

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

ДЯТЛОВ ДАНИЛ СЕРГЕЕВИЧ

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ОКСИМИННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

Выполнил:

Студент(ка) 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 Третьякова Е.В.

д.х.н., проф., каф. ТХиМ Куковинец О.С.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	5
1.1. Фармацевтическое или лекарственное значение азепансодержащих аналогов.....	8
1.1.1. Противораковые свойства.....	8
1.1.2. Противотуберкулезные свойства.....	15
1.1.3. Свойства в отношении болезни Альцгеймера.....	18
1.1.4. Антимикробные свойства.....	19
1.1.5. Ингибиторы гистаминовых H ₃ -рецепторов.....	22
1.1.6. Ингибиторы α -глюкозидазы.....	23
1.1.7. Противосудорожная активность.....	26
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	32
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	41
3.1. Синтез и разделение дитерпеновых оксимов.....	42
3.2. Перегруппировка Бекмана дитерпеновых оксимов, синтез лактамов.....	45
3.3. Восстановление дитерпеновых оксимов, синтез аминов.....	49
3.4. Восстановление дитерпеновых лактамов, синтез семичленных циклических аминов.....	52
ВЫВОДЫ.....	54
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	55

ВВЕДЕНИЕ

Широкое распространение дитерпеноидов абietenового ряда в природе и их легкая доступность позволяют рассчитывать на них, как на удобные исходные вещества в органическом синтезе. Большинство дитерпеноидов присутствует в природных источниках в виде одного из оптических изомеров, что вместе с существованием методов функционализации дитерпеновых углеводов позволяет строить на их основе молекулы с определенным пространственным расположением атомов, которые могут использоваться как хиральные лиганды в реакциях асимметрического синтеза и как реагенты для определения энантиомерной чистоты. Кроме того, все производные дитерпеноидов - и азотсодержащие производные, прежде всего, являются потенциально биологически активными веществами.

Оксимная функция - одна из важнейших в органической химии. Она легко вступает в разнообразные химические превращения в присутствии, как кислот, так и оснований. В химии оксимов всегда интенсивно изучалась изомеризация оксимов под действием кислотных дегидратирующих агентов, приводящая к амидам (лактамам) (перегруппировка Бекмана 1 рода). Лактамы и их гидрированные производные (азепаны) широко представлены в природе и представляют интерес для самых разнообразных областей человеческой деятельности - от полупродуктов для фармацевтических препаратов до производства полиамидного волокна. Оптически активные оксимы и полученные на их основе простые и циклические амины представляют интерес в качестве соединений с разнообразной биологической активностью - антидепрессантной, анальгетической, противовоспалительной, цитотоксической, противоопухолевой, противовирусной, бактерицидной и др. Таким образом, разработка методов получения новых типов групп азотистых производных абietenовых дитерпеноидов является актуальной задачей.

Целью настоящей работы является синтез оксимов на основе метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты и разработка эффективных методов их модификации.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. осуществить синтез производных метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты, содержащих кето-группу.
2. получить оксимы на основе производных метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты и разработать способы разделения их изомеров.

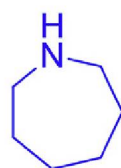
3. исследовать возможность проведения перегруппировки первого и второго рода дитерпеновых оксимов по Бекману, синтезировать дитерпеновые лактамы.

4. осуществить поиск условий селективного восстановления оксимов метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты до amino-производных.

5. разработать метод восстановления дитерпеновых лактамов до семичленных циклических аминов.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ АЗЕПАНОВЫЙ ЦИКЛ

Гетероциклические соединения, благодаря своим разнообразным функциональным возможностям, занимают особое место в медицинской химии. Одним из таких типов гетероциклических соединений является азепан (1) (рис. 1), который представляет собой насыщенное семичленное гетероциклическое кольцо, содержащее одну азотную группу, проявляющую высокую реакционную способность по улавливанию CO_2 . Азепансодержащие молекулы имеют важное значение для медицинской химии и в последние годы привлекают внимание химиков, работающих в области медицинской химии [1].



1

Рис. 1. Структура азепана

Азепаны, семичленные азотсодержащие гетероциклы, являются важным структурным фрагментом, обнаруживаемым как в природных соединениях, так и в других биологически активных молекулах. К ним относятся, например, клавеуксусная кислота (2), имипрамин (3), баланол (4) и другие азепансодержащие соединения (5-10) (рис. 2) [2,3].

Во многих биоактивных природных соединениях содержатся замещенные азепановые кольца. Относительно недавно химики и биологи, работающие в области медицинской химии, обратили внимание на соединения с полизамещенными азепановыми кольцами и родственные им соединения (иминоциклитолы и иминосахары), поскольку они продемонстрировали большой потенциал физиологической активности в качестве ингибиторов гликозидазы и антидиабетических агентов, противораковых агентов, противовирусных средств, включая ВИЧ, и агентов, связывающие малые бороздки ДНК [4].

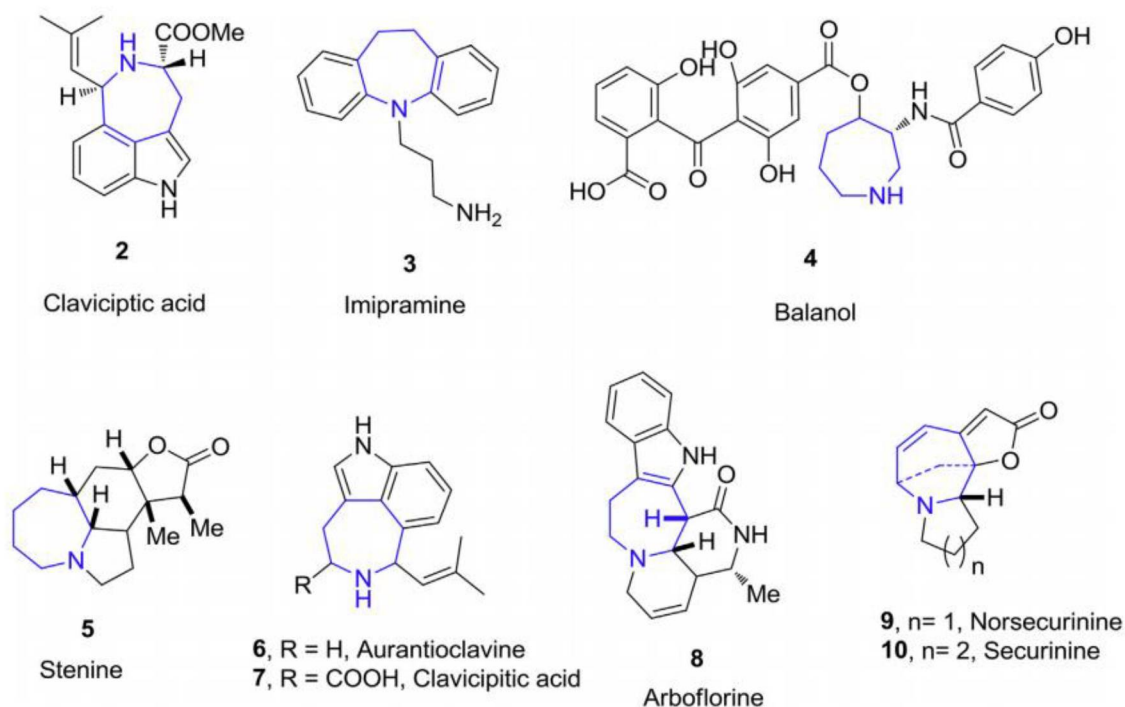


Рис. 2. Типичные азепансодержащие алкалоиды.

Кроме того, азепановый фрагмент входит в топ-100 наиболее часто используемых циклических систем, используемых в качестве основы для получения лекарственных средств [5].

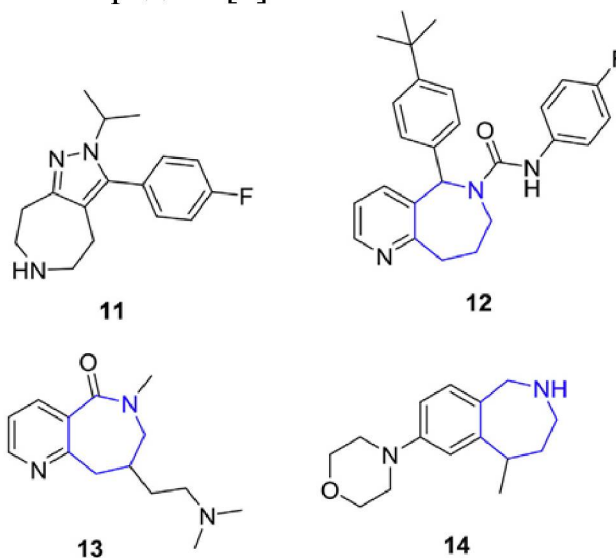
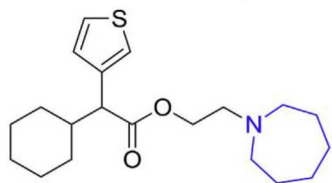


Рис. 3. Биологически активные азепансодержащие соединения.

6,7,8,9-Тетрагидро-5Н-пиридо[3,2-с]азепины (**11**), и соединения типа (**12**) содержащие аннелированные азепановые и пиридиновые кольца были оценены в качестве модуляторов каннабиноидных рецепторов типа CB2, а (**13**)

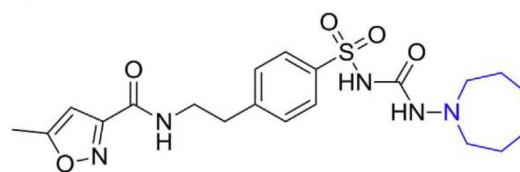
- в качестве H1-антигистаминов и антагонистов рецепторов серотонина типа 5HT_{2c} (**14**) [6] (рис. 3).

Синтетические методы получения азепансодержащих соединений в связи со всем вышесказанным привлекают значительное внимание, имеются многочисленные сообщения о методологиях получения азепановых производных, включая метатезис, проходящий с замыканием кольца, расширением кольца, галогенциклизацию и внутримолекулярное восстановительное аминирование [7]. Некоторые из азепансодержащих препаратов (соединения **15-24**), одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, показаны на рис. 4.



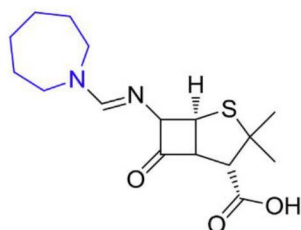
Cetiedil
Сосудорасширяющий агент

15



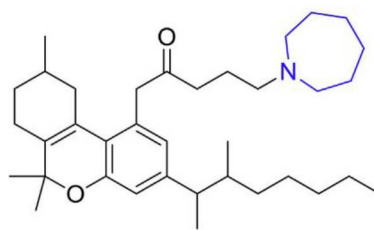
Glisoxepide
Антидиабетический агент

16



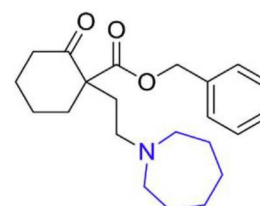
Mecillinam
Антидиабетический агент

17



Nabazenil
Каннабиноидный рецептор

18



Amicibone
Антигистаминный агент

19

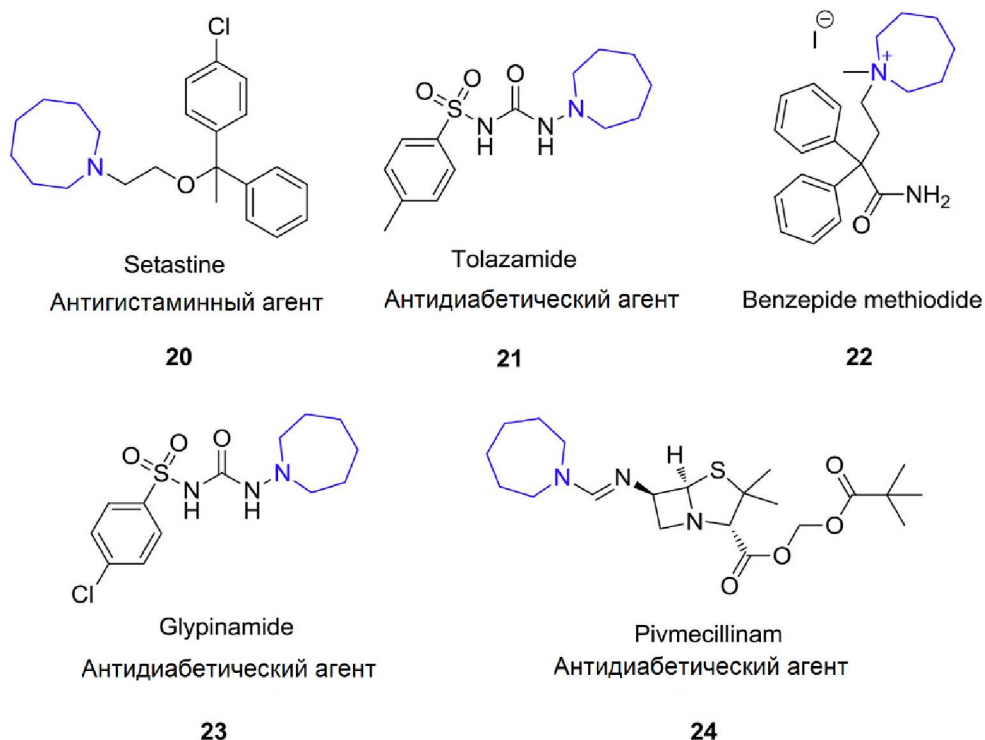


Рис. 4. Некоторые из типичных азепан-содержащих препаратов.

1.1. Фармацевтическое или лекарственное значение азепансодержащих аналогов.

1.1.1. Противораковые свойства

Рак является вторым по значимости заболеванием в мире, вызывающим серьезные проблемы со здоровьем. В 2018 г. выявленные случаи рака яичников составили приблизительно 22240, а общая смертность от этого вида рака составляет 14070 случаев в год. По статистике, смертность от рака яичников снизилась с 1976 г. (10% на 100000 чел.) до 2015 г. (6.7% на 100000 чел.) на 33%. Различная этиология и молекулярная биология рака яичников привлекают исследователей для предложения новых стратегий его профилактики и контроля [8].

