (s, 1H), 8,57 (d, 2H, J=51 Гц).

Пример 60. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-пиперидин-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты (соединение No: AB0).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-пиперидин-1-илэтиламином.

ESI-MS: m/z 471 (M-H⁻).

Пример 61. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты диметиламид (соединение No: AB3).

Псоромовую кислоту (35 мг, 1 ммоль), EDCI (20 мг, 1,5 ммоль) и HOBt (23 мг, 1,5 ммоль) добавляют в ДМФА (5 мл) на ледяной бане. Раствор перемешивают в течение 0,5 ч и затем к реакционной смеси добавляют по каплям раствор диметиламина гидрохлорида (8,7 мг, 1 ммоль) и триэтиламина (0,014 мл, 1 ммоль) в безводном ДМФА (3 мл). Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь приливают к 60 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO₄, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя, очищают с помощью колоночной хроматографии и получают продукт в виде белого твердого вещества.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 2,20 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 12,12 (s, 1H). ESI-MS: m/z 386 (MH⁺).

Пример 62. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-фенилиминометил-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты фениламид (соединение No: AB1).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют анилином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,27 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,17 (m, 7H), 7,48 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 9,20 (s, 1H). ESI-MS: m/z 507 (M-H⁻).

Пример 63. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты диэтиламид (соединение No: AB5).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют диэтиламин гидрохлоридом.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 1,10 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,22 (t, 3H, J=7,2 Гц), 2,22 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,23 (q, 2H, J=7,2 Гц), 3,48 (m, 1H), 3,79 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,17 (s, 1H). ESI-MS: m/z 436 [M+Na]⁺.

Пример 64. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиламид (соединение No: AB4).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют этиламин гидрохлоридом.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 1,26 (t, 3H, J=5,7 Гц), 2,21 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,50 (q, 2H, J=5,7 Гц), 3,80 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 12,22 (s, 1H). ESI-MS: m/z 408 [M+Na]⁺.

Пример 65. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиламид (соединение No: AB2).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют метиламин гидрохлоридом.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 2,24 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,03 (d, 2H, J=4,8 Гц), 3,80 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 12,21 (s, 1H). ESI-MS: m/z 372 (MH⁺).

Пример 66. 4-(Бензилиминометил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бензиламид (соединение No: AB6).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют бензиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,20 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,61 (d, 2H, J=5,7 Гц), 6,48 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 7,29 (m, 9H), 8,93 (s, 1H). ESI-MS: m/z 538 (MH⁺).

Пример 67. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)иминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-[карбоксо-(4-сульфамойл)фениламид] (соединение No: AB9).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют сульфаниламидом.

Пример 68. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты(2-морфолин-4-илэтил)амид (соединение No: AB8).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют 2-морфолин-4-илэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 2,15 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,82 (m, 8H), 6,64 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,31 (s, 1H). ESI-MS: m/z 471 (MH⁺).

Пример 69. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-(карбоксилметилпиперазинамид) (соединение No: AB7).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют метилпиперазином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,02 (s, 3H), 2,30 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 3,24 (t, 2H, J=5,1 Гц), 3,80 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 10,19 (s, 1H). ESI-MS: m/z 441 (MH⁺).

Пример 70. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-амид.

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют бикарбонатом аммония.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 2,25 (s, 3H), 2,50 (m, 5H), 3,83 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 12,32 (s, 1H). ESI-MS: m/z 358 (MH⁺).

Пример 71. 6-Метил-3-формил-4-гидрокси-2-(3-метил-6-карбокси-2-гидрокси-4-метоксифеноксид)бензойная кислота (соединение No: AA3).

Псоромовую кислоту (35 мг, 1 ммоль) растворяют в 1 моль/л водного гидроксида лития (3 мл) и реакционную смесь оставляют на ночь. Раствор закисляют до pH 4 с помощью 1 моль/л разбавленной HCl, фильтруют, собирают и получают продукт в виде белого твердого вещества.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 2,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 10,35 (s, 1H). EI-MS: m/z 376 (M⁺).

Пример 72. 4-(1-Гидроксипропил)-3,8-диметокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир.

Соединение по примеру 3 (0,15 ммоль) растворяют в абсолютном тетрагидрофуране. На ледяной бане добавляют раствор 2 М реагента Гриньяра (0,7 мл, 1,4 ммоль) в тетрагидрофуране. Смесь перемешивают в течение 1 ч. После завершения реакции добавляют 2 мл 1н. соляной кислоты и смесь экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO₄, фильтруют и испаряют с помощью роторного испарителя. После хроматографической очистки на силикагеле получают соединение, указанное в подзаголовке.

Пример 73. 4-(2-Этоксикарбоксиметил)-3,8-диметокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиловый эфир.

Соединение по примеру 3 (0,24 ммоль) и желаемый ирид фосфора (168 мг, 0,48 ммоль) добавляют в 3 мл толуола. Раствор нагревают при 80°C в течение 14 ч под защитой азота. После завершения реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Добавляют метиленхлорид и смесь промывают с помощью 0,1н. разбавленной соляной кислоты, высушивают над безводным MgSO₄, фильтруют и испаряют с помощью роторного испарителя. После хроматографической очистки на силикагеле получают соединение, указанное в подзаголовке.

Пример 74. Дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-11-он (соединение No: AA0).

Раствор 2-бромбензойной кислоты (4,02 г, 20 ммоль) и карбоната калия (3,0 г, 22 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляют к бромистому бензилу (3,42 г, 2,4 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают бесцветное масло.

К раствору бензол-1,2-диола (2,2 г, 20 ммоль) и карбоната калия (3,0 г, 22 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляют бромистый бензил (3,42 г, 2,4 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают бесцветное масло. ¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 5,11 (s, 2H), 6,50 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,40 (m, 5H).

2-Бензилоксифенол (200 мг, 1 ммоль), 2-бромбензойной кислоты бензиловый эфир (291 мг, 1 ммоль) и карбонат калия (201 мг, 1,8 ммоль) загружают в трехгорлую круглодонную колбу, содержащую 2 мл сухого пиридина. Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 0,5 ч под защитой азота. К смеси добавляют CuO (16 мг, 0,2 ммоль). Температуру повышают до 150°C и реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 20 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем ее приливают к ледяной воде, закисляют до pH 6 с помощью 2н. HCl. Раствор экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным MgSO₄, фильтруют и испаряют с помощью роторного испарителя. После хроматографической очистки на силикагеле, получают бесцветное масло.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 5,04 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 7,03 (m, 7H), 7,18 (m, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,93 (d, 1H, J=7,8 Гц).

2-(2-Бензилоксифеноксид)бензойной кислоты бензиловый эфир (440 мг, 1 ммоль) растворяют в этаноле (30 мл) и добавляют 10% палладия на углеводе (44 мг). Смесь перемешивают в течение ночи под защитой азота. Суспензию фильтруют, испаряют с помощью роторного испарителя и получают 2-(2-гидроксифеноксид)бензойную кислоту.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 6,85 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 7,05 (td, 1H, J=7,2 1,5 Гц), 7,13 (td, 1H, J=7,5 1,2 Гц), 7,42 (td, 1H, J=7,8 1,8 Гц), 7,93 (dd, 1H, J=7,8 1,8 Гц).

2-(2-Гидроксифенокси)бензойную кислоту (200 мг) растворяют в ангидриде уксусной кислоты (10 мл) и кипятят в колбе с обратным холодильником при 145-148°C в течение 8 ч. Избыток ангидрида уксусной кислоты испаряют с помощью роторного испарителя и остаток приливают к ледяной воде. Смесь экстрагируют диэтиловым эфиром. Органический слой последовательно промывают насыщенным NaHCO_3 и насыщенным хлоридом аммония, высушивают над безводным MgSO_4 , фильтруют и испаряют с помощью роторного испарителя. После сушки и очистки с помощью колоночной хроматографии получают конечный продукт.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 7,18 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,54 (t, 1H, $J=7,2$ Гц), 7,93 (dd, 1H, $J=7,8$, 1,2 Гц), EI-MS, m/z 212.

