

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНЖЕНЕРНЫЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И МАТЕРИАЛОВЕДЕНИЯ

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
ПО ПРОГРАММЕ БАКАЛАВРИАТА

МАННАНОВА ЛИЛИЯ РАЗИФОВНА

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ  
ФУЗИДАНОВОГО РЯДА

Выполнил:  
Студентка 4 курса очной формы обучения  
Направление подготовки (специальность)  
04.03.02 «Химия, физика и механика материалов»  
Направленность (профиль)  
«Медицинские и биоматериалы»

Руководители:  
к.х.н., н.с. лаборатории органического синтеза  
ФГБУН ИНК РАН Салимова Е.В.  
д.х.н., проф. каф. ТХиМ Куковинец О.С.

## Содержание

Введение .....	3
Литературный обзор.....	4
Биоактивные N-гетероциклические соединения в медицинской химии.....	4
1.1 Пептиды и непептидные низкомолекулярные амиды .....	4
1.2. N-гидроксизамещенные пятичленные гетероциклы .....	16
1.2.1. С одним эндоциклическим гетероатомом .....	16
1.2.2. Два эндоциклических гетероатома .....	19
1.3. N-гидроксизамещенные шестичленные гетероциклы.....	23
1.3.1. Соединения с одним эндоциклическим гетероатомом.....	23
1.3.2. Соединения с двумя эндоциклическими гетероатомами .....	24
1.4. N-гидроксизамещенные конденсированные пятичленные циклические системы.....	28
1.4.1. Содержащие один эндоциклический гетероатом .....	28
1.4.2. Соединения с двумя эндоциклическими гетероатомами .....	32
1.5. N-гидроксизамещенные конденсированные шестичленные кольцевые системы.....	34
1.5.1. С одним эндоциклическим гетероатомом .....	34
1.5.2. Соединения с двумя эндоциклическими гетероатомами .....	39
2. Экспериментальная часть .....	44
3. Обсуждение результатов .....	52
Выводы .....	69
Список литературы .....	71

## Введение

Инфекционные заболевания являются второй причиной смертности во всем мире, вместе с тем, что внедрение новых антибиотиков в медицинскую практику за последние 25 лет сократилось с 16 до 2 в год. Увеличение числа бактерий с множественной лекарственной устойчивостью MRSA и, как результат, снижение эффективности антибактериальной терапии привело к “кризису супербактерий”. Особенно активно распространение бактерий MRSA происходит в развивающихся странах, а с учетом того, что количество международных поездок возрастает с каждым годом, передача инфекций становится глобальной проблемой. Особые опасения вызывают патогенные микроорганизмы 'ESKAPE', которые ответственны не только за широкий спектр инфекционных заболеваний, но также становятся все более устойчивыми к современным антибактериальным препаратам. Наряду с этим в современной медицинской практике серьезную проблему представляет терапия злокачественных образований. Несмотря на достижения в области биологии и терапии рака, возникают новые механизмы сопротивления лекарственным средствам, обуславливающие появление резистентности раковых клеток к применяемым противоопухолевым препаратам. Таким образом, разработка новых средств противоопухолевого и антимикробного действия остаётся одной из наиболее актуальных проблем химии и медицины.

Целью данной квалификационной работы является синтез гетероциклических производных тритерпеноидов фузиданового ряда, а также изучение антибактериальной и противоопухолевой активности полученных аналогов.

## Литературный обзор

### Биоактивные N-гетероциклические соединения в медицинской химии

#### 1.1 Пептиды и непептидные низкомолекулярные амиды

Пептиды и непептидные низкомолекулярные амиды представляют собой важный класс биологически активных молекул. Применение этих соединений в качестве пероральных лекарственных средств часто затруднено из-за их плохих физико-химических и фармакокинетических свойств, в основном из-за метаболической нестабильности амидной связи в отношении ферментативного расщепления и/или высокой полярности. Для устранения таких недостатков, в медицинской химии в качестве основного тактического подхода для разработки новых лекарственных средств широко используется изостерическое замещение амидной группы. Благодаря появляющимся преимуществам, эта стратегия для использования новых биологически активных молекул этого класса в различных терапевтических областях получила широкое распространение.

Одними из наиболее часто используемых в конструкции лекарственного средства амидных изостеров являются гетероциклы. Замена амидной группы гетероциклическим кольцом в биоактивной молекуле может существенно влиять на физико-химические и фармакологические свойства. Эта замена вносит структурную жесткость в молекулу, которая может привести к соединениям с улучшенной активностью, селективностью и метаболической стабильностью. Наиболее часто используются такие гетероциклические соединения как триазолы, имидазолы, оксадиазолы, оксазолы, изоксазолы, имидазолидиноны, триазолоны и многие шестичленные гетероциклы, которые сохраняют геометрию амидной связи или способность к водородному связыванию (Н-связь).

Например, обширные исследования амидных изостеров, полученных из диазепама (**1**), привели к открытию алпразолама (**2**) -бензодиазепина с 1,2,4-триазольным кольцом, сочлененным с его структурой. Алпразолам является сильнодействующим бензодиазепином кратковременного действия, который был одобрен в качестве анксиолитического препарата в 1983 году [1].

Мидазолам (3) является еще одним аналогом диазепама, в котором амидный фрагмент был модифицирован в кольцо имидазола, и является средством, используемым для анестезии, подавления судорог, процедурной седации и проблем со сном [2].

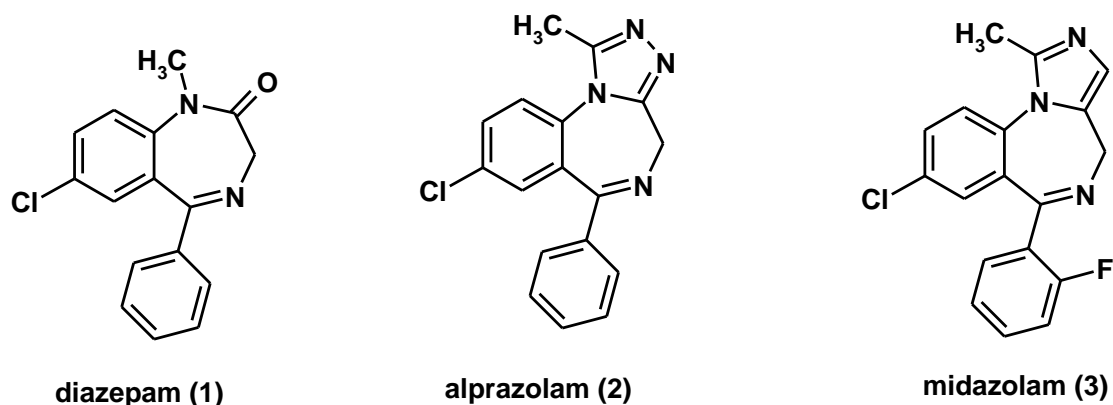


Рис. 1. Структуры диазепама (1), алпразолама (2) и мидазолама (3).

При попытке разработать более мощные антагонисты рецепторов пептидов CGRP, связанных с геном кальцитонина, для лечения мигрени, исследователи фирмы «Merck» изучили гетероциклические производные своего клинического препарата - телкагепанта (4). Были проведены модификации лактамного фрагмента имидазоазепанового каркаса в структуре (5). Это исследование привело к разработке МК-2918 (6) как нового и очень сильного антагониста рецептора CGRP. Соединение (6) содержит спиропиперидиновый фрагмент азабензоксазинона, который улучшает его фармакологические свойства [3]. Используя аналогичный подход, Elliott и авторы заменили лактам, присутствующий в соединении (7), на гетероциклы, приводящие к ряду новых антагонистов человеческого рецептора нейрокина-1 (hNK1R). Как триазолон (8), так и имидазол (9) показали сходную эффективность с производным (7). Однако эти два соединения обладают разной избирательностью; триазолон (8) продемонстрировал хорошую активность *in vivo* на животных семейства *Gerbillidae* (песчанки), в то время как имидазол (9) был неактивен на этой модели *in vivo* [4].

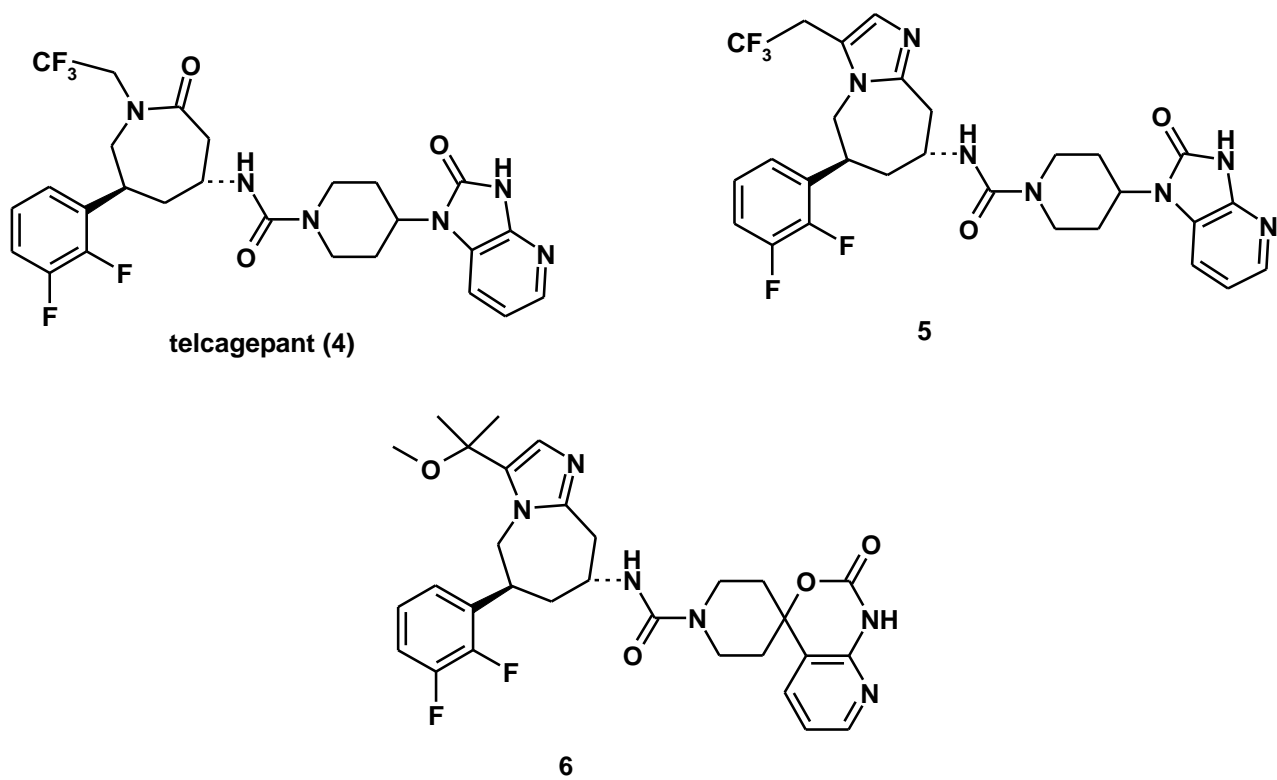


Рис. 2. Структуры телкагепанта (4), соединения (5) и МК-2918 (6).

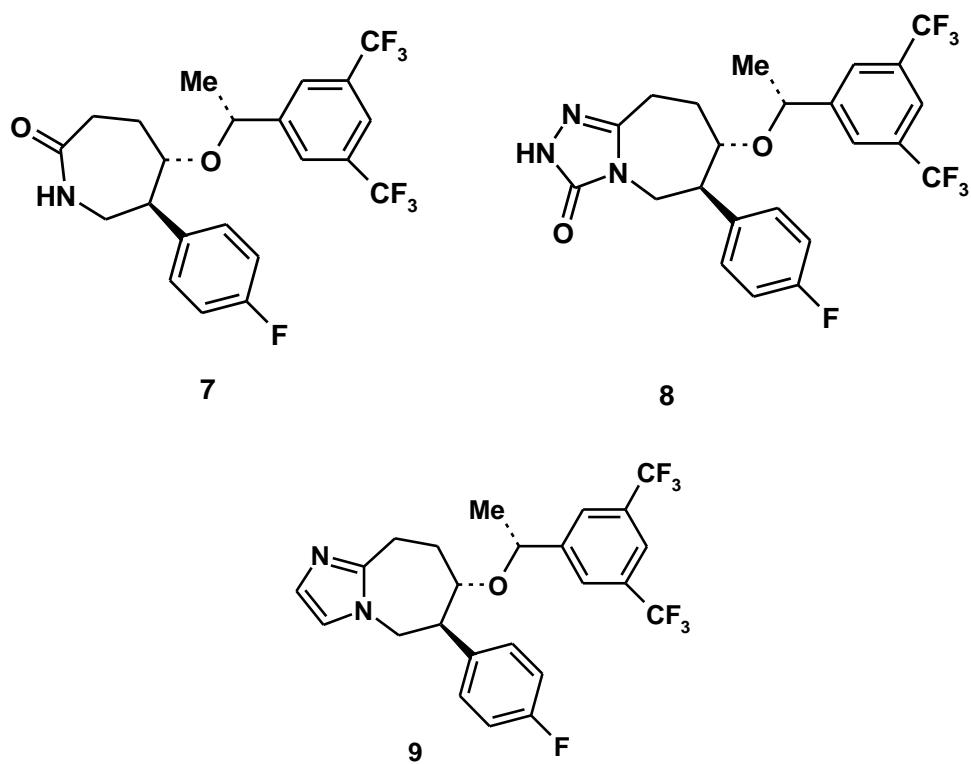


Рис. 3. Структуры антагонистов hNK1R 7-9.

Открытие ингибитора интегразы вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) ралтегавира (**14**) продемонстрировало роль 1,3,4-оксадиазола как эффективного изостераамида в прогнозировании сдвига активности в клеточных противовирусных испытаниях [5]. Как показано на рис. 4, 2-пиридинкарбоксамид (**11**) был в 2 раза менее активен, чем (**10**) (таблица 1). Добавление большего количества азота в кольцо уменьшало активность, например, производное пиримидина (**11**) было самым эффективным во всех опытах, тогда как у пиридазина (**13**) наблюдалась только незначительная активность.

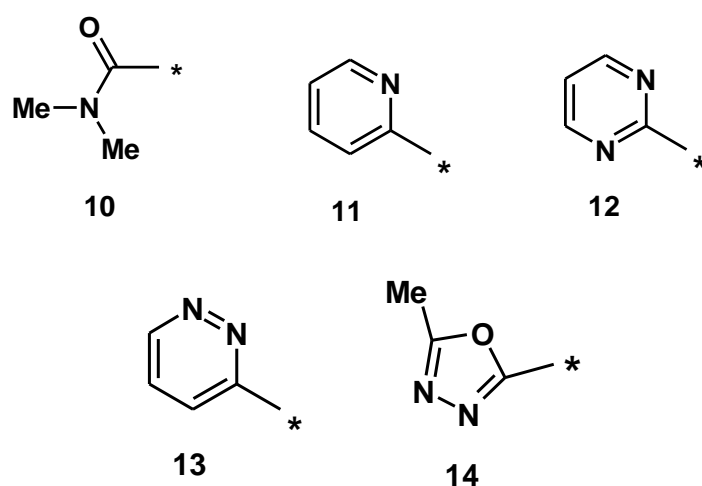
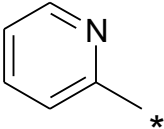


Рис. 4. Выбранный SAR к ралтегавиру (14).

Таблица 1.

Активность соединений 10-11

R	Ингибирование передачи цепи IC <sub>50</sub> (nM)	10% FBS противовирусная активность SIC <sub>95</sub> (nM)	NHS противовирусная активность SIC <sub>95</sub> (nM)
 10	10	45	74

 <b>11</b>	20	125	1000
--	----	-----	------

В случае синтеза ингибитора  $\gamma$ -секретазы (**15**), замена амидной связи оксадиазолом привела к существенному снижению ингибирующей активности. Как показано на рис. 5, оксадиазолы (**16**) и (**17**) проявляли ингибирование  $\gamma$ -секретазы сходное с ингибирующим действием амида (**15**), при одновременном снижением ингибирующей активности в отношении фермента СУР3А4, что позволяет предположить, что оба оксадиазола были правильными амидными изостерами. Напротив, значительное увеличение ингибирования СУР3А4 наблюдалось при применении оксазола (**18**) [6].

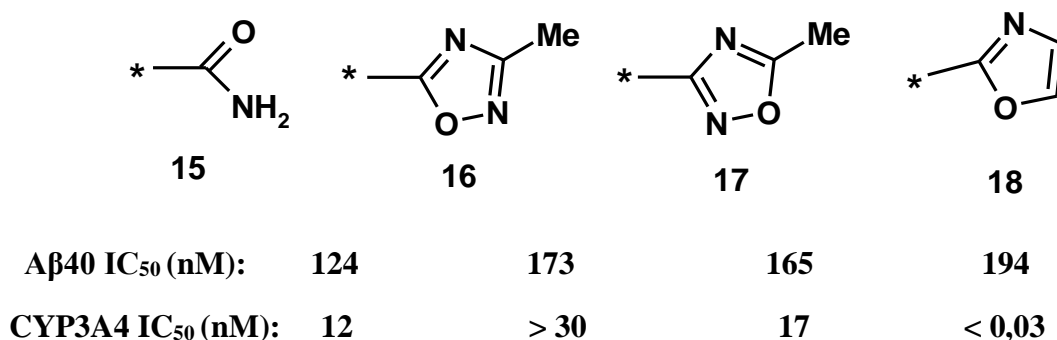


Рис. 5. Выбранный SAR ингибитора  $\gamma$ -секретазы (**15**) и его гетероциклические аналоги.

Ранее сообщалось, что CDA54 (**19**) является мощным и зависимым от состояния блокаторов натриевых каналов. Изучение метаболизма соединения (**19**) в микросомах печени человека (HLM) показало быстрое расщепление N-Me амидной боковой цепи, что привело к деалкилированным метаболитам [7]. Были выполнены исследования SAR, направленные на идентификацию аналогов соединения (**19**) с улучшенными свойствами путем замены амидной группы гетероциклами. Эти усилия привели к появлению серий новых блокаторов натриевых ионных каналов NaV1.7, примером которых являются



изоксазолин (20) [8] и изоксазол (21) [9]. Оба соединения продемонстрировали улучшенные свойства и эффективность *in vivo*.

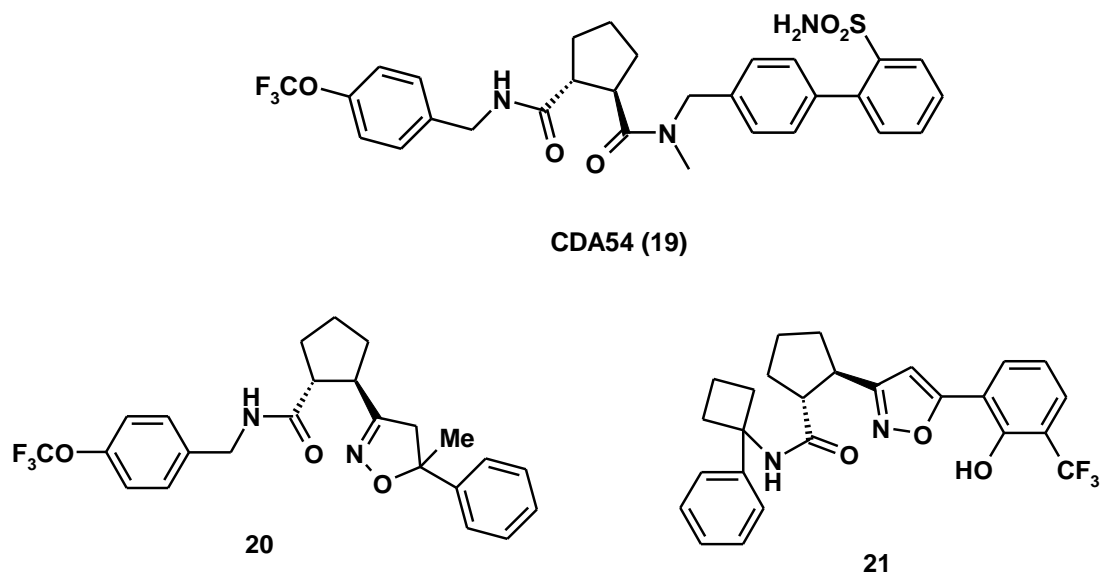


Рис. 6. Структуры ингибиторов NaV1.7 19–21.

Для оптимизации структуры амида (22), отвечающего за подавление гена мутации атаксии-телеангиэктазии и Rad3-родственного белка – ATR киназы, являющихся причиной синдрома Секела, первоначальные усилия были сосредоточены на замене анилидной группы различными конденсированными гетероциклами, такими как бензимидазол, бензоксазол, бензотиазол и индол. Впоследствии, в качестве отправной точки был взят более мощный изопропилсульфон (23), и изучены соответствующие ему производные (24) и (25). Обнаружено, что частично насыщенный аналог (24) - 4,5-дигидроизоксазол является гораздо менее активным, чем плоский ненасыщенный изоксазол (25). Это позволяет предположить, что для оптимального связывания с ферментом необходим плоский гетероциклический линкер. Как видно из данных, приведенных на рис. 7, ароматические пятичленные гетероциклы хорошо подходят в качестве замены амида соединениями, содержащими это кольцо, проявляющими сходное сродство по отношению к ATR.

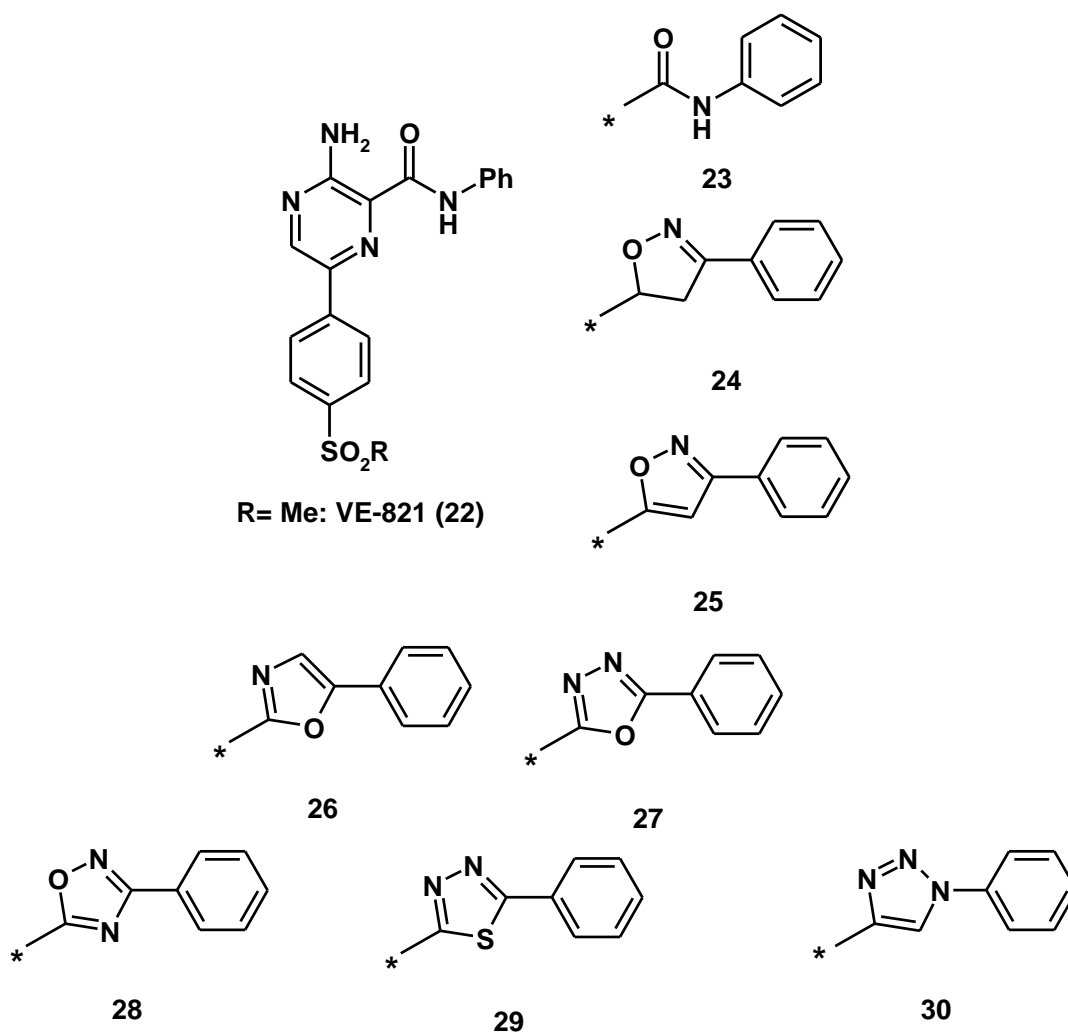


Рис. 7. Ключ SAR к ингибитору ATR.

Как показывают отрицательные относительные конформационные энергии, соединения (25), (26), (27) и (29) находятся в благоприятной биоактивной конформации, демонстрируя низкую наномолярную активность в отношении ATR. 1,2,4-оксадиазол (28) по – видимому, напротив, имеет неблагоприятную конформацию и является наименее активным соединением среди этого набора аналогов [10].

1,2,3-Триазол является одним из наиболее распространенных изостеров амидной связи; его структурные особенности объясняют эффективное согласование с амидом, и он имеет большую подвижность Н-связи по сравнению с амидами. В то же время он обладает сильным дипольным

моментом [11]. Исследование 1,4-Дизамещенного 1,2,3- аналога триазола (30) показало, что он менее активен в клеточном анализе [10].

В поисках новых и эффективных ингибиторов фермента стеароил-СоА-десатуразы-1 (SCD1) исследователи из Ксенона и Новартиса обнаружили, что замена амидного фрагмента в положении С-2 в соединении (31) гетероциклами приводит к существенному улучшению активности и физико-химических свойств. Как имидазолидиноновые, так и триазолоновые кольца оказались идеальными заменами для амидной группы. Эта модификация позволила получить серию новых, мощных и метаболически стабильных ингибиторов SCD1, примером которых являются (32) [12] и (33) [13], которые продемонстрировали значительную эффективность в снижении индекса денатурации триглицеридов. Кроме того, амидная часть в положении С-5 в соединении (32) была заменена на 1,2,4-триазольную часть. Однако было обнаружено, что соединение (34) примерно в 16 раз менее активно, чем (32) [14].

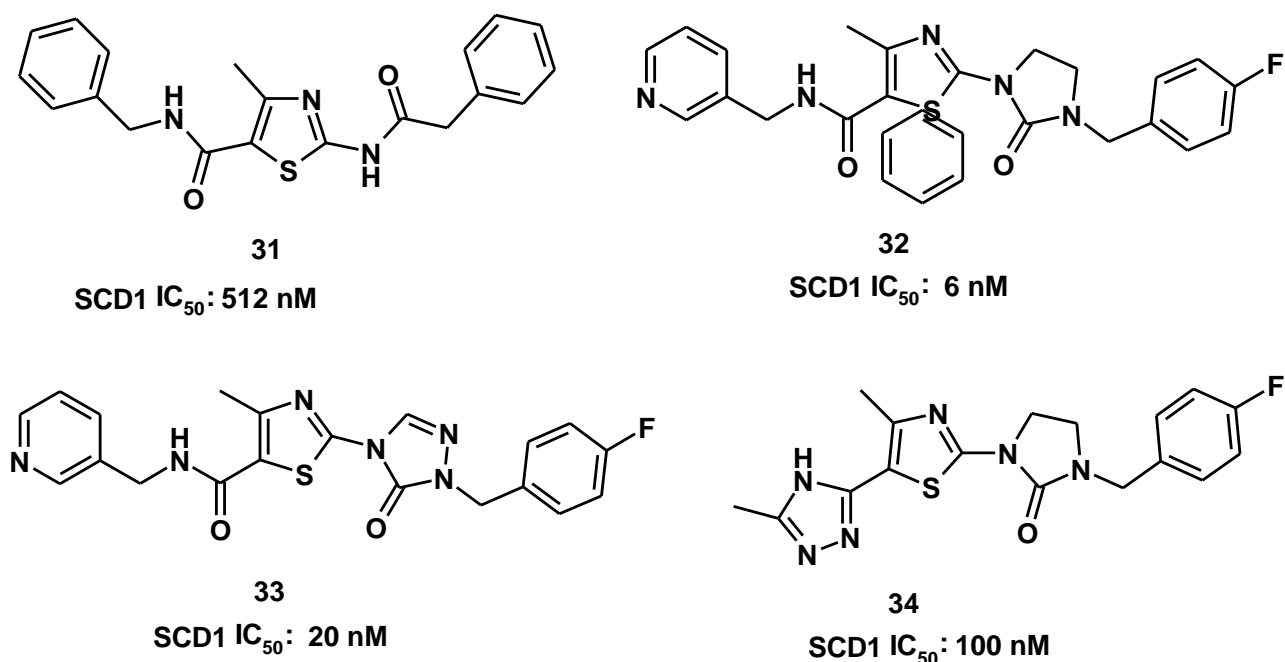


Рис. 8. Структуры ингибиторов SCD1 31–34.