Ингибиторы второго поколения, такие как gefitinib, erlotinib и afatinib, использовали для воздействия на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) при раке легкого. В работе [9] отобраны сорок семь различных синтетических соединений в качестве щадящего ковалентного ингибитора онкогенных (L858R, ex19del) и устойчивых (T790M) мутантов EGFR для лечения EGFR мутировавших немелкоклеточных раковых заболеваний легких. В тестах *in vitro* и *in vivo* кандидаты в лекарственные средства оценивались как ингибиторы мутированного EGFR, и среди них соединение **(25)** показало высокие значения ингибирования мутированного EGFR ($IC_{50} = 4.18 \text{ nM}$ в

отношении клеточной линии H1975; $IC_{50} = 1.52$ nM в отношении HCC287; и $IC_{50} = 6.11$ nM в отношении H3255). Присутствие группы, координирующейся с хлором, в бензимидазольном кольце, сильно влияло на активность ингибирования мутантного EGFR. Присутствие азепанового и метилпиридинового фрагментов также способствовало повышению активности. Соединение **(25)** (EGF816, назартиниб) относится к новому классу нековалентных мутантных селективных ингибиторов EGFR, оно также показало активность в отношении устойчивого рака EGFR T790M и находится на стадии клинических испытаний. Эти результаты побудили ученых продолжать разработку азепановых производных в качестве перспективных кандидатов для будущих химиотерапевтических исследований.

При пролиферации рака очень важна передача сигналов от клетки к клетке, которая определяет рост, пролиферацию и апоптоз клеток из-за сигнального каскада, передаваемого семейством вовлеченных ферментов. Masjost и его коллеги синтезировали в общей сложности тридцать девять азепановых производных и проверили их активность в отношении ингибирования фермента протеинкиназы А (РКА). Из всех синтезированных аналоговых соединений, соединение **(26)** продемонстрировало наиболее сильные свойства в отношении клеточной пролиферации РКВ ($IC_{50} = 4$ nM). Присутствие двух амидных групп увеличивает активность при ингибировании фермента РКА. Соединения **(25, 26)** кристаллизовали совместно с мишенью для определения механизма связывания между ними и белком-мишенью (рис. 5).

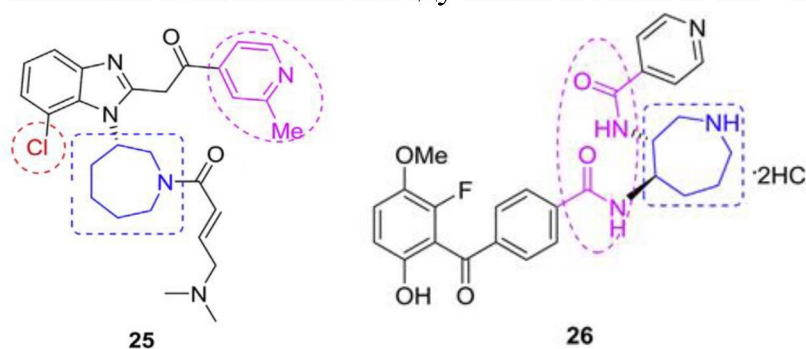


Рис. 5. Сокристаллизованные структуры соединений **25, 26** совместно с белком-мишенью.

В 2005 году осуществлен синтез пяти различных производных, содержащих азепановый фрагмент, связанный с бензофеноновым фрагментом. Для изучения ингибирования ключевых путей передачи сигнала рака выбран в качестве целевого фермента РКВ. Аналогично предыдущей работе для соединений **(27)** ($IC_{50} = 48$ nM), **(28)** ($IC_{50} = 150$ nM) и **(29)** ($IC_{50} = 10$ nM) выявлена перспективность применения их для ингибирования РКА, в тоже

время соединения **(27)** ($IC_{50} = 198$ nM), **(28)** ($IC_{50} = 77$ nM) и **(29)** ($IC_{50} = 9$ nM) показали ингибирование РКВ при наномолярных концентрациях. Впервые получены сокристаллические структуры для изучения механизма связывающих взаимодействий между синтезированными аналогами и ферментами РКА и РКВ (рис. 6).

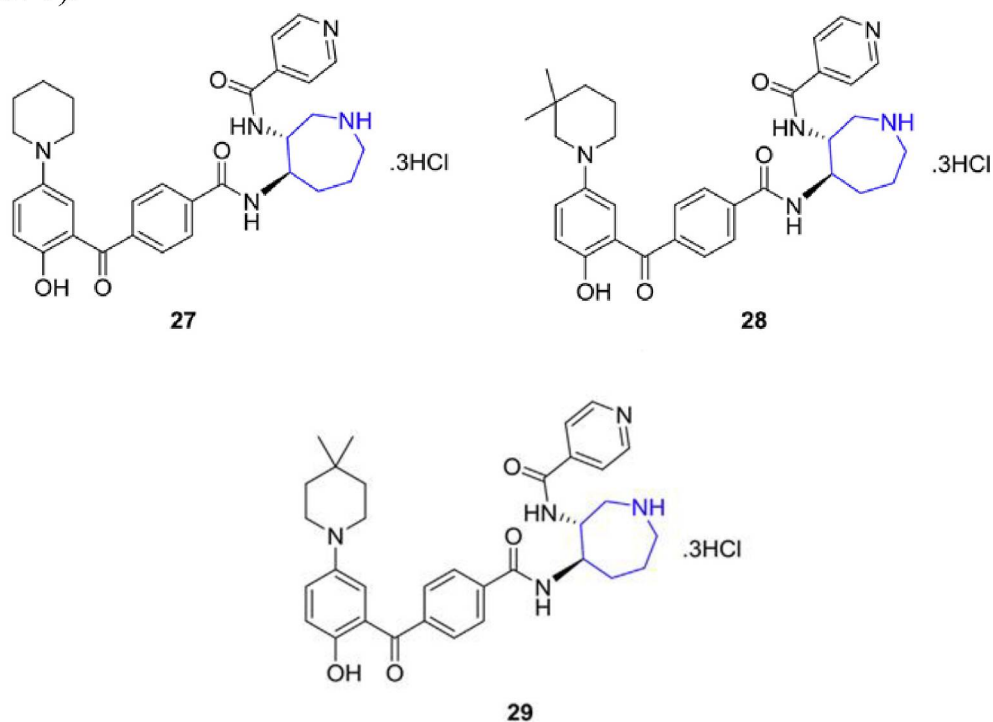


Рис. 6. Сокристаллизованные структуры ингибиторов РКА **27**, **28** и **29**.

Синтезирована серия азепансодержащих соединений, содержащая около сорока новых производных, и изучена их противоопухолевая активность. Соединение **(30)** обладает высокой эффективностью в отношении ингибирования фермента FTase ($IC_{50} = 0.06$ nM). Наличие этильного заместителя в азепановом кольце сильно влияло на эффективность ингибирования фермента FTase в наномолярном диапазоне. Соединения, в которых отсутствует этильный заместитель в азепановом кольце, в 20–80 раз менее активны. Наличие метильного заместителя у азота в лактамном фрагменте не является существенным для активности в отношении FTase, хотя он может вносить небольшой вклад в активность в отношении GGTase-1.

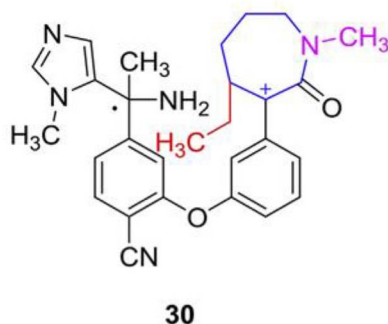


Рис. 7. Сокристаллическая структура фермента FTase с аналогом **30**.

В 2014 г. получена еще одна серия из семи новых производных пирроло[1,2-а]азепана и оценены их противоопухолевые свойства в отношении клеточных линий рака молочной железы (MCF7), рака печени (HepG2) и рака толстой кишки (HCT-116) [10]. Соединения **(31)** ($IC_{50} = 1.17 \mu\text{g}$ в отношении HepG2) и **(32)** ($IC_{50} = 0.61 \mu\text{g}$ в отношении HepG2 и $IC_{50} = 7.81 \mu\text{g}$ в отношении HCT-116) продемонстрировали широкий спектр противоопухолевых свойств в отношении всех клеточных линий, использованных в исследовании. Установлено, что пирролоазепановая группа является основным фактором, влияющим на усиления противоопухолевых свойств. Производное **(31)** с незамещенной аминогруппой пирролоазепана было наиболее активным в отношении всех протестированных раковых клеточных линий. Ацилирование свободной аминогруппы в пирролоазепанах хлорацетильной группой приводит к соединению **(32)** наиболее активному в отношении клеточных линий HepG2 и HCT-116.

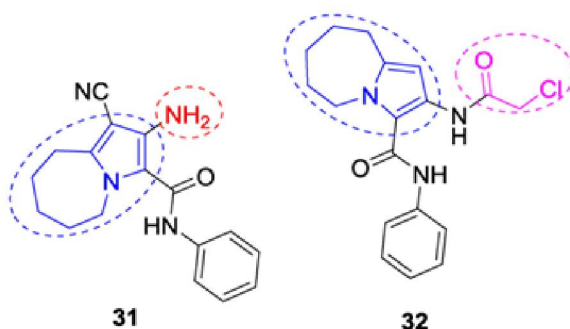
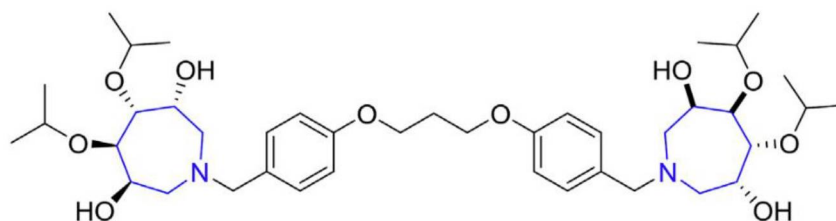


Рис. 8. Производные пирроло[1,2-а]азепана **31,32**

Полигидроксилированные аналоги азепана были синтезированы и проверены в качестве связывающих агентов с ДНК. Соединение **(33)** показало лучшее ингибирование роста, чем любое из лекарств, применяемых при лечении клеточной линии рака молочной железы, резистентной к доксорубину. Соединение **(33)** является отличным противораковым

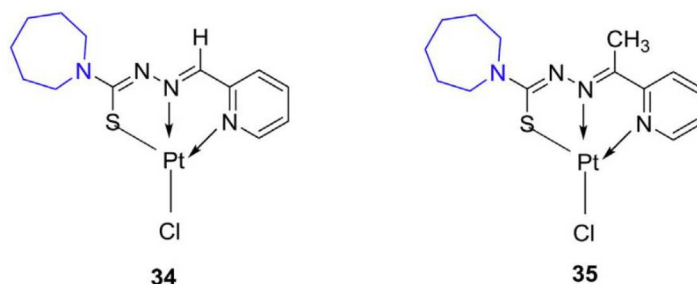
средством в отношении клеточных линий НСТ-116 ($GI_{50} = 6 \mu\text{M}$), НТ-29 ($GI_{50} = 23 \mu\text{M}$) и МСF 7 ($GI_{50} = 24 \mu\text{M}$).



33

Рис. 9. Полигидроксилированный аналог азепана **33**

Осуществлен синтез азепансодержащих тиосемикарбазоновых комплексов и исследована их противоопухолевая активность в отношении четырех линий раковых клеток, таких как МСF-7, Т-24, L-929 и А-549. Соединения (**34**) ($IC_{50} = 19.83 \mu\text{M}$ (клеточная линия Т-24)) и **35** ($IC_{50} = 12.83 \mu\text{M}$ (Т-24)) и $IC_{50} = 6.92 \mu\text{M}$ (А-549)) показали наиболее сильные противоопухолевые свойства. Исследование противоопухолевой активности *in vivo* двух комплексов азепана и платины (**34** и **35**) показало, что они являются одинаково эффективными химиотерапевтическими противолейкозными агентами [11].



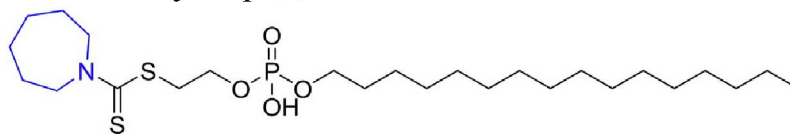
34

35

Рис. 10. Азепансодержащие тиосемикарбазоновые комплексы **34,35**

В работе [12] авторы сообщают о разработке новой серии диалкилкарбодитио гибридов и приводят оценку их активности *in vitro* в отношении рака простаты. Соединение (**36**) проявляет хорошую активность в отношении рака предстательной железы со значением $IC_{50} = 17.6 \mu\text{M}$ на клеточной линии DU-145. Производные азепана проявляли лучшую активность, чем препарат сравнения милтефозин. Установлено, что производные азепана являются наиболее перспективными, поскольку они имеют более низкие значения IC_{50} по сравнению с клеточными линиями рака предстательной железы. Антипролиферативная активность увеличивается с увеличением длины

алкильной цепи, и наиболее активное соединение (**36**) имеет алкильную группу с шестнадцатью атомами углерода.



36

Рис. 11. Структура соединения **36**

В работе [13] описан синтез новой серии производных 5Н-дibenzo[b,e]азепин-6,11-диона, содержащих 1,3,4-оксадиазолы в качестве сильнодействующих антипролиферативных агентов в отношении клеточной линии OVCAR-3. Соединения (**37**) и (**38**) показали высокую антипролиферативную активность со значениями $IC_{50} = 0.047$ и $0.025 \mu M$ соответственно в отношении PARP-1, что лучше, чем у препарата сравнения Рисаргаб. Показано, что присутствие электроноакцепторной группы (Br) в фенильном кольце сильно влияет на антипролиферативную активность. Присутствие азепанового и оксадиазольного кольца также сыграло важную роль в антипролиферативной активности.