Пример 82. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-9-метил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B14).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 74, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

Пример 84. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B17).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 74, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

Пример 85. 4-Формил-3-гидрокси-8-метокси-1-метил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновая кислота (соединение No: B10).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 74, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

Пример 87. 3-Гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-4-карбальдегид (соединение No: B12).

Это соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 74, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

Пример 99. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-диметокси-1,6-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты метиловый эфир (соединение No: BM0).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что псоромовая кислота заменена 9-этоксиметил-4-формил-3,8-диметокси-1,6-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислотой.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,19 (t, 3H, $J=7,5$ Гц), 2,21 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,57 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,81 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 10,61 (s, 1H).

Пример 100. 3,8-Диэтокси-9-этоксиметил-4-формил-1,6-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (соединение No: BM2).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что иодометан заменяют иодоэтаном.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 1,19 (t, 3H, $J=6,9$ Гц), 1,32 (m, 6H), 1,47 (t, 3H, $J=6,9$ Гц), 2,22 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,57 (q, 2H, $J=7,2$ Гц), 3,97 (q, 2H, $J=6,9$ Гц), 4,17 (q, 2H, $J=6,9$ Гц), 4,33 (q, 2H, $J=7,2$ Гц), 4,56 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

Пример 101. 9-Этоксиметил-4-формил-1,6-диметил-11-оксо-3,8-дипропокси-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты пропиловый эфир (соединение No: BM7).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что иодометан заменяют иодопропаном.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 0,98 (m, 6H), 1,18 (m, 6H), 1,72 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,57 (q, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,87 (t, 2H, $J=6,3$ Гц), 4,03 (t, 2H, $J=6,0$ Гц), 4,33 (t, 2H, $J=6,6$ Гц), 4,56 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 10,58 (s, 1H).

Пример 102. 3,8-Дибутокси-9-этоксиметил-4-формил-1,6-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты бутиловый эфир (соединение No: BN0).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что иодометан заменяют иодобутаном.

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 0,96 (m, 6H), 1,21 (t, 6H, $J=6,9$ Гц), 1,38 (m, 6H), 1,75 (m, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,57 (q, 2H, $J=6,9$ Гц), 3,91 (t, 2H, $J=6,3$ Гц), 4,09 (t, 2H, $J=6,3$ Гц), 4,33 (t, 2H, $J=6,6$ Гц), 4,56 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).

Пример 103. 9-Этоксиметил-4-формил-1,6-диметил-11-оксо-3,8-бис-пентилокси-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты пентиловый эфир (соединение No: BN1).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 2, за исключением того, что иодометан заменяют иодопентаном.

Пример 104. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты метиловый эфир (соединение No: BN2).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 1,20 (t, 3H, J=7,5 Гц), 2,49 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,60 (q, 2H, J=7,5 Гц), 3,93 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

Пример 105. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты этиловый эфир (соединение No: BN3).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что иодометан заменяют иодометаном.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 1,20 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,47 (t, 3H, J=6,9 Гц), 2,49 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,60 (q, 2H, J=7,5 Гц), 3,97 (q, 2H, J=6,9 Гц), 4,71 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

Пример 106. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты пропиловый эфир (соединение No: BN4).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что иодометан заменяют иодопропаном.

¹HNMR (300 МГц, CDCl₃): δ 0,99 (t, 3H, J=6,6 Гц), 1,20 (t, 3H, J=6,9 Гц), 1,78 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,59 (q, 2H, J=6,9 Гц), 4,33 (t, 2H, J=6,6 Гц), 4,70 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).

Пример 107. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты бутиловый эфир (соединение No: BN5).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что иодометан заменяют иодобутаном.

Пример 108. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты пентилловый эфир (соединение No: BN6).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 3, за исключением того, что иодометан заменяют иодопентаном.

Пример 109. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-4-гидроксиметил-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BN9).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 51, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 1,16 (t, 3H, J=7,5 Гц), 2,37 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,55 (q, 2H, J=7,5 Гц), 4,66 (d, 4H), 6,49 (s, 1H).

Пример 110. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-фениламинметил-11Н-дibenзо[b,c][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BO1).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют анилином.

Пример 111. 4-(Бензиламинметил)-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BO2).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют бензиламином.

Пример 112. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-[(2-пирролидин-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BO3).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-пиррол-1-илэтиламино.

Пример 113. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамоилфениламино)метил]-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BO4).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют сульфаниламидом.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 1,06 (t, 3H, J=6,9 Гц), 2,31 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,40 (q, 2H, J=6,9 Гц), 4,38 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 6,75 (m, 3H), 7,52 (d, 2H, J=8,7 Гц).

Пример 114. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BO7).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-морфолин-4-илэтиламино.

Пример 115. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-4-(морфолин-4-илметил)-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BP0).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют морфолином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-DMCO): δ 1,06 (t, 3H, J=6,9 Гц), 2,35 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,06 (t, 4H), 3,40 (q, 2H, J=6,9 Гц), 3,80 (t, 4H), 4,47 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

Пример 116. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BP2).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для приме-

ра 18, за исключением того, что этаноламин заменяют пиперазином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,16 (t, 3H, J=6,9 Гц), 2,38 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,90 (t, 4H), 3,49 (q, 2H, J=6,9 Гц), 4,18 (t, 4H), 4,55 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,63 (s, 1H).

Пример 117. 4-(трет-Бутиламинометил)-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BP3).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют трет-бутиламином.

Пример 118. 4-(4-Бензилпиперазин-1-илметил)-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BP6).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют бензилпиперазином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,06 (t, 3H, J=6,9 Гц), 2,30 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,40 (m, 10H), 3,80 (t, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,62 (m, 3H).

Пример 119. 4-[(Циклогексилметиламино)метил]-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BP7).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют циклогексанметиламином.

Пример 120. 4-[(4-Ацетиламинофениламино)метил]-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BP9).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют п-ацетиламинофениламином.

Пример 121. 4-[(3-Цианофениламино)метил]-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BQ1).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 3-цианофениламином.

Пример 122. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-[(2-пиперидин-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BQ2).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-пиперидин-1-илэтиламином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,16 (t, 3H, J=6,9 Гц), 1,93 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,49 (q, 2H, J=6,9 Гц), 4,62 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,77 (s, 1H).

Пример 123. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-(пиридин-2-иламинометил)-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BQ4).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-аминопиридином.

Пример 124. 9-Этоксиметил-4-[(4-фторфениламино)метил]-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BQ6).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют п-фторфениламином.

Пример 125. 4-[(4-Аминофениламино)метил]-9-этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BQ7).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют п-фенилендиамином.

Пример 126. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-(пиримидин-2-иламинометил)-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BQ9).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют 2-аминопиримидином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,16 (t, 3H, J=7,5 Гц), 2,37 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,55 (q, 2H, J=7,5 Гц), 4,55 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,65 (m, 2H), 8,26 (m, 2H).

Пример 127. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-4-(пиперидин-1-илметил)-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновая кислота (соединение No: BR1).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 18, за исключением того, что этаноламин заменяют пиперидином.

¹HNMR (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 1,16 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,80 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 3,11 (t, 4H, J=5,1 Гц), 3,55 (q, 2H, J=7,5 Гц), 4,62 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,77 (s, 1H).

Пример 128. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты диметиламид (соединение No: BR3).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, в других реакционных условиях, следуя методикам, известным в этой области техники.