Исследователи из компании «Merck» установили, что амид (**35**) является мощным антагонистом ваниллоид-1-транзистентного рецепторного потенциала (TRPV1), проявляющего ульцерогенное действие. Для улучшения антиульцерогенных свойств (**35**) был исследован ряд конденсированных гетероциклических производных, в результате которых бензимидазолы и индазолы были выявлены как перспективные варианты изостерамикарбоксамиды, которые сохраняли высокую антагонистическую активность *in vitro* в отношении TRPV1. В то время как бензимидазол (**36**) показал умеренное увеличение активности, индазолон (**37**) наоборот, продемонстрировал значительное увеличение активности в отношении TRPV1. Было также обнаружено, что соединение (**37**) имеет низкий плазменный клиренс- коэффициент очищения организма от посторонних веществ в процессе его биотрансформации [15].

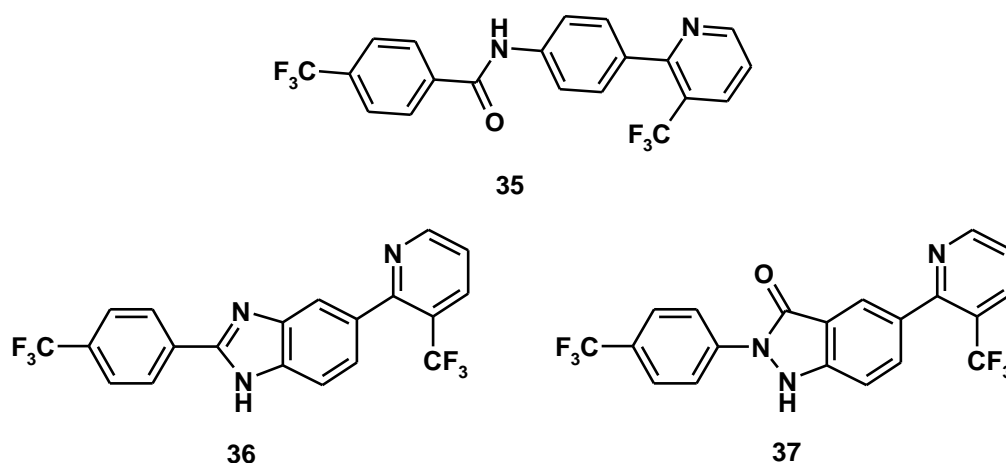


Рис. 9. Структуры ингибиторов TRPV1 35–37.

При попытке обнаружить мощные и селективные ингибиторы тирозинкиназы 2 (ТЮК2), ответственной за возникновение атеросклероза и других воспалительных заболеваний, Liang с соавторами исследовали структурные аналоги, полученные на основе соединения (**38**), в котором бензамидная связь циклизуется в пиридиновое кольцо с образованием бис-гетероциклов. Эта модификация привела к образованию нескольких активных каркасов, включая имидазопиридин, оксазолопиридин, тиазолопиридин и

пиразолопиридин. Имидазопиридин (**39**) показал самую высокую селективность по отношению к ТУК2 со значением  $IC_{50} 1.7 nM$ . Оптимизацию производного (**39**) проводили путем замены циклопропиламидной части аминопиримидиновой группой и путем последовательного добавления цианогруппы в дихлорфенильное кольцо для улучшения свойства ПК. Соединение (**40**) эффективно ингибировало фермент ТУК2, проявляло высокую селективность и демонстрировало эффективность на модели псориаза [16].

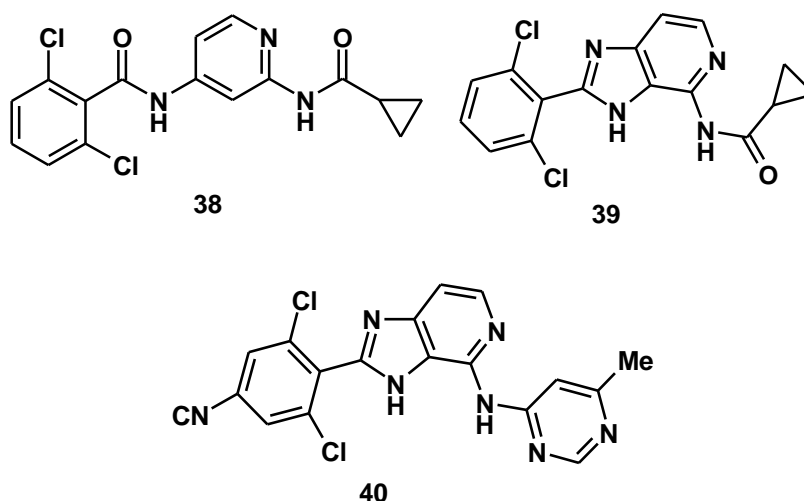


Рис. 10. Структуры ингибиторов ТУК2 38-40.

Соединение (**41**) идентифицировано учеными из компании «Bristol-Myers Squibb» как один из высокоэффективных и селективных ингибиторов человеческой  $11\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 ( $11\beta$ -HSD-1), катализирующее преобразование кортизола в кортизон и обратно. Чтобы обнаружить структурно выделенные ингибиторы  $11\beta$ -HSD-1, ученые исследовали ряд гетероциклов, используя в качестве потенциальных Н-связей суррогаты, чтобы имитировать амидную часть в (**41**) и выявили 1,2,4-триазолопиридин (показан в соединении **42**) в виде эффективной замены пиколинамидного ядра [17, 18].

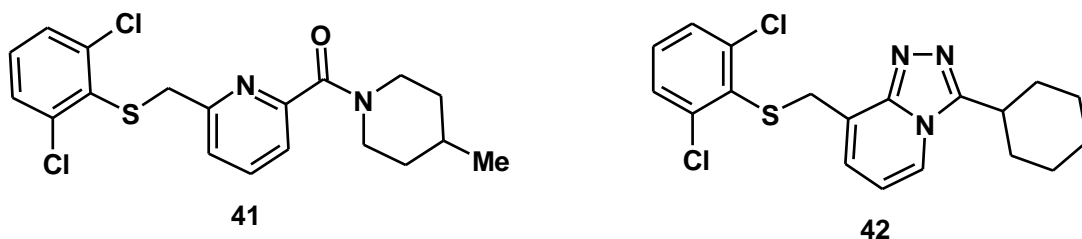


Рис. 11. Структуры соединений (41), (42).

Фталазинилбензамид (**43**) представляет собой класс сильнодействующих и селективных ингибиторов активной митогеном протеинкиназы р38а (МАРК), аномально высокая активность которой вызывает выживание раковых клеток, а также может активировать гены, которые способствуют метастазированию раковых клеток в другие ткани. Структура сокристалла (**43**) с р38а показала, что карбонильный кислород связывается с NH рецептора Asp168. Основываясь на этом наблюдении, карбонильная группа в (**43**) была сшита с фенильным кольцом с образованием бензоизоксазольного кольца. Было обнаружено, что аналог (**44**) проявляет такую же высокую ингибирующую активность и селективность в отношении МАРК, что и соединение (**43**). Оптимизация (**44**) осуществлялась путем замены нижнего фенильного заместителя морфолиновым кольцом, а также замены циклопропильной группы метильным заместителем. Эти усилия привели к синтезу соединения (**45**) с такой же высокой ингибирующей активностью в отношении и р38а [19].

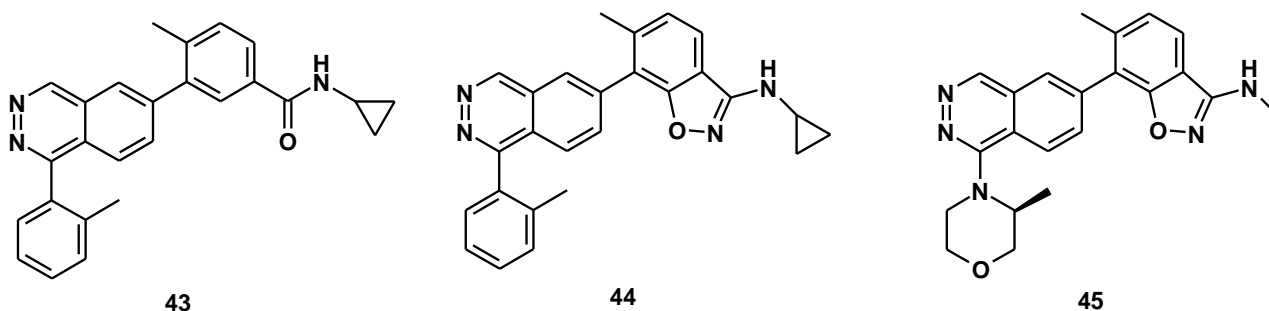


Рис. 12. Структуры ингибиторов р38а МАРК 43–45.

Успешное применение трифторэтиламина в качестве изостерного амида было обнаружено при разработке ингибитора катепсина К (Cat K) оданакатиба

(48), соединения, прошедшего третью стадию клинических испытаний в качестве потенциального средства для лечения остеопороза [20]. Как показано на рис. 13, соединение (46) показывало умеренную селективность в отношении катепсина К по сравнению с родственным ферментом катепсином L. Замена ариламидной группы в (46) на трифторэтиламиновый фрагмент привела к получению производного (47) с повышенной эффективностью и селективностью.

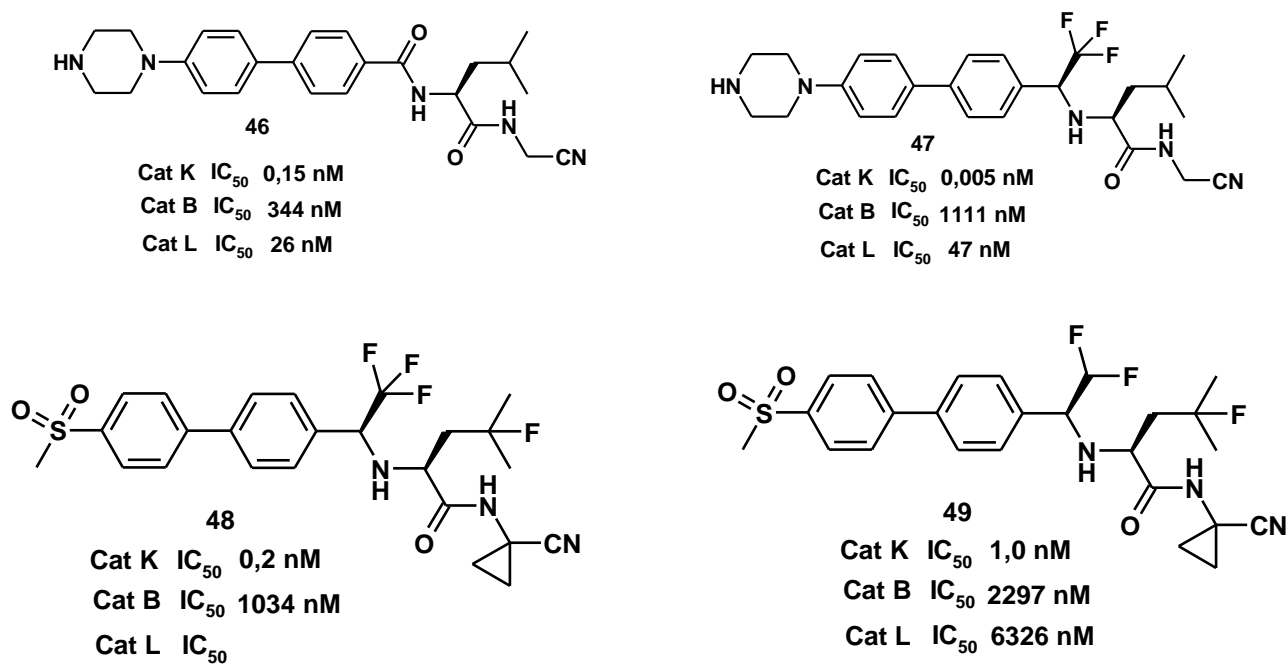


Рис. 13. Структуры Cat. К ингибиторы (46), (47), оданакатиб (48) и (49).

В то время как группа CF<sub>3</sub> обеспечивает идеальный баланс между активностью, селективностью и метаболической стабильностью, оданакатиб (48) является высококристаллической молекулой с низкой растворимостью в воде, что приводит к низкой пероральной биодоступности в доклинических испытаниях. Для решения этой проблемы, связанной с оданакатибом, был синтезирован менее липофильный аналог – дифторэтиламин (49) с потенциальной улучшенной растворимостью. Также ожидалось, что повышенная основность будет способствовать образованию химически стабильных солей. Как и ожидалось, соединение (49) показало значительное

улучшение пероральной биодоступности у крыс и собак, а эффективность и селективность были сопоставимы с оданакатибом (48) [21].

## 1.2. N-гидроксизамещенные пятичленные гетероциклы

### 1.2.1. С одним эндоциклическим гетероатомом

N-гидроксизамещенные пирролидиноны, пирролидинтионы и пирролидиндионы являются гетероциклами, имеющими большое биофармакологическое значение, поскольку они присутствуют в многочисленных молекулах, демонстрирующих интересные фармакологические свойства. 3-Амино-1-гидрокси-пирролид-2-он, названный НА-966 (49) (рис. 14), был впервые синтезирован в 1959 году и продемонстрировал различные нейрофармакологические свойства. Химически он похож на циклическую форму хорошо известной аминокислоты- $\gamma$ -аминомасляной кислоты (GABA), которая является важным ингибирующим нейротрансмиттером в центральной нервной системе млекопитающих. Бонта и др. сообщили, что НА-966 (49) проявляет различные фармакологические свойства, такие как антитоксический эффект против амфетамин-индуцированной двигательной активности, антидепрессантный и противосудорожный эффекты [22].

Те же авторы сообщали о слабом депрессорном действии НА-966 на химически и синаптически возбужденные нейроны ядра коры головного мозга кошек. Прямое действие НА-966 на синаптические реакции центральных нейронов может способствовать его комплексному эффекту, а блокада возбуждающих аминокислотных рецепторов может существенно способствовать депрессивному действию на L – аспартат- и L-глутамат-индуцированное возбуждение [23, 24]. Кроме того, было отмечено селективное действие НА-966 на глицин-модулирующий участок рецепторного комплекса N-метил-D-аспартата (NMDA) при максимальной концентрации 250  $\mu$ M, и дальнейшее увеличение концентрации НА-966 не увеличивало степень антагонизма. Эти исследования показали, что активность НА-966 обусловлена



антагонизмом в глицин-модулирующем участке рецепторного комплекса NMDA [25-27]. Дальнейшие исследования HA-966 показали, что (*R*)-(+)-энантиомер (**49a**) является более селективным ингибитором рецептора NMDA, и это свойство было ответственно за его противосудорожное действие *in vivo*. В противоположность этому (*S*)-(-)-энантиомер (**49b**) показал только слабое взаимодействие с рецептором NMDA, но он продемонстрировал некоторое значительное мышечное расслабление и седативное действие. Тем не менее, седативный/атаксический эффект рацемического HA-966 был в основном выявлен для (*S*)-(-)-энантиомера, который проявлял в 25 раз более сильное действие, чем (*R*)-(+)-энантиомер [28].

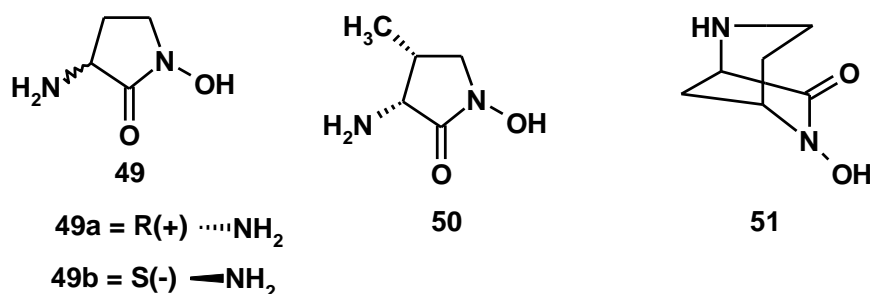


Рис. 14. N-гидроксизамещенные пирролидиноны, пирролидинтионы и пирролидиндионы.

Кроме того, нейропротекторное действие HA-966 было в основном обусловлено его (*R*)-энантиомером (**49a**), и он уменьшал NMDA-индуцированную травму мозга, в то время как другой энантиомер был неэффективен.

Были предприняты усилия, направленные на выявление более мощных аналогов HA-966, лишенных побочных эффектов и характеризующихся улучшенным проникновением в мозг [29]. В частности, Leeson и авторы сообщили о (3*R*, 4*R*)-*цис*-4-метильном производном HA-966 (**50**), который оказался более мощным антагонистом NMDA рецептора, чем HA-966, в то время как его трансдиастереоизомер был неактивен [30]. Дальнейший анализ дизамещенных производных рацемического HA-966 продемонстрировал, что существует строгая избирательность к размеру заместителя рецептором.

Этиловое производное (**52a**) показало значение  $IC_{50}$  15  $\mu M$ , которое аналогично (**49a**) ( $IC_{50}$  12,5  $\mu M$ ), но менее активно, чем (**50**), имеющее значение  $IC_{50}$  1,4  $\mu M$ . Оказалось, что 4-гидроксизамещенное производное (**52b**) обладает антагонистической активностью, аналогичной соответствующему метилзамещенному аналогу (**50**). Следовательно, *цис*-4-метил (**50**) и *цис*-4-гидрокси-замещенные (**52b**) соединения проявляют сходную противосудорожную активность *in vitro* и хорошие уровни проникновения в мозг, поскольку они не ионизируются при физиологическом pH. Меньший бициклический аналог соединения (**51**) также был синтезирован путем уменьшения длины этиленового мостика N-C5 в (**51**) до метиленовой части, как в [2.2.1]бициклопроизводном (**53**), который сохранил антагонистическую активность на том же рецепторе.

Соединение N-гидрокси-2-пирролидинтиона (**54**), присутствующее в комплексе цинка, показало хорошую антимикробную активность [31]. Кроме того, производное диоксопирролидина (**55**) было оптически активным производным, содержащим сульфонамино-сукцинимидный фрагмент, который продемонстрировал некоторую ингибирующую активность в отношении изоформы 2 матричной металлопротеазы (MMP-2), фермента, участвующего в инвазии опухоли. Исследования *in vitro* показали, что он проявлял сильную ингибирующую активность по отношению к MMP-2 со значением  $IC_{50}$  0,0274  $\mu M$  [32].

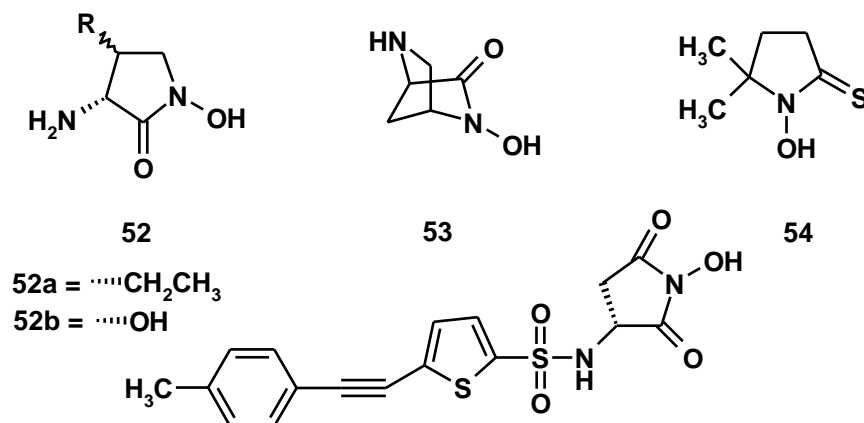


Рис. 15. N-гидроксизамещенные пирролидиноны, пирролидинтионы и пирролидиндионы.

## 1.2.2. Два эндоциклических гетероатома

### Имидазолидиноны, имидазолидиндиолы и имидазолинтионы

N-гидроксиимидазолы и их производные являются важными биологически активными малыми органическими молекулами. Было обнаружено, что производное N-гидроксиимидазолидинона (**56**) (рис. 16) проявляет аффинность и эффективность, сходные с таковыми у D - циклосерина, типичного частичного агониста участка связывания нечувствительного к глицину. Соединение (**56**) проявляло ингибирующую активность в отношении взаимодействия глутамата с двумя рецепторами, принадлежащими к одному семейству NMDA-рецепторов,  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионата (AMPA) и каинатными рецепторами, которые играют важную роль в патогенезе рака, что, вероятно, полезно при лечении рака [33].

Подобный вид N-OH - связи, несущий небольшие молекулы, такие как производные спироимидазолидинона 1-гидрокси-7,7,9,9-тетраметил-1,4,8-триазаспиро [4.5] декан-2-он (**57a**) и ( $\pm$ )-1-гидрокси-3,7,7,9,9-пентаметил-1,4,8-триазаспиро [4.5] декан-2-он (**57b**) были исследованы Vystorop и соавт., и данные ЭПР исследований показали, что эти циклические спирогидроксамовые кислоты ведут себя как доноры NO в биологических системах *in vitro*. Было обнаружено, что активность NO-донора соединений (**57a**) и (**57b**) значительно выше в присутствии ДМСО по сравнению с водной средой. Соединение (**57b**) было более сильным донором NO, чем (**57a**), и оно также проявляло высокую антиметастатическую активность на модели меланомы B16, поскольку известно, что донорные агенты NO проявляют различные фармакологические эффекты, включая цитотоксическое действие [34].

Ньето и соавт. представили димерный N-гидрокси-имидазол (**58**), который продемонстрировал антипротозойную активность в субмикромольном диапазоне. Эти результаты показали, что наличие гидроксильной группы у атома азота имидазолилового кольца повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера полученной молекулы (**58**).

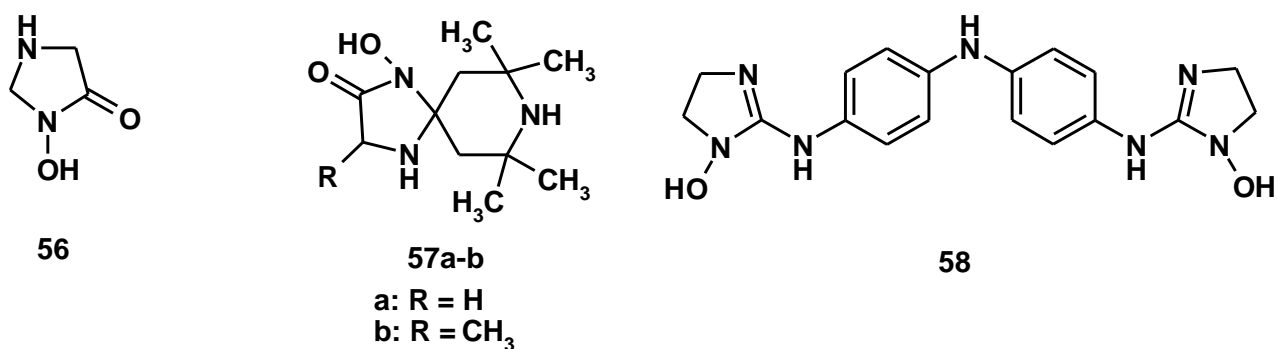


Рис. 16. N-гидроксизамещенные имидазолидиноны, имидазолидиндиолы и имидазолинтионы.

Производные N-гидрокси (**59a-e**) (рис. 17) показали ингибирующее влияние на агрегацию тромбоцитов в диапазоне 28,9-54,2% при концентрации 0,2 мг/мл, оно оказалось более эффективным, чем действие аспирина, который показал ингибирующий эффект на 24,6% в той же концентрации. Соединение (**59c**) продемонстрировало наиболее эффективный ингибирующий эффект среди соединений этой серии (54,2%). Исследование острой токсичности этих соединений показало, что ЛД<sub>50</sub> лежит в диапазоне 500-2500 мг/кг, что доказывает, что эти соединения обладают низкой токсичностью. Наблюдение изменений системного артериального давления после введения этих соединений позволяет предположить, что соединение (**59e**) проявляет комбинацию антигипертензивной активности и 32,1% ингибирование агрегации тромбоцитов, что приводит к высокому клиническому приоритету для этого соединения, поскольку оба механизма синергетически способствуют лечению гипертонической болезни [35].

Было обнаружено, что соединение (**60**), содержащее две OH-группы на двух атомах азота, является активным против *Bacillus cereus*. Предполагалось, что механизм действия (**60**) включает бидентатное хелатирование ионов цинка активного центра фосфолипазы *B. cereus*. Фактически, он не проявлял значительного ингибирования этого фермента при pH=7.3, тогда как он оказался активный при pH=9.5, возможно, что ионизированная N-гидроксильная функция лучше, чем нейтральная гидроксильная группа,

связывается с ионом цинка активного центра [36]. 1-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-1Н-имидазол-2(3Н)-тион (**61**) был получен и испытан в качестве ингибитора тирозиназы, чтобы выявить его пригодность для лечения и профилактики гиперпигментации. В ферментных анализах это соединение проявляло сильную ингибирующую активность в отношении тирозиназы с величиной  $IC_{50}$  3,7  $\mu$ М, так что оно может найти применение в косметических препаратах для профилактики или лечения признаков старения или сухости кожи [37].

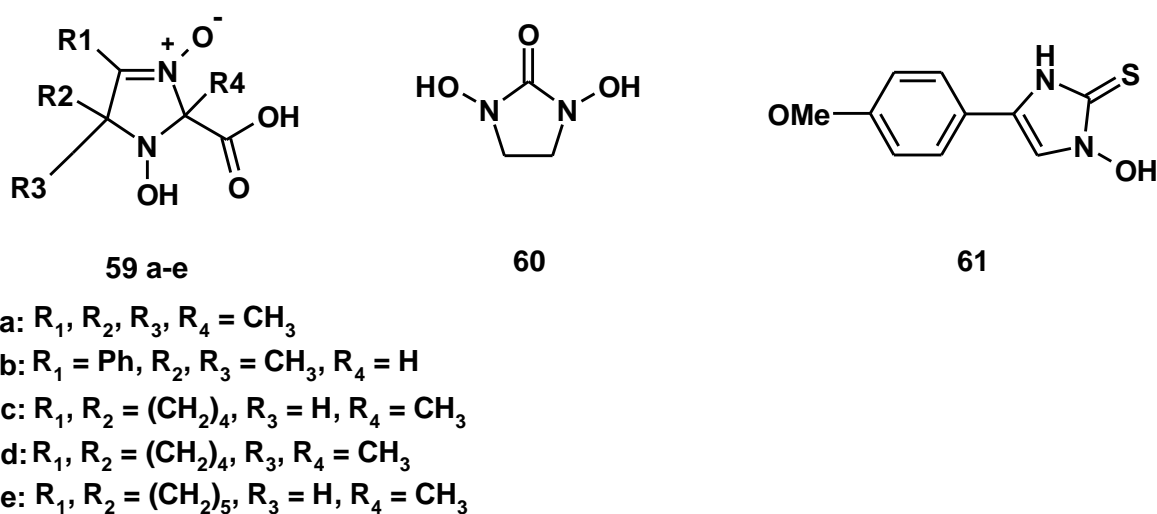


Рис. 17. N-гидроксизамещенные имидазолидиноны, имидазолидиндиолы и имидазолинттионы.

### Тиазолидиноны и тиазолидинтионы

Оксалатрункулин В (**62**) (рис. 18), натуральный продукт, содержащий N-гидроксилированное тиазолидиноновое кольцо, был выделен из красной морской губки *Negombatacorticata*. Анализ ингибирования полимеризации актина и расчеты молекулярного моделирования показали, что оксалатрункулин В слабо связывается с актином и проявляет значительную противогрибковую и противоопухолевую активность. Соединение (**62**) проявляло значительную противогрибковую активность против *Saccharomyces cerevisiae*.