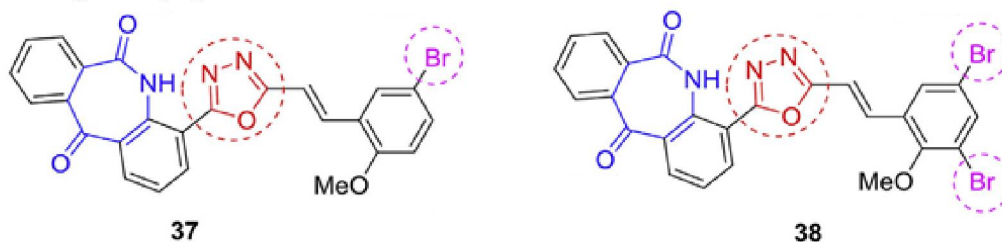


Рис. 12. Производные 5Н-дibenzo[b,e]азепин-6,11-диона **37,38**.

В 2017 году синтезирована серия новых соединений имидазо[4,5-d]азепана из морского природного соединения цератамина А и оценена их цитотоксичность *in vitro* в отношении пяти линий раковых клеток человека (HCT-116, HepG2, BGC-823, A549 и A2780) с использованием анализа МТТ [14]. Соединение (**39**) ($IC_{50} 8.90$ ммоль/л в отношении клеточной линии HCT-116, $IC_{50} = 10.04$ (HepG2)), $IC_{50} = 8.56$ ммоль/л (BGC-823) и $IC_{50} = 8.97$ ммоль/л (A2780)) показало себя в качестве лучшего ингибирующего цитотоксического агента, чем исходный цератамин А. Установлено, что присутствие EDG (OMe) в фенильном кольце сильно влияет на цитотоксичность соединения, в то же время, введение EWGs, CF_3 или пиридинового кольца приводит к снижению цитотоксичности.

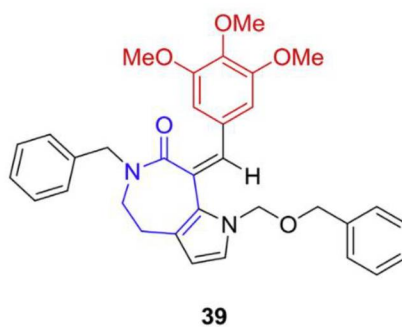


Рис. 13. Имидазо[4,5-d]азепан **39**

Еще одна серия соединений, являющихся гликопротеинами и ингибиторами метастазирования опухоли, описана в работе [15]. Соединения **(40)** и **(41)** показали высокую противораковую активность со значениями $IC_{50} = 16.87 \mu\text{M}$ и $34.78 \mu\text{M}$ в отношении клеточной линии K562 соответственно. Интересно, что целевые соединения, особенно **(40)** и **(41)**, значительно повышали внутриклеточный уровень Rh123 в клетках K562/A02. Длина линкера между бензольным кольцом и атомом азота в азепановом цикле может значительно влиять на эффект ингибирования P-гр. Присутствие EDG (OMe) в фенильном кольце значительно усиливало противораковые свойства соединений **(40)** и **(41)**, а введение метоксильных заместителей в третье бензольное кольцо может значительно увеличить интенсивность ингибирования P-гр.

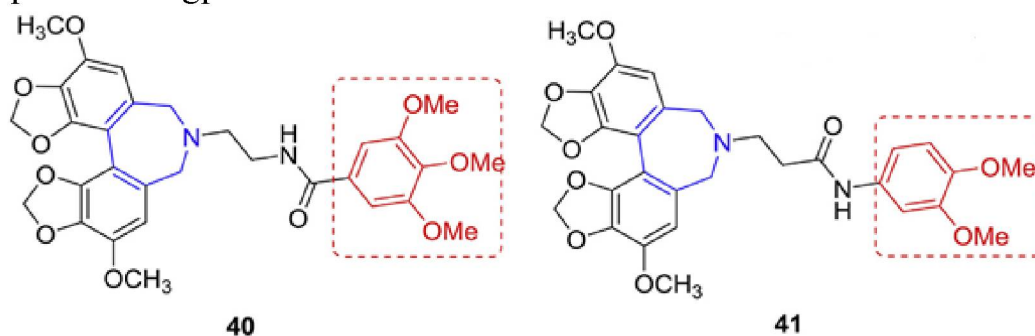


Рис. 14. Ингибиторы метастазирования опухоли **40,41**

Ряд биденатных производных, несущих каркасы дибензо[с,е]азепана, был синтезирован и оценен в качестве новых ингибиторов P-гр. [16]. Соединение **(42)** значительно повышает чувствительность клеток K562/A02 к ADR в концентрации $2.5 \mu\text{M}$. Наиболее активное соединение **(42)** продемонстрировало мощный хемосенсибилизирующий эффект даже при $1.25 \mu\text{M}$, поскольку коэффициент выживаемости клеток K562/A02, обработанных одним соединением **(42)** или ADR, составлял 98% и 95% соответственно, тогда

как коэффициент выживаемости клеток, обработанных комбинацией соединения (**42**) и ADR резко снижался (до 30%).

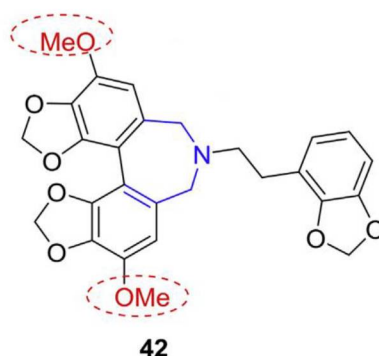


Рис. 15. Дибензо[с,е]азепан **42**

Соединение (**42**) обладает противораковой активностью со значением $IC_{50} = 46.88 \mu\text{M}$ в отношении клеточной линии K562/A02 и значением $IC_{50} = 53.72 \mu\text{M}$ в отношении K562. На основании этих результатов можно предположить, что заместители у атома азота в дибензо[с,е]азепане значительно повлияли на интенсивность ингибирующего действия на P-гр. Введение электронодонорного заместителя в третье бензольное кольцо, такого как метилendioксигруппа, может увеличить интенсивность эффекта ингибирования P-гр.

1.1.2. Противотуберкулезные свойства

Туберкулез является одним из ведущих инфекционных заболеваний, равнозначный ВИЧ/СПИДу, которые приводят к увеличению смертности по всему миру. В 2014 г. выявлено около 9.6 млн. новых случаев туберкулеза: среди них 5.4 млн у мужчин, 3.2 млн у женщин и 1.0 млн у детей. Смертность от туберкулеза неприемлемо высока несмотря на то, что своевременное правильное лечение позволяет вылечить практически всех больных туберкулезом [17]. Химиотерапия пациентов приводит к приобретению резистентности в отношении микобактерии туберкулеза и появлению больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), которые нелегко реагирует на лечение стандартными доступными противотуберкулезными препаратами – изониазидом и рифампицином. Туберкулез с МЛУ нужно лечить дорогой и токсичной второй альтернативной линией, к которой относятся такие препараты как фторхинолон (препараты второго ряда). В связи с этим, существует острая необходимость в разработке новых противотуберкулезных агентов и альтернативных схем лечения, нацеленных на генетически консервативные резистентные организмы [18].

В работе [19] осуществлен синтез пяти серий антимикобактериальных препаратов, среди которых производное **(43)** показало высокую противотуберкулезную активность, ингибируя рост бактерии *M. tuberculosis* со значениями МИК 2 μM . Выявлены катионные амфифильные признаки представленные липофильным хвостом и основной аминотильной боковой цепью, необходимые для повышения активности. Так, 4-фториндол **(43)** содержит катионный амфифильный остаток в липофильно *n*-октильной боковой цепи в положении 1 и положительно заряженный азепанильный или 1,4-диокса-8-азаспиро [4.5] декановый фрагмент в положение 3 молекулы.

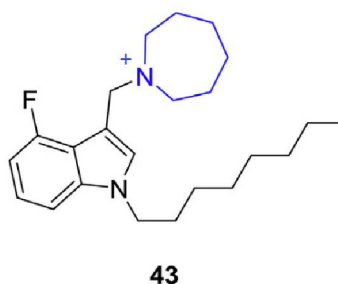


Рис. 16. 4-фториндол **43**

Было синтезировано двадцать одно производное и среди них соединение **(44)** содержащее азепановый фрагмент, которое показало высокую активность ингибирования фермента пиррофосфатазы ($\text{IC}_{50} = 23 \mu\text{M}$). Следовательно его можно считать перспективным для лечения *M. tuberculosis*. Наличие азепановой группы в положении 2 и фенилэтильной группы в 4 положении триазиновых производных может сильно увеличить ингибирующую ферментную активность. Также впервые автор сокристаллизовал бактерию PPIase *M. tuberculosis* с полученными аналогами **(45 и 46)**, показанными ниже. Исследование структура-активность соединений в зависимости от наличия и вида заместителей в положениях 2 и 4 триазиновой части показало, что присутствие азепановой группы в положении 2 и фенэтильной группы в положении 4 в аналоге триазина может значительно увеличить ингибирующую PPIase активность соединения **(44)**.

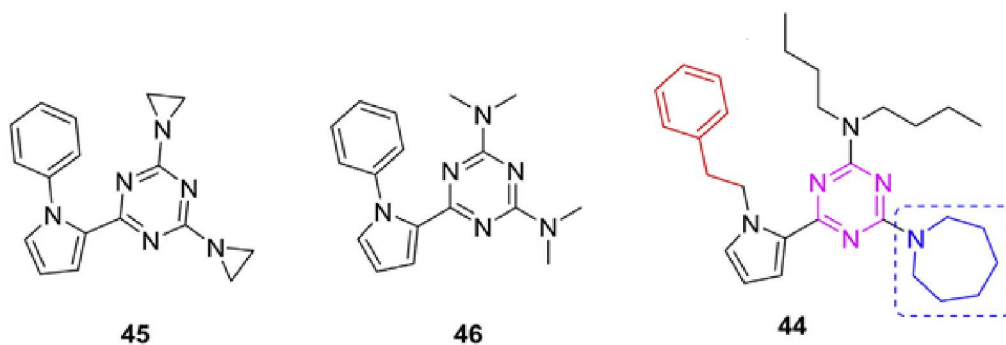


Рис. 17. Соединения **44-46** - ингибиторы пирофосфатазы

Разработана новая серия производных азепанотритерпеноидов в качестве нового класса мощных антимикобактериальных средств в отношении *M. Tuberculosis* [20]. Из всех синтезированных производных, соединение (**47**) является наиболее сильным антимикобактериальным средством со значением $IC_{50} = 3.8 \mu M$ в отношении линии МТВ H37Rv. Эту работу можно рассматривать как новое направление в разработке активных противотуберкулезных средств на основе азепанотритерпеноидов.

В 2018 году появилось сообщение о получении нового класса бензотиазинонов, содержащих пиперидиновые гибриды в качестве сильнодействующих противотуберкулезных средств. Многие из синтезированных соединений показали высокую активность *in vitro* (MIC <1 мг/мл) в отношении лекарственно-чувствительного штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37RV.

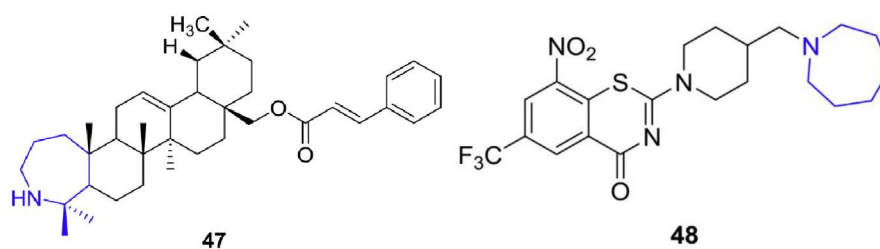


Рис. 18. Производных азепанотритерпеноида **47** и бензотиазинона **48**

Соединение (**48**) показало умеренную противотуберкулезную активность со значением MIC 1.23 μM в отношении тестируемого штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37RV. Полученные результаты позволяют предположить, что уменьшение или увеличение размера кольца пиперидиновой группы в основной молекуле приводит к потере противотуберкулезной активности. Замена пиперидиновой группы N-метилпиперазином или диэтиламином также приводила к снижению активности [21].

1.1.3. Свойства в отношении болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера представляет собой нейродегенеративное расстройство с когнитивной дисфункцией и нарушением памяти, которые составляют большинство случаев деменции. Согласно текущей оценке, около 45 млн человек во всем мире имеют этот диагноз, а к 2050 г. он может достичь 131 млн [22]. Фактическая этиология прогрессирования AD еще не известна, но считается, что за это ответственен ряд патофизиологических факторов, таких как дефицит ацетилхолина, воспалительные процессы, окислительные стрессы, дисхомеостаз биометаллов и агрегация таупротейна. К сожалению, никаких лекарств для лечения этой болезни и замедления ее прогрессирования пока не найдено, но некоторые лекарственные препараты одобрены и назначаются пациентам с болезнью Альцгеймера для временного облегчения [23].

Синтезирована новая серия производных на основе азепана и проведен их скрининг в качестве ингибиторов g-секретазы (болезнь Альцгеймера). Соединения (**49** и **50**) показали наиболее высокую активность со значениями $IC_{50} = 0.002 \mu\text{M}$ и $0.03 \mu\text{M}$ соответственно. Исследование взаимосвязи структура-активность показало, что присутствие двух молекул фтора в азепановом кольце играет основную роль в усилении активности соединений в отношении болезни Альцгеймера. Дальнейшее варьирование заместителей в соединениях (**49** и **50**) привело к перорально активным соединениям в отношении модели трансгенных мышей при болезни Альцгеймера.

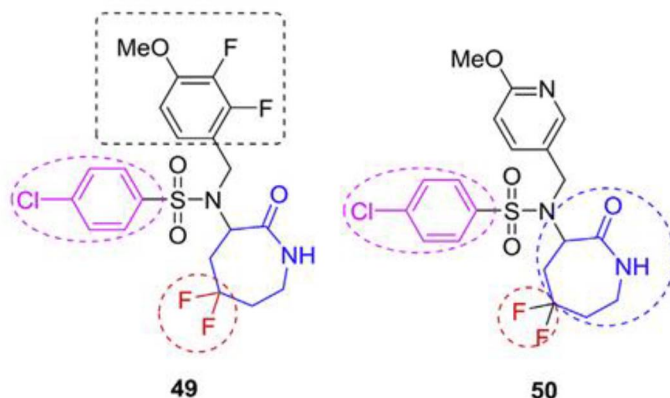


Рис. 19. Соединения **49,50** - ингибиторы g-секретазы

В настоящее время многоцелевые лиганды стали интересной стратегией в поиске новых вариантов лечения болезни Альцгеймера. Комбинация как антагониста / обратного агониста гистаминового рецептора H₃, так и ингибитора холинэстеразы в одной молекуле может дать новую полезную возможность в медицинской химии. Относительно недавно, авторы работы [24]

сообщили о новом классе гибридов хлорфеноксипропиламинов на основе азепана в качестве мощных ингибиторов холинэстеразы (нацеленных как на ацетил, так и на бутирилхолинэстеразы). Соединение **(51)** оказалось наиболее сильным ингибитором ацетил (EeAChE $IC_{50} = 1.93 \mu M$) и бутирилхолинэстеразы (EqBuChE $IC_{50} = 1.64 \mu M$). Длина линкерной цепи играет важную роль в ингибировании ферментов. Кроме того, был проведен молекулярный докинг для исследования способа связывания соединения **(51)** с рецептором гистамина H3 и холинэстеразы.