Пример 129. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты диэтиламид (соединение No: BR6).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют диэтиламин гидрохлоридом.

Пример 130. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты этиламид (соединение No: BR8).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют этиламин гидрохлоридом.

Пример 131. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты метиламид (соединение No: BS0).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют метиламин гидрохлоридом.

Пример 132. 9-Этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновой кислоты(2-морфолин-4-илэтил)амид (соединение No: BS2).

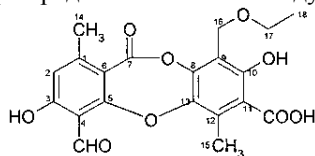
Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют 2-морфолин-4-илэтиламином.

Пример 133. 9-Этоксиметил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-7-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-4-карбальдегид (соединение No: BS5).

Соединение получают с помощью методики, аналогичной той, которая была применена для примера 61, за исключением того, что диметиламин гидрохлорид заменяют 4-метилпиперазином.

Пример 138. Соединение G0, выделенное из *Cladonia gracilis* (L) Willd.

Cladonia gracilis (L) Willd перколируют с помощью 75%-ного этанола три раза. Экстрагированные вещества концентрируют до экстракта (230 г), затем перемешивают с силикагелем (200 г) и очищают на колонке с силикагелем, элюируют с помощью градиента CH_2Cl_2 MeOH (100:2) и обеспечивают твердое вещество в виде белого порошка. Твердое вещество перекристаллизовывают из ацетона и получают соединение G0 (примерно 10 г). Структура G0 представляет собой 9-этоксиметил-4-формил-3,8-дигидрокси-1,6-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоновую кислоту, которая характеризуется следующими свойствами: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, HMBC и EI, молекулярная формула которой представляет собой $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_9$. Структура представляет собой следующее:



$^1\text{H-NMR}$: 1,11(3H), 3,45(2H), 4,53(2H), 6,82(1H), 10,59(1H); $^{13}\text{C-NMR}$: 14,5(CH_3), 15,2(CH_3), 21,3(CH_3), 60,4(CH_2), 65,1(CH_2), 111,9, 112,1, 116,1, 116,3, 117,1(CH), 130,7, 142,3, 145,5, 151,8, 154,7, 161,0, 163,7, 164,1, 170,2, 191,6; EI: 402(12), 358(12), 356(100), 338(28), 326(20), 310(40), 300(8), 285(40), 268(12), 258(24), 230(20), 217(12), 179(20), 151(8), 150(20), 77(12), 67(12), 59(16).

Пример 139. Соединение F7, выделенное из *Lethariella cladonioides*.

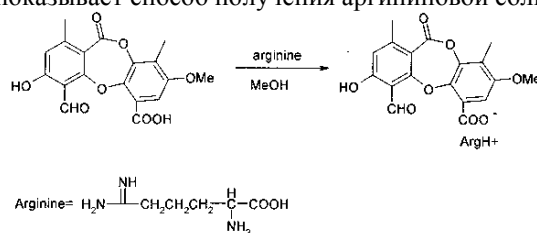
Lethariella cladonioides (25 кг) измельчают на кусочки и затем три раза экстрагируют в колбе с обратным холодильником 75%-ным этанолом в течение 3, 2 и 2 ч соответственно. Общее количество использованного 75%-ного этанола равно 500 кг. Экстрагированные вещества фильтруют и концентрируют при пониженном давлении до экстракта (9,2 кг). Экстракт ресуспендируют в воде, экстрагируют этилацетатом три раза и получают органическую порцию (1,5 кг) и водную порцию. Этилацетатную фазу (250 г) растворяют в органическом растворителе и тщательно перемешивают с силикагелем (250 г, 200-300 меш), затем концентрируют при пониженном давлении досуха. Колонку набивают силикагелем (1,2 г, 200-300 меш) и CH_2Cl_2 (12×150 см) с помощью влажного способа. После уравнивания образец наносят на колонку с помощью влажного способа. Колонку элюируют CH_2Cl_2 (3 л), CH_2Cl_2 :MeOH (100:1, 3 л; 100:3, 6 л; 100:5, 9 л; 100:10, 6 л) соответственно и получают пять фракций F-1, F-2, F-3, F-4 и F-5. Фракцию F-5, содержащую желаемое соединение, конденсируют при пониженном давлении досуха, растворяют в метаноле и фильтруют повторно. Отфильтрованное вещество перекристаллизовывают из CH_2Cl_2 /EtOH и получают чистое соединение (3,6 г), которое согласно спектральным характеристикам представляет собой псоромовую кислоту.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 11,83 (1H, s, OH-3), 10,09 (1H, s, 4-CHO), 6,60 (1H, s, H-7), 6,20 (1H, s, H-2), 3,36 (3H, s, 8- OCH_3), 2,08 (3H, s, 1- CH_3), 1,77 (3H, s, 9- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 152,8 (C-1), 117,1 (C-2), 164,9 (C-3), 110,5 (C-4), 122,3 (C-6), 107,6 (C-7), 154,5 (C-8), 123,3 (C-9), 165,1 (C-11), 111,5 (C-1a), 161,0 (C-4a), 143,1 (C-5a), 143,3 (C-9a), 21,9 (1- OCH_3), 195,1 (4-CHO), 165,9 (6-COOH), 9,5 (9- CH_3).

Пример 140. Методика получения аргининовой соли соединения F7.

Следующее уравнение показывает способ получения аргининовой соли соединения F7



Способ получения приведен далее: 358 мг F7 (1 ммоль) помещают в 100-мл круглодонную колбу и добавляют подходящее количество этанола. Смесь при необходимости нагревают до тех пор, пока соединение F7 полностью не растворится. Добавляют раствор L-аргинина в воде (содержащий 348 мг L-аргинина, 2 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение еще 1 ч. После этого колбу помещают в ледяную баню, при перемешивании добавляют по каплям 3-кратное количество диэтилового эфира до тех пор, пока не произойдет осаждение продукта. Осадок фильтруют и получают соль.

Пример 141. Получение таблеток и капсул, включающих соединение F7.

1. Таблетки, включающие соединение F7.

Количество: соединение F7 25 г, крахмал 250 г, крахмальная паста 50 г, тальковая пудра 15 г, жидкий парафин (светлый) 0,25 г, всего 1000 таблеток.

Далее приведена методика получения: соединение F7 растирают в тонкий порошок и перемешивают с 1/3 крахмала до однородности. Крахмальную пасту добавляют для того, чтобы изготовить мягкий материал. Гранулы получают путем пропускания мягкого материала через сито 14 меш. Гранулы высушивают при 70°C и сухие массы пропускают через сито 12 меш для придания гранулам определенного размера. Гранулы тщательно перемешивают с оставшимся крахмалом (предварительно высушенным при 100~105°C) и с тальковой пудрой с адсорбированным жидким парафином. Смесь пропускают через сито 12 меш, таблетуют и получают изделия.

Таблетку применяют для лечения диабета. Содержание активного ингредиента равно 25 мг на таблетку.

2. Капсулы, включающие соединение F7.

Количество: соединение F7 25 г, крахмал 250 г, тальковая пудра 15 г, всего 1000 капсул.

Далее приведена методика получения: соединение F7 растирают в тонкий порошок и перемешивают с 1/3 крахмала до однородности. Смесь пропускают через сито 80 меш, затем тщательно перемешивают с остальным крахмалом и тальковой пудрой. Полученную смесь пропускают через нейлоновое сито 14 меш, высушивают при 70°C до тех пор, пока содержание воды не станет ниже 3%. Твердым веществом заполняют двучетные прозрачные капсулы и получают изделие.

Капсулу применяют для лечения диабета. Содержание активного ингредиента равно 25 мг на капсулу.

Пример 142. Гипогликемические эффекты экстрактов псоромовой кислоты.