Цитотоксичность оксалатрункулина В в отношении нескольких линий раковых клеток позволяет предположить, что соединение (62) проявляет неспецифическую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток и гемопоэтических раковых клеток, обладая величиной МИК 16,3μМ в отношении гепатоцеллюлярной карциномы. Слабое связывание с актином и более сильная цитотоксическая активность предполагают, что может существовать вторичная мишень, ответственная за различные виды активности (62) [38]. Остин и др. запатентовали ряд N-гидроксипроизводных в качестве промышленных биоцидов. Из этих соединений 3-гидрокси-4-метил-тиазол-2(3H)тион (63) при концентрации 25 мкг/г полностью подавляла пролиферацию кишечной палочки и при 1 мкг/г полностью подавлял жизнеспособность золотистого стафилококка [39]. Комплекс (63) с двухвалентным цинком при 1000 мкг/г ингибировал рост бактерий и дрожжей, таких как *E.coli*, *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans*. Этот металлокомплекс также уменьшал запах и препятствовал повышению рН, поэтому его можно использовать в качестве абсорбирующего слоя в одноразовых изделиях для сбора жидкостей организма [40]. Кроме того, те же авторы сообщили о сходном производном, *n*-хлорфенилзамещенном соединении (64), которое продемонстрировало антимикробную активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* в совокупности с низкой токсичностью. Это может быть полезно в составе средств личной гигиены, для косметических композиций, содержащих соединение (64) в качестве антимикробного агента [41].

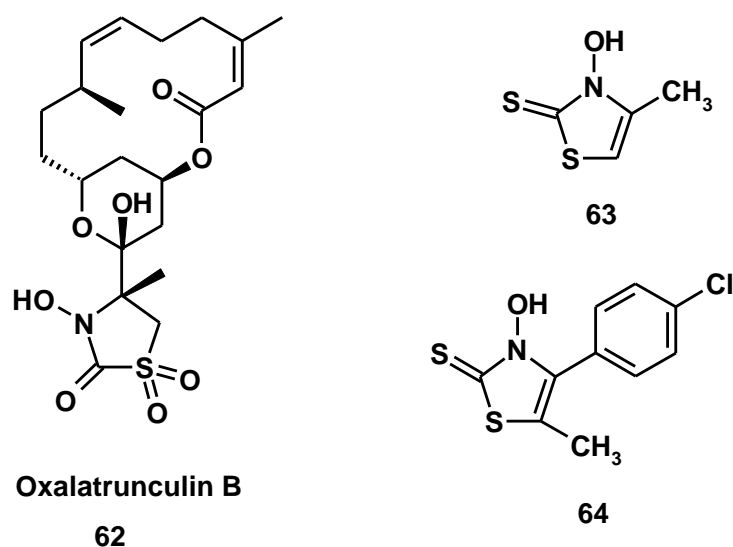


Рис. 18. N-гидроксизамещенные тиазолидиноны и тиазолидинтионы.

### 1.3. N-гидроксизамещенные шестичленные гетероциклы

#### 1.3.1. Соединения с одним эндоциклическим гетероатомом

N-гидроксизамещенные шестичленные кольцевые системы, то есть производные пиперидина, имеют большое значение благодаря их многочисленным фармакологическим свойствам. N-Гидроксизамещенные пиперидины проявляют широкий спектр биологической активности, например: антиоксидантной, анксиолитической или антидепрессантной, они также могут быть использованы для остановки развития катаракты или дегенерации желтого пятна, обладают противовоспалительной активностью в печени, которая может быть полезна при лечении гепатита, а также антиангиогенной активностью [42-46]. Комаров и соавт. сообщили об антиоксидантных свойствах некоторых N-гидроксипроизводных 2,2,6,6-тетраметилпиперидинов, таких как соединение (65) (рис.19). Соединение (65) показало *in vitro* эффективные антиоксидантные свойства на мембранных моделях перекисного окисления липидов. Увеличение длины алкильной цепи на атоме серы вызвало снижение антиоксидантного эффекта. Более того, соединение (65) оказалось активным при лечении ишемических и реперфузионных повреждений, вызванных перекисным окислением липидов в биомембранах. Антиишемическая активность была продемонстрирована на моделях длительного хранения изолята печени, а также

на моделях ишемии печени, изолированного ишемизированного сердца и ишемического шока [47]. Производные N-гидрокситетраметилпиперидина (**66**), (**67a,b**) и (**68**) продемонстрировали интересную ингибирующую активность в отношении белка фактора некроза цитокинов  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Соединение (**68**) также проявляло ингибирующую активность перекисного окисления липидов (91,4% при 10  $\mu$ M и 87% при 1  $\mu$ M). Менее активные соединения (**66**), (**67a**) и (**67b**) проявляли 64,4%, 83,8% и 81,8% ингибирующей активности перекисного окисления липидов в концентрации 1  $\mu$ M. Соединение (**68**) самостоятельно оказывало цитотоксическое действие как на доксорубин-резистентные клетки, так и на чувствительные клетки, показывая, что эти типы ингибиторов способны обходить лекарственную устойчивость. Дальнейшие исследования соединения (**68**) в комбинации с доксорубином показали, что (**68**) проявляет сильную способность устранять лекарственную устойчивость при остеосаркоме, раке молочной железы и нейробластоме [48, 49].

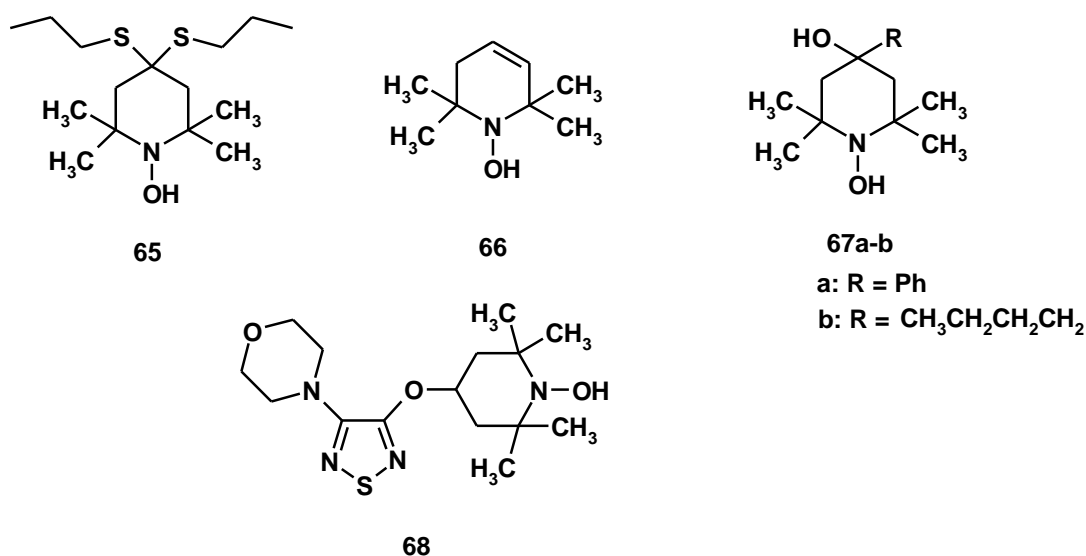


Рис. 19. N-гидроксизамещенные производные пиперидина.

### 1.3.2. Соединения с двумя эндоциклическими гетероатомами

Пиразиноны и пиперазиноны, содержащие N-гидроксигруппы, имеют важное фармакологическое значение, поскольку они часто являются субъединицами различных биологически активных природных продуктов, а также других синтетических молекул. Природное соединение флутамид (**69**) на



рис. 20 - полностью замещенный 2,6-дикетопиразин, выделенный из гриба *Delitschiaconfertaspera*, проявлял ингибирующую активность в отношении обратной транскриптазы (ревертазы) вирусов гриппа А и В и не оказывал влияния на активность других полимераз, следовательно, он избирательно ингибирует ревертазу вирусов гриппа [50, 51]. Как природный, так и синтетический флутамид [52, 53] наделены ингибирующей активностью в отношении транскрипции вируса гриппа А, не проявляя активности в отношении других транскриптаз. Доказано, что соединение (69) эффективно ингибирует репликацию вирусов гриппа А и В в клеточной культуре. Селективные противовирусные свойства этого природного продукта подтверждают наличие эндонуклеазы вируса гриппа в качестве мишени для противовирусных агентов. Природный продукт, известный как склероминол (70), был выделен из культур гиповирулентных изолятов грибкового патогенного растения *Sclerotinia minor* и имеет структуру 1-гидрокси-2,6-пиразиндиона, подобный флутамиду. На основании структурного сходства с флутамидом склероминол (40) был протестирован на ту же биологическую активность, но это соединение оказалось неактивным на клеточных линиях вируса гриппа [54]. Натуральные продукты (71) и (72) были выделены из ферментативного бульона *Perisporiopsis melioides* и включают в свои структуры несколько групп N-ОН, находящихся у эндоциклического атома азота пиперазина и в боковых цепях. Эти соединения продемонстрировали противоопухолевую активность в отношении клеток рака простаты человека DU-145. Более того, (71) продемонстрировал эффективный противоопухолевый эффект на ксенотрансплантатных моделях клеток DU-145 без какого-либо влияния на массу тела мышей [55].

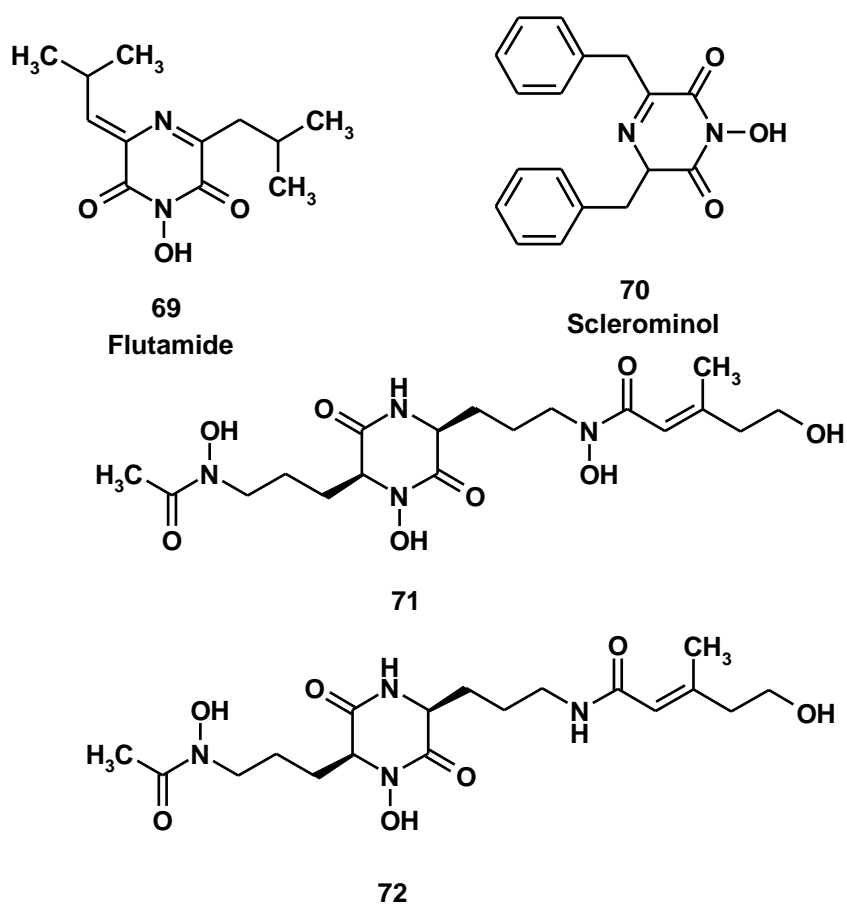
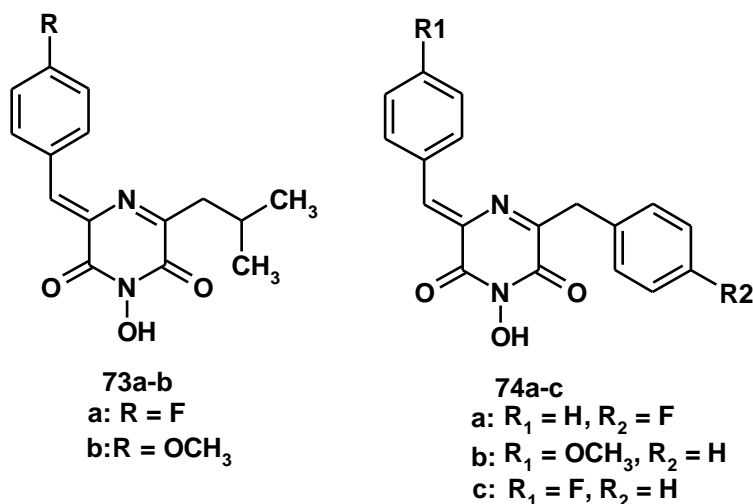


Рис. 20. Натуральные продукты на основе N-гидроксизамещенного пиразинона и пиперазинона.

Синтетические малые молекулы, полученные из природного продукта флутамида (**69**), были синтезированы путем введения в его структуру различных ароматических заместителей и проявили разнообразную активность. Некоторые из соединений, обладающих противовирусными свойствами, были получены путем замены одной из изопропильных групп флутамида на *p*-замещенные фенильные группы, такие как в *p*-фторфенильном производном (**73a**) и *p*-метоксифенильном производном (**73b**). Моноарилзамещенные соединения (**73a**) и (**73b**) оказали более сильное противовирусное действие на клеточном уровне, но, к сожалению, они оказались цитотоксичными при концентрациях более 10  $\mu\text{M}$ , тогда как природное соединение флутамид (**69**) не показал заметной токсичности при концентрации 100  $\mu\text{M}$ . Замена обоих алкильных заместителей флутамида двумя фенильными кольцами (**74a-c**), привела лишь незначительному улучшению активности соединений (**74b**) и

(74c) ( $IC_{50}$  2,8 и 3,5  $\mu M$ ), соответственно. по сравнению с флутамидом, тогда как соединение (74a) было равноценно флутамиду ( $IC_{50}$  6,5  $\mu M$ ) [56]. Томассини и авторами была изучена фармакологическая активность этих химически модифицированных аналогов флутамида. Анализ взаимосвязи структурной активности показал, что для обеспечения высокой активности необходимы как N-гидрокси-, так и олефиновые группы в замещенных производных 2,6-дикетопиразина. Замещение изопропиловых боковых цепей на ароматические фрагменты вызывало повышение активности. И наоборот, удаление или трансформация N-гидрокси группы приводили к снижению активности [51].

Производное феноксифенилсульфонамида (75) (рис. 21) проявляло эффективную ингибирующую активность в отношении ММР благодаря своей способности хелатировать каталитический ион цинка этих ферментов [57]. Другие небольшие гетероциклические молекулы, такие как производные пиразиона (76), были синтезированы как искусственные сидерофоры - потенциальные терапевтические агенты для заболеваний, вызванных переизбытком железа в организме. Соединение (76) было представлено в качестве одного из первых примеров микробных стимуляторов роста *Aureobacterium flavescens* - JG-9, демонстрирующих самую высокую ростостимулирующую активность [58].



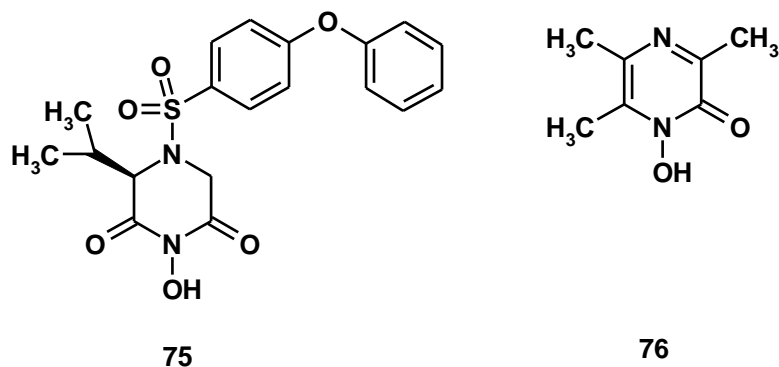


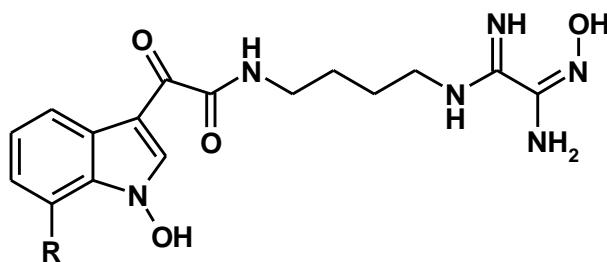
Рис. 21. Синтез на основе N-гидроксизамещенных пиазинонов и пиперазинонов.

## 1.4. N-гидроксизамещенные конденсированные пятичленные циклические системы

### 1.4.1. Содержащие один эндоциклический гетероатом

#### Индолы

N-гидроксииндолы являются важными соединениями, привлекающие внимание химиков. Было обнаружено, что N-гидроксииндолы являются неотъемлемой частью структуры некоторых сложных природных продуктов (77, рис. 22). Недавно обнаруженные природные продукты бирнбаумин А (77a) и бирнбаумин В (77b), имеющие в своем составе N-гидроксииндольные фрагменты, были выделены из экстракта желтых плодовых тел тропического гриба *Leucocoprinus birnbaumii*. Однако, никаких биологических свойств для этих двух природных соединений пока не выявлено [59].



77a-b

a: Birnbaumin A, R = H

b: Birnbaumin B, R = OH

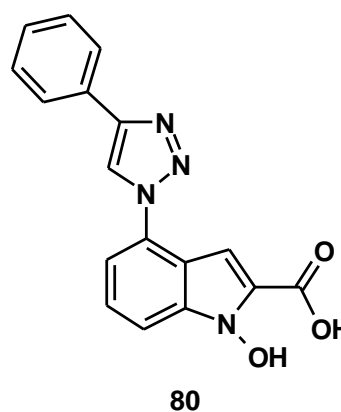
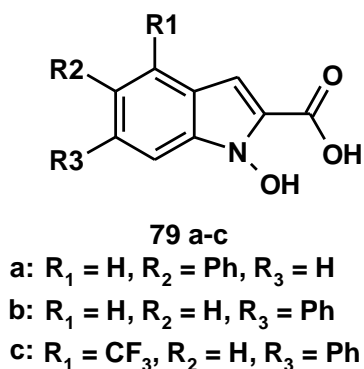
Рис. 22. Натуральные продукты, содержащие N – гидроксиндол.

Не только натуральные продукты и полусинтетические соединения, полученные из натуральных продуктов, показали отличные фармакологические

свойства, но в последнее время и синтетические N-гидроксииндольные гетероциклы приобрели большое значение в области медицинской химии. Соединения на основе N- гидроксииндолола (NHIs) были представлены как новые и эффективные ингибиторы человеческой изоформы 5 фермента лактатдегидрогеназы (*hLDH5*), который участвует в росте и выживании гипоксических опухолей, с потенциальным терапевтическим применением NHIs в качестве противораковых агентов [60, 61]. Ингибиторы LDH на основе N-гидроксииндолола имеют гидроксильную группу на атоме азота в положении 1, а также карбонильную группу в положении 2 индольного каркаса. На арилзамещенных NHIs была изучена общая зависимость структура-активность и выявлено, что арильные заместители в целом являются полезными для активности, особенно если они расположены в позициях 5 и 6. Кроме того, присутствие электроноакцепторных заместителей в арильных группах или дополнительных арильных частях обычно улучшает ингибирующую активность.

Соединение (**79a**), в котором фенильная группа присутствовала в положении 5, и соединение (**79b**) с фенилом в положении 6 показали 99% и 84% ингибирующую активность *hLDH5*, соответственно, при 125  $\mu$ M и ингибировали менее чем 3% изоформы сердца *hLDH1*, показывая высокий уровень селективности. Присутствие электроноакцепторной группы  $-CF_3$  в положении 4 и фенильного кольца в положении 6 в соединении (**79c**) вызывало 87% ингибирования *hLDH5*, хотя в отношении *hLDH1* наблюдалась минимальная остаточная активность (11%) [62, 63]. Дальнейшая функционализация в положение 6 триазольным кольцом вместо фенильного кольца заметно снижала ингибирующую активность, но когда триазольное кольцо перемещалось в положение 4, соединение проявляло такую же высокую ингибирующую активность в отношении *hLDH5*, как и производное (**80**). Высокая ингибирующая активность была также обнаружена у димерного соединения (**81**), в котором две части N-гидроксииндолола в 6 положениях связаны через 1,3-бис(триазол)-пропановую цепь. [64]. В случае соединения

(82) введение атома хлора в *para*-положение к N-метилсульфонамидной части N-фенильного кольца индольного каркаса приводило к эффективному увеличению процента ингибирования [65]. N-Гидроксипроизводное (83), замещенное во 2 положении мочевиной группой и в 3 положении незамещенным амидом, проявило ингибирующую активность в отношении Ikb киназы  $\beta$  (IKK $\beta$ ). Благодаря ингибирующей активности IKK $\beta$  соединение (83) может быть полезно в качестве профилактического и/или терапевтического средства при нескольких видах заболеваний, связанных с активностью IKK $\beta$ , например, сахарный диабет типа 2, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, хронический миелолейкоз [66]. Сомей и соавт. разработали различные производные N-гидроксииндола с перспективным фармакологическим применением и установили, что N-гидрокситриптамины играют важную роль в ингибировании агрегации тромбоцитов крови, следовательно, они имеют потенциальную пользу для лечения эректильной дисфункции и инфаркта головного мозга. Соединения (84a-b) являются производными триптамина, отличающимися длиной ацильной боковой цепи. Эффект сосудистой релаксации составляет для них примерно 66 и 79% соответственно, по сравнению со стандартным контролем (100%),  $\alpha$ -2-блокатором - йохимбином [67]. Соединения (85a-b, рис. 23) на основе 3-циано-2-фенилзамещенного-N-гидроксииндольного каркаса проявляют фунгицидную активность в отношении листовой ржавчины на растении пшеницы против патогена *Puccinia recondite* [68].



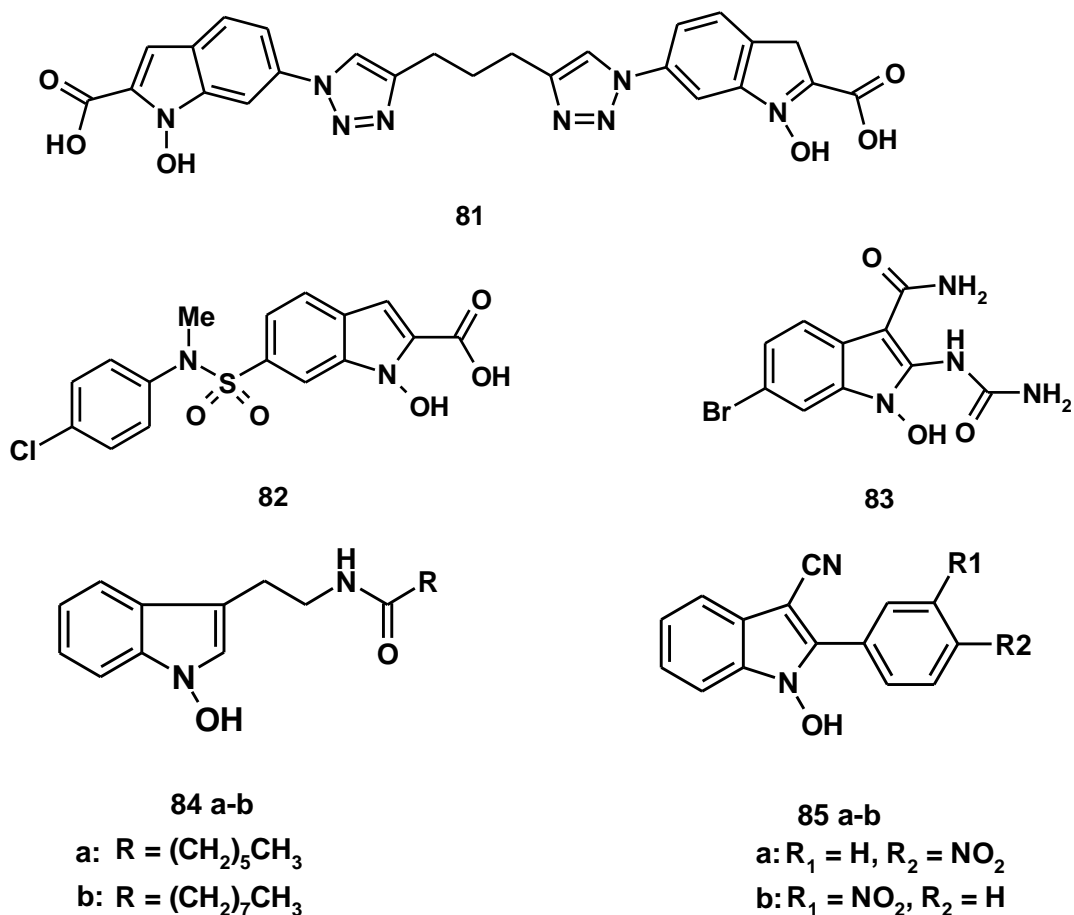


Рис. 23. Синтетические производные на основе N – гидроксиндола.

### Карбазолы и карболины

N-Гидроксизамещенные карбазол и карболин являются важным классом гетероциклов, главным образом, присутствующих в натуральных продуктах. Новый алкалоид копровердин (**86**) (рис. 24) имеющий N-гидроксикарбазольное кольцо был выделен из морских организмов Новой Зеландии. Копровердин проявлял цитотоксическую активность в отношении различных линий опухолевых клеток мышей и человека, причем значения IC<sub>50</sub> варьировали от 0,3 до 1,6 μM [69, 70]. N-Гидроксипиримидин-β-карболиновый алкалоид N-гидроксианомонтин (**87**) был выделен из экстракта коры *Annona foetida*, растения семейства Annonaceae. Природный продукт (**87**) характеризовался противопаразитарной активностью в отношении лейшмании бразильской и лейшмании гайанской, которые являются основными причинами лейшманиоза. Опакалин В (**88**) - алкил-гуанидин-замещенное производное с каркасом β-

карболина, был выделен из новозеландского растения *Pseudodistoma opacum* и проявлял умеренную противомаларийную активность в отношении устойчивого к хлорохину штамма *P. falciparum* с  $IC_{50}$  4,5  $\mu$ M.

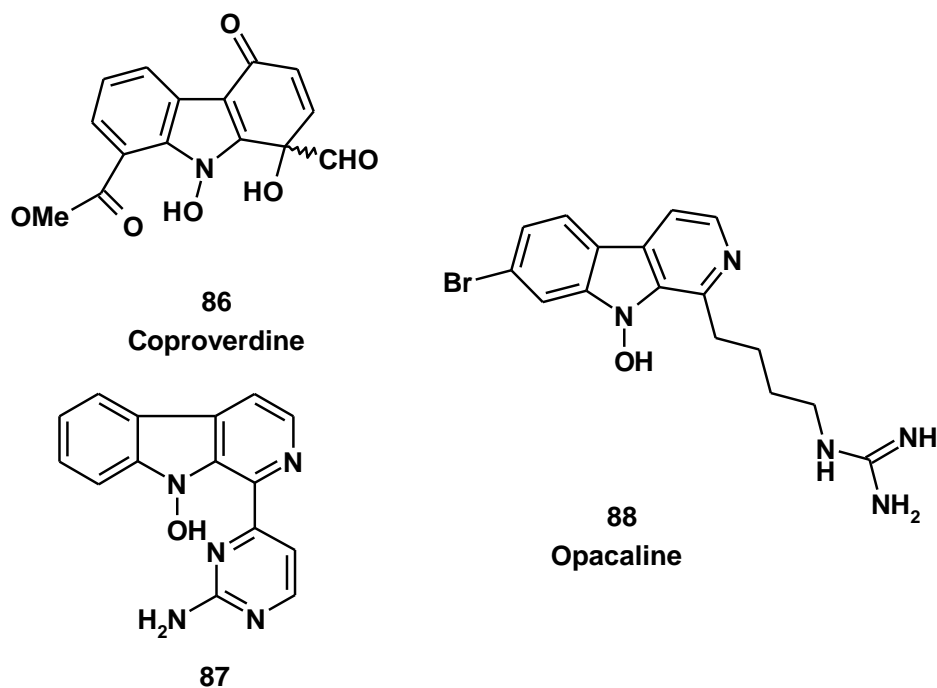


Рис. 24. Натуральные продукты на основе N – гидроксизамещенногокарбазола.