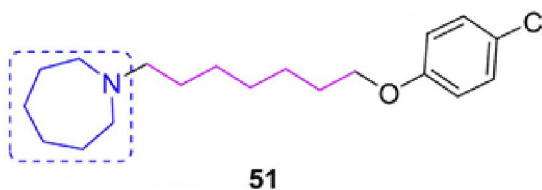


Рис. 20. Конформация связывания соединения **51** с рецептором гистамина H3

В 2008 г. получены новые бис-(-)-нор-мептазиновые производные и проведен их скрининг в качестве ингибиторов холинэстеразы. Соединение **(52)** является наиболее эффективным ингибитором AChE ($IC_{50} = 3.9 \text{ nM}$) и BChE ($IC_{50} = 10 \text{ nM}$) у мышей. Активность ингибирования AChE этих производных была тесно связана с длиной алкеновой цепи.

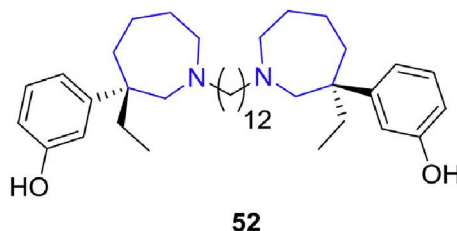


Рис. 21. Соединение **52** - ингибитор ферментов mAChE и hBChE.

По сравнению с (-)-МЭП ($IC_{50} = 41 \mu M$) и ривастигмином ($IC_{50} = 5.5 \mu M$), соединение **(52)** ($IC_{50} = 3.9 \text{ nM}$) показало 1000- и 1400-кратное увеличение активности ингибирования AChE, соответственно, в испытаниях на мышах. Для изучения режима связывания и взаимодействия соединения **(52)** с ферментами AChE и BChE был проведен молекулярный докинг наиболее активного соединения **(52)** [25].

1.1.4. Антимикробные свойства

Проблема устойчивости к антибиотикам среди патогенных бактерий столь же стара, как и сами антибиотики. Устойчивость к антибиотикам,

ускоряемая неправильным использованием противомикробных, антибактериальных и противовирусных препаратов, стала серьезной глобальной проблемой для общественного здравоохранения. В последние десятилетия наблюдается резкое увеличение количества патогенных бактерий, устойчивых к лекарственным средствам. Ряд инфекций, вызванных резистентными организмами, не поддается обычному лечению, и в некоторых случаях антибиотики последнего поколения также утратили свою силу [26].

Одним из последних достижений в биологии является структурное выяснение полной бактериальной рибосомы с помощью кристаллографии. Многие химики-синтетики разрабатывают новые антимикробные соединения, которые связываются с рибосомой, чтобы ингибировать синтез бактериального белка. В настоящее время разработка кандидатов в отношении бактериальной рибосомы является одним из многообещающих путей, ведущих к открытию антибиотиков.

Осуществлен синтез антибиотиков в отношении бактериальной рибосомы на основе азепан-гликозида. В качестве модельных патогенных организмов для изучения активности синтезированных соединений использовали *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Среди 28 соединений, соединения (**53** и **54**) продемонстрировали многообещающую активность с МИС 64 и 32 мг/мл соответственно в отношении *S. Aureus*, но были не активны в отношении *E. coli*. Замена 2-гидроксиметильной группы в соединении (**53**) на галоген или аминогруппу в азепан-гликозидах снижает активность этих соединений более чем в 10 раз, что в конечном итоге приводит к потере антибактериального потенциала.

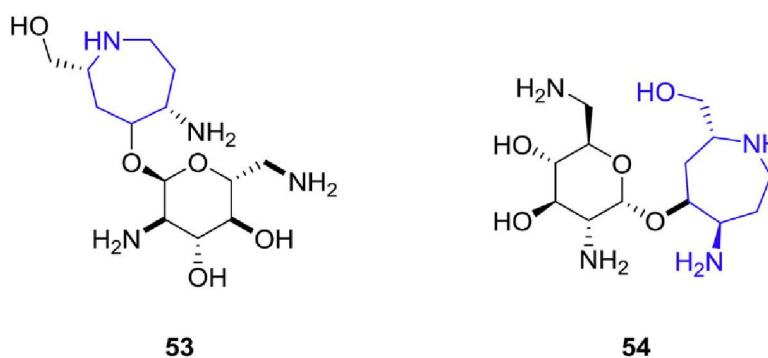


Рис. 22. Азепан-гликозиды **53** и **54**

На основе хинолонов разработаны новые гибриды в качестве мощных антимикробных агентов [27]. Соединение (**55**) (значение RFF составляет 3.22) показало высокую антимикробную активность в отношении тестируемого штамма *M. avium*. В серии синтезированных 3-фенилхинолонов, производные

пиперидина и азепана являются наиболее активными соединениями. Соединение **(55)** представляется многообещающим кандидатом для дальнейшей оптимизации в поисках более мощных и безопасных микобактериальных препаратов для использования в качестве адьювантов в антимикробной терапии.

В работе [28] описан синтез азепановой структуры, имеющей огромное фармакологическое значение и различные синтетические подходы, для получения этой молекулы. Проведен скрининг антимикробной активности всех синтезированных соединений, и большинство производных показали хорошие антимикробные свойства. Соединение **(56)** продемонстрировало антибактериальные свойства в отношении всех тестируемых бактериальных патогенов со значениями МИС в диапазоне от 1 до 16 мг/мл и противогрибковые свойства в отношении тестированных грибковых патогенов со значениями МИС в диапазоне от 2 до 32 мг/мл. Первичное исследование зависимости «структура-активность» соединений показало, что их антимикробные свойства зависят от электронных и стерических свойств. Присутствие группы EW (Cl), содержащейся в производном азепана **(57)** оказалось более эффективным для проявления активности, чем его другие замещенные EDG, например, (OMe).

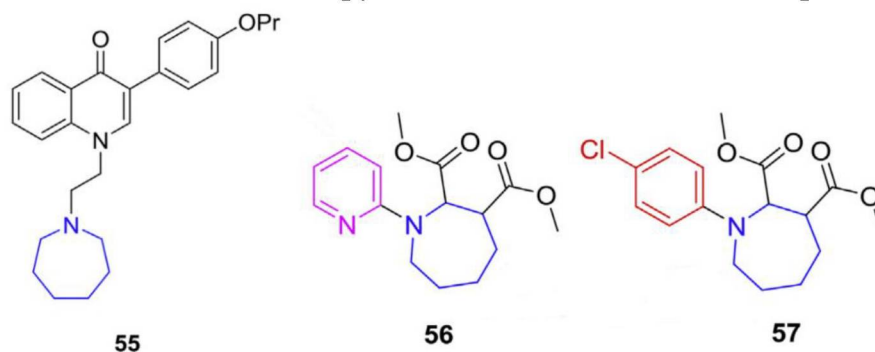


Рис. 23. Хинолон-содержащие азепаны **55-57**

В работе [29] описан синтез производных бис-азепана и приведена их оценка в качестве противомикробных препаратов *in vitro*. Соединения **(58 и 59)** проявили высокую антибактериальную активность в отношении протестированных грамотрицательных бактериальных патогенов *E. coli* (МИС = 16 и 14 мг/мл соответственно) и *P. aeruginosa* (МИС = 14 и 12 мг/мл соответственно), лучше препарата сравнения - налидиксовой кислоты. Присутствие тиофеновых и фурановых колец в качестве заместителей в бис-изоксазолоазепановой системе способствовало усилению активности.

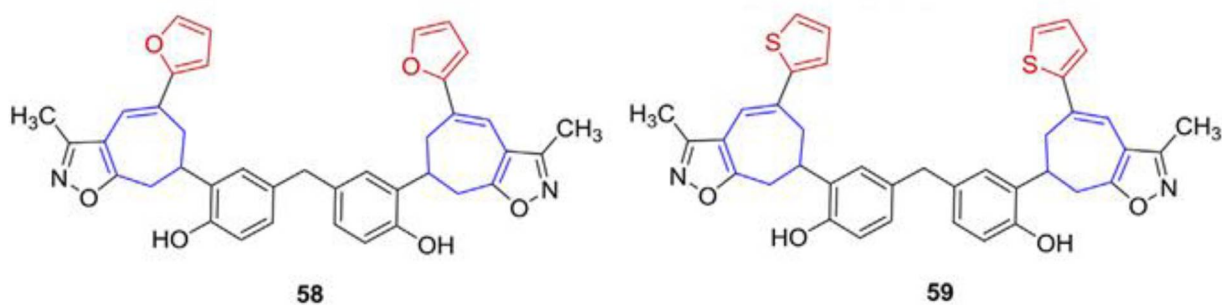


Рис. 24. Производные бис-азепана **58,59**

1.1.5. Ингибиторы гистаминовых H₃-рецепторов

Нейротрансмиттеры играют важную роль в физиологии человека, поскольку центральная нервная система (ЦНС) реагирует на нейротрансмиттеры, такие как гистамин. Реакция на гистамин модулирует различные функции, включая когнитивные функции, циркадный ритм, пищевое поведение, настроение и сенсорное управление, и многие другие. H₃R предназначен для разработки перспективных терапевтических антагонистов для лечения различных расстройств ЦНС, таких как шизофрения, эпилепсия, болезнь Альцгеймера, невропатическая боль, метаболические расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности и нарколепсия. Разработка клинически важных ингибиторов H₃R является интересным альтернативным вариантом лечения при поиске новых лекарств [30].

Синтезирована серия производных пиперидина и азепана, содержащих замещенные несимметричные диэфирные фрагменты, которые обеспечивают их связывание с гистаминовым рецептором H₃ на рекомбинантном H₃-рецепторе человека, стабильно экспрессируемым в клетках HEK-293. Все синтезированные диэфиры показали сродство *in vitro* в диапазонах наномолярных концентраций. Соединение (**60**) является наиболее сильным ингибитором рецептора H₃ со значением $K_i = 3.2$ nM. Азепансодержащие диэфиры являются новыми потенциальными лигандами гистаминовых рецепторов H₃.

Позднее эта же исследовательская группа расширила разработку нового класса азепансодержащих гибридов в качестве мощных агентов гистаминовых рецепторов H₃. Были синтезированы две серии *мета*- и *пара*-бифенилзамещенных азепансодержащих соединений. Новые бифенильные производные с пяти- или шестиуглеродным линкером между аминным ядром и бифенильным кольцом показали умеренное или хорошее сродство к гистамину H₃R. Соединение (**61**) оказалось селективным ингибитором гистаминового

рецептора H3 со значением K_i 34 нМ. Более того, высокая селективность и низкая токсичность соединения **(61)** делают этот класс гистаминовых H3R-лигандов интересными структурами для дальнейшего изучения и структурных модификаций [31].

Lazewska и его коллеги разработали серию 1- и 2-нафтилоксианалогов и оценили их сродство к гистаминовому H3-рецептору. Большинство соединений показали высокое сродство со значениями K_i ниже 100 нМ. Соединение **(62)** показало высокое сродство к рецептору гистамина H3 со значением $K_i = 21.9$ нМ. Антагонистическое поведение соединения **(62)** было подтверждено как *in vitro* анализом цАМФ ($IC_{50} = 312$ нМ), так и моделью дипсогении у крыс *in vivo* ($ED_{50} = 3.68$ нМ). Кроме того, соединение **(62)** продемонстрировало положительное влияние на дефицит памяти, индуцированный скополамином, у мышей (в дозах 10 и 15 мг/кг) и анальгетический эффект в формалиновом тесте на мышцах с $ED_{50} = 30.6$ мг/кг (ранняя фаза) и $ED_{50} = 20.8$ мг/кг (поздняя фаза).

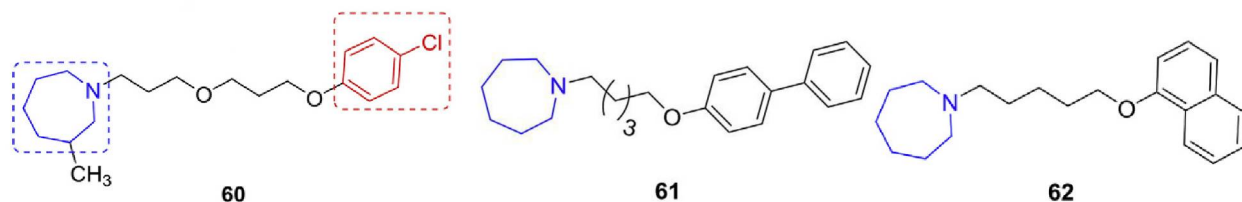


Рис. 25. Структуры соединений **60-62**

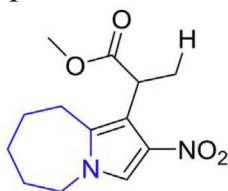
Таким образом, азепансодержащий нафтилоксианалог **(62)** является перспективным соединением для дальнейших модификаций в поиске сильнодействующих лигандов H3R *in vivo*.

1.1.6. Ингибиторы α -глюкозидазы

Диабет является одним из сложных хронических нарушений обмена веществ, вызывающих длительное повышение уровня глюкозы в крови. Во всем мире, распространенность диабета во всех возрастных группах растет, и, по оценкам, может увеличиться с 2.8% (171 млн.) в 2000 г. до 4.4% (366 млн.) к 2030г. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, количество больных диабетом в развитых странах увеличится на 42% (с 51 до 72 миллионов), а в развивающихся странах - на 170% (с 84 до 228 миллионов). В связи с этим, поиск новых ингибиторов α -глюкозидазы для углеводного обмена является жизненно важной задачей для фармацевтики. Ингибирование α -амилазы при расщеплении крахмала является первой стадией ферментативного расщепления полисахарида, который необходим для усвоения углеводов. Взаимодействие между синтетическими соединениями и активным

центром α -глюкозидазы очень важны для лечения диабета, метастатического рака, инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и лизосомальных болезней [32]. Непрерывный поиск соединений - лидеров для ингибирования гликозидазы привлекает внимание многих исследовательских групп.