Lethariella cladonioides (25кг) измельчают на кусочки, экстрагируют раствором этанола в различных концентрациях в течение 48 ч или нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Экстракты объединяют и концентрируют при пониженном давлении досуха, получают неочищенные экстракты. Неочищенные экстракты ресуспендируют в воде, экстрагируют этилацетатом (EtOAc) и получают этилацетатную фазу и водную фазу.

Мышей ob/ob с генетически запрограммированным спонтанным диабетом получали от фирмы Jackson (USA) и помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). После достижения мышами возраста 7 недель постоянно в течение 3 дней определяли уровень глюкозы в крови натощак. Мыши были разбиты на группы: группа, получавшая лечение, и контрольная группа (8 животных на группу) в соответствии с полученными результатами. Двум группам вводили перорально этилацетатную фазу (500 мг/кг) и 0,1% раствор Tween 80 (в качестве пустого контроля) соответственно один раз в сутки в течение 3 недель. Регулярно измеряли уровень глюкозы в крови мышей натощак, результаты приведены в табл. 1. Через 18 дней уровень глюкозы натощак в крови мышей в группе, получавшей лечение, значительно снизился на 20,4% по сравнению с уровнем у мышей в контрольной группе.

Таблица 1

		0 день	4 день	8 день	15 день	18 день
Уровень глюкозы в крови натощак (мМ)	Контрольная группа	11,6±1,6	12,4±2,3	12,8±3,2	11,4±1,5	12,1±1,4
	Группа, получавшая лечение	11,6±2,4	10,2±1,7*	10,2±1,9	9,5±1,1*	9,6±2,3*

* P<0,05, по сравнению с контрольной группой.

Пример 143. Эффекты соединений с семичленным кольцом на поглощение глюкозы в 3T3-L1 адипоцитах.

Влияние соединений на базовое или инсулин-стимулированное поглощение глюкозы оценивали, применяя модель поглощения глюкозы в 3T3-L1 адипоцитах.

Жировая ткань представляет собой место протекания метаболизма глюкозы *in vivo*. Чувствительность к инсулину и доступность глюкозы в жировых тканях тесно связаны с резистентностью к инсулину. Транспорт глюкозы в адипоциты представляет собой скорость-лимитирующую стадию метаболизма глюкозы, и также важный критерий оценки чувствительности к инсулину в жировой ткани. 3T3-L1 представляет собой разновидность предшественника адипоцита и может превратиться в адипоцит после завершения дифференцировки. Следовательно, 3T3-L1 представляет собой подходящую модель для изучения транспорта глюкозы.

В некоторых условиях происходит индукция дифференцировки предшественника адипоцита, 3T3-L1. После того как 3T3-L1 будет дифференцирован в адипоцит, представляющие интерес соединения и ДМСО (применяемый в качестве контроля) могут быть добавлены в разной концентрации и адипоциты можно инкубировать с ними в течение различных периодов времени, затем может быть проведено определение поглощения глюкозы. Для оценки способности соединения стимулировать поглощение глюкозы определяют базовое и инсулин-индуцированное поглощение глюкозы, и затем на основании измерения ³H-меченной 2-дезоксиглюкозы внутри клеток рассчитывают увеличение базового и инсулин-индуцированного поглощения глюкозы после обработки соединениями по сравнению с контрольной группой (с 0,1%-ным ДМСО): 3T3-L1 клетки, полученные из Karolinska Institute (Sweden), культивировали в DMEM-среде, содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки при 37°C, в атмосфере 5%-ного CO₂. Клетки пересеивали каждые 3-4 дня. Клетки переносили в 12-луночный планшет. После прикрепления клеток добавляют культуральную среду, содержащую 0,5 мМ 3-изобутил-1-метилксантина, 0,25 мкМ дексаметазона и 5 мкг/мл инсулина, и культивируют в течение 3 дней. Затем культуральную среду заменяют средой, содержащей 5 мкг/мл инсулина, и дополнительно культивируют в течение 3 дней. Инсулин удаляют, и клетки, через 2 дня полностью дифференцировавшиеся в зрелые адипоциты, могут быть применены для определения поглощения глюкозы.

Выбранные авторами 23 соединения добавляли в среду культивирования адипоцитов в дозе, равной 10 мкМ. После инкубации в течение 2 ч регистрировали эффект соединений на поглощение глюкозы в 3T3-L1 клетках. Культуральную среду без соединений применяли в качестве негативного контроля. Эффекты соединений на поглощение глюкозы также регистрировали в контрольной группе, к которой добавляли только инсулин, и в экспериментальной группе, к которой добавляли соединения плюс инсулин.

Результаты экспериментов представлены в табл. 2. Данные показывают, что проанализированные соединения с семичленным кольцом могут стимулировать поглощение глюкозы в 3T3-L1 клетках. При этом поглощение глюкозы в 3T3-L1 клетках, к которым был добавлен инсулин плюс соединения с семичленным кольцом в соответствии с изобретением, было значительно улучшено по сравнению с клетками, к которым был добавлен только инсулин.

Таблица 2

Номер соединения	Среднее		SD	
	Контрольная группа/Группа, получавшая соединение	Контроль + Группа, получавшая инсулин /Группа, получавшая соединение + инсулин	Контрольная группа/Группа, получавшая соединение	Контроль + Группа, получавшая инсулин/Группа, получавшая соединение + инсулин
Контроль	1,000	3,152	0,000	0,591
F7	1,188	3,788	0,282	0,407
Контроль	1,000	2,986	0,000	0,194
A0	1,334	2,710	0,227	0,406
A2	1,366	3,138	0,133	0,283
A4	1,182	3,449	0,344	0,371
Контроль	1,000	2,479	0,000	0,747
B9	1,157	2,824	0,192	1,132
Контроль	1,000	4,160	0,000	0,884
C1	1,213	4,059	0,436	1,184
C3	1,316	4,834	0,106	1,223
Контроль	1,000	2,872	0,000	0,677
C7	1,222	3,610	0,292	1,211
Контроль	1,000	3,257	0,000	0,376
D1	1,284	3,673	0,223	1,111
D3	1,116	3,001	0,075	0,664
D4	1,189	3,717	0,314	1,222
Контроль	1,000	3,645	0,000	1,114
D8	1,206	3,877	0,276	1,430
Контроль	1,000	2,665	0,000	0,280
E9	1,100	2,965	0,093	0,206
Контроль	1,000	1,947	0,000	0,275
AA0	1,118	2,130	0,227	0,454
Контроль	1,000	1,604	0	0,32
AA7	1,129	1,786	0,058	0,13
Контроль	1,000	1,548	0,000	0,290
AB2	1,179	1,639	0,175	0,281
Контроль	1,000	1,776	0,000	0,540
AB4	1,109	1,837	0,164	0,389
AB5	1,286	1,755	0,184	0,350
Контроль	1,000	1,531	0,000	0,691
AB6	1,143	1,432	0,504	0,630

Номер соединения	Среднее		SD	
	Контрольная группа/Группа, получавшая соединение	Контроль + Группа, получавшая инсулин /Группа, получавшая соединение + инсулин	Контрольная группа/Группа, получавшая соединение	Контроль + Группа, получавшая инсулин/Группа, получавшая соединение + инсулин
Контроль	1,000	1,431	0,000	0,016
AB9	1,150	1,555	0,089	0,189
G0	1,221	1,297	0,088	0,091
Контроль	1,000	1,784	0,000	0,597
BT5	1,230	1,728	0,199	0,412
Контроль	1,000	2,033	0,000	0,365
BU0	1,428	2,147	0,257	0,440

Пример 144. Эффект соединений с семичленным кольцом на фосфорилирование ацетил-СоА-карбоксилазы (ACC), AMP-активируемой протеинкиназы (AMPK) в HepG2 клетке.