#### 1.4.2. Соединения с двумя эндоциклическими гетероатомами

В литературе некоторые соединения на основе N-гидроксибензоимидазола демонстрировали многообещающие фармацевтические свойства, например, они были запатентованы как антиинфекционные агенты, которые снижали устойчивость, вирулентность или рост микробов, или как соединения, обладающие фунгицидной и фунгистатической активностью [71-73]. N-Гидроксибензоимидазолы (**89a-c**) (рис. 25) показали *in vitro* мощную ингибирующую активность в отношении D-аминокислоты оксидазы человека (DAAO), фермента, который катализирует окисление D-аминокислот до соответствующих иминокислот и перекиси водорода. Ингибирующая активность в значительной степени зависела от размера и положения заместителей в бензольном кольце. Два замещенных соединения (**89b**) и (**89c**) вводили мышам (30мг/кг) вместе с D-серином в одинаковой дозировке, чтобы оценить их влияние на уровни D-серина в плазме. Было продемонстрировано,



что активация NMDA-рецептора D-серином обеспечивает новый терапевтический подход для лечения шизофрении, но, к сожалению, нефротоксичность D-серина была вызвана перекисью водорода, генерируемой ДААО-опосредованным метаболизмом D-серина.

Исследования фармакокинетики показали, что соединение (89b) не оказывает никакого влияния на D-серин плазмы крови из-за незначительной пероральной биодоступности. По-другому, совместное введение (89c) и D-серина увеличивало уровни D-серина, но только в короткий период времени, из-за плохой биодоступности (89c) [74]. Производные N-гидроксибензимидазола (90a-c) были отмечены как мощные ингибиторы LcrF, транскрипционного фактора множественного адаптационного ответа, который регулирует вирулентность патогенных бактерий *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis*. Чтобы подтвердить механизм их действия, эти соединения были протестированы на антимикробную восприимчивость *in vitro*, и они оказались неактивными в отношении бактерий *Y. pseudotuberculosis*, а также бактерий *S. aureus* и *E. coli*, следовательно, они не воздействовали непосредственно на рост бактерий [75]. Аналогичные N-гидроксибензимидазолы (91a-c) были разработаны в качестве противовирусных агентов в отношении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, они эффективно снижали цитотоксичность *P. aeruginosa* в анализе целых клеток *in vitro*. Эти соединения продемонстрировали хорошую метаболическую стабильность, что показал микросомальный анализ печени человека *in vitro* [76]. Соединение (92) относится к тому же классу N-гидроксибензимидазолов, но вместо фенильного в нем содержится триазольное кольцо. Он может быть полезен при лечении инфекций, поскольку снижает вирулентность микробных клеток [77].

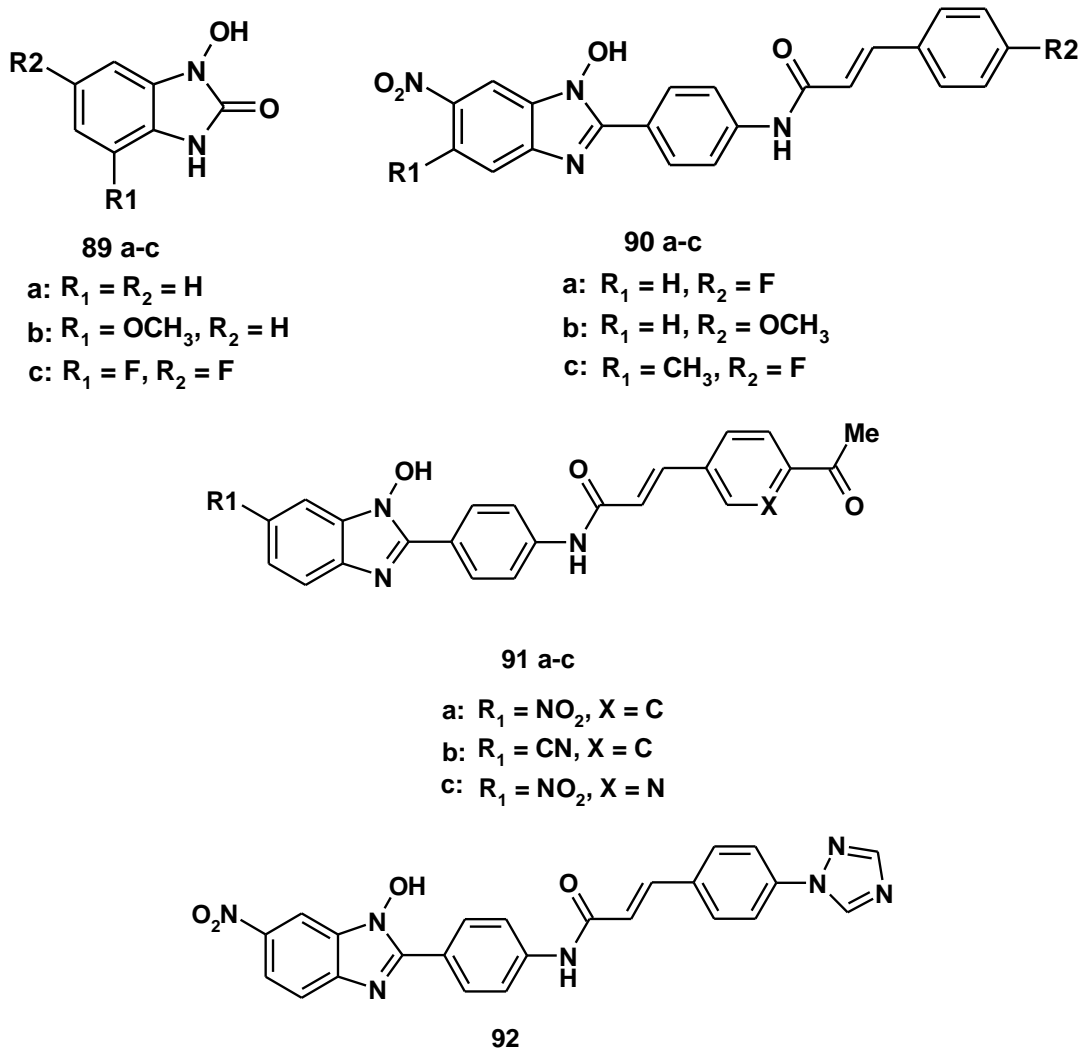


Рис. 25. N-гидроксизамещенные бензимидазолы и бензимидазолонны.

## 1.5. N-гидроксизамещенные конденсированные шестичленные кольцевые системы

### 1.5.1. С одним эндоциклическим гетероатомом

#### Хинолиноны и изохинолиноны

В группе N-гидрокси-хинолинонов соединение (**93a**) (рис. 26), выявленное в результате высокопроизводительного скрининга HTS, показало ингибирующую активность в отношении человеческой кинуренина минотрансферазы II (*hKAT II*), основного фермента в головном мозге, представляющего собой потенциальную мишень для лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией и другими психическими расстройствами. *R*-изомер (**94**) оказался неактивным по сравнению с

производным (**93a**). Метоксипроизводное *S*-изомера (**93b**) показало мощную активность в отношении *h*КАТ II, аналогичную (**93a**), но оно было менее селективным. Фармакокинетические эксперименты *in vivo* показали, что после подкожного введения, соединение (**93a**) показало превосходное воздействие на ЦНС у крыс [78]. Хинолиноны (**93c**) и (**93d**), производные *S*-изомера (**93a**), были описаны в патенте как наиболее мощные ингибиторы *h*КАТ II среди соединений данного химического класса [79]. Хинолиноны (**95a-c**) проявляли сильную антимикробную активность в отношении *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Klebsiellapneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *Lactobacilluscasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Leuconostoc dextranicum* и *Streptoisococcus faecalis*. Соединения (**95a**), (**95b**) и (**95c**) показали средние значения MIC - 0,6, 0,6 и 0,2 мкг/мл соответственно. Кроме того, хлорзамещенные производные (**95b**) и (**95c**) слабо ингибировали рост *S. albicans* с MIC 20 мкг/мл и были в 10 раз более эффективны, чем незамещенный (**95a**) (MIC 200мкг/мл) [80]. Производные N-гидроксихинолинона (**96a-d**) являлись мощными ингибиторами фермента 5-липоксигеназы со значениями IC<sub>50</sub> 0,87, 0,34, 0,98 и 0,84 μM соответственно, а производное изохинолинона (**97**) демонстрировало значение IC<sub>50</sub> 0,45 μM в отношении того же фермента. Для соединений (**96a-c**) и (**97**) процент ингибирования фермента 12-липоксигеназы, выделенного из тромбоцитов человека, составлял 97%, 98%, 97% и 99% при 100 μM соответственно. Те же производные (**96a-c**) и (**97**) также показали ингибирующую активность в отношении фермента 15-липоксигеназы, полученного из сои, с процентами ингибирования 100%, 100%, 97% и 50% при 100 μM, соответственно [81]. 1-Гидрокси-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (**98a**) и 1-гидрокси-6-хлор-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (**98b**) являются производными природного соединения бензоксазинона, которое вызывает симптоматическое улучшение у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хроническим простатитом и простатодинией. Соединения (**98a**) и (**98b**) показали мощное ингибирующее действие на рост клеток рака предстательной железы DU-145, хотя и не были селективными в отношении этой клеточной

линии, также они ингибировали рост клеток MCF-7 в концентрации 10 мкг/мл [82].

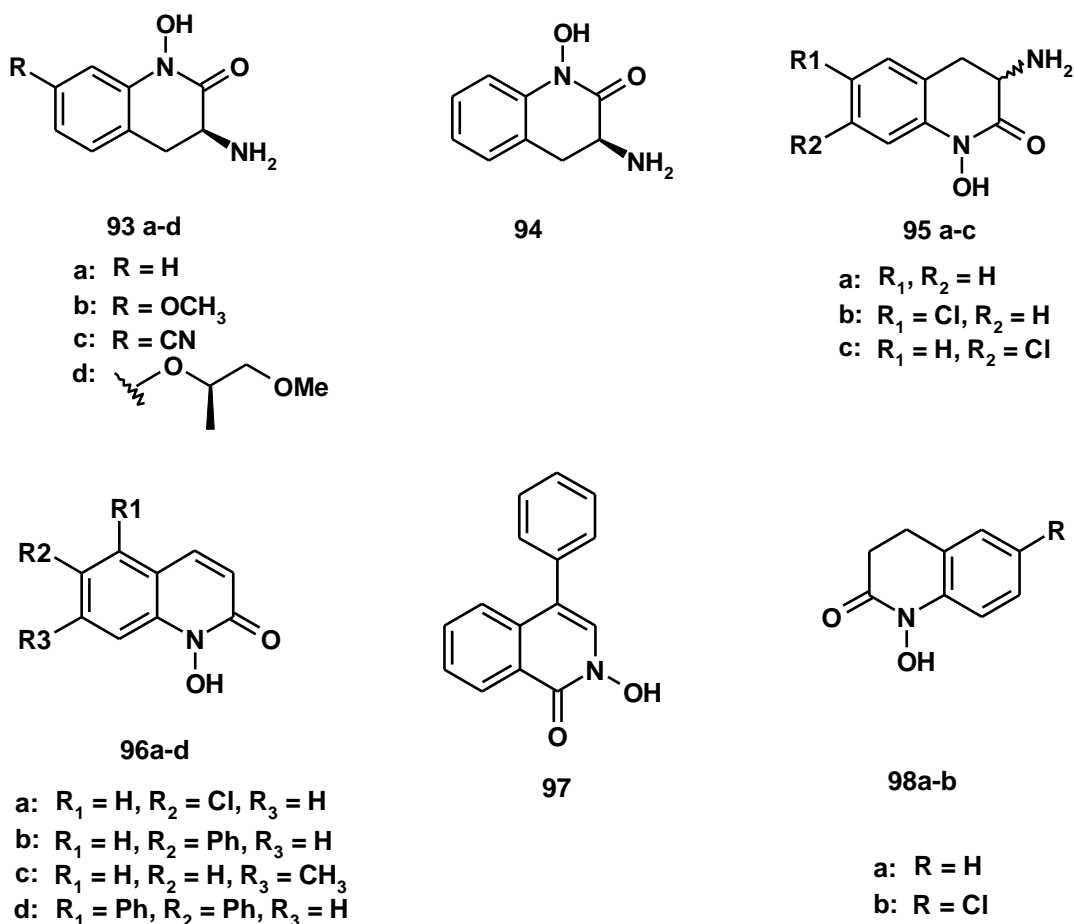


Рис. 26. N-гидроксизамещенные хинолиноны и изохинолиноны.

### Изохинолиндионы и бензо [де] изохинолиндионы

N-гидроксиимидное соединение (**99a**) (рис. 27) первоначально отмечалось как ингибитор эндонуклеазо-зависимых полимераз гриппа, что подчеркивает необходимость присутствия N-гидроксигруппы для наличия активности [83]. Позднее было продемонстрировано, что (**99a**) и аналог метилового эфира (**99b**) ингибируют функции интегразы ВИЧ-1 и рибонуклеазы H и ДНК-полимеразы обратной транскриптазы ВИЧ-1, проявляя противовирусное действие [84]. Введение алкильной цепи в положение 4 в соединении (**99c**) не улучшало противовирусную активность, но придавало соединению цитотоксичность [85]. Репрезентативное 4-амидзамещенное соединение (**99d**) имело тот же изохинолиновый каркас, и было запатентовано как мощный ингибитор ВИЧ-

интегразы, будучи потенциальным многообещающим анти-ВИЧ-агентом, применимым для лечения ВИЧ инфекции и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) [86]. Соединения (**100a-b**) также проявляли противовирусное действие и имели тот же изохинолиновый каркас с замещением в положении 7 конденсированного фенильного кольца. Соединение (**100a**) показало хорошую ингибирующую активность по отношению к РНКазе H ( $IC_{50}$  5,7  $\mu$ M), а (**100b**) продемонстрировало заметную общую ингибирующую активность интегразы ( $IC_{50}$  0,09  $\mu$ M). К сожалению, все протестированные соединения, имеющие каркас 2-гидроксиизохинолин-1,3(2*H*, 4*H*)-диона, проявляли высокую клеточную цитотоксичность, что ограничивает их применение в качестве противовирусных агентов [87]. 2-Гидроксиизохинолиндион (**101**) с фурановым кольцом в 6-положении ингибировал репликацию вируса гепатита С путем действия на полимеразу NS5B [88]. Производные бензо[де]изохинолин-1,3-диона (**102**) и (**103**) были разработаны в качестве антибактериальных агентов, селективно ингибирующих бактериальную ДНК-гиразу и ДНК-топоизомеразу IV. Ингибирование двух разных мишеней дает преимущества, снижая вероятность бактериальной устойчивости. Эти два производных были протестированы против широкого спектра бактерий и оказались активными в отношении некоторых штаммов *E.coli*, *Bacillus subtilis*, *S. aureus* и *pyogenes*; в частности, спирт (**102**), в котором бензоизохинолиновое кольцо было конденсировано с бензодиоксиновым кольцом, показало МИС в диапазоне 0,13-8 мкг/мл, тогда как пирролидин замещенное производное (**103**) имело МИС в диапазоне 0,06-2 мкг/мл, то есть оно было почти неактивным по отношению к *S. pyogenes* [89].

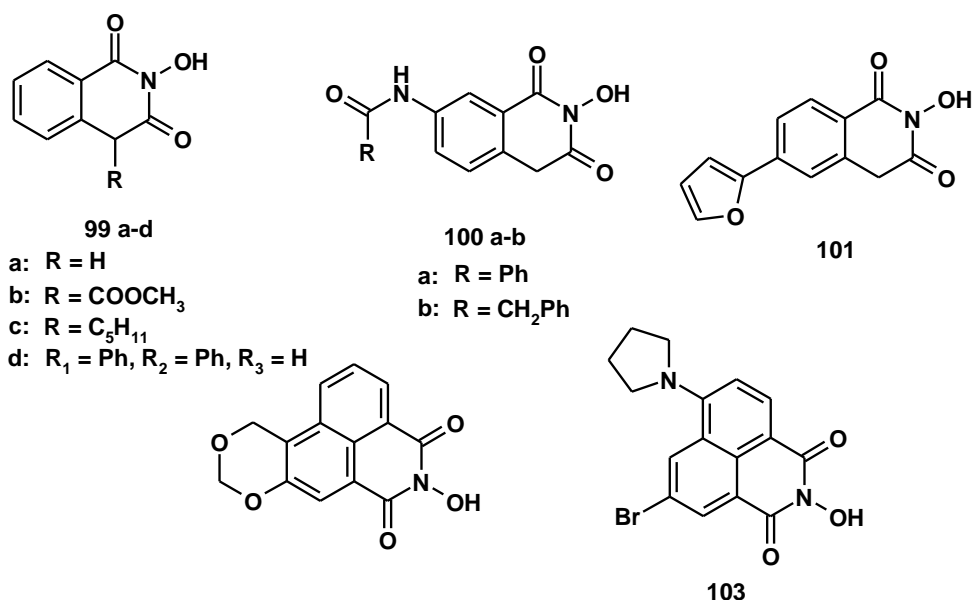


Рис. 27. N-гидрокси-изохинолинедионы и бензо[де]изохинолинедионы.

### Производные акридона

Некоторые соединения на основе акридона являются натуральными продуктами, такими как N-гидроксиакридоновый алкалоид (**104**) (рис. 28), выделенный из листьев *Sarcomelicope dogniensis* [90]. Препараты на основе акридона являются хорошо известными средствами, применяемыми против малярии, в частности, флоксакрин (**105**) проявлял сильную противомаларийную активность *in vitro* и *in vivo* (в виде рацемической смеси). Флоксакрин был способен связывать гем, побочный продукт расщепления гемоглобина паразита, и предотвращать кристаллизацию гема, что в конечном итоге приводило к гибели паразита [91]. К сожалению, его применение было ограничено в качестве профилактического средства из-за необходимости высокой суточной дозы, легкого развития резистентности к флоксакрину и нежелательных побочных эффектов, вызванных этой молекулой, таких как хронический периартериит и сосудистая кардиотоксичность. Как следствие, были синтезированы многие производные флоксакрина для преодоления проблем исходного соединения, но любые небольшие изменения в структуре ингибитора оказывали негативное влияние на противомаларийную активность, поэтому было трудно найти баланс между активностью и токсичностью

производных флоксакрина [92-95]. Среди аналогов флоксакрина для производного - N-гидроксииминаакридоны (**106**) была выявлена высокая противомаларийная активность как на грызунах, так и на приматах. В этой структуре замена группы N-OH водородом не полностью снимала противомаларийную активность, но введение N-алкильной группы вызывало потерю активности. Однако, как и исходное соединение флоксакрин, (**106**) оказывал токсичность при более высоких дозах [96].

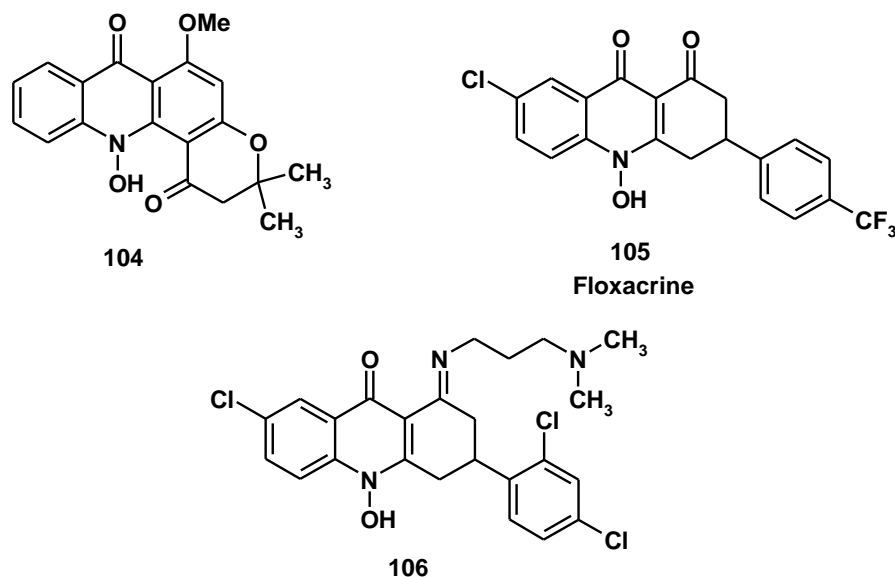


Рис. 28. N-гидроксизамещенные акридоновые гетероциклы.

### 1.5.2. Соединения с двумя эндоциклическими гетероатомами

#### Нафтридинон

Соединение (**107**) (рис. 29) - мощный и селективный ингибитор РНКазы Н, показывающий значение  $IC_{50}$  45 нМ в биохимических анализах, и он ингибировал рост вируса *in vitro*, не будучи цитотоксичным [97]. Ряд производных N-гидроксиафтридинона были запатентованы в качестве средств для профилактики и лечения инфекции ВИЧ, такие как соединение (**108**), которое показало перспективные значения  $IC_{50}$  в низком микромолярном или наномолярном диапазоне не будучи цитотоксичными при этих концентрациях [98]. Структурно аналогичное производное (**109**) проявляло ингибирующую активность в отношении hKAT II и, следовательно, являлось

потенциальным для применения в лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией и другими нейродегенеративными нарушениями [99].

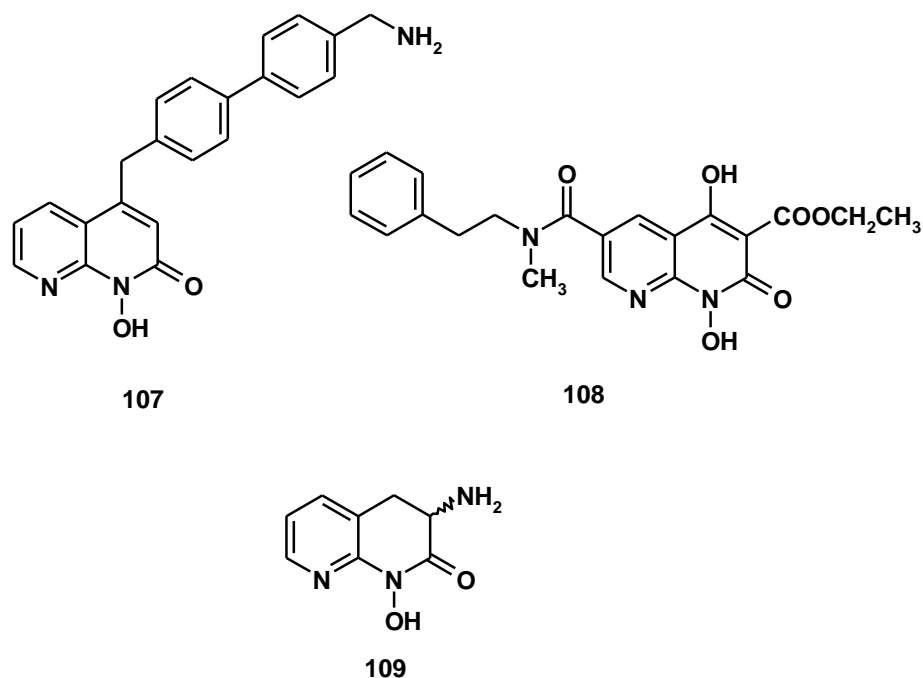


Рис. 29. N-гидроксизамещенные нафтиридины.

### Хиназолиндионы и хиноксалиндионы

Производные N-гидроксихиназолин-2,4-диона (**110a-b**) (рис. 30) зарекомендовали себя как лиганды рецепторов Gly/NMDA и AMPA, играющих ключевую роль в процессах обучения и памяти, а их сродство к данным рецепторам было оценено путем измерения их способности замещать [<sup>3</sup>H]-глицин или [<sup>3</sup>H]-AMPA. Соединение (**110a**) показало наилучшее сродство к Gly/NMDA-рецептору, и наоборот (**110b**), замещенный триазольным кольцом, показал предпочтительное связывание с AMPA-рецептором, имеющим отношение к развитию некоторых заболеваний центральной нервной системы человека, таких как синдром Мартина — Белл [100]. Разумно включить в эту группу производное (**111**), в котором пиримидиновое кольцо конденсировано с тиофеновым гетероциклом, а не с фенильным кольцом. Соединение (**111**) оказалось одним из наиболее активных и селективных ингибиторов эндонуклеазы-1 (фермента, участвующего в репарации ДНК). Фрагмент N-гидроксимочевины был необходим для ингибирования целевого фермента



путем координации двух двухвалентных ионов металлов, необходимых для катализа [101].

Соединение (**112**) является репрезентативным ингибитором, обладающим мощной антимикробной активностью [102]. Гидроксамат-замещенный хиноксалиндион (**113**) представлял собой бидентатный хелатирующий агент и проявлял антикоагулянтные свойства за счет замещения ионов кальция ионами цинка. Соединения, проявляющие сродство к хелатирующему связыванию с ионами цинка, считались полезными для лечения болезней, связанных с коагуляцией крови [103].

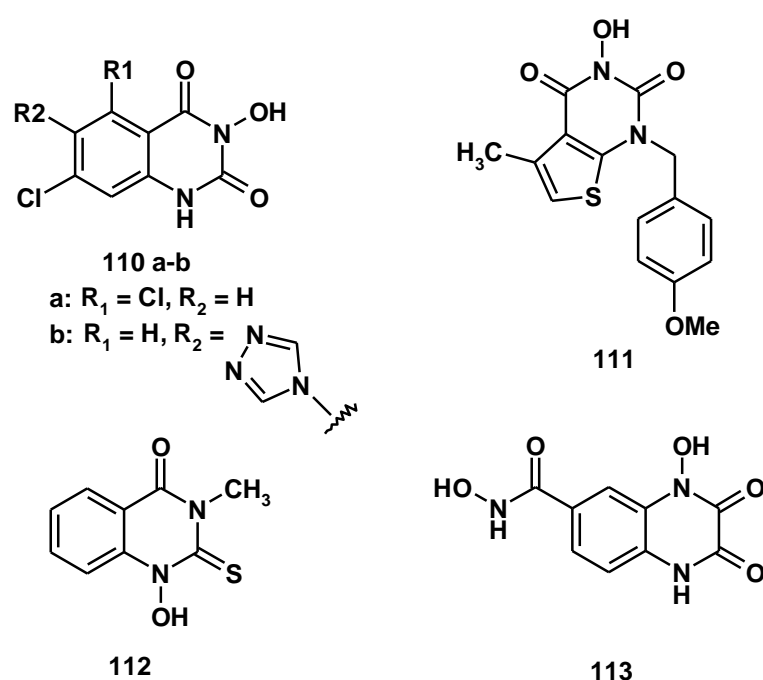


Рис. 30. N-гидроксизамещенные хиназолиндионы и хиноксалиндионы.

### Бензоксазины

2,4-Дигидрокси-1,4-бензоксазин-3-он (**DIBOA**) (**114**) (рис. 31) представляет собой циклическую гидроксамовую кислоту, выполняющую защитные функции в растениях против насекомых, бактерий и грибов, которой богаты растения семейства *Gramineae*. Соединение (**114**) было выделено из зерна и хлебобулочных изделий из ржи и пшеницы. В настоящее время изучается усвоение, влияние на метаболизм и биологические свойства этого пищевого соединения у людей. Оказалось, что соединение (**114**) уменьшает

рост клеточных линий рака предстательной железы [104], а его метоксипроизводное 2,4 – дигидрокси - 7-метокси - 1,4 – бензоксазин – 3 - он (DIMBOA) (115), которое является доминирующим бензоксазиноидным соединением, обнаруженным в пшенице, помимо противоопухолевой, проявляет также мутагенную активность в отношении человека [105]. Кроме того, цитотоксические эффекты DIMBOA также наблюдались на различных линиях раковых клеток, таких как клетки DU145 (рак простаты) и MCF-7 (рак молочной железы) [82]. Производные DIMBOA, например, соединение (116), которое имеет атом хлора в положении 6 и этильную цепь в положении 2, показало фитотоксическую активность; оно может быть использовано для разработки нового поколения средств защиты растений природного происхождения [106]. Галогенированное производное DIMBOA –бензоксазинон (117) - было запатентовано в качестве эффективного средства для борьбы с сельскохозяйственными сорняками. Оно проявляло фитотоксическую активность, вызывая дозозависимое ингибирование *A. cerea*, *Triticum aestivum* (пшеница), *L. sativum*, *Lycopersicon esculentum* (томат), *Lactuca sativa* (салат-латук), *Avenafatua* (дикий овес), *Echinochloacrus-galli* (трава сарая) и *Lolium Hardcum* (жесткий райграс) [107]. Введение бутильной группы вместо ОН-группы дает соединение (118), которое обладает сильной фитотоксической активностью, что делает его полезным в качестве гербицида. Алкильная группа в положении 2 способствовала увеличению растворимости и, как следствие, увеличивала фитотоксическую активность по сравнению с исходным соединением [108].