Авторами работы [33] подготовлена новая серия производных 1-[(метилсульфонил)метил]-2-нитро-5,6,7,8-тетрагидроиндолизинов и протестирована их активность в качестве ингибиторов α -глюкозидазы. Соединение **(63)** продемонстрировало превосходную активность в отношении α -глюкозидазы ($IC_{50} = 8 \mu M$) и оказалось в 25 раз более активным, чем стандартный препарат сравнения - 1-дезоксиниджиримицин ($IC_{50} = 203 \mu M$). Изучение взаимосвязи структура-активность показало, что введение метоксикарбонильной группы в качестве дополнительного акцептора водородной связи в экзоциклическую метиленовую группу делает соединение наиболее эффективным ингибитором α -глюкозидазы.



63

Рис. 26. Структура лиганда (63)

В работе [34] описан синтез семи тетрагидроксилированных азепанов и исследована их активность в качестве ингибиторов гликозидазы. Соединения **(64)** ($IC_{50} = 279 \mu M$) и **(65)** ($IC_{50} = 215 \mu M$) показали умеренное ингибирование гликозидазы, в то время как соединение **(66)** продемонстрировало более сильное ингибирование ($IC_{50} = 21 \mu M$).

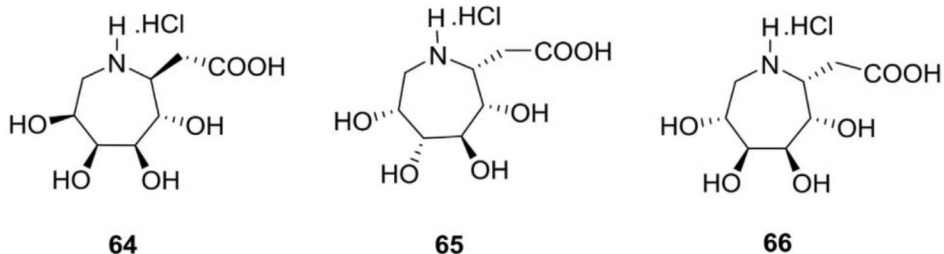


Рис. 27. Структуры производных тетрагидроксилированных азепанов **64-66**

Синтезированы с высокой стереоселективностью и хорошими выходами полигидроксилированные производные с уникальным декагидропиридо[1,2-а]азепановым каркасом. Соединения **(67 и 68)** анализировали на ингибирующую

активность в отношении β -глюкозидазы, α -, β -галактозидазы, α - и β -маннозидазы и показана их высокая ингибирующая активность для выбранных ферментов.

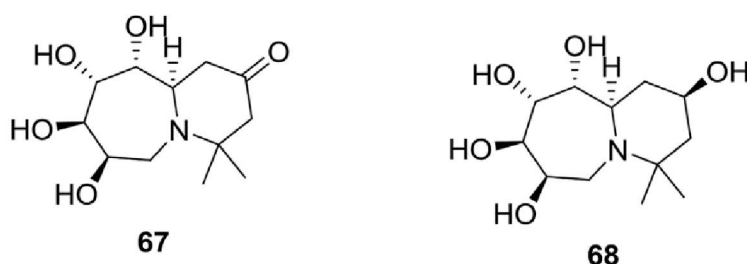


Рис. 28. Производные с декагидропиридо[1,2-а]азепановым каркасом **67,68**

Шин и его коллеги [35] разработали аналоги полигидрокси-7- и N-алкилазепанов в качестве нового класса мощных ингибиторов гликозидазы. Соединение (**69**), полигидрокси-7-бутилазепан, является лучшим ингибитором β -гликозидазы ($IC_{50} = 3 \mu M$). Присутствие азепана с бутильным заместителем в 7R-конфигурации (**69**) приводит к лучшей эффективности ингибирования β -галактозидазы ($IC_{50} = 3 \mu M$).

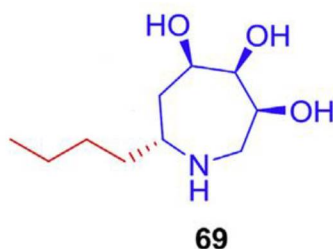


Рис. 29. Полигидрокси-7-бутилазепан **69**

Также описан синтез новой серии семичленных аналогов 1-азасахаров и проведен *in vitro* скрининг их активности в отношении ингибирования гликозидаз и глюкозилцерамидтрансферазы. Тригидроксиметилзамещенный азепан (**70**) продемонстрировал превосходное ингибирование β -гликозидазы в отношении гликозидазы миндаля со значением $K_i = 2.5 \mu M$ и 100%. Соединение (**71**) является наилучшим селективным ингибитором α -L-фруктозидазы со значением $K_i = 41 \mu M$ и ингибированием 99%. Присутствие тригидрокси- и метильного заместителя в азепановом кольце соединения (**70**) сильно влияло на ингибирование β -глюкозидазы ($K_i = 2.5 \mu M$). Аналог (**71**) - соединение, содержащее тригидрокси- и замещенный карбоксильной группой азепан, показал превосходное селективное ингибирование L-фруктозидазы. Соединение (**72**) показало высокое ингибирование α -глюкозидазы ($K_i = 2.2 \mu M$).

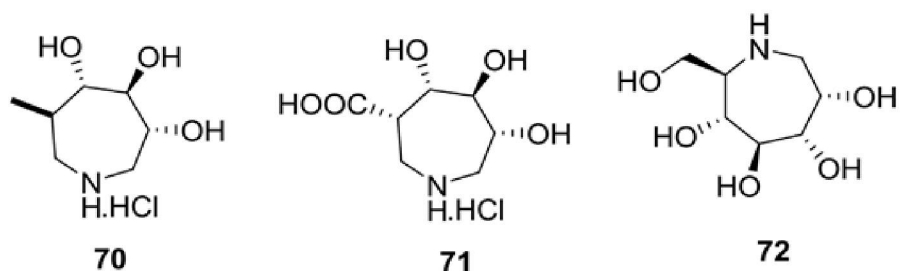


Рис. 30. Производные 1-азасахаров 70-72

1.1.7. Противосудорожная активность

Синтезирован ряд азепановых производных, содержащих фрагмент 10,11-дигидро-10-оксо-5Н-добенз/б,ф/азепан-5-карбоксамид и оценен в качестве противосудорожных агентов и блокаторов натриевых каналов. Обнаружено, что соединение (**73**) является сильным противосудорожным средством, превосходящим по активности препарат сравнения. Интересно, что его ацетатное производное продемонстрировало резкое понижение активности.

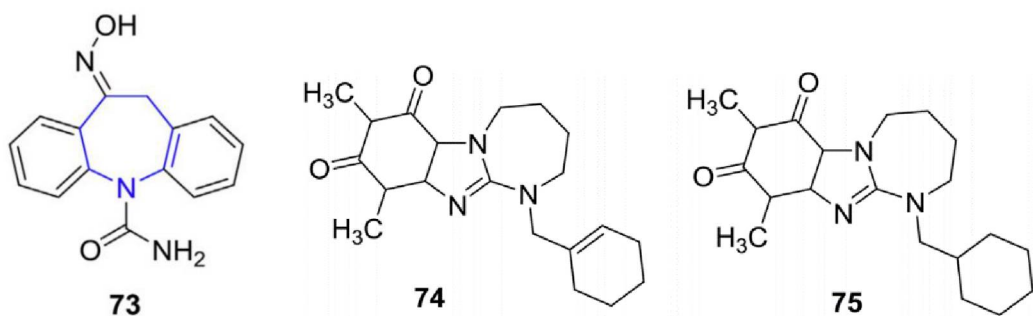


Рис. 31. Производных 10,11-дигидро-10-оксо-5Н-добенз/б,ф/азепан-5-карбоксамиды 73-75

В 2011 г. синтезирована с хорошими выходами серия новых азепановых аналогов и проведена оценка их сродства к рецепторам аденозина A1 и A2A крысы [36]. Соединение (**74**) продемонстрировало высокую активность в отношении рецептора аденозина A1 крысы ($IC_{50} = 1.66 \mu M$) и A2a ($IC_{50} = 1.17 \mu M$), отвечающих за активность коры головного мозга крысы. Этот результат было подтвержден также в исследованиях в отношении накопления цАМФ. Концентрация ED_{50} для соединения (**75**) составила >100 мг/кг. Введение циклоалкильных заместителей при атоме азота аннелированного кольца приводило к появлению противосудорожной активности, а размер кольца и его заместители, а также положение циклоалкильного заместителя оказывают значительное влияние на усиление противосудорожной активности.

Буравлев и соавторы синтезировали азепановые аналоги и оценили их хелатообразующую активность в отношении модели H_2O_2 -индуцированного гемолиза эритроцитов млекопитающих. Соединение (**76**) показало хорошую

антиоксидантную активность по сравнению с эталоном. Показано, что введение заместителей в положениях С-4 и С-4/С-5 приводит к резкому снижению гемолитической активности для всех синтезированных производных, при этом было отмечено, что соединения, содержащие при атоме С-4 CH_2NMe_2 -группы обладают наибольшей цитотоксичностью в отношении эритроцитов по сравнению с другими соединениями в линейке производных α -мангустина [37].

Provins и его коллеги сообщили о новом классе мощных антагонистов М3-ингибиторов PDE4. Обнаружено, что соединение (**77**) (ucb-101333-3) является наиболее сильнодействующим двойным антагонистом М3 и ингибитором PDE4 со значениями IC_{50} 3.2 μM и 0.63 μM соответственно. Анализ структуры показал, что присутствие двух циклопропановых колец, наряду с азепановой группой, значительно усиливает антагонизм М3 и активность ингибирования PDE4. Предварительные эксперименты *in vivo* продемонстрировали, что соединение (**77**) (ucb-101333-3) является также наиболее активным в отношении моделей легочного воспаления.

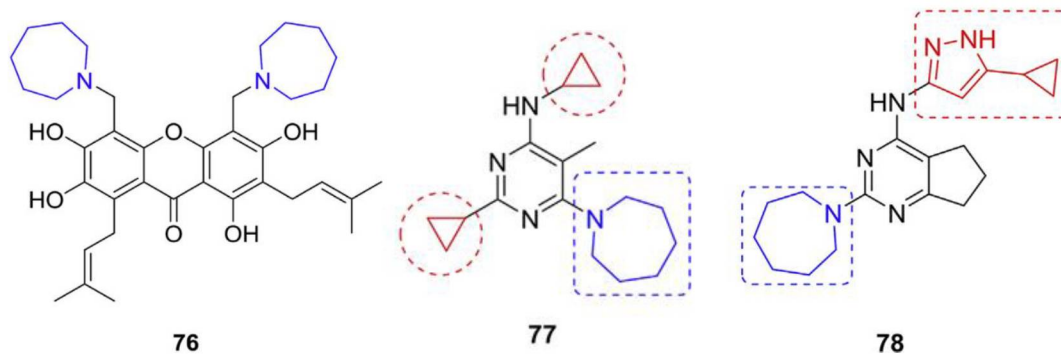


Рис. 32. Производные α -мангустина **76-78**

Разработан новый класс производных 2-амино-4-пиразолциклопентилпиримидинов и проведен их *in vitro* скрининг в качестве ингибиторов IGF-1R. Установлено, что из синтезированных производных соединение (**78**) является наиболее мощным ингибитором IGF-1R со значением $\text{IC}_{50} = 0.01 \mu\text{M}$. Установлено, что пиперидиновая часть без какой-либо замены не приводит к повышению активности в отношении IGF-1R. Присутствие азепанового кольца и остатка циклопропилпиразола в соединении (**78**) сильно влияет на активность ингибирования IGF-1R и вызывает гидрофобные взаимодействия с Met1126 и Val983 [38].

Ли с соавторами разработана новая серия аналогов 2,4-диариламинопиримидина, полученных из азепана, путем включения замещенного 2-аминотиазольного компонента в качестве заместителя при атоме С-2 центрального пиримидинового ядра. Обнаружено, что соединение

(79) обладает наибольшей активностью (12.4 nM) в отношении гена ALK и (24.1 nM) в отношении мутации гена ALK L1196M. Эти результаты подтвердили, что фрагмент 2-аминотиазола пригоден в качестве гетероариламино-биоизотерической замены C2-фениламино-группы центрального ядра пиримидина [39].

Kikuchi и его коллеги [40] показали, что фебрифугин, хиназолиновый алкалоид, выделенный из корней *Dichroafebrifuga*, обладает мощным противомаларийным действием в отношении бактерии *Plasmodiumfalciparum*. Несмотря на то, что фебрифугин в качестве противомаларийного лекарственного средства не применяется из-за его серьезных побочных эффектов, его мощная противомаларийная активность стимулировала химиков синтезировать его производные. Была проведена оценка *in vitro* противомаларийной активности аналогов фебрифугина и их производных в отношении клеток L929мыши. Соединение (80) ($EC_{50} = 0.123$ мг/мл) показало хорошую противомаларийную активность в отношении PCR-3.

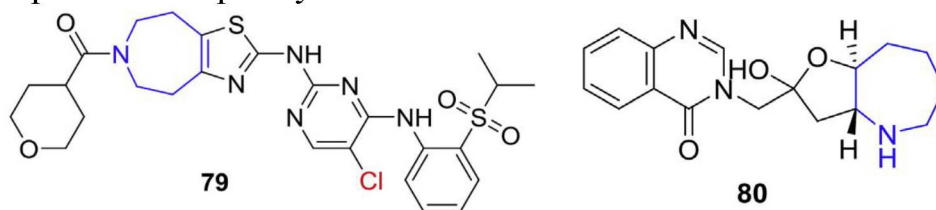


Рис. 33. Структуры аналогов 2,4-диариламинопиримидина 79 и фебрифугина 80

Казанцев и его коллеги подготовили новую серию производных сульфоазепана и оценили их в качестве ингибиторов SIRT2. Среди синтезированных аналогов, соединения (81) (AK-1, $IC_{50} = 12.5$ mM) и (82) (AK-7, $IC_{50} = 15.5$ mM) показали превосходное ингибирование SIRT2 на моделях PD и HD. Некоторые из соединений проявляли ингибирующую активность выше, чем у препарата сравнения АК-1. Структурный анализ выявил, что присутствие семичленных азепановых групп усиливало ингибирование SIRT2 по сравнению с другими производными, содержащими шести или пятичленные кольца [42].