Применяли линию клеток карциномы печени человека (HepG2, получены из банка клеток Шанхайского Института клеточной биологии Китайской Академии). Клетки карциномы печени человека пересеивали с помощью разрушения в присутствии 0,1% панкреатин/0,02% EDTA и культивировали в инкубаторе при 37°C в культуральной среде MEM, содержащем 10% FBS, в атмосфере 5% CO₂/95%.

HepG2 клетки культивировали в 6-луночных планшетах в течение 48 ч до 70-80% слияния. Истощение по сыворотке начинали с замены среды культивирования средой MEM, содержащей 0,5%-ный БСА. После истощения в течение 6 ч клетки обрабатывали соединениями (конечная концентрация равна 50 мкМ, содержащими 0,25% ДМСО) в течение 5 мин. Культуральную среду отбрасывали, клетки собирали и промывали дважды предварительно охлажденным PBS. Промывную жидкость отбрасывали и любой остаточный PBS убирали с помощью промокательной бумаги. ДМСО без соединений с семичленным кольцом применяли в качестве контроля.

Экстракция общего клеточного белка: добавляют 150 мкл буфера для гомогенизирования (137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 0,5 mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% глицерин, 20 mM Tris-HCl pH 7,8, 1 мкг/мл леупептин, 0,2 mM PMSF, 10 mM NaF, 1 мкг/мл аprotинин, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 5 mM фосфат натрия, 1 mM бензамидин) на лунку. Клетки собирают в 1,5-мл центрифужную пробирку с помощью скребка для клеток. Клетки гомогенизируют с помощью ультразвукового дезинтегратора (мощность - 5 Вт) 2 раза (по 3 с) и встряхивают на качалке в течение 1 ч. Супернатант (т.е. общий клеточный белок) собирают центрифугированием при 14000 rpm в течение 15 мин при 4°C и хранят при -70°C до применения. Затем определяют концентрацию белка методом Брэдфорд, в качестве образца для анализа применяли супернатант с конечной концентрацией, равной 0,6 мг/мл. Весь процесс получения проводят при 4°C.

Анализ препарата белка методом электрофореза: после обработки при 95°C в течение 5 мин наносят образец для анализа (15 мкг белка/дорожку). Белок разделяют в 7,5%-ном SDS-акриламидном геле в те-

чение 1-2 ч при напряжении 80-120 V.

Электроблоттинг белка и блокирование мембраны: после завершения электрофореза белок переносят на PVDF-мембрану с помощью полусухого слот-блоттинга (режим 0,8 мА/см² поверхности мембраны) при силе тока, равной 80 мА в течение 2 ч. После этого мембрану инкубируют на качалке в течение 2 ч с 7,5%-ным обезжиренным молоком/TTBS для блокировки мембраны.

Взаимодействие антиген-антитело: после завершения процесса блокировки мембрану инкубируют с первичными антителами (антитела против фосфорилированной ACC (P-ACC) и антителами против фосфорилированной AMPK (P-AMPK), все получено от фирмы Cell signaling (USA), с рабочей концентрацией, равной 1:1000) в течение ночи при 4°C. Мембрану удаляют и первичные антитела извлекают. Мембрану промывают 5 раз, каждый раз в течение 10 мин в TTBS. Мембрану инкубируют на качалке в течение 2 ч с вторичными антителами (конъюгированные с пероксидазой хрена козы антитела к IgG кролика, полученные от фирмы Bio-rad (USA), с рабочей концентрацией, равной 1:5000) при комнатной температуре. Вторичные антитела отбрасывали. Мембрану промывали 5 раз, каждый раз в течение 10 мин в TTBS для удаления несвязавшихся вторичных антител.

Воздействие ECL и проявление: люминесцентные вещества, ECL 1, 2, перемешивают до гомогенности и инкубируют с мембраной в течение 3-5 мин. Мембрану извлекают, упаковывают в защитную пленку и помещают в темную комнату для проявления. После взаимодействия с рентгеновской пленкой пленку проявляют, промывают, фиксируют и консервируют.

Проводят полуколичественный анализ с помощью сканирования оптической плотности, применяя компьютерную систему анализа изображения. Рассчитывают серый уровень экспрессии белка. Серый уровень мишени делят на серый уровень внутреннего стандарта и строят гистограмму, принимая нормальную группу в качестве 1 единицы.

Экспериментальные данные показывают, что уровень фосфорилирования для ACC белка в группах, содержавших соединение A0, A2, A4, A6, B9, D8, E9 и F7, значительно улучшается ($P<0,01$, $P<0,05$) по сравнению с уровнем контрольной ДМСО-группой; и наблюдается существенная стимуляция уровня фосфорилирования для AMPK белка в группах, содержавших соединение A2, A4, A6, E9 и F7 ($P<0,01$, $P<0,05$). Результаты приведены на фиг. 1 и 2.

Уровень фосфорилирования для белка ACC в группах, содержавших соединение B9, C1, C7, D8, E9 и G0, был значительно улучшен ($P<0,01$, $P<0,05$) по сравнению с контрольной ДМСО-группой; и уровень фосфорилирования для AMPK-белка в группах, содержавших соединение B9, C1, C7, D1, E9, G0 и F7, значительно вырос ($P<0,01$, $P<0,05$). Результаты показаны на фиг. 3 и 4.

Уровень фосфорилирования для белка ACC в группах, содержавших соединение AB5, AB6, BT5, BT7, AA6, AA7 и F7, был значительно улучшен ($P<0,01$, $P<0,05$) по сравнению с контрольной ДМСО-группой; и уровень фосфорилирования для AMPK-белка в группах, содержавших соединение AB5, AB6, BT7, AA5, AA6, BU0 и F7, значительно вырос ($P<0,01$, $P<0,05$). Результаты показаны на фиг. 5 и 6.

Пример 145. Эффект некоторых соединений с семичленным кольцом на уровень глюкозы в крови натошак у об/об мышей.

Мышей об/об с генетически запрограммированным спонтанным диабетом получали от фирмы Jackson (USA) и помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). Уровень глюкозы в крови натошак определяли постоянно в течение 3 дней после того, как мыши достигали 7-недельного возраста. Мыши были разбиты на группы: группу, получавшую лечение, и контрольную группу (по 6 животных на группу) в соответствии с полученными результатами. Группе, получавшей лечение, вводили перорально соединение E9, G0 и F7 (псоромовую кислоту) (100 мг/кг), и контрольной группе вводили перорально раствор 0,1% Tween 80 (пустой контроль), один раз в сутки в течение 8 дней. Уровень глюкозы в крови мышей натошак определяли в конце эксперимента.

Результаты представлены в табл. 3. Уровень глюкозы в крови мышей натошак после постоянного получения дозы в течение 8 дней в группе, получавшей соединения F7, E9 и G0, был статистически значительно снижен ($P<0,05$).

Таблица 3

Уровень глюкозы в крови натошак (мм)	в	Контрольная группа	До введения	После 8-ми дней лечения
			12,27±1,53	11,50±1,73
			E9	11,99±1,48
			G0	11,95±1,49
			F7	11,94±1,50
		Метформин	12,27±2,69	8,13±2,76*

* $P<0,05$

** $P<0,01$, против контрольной группы.

Пример 146. Гипогликемический эффект соединения F7.

Мышей об/об с генетически запрограммированным спонтанным диабетом получали от фирмы Jackson (USA) и помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). Уровень глюкозы в крови натошак

определяли постоянно в течение 3 дней после того, как мыши достигали 7-недельного возраста. Мыши были разбиты на группы: группу, получавшую лечение, и контрольную группу (8 животных на группу) в соответствии с полученными результатами. Двум группам вводили перорально соединение F7 (50 мг/кг) и раствор 0,1% Tween 80 соответственно один раз в сутки в течение 3 недель. Регулярно измеряли уровень глюкозы в крови мышей натошак.