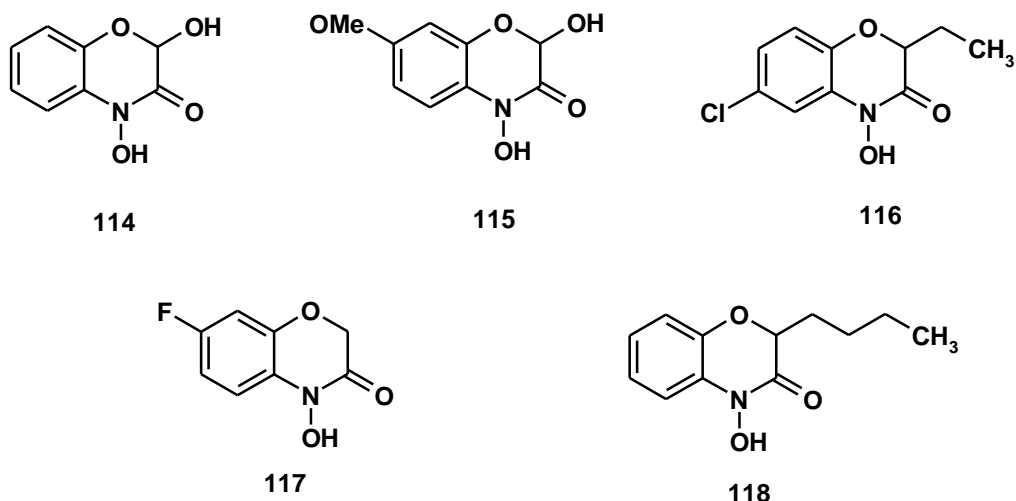


Рис. 31. N-гидроксизамещенные бензоксазины.

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что присутствие многих N-гетероциклов среди фармацевтически активных производных свидетельствует о растущем интересе к этому разнообразному химическому классу гетероциклических соединений. Противоопухолевые и антимикробные свойства являются основными биологическими активностями, демонстрируемыми N-гетероциклическими соединениями, что позволяет предположить, что они могут быть терапевтически полезными при некоторых типах рака и инфекционных заболеваниях.

## 2. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance 400(400,13 МГц ( $^1\text{H}$ ),100,62 МГц ( $^{13}\text{C}$ )) и на спектрометре Bruker Ascend 500 (500,17 МГц ( $^1\text{H}$ ), 125,78 ( $^{13}\text{C}$ )). Образцы были приготовлены в стандартных ампулах диаметром 5 мм. Одно- и двумерные спектры ЯМР (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) были получены с использованием стандартных импульсных последовательностей. Температуры плавления определяли на приборе Stuart SMP3. Оптические углы измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341. Масс-спектры MALDI TOF/TOF получали на спектрометре Bruker Autoflex TM III Smart beam с использованием матрицы 3-(4-гидрокси-3,5-диметоксифенил)проп-2-еновой кислоты (синапиновая кислота). ТСХ проводили на пластинах Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей гексан:этилацетат, 4:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100-120°C в течение 2-3 мин. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (фракция 50-160 мкм, ЗАО Сорбполимер, Россия).

**Общая методика синтеза индолпроизводных 3, 4.** Дикетон **1** (0.2 г, 0.32 ммоль) или **2** (0.1 г, 0.21 ммоль) растворяют в 5 мл сухого EtOH, добавляют фенилгидразин (3 экв.) и 0.5 мл ледяной AcOH. Смесь нагревают при 78°C в течение 2 часов. Реакционную массу охлаждают и добавляют к ней 30 мл ледяной  $\text{H}_2\text{O}$ . Продукт реакции экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  (3 × 30 мл), объединенные органические экстракты промывают раствором NaCl и сушат над  $\text{CaCl}_2$ . Растворитель упаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – EtOAc, 2:1. Соединения **3, 4** выделяют в виде коричневого кристаллического порошка.

**(3 $\alpha$ S,4 $\alpha$ S,4 $\beta$ S,7S,13 $\alpha$ S)-4 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,7, 13 $\alpha$ -Тетраметил-1-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-3 $\alpha$ ,4,4 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5,6,6 $\alpha$ ,7,8,13,13 $\alpha$ ,13 $\beta$ ,15,15 $\alpha$ -тетрадекагидрофуоро[3'',2'':3',4']-циклопента[1',2':5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-2,14-дион (3).** Выход 172 мг (75%),

т. пл. 194-196°C,  $[\alpha]^{20}_D +31.2^\circ$  (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.14 с (3H, H<sup>18</sup>), 1.19-1.22 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.28-1.36 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.33 д (3H, H<sup>28</sup>, *J* 6.5 Гц), 1.38 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.49 д (1H, H<sup>15</sup>, *J* 7.1 Гц), 1.63 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.72 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.74-1.91 м (1H, H<sup>5</sup>), 1.75-1.87 м (1H, H<sup>6</sup>), 2.04-2.14 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.21-2.31 м (2H, H<sup>23</sup>), 2.25-2.39 м (1H, H<sup>15</sup>), 2.37-2.48 м (2H, H<sup>22</sup>), 2.61 с (1H, H<sup>9</sup>), 2.64-2.73 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.74-2.88 м (2H, H<sup>12</sup>), 2.92-3.12 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.37 д.д (1H, H<sup>13</sup>, *J* 5.0 Гц, *J* 13.0 Гц), 3.77 д (1H, д, H<sup>1</sup>, *J* 16.0 Гц), 5.02 д. д (1H, H<sup>16</sup>, *J* 4.5 Гц, *J* 10.5 Гц), 5.13 т (1H, H<sup>24</sup>, *J* 6.0 Гц), 7.09, 7.15, 7.32, 7.55 (4H, ABCD, <sup>2'-3'</sup>*J* = <sup>3'-4'</sup>*J* = 7.5, <sup>2'-4'</sup>*J* = <sup>3'-5'</sup>*J* = 1.4, <sup>2'-5'</sup>*J* = 0.1, <sup>4'-5'</sup>*J* = 7.1, H, Ar), 7.75 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 17.2 (C<sup>28</sup>), 17.8 (C<sup>27</sup>), 19.7 (C<sup>18</sup>), 20.3 (C<sup>6</sup>), 20.6 (C<sup>19</sup>), 24.1 (C<sup>22</sup>), 25.7 (C<sup>30</sup>), 25.7 (C<sup>26</sup>), 27.2 (C<sup>23</sup>), 29.8 (C<sup>4</sup>), 30.9 (C<sup>1</sup>), 33.6 (C<sup>7</sup>), 33.7 (C<sup>15</sup>), 37.5 (C<sup>10</sup>), 40.5 (C<sup>12</sup>), 40.8 (C<sup>13</sup>), 41.6 (C<sup>8</sup>), 47.5 (C<sup>5</sup>), 54.5 (C<sup>14</sup>), 58.6 (C<sup>9</sup>), 81.6 (C<sup>16</sup>), 110.2 (C<sup>2</sup>), 110.4 (C<sup>5</sup>), 118.2 (C<sup>2</sup>), 119.2 (C<sup>3</sup>), 121.2 (C<sup>4</sup>), 122.9 (C<sup>24</sup>), 125.4 (C<sup>20</sup>), 128.4 (C<sup>1</sup>), 133.3 (C<sup>25</sup>), 136.1 (C<sup>6</sup>), 137.4 (C<sup>3</sup>), 166.9 (C<sup>17</sup>); 175.8 (C<sup>21</sup>), 208.5 (C<sup>11</sup>). Найдено, *m/z*: 525.3736 [M]<sup>+</sup>. C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 525.7209.

**Метил (2*Z*)-2-[(2*S*, 3*αS*, 3*βS*, 6*S*, 12*αS*)-2-(ацетил-окси)-3*α*, 3*β*, 6, 12*α*-тетра-метил-13-оксо-3, 3*α*, 3*β*, 4, 5, 5*α*, 6, 7, 12, 12*α*, 12*β*, 13, 14, 14*α*-тетрадека-гидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2*H*)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (4).** Выход 91.2 мг (80%), т. пл. 185-187°C,  $[\alpha]^{20}_D +78.5^\circ$  (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.15-1.23 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.18-1.28 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.22 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.25 с (3H, H<sup>18</sup>), 1.32 д (3H, H<sup>28</sup>, *J* 6.7 Гц), 1.47 д (1H, H<sup>15</sup>, *J* 14.3 Гц), 1.64 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.71 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.72-1.79 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.72-1.82 м (1H, H<sup>5</sup>) 2.04-2.21 м (2H, H<sup>23</sup>) 2.05 с (3H, O-C(O)CH<sub>3</sub>), 2.06-2.13 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.40-2.47 м (2H, H<sup>22</sup>), 2.60-2.69 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.71 с (1H, H<sup>9</sup>), 2.72-2.81 м (1H, H<sup>12</sup>), 2.79-2.89 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.93-3.11 м (1H, H<sup>13</sup>), 2.96-3.05 м (1H, H<sup>12</sup>), 3.70 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.77 д (1H, H<sup>1</sup>, *J* 15.9 Гц), 5.12 т (1H, H<sup>24</sup>, *J* 6.5 Гц), 5.95 д (1H, H<sup>16</sup>, *J* 8.3 Гц), 7.14, 7.10, 7.31, 7.55 (4H, ABCD, <sup>2'-3'</sup>*J* = <sup>3'-4'</sup>*J* = 7.4, <sup>2'-4'</sup>*J* = <sup>3'-5'</sup>*J* = 1.5, <sup>2'-5'</sup>*J* = 0.1, <sup>4'-5'</sup>*J* = 7.0, H, Ar), 7.86 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 16.9 (C<sup>18</sup>), 17.2 (C<sup>28</sup>), 17.8 (C<sup>27</sup>), 20.6 (C<sup>6</sup>), 20.9 (C<sup>19</sup>), 21.0 (O-C(O)CH<sub>3</sub>), 24.2 (C<sup>30</sup>), 25.8 (C<sup>26</sup>), 27.9 (C<sup>23</sup>), 29.0 (C<sup>22</sup>), 29.8 (C<sup>4</sup>), 31.0 (C<sup>1</sup>), 33.9 (C<sup>7</sup>), 37.3 (C<sup>10</sup>), 38.2 (C<sup>15</sup>), 40.6 (C<sup>8</sup>), 44.6

(C<sup>12</sup>), 46.5 (C<sup>13</sup>), 47.4 (C<sup>5</sup>), 48.7 (C<sup>14</sup>), 51.6 (COOCH<sub>3</sub>), 57.6 (C<sup>9</sup>), 74.3 (C<sup>16</sup>), 110.3 (C<sup>2</sup>), 110.4 (C<sup>5</sup>), 118.2 (C<sup>2'</sup>), 119.1 (C<sup>3</sup>), 121.1 (C<sup>4</sup>), 122.6 (C<sup>24</sup>), 128.5 (C<sup>1'</sup>), 131.8 (C<sup>20</sup>), 133.1 (C<sub>25</sub>), 136.1 (C<sup>6</sup>), 137.5 (C<sup>3</sup>), 145.7 (C<sup>17</sup>), 170.1 (C<sup>21</sup>), 170.3 (O-C(O)CH<sub>3</sub>), 210.1 (C<sup>11</sup>). Найдено, *m/z*: 599.3953 [M]<sup>+</sup>. C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 599.7994.

### Общая методика синтеза лактамов 7, 8.

а) К раствору 2 ммоль соединения 5 или 6 в 30 мл сухого пиридина прибавляют 1.15 г (6 ммоль) *n*-TsCl, перемешивают при комнатной температуре 5 ч. Выливают в 100 мл холодной воды, остаток экстрагируют хлороформом. Органические экстракты промывают 5% раствором соляной кислоты, водой, сушат CaCl<sub>2</sub>. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с SiO<sub>2</sub>, элюент - хлороформ-метанол (8:1) – для соединения 7, хлороформ-метанол (30:1) для соединения 8.

б) К раствору 2 ммоль соединения 5 или 6 в 30 мл сухого хлороформа прибавляют 0.13 мл (1 ммоль) триэтиламина (Ar). Раствор охлаждают до -20°C и добавляют к нему по каплям 0.3 мл (4 ммоль) MsCl. Реакционную массу перемешивают при этой температуре в течение 30 минут, затем температуру поднимают до комнатной. Раствор разбавляют 10 мл H<sub>2</sub>O и экстрагируют хлороформом. Органические экстракты промывают 1N раствором HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным раствором хлорида натрия, сушат CaCl<sub>2</sub>. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с SiO<sub>2</sub> как описано в п. а.

**(2Z)-2-[(1S, 5αS, 6E, 9S, 10αS, 10βR)-9-(Ацетилокси)-6-(гидроксимино)-1, 5α, 10α, 10β-тетраметил-2-оксогексадекагидроциклопента[5,6]нафто[1,2-d]азепин-8(1H)-илиден]-6-метилгепт-5-еновая кислота (7).** Выход 0.92 г (85%), кристаллы белого цвета. Т.пл. 191-193°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+87 (*c* 1.16, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.13 с (3H, H<sup>8</sup>), 1.15-1.36 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.17 с (3H, H<sup>9</sup>), 1.27-1.60 м (1H, H<sup>15</sup>), 1.31 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.34 д (3H, H<sup>28</sup>, <sup>3</sup>J 5.0 Гц), 1.46-1.60 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.64 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.69 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.90-2.00 м (1H, H<sup>1</sup>), 1.91-2.24 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.00-2.17 м (1H, H<sup>6</sup>), 2.00-2.18 м (1H, H<sup>5</sup>), 2.02 с (3H, H<sup>32</sup>), 2.07-2.17 м (1H,

H<sup>12</sup>), 2.07-2.31 м (1H, H<sup>15</sup>), 2.11-2.22 м (2H, H<sup>23</sup>), 2.34-2.53 м (1H, H<sup>23</sup>), 2.45-2.56 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.52-2.68 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.67-2.81 м (2H, H<sup>22</sup>), 2.68 с (1H, H<sup>9</sup>), 2.96-3.08 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.04 д (1H, H<sup>13</sup>, <sup>3</sup>J 11.5 Гц), 3.63-3.74 м (1H, H<sup>2</sup>), 4.03-4.11 м (1H, H<sup>12</sup>), 5.16 т (1H, H<sup>24</sup>, <sup>3</sup>J 6.0 Гц), 5.76 д (1H, H<sup>16</sup>, <sup>3</sup>J 8.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 17.33 (C<sup>18</sup>), 18.00 (C<sup>27</sup>), 18.28 (C<sup>28</sup>), 20.83 (C<sup>32</sup>), 24.82 (C<sup>6</sup>), 25.08 (C<sup>12</sup>), 25.94 (C<sup>30</sup>), 26.09 (C<sup>19</sup>, C<sup>26</sup>), 29.00 (C<sup>23</sup>), 30.15 (C<sup>22</sup>), 34.64 (C<sup>7</sup>), 37.49 (C<sup>10</sup>), 38.46 (C<sup>1</sup>), 38.97 (C<sup>15</sup>), 39.02 (C<sup>2</sup>), 41.87 (C<sup>8</sup>), 45.61 (C<sup>5</sup>), 46.75 (C<sup>13</sup>), 47.71 (C<sup>14</sup>), 49.95 (C<sup>4</sup>), 61.70 (C<sup>9</sup>), 75.65 (C<sup>16</sup>), 124.31 (C<sup>24</sup>), 133.76 (C<sup>25</sup>), 134.17 (C<sup>20</sup>), 141.26 (C<sup>17</sup>), 155.26 (C<sup>11</sup>), 172.53 (C<sup>31</sup>), 172.55 (C<sup>21</sup>), 182.54 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (MALDITOF/TOF), m/z(I<sub>отн.</sub>, %): 581 (100) [M+K]<sup>+</sup>.

**Метил (2Z)-2-[(1S, 5αS, 6E, 9S, 10αS, 10βR)-9-(ацетилокси)-6-(гидроксимино)-1, 5α, 10α, 10β-тетраметил-2-оксогексадекагидроциклопента[5,6]напто[1,2-d]азепин-8(1H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (8).** Выход 0.97 г (87%), кристаллы белого цвета. Т.пл. 182-184°C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>+81 (с 1.11, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.03 с (3H, H<sup>18</sup>), 1.05 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.10-1.20 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.20-1.27 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.30-1.40 м (1H, H<sup>15</sup>), 1.34 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.37 д (3H, H<sup>28</sup>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц), 1.44-1.51 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.60 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.68 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.88-1.99 м (1H, H<sup>1</sup>), 1.91-1.98 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.01 с (3H, H<sup>32</sup>), 2.02-2.09 м (1H, H<sup>23</sup>), 2.04-2.15 м (1H, H<sup>12</sup>), 2.07-2.16 м (1H, H<sup>15</sup>), 2.10 т (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J 16.0 Гц), 2.13-2.21 м (1H, H<sup>23</sup>), 2.19-2.28 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.35-2.48 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.41-2.51 м (1H, H<sup>22</sup>), 2.52-2.64 м (1H, H<sup>13</sup>), 2.52-2.59 м (1H, H<sup>22</sup>), 2.57 с (1H, H<sup>9</sup>), 2.89-3.01 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.66-3.79 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.67 с (3H, H<sup>33</sup>), 4.10 д.д (1H, H<sup>12</sup>, <sup>2</sup>J 15.5 Гц, <sup>3</sup>J 4.5 Гц), 5.14 т (1H, H<sup>24</sup>, <sup>3</sup>J 7.0 Гц), 5.86 д (1H, H<sup>16</sup>, <sup>3</sup>J 8.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 16.61 (C<sup>18</sup>), 17.68 (C<sup>27</sup>), 18.09 (C<sup>28</sup>), 20.95 (C<sup>32</sup>), 23.25 (C<sup>19</sup>), 23.50 (C<sup>6</sup>), 24.84 (C<sup>12</sup>), 25.07 (C<sup>30</sup>), 25.76 (C<sup>26</sup>), 28.04 (C<sup>23</sup>), 29.08 (C<sup>22</sup>), 33.67 (C<sup>7</sup>), 37.48 (C<sup>1</sup>), 38.22 (C<sup>10</sup>), 38.32 (C<sup>15</sup>), 38.99 (C<sup>8</sup>), 39.19 (C<sup>2</sup>), 44.14 (C<sup>5</sup>), 44.99 (C<sup>13</sup>), 45.19 (C<sup>4</sup>), 48.65 (C<sup>14</sup>), 51.46 (C<sup>33</sup>), 51.80 (C<sup>9</sup>), 74.11 (C<sup>16</sup>), 122.85 (C<sup>24</sup>), 131.69 (C<sup>20</sup>), 132.83 (C<sup>25</sup>), 146.38 (C<sup>17</sup>), 156.96 (C<sup>11</sup>), 170.26 (C<sup>31</sup>), 170.35 (C<sup>21</sup>), 180.86 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (MALDITOF/TOF), m/z(I<sub>отн.</sub>, %): 579 (100) [M+Na]<sup>+</sup>.

**Общая методика синтеза капролактамов 9, 10.** К раствору 0.4 ммоль соединения **5** или **6** в 5 мл DMSO прибавляют 0.72 г (2.4 ммоль) перфтор-1-бутансульфонил фторида и 0.37 г (2.4 ммоль) 1,6-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ена (Ar). Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 30 минут, добавляют 20 мл H<sub>2</sub>O и экстрагируют хлороформом. Органические фракции промывают H<sub>2</sub>O, сушат CaCl<sub>2</sub>. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с SiO<sub>2</sub>, элюент - хлороформ-метанол (20:1) для соединения **9**, хлороформ-метанол (40:1) – для соединения **10**.

**Метил (2Z)-2-[(1S, 5αS, 5βS, 8αS, 10S, 11αS, 11βS, 13αS)-10-(ацетилокси)-1,5α,11α,11β-тетраметил-2,7-диоксооктадекагидро-9H-азулено[4',5':5,6] бензо [1,2-d]азепин-9-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (9).** Выход 0.21 г (90%), кристаллы белого цвета. Т.пл. 197-199°C,  $[\alpha]_D^{20} +79$  (с 1.06, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.01 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.15-1.27 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.20 с (3H, H<sup>18</sup>), 1.21-1.27 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.24 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.24 м (3H, H<sup>28</sup>), 1.50-1.58 м (1H, H<sup>15</sup>), 1.55-1.65 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.57-1.66 м (1H, H<sup>1</sup>), 1.61 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.68 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.74-1.86 м (1H, H<sup>5</sup>), 1.76-1.86 м (1H, H<sup>1</sup>), 1.91-2.01 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.92-2.07 м (1H, H<sup>15</sup>), 1.99-2.12 м (1H, H<sup>23</sup>), 2.03 с (3H, H<sup>32</sup>), 2.16-2.29 м (1H, H<sup>23</sup>), 2.34-2.43 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.35-2.53 м (2H, H<sup>22</sup>), 2.67-2.68 м (1H, H<sup>12</sup>), 2.69-2.82 м (1H, H<sup>13</sup>), 2.94 д (1H, H<sup>12</sup>, <sup>2</sup>J 14.0 Гц), 3.25-3.35 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.38-3.49 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.51 уш.м (1H, H<sup>9</sup>), 3.67 с (3H, H<sup>33</sup>), 5.13 т (1H, H<sup>24</sup>, <sup>3</sup>J 6.5 Гц), 5.75 д (1H, H<sup>16</sup>, <sup>3</sup>J 6.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 16.12 (C<sup>28</sup>), 17.73 (C<sup>27</sup>), 18.60 (C<sup>18</sup>), 19.99 (C<sup>30</sup>), 21.10 (C<sup>32</sup>), 22.66 (C<sup>6</sup>), 24.68 (C<sup>19</sup>), 25.72 (C<sup>26</sup>), 27.59 (C<sup>23</sup>), 29.76 (C<sup>22</sup>), 31.56 (C<sup>7</sup>), 34.83 (C<sup>12</sup>), 37.13 (C<sup>2</sup>), 37.58 (C<sup>1</sup>), 39.54 (C<sup>10</sup>), 39.86 (C<sup>15</sup>), 40.78 (C<sup>5</sup>), 41.40 (C<sup>8</sup>), 41.99 (C<sup>4</sup>), 44.25 (C<sup>13</sup>), 50.76 (C<sup>14</sup>), 51.68 (C<sup>33</sup>), 60.37 (C<sup>9</sup>), 72.86 (C<sup>16</sup>), 122.65 (C<sup>24</sup>), 132.98 (C<sup>20</sup>), 134.44 (C<sup>25</sup>), 146.52 (C<sup>17</sup>), 169.46 (C<sup>21</sup>), 170.22 (C<sup>31</sup>), 175.78 (C<sup>11</sup>), 179.61 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (MALDITOF/TOF), m/z(I<sub>отн.</sub>, %): 579 (27.6) [M+Na]<sup>+</sup>, 595 (100) [M+K]<sup>+</sup>.

**(Метилтио) метил (2Z)-2-[(1S, 5αS, 9S, 10αS, 10βS)-9-(acetyloxy)-1, 5α, 10α, 10β-тетраметил-2,6-диоксогексадекагидроциклопента[5,6]нафто [1,2-d]азепин-8(1H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (10).** Выход 0.18 г (75%),



кристаллы белого цвета. Т.пл. 165-167°C,  $[\alpha]_D^{20} + 68$  (с 0.85, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.05 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.07-1.24 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.09-1.18 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.16 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.18 с (3H, H<sup>18</sup>), 1.30 д (3H, H<sup>28</sup>, <sup>3</sup>J 6.5 Гц), 1.38-1.56 м (1H, H<sup>15</sup>), 1.44-1.61 м (1H, H<sup>6</sup>), 1.58 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.65 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.65-1.81 м (1H, H<sup>1</sup>), 1.86-1.95 м (1H, H<sup>5</sup>), 1.93-2.09 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.99 с (3H, H<sup>32</sup>), 1.99-2.23 м (2H, H<sup>23</sup>), 2.05-2.22 м (1H, H<sup>15</sup>), 2.08-2.17 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.22 с (3H, H<sup>34</sup>), 2.29-2.52 м (2H, H<sup>22</sup>), 2.43-2.61 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.51 с (1H, H<sup>9</sup>), 2.57-2.71 м (1H, H<sup>12</sup>), 2.80-2.94 м (1H, H<sup>13</sup>, 1H, H<sup>12</sup>), 3.00-3.11 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.60 т (1H, H<sup>2</sup>, <sup>2</sup>J 11.5 Гц), 5.05 д (1H, H<sup>33</sup>, <sup>2</sup>J 11.5 Гц), 5.05-5.09 м (1H, H<sup>24</sup>), 5.17 д (1H, H<sup>33</sup>, <sup>2</sup>J 11.5 Гц), 5.87 д (1H, H<sup>16</sup>, <sup>3</sup>J 8.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.72 (C<sup>34</sup>), 16.93 (C<sup>18</sup>), 17.74 (C<sup>27</sup>), 18.00 (C<sup>28</sup>), 21.05 (C<sup>32</sup>), 23.80 (C<sup>6</sup>), 24.27 (C<sup>19</sup>), 25.46 (C<sup>30</sup>), 25.69 (C<sup>26</sup>), 27.81 (C<sup>23</sup>), 29.04 (C<sup>22</sup>), 33.41 (C<sup>7</sup>), 37.05 (C<sup>1</sup>), 37.65 (C<sup>10</sup>), 37.99 (C<sup>2</sup>), 38.36 (C<sup>15</sup>), 40.48 (C<sup>8</sup>), 43.08 (C<sup>5</sup>), 44.42 (C<sup>12</sup>), 44.91 (C<sup>4</sup>), 46.67 (C<sup>13</sup>), 48.48 (C<sup>14</sup>), 60.28 (C<sup>9</sup>), 68.50 (C<sup>33</sup>), 74.01 (C<sup>16</sup>), 122.51 (C<sup>24</sup>), 131.61 (C<sup>20</sup>), 133.05 (C<sup>25</sup>), 146.22 (C<sup>17</sup>), 168.68 (C<sup>21</sup>), 170.31 (C<sup>31</sup>), 180.06 (C<sup>3</sup>), 209.43 (C<sup>11</sup>). Масс-спектр (MALDITOF/TOF), m/z(I<sub>отн.</sub>, %): 588 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**Исследования антибактериальной активности.** Противомикробный скрининг проведен в Университете Квинсленда (Австралия) в рамках программы CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), финансируемой Wellcome Trust (Великобритания) на пяти бактериальных штаммах: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Staphylococcus aureus* ATCC 43300. Противогрибковая активность определена на двух грибковых штаммах: *Candida albicans* ATCC 90028 и *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821. Для испытаний использованы растворы соединений в ДМСО. Растворитель (ДМСО) не оказывает негативного воздействия на развитие исследуемых бактерий и грибов. Доля ингибирования роста рассчитана для каждой лунки, используя отрицательный контроль (только среда) и положительный контроль (бактерии без ингибиторов). Все тесты продублированы.

## **Оценка антибактериальной активности соединений.**

Антибактериальный скрининг проводят методом серийных разведений. Образцы готовят в DMSO в тестовой концентрации 32 мкг/мл. Все бактерии культивируют на агаре Мюллера Хинтона (Mueller Hinton) при 37°C в течение ночи. Образец каждой культуры затем разбавляют в 40 раз и инкубируют при 37°C в течение 1.5-3 ч. Полученные культуры добавляют в каждую лунку 384-луночного планшета, содержащую исследуемый образец (плотность клеток  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл и общий объем 50 мкл). Все планшеты накрывают и инкубируют при 37°C в течение 18 ч без встряхивания. Ингибирование роста бактерий определяют измерением поглощения при 600 нм с использованием монохромного микропланшетного ридера Tecan M1000 Pro. Процент ингибирования роста рассчитывают для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только для среды) и положительного контроля (бактерии без ингибиторов) на той же пластине. Образцы с величиной ингибирования выше 80% для обеих реплик классифицируют как активные вещества. Образцы с показателями ингибирования от 50 до 80% для обеих реплик классифицируют как частично активные.