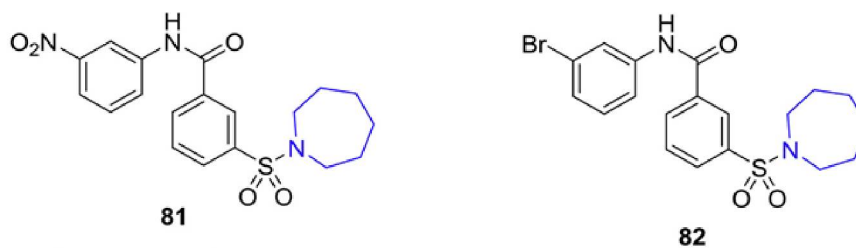


Рис. 34. Производные сульфоазепана 81, 82

Lelais и соавторы разработали азепансодержащий аналог назартиниба (**83**) в качестве мощного ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и противоопухолевого агента. Соединение (**83**) ковалентно связывается и ингибирует активность мутантных форм EGFR, включая мутант T790M EGFR, тем самым предотвращая опосредованную EGFR передачу сигналов, что может вызвать как гибель клеток, так и ингибировать рост опухоли в EGFR-сверхэкспрессирующих опухолевых клетках. Соединение (**83**) обладает доклинической активностью в отношении сенсibiliзирующих мутантов EGFR, а также мутантов T790M с 60-кратной селективностью по сравнению с WT EGFR. Соединение (**83**) находится в II фазе клинических испытаний для лечения немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) в сочетании с ниволумабом, а также в I / II фазе клинических испытаний для лечения солидной опухоли [43].

Andurkar и др. синтезировали производные N-фенил-N-(1-(2-(тиофен-2-ил)этил)азепан-4-ил)пропионамида и оценили их обезболивающие свойства. Соединение (**84**) является наиболее сильнодействующим обезболивающим агентом с $ED_{50} = 0.15$ мг/кг и 0.16 мг/кг в тестах на мышах. Его активность примерно в 15 раз выше, чем у стандартного морфина. Анализ SAR предполагает, что присутствие тиофеновой группы усиливает обезболивающие свойства аналога [44].

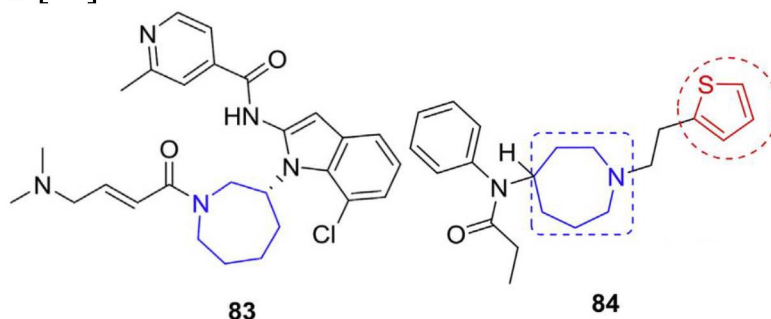


Рис. 35. Структуры аналога назартиниба **83** и N-фенил-N-(1-(2-(тиофен-2-ил)этил)азепан-4-ил)пропионамида **84**

Mohr и его коллеги синтезировали азепансодержащие бензил-замещенные 4-аминопиперидиновые гибриды и протестировали их потенциал в качестве антагонистов SST5. Соединение (**85**) ($K_i = 4.4$ nM) является наиболее сильным антагонистом SST5. Все синтезированные гибриды показали умеренную или хорошую активность с диапазоном K_i от 2.4 до 436 nM. Исследование структуры показало, что четырех- и пятичленные кольцевые аналоги являются гораздо более слабыми лигандами в SST5-рецепторе, но семичленное азепановое кольцо проявляет активность, практически идентичную гибридам

пиперидина. Растворимость и липофильные характеристики соединений также играют решающую роль в активности [45].

Neelamkavil и соавторы провели структурный анализ нескольких новых производных азепансульфонамидов в качестве мощных ингибиторов 11 β -HSD1. Наиболее сильнодействующее соединение (**86**) имеет IC₅₀ = 3 нМ. Установлено, что *n*-(*trans*-бутил)-фенилсульфонамид является предпочтительной группой, отвечающей за проявление активности у исследуемых соединений, а азепансодержащее производное сульфонамида (**86**)- наиболее активным в этой серии. Все соединения оказались с более высокой активностью и растворимостью по сравнению с исходными соединениями и обладают хорошим потенциалом фармакокинетики и активности *in vivo* на моделях 11 β -HSD1 [46].

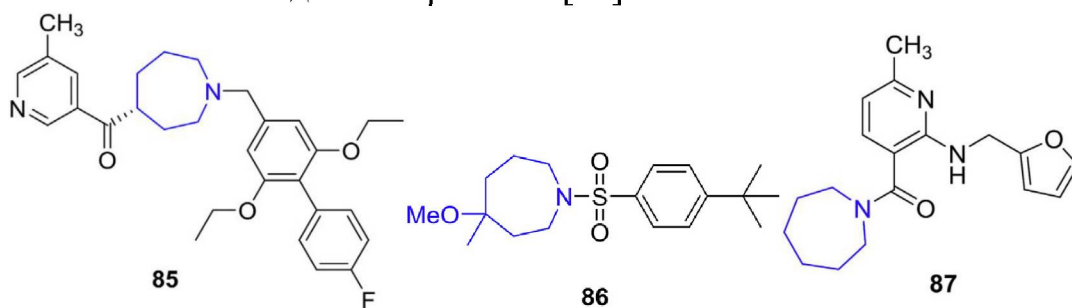


Рис. 36. Структуры азепансульфонамидов **85-87**

Разработан новый класс пиримидиновых гибридов на основе азепана и оценена их способность ингибировать ренин. Среди синтезированных производных соединение (**87**) продемонстрировало превосходную активность со значением IC₅₀ = 38 μ М. Структурный анализ показал, что присутствие семичленного азепанового остатка является необходимым для увеличения активности ингибирования ренина. Для подтверждения механизма связывания, получена кристаллическая структура мощного ингибитора ренина (**87**) в комплексе с ренином и изучен рентгеноструктурный анализ.

Синтезирован новый класс сильнодействующих азепанхиноксалиновых гибридов и проведен скрининг их активности в отношении рецепторов FcRn. Среди всех синтезированных соединений, молекулы (**88**, **89**, **90**) показали высокую активность в отношении указанного рецептора со значениями IC₅₀ = 10 и 30 μ М соответственно. Изучение взаимосвязи структура-активность показало, что размер кольца и модификации в азепановом фрагменте отвечают за высокую активность в отношении рецептора FcRn. Так, соединения, содержащие 6-членное пиперидиновое кольцо, показали более слабую активность по сравнению с семичленными азепановыми гибридами.

Активность так же зависит от наличия метоксильной группы в фенильном кольце [47].

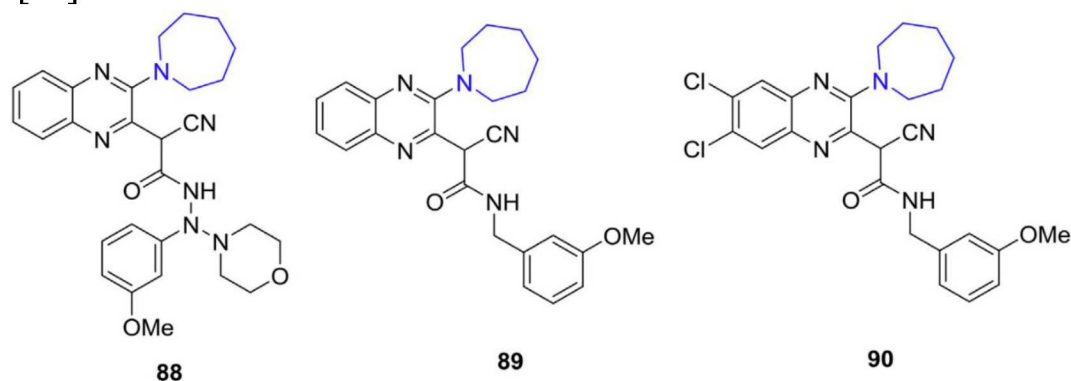


Рис. 37. Структуры азепанхиноксалиновых гибридов **88-90**

Авторами работы [48] синтезированы азепановые производные и проведена их оценка в качестве высокоэффективных селективных ингибиторов N-миристоилтрансферазы. Соединение (**91**) продемонстрировало активность в отношении паразита *T. brucei* со значением $EC_{50} = 0.020 \mu\text{M}$.

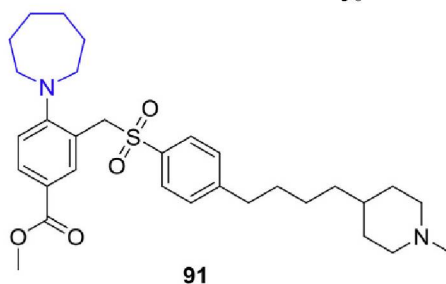


Рис. 38. Конформация соединения **91**

Таким образом, в настоящем обзоре обобщены данные о соединениях, содержащих азепановый цикл, проявляющих разнообразную фармакологическую активность, приведены сведения об исследовании взаимосвязи между их структурой и активностью с целью поиска потенциальных биологических соединений - подходящих кандидатов в лекарственные препараты. Показано, что азепансодержащие молекулы проявляют разнообразную биологическую активность - противоопухолевую, противотуберкулезную, в отношении болезни Альцгеймера, противосудорожную и др., а также зарекомендовали себя в качестве противомикробных агентов и ингибиторов гистаминовых H₃-рецепторов и α -глюкозидазы.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{13}C и ^1H регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (75.5 и 300 МГц соответственно) и на импульсном спектрометре "Bruker" Avance III (500.13 и 125.47 МГц соответственно) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298К, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления определяли на нагревательном столике Voëtius. ТСХ проводили на пластинах Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ-этилацетат, 40:3. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100-120°C в течение 2-3 мин. Колоночную хроматографию проводили на нейтральной Al_2O_3 (ООО "ХромЛаб", Россия). Дигидрохинопимаровая кислота (**3**) [18] и ее метиловый эфир (**4**) [18] были получены по методикам, описанным ранее.

Метиловый эфир 1 β -гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (5). К раствору 1 ммоль (0.43 г) соединения **4** в 10 мл MeOH добавляли по частям 2.5 ммоль (0.1 г) NaBH_4 . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Образующееся в ходе реакции соединение **5** отфильтровывали, сушили и кристаллизовали из метанола. Маточный раствор, содержащий смесь трех соединений, выливали в 20 мл 5%-ного раствора HCl , осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент – хлороформ - ацетон, 20:1), выделяли соединение **5**, суммарный выход 0.2 г (51%) (осадок, полученный в ходе реакции и выделенный из маточного раствора). Т. пл. 182-184 °C (лит.: т. пл. 190-192 °C, $[\alpha]_D^{20} +27^\circ$ [18]). $[\alpha]_D^{20} +52.4^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Найдено, %: С 75.32; Н 9.01. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 75.66; Н 9.41. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.61 (с, 3H, H18), 0.85-1.00 м (1H, CH), 1.04 (д 3H, J 6.9, H16) 1.08 (д, 3H, J 6.9, H17), 1.13 (с, 3H, CH_3), 1.14-1.25 (м, 1H, H6a), 1.29-1.70 (м, 12H, CH, CH_2), 1.72-1.90 (м, 2H, CH_2), 2.00-2.51 (м, 5H, CH, CH_2), 2.68 (уш.с, 1H, H12), 3.40 (уш.с, 1H, OH), 3.90 (дт, 1H, H1, $J_{1,2\text{eq}}$ 5.0, $J_{1,2\text{ax}}$ 9.5, $J_{1,1\text{ax}}$ 4.8), 3.65 (с, 3H, H21), 5.6 (уш.с, 1H, H14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.7 (C18), 16.8 (C19), 17.0 (C9), 19.6 (C16), 21.5 (C17), 21.9 (C6), 27.5 (C2), 30.2 (C11), 33.0 (C15), 34.9 (C12), 35.1 (C5), 36.2 (C3), 36.6 (C8), 37.7 (C10), 38.1 (C4b), 40.4 (C10a), 47.1 (C7), 48.1 (C1a), 49.4 (C6a), 51.9 (C21), 55.0 (C10b), 61.9 (C4a), 68.5 (C1), 125.2 (C14), 147.1 (C13), 179.3 (C20), 212.9 (C4).

Метиловый эфир 1 β ,13-эпоксидигидрохинопимаровой кислоты 6. К раствору 1 ммоль (0.43 г) соединения **5** в 15 мл сухого CH_2Cl_2 добавляли 10 мл соляной кислоты и кипятили 5 ч с обратным холодильником. Реакционную

смесь выливали в 20 мл 5% NaHCO_3 , экстрагировали CHCl_3 , промывали холодной водой (3×30 мл), органический слой сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Выход 0.40 г (96%). Кристаллы для рентгеноструктурного исследования получали путем медленной кристаллизации вещества из метанола в холодильнике с последующим высушиванием на воздухе. R_f 0.65. Т. пл. 165-166 °С. $[\alpha]_D^{20} +133.2^\circ$ (*c* 0.01, CHCl_3). (лит. [18]: т. пл. 170-171.5 °С, $[\alpha]_D^{20} +120.1^\circ$). Найдено, %: С 75.01; Н 8.94. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 75.66; Н 9.41. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.86 (с, 3H, H18), 0.95 (д, 3H, *J* 7.11 Гц, H16), 1.05 (д, 3H, H17, *J* 7.11), 1.06 (с, 3H, H19), 1.09-1.19 (м, 2H, CH), 1.23-1.80 (м, 11H, CH, CH_2), 1.96-2.24 (м, 6H, CH, CH_2), 2.37-2.57 (м, 5H, CH, CH_2), 3.57 (с, 3H, H21), 4.01 (уш. с, 1H, H1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.3 (C18), 16.1 (C17), 16.2 (C16), 16.4 (C19), 16.3 (C9), 17.7 (C11), 20.7 (C6), 27.6 (C2), 31.7 (C15), 32.9 (C4b), 35.2 (C3), 35.5 (C5), 35.8 (C8), 37.0 (C10a), 38.0 (C12), 38.0 (C10), 40.5 (C14), 43.0 (C1a), 49.3 (C7), 49.2 (C6a), 51.1 (C21), 54.9 (C10b), 61.4 (C4a), 72.2 (C1), 83.4 (C13), 177.8 (C20), 211.9 (C4).