Результаты представлены в табл. 4. Уровень глюкозы в крови мышей натошак после постоянного получения дозы в течение 4 дней в группах, получавших лечение, был статистически значимо снижен ($P<0,05$). На день 15 после введения уровень глюкозы в крови мышей натошак в группе, получавшей лечение, был снижен на 42%. На день 21 после введения уровень глюкозы в крови мышей натошак в группе, получавшей лечение, был снижен до нормального уровня (7,4 мМ).

Таблица 4

		0 день	4 день	8 день	11 день	15 день	21 день
Уровень глюкозы в крови натошак (мМ)	Контрольная группа	14,2±1,7	17,6±3,1	14,9±2,4	13,5±2,3	14,5±4,4	13,7±3,7
	Группа, получавшая лечение	14,0±1,8	11,3±2,5**	11,1±2,0**	8,8±1,5**	8,5±2,5**	7,4±1,3**

* $P<0,05$.** $P<0,01$, против контрольной группы.

Пример 147. Влияние соединения F7 на нарушения метаболизма глюкозы и липидов.

Мышей ob/ob с генетически запрограммированным спонтанным диабетом получали от фирмы Jackson (USA) и помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). Уровень глюкозы в крови натошак определяли постоянно ежедневно в течение 3 дней после того, как мыши достигали 7-недельного возраста. Мыши были разбиты на группы: группу, получавшую лечение, и контрольную группу (8 животных на группу) в соответствии с полученными результатами. Двум группам вводили перорально соединение F7 (50 мг/кг) и раствор 0,1% Tween 80 соответственно один раз в сутки в течение 3 недель. Другую группу C57 мышей применяли в качестве нормального контроля. В конце введения собирали образцы крови у каждой группы, отделяли сыворотку и определяли биохимические показатели в сыворотке.

Результаты, приведенные в табл. 5, показывают, что F7 может значительно снижать фруктозамин (FRU), а также триглицериды (TG), общий холестерин (TC), ненасыщенные свободные жирные кислоты (NFFA) и мочевую кислоту (UA) у ob/ob мышей, следовательно, можно предположить, что F7 может существенно воздействовать на метаболические нарушения в обмене глюкозы и липидов у диабетических мышей.

Следовательно, соединение F7 может лечить или предупреждать диабет, повышенное кровяное давление, нарушение толерантности к глюкозе (IGT), гиперурикемию, артролитиаз, гиперлипемию, гиперхолестеринемию или атеросклероз, которые связаны с нарушением метаболизма глюкозы и липидов.

Таблица 5

Группа	FRU (мкмоль/л)	CHOL (ммоль/л)	TG (мг/дл)	NFFA (ммоль/л)	UA (ммоль/л)
Контроль	364,2 ± 68,8	8,1 ± 1,0	97,9 ± 20,2	1,36 ± 0,26	576,4 ± 171,9
Лечение	225,0 ± 40,4***	6,0 ± 0,8***	72,1 ± 11,1**	1,15 ± 0,17*	316,5 ± 109,4**
Норма	174,1 ± 24,8***	2,6 ± 0,5***	45,4 ± 8,9***	0,97 ± 0,24**	259,1 ± 25,8**

* $P<0,05$.** $P<0,01$.*** $P<0,001$, против контрольной группы.

Пример 148. Влияние соединения F7 на уровень триглицеридов в печени.

Мышей ob/ob с генетически запрограммированным спонтанным диабетом получали от фирмы Jackson (USA) и помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). После того как мыши достигали 7-недельного возраста, ob/ob мыши были разбиты на группы: группу, получавшую лечение, и контрольную группу (9 животных на группу) в соответствии с уровнем глюкозы в крови натошак. Двум группам вводили перорально соединение F7 (50 мг/кг) и раствор 0,1% Tween 80 соответственно один раз в сутки в течение 3 недель. Через 3 недели животных забивали, печень извлекали и взвешивали.

Результаты, приведенные в табл. 6, показывают, что масса печени в группе, получавшей F7, была значительно снижена ($P<0,05$) по сравнению с контрольной группой; но F7 не влиял на массу других органов или их отношения к массе тела. Измеряли уровень триглицерида в печени.

Результаты указывают на то, что уровень триглицерида в печени группы, получавшей F7, был значительно снижен по сравнению с контрольной группой. При этом результаты биохимического анализа крови показывают, что уровень аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST) в группе, получавшей F7, был незначительно снижен, по сравнению с контрольной группой, в которой уровень ALT был снижен статистически значимо ($P<0,05$).

Следовательно, соединение F7 может лечить и предупреждать ожирение и ожирение печени, которое возникает из-за повышения уровня триглицеридов в печени.

Таблица 6

Группа	Масса печени (г)	TG печени (мкмоль/г)	ALT(U/L)	AST(U/L)
Контрольная группа	3,40±0,45	157,8±11,7	288,5±51,6	222,4±22,8
Группа, получавшая лечение	2,67±0,57 *	106,9±35,6 ***	161,5±28,4 *	197,3±24,6

* P<0,05.

*** P<0,001, против контрольной группы.

Пример 149. Влияние соединения F7 на массу тела.

Мышей-самцов C57BL/6J помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). После достижения мышами 4-недельного возраста их начинали содержать на диете с высоким содержанием жира (получаемой из Research Diets Inc. (USA), D12492i, содержание жира равно 60%). Через 12 недель развивалась индуцированная диетой модель ожирения (DIO) мыши. Другую группу мышей, содержащуюся на нормальной диете (D12450Bi, содержание жира равно 10%), применяют в качестве нормальной контрольной группы. Мышей DIO разделяли на две группы в соответствии с массой тела и вводили перорально F7 (50 мг/кг) или 0,1% Tween 80 (контрольная группа модели) соответственно каждый полдень в течение 5 недель вплоть до момента забоя. Массу тела мышей измеряли ежедневно и регистрировали влияние соединения F7 на массу тела.

Результаты, приведенные в табл. 7, показывают, что масса тела мышей DIO возросла на 11 г по сравнению с нормальной контрольной группой. После перорального введения 50 мг/кг соединения F7 масса тела мышей DIO значительно снизилась. Через 1 неделю после начала введения масса тела мышей, получавших соединение F7, была снижена на 2 г по сравнению с контрольной группой модели. Через 5 недель после начала введения масса тела мышей, получавших соединение F7, была снижена на 4,5 г по сравнению с контрольной группой модели.

Следовательно, соединение F7 может значительно снижать массу тела.

Таблица 7

Группа	График введение					
	0 день	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день
Нормальная контрольная группа	28,1±0,9	27,9±1,0	28,4±1,3	28,4±1,0	27,8±1,0	27,6±1,3
Модельная контрольная группа	39,1±3,2	38,4±3,7	38,1±3,8	39,4±4,3	40,1±4,3	40,3±4,9
Группа, получавшая лечение	39,2±3,8	36,4±3,8	36,5±4,2	36,2±3,9	36,1±2,6*	35,8±2,0**

* P<0,01.

** P<0,01, против модельной контрольной группы.

Пример 150. Гипогликемический эффект комбинации F7 с инсулином или глибенкламидом.