**Минимальная ингибирующая концентрация (MIC; мкг/мл)** – наименьшая концентрация, при которой было обнаружено полное ингибирование бактерий или грибов. Тесты проводились в двойном повторе. Максимальный процент ингибирования роста обозначался как DMax. Хиты были классифицированы при  $MIC \leq 16$  мкг/мл в любой реплике ( $n = 2$  на разных пластинах).

**Цитотоксическая активность (Hк;  $CC_{50}$ , (мкг/мл))** – концентрация, вызывающая гибель 50% клеточной линии эмбриональных почек человека HEK293. Максимальный процент цитотоксичности обозначается как DMax. Соединение считается токсичным при  $CC_{50} \leq 32$  мкг / мл. Кроме того, образцы были отмечены как частично цитотоксичные, если  $DMax \geq 50\%$ , даже при  $CC_{50}$  выше максимальной тестируемой концентрации.

**Гемолитическая активность** ( $H_m$ ;  $HC_{50}$  (мкг/мл)) – концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50%-ный гемолиз. Максимальный процент гемолиза представлен как  $D_{Max}$ . Низкое значение  $D_{Max}$  при  $HC_{50} > 32$  мкг/мл (максимально испытанная концентрация) указывает на образцы без гемолитической активности. Образцы, обладающие гемолитической активностью, были охарактеризованы при  $HC_{50} \leq 32$  мкг/мл. Кроме того, образцы были помечены как частично гемолитические, если  $D_{Max} \geq 50\%$ , даже при  $HC_{50} >$  максимальной тестируемой концентрации.

«Колистин» и «Ванкомицин» использованы в качестве положительных стандартов оценки бактериального ингибирования для грамотрицательных и грамположительных бактерий, соответственно. «Флуконазол» использован в качестве стандартного фунгицидного средства для *C. albicans* и *C. neoformans*. «Тамоксифен» и «Мелиттин» использованы в качестве положительного стандарта оценки цитотоксичности и гемолитического эффекта, соответственно.

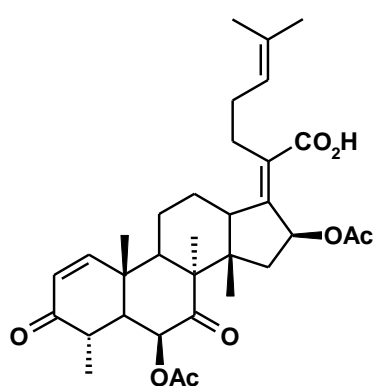
**Исследования противоопухолевой активности.** Синтезированные производные фузидовой кислоты были подвергнуты противоопухолевому скринингу *in vitro* на панели 60-раковых клеточных линий Национального института рака (NCI) США, на которой представлены различные типы рака, включая лейкоз, немелкоклеточный рак легкого, толстую кишку рак, меланома, рак яичников, рак почки, рак простаты и рак молочной железы. Однократную дозу (10 мкМ) тестируемых аналогов использовали в полном анализе клеток с клеточными линиями NCI 60. Каждую клеточную линию инокулировали и предварительно инкубировали на планшете для микротитрования после добавления этого тестируемого соединения и инкубации культуры в течение 48 часов. Данные представлены в виде среднего графика процента роста обработанных клеток и представлены в виде процента ингибирования роста ( $GI\%$ ) для тестируемых аналогов.

### 3. Обсуждение результатов

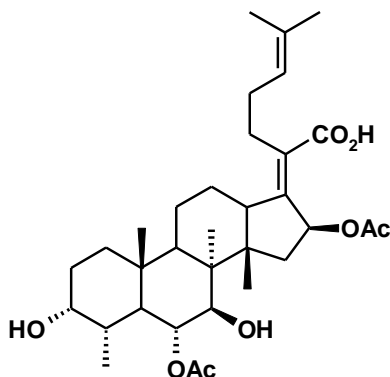
Гетероциклические соединения (гетероциклы) — органические соединения, содержащие циклы, в состав которых наряду с углеродом входят и атомы других элементов. Гетероциклы могут рассматриваться как карбоциклические соединения с гетерозаместителями (гетероатомами) в цикле. Наиболее разнообразны и хорошо изучены ароматические азотсодержащие гетероциклические соединения. В качестве гетероатомов чаще всего выступают элементы второго периода (N, O) и S, реже — Se, P, Si и др. элементы. Гетероциклические соединения широко распространены в живой природе и имеют важное значение в химии природных соединений и биохимии. Функции, выполняемые этими соединениями весьма широки — от структурообразующих полимеров (производные целлюлозы и других циклических полисахаридов) до коферментов и алкалоидов.

Терпеноиды фузиданового ряда - природные соединения, относящиеся к небольшой группе 29-нор протостановых тритерпенов. Они являются противомикробными агентами, продуцируемыми различными видами грибов. Хотя на сегодняшний день это не очень обширная группа природных соединений, фузидановые тритерпеноиды играют значимую роль, выступая в качестве потенциальных антибиотиков (рис. 1). Наиболее важным представителем является фузидовая кислота (ФК), которая была впервые выделена из грибов *Fusidium coccineum* [109], а также получена из нескольких других видов грибов [110]. Она используется в клинической практике с 1962 года в качестве антибиотика, как в системной, так и в местной терапии стафилококковых инфекций и обладает высокой активностью в отношении различных штаммов стафилококков, включая метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) и коагулаза-отрицательные штаммы [111]. Фузидовая кислота хорошо распределяется в различных тканях, проявляет низкий уровень токсичности и аллергических реакций и имеет небольшую перекрестную резистентность с другими клинически используемыми

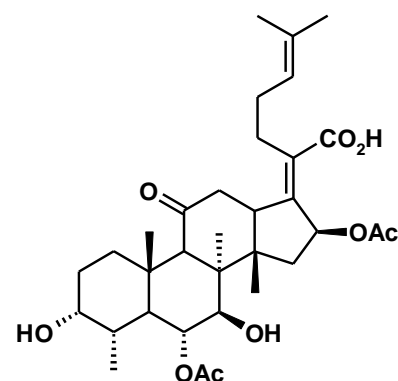
антибиотиками. Глобальная проблема антибактериальной резистентности в настоящее время привела к возобновлению интереса к использованию данного лекарственного препарата.



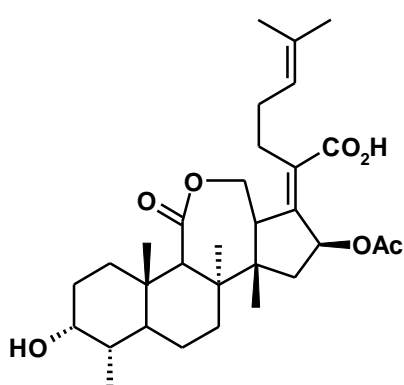
**Гельволовая кислота**  
синергетический эффект с  
эритромицином,  
пенициллином  
и тетрациклином



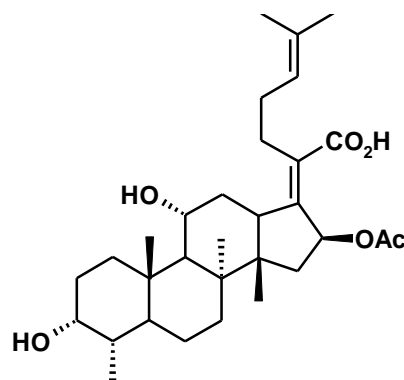
**Цефалоспорин P1**  
активность в отношении  
метициллин- и ванкомицин-  
резистентных штаммов  
*Staphylococcus aureus*



**Виридоминовая  
кислота А**  
обладает хлороз-  
индуцирующей  
активностью высших  
растений



**Фузилактидовая кислота**  
бактериостатическая активность  
в отношении  
грамположительных



**Фузидовая кислота**  
обладает  
бактериостатической  
активностью в отношении  
грамположительных  
бактерий

Рис. 1. Фузидановые тритерпеноиды.

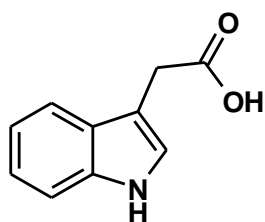
Анализ литературных данных показал, что, несмотря на обширные исследования фузидовой кислоты и ее производных, гетероциклические аналоги не были получены. В связи с этим, представляет интерес синтез гетероциклов на основе фузидановых тритерпеноидов и изучение их фармакологических свойств.

Основываясь на вышесказанном, целью настоящей работы являлся синтез гетероциклических производных тритерпеноидов фузиданового ряда и изучение биологической активности полученных аналогов.

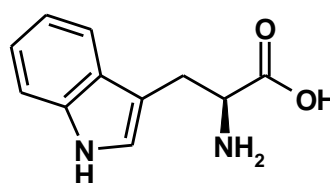
В соответствие с целью были поставлены следующие задачи:

1. Осуществить синтез индолов фузиданового ряда на основе 3,11-оксопроизводных фузидановых терпеноидов с помощью реакции Фишера;
2. Получить капролактамы аналоги фузидовой кислоты посредством перегруппировки Бекмана оксиминопроизводных фузидановых тритерпеноидов;
3. Изучить антибактериальное и противоопухолевое действие полученных гетероциклов в Университете молекулярной биологии Квинсленда (Австралия) и Национальном институте рака (США).

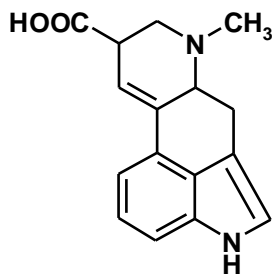
Из литературы известно, что индол – один из самых активных фармакофорных фрагментов в природе [112-113], он является основным компонентом ряда биомолекул, таких как гормон регулятора роста растений индолил-3-уксусная кислота, аминокислота триптофан, гормоны серотонин и мелатонин. Он также включен в различные натуральные продукты, такие как алкалоиды, например, лизергиновая кислота, эрготамин, йохимбин, резерпин [114-117]. Клинически эффективные агенты, такие как противовоспалительный препарат индометацин, психотропный препарат ЛСД и противоопухолевый агент винбластин, являются лишь немногими типичными соединениями, имеющими в составе своей молекулы индольное ядро (рис. 2) [118-120].



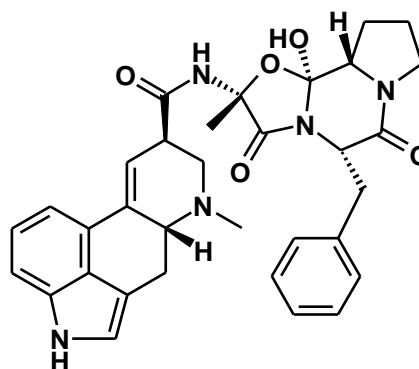
**Индол –3– уксусная кислота**  
гормон регулятора роста растений



**Триптофан**  
незаменимая аминокислота, в организме человека преобразуется в серотонин

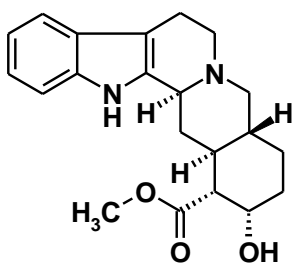


**Лизергиновая кислота**



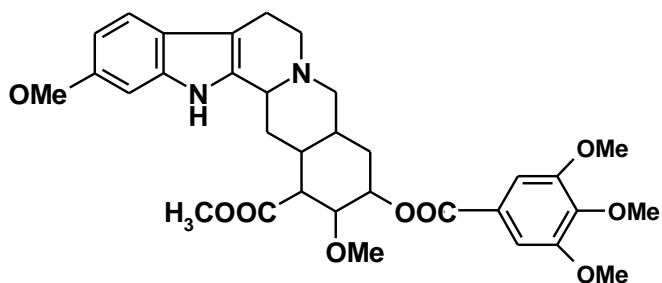
**Эрготамин**

алкалоид спорыньи, обладает -  
адреноблокирующей активностью,  
оказывает успокаивающее действие



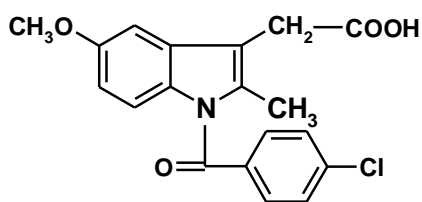
**Йохимбин**

является стимулятором ЦНС,  
устраняет чувство паники,  
повышает настроение



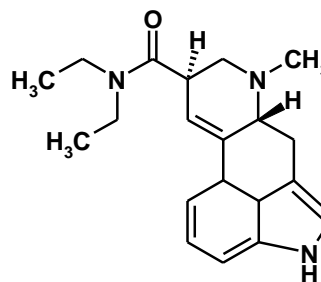
**Резерпин**

оказывает седативное и слабое  
антипсихотическое действие



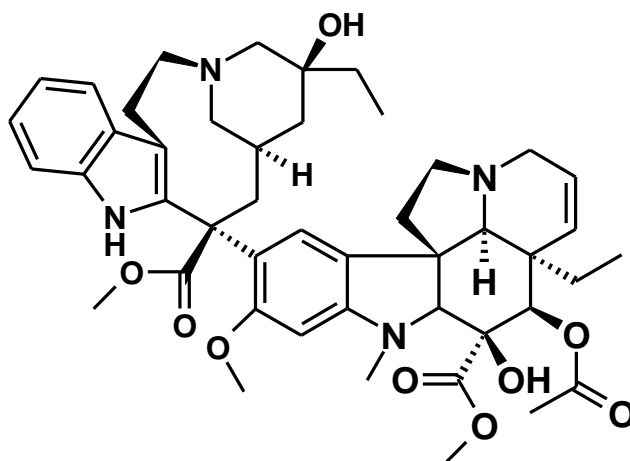
**Индометацин**

оказывает  
противовоспалительное,  
обезболивающее и  
жаропонижающее действие



**ЛСД**

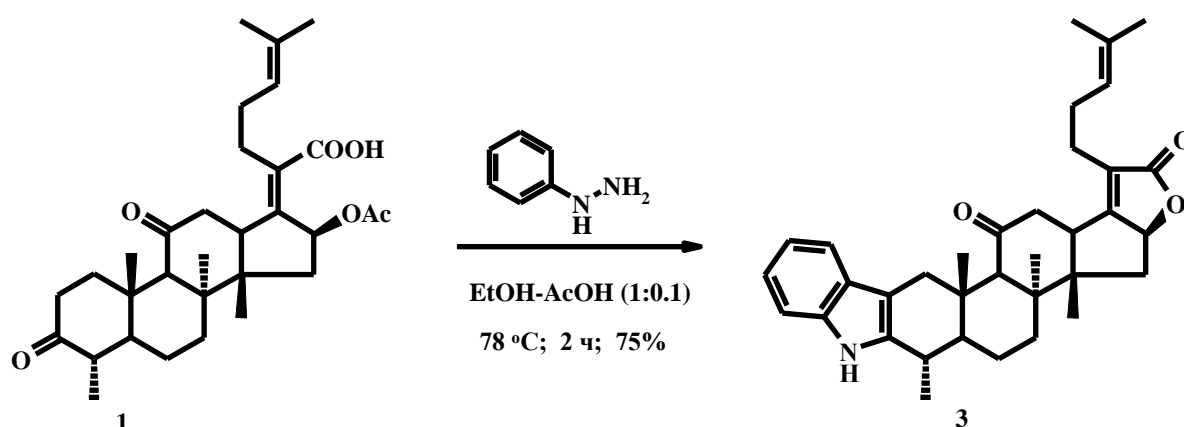
галлюциноген, полусинтетический  
наркотик, влияющий на ЦНС



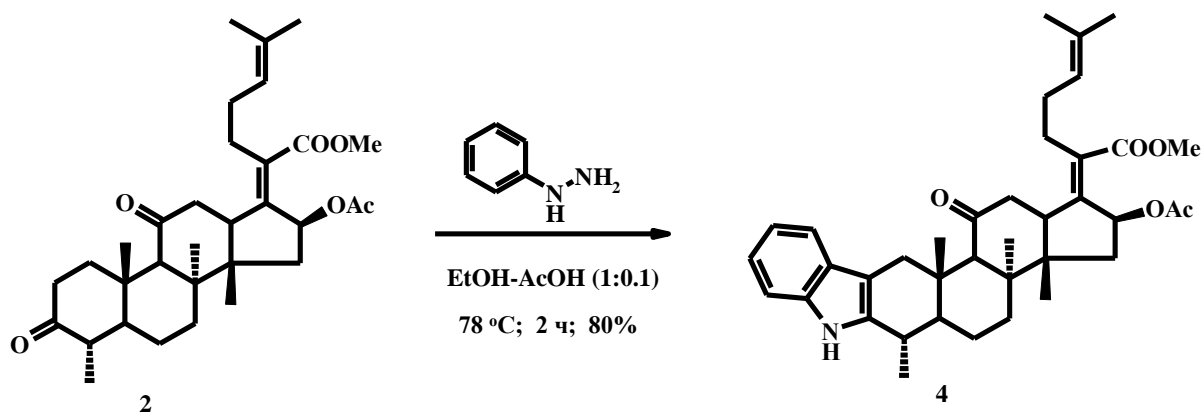
**Винбластин**  
противоопухолевое средство

Рис. 2. Биологически активные индолсодержащие соединения.

Синтез индолов фузиданового ряда осуществляли по реакции Фишера, используя в качестве исходных соединений 3,11-диоксопроизводное фузидовой кислоты (**1**) или ее метилового эфира (**2**). Дикетоны (**1**) или (**2**) вовлекали во взаимодействие с 3 экв. фенилгидразина в смеси сухого этанола и ледяной уксусной кислоты (1:0.1). Реакционную массу нагревали в течение 2 часов и обрабатывали ледяной водой. В результате реакции выделяли производные (**3**) и (**4**) с выходами 75 и 80%, соответственно (схема 1).







В условиях проведения реакции происходит отщепление 16-ацетокси группы дикетона фузидовой кислоты (1) в результате гидролиза и последующего взаимодействия карбоксильной функции при С-21 с образовавшейся гидроксильной группой при С-16, в результате чего формируется лактонный цикл. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (3) отсутствует сигнал метильной группы ацетатной функции при  $\delta$  1.98 м.д., а также наблюдается сдвиг сигнала протона при С-16 в более сильное поле по сравнению с исходным соединением, который регистрируется в виде дублета дублетов в области 5.02 м.д. Кроме того, образование лактонного кольца приводит к сдвигу сигналов С-16 и С-21 в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в более слабое поле по сравнению с таковыми в исходном соединении (1). В спектрах НМВС соединения (3) присутствует кросс-пик между протоном при С-16 и карбоксильным углеродом С-21, что однозначно указывает на образование лактонного цикла (рис. 3).

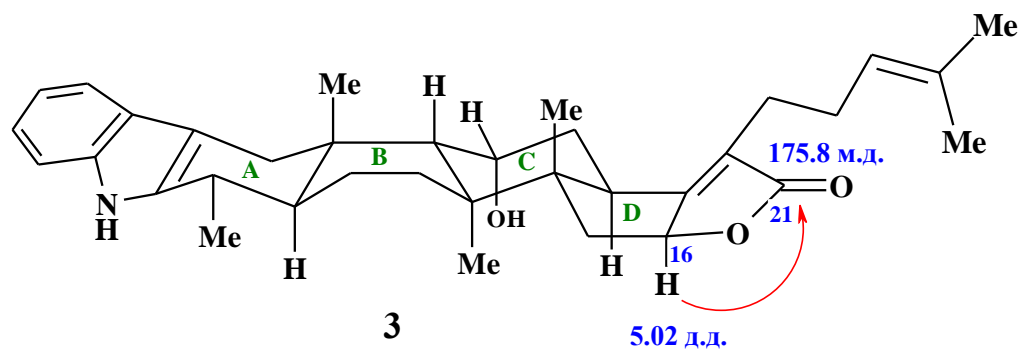


Рис. 3. Спектральные характеристики соединения (3).

О присутствии индольного фрагмента в молекуле свидетельствует

наличие сигналов протонов и углеродных атомов бензольного кольца в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений (3) и (4), а также сигнала протонов NH-группы, который регистрируется в виде уширенного синглета в области 7.75 м.д. – для соединения (3) и 7.86 м.д. – для соединения (4). Протон NH-группы в спектрах НМВС коррелирует с атомами C-2, C-3, C-4, C-1', C-2', C-3', что однозначно доказывает образование индольного цикла. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  индолов (3) и (4), помимо сигналов ароматических углеродов, регистрируются сигналы углеродных атомов C-2 и C-3 двойной связи при 110.2, 137.4 м.д. и 110.3, 137.5 м.д., соответственно (рис. 4).

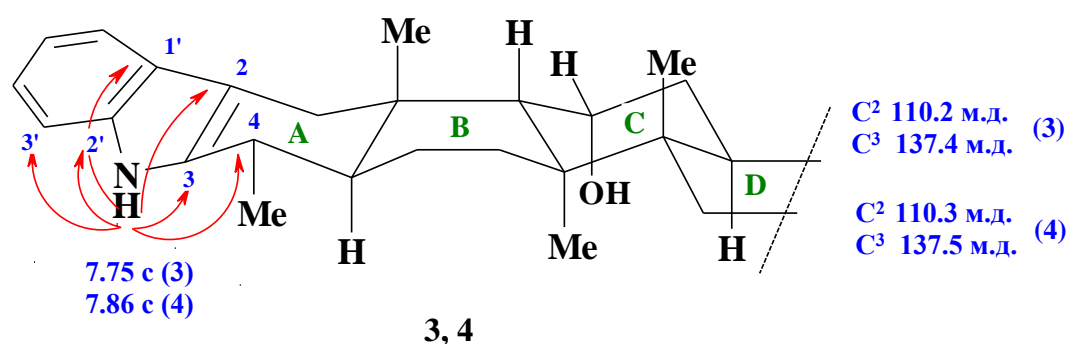
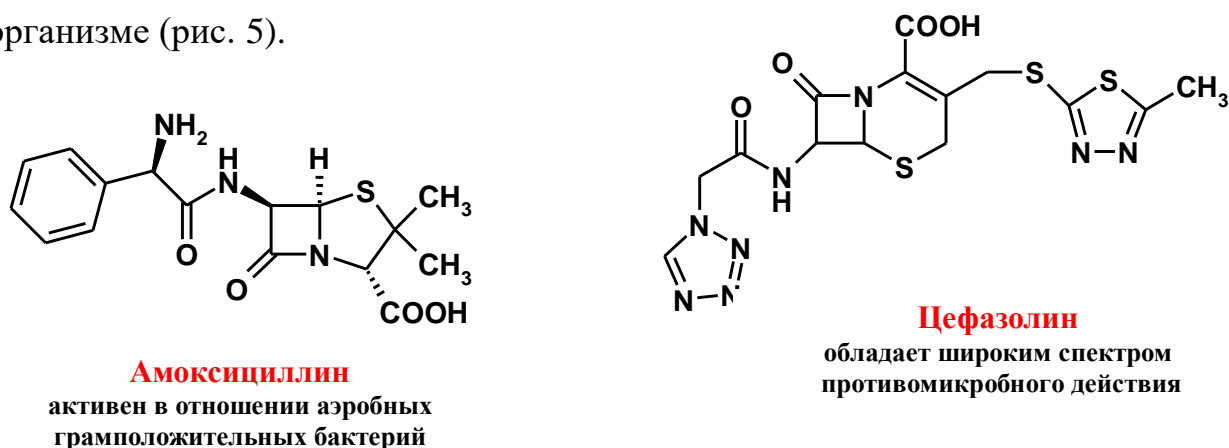


Рис. 4. Спектральные характеристики соединений (3), (4).

Лактамы, циклические амиды, представляют собой важный класс органических соединений, нашедшие широкое применение в промышленности и медицине. Например,  $\beta$ -лактамы входят в состав пенициллиновых, цефалоспориновых антибиотиков и карбапенемов. Капролактамы используются, в основном, для получения полиамидных пластмасс, в производстве полиуретана, а также в синтезе лизина, являющегося незаменимой аминокислотой в живом организме (рис. 5).



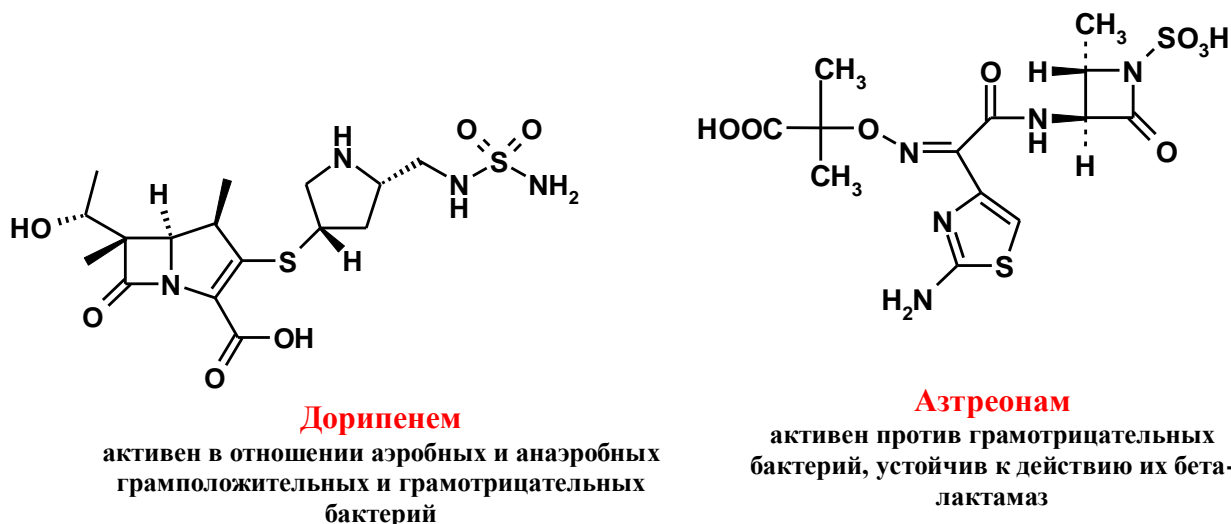
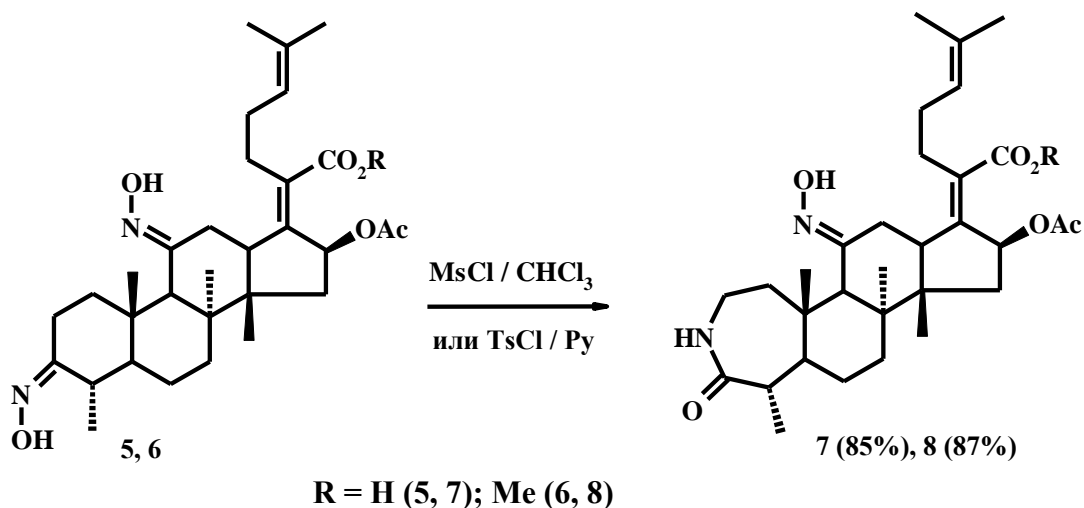


Рис. 5. Биологически активные соединения, содержащие лактамные циклы.