Метилловый эфир 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты 7. К 1 ммоль соединения 4 (0.43 г) в 15 мл абсолютного бензола добавляли 0.06 мл этиленгликоля, каталитическое количество *p*-TsOH и смесь кипятили 2 ч с обратным холодильником. Реакционную смесь выливали в 50 мл 20% раствора NaHCO_3 . Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , растворитель упаривали в вакууме. Выход 0.4 г (85 %). R_f 0.75. Т. пл. 158-160° С. $[\alpha]_D^{20} +13.2^\circ$ (*c* 0.1, CHCl_3). Найдено, %: С 73.97; Н 8.15. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 74.01; Н 8.99. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.6 (с, 3H, H18), 0.70-1.02 (м, 3H, CH_2 , CH), 1.03 (д, 3H, H16, *J* 6.9), 1.06 (д, 3H, H17, *J* 6.9), 1.09 (с, 3H, H19), 1.18-1.35 (м, 5H, CH_2 , CH), 1.41-1.87 (м, 6H, CH_2 , CH), 2.07 (септ, 1H, H15, *J* 6.9), 2.15-2.39 (м, 5H, CH_2 , CH), 2.43 (дт, 1H, H12, *J* 8.0, *J* 2.5, *J* 2.6), 2.8 (уш.с, 1H, H1a), 3.65 (с, 3H, H21), 3.8-4.1 (м, 4H, H1', H2'), 5.5 (уш.с, 1H, H14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.7, 16.7, 16.9, 19.3, 21.2, 21.7, 27.9, 29.7, 33.5, 35.0, 35.8, 36.4, 36.5, 37.8, 37.9, 40.3, 47.1 (C7), 49.2, 49.5, 51.9 (C21), 55.1, 62.1 (C1a), 63.9 (C2'), 65.2 (C1'), 123.6 (C14), 147.7 (C13), 108.6 (C1), 179.1 (C20), 211.7 (C4).

Общая методика синтеза соединений (8a,b, 10a,b, 11a,b). К раствору 1 ммоль (0.43 – 0.47 г) соединений 5-7 в 15-20 мл этанола добавляли 1.3 ммоль (0.94 г) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, реакционную смесь кипятили 6 часов, выливали в 20 мл 5% раствора HCl , осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе.

Метилловый эфир 4(Z)-кетоксимо-1β-гидроксидигидрохинопимаровой кислоты 8a. Выход 0.50 г (93%). R_f 0.65. Т. пл. 135-138 °С. $[\alpha]_D^{20} + 14.0^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Найдено, %: С 72.90; N 3.0; Н 8.92. C₂₇H₄₁NO₄, Вычислено, %: С 73.10; N 3.16; Н 9.32. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.60 (с, 3H, CH₃), 0.82-1.00 (м, 2H, CH), 1.05 (д, 3H, H16, *J* 6.9), 1.08 (д, 3H, H17, *J* 6.9), 1.15 (с, 3H, H19), 1.27-1.79 (м, 12H, CH, CH₂), 2.10-2.50 (м, 7H, CH, CH₂), 2.65 (уш.с, 1H, H12), 3.40 (уш.с, 1H, OH), 3.65 (с, 3H, OCH₃), 3.96 (дт, 1H, H1, *J*₁ 5.0, *J*₂ 6.2, *J*₃ 10.8), 5.43 (уш. с, 1H, H14), 9.46 (уш. с, 1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.9, 16.6, 17.1, 19.1, 19.4, 21.9, 25.8, 29.7, 33.1, 33.6, 35.7, 36.8, 37.9, 38.2, 41.2, 45.9, 47.2, 47.3, 49.6, 51.9, 53.9, 55.8, 68.9 (C1), 124.0 (C14), 147.8 (C13), 159.7 (C4), 179.4 (C20).

Метилловый эфир 4(E)-кетоксимо-1β-гидрокси-дигидро-хинопимаровой кислоты 8b. Выход 0.50 г (93%). R_f 0.61. Т. пл. 144-146 °С. $[\alpha]_D^{20} + 27.0^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃). Найдено, %: С 72.87, N 2.99, Н 9.15 C₂₇H₄₁NO₄, Вычислено, %: С 73.10, N 3.16, Н 9.32. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.56 (с, 3H, CH₃), 0.80-1.02 (м, 2H, CH), 1.06 (д, 3H, H16, *J* 6.9), 1.07 (д, 3H, H17, *J* 6.9), 1.17 (с, 3H, H19), 1.32-1.81 (м, 12H, CH, CH₂), 2.15-2.52 (м, 7H, CH, CH₂), 2.69 (уш.с, 1H, H12), 3.24 (уш.с, 1H, OH), 3.67 (с, 3H, OCH₃), 4.01 (дт, 1H, H1, *J*₁ 5.0, *J*₂ 6.2, *J*₃ 10.8), 5.50 (уш. с, 1H, H14), 9.55 (уш.с, 1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.7, 16.8, 17.0, 18.9, 19.3, 21.7, 25.7, 29.5, 33.0, 33.7, 35.6, 36.7, 37.9, 38.0, 41.0, 45.5, 47.1, 47.2, 49.7, 52.0, 54.1, 55.5, 68.7 (C1), 123.9 (C14), 145.1 (C13), 161.3 (C4), 179.9 (C20).

Метилловый эфир 4(Z)-кетоксимо-1β,13-эпокси-дигидро-хинопимаровой кислоты 10a. Индивидуальное соединение **10a** получали кристаллизацией из метанола. Выход 0.25 г (57%). R_f 0.47. Т. пл. 277-279 °С. $[\alpha]_D^{20} + 72^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Найдено, %: С 72.85; Н 8.57; N 2.18. C₂₇H₄₁NO₄. Вычислено, %: С 73.10; Н 9.32; N 2.48. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.87 (с, 3H, H18), 0.89 (д, 3H, *J* 6.9 Гц, H16), 0.94 (д, 3H, *J* 6.9 Гц, H17), 1.10 (с, 3H, H19), 1.13-1.84 (м, 14H, CH, CH₂), 1.98-2.36 (м, 9H, CH, CH₂), 2.65 (уш. с, 1H, H12), 3.60 (с, 3H, H21), 3.94 (уш. с, 1H, H1), 7.71 (уш. с, 1H, NOH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.5, 16.3, 16.5, 16.9, 18.4, 21.2, 25.2, 29.1, 32.1, 33.7, 34.2, 34.4, 36.5, 37.5, 38.7, 39.1, 41.6, 41.9, 43.4, 47.0, 50.0 (C21), 52.0, 55.3, 73.7 (C1), 83.8 (C13), 160.2 (C4), 179.9 (C20).

Метилловый эфир 4(Z)-кетоксимо-1-диоксолано-дигидро-хинопимаровой кислоты 11a. Индивидуальное соединение **11a** получали кристаллизацией из

метанола. Выход 0.38 г (76%). R_f 0.45. Т. пл. 143-145 °С. $[\alpha]_D^{20} +58.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). Найдено, %: С 70.93; Н 8.16; N 2.03. $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 71.22; Н 8.52; N 2.48. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.60 (с, 3Н, Н18), 0.82-1.00 (м, 2Н), 1.05 (д, 6Н, Н16, J 6.9), 1.08 (д, 6Н, Н17, J 6.9), 1.15 (с, 3Н, Н19), 1.27-1.79 (м, 12Н, СН, CH_2), 2.10-2.50 (м, 7Н, СН, CH_2), 2.65 (уш.с, 1Н, Н12), 3.65 (с, 3Н, Н21), 3.83-3.95 (м 4Н, Н1', Н2'), 5.43 (уш.с, 1Н, Н14), 8.76 (уш.с 1Н, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.2 (С18), 15.8 (С19), 16.3 (С9), 18.3 (С16), 20.2 (С17), 21.4 (С6), 26.3 (С3), 28.5 (С11), 32.6 (С15), 34.9 (С2), 35.4 (С5), 35.5 (С8), 36.1 (С12), 37.2 (С10), 37.4 (С4б), 40.2 (С10а), 46.7 (С7), 47.4 (С6а), 48.9 (С1а), 51.1 (С21), 52.9 (С4а), 55.3 (С10б), 63.1 (С2'), 64.0 (С1'), 109.3 (С1), 123.2 (С14), 146.5 (С13), 158.3 (С4), 179.5 (С20).

Общая методика синтеза соединений 9а, 9б. К 1 ммоль (0.44 г) соединения **8а, 8б** в 20 мл сухого бензола добавляли 0.2 мл уксусного ангидрида и 0.25 г диметиламинопиридина, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную массу выливали в 30 мл 5% раствора HCl , промывали водой (2x100 мл), сушили над CaCl_2 , растворитель упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на Al_2O_3 , элюент - хлороформ.

Метилловый эфир 4(Z)-ацетоксикетоксимо-1β-ацетокси-дигидрохинопимаровой кислоты 9а. Выход 0.31 г (76%). R_f 0.58. Т. пл. 191-193 °С. $[\alpha]_D^{20} +34.0^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Найдено, %: С 70.35; N 2.21; Н 8.05. $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 70.95; N 2.59; Н 8.74. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.49 (с, 3Н, Н18), 0.72-0.90 (м, 2Н, СН), 1.00 (д, 3Н, Н17, J 6.9), 1.02 (д, 3Н, Н17, J 6.9), 1.05 (с, 3Н, Н19), 1.27-1.79 (м, 11Н, СН, CH_2), 1.98 (с, 3Н, OCH_3), 2.02 (с, 3Н, NOCH_3), 2.10-2.50 (м, 10Н, СН, CH_2), 2.65 (уш.с, 1Н, Н12), 3.55 (с, 3Н, Н21), 4.51 (дт, 1Н, Н1, J_1 4.9, J_2 6.4, J_3 10.7), 5.33 (1Н, уш. с, Н14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.6, 16.5, 16.8, 19.3, 19.4, 20.9, 21.4, 22.3, 26.2, 28.9, 32.7, 34.0, 34.2, 34.6, 36.3, 37.6, 37.8, 40.3, 42.5, 46.9, 48.9, 49.4, 51.7, 52.9, 55.5, 70.3 (С1), 123.8 (С14), 147.6 (С13), 166.4 (С4), 168.4 (ОС-О), 169.7 (ОС-О), 178.7 (С20).

Метилловый эфир 4(E)-ацетоксикетоксимо-1β-ацетокси-дигидрохинопимаровой кислоты 9б. Выход 0.06 г (15%). R_f 0.60. Т. пл. 178-180 °С. $[\alpha]_D^{20} +14.0^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Найдено, %: С 70.35; N 2.21; Н 8.05. $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 70.95; N 2.59; Н 8.74. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.50 (с, 3Н, Н18), 0.70-0.93 (м, 2Н, СН), 1.01 (д, 3Н, Н16, J 6.9), 1.03 (д, 3Н, Н17, J 6.9), 1.06 (с, 3Н, Н19), 1.27-1.80 (м, 11Н, СН, CH_2), 1.98 (с, 3Н, OCH_3), 2.01 (с, 3Н, NOCH_3), 2.10-2.50 (м, 10Н, СН, CH_2), 2.65 (уш. с, 1Н, Н12), 3.57 (с, 3Н,

H21), 4.45 (дт, 1H, H1, J_1 5.0, J_2 6.2, J_3 10.3), 5.30 (уш. с, 1H, H14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.5, 16.5, 16.8, 19.3, 19.4, 20.9, 21.1, 22.3, 26.1, 28.9, 32.7, 33.9, 34.1, 34.4, 36.3, 37.4, 37.8, 40.2, 42.0, 47.0, 48.9, 49.3, 51.8, 52.8, 55.3, 69.7 (C1), 123.6 (C14), 146.6 (C13), 166.4 (C4), 168.1 (OC-O), 169.5 (OC-O), 178.5 (C20).

Общая методика синтеза соединений 12-16. К 1 ммоль соединений 8-11 в 50 мл диэтилового эфира добавляли 4 ммоль (0.82 г) PCl_5 , перемешивали в течение 30 мин, выпавший осадок отфильтровывали, промывали охлажденным эфиром, сушили. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя последовательно хлористым метиленом, системой хлористый метилен-этанол, 40:1.

Метилловый эфир 1 β -гидрокси-4-кето-5'-аза-дигидрохинопимаровой кислоты 12. Выход 0.22 г (50%). R_f 0.35. Т. пл. 166-168 °C. $[\alpha]_D^{20} +6.0^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Найдено, %: C 72.97; N 2.98; H 9.02. $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 73.10; N 3.16; H 9.32. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.50 (с, 3H, H18), 0.82-1.00 (м, 2H, CH), 1.05 (с, 3H, J 6.9, H16), 1.08 (с, 3H, J 6.9, H17), 1.15 (с, 3H, H19), 1.27-1.79 (м, 12H, CH, CH_2), 2.10-2.50 (м, 8H, CH, CH_2), 3.20 (уш.с, 1H, H20), 3.65 (с, 3H, OCH_3), 3.80 (уш.с, 1H, OH), 5.20 (уш.с, 1H, H1), 7.66 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.5, 16.6, 16.8, 19.8, 20.7, 27.7, 28.1, 32.5, 33.6, 36.4, 36.9, 38.8, 39.4, 39.7, 40.3, 40.7, 46.6, 47.6, 48.8, 50.6, 52.0, 59.6, 79.4 (C1), 122.9 (C14), 148.4 (C13), 177.3 (C4), 178.4 (C20).

Метилловый эфир 1 β ,13-эпокси-4-кето-5'-аза-дигидрохинопимаровой кислоты 13. Выход 0.01 г (5%). R_f 0.48. Т. пл. 129-131 °C. $[\alpha]_D^{20} +8.0^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Найдено, %: C 72.75; N 2.61; H 9.05. $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 73.10; N 3.16; H 9.32. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.86 (с, 3H, CH_3), 0.89 (с, 3H, H16, J 7.11), 0.93 (с, 3H, H17, J 7.11), 1.06 (с, 3H, H19), 1.09-1.19 (м, 2H, CH), 1.23-1.80 (м, 11H, CH, CH_2), 1.96-2.24 (м, 6H, CH, CH_2), 2.37-2.57 (м, 5H, CH, CH_2), 3.57 (с, 3H, CH_3), 4.10 (уш. с, 1H, H1), 6.10 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.5, 16.5, 16.7, 16.9, 17.1, 21.1, 31.9, 34.1, 34.8, 35.8, 36.0, 36.4, 37.8, 38.6, 38.7, 40.0, 47.1, 47.9, 49.9, 51.8, 51.9, 55.3, 65.2, 76.6 (C1), 83.2 (C13), 178.4 (C4), 178.9 (C20).

Метилловый эфир 1 β ,13-эпокси-5-кето-4'-аза-дигидрохинопимаровой кислоты 14. Выход 0.11 г (24%). R_f 0.48. Т. пл. 115-117 °C. $[\alpha]_D^{20} +12.0^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Найдено, %: C 72.85; N 2.59; H 9.12. $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 73.10; N 3.16; H 9.32. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.86 (с, 3H, H18), 0.89 (д,

3H, *J* 7.11, 2 H16), 0.93 (д, 3H, *J* 7.11, 2 H17), 1.06 (с, 3H, H19), 1.09-1.19 (м, 2H, CH), 1.23-1.80 (м, 11H, CH, CH₂), 1.96-2.24 (м, 6H, CH, CH₂), 2.37-2.57 (м, 5H, CH, CH₂), 3.57 (с, 3H, CH₃), 3.85 (уш.с, 1H, H1), 6.69 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.5, 16.5, 16.7, 16.9, 17.1, 21.1, 31.9, 34.1, 34.8, 35.8, 36.0, 36.4, 37.8, 178.9 (C20), 38.6, 38.7, 40.0, 47.1, 47.9, 49.9, 51.8, 51.9, 55.3, 65.2, 74.8 (C1), 84.3 (C13), 176.8 (C4).

Метилловый эфир 1-диоксолано-4-кето-5'-аза-дигидрохинопимаровой кислоты 15. Выход 0.31 г (62%). *R_f* 0.40. Т. пл. 189-191 °С. [α]_D²⁰ -2.0° (с 0.05, CHCl₃). Найдено, %: С 71.43; Н 8.20; N 2.36. C₂₉H₄₃NO₅. Вычислено, %: С 71.72; Н 8.92; N 2.88. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.62 (с, 3H, H18), 1.00 (д, 3H, H16, *J* 6.9), 1.03 (д, 3H, H17, *J* 6.9), 1.15 (с, 3H, H19), 1.30-1.80 (м, 12H, CH, CH₂), 1.87-2.24 (м, 8H, CH, CH₂), 2.55 (септ., 1H, *J* 6.9 Гц, H15), 2.68 (уш. с, 1H, H12), 3.65 (с, 3H, H21), 3.89-4.01 (м, 4H, H1', H2'), 5.12 (д, 1H, NH, *J* 6.0), 5.26 (уш. с, 1H, H14). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.2, 16.8, 17.1, 19.8, 21.3, 21.8, 29.8, 30.4, 32.9, 34.2, 35.4, 36.6, 36.9, 38.4, 41.0, 47.1, 49.4, 51.7, 51.9 (C21), 52.0, 52.3, 63.3 (C2'), 63.9 (C1'), 64.0, 110.6 (C1), 118.9 (C14), 152.8 (C13), 174.5 (C4), 178.9 (C20).

Метилловый эфир 1,4-диоксо-5'-аза-13(15)-ен-дигидрохинопимаро-овой кислоты 16. Выход 0.12 г (24%). *R_f* 0.35. Т. пл. 219-221 °С. [α]_D²⁰ -4.1° (с 0.05, CHCl₃). Найдено, %: С 73.03; Н 8.27; N 3.07. C₂₇H₃₉NO₄. Вычислено, %: С 73.44; Н 8.90; N 3.17. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.75 (с, 3H, H18), 1.15 (с, 3H, H19), 1.61 (с, 3H, H16), 1.72 (с, 3H, H17), 1.35-1.92 (м, 15H, CH, CH₂), 2.32-2.94 (м, 7H, CH, CH₂), 3.12 (уш. с, 1H, H12), 3.63 (с, 3H, H21), 4.58 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.5, 16.3, 17.1, 19.4, 19.5, 21.6, 27.3, 29.8, 32.9, 33.5, 34.3, 36.8, 37.4, 39.3, 46.2, 46.5, 47.1, 50.0, 50.2, 51.6, 56.5, 71.5, 126.3 (C15), 127.0 (C14), 178.1 (C4), 179.1 (C20), 209.5 (C1).

Общая методика синтеза соединений (17-19). К раствору 1 ммоль соединений (8-11) в 20 мл безводного ТГФ добавляли 1.3 ммоль (0.046 г) LiAlH₄, кипятили с обратным холодильником 3 ч, выливали в 50 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя последовательно системой петролейный эфир:этилацетат 4:1, 1:1.

1-Гидрокси-7-(гидроксиметил)-13-изопропил-7,10а-диметилтетрадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-4(4aH)-он 17. Выход 0.27 г (68%). *R_f* 0.35. Т. пл. 93-97 °С. [α]_D²⁰ -4.1° (с 0.05, CHCl₃). Найдено, %: С 77.51; Н

9.71. C₂₆H₄₀O₃. Вычислено, %: С 77.95; Н 10.06. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.52, 0.72, 0.74, 0.77, 0.83, 0.94, 0.97, 0.98, 1.02, 1.05, 1.13, 1.20, 1.32, 1.66, 1.70, 1.72, 1.84, 1.97, 2.21, 2.23, 2.26, 2.32, 2.39, 2.43, 3.10, 3.44, 3.47, 4.09, 5.35. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 16.74, 18.36, 18.39, 19.91, 20.89, 28.46, 31.64, 34.03, 34.87, 36.33, 37.47, 37.74, 37.76, 38.28, 38.83, 39.76, 39.89, 46.17, 48.92, 58.27, 72.00, 72.20, 119.22, 151.4, 210.56.

10-(гидроксиметил)-5-изопропил-6b,10-диметилгексадекагидро-5,12a-метанохризено[1,12bc]фуран-1(2H)-он 18. Выход 0.23 г (72%). R_f 0.48. Т. пл. 113-116°C. Найдено, %: С 77.63; Н 10.27. C₂₆H₄₀O₃. Вычислено, %: С 77.95; Н 10.66. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.64, 0.67, 0.74, 0.75, 0.85, 0.93, 0.94, 1.33, 1.45, 1.49, 1.61, 1.64, 1.68, 1.73, 1.95, 2.00, 2.09, 2.11, 2.12, 2.20, 2.27, 2.28, 2.42, 2.66, 3.10, 3.43, 4.08, 4.24. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 16.27, 17.53, 18.23, 18.52, 18.63, 19.88, 27.2, 31.7, 32.62, 34.26, 35.12, 36.27, 36.83, 38.57, 40.26, 40.85, 41.68, 43.08, 48.59, 54.79, 56.13, 57.37, 65.33, 74.78, 89.16, 212.88.

7-(гидроксиметил)-13-изопропил-7,10a-диметил-2,3,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-тетрадекагидроспиро[1,3-диоксолан-2,1-[4b,12]этенохризен]-4(4aH)-он 19. Выход 0.31 г (70%). R_f 0.56. Т. пл. 178-182°C. Найдено, %: С 76.29; Н 9.27. C₂₈H₄₂O₄. Вычислено, %: С 75.98; Н 8.93. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 0.56, 0.72, 0.74, 0.80, 0.83, 0.94, 0.97, 0.98, 1.02, 1.05, 1.13, 1.20, 1.32, 1.66, 1.70, 1.84, 1.97, 2.03, 2.10, 2.44, 2.58, 2.59, 2.66, 2.89, 3.10, 3.44, 3.87, 3.89, 4.24, 5.35. Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 16.74, 18.36, 18.39, 19.91, 20.89, 30.06, 34.03, 34.87, 35.59, 36.33, 37.85, 38.28, 38.56, 39.05, 39.76, 45.54, 46.17, 48.92, 58.17, 64.49, 72.20, 110.69, 119.22, 151.57, 210.05.

Общая методика синтеза соединений (20-21). К раствору 1 ммоль соответствующего дитерпенового оксима (8-11) в 10 мл метанола, охлажденному до 4°C, последовательно добавляли 1.26 ммоль (0.079 г) NaBH₃CN, 4.84 ммоль (0.37 г) CH₃COONa и перемешивали в течение 5 минут. Затем при охлаждении по каплям добавляли 2.9 мл TiCl₃, температуру реакционной массы постепенно доводили до комнатной и продолжали перемешивать ее в течение 4 ч. Растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент - петролейный эфир-этилацетат 2:1.

Метил-1-амино-5-изопропил-6b,10-диметилдектадекагидро-5,12a-метанохризено[1,12-bc]фуран-10-карбоксилат 20. Выход 0.25 г (59%). R_f 0.39.

Т. пл. 126-129°C. Найдено, %: С 75.89; Н 10.49; N 3.58. $C_{27}H_{43}NO_3$. Вычислено, %: С 75.48; Н 10.09; N 3.26. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.64, 0.67, 0.75, 0.88, 1.15, 1.21, 1.23, 1.28, 1.34, 1.35, 1.39, 1.46, 1.52, 1.62, 1.64, 1.65, 1.67, 1.74, 1.94, 2.00, 2.04, 2.11, 2.14, 2.31, 2.69, 3.82. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.61, 17.53, 18.23, 18.77, 19.11, 19.96, 22.62, 25.18, 27.90, 32.62, 35.65, 35.70, 37.80, 39.65, 40.71, 41.93, 43.21, 45.78, 48.69, 50.15, 51.21, 52.33, 54.00, 58.18, 75.18, 88.47, 178.60.

Метил-4-амино-13-изопропил-7,10а-диметил-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а, 10b,11,12,12а-гексадекагидроспиро[1,3-диоксолан-2,1-[4b,12]этеленксисин]-7-карбоксилат 21. Выход 0.29 г (61%). R_f 0.73. Т. пл. 168-170°C. Найдено, %: С 73.49; Н 9.39; N 2.58. $C_{29}H_{45}NO_4$. Вычислено, %: С 73.85; Н 9.62; N 2.97. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.38, 0.57, 0.62, 0.63, 0.88, 1.03, 1.04, 1.05, 1.12, 1.20, 1.23, 1.26, 1.27, 1.42, 1.58, 1.68, 1.85, 1.91, 1.93, 1.97, 2.09, 2.13, 2.30, 2.33, 2.38, 2.68, 3.66, 3.87, 3.89, 5.20. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.06, 16.73, 20.89, 21.11, 21.74, 28.05, 28.76, 30.15, 34.87, 35.73, 35.87, 36.64, 38.72, 38.96, 43.20, 47.13, 47.54, 48.76, 49.59, 51.87, 52.38, 52.58, 64.49, 110.37, 123.12, 148.57, 179.18.

Общая методика синтеза соединений (22-24). К раствору 1 ммоль соединений (12, 13, 15) в 20 мл безводного ТГФ добавляли 1.3 ммоль (0.046 г) $LiAlH_4$, кипятили с обратным холодильником 3 ч, выливали в 50 мл 5% раствора HCl , осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя последовательно системой петролейный эфир:этилацетат 4:1, 1:1.

8-(гидроксиметил)-14-изопропил-8,11а-диметиллоктадекагидро-5b,13-этенотенантро[1,2-b]азепин-1-ол 22. Выход 0.29 г (73%). R_f 0.52. Т. пл. 119-122°C. Найдено, %: С 78.05; Н 11.01; N 3.77. $C_{26}H_{43}NO_2$. Вычислено, %: С 77.75; Н 10.79; N 3.49. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 0.45, 0.69, 0.72, 0.83, 0.94, 0.97, 0.98, 1.03, 1.05, 1.11, 1.13, 1.17, 1.42, 1.46, 1.54, 1.63, 1.66, 1.70, 1.75, 2.01, 2.05, 2.13, 2.22, 2.44, 2.53, 3.10, 3.17, 3.42, 3.44, 5.07. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.74, 18.37, 18.39, 20.17, 20.89, 25.45, 28.47, 32.25, 36.29, 36.33, 36.45, 36.68, 37.37, 38.28, 39.89, 45.49, 48.24, 48.92, 50.89, 52.78, 61.74, 70.62, 72.20, 126.28, 148.70.

(6-изопропил-7b,11-диметиллоктадекагидро-1H-6,13а-метанофура[2,3,4-ев]нафто[1,2-і][1]бензазепин-11-ил)метанол 23. Выход 0.31 г (77%). R_f 0.86. Т. пл. 145-147°C. Найдено, %: С 77.38; Н 10.43; N 3.32. $C_{26}H_{43}NO_2$. Вычислено, %:

C 77.75; H 10.79; N 3.49. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.64, 0.67, 0.74, 0.75, 0.85, 0.93, 0.94, 1.33, 1.45, 1.51, 1.52, 1.58, 1.63, 1.64, 1.72, 1.73, 1.89, 1.90, 1.93, 1.96, 1.99, 2.04, 2.15, 2.20, 2.86, 2.94, 2.99, 3.01, 3.10, 3.43, 3.86. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.28, 17.53, 18.23, 18.63, 18.81, 19.88, 23.86, 27.20, 29.11, 34.43, 34.45, 35.53, 36.27, 37.43, 38.57, 40.26, 41.80, 42.82, 44.45, 49.29, 55.65, 57.37, 64.11, 65.33, 71.30, 86.77.

(14-изопропил-8,11а-диметил-3,4,5,5а,6,7,7а,8,9,10,11,11а,11b,12,13,13а-гексадекагидро-2Н-спиро[1,3-диоксолан-2,1-[5b,13]этнофенантро[1,2-в]азепин]-8-ил)метанол 24. Выход 0.36 г (81%). R_f 0.57. Т. пл. 