Мышей ob/ob с генетически запрограммированным спонтанным диабетом получали от фирмы Jackson (USA) и помещали в устройство для содержания животных SPF (температура: 22-24°C, влажность: 45-80%, освещенность: 150-300 Lx, 12/12-часовой цикл свет/темнота). Уровень глюкозы в крови натошак определяли ежедневно в течение 3 дней постоянно после того, как мыши достигали 7-недельного возраста. Мыши были разбиты на две группы: группа, предварительно получавшая лечение соединением F7, и группа, предварительно не получавшая лечение (16 животных на группу) в соответствии с полученными результатами. Группам перорально вводили соединение F7 (50 мг/кг) или раствор 0,1% Tween 80 соответственно один раз в сутки в течение 10 дней. Группу, предварительно получавшую лечение, и группу, предварительно не получавшую лечение, разделяли на две подгруппы (8 животных на подгруппу) соответственно и им подкожно вводили инъекцию инсулина (0,6 U/kg) или перорально вводили глибенкламид (25 мг/кг) соответственно. Затем в различных временных точках измеряли уровень глюкозы в крови и рассчитывали процентное изменение уровня глюкозы в крови. Результаты, приведенные в табл. 8 и 9, показывают, что после подкожной инъекции инсулина уровень глюкозы в крови мышей в группе, предварительно не получавшей лечение, снизился незначительно, тогда как тот же параметр у мышей в группе, предварительно получавшей лечение, был снижен значительно. Среди этих результатов процентное изменение уровня глюкозы в крови на 15, 40 и 90 мин представляет собой статистически значимые величины. После перорального введения глибенкламида уровень глюкозы в крови мышей в группе, предварительно не получавшей лечение, снизился слабо, тогда как тот же параметр у мышей в группе, предварительно получавшей лечение, был снижен значительно. Среди этих результатов уровень глюкозы в крови на 1, 2 и 3 ч представлял собой статистически значимую величину.

Следовательно, ob/ob мыши, обработанные с помощью F7, показали лучшую реакцию на инсулин или глибенкламид, следовательно, соединение F7 может быть скомбинировано с этими лекарственными препаратами для создания мощного гипогликемического эффекта.

Таблица 8

Группа	Процентное изменение уровня глюкозы в крови, измеренное на разных временах после введения (%)			
	15 минут	40 минут	90 минут	120 минут
Инсулин	113,9±8,3	96,3±18,0	90,6±14,7	101,6±11,2
Комбинация F7 с инсулином	86,9±21,0*	71,8±15,6*	73,8±11,5*	91,8±17,2

* P<0,05, против инсулиновой группы.

Таблица 9

Группа	Процентное изменение уровня глюкозы в крови, измеренное на разных временах после введения (%)		
	1 час	2 часа	3 часа
Глибенкламид	90,2±7,3	76,7±10,2	68,0±7,3
Комбинация F7 с глибенкламидом	79,9±9,4*	60,1±17,3*	58,0±10,9*

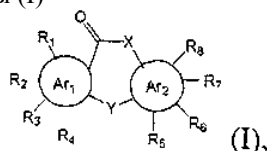
* P<0,05, против инсулиновой группы.

Как показано выше ob/ob мыши, обработанные F7, показали лучшую реакцию на инсулин или глибенкламид, что указывает на то, что соединение F7 может быть скомбинировано с этими лекарственными препаратами (или составлено в виде смешанного лекарственного препарата или фармацевтической композиции, содержащих активный ингредиент) для создания мощного гипогликемического эффекта.

Все ссылки на литературу, упомянутые в настоящей заявке, включены в этот документ путем отсылок, как если бы они были включены путем отсылок в индивидуальном порядке. К тому же, следует понимать, что после прочтения приведенного выше описания специалистами в этой области техники могут быть выполнены многочисленные вариации и модификации, и эти эквиваленты также попадают в объем изобретения, который определен прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (I)



или его геометрических изомеров, энантиомеров или диастереомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей для получения лекарственного препарата для предупреждения и лечения диабета и метаболических синдромов у млекопитающих,

в которой Ar₁ и Ar₂ выбирают из бензола или стабильного 4-7-членного одноядерного или многоядерного гетероцикла, который может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит атомы углерода и 1-4 гетероатома, которые выбирают из группы, состоящей из азота, кислорода и серы;

X представляет собой O и

Y выбирают из O, N, S или SO₂;

R₁, R₂, R₄, R₅, R₆ и R₈ независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил; галогена, -COOR', -NR'R'', -OR', -COR', -CONR'R'', =O, -SR', -SO₃R', -SO₂NR'R'', -SOR', -SO₂R', -NO₂ или -CN;

R₃ независимо выбирают из незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил; галогена, -COOR', -NR'R'', -OR', -COR', -CONR'R'', =O, -SR', -SO₃R', -SO₂NR'R'', -SOR', -SO₂R', -NO₂ или -CN;

R₇ независимо выбирают из незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b, =O, -SR_a, -SO₃R_a, -SO₂NR_aR_b, -SOR_a, -SO₂R_a, -NO₂ или -CN; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C₁-C₁₀-алкил, C₂-C₁₀-алкенил или C₂-C₁₀-алкинил; галогена, -COOR', -NR'R'', -OR', -COR', =O, -SR', -SO₃R', -SO₂NR'R'', -SOR', -SO₂R', -NO₂ или -CN; где

R' и R'' независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бензила, незамещенного или замещенного C₁-C₁₀-алкила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкенила, незамещенного или замещенного C₂-C₁₀-алкинила, где заместители выбирают из C₁-C₁₀-алкила, C₂-C₁₀-алкенила, C₂-C₁₀-алкинила, галогена, -COOR_a, -NR_aR_b, -OR_a, -COR_a, -CONR_aR_b,

$=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; или R' и R'' , взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо.

2. Применение по п.1, в котором Ar_1 и/или Ar_2 представляет собой бензол.

3. Применение по п.1, в котором метаболические синдромы выбирают из резистентности к инсулину, гиперинсулинемии, аномальной толерантности к глюкозе, ожирения, ожирения печени, гиперурикемии, артролитиаза, гиперлипемии, гиперхолестеринемии, артросклероза или повышенного кровяного давления.

4. Применение по п.1, в котором соединение формулы (I) или его изомеры, рацематы, фармацевтически приемлемые соли или их смеси производят эффект путем стимуляции фосфорилирования ацетил-СоА-карбоксилазы и/или АМР-активируемой протеинкиназы в клетках.

5. Применение по п.1, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenзо[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этилового эфира;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропилового эфира;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-фениламинотил-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-пиррол-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)аминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-(трет-бутиламинотил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-[(4-ацетиламинофенил)аминометил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-4-гидроксиметил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-[(4-фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиламида;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиламида;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты диэтиламида;

4-(бензилиминометил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бензиламида;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)иминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-[карбокси-(4-сульфамойл)фениламида];

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бутилового эфира;

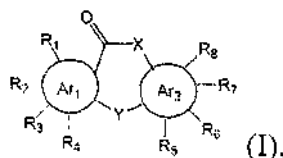
4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пентилового эфира;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамойлфенил)аминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропилового эфира;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропилового эфира и

4-[(4-фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты.