Наиболее распространенным способом синтеза лактамов является перегруппировка Бекмана оксимов органических соединений. Нами осуществлена перегруппировка Бекмана оксимов фузиданового ряда и получены моно- и бис-капролактамы фузидановых тритерпеноидов. Взаимодействие бис-оксимов фузидовой кислоты (**5**) и ее метилового эфира (**6**) с мезилхлоридом в среде безводного метанола или тозилхлоридом в среде сухого пиридина протекало с расширением цикла А тритерпенового каркаса и образованием капролактамов (**7**) и (**8**) с выходами 85 и 87%, соответственно, т.е. в обоих случаях мы наблюдали продукты перегруппировки Бекмана I рода. Оксимино-группа в 11-положении в реакцию не вступала и оставалась в неизменном виде (схема 2).



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений (7) и (8) сигнал С-3 атома сдвигается в более слабое поле и регистрируется при  $\delta$  182.54 и 180.86 м.д., соответственно, в то время как сигнал С-11 остается практически без изменений, что является подтверждением прошедших превращений. Идентификация лактамов (7) и (8) с помощью 1D и 2D методик спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подтверждает факт образования единственного региоизомера, в котором карбонильная группа связана с метилзамещенным атомом углерода в кольце А. Образование данного региоизомера является ожидаемым, т.к. перегруппировка Бекмана представляет собой стереоспецифичный процесс — к азоту мигрирует радикал, находящийся в *транс*-положении к ОН-группе (рис. 6).

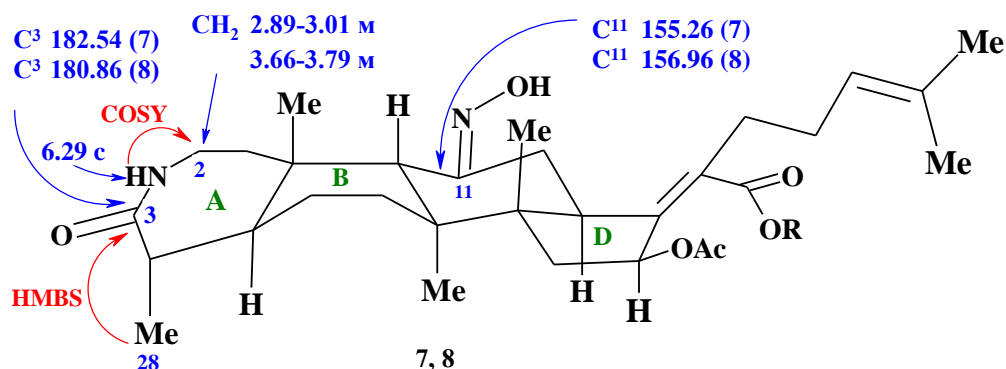
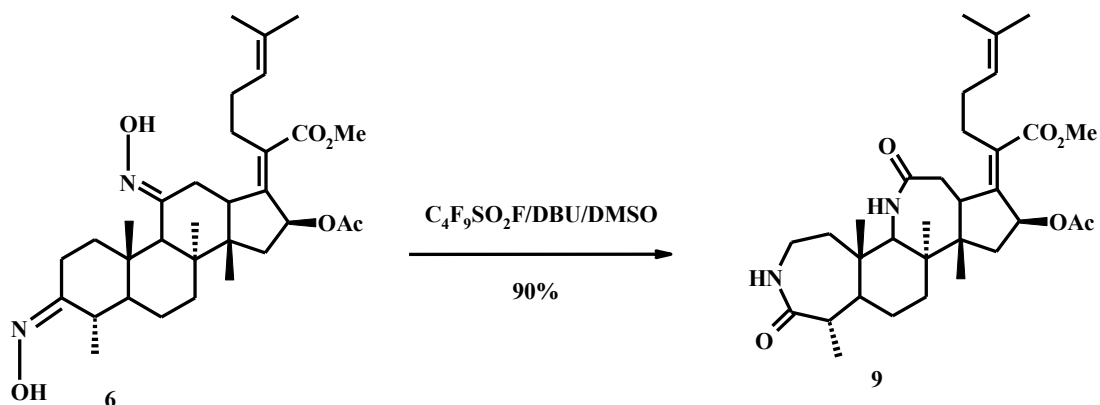


Рис. 6. Спектральные характеристики соединений (7), (8).

Из литературы известно, что тритерпеновые оксимы претерпевают перегруппировку Бекмана II рода под действием перфторалкил-

сульфонилфторидов в присутствии щелочных агентов, в результате которой образуются нитрилы органических соединений [121]. Взаимодействие оксиминопроизводного (6) с перфторбутилсульфонилфторидом в присутствии диазбициклоундецена в среде ДМСО приводит к расширению циклов А и С и образованию 3,11-бис-каполактама (9) с выходом 90% (схема 3).

Схема 3



Образование двух лактамных циклов в соединении (9) подтверждается сдвигом сигналов С-3 и С-11 в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в более слабое поле по сравнению с исходным диоксимом (6), которые регистрируются при 179.61 и 175.78 м.д., соответственно. Об образовании единственного региоизомера (9) свидетельствует один набор сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также наличие кросс-пиков в спектрах НМВС протонов метильной группы при С-28 с карбонильным атомом углерода кольца А, а также протона при С-13 с аналогичным углеродным атомом кольца С (рис. 7).

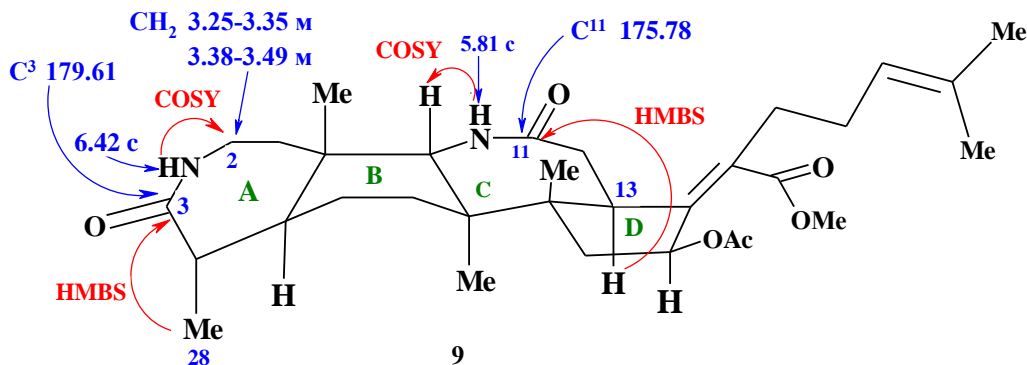
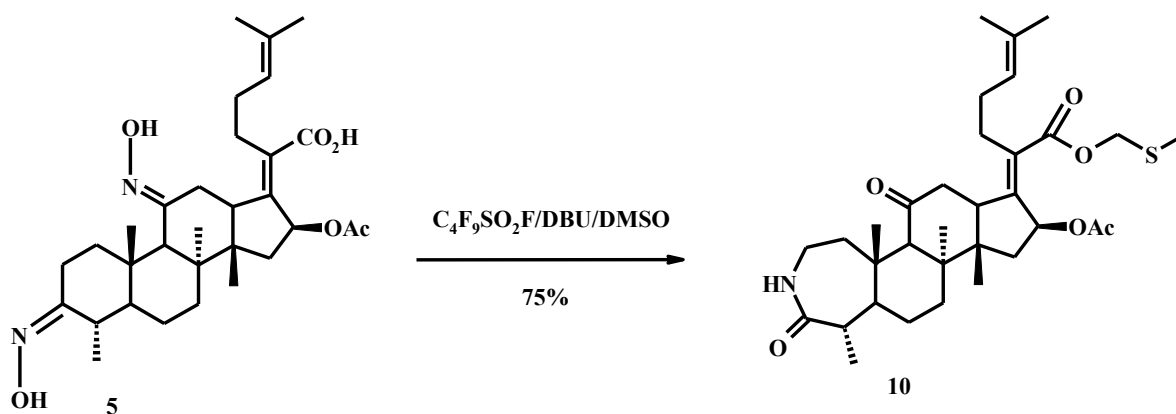


Рис. 7. Спектральные характеристики соединения (9).

При вовлечении в перегруппировку Бекмана в указанных условиях диоксима фузидовой кислоты (**5**) происходило расширение кольца А терпенового остова, превращение оксимино-группы в 11 положении молекулы обратно в кето-функцию, а также трансформация карбоксильной группы до метилтиометилового эфира в результате взаимодействия с ДМСО. В итоге нами был выделен капролактам (**10**) с выходом 75% (схема 4) [122]. Об образовании тиоэфирной связи свидетельствует наличие в спектре  $^1\text{H}$  сигнала метиленовой группы тиометильной функции, который регистрируется в виде двух дублетов при 5.05 и 5.17 м.д. с КССВ 11.5 Гц, а также дополнительного синглета в области 2.22 м.д., соответствующего метильной группе, связанной с атомом серы. Сигнал карбоксильного атома углерода соединения (**10**) сдвигается в более сильное поле до 168.68 м.д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ . В спектрах НМВС полученного производного присутствуют кросс-пики метиленовых протонов метилтиометильной функции с карбоксильным атомом углерода и углеродом терминальной  $\text{CH}_3$  группы, связанной с серой (схема 4).

Схема 4



Механизм превращения карбоксильной группы в тиоэфирную, по-видимому, аналогичен реакции Пуммерера и представлен на схеме 5. ДМСО, который существует в виде двух резонансных структур (**11**) и (**12**), претерпевает перегруппировку под действием  $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$ , в результате которой синтезируется перфторбутилсульфонилсульфониевая соль (**13**). Соединение (**13**) превращается в илид (**14**), которое быстро отщепляет



также концентрация, вызывающая гибель 50% клеток почки эмбриона человека НЕК293 и концентрация, вызывающая 50%-й гемолиз человеческих эритроцитов (таблица 2).

Результаты антибактериального скрининга показали, что индолпроизводные ФК в концентрации 0.25 мкг/мл показали противомикробную активность, ингибируя рост и размножение 100% грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, что сравнимо с антибактериальным действием нативного антибиотика. Гемолитическая активность производных **3** и **4** не превышает 2.7% даже при максимально тестируемой концентрации >32 мкг/мл, что ниже таковой у фузидовой кислоты в ~3.5 раза. Цитотоксичность соединения **3** в ~1.5 раза выше, чем у фузидовой кислотой, тогда как соединение **4** в ~2.8 раз менее токсично по сравнению с нативным антибиотиком.

Из табл. 2 следует, что самую высокую противомикробную активность среди продуктов перегруппировки Бекмана показал капролактан (**7**), ингибируя рост и размножение 99.5% грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (MRSA) в концентрации 0.25 мкг/мл, что сравнимо с активностью нативного антибиотика - фузидовой кислоты. Гемолитическая активность производного (**7**) не превышает 1.7% даже при максимально тестируемой концентрации >32 мкг/мл, что ниже таковой у фузидовой кислоты в 5.8 раз, а цитотоксичность соединения (**7**) сравнима с токсичностью нативного антибиотика. Производные (**1**) и (**5**) проявляли более низкую антибактериальную активность (MIC 8.0 и 4.0 мкг/мл, соответственно), а токсичность и гемолитическое действие было сравнимо с таковыми показателями у фузидовой кислоты.

**Таблица 1.**

% Ингибирования роста микроорганизмов соединениями 1-10  
в концентрации 32 мкг/мл.

Соединение	Грамположительные	Грамотрицательные				Грибы	
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Escherichiac oli</i>	<i>Klebsiellap neumoniae</i>	<i>Acinetobacte rbaumannii</i>	<i>Pseudomona saeruginosa</i>	<i>Candid aalbica ns</i>	<i>Cryptococcu s neoformans</i>



<b>1</b>	<b>98,00</b>	22,44	10.98	23,79	18,82	7,05	-17,63
<b>2</b>	14.56	14.59	14.72	24.64	12.27	4.73	-20.22
<b>3</b>	<b>98.7</b>	-11.83	5.46	-0.33	14.02	3.91	-11.31
<b>4</b>	<b>100.7</b>	2.03	14.51	20.08	20.4	15.55	4.42
<b>5</b>	<b>83.93</b>	-2.88	-6.42	10.6	-5.1	6.36	-31.4
<b>6</b>	1.72	26.77	0.72	5.69	0.37	6.13	12.77
<b>7</b>	<b>99.63</b>	4.77	15.37	17	7.76	4.7	-9.78
<b>8</b>	-10.34	21.58	-14.67	1.71	15.15	17.15	2.25
<b>9</b>	6.7	0.9	13.93	24.87	3.71	9.26	-7.96
<b>10</b>	5.15	6.45	11.35	15.29	4.33	5.58	-5.65
<b>ФК</b>	<b>97.86</b>	21.57	14.15	22.72	45.16	-1.08	2.11
<b>Колистин</b>	-	100	100	100	100	-	-
<b>Ванкомицин</b>	100	-	-	-	-	-	-
<b>Флуконазол</b>	-	-	-	-	-	100	100

**Таблица 2.**

Противомикробная, цитотоксическая и гемолитическая  
активность соединений **1, 3-5, 7**

Compounds.	<i>Sa (MRSA)</i> <i>MIC</i> (мкг/мл)	<i>Sa (MRSA)</i> <i>DMax</i> (%)	<i>Hk</i> <i>CC<sub>50</sub></i> (мкг/мл)	<i>Hk</i> <i>DMax</i> (%)	<i>Hm</i> <i>HC<sub>10</sub></i> (мкг/мл)	<i>Hm</i> <i>DMax</i> (%)
<b>1</b>	8.0 8.0	98.9 99.0	>32 >32	26.9 38.8	>32 >32	7.3 10.6
<b>3</b>	<=0.25 <=0.25	<b>100.7</b> <b>98.7</b>	>32 >32	60.5 65.3	>32 >32	2.7 2.1
<b>4</b>	<=0.25 <=0.25	<b>100.2</b> <b>101.3</b>	>32 >32	7.8 14.6	>32 >32	2.1 2.3
<b>5</b>	4.0 4.0	108.7 110.1	>32 >32	40.2 40.0	>32 >32	6.3 4.5
<b>7</b>	<=0.25 <=0.25	<b>99.5</b> <b>97.6</b>	>32 >32	21.6 20.9	>32 >32	1.7 1.5
<b>Фузидовая кислота</b>	<=0.25 <=0.25	<b>97.7</b> <b>99.2</b>	>32 >32	25.1 41.1	>32 >32	10.0 9.7
<b>Ванкомицин</b>	1	100	-	-	-	-
<b>Тамоксифен</b>	-	-	9	50	-	-
<b>Мелиттин</b>	-	-	-	-	8.5	50

Ранее нами было показано, что введение азотсодержащего заместителя в структуру фузидовой кислоты способствует появлению противоопухолевой активности, отсутствующей у нативного антибиотика. Причем, превращение карбоксильной группы в С-21 положении молекулы в сложный эфир приводит к увеличению цитотоксического эффекта в отношении клеточной линии лейкемии. Основываясь на этих исследованиях, мы предположили, что полученные нами азотсодержащие аналоги могут проявлять противоопухолевую активность. Для подтверждения или опровержения наших выводов, было изучено цитотоксическое действие продуктов перегруппировки Бекмана в отношении 60 клеточных линий девяти различных типов раковых заболеваний человека (легких, толстой кишки, центральной нервной системы, яичников, почек, предстательной железы, опухолей молочной железы, лейкемии и меланомы) в Национальном институте рака (NCI, Бетесда, США). Результаты представлены в виде процента роста обработанных клеток по сравнению с необработанными контрольными клетками (отрицательные числа указывают на процент ингибирования раковых клеток) в таблице 3.

**Таблица 3.**

Противоопухолевая активность соединений **5-10** в отношении  
60 клеточных линий девяти различных типов рака \*

Клеточные линии	Процент клеточного роста для исследуемых соединений					
	5	6	7	8	9	10
<b>Leukemia</b>						
CCRF-CEM	113.22	87.26	103.49	102.32	104.03	97.34
HL-60(TB)	107.65	89.33	103.85	101.91	102.29	96.61
K-562	96.62	83.58	97.36	92.82	101.45	85.06
MOLT-4	99.34	72.14	95.90	90.12	99.48	88.47
RPMI-8226	106.12	<b>46.29</b>	99.50	94.35	97.76	61.54
SR	107.78	66.23	102.07	101.49	103.26	70.71
<b>NSC lung Cancer</b>						
A549/ATCC	103.39	93.97	100.78	100.21	105.64	97.64
EKVX	96.11	100.42	99.28	96.64	98.00	103.48
HOP-62	102.82	105.08	104.70	113.78	106.26	102.09
NCI-H226	97.61	96.81	96.49	95.09	105.56	88.99
NCI-H23	98.30	99.46	103.70	104.40	99.21	94.72
NCI-H322M	86.65	109.22	97.77	103.66	98.29	102.51

NCI-H460	102.01	105.12	104.28	105.69	108.89	105.04
NCI-H522	88.39	<b>-57.13</b>	101.18	98.80	96.60	97.67
<b>Coloncancer</b>						
COLO 205	116.49	105.75	103.20	115.20	109.05	109.53
HCC-2998	102.12	109.91	108.84	99.65	102.71	98.00
HCT-116	97.77	100.96	96.55	103.75	100.98	98.32
HCT-15	96.29	88.38	101.45	98.09	106.14	98.09
HT29	96.86	107.29	101.02	105.83	102.47	106.15
KM12	97.77	102.62	109.77	103.50	101.94	109.65
SW-620	96.52	105.62	100.27	108.49	102.92	104.79
<b>CNS Cancer</b>						
SF-268	94.12	89.06	99.56	101.63	101.09	96.65
SF-295	98.10	101.07	102.81	99.36	100.68	104.03
SF-539	103.05	89.38	102.49	95.22	103.05	95.02
SNB-19	96.84	88.86	99.90	96.61	98.63	97.60
SNB-75	95.19	86.94	91.94	97.86	96.24	95.94
U-251	98.16	91.47	96.18	96.64	101.92	98.57
<b>Melanoma</b>						
LOX IMVI	89.76	78.06	97.93	94.88	97.93	92.29
MALME-3M	96.48	118.71	93.71	92.80	100.52	94.24
M14	91.85	98.61	103.96	110.59	98.51	98.62
MDA-MB-435	100.03	98.59	103.18	106.10	104.79	103.06
SK-MEL-2	90.83	96.67	103.36	114.34	105.85	97.77
SK-MEL-28	108.63	110.82	104.98	107.19	105.67	106.41
SK-MEL-5	93.30	98.94	101.51	91.37	95.43	86.02
UACC-257	104.56	117.59	101.58	100.26	104.35	115.62
UACC-62	94.39	93.74	92.24	92.50	96.26	89.23
<b>Ovarian Cancer</b>						
IGROV1	107.43	100.26	107.31	103.96	105.19	106.15
OVCAR-3	96.69	93.85	105.57	103.64	107.05	99.79
OVCAR-4	102.29	97.33	101.21	107.53	101.34	100.12
OVCAR-5	102.81	134.54	95.96	102.12	102.35	116.45
OVCAR-8	106.68	90.37	102.06	100.79	98.33	101.56
NCI/ADR-RES	98.93	101.90	103.00	100.25	106.36	96.34
SK-OV-3	117.32	106.89	107.40	116.87	113.22	114.00
<b>Renalcancer</b>						
786-0	98.26	96.29	95.09	105.37	96.20	100.04
A498	98.95	110.93	95.32	115.18	109.25	104.96
ACHN	97.37	102.17	100.67	100.21	100.81	97.08
CAKI-1	92.38	76.07	94.87	95.09	95.46	94.94
RXF 393	96.75	103.81	107.48	118.16	111.95	120.03
SN12C	110.39	95.14	99.48	100.73	98.91	97.82
TK-10	94.12	119.30	103.35	113.24	99.51	112.97
UO-31	85.89	77.49	84.90	79.63	81.93	82.31
<b>Prostate Cancer</b>						
PC-3	93.14	70.86	98.17	93.91	97.79	87.35
DU-145	102.42	106.17	102.04	102.26	107.14	105.04
<b>Breast Cancer</b>						
MCF7	92.03	55.09	97.91	88.24	93.03	85.47
MDA-MB-231/ATCC	103.78	86.47	98.60	96.75	101.85	93.73
HS 578T	95.78	94.25	93.24	91.84	97.11	90.04
BT-549	101.50	95.47	104.62	119.65	106.75	100.38

T-47D	105.49	82.92	99.20	91.85	88.88	84.50
MDA-MB-468	95.96	96.78	99.38	105.05	99.73	100.47

\*Приведена выживаемость клеток, культивируемых в присутствии 10 мкМ исследуемого соединения (в процентах) по сравнению с контрольными клетками (без добавления соединения в культуральную среду). Отрицательные значения соответствуют проценту гибели клеток.

В соответствие с критериями NCI (снижение роста любой из линий раковых клеток до 32% или менее), бисоксимино-аналог метилового эфира фузидовой кислоты (**6**) проявляет умеренное противоопухолевое действие в отношении клеточной линии RPMI-8226 лейкемии, ингибируя рост данной опухолевой линии на 46%. Кроме того, соединение (**6**) показывает высокую антипролиферативную активность в отношении клеточной линии H522 немелкоклеточного рака легкого, не только ингибируя рост клеток, но и приводя к 57% летальности данной опухолевой линии.

## Выводы

1. Осуществлен синтез индолов фузиданового ряда на основе 3,11-оксопроизводных фузидановых терпеноидов с помощью реакции Фишера с выходами 75 и 80%. Установлено, что в условиях реакции происходит снятие ацетокси группы в 16 положении в дикетоне фузидовой кислоты и последующее взаимодействие карбоксильной функции при С-21 с образовавшейся гидроксильной группой при С-16, что приводит к формированию лактонного цикла.
2. Получены капролактамы аналоги фузидовой кислоты посредством перегруппировки Бекмана оксиминопроизводных фузидановых тритерпеноидов. Показано, что взаимодействие оксима метилфузидата с перфторбутилсульфонилфторидом в присутствии диазабициклоундецена приводит к расширению циклов А и С и образованию 3,11-бис-каполактама с выходом 90%, в то время как диоксим фузидовой кислоты в аналогичных условиях помимо расширения кольца А претерпевает трансформацию карбоксильной группы до метилтиометилового эфира с выходом 75%.
3. Изучена антибактериальная активность полученных гетероциклов в Университете молекулярной биологии Квинсленда (Австралия) и установлено, что введение индольного фрагмента в молекулу, а также азотистых заместителей в аналоги фузидовой кислоты, содержащие свободную карбоксильную группу, приводит к появлению антибактериальной активности в отношении культуры бактерий метициллин-резистентного золотистого стафилококка.
4. Исследовано противоопухолевое действие полученных производных в Национальном институте рака (США). Результаты скрининга показывают, что бисоксимино-аналог метилфузидата проявляет умеренное противоопухолевое действие в отношении клеточной линии RPMI-8226 лейкемии, а также показывает высокую антипролиферативную активность в отношении клеточной

линии H522 немелкоклеточного рака легкого, не только ингибируя рост клеток, но и приводя к 57% летальности данной опухолевой линии.

## Список литературы

1. Hester Jr. J.B., Rudzik A.D., Kamdar B.V., 6-Phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines which have central nervous system depressant activity // J Med Chem., 1971, - V.-№.-P.1078-
2. Walser A., Fryer R.I., Benjamin L., Imidazo[1,5- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepines // 1979.
3. Paone D.V., Nguyen D.N., Shaw A.W., Orally bioavailable imidazoazepanes as calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists: Discovery of MK-2918 // Med Chem Lett., 2011, - V.-№.-P.2683-
4. Elliott J.M., Carlson E.J., Chicchi G.G., NK<sub>1</sub> antagonists based on seven membered lactam scaffolds // Med Chem Lett., 2006, - V.-№.-P.2929-
5. Summa V., Petrocchi A., Bonelli F., Discovery of Raltegravir, a Potent, Selective Orally Bioavailable HIV-Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-AIDS Infection// J Med Chem., 2008, - V.-№.-P.5843-
6. McBriar M.D., Clader J.W., Chu I., Discovery of amide and heteroaryl isosteres as carbamate replacements in a series of orally active  $\gamma$ -secretase inhibitors // Med Chem Lett., 2008, - V.-№.-P.215-
7. Shao P.P., Ok D., Fisher M.H., Novel cyclopentane dicarboxamide sodium channel blockers as a potential treatment for chronic pain // Med Chem Lett., 2005, - V.-№.-P.1901-
8. Shao P.P., Ye F., Weber A.E., Discovery of a novel class of isoxazoline voltage gated sodium channel blockers // Med Chem Lett., 2009, - V.-№.-P.5329-
9. Shao P.P., Ye F., Weber A.E., Discovery of isoxazole voltage gated sodium channel blockers for treatment of chronic pain // Med Chem Lett., 2009, - V.-№.-P.5334-
10. Knegtel R., Charrier J.D., Durrant S.J., Rational Design of 5-(4-(Isopropylsulfonyl)phenyl)-3-(3-(4-((methylamino)methyl)phenyl)isoxazol-5-yl)pyrazin-2-amine (VX-970, M6620): Optimization of Intra- and Intermolecular

Polar Interactions of a New Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3-Related (ATR) Kinase Inhibitor // *J Med Chem.*, 2019, - V.-№.-P.5547-

11. Tron G.C., Pirali T., Billington R.A., Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes // *Med Res Rev.*, 2008, - V.-№.-P.278-

12. Sun S., Zhang Z., Kodumuru V., Systematic evaluation of amide bioisosteres leading to the discovery of novel and potent thiazolyimidazolidinone inhibitors of SCD1 for the treatment of metabolic diseases // *Med. Chem. Lett.*, 2014, - V.-№.-P.520-

13. Sun S., Zhang Z., Pokrovskaja N., Systematic evaluation of amide bioisosteres leading to the discovery of novel and potent thiazolyimidazolidinone inhibitors of SCD1 for the treatment of metabolic diseases // *Med. Chem.*, 2014, - V.-№.-P.520-

14. Chowdhury S., Dales N., Fonarev J., Systematic evaluation of amide bioisosteres leading to the discovery of novel and potent thiazolyimidazolidinone inhibitors of SCD1 for the treatment of metabolic diseases // 2009.

15. Fletcher S.R., McIver E., Lewis S., Synthesis of the antileukemic agents 5,10-dideazaaminopterin and 5,10-dideaza-5,6,7,8-tetrahydroaminopterin // *Med Chem Lett.*, 2006, - V.-№.-P.2872-

16. Liang J., Abbema A.V., Balazs M., Identification of an imidazopyridine scaffold to generate potent and selective TYK2 inhibitors that demonstrate activity in an in vivo psoriasis model // *Med Chem Lett.*, 2017, - V.-№.-P.4370-

17. Wang H., Robl J.A., Hamann L.G., Generation of 3,8-substituted 1,2,4-triazolopyridines as potent inhibitors of human 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD-1) // *Med. Chem. Lett.*, 2011, - V.-№.-P.4146-

18. Robl J.A., Wang H., Li J.J., Generation of 3,8-substituted 1,2,4-triazolopyridines as potent inhibitors of human 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD-1) // 2012.



19. Pettus L.H., Xu S., Cao G., 3-Amino-7-phthalazinylbenzoxazoles as a Novel Class of Potent, Selective, and Orally Available Inhibitors of p38 $\alpha$  Mitogen-Activated Protein Kinase // *J Med Chem.*, 2008, - V.-№.-P.6280-
20. Black W.C., Bayly C.I., Davis D.E., Trifluoroethylamines as amide isosteres in inhibitors of cathepsin K // *Med Chem Lett.*, 2005, - V.-№.-P.4741-
21. Isabel E., Mellon C., Boyd M.J., Difluoroethylamines as an amide isostere in inhibitors of cathepsin K // *Med Chem Lett.*, 2011, - V.-№.-P.920-
22. I.L. Bonta, C.J. De Vos, H. Grijsen, F.C. Hillen, E.L. Noach, A.W. Sim, 1-Hydroxy-3-amino-pyrrolidone-2 (HA-966): a new GABA-like compound, with potential use in extrapyramidal diseases // 1971, - V.-№.-P.514-535-
23. J. Davies, J.C. Watkins, Microelectrophoretic studies on the depressant action of HA-966 on chemically and synaptically excited neurones in the cat cerebral cortex and cuneate nucleus // 1973, - V.-№.-P.311-322-
24. J. Davies, J.C. Watkins, Antagonism of synaptic and amino acid induced excitation in the cuneate nucleus of the cat by HA-966 // 1973, - V.-№.-P.637-640-
25. R.H. Evans, A.A. Francis, J.C. Watkins, Mg<sup>2+</sup>-like selective antagonism of excitatory amino acid-induced responses by  $\alpha,\epsilon$ -diaminopimelic acid, D- $\alpha$ -maminoadipate and HA-966 in isolated spinal cord of frog and immature rat // 1978, - V.-№.-P.536-542-
26. T.J. Biscoe, J. Davies, A. Drav, R.H. Evans, M.R. Martin, J.C. Watkins, d- $\alpha$ -Aminoadipate,  $\alpha,\epsilon$ -diaminopimelic acid and HA-966 as antagonists of amino acid-induced and synaptic excitation of mammalian spinal neurones in vivo // 1978, - V.-№.-P.543-548-
27. A.C. Foster, J.A. Kemp, HA-966 antagonizes N-methyl-d-aspartate receptors through a selective interaction with the glycine modulatory site // 1989, - V.-№.-P.2191-2196-
28. L. Singh, A.E. Donald, A.C. Foster, P.H. Hutson, L.L. Iversen, S.D. Iversen, J.A. Kemp, P.D. Leeson, G.R. Marshall, R.J. Oles, T. Priestley, L. Thorn, M.D. Tricklebank, C.A. Vass, B.J. Williams, Enantiomers of HA-966 (3-amino-1-hydroxypyrrolid-2-one) exhibit distinct central nervous system effects: (+)-HA-966 is

a selective glycine/N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, but (-)-HA-966 is a potent gamma-butyrolactone-like sedative // 1990, - V.-№.-P.347-351-

29. P.D. Leeson, B.J. Williams, M. Rowley, K.W. Moore, R. Baker, J.A. Kemp, T. Priestley, A.C. Foster, A.E. Donald, Derivatives of 1-hydroxy-3-aminopyrrolidin-2-one (HA-966). Partial agonists at the glycine site of the NMDA receptor // *Med. Chem. Lett.*, 1993, - V.-№.-P.71-76-

30. M.D. Tricklebank, L.J. Bristow, P.H. Hutson, P.D. Leeson, M. Rowley, K. Saywell, L. Singh, F.D. Tattersall, L. Thorn, B.J. Williams, The anticonvulsant and behavioural profile of L-687,414, a partial agonist acting at the glycine modulatory site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor complex // 1994, - V.-№.-P.729-736-

31. J.D. Payne, Microbicidal Metal Complexes of Cyclic Thiohydroxamic Acids or 1-Hydroxy-2-Pyrrolidinethiones with Enhanced Stability and Activity // 1998.

32. F. Watanabe, Y. Araki, Y. Fujii, Sulfonylamino succinimides and Matrix Metalloprotease Inhibitors Containing them // 2002.

33. H. Ikonomidou, New Use of Glutamate Antagonists for the Treatment of Cancer // 2000.

34. I.V. Vystorop, N.P. Konovalova, YuV. Nelyubina, V.N. Varfolomeev, B.S. Fedorov, T.E. Sashenkova, E.N. Berseneva, K.A. Lyssenko, R.G. Kostyanovsky, Cyclic hydroxamic acids derived from  $\alpha$ -amino acids 1. Regioselective synthesis, structure, NO-donor and antimetastatic activities of spirobicyclhydroxamic acids derived from glycine and dl-alanine // *Russ. Chem. Bull.*, 2010, - V.-№.-P.127-135-

35. A.Ya. Tikhonov, D.G. Mazhukin, L.N. Grigor'eva, V.K. Khlestkin, N.N. Voinova, B.Ya. Syropyatov, S.S. Shirinkina, L.B. Volodarsky, Synthesis and inhibitory effect on platelet aggregation and antihypertensive activity of 1-hydroxy-2,5-dihydro-1H-imidazole-2-carboxylic acid 3-oxides, 1,3-dihydroxyimidazolidine-2-carboxylic acids, and 1,4-dihydroxy-2,3-piperazinediones // *Med. Chem.*, 1999, - V.-№.-P.305-308-

36. S.F. Martin, B.C. Follows, P.J. Hergenrother, C.L. Franklin, A novel class of zincbinding inhibitors for the phosphatidylcholine-preferring phospholipase C from *Bacillus cereus* // *J. Org. Chem.*, 2000, - V.-№.-P.4509-4514-
37. I. Suzuki, I. Erdelmeier, J.C. Yadan, I. Pelisson, Preparation of Imidazole Derivatives as Tyrosinase Inhibitors for Therapeutic or Cosmetic Use // 2008.
38. S.A. Ahmed, S. Odde, P.R. Daga, J.J. Bowling, M.K. Mesbah, D.T. Youssef, S.I. Khalif, R.J. Doerksen, M.T. Hamann, Latrunculin with a highly oxidized thiazolidinone ring: structure assignment and actin docking // *Org. Lett.*, 2007, - V.-№.-P.4773-4776-
39. P. Austin, Preparation of Thiazolethiones and Imidazolidinethiones as Industrial Biocides // 1987.
40. J.D. Payne, Non-woven Material Comprising Cyclic Thiohydroxamic Acid // 1999.
41. P.W. Austin, M. Singer, Antimicrobial Agents for Cosmetic Compositions // 1992.
42. E. Napolitano, S. Basagni, S. Trasciatti, Preparation of Cyclic Hydroxylamine Derivatives as Antioxidants // 2011.
43. P. Parsons, S. Trasciatti, S. Rosini, M. Annis, Preparation of Cyclic Hydroxylamine as Psychoactive Agents // 2004.
44. W.L. Matier, G. Patil, Esterified N-hydroxypiperidine Compounds for the Amelioration of the Development of Cataracts and Other Ophthalmic Diseases, Preparation Thereof, and Compositions Containing them // 2003.
45. W.L. Matier, G. Patil, Hydroxylamines and Derivatives for Treatment of Inflammatory Conditions of the Liver // 2007.
46. W.L. Matier, G. Patil, Hydroxylamines and Derivatives as Anti-angiogenic Agents // 2007.
47. P.G. Komarov, A.A. Morgunov, M.V. Bilenko, R.I. Zhdanov, Anti-ischemic effect of 1-hydroxy derivatives of nitroxylbioantioxidants // *Bioact. Spin Labels*, 1992, - V.-№.-P.491-507-

48. G. Patil, Preparation of Hydroxytetramethylpiperidine Derivatives and Analogs for Use in Drug Resistance Reversal in Neoplastic Diseases // 2008.
49. G. Patil, S.A. Mousa, Preparation of Hydroxytetramethylpiperidine Derivatives and Analogs for Use in Drug Resistance Reversal in Neoplastic Diseases // 2008.
50. F. Pelaez, J.D. Polishook, M. Valldosera, J. Guarro, A new species of *Delitschia* from west Africa, *Mycotaxon* // 1994, - V.-№.-P.115-122-
51. J.E. Tomassini, M.E. Davies, J.C. Hastings, R. Lingham, M. Mojena, S.L. Raghoobar, S.B. Singh, J.S. Tkacz, M.A. Goetz, A novel antiviral agent which inhibits the endonuclease of influenza viruses // *Antimicrobial Agents Chemother.*, 1996, - V.-№.-P.1189-1193-
52. O.D. Hensens, M.A. Goetz, J.M. Liesch, D.L. Zink, S.L. Raghoobar, G.L. Helms, S.B. Singh, Isolation and structure of flutimide, a novel endonuclease inhibitor of influenza virus // *Tetrahedron Lett.*, 1995, - V.-№.-P.2005-2008-
53. S.B. Singh, Total synthesis of flutimide, a novel endonuclease inhibitor of influenza virus // *Tetrahedron Lett.*, 1995, - V.-№.-P.2009-2012-
54. M.E. Savard, M.S. Melzer, G.J. Boland, C. Bensimon, B.A. Blackwell, A new 1-hydroxy-2,6-pyrazinedione associated with hypovirulent isolates of *Sclerotinia minor* // *J. Nat. Prod.*, 2003, - V.-№.-P.306-309-
55. M. Kawada, T. Someno, H. Inoue, S. Ohba, T. Masuda, T. Kato, D. Ikeda, NBRI16716A, a new antitumor compound against human prostate cancer cells, produced by *Perisporiopsis melioides* Mer-f16716 // *J. Antibiot.*, 2010, - V.-№.-P.319-323-
56. S.B. Singh, J.E. Tomassini, Synthesis of natural flutimide and analogous fully substituted pyrazine-2,6-diones, endonuclease inhibitors of influenza virus // *J. Org. Chem.*, 2001, - V.-№.-P.5504-5516-
57. S.M. Marques, T. Tuccinardi, E. Nuti, S. Santamaria, V. Andre, A. Rossello, A. Martinelli, M.A. Santos, Novel 1-hydroxypiperazine-2,6-diones as new leads in the inhibition of metalloproteinases // *J. Med. Chem.*, 2011, - V.-№.-P.8289-8298-

58. R. Saito, K.K. Ghosh, K. Harada, A. Katoh, Microbial growth-promotion activity of 3-hydroxymonoazine- and N-hydroxydiazine-type heterocycles // 2002, - V.-№.-P.703-705-
59. B. Bartsch, M. Bross, P. Spiteller, M. Spiteller, W. Steglich, Birnbaum A and B: two unusual 1-hydroxyindole pigments from the “flower pot parasol” *Leucocoprinusbirnbaumii* // *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, - V.-№.-P.2957-2959-
60. F. Minutolo, M. Macchia, C. Granchi, S. Roy, G. Giannaccini, A. Lucacchini, N-Hydroxyazole Derivatives as Lactate Dehydrogenase Inhibitors and Their Preparation and Use for the Treatment of Diseases // 2011.
61. F. Minutolo, M. Macchia, C. Granchi, V. Di Bussolo, G. Giannaccini, A. Lucacchini, P.J. Hergenrother, E.C. Calvaresi, Preparation of Indole Derivatives as Inhibitors of Enzyme Lactate Dehydrogenase (LDH) // 2013.
62. A. Granchi, S. Roy, C. Giacomelli, M. Macchia, T. Tuccinardi, A. Martinelli, M. Lanza, L. Betti, G. Giannaccini, A. Lucacchini, N. Funel, L.G. Leon, E. Giovannetti, G.J. Peters, R. Palchaudhuri, E.C. Calvaresi, P.J. Hergenrother, F. Minutolo, Discovery of N-hydroxyindole-based inhibitors of human lactate dehydrogenase isoform A (LDH-A) as starvation agents against cancer cells // *J. Med. Chem.*, 2011, - V.-№.-P.1599-1612-
63. C. Granchi, S. Roy, A. De Simone, I. Salvetti, T. Tuccinardi, A. Martinelli, M. Macchia, M. Lanza, L. Betti, G. Giannaccini, A. Lucacchini, E. Giovannetti, R. Sciarrillo, G.J. Peters, F. Minutolo, N-Hydroxyindole-based inhibitors of lactate dehydrogenase against cancer cell proliferation // *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, - V.-№.-P.5398-5407-
64. C. Granchi, S. Roy, C. Del Fiandra, T. Tuccinardi, M. Lanza, L. Betti, G. Giannaccini, A. Lucacchini, A. Martinelli, M. Macchia, F. Minutolo, Triazolesubstituted N-hydroxyindol-2-carboxylates as inhibitors of isoform 5 of human lactate dehydrogenase (hLDH5) // *Med. Chem. Commun*, 2011, - V.-№.-P.638-643-
65. C. Granchi, S. Roy, M. Mottinelli, E. Nardini, F. Campinoti, T. Tuccinardi, M. Lanza, L. Betti, G. Giannaccini, A. Lucacchini, A. Martinelli, M.

Macchia, F. Minutolo, Synthesis of sulfonamide-containing N-hydroxyindole-2-carboxylates as inhibitors of human lactate dehydrogenase-isoform 5 // *Med. Chem. Lett.*, 2011, - V.-№.-P.7331-7336-

66. H. Enomoto, K. Kawashima, K. Kudou, M. Yamamoto, M. Murai, T. Inaba, N. Ishizaka, Preparation of Novel Indole Derivatives Having Inhibitory Activity on Ikb Kinase $\beta$  // 2008.

67. K. Yamada, Y. Tanaka, M. Somei, Synthesis of Nb-acyltryptamines and their 1-hydroxy-tryptamine derivatives as new  $\alpha$ 2-blockers heterocycles, *Heterocycles* // 2009, - V.-№.-P.635-645-

68. W.R. Schleigh, T.R. Welter, 1-Hydroxyindole Fungicides // 1992.

69. S. Urban, J.W. Blunt, M.H.G. Munro, Coproverdine, a novel, cytotoxic marine alkaloid from a New Zealand ascidian // *J. Nat. Prod.*, 2002, - V.-№.-P.1371-1373-

70. M.H.G. Munro, J.W. Blunt, S. Urban, D. Garcia Gravalos, Antitumor Carbazoles, and Coproverdine Isolation // 2002.

71. S.B. Levy, M.N. Alekshun, B.L. Podlogar, K. Ohemeng, A.K. Verma, T. Warchol, B. Bhatia, T. Bowser, M. Grier, Substituted Benzoimidazole Compounds as Transcription Factor-Modulating Compounds Useful as Anti-infectives // 2004.

72. M.N. Alekshun, V. Amoo, O.K. Kim, A.K. Verma, Benzimidazole Derivative Transcription Factor-modulating Compounds for Use as Antiinfective Agents // 2006.

73. A.V. Velikorodov, V.B. Kovalev, O.V. Degtyarev, Monohydrochlorides and Sodium Salts of Tautomeric 5(6)-Alkoxy-carbonylamino Derivatives of 2-Aryl-1-hydroxybenzimidazole 3-oxide with High Antifungal Activity and Synthesis Method Thereof // 2011.

74. J.F. Berry, D.V. Ferraris, B. Duvall, N. Hin, R. Rais, J. Alt, A.G. Thomas, C. Rojas, K. Hashimoto, B.S. Slusher, T. Tsukamoto, Synthesis and SAR of 1-hydroxy-1*H*-benzo[d]imidazol-2(3*H*)-ones as inhibitors of D-amino acid oxidase // *Med. Chem. Lett.*, 2012, - V.-№.-P.839-843-

75. O.K. Kim, L.K. Garrity-Ryan, V.J. Bartlett, M.C. Grier, A.K. Verma, G. Medjanis, J.E. Donatelli, A.B. Macone, S.K. Tanaka, S.B. Levy, M.N. Alekshun, N-Hydroxybenzimidazole inhibitors of the transcription factor LcrF in *Yersinia*: novel antivirulence agents // *J. Med. Chem.*, 2009, - V.-№.-P.5626-5634-

76. M.C. Grier, L.K. Garrity-Ryan, V.J. Bartlett, K.A. Klausner, P.J. Donovan, C. Dudley, M.N. Alekshun, S.K. Tanaka, M.P. Draper, S.B. Levy, O.K. Kim, N-Hydroxybenzimidazole inhibitors of ExsA MAR transcription factor in *Pseudomonas aeruginosa*: In vitro anti-virulence activity and metabolic stability // *Med. Chem. Lett.*, 2010, - V.-№.-P.3380-3383-

77. O.K. Kim, Preparation of Benzoimidazole Compounds as Transcription Factor Modulating Compounds to Treat Infections // 2008.

78. A.B. Dounay, M. Anderson, B.M. Bechle, B.M. Campbell, M.M. Claffey, A. Evdokimov, E. Evrard, K.R. Fonseca, X. Gan, S. Ghosh, M.M. Hayward, W. Horner, J.Y. Kim, L.A. McAllister, J. Pandit, V. Paradis, V.D. Parikh, M.R. Reese, S. Rong, M.A. Salafia, K. Schuyten, C.A. Strick, J.B. Tuttle, J. Valentine, H. Wang, L.E. Zawadzke, P.R. Verhoest, Discovery of brainpenetrant, irreversible kynurenine aminotransferase II inhibitors for schizophrenia // *Med. Chem. Lett.*, 2012, - V.-№.-P.187-192-

79. A.B. Dounay, C.J. Helal, J.B. Tuttle, P.R. Verhoest, Preparation of Quinoline Compounds as KATII Inhibitors for Treatment of Nervous System Disorders and Other Diseases // 2012.

80. A.L. Davis, K.L. Hulme, G.T. Wilson, T.J. McCord, In vitro antimicrobial activity of some cyclic hydroxamic acids and related lactams // *Antimicrobial Agents Chemother.*, 1978, - V.-№.-P.542-544-

81. B.P. Gunn, J.B. Jr. Summers, Preparation of Quinolinone and Isoquinolinone Derivatives as Lipoxygenase Inhibitors // 1987.

82. K.P. Roberts, R.A. Iyer, G. Prasad, L.T. Liu, R.E. Lind, P.E. Hanna, Cyclic hydroxamic acid inhibitors of prostate cancer cell growth: selectivity and structure activity relationships // 1998, - V.-№.-P.92-99-

83. K.E. Parkes, P. Ermert, J. Fassler, J. Ives, J.A. Martin, J.H. Merrett, D. Obrecht, G. Williams, K. Klumpp, Use of a pharmacophore model to discover a new class of influenza endonuclease inhibitors // *J. Med. Chem.*, 2003, - V.-№.-P.1153-1164-
84. M. Billamboz, F. Bailly, C. Lion, N. Touati, H. Vezin, C. Calmels, M.L. Andreola, F. Christ, Z. Debyser, P. Cotelle, Magnesium chelating 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones, as inhibitors of HIV-1 integrase and/or the HIV-1 reverse transcriptase ribonuclease H domain: discovery of a novel selective inhibitor of the ribonuclease H function // *J. Med. Chem.*, 2011, - V.-№.-P.1812-1824-
85. M. Billamboz, F. Bailly, C. Lion, C. Calmels, M.-L. Andreola, M. Witvrouw, F. Christ, Z. Debyser, L. De Luca, A. Chimirri, P. Cotelle, 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as inhibitors of HIV-1 integrase and reverse transcriptase RNase H domain: influence of the alkylation of position 4 // *J. Med. Chem.*, 2011, - V.-№.-P.535-546-
86. F. Bailly, M. Billamboz, F. Christ, P. Cotelle, Z. Debyser, C. Lion, V. Suchaud, 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones and Related Compounds as HIV Integrase Inhibitors and Their Preparation and Use for the Treatment of HIV Infection and AIDS // 2012.
87. M. Billamboz, F. Bailly, M.L. Barreca, L. De Luca, J.F. Mouscadet, C. Calmels, M.L. Andreola, M. Witvrouw, F. Christ, Z. Debyser, P. Cotelle, Design, synthesis, and biological evaluation of a series of 2-hydroxyisoquinoline-1,3(2H,4H)-diones as dual inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 integrase and the reverse transcriptase RNase H domain // *J. Med. Chem.*, 2008, - V.-№.-P.7717-7730-
88. Y.L. Chen, J. Tang, M.J. Kesler, Y.Y. Sham, R. Vince, R.J. Geraghty, Z. Wang, The design, synthesis and biological evaluations of C-6 or C-7 substituted 2-hydroxyisoquinoline-1,3-diones as inhibitors of hepatitis C virus // *Med. Chem.*, 2012, - V.-№.-P.467-479-



89. A.K. Amegadzie, M.E. Carey, J.M. Domagala, L. Huang, R.G. Micetich, R. Singh, M.A. Stier, A. Vaisburg, J.P. Sanchez, Preparation of Isoquinolones as Antibacterial Agents // 1998.
90. S. Mitaku, A.L. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset, T. Sevenet, Plants from New Caledonia. Part 144. New alkaloids from *Sarcomelicope dogniensis* // Product. Lett., 1995, - V.-№.-P.219-225-
91. G.A. Biagini, N. Fisher, N. Berry, P.A. Stocks, B. Meunier, D.P. Williams, R. Bonar-Law, P.G. Bray, A. Owen, P.M. O'Neill, S.A. Ward, Acridinediones: selective and potent inhibitors of the malaria parasite mitochondrial bc1 complex // Mol. Pharmacol, 2008, - V.-№.-P.1347-1355-
92. W. Raether, E. Fink, Antimalarial activity of floxacrine (HOE 991) I. Studies on blood schizontocidal action of floxacrine against *Plasmodium berghei*, *P. vinckei* and *P. cynomolgi* // Ann. Trop. Med. Parasitol, 1979, - V.-№.-P.505-526-
93. L.H. Schmidt, Antimalarial properties of floxacrine, a dihydroacridinedione derivative // Antimicrob. Agents Chemother, 1979, - V.-№.-P.475-485-
94. W. Raether, B. Enders, J. Hofmann, U. Schwannecke, H. Seidenath, H. Hanel, M. Uphoff, Antimalarial activity of new floxacrine-related acridinedione derivatives: studies on blood schizontocidal action of potential candidates against *P. berghei* in mice and *P. falciparum* in vivo and in vitro // Parasitol. Res., 1989, - V.-№.-P.619-626-
95. A. Dorn, J.P. Scovill, W.Y. Ellis, H. Matile, R.G. Ridley, J.L. Vennerstrom, Short report: floxacrine analog WR 243251 inhibits hematin polymerization // Am. J. Trop. Med. Hyg., 2001, - V.-№.-P.19-20-
96. S.J. Kesten, M.J. Degnan, J. Hung, D.J. McNamara, D.F. Ortwine, S.E. Uhlendorf, L.M. Werbel, Synthesis and antimalarial properties of 1-imino derivatives of 7-chloro-3-substituted-3,4-dihydro-1,9(2H,10H)-acridinediones and related structures // J. Med. Chem., 1992, - V.-№.-P.3429-3447-
97. P.D. Williams, D.D. Staas, S. Venkatraman, H.M. Loughran, R.D. Ruzek, T.M. Booth, T.A. Lyle, J.S. Wai, J.P. Vacca, B.P. Feuston, L.T. Ecto, J.A.

Flynn, D.J. DiStefano, D.J. Hazuda, C.M. Bahnck, A.L. Himmelberger, G. Dornadula, R.C. Hrin, K.A. Stillmock, M.V. Witmer, M.D. Miller, J.A. Grobler, Potent and selective HIV-1 ribonuclease H inhibitors based on a 1-hydroxy-1,8-naphthyridin-2(1H)-one scaffold // *Med. Chem. Lett.*, 2010, - V.-№.-P.6754-6757-

98. P.D. Williams, S. Venkatraman, H.M. Langford, B. Kim, T.M. Booth, J.A. Grobler, D. Staas, R.D. Ruzek, M.W. Embrey, C.M. Wiscourt, T.A. Lyle, Preparation of 1-Hydroxynaphthyridin-2(1H)-one Derivatives as Anti-HIV Agents // 2008.

99. M.M. Claffey, A.B. Dounay, X. Gan, M.M. Hayward, S. Rong, J.B. Tuttle, P.R. Verhoest, Preparation of Bicyclic and Tricyclic Compounds as KAT II Inhibitors for Treating Cognitive and Other Disorders // 2010.

100. V. Colotta, D. Catarzi, F. Varano, F.R. Calabri, G. Filacchioni, C. Costagli, A. Galli, 3-Hydroxy-quinazoline-2,4-dione as a useful scaffold to obtain selective Gly/NMDA and AMPA receptor antagonists // *Med. Chem. Lett.*, 2004, - V.-№.-P.2345-2349-

101. L.N. Tumey, D. Bom, B. Huck, E. Gleason, J. Wang, D. Silver, K. Brunden, S. Boozer, S. Rundlett, B. Sherf, S. Murphy, T. Dent, C. Leventhal, A. Bailey, J. Harrington, Y.L. Bennani, The identification and optimization of a N-hydroxy urea series of flap endonuclease 1 inhibitors // *Med. Chem. Lett.*, 2005, - V.-№.-P.277-281-

102. R. Hani, P.T. Berkowitz, J.L. Peterson, N-Hydroxyquinazolinone and 2-NHydroxythiourea Benzoate Compounds as Biocides // 1993.

103. L.C. Petersen, O.H. Olsen, S.L. Richter, P. Jakobsen, Factor VII-binding Reagent // 1997.

104. X. Zhang, F.K. Habib, M. Ross, U. Burger, A. Lewenstein, K. Rose, J.C. Jatton, Isolation and characterization of a cyclic hydroxamic acid from a pollen extract, which inhibits cancerous cell growth in vitro // *J. Med. Chem.*, 1995, - V.-№.-P.735-738-

105. C.A. Buchmann, A. Nersesyan, B. Kopp, D. Schauburger, F. Darroudi, T. Grummt, G. Krupitza, M. Kundi, R. Schulte-Hermann, S. Knasmueller,

Dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one (DIMBOA) and 2,4-dihydroxy-1,4-benzoxazin-3-one (DIBOA), two naturally occurring benzoxazinones contained in sprouts of Gramineae are potent aneugens in human-derived liver cells (HepG2) // *Cancer Lett.*, 2007, - V.-№.-P.290-299-

106. F.A. Macias Dominguez, J.M. Gonzalez Molinillo, R.M. Varela Montoya, E. Arroyo Garcia, D. Marin Mateos, N. Chinchilla Salcedo, Halogenated Derivatives of 2H-1,4-Benzoxazin-3(4H)-one with C-2 Alkyl Chains or N-4 Acyl Residues as Herbicides Useful for Weed Control // 2010.

107. F.A. Macias Dominguez, J.M. Gonzalez Molinillo, R.M. Varela Montoya, N. Chinchilla Salcedo, J.M. De Siqueira, D. Marin Mateos, Phytotoxic Halogenated Derivatives of Benzoxazinones, Especially of 4-Hydroxy-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one // 2008.

108. F.A. Macias Dominguez, J.M. Gonzalez Molinillo, D. Marin Mateos, R.M. Varela Montoya, N. Chinchilla Salcedo, E. Arroyo Garcia, Derivatives of 2-Alkyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one and 2-Alkoxy-carbonyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one, with Phytotoxic Activity, and Their Preparation and Use as Herbicides // 2009.

109. Godtfredsen W.O., Jahnsen S., Lorck H., Roholt K., Tybring L., Fusidic acid: a new antibiotic // *Nature*, 1962, - V.-№.-P.987-

110. Zhao M., Gödecke T., Gunn J., Duan J. A., Che C. T., Protostane and Fusidane Triterpenes: A Mini-Review // *Molecules*, 2013, - V.-№.-P.4054-4080-

111. Jones R.N., Mendes R.E., Sader H.S., Castanheira M., Comparative ceftaroline activity tested against pathogens associated with community-acquired pneumonia: results from an international surveillance study // *Clin. Infect. Dis.*, 2011, - V.-№.-P.477-486-

112. V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, J., Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review // *Chem.*, 2010, - V.-№.-P.491-5024-

113. F.R.d.S. Alves, E.J. Barreiro, C.A.M. Fraga, From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a Privileged Structure // *Mini. Rev. Med. Chem.*, 2009, - V.-№.-P.782-793-
114. L. Gupta, A. Talwar, M.S. Chauhan, Bis and tris indole alkaloids from marine organisms: new leads for drug discovery // *Curr. Med. Chem.*, 2007, - V.-№.-P.1789-1803-
115. J. Jiricek, S. Blechert, Enantioselective synthesis of (–)-gilbertine via a cationic cascade cyclization // *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, - V.-№.-P.3534-3538-
116. J. Yu, X.Z. Wearing, J.M. Cook, Stereocontrolled total synthesis of (-)-vincamajinine and (-)-11-methoxy-17-epivincamajine // *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, - V.-№.-P.1358-
117. U. Pindur, T. Lemster, Advances in marine natural products of the indole and annelated indole series: chemical and biological aspects // *Curr. Med. Chem.*, 2001, - V.-№.-P.1681-1698-
118. R. J. Parry, W.J. Houlihan, In *Heterocyclic Compounds, Indole* // 1979.
119. P. J. Robinson and K. A. Holbrook, *Unimolecular Reactions* // 1972, - V.-№.-P.2–9-
120. J.A. Murphy, K.A. Scott, R.S. Sinclair, N. Lewis // *Tetrahedron Lett.*, 1997, - V.-№.-P.7295-7298-
121. Gui J., Wang Y., Tian H., Gao Y., Tian W. // *Tetrahedron Letters*, 2014, - V.-№.-P.55-
122. Liu J.S., Tao Y. // *Tetrahedron*, 1992, - V.-№.-P.48-