6. Соединение формулы (I)



или его геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры, рацематы, фармацевтически приемлемые соли;

в которой Ar_1 и Ar_2 выбирают из бензола;

X представляет собой O;

Y представляет собой O;

R_3 представляет собой $-OR'$;

R_1 и R_8 независимо выбирают из H или незамещенного C_1 - C_{10} -алкила;

R_5 независимо выбирают из H, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$;

R_2 независимо выбирают из водорода или галогена;

R_4 , R_6 независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $-CONR'R''$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$;

R_7 независимо выбирают из незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; галогена, $-COOR'$, $-NR'R''$, $-OR'$, $-COR'$, $=O$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-SO_2NR'R''$, $-SOR'$, $-SO_2R'$, $-NO_2$ или $-CN$; где

R' и R'' независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бензила, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; или R' и R'' , взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо;

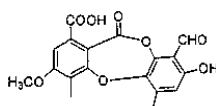
при условии, что когда R_3 представляет собой OH, то R_4 представляет собой R_9 и R_{10} ;

R_9 и R_{10} независимо выбирают из H, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного бензила, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, незамещенной или замещенной аминогруппы, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; $-COR_c$, $-CONR_cR_d$, где

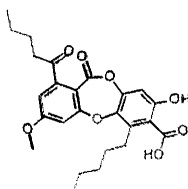
R_c и R_d независимо выбирают из водорода, незамещенного или замещенного C_1 - C_{10} -алкила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкенила, незамещенного или замещенного C_2 - C_{10} -алкинила, где заместители выбирают из C_1 - C_{10} -алкила, C_2 - C_{10} -алкенила, C_2 - C_{10} -алкинила, галогена, $-COOR_a$, $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-COR_a$, $-CONR_aR_b$, $=O$, $-SR_a$, $-SO_3R_a$, $-SO_2NR_aR_b$, $-SOR_a$, $-SO_2R_a$, $-NO_2$ или $-CN$; где R_a и R_b независимо представляют собой водород, C_1 - C_{10} -алкил, C_2 - C_{10} -алкенил или C_2 - C_{10} -алкинил; или R_c и R_d , взятые вместе, образуют 4-7-членное кольцо;

при этом исключаются следующие соединения:

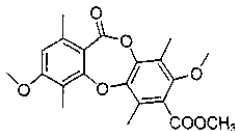
9-формил-8-гидрокси-3-метокси-4,6-диметил-11-оксо-11H-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-1-карбоновая кислота



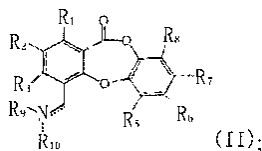
лобаровая кислота



метил 3,8-диметокси-1,4,6,9-тетраметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-7-карбоксилат



7. Соединение по п.6 формулы (II)



в которой $R_1, R_2, R_3, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ и R_{10} имеют значения, определенные в п.6.

8. Соединение по п.6, в котором соединение выбирают из группы, состоящей из

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этилового эфира;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропилового эфира;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-фениламинметил-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-пиррол-1-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамоилфенил)аминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-(пиперазин-1-илметил)-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-(трет-бутиламинметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-[(4-ацетиламинофенил)аминометил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

3-гидрокси-4-гидроксиметил-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-[(4-фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты метиламида;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты этиламида;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты диэтиламида;

4-(бензилиминметил)-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бензиламида;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамоилфенил)иминметил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-[карбокси-(4-сульфамоил)фениламида];

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты бутилового эфира;

4-формил-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пентилового эфира;

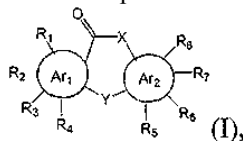
3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(4-сульфамоилфенил)аминометил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропилового эфира;

3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-4-[(2-морфолин-4-илэтиламино)метил]-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты пропилового эфира и

4-[(4-фторфениламино)метил]-3-гидрокси-8-метокси-1,9-диметил-11-оксо-11Н-дibenzo[b,e][1,4]диоксепин-6-карбоновой кислоты.

9. Композиция для предупреждения и лечения диабета и метаболических синдромов у млекопитающих, включающая:

(а) эффективное количество соединения формулы (I), его геометрических изомеров, энантиомеров или диастереомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей



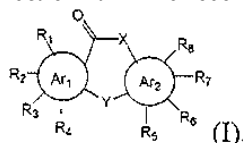
в которой Ar₁, Ar₂, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ имеют значения, определенные в п.6;

(b) броматологически или фармацевтически приемлемую основу или эксципиент.

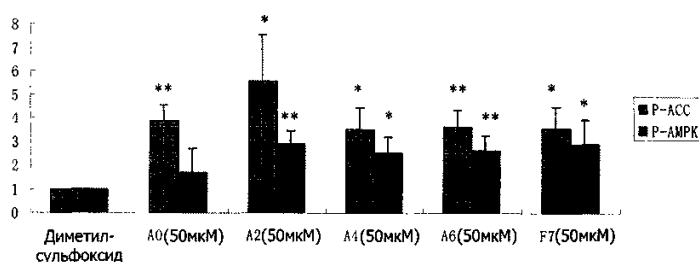
10. Композиция по п.9, дополнительно включающая:

(с) один или несколько лекарственных препаратов, которые выбирают из группы, состоящей из противодиабетических лекарственных препаратов, гиполлипидемических лекарственных препаратов, лекарственных средств, для снижения массы тела, гипотензивных лекарственных препаратов и антитромботических лекарственных препаратов.

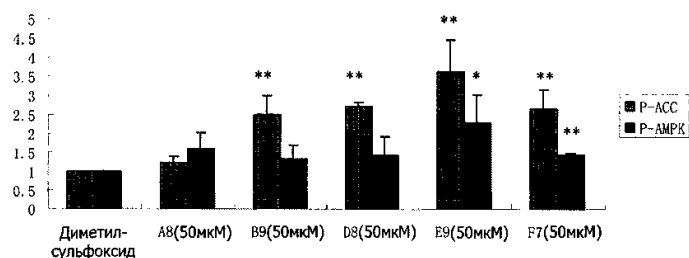
11. Способ предупреждения или лечения диабета и метаболических синдромов у млекопитающих, который включает введение млекопитающим, которые в этом нуждаются, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его геометрических изомеров, энантиомеров или диастереомеров, рацематов, фармацевтически приемлемых солей или их смесей



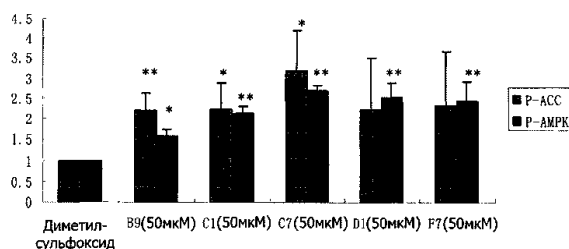
в которой Ar₁, Ar₂, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ имеют значения, определенные в п.1.



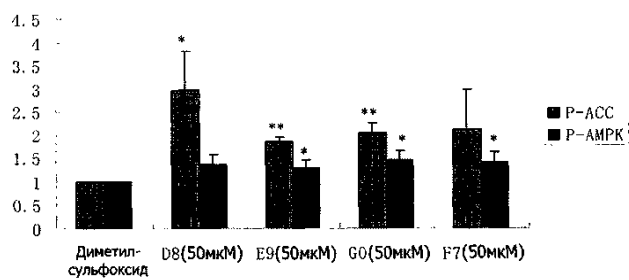
Фиг. 1



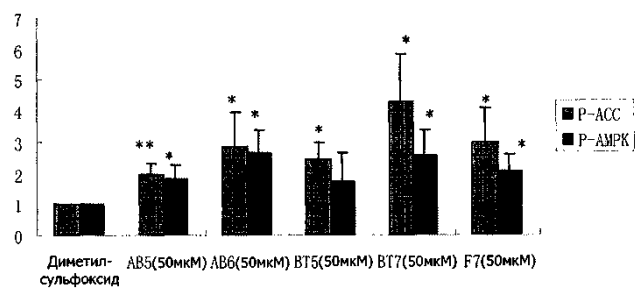
Фиг. 2



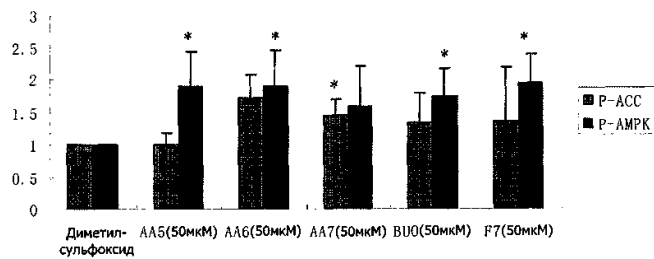
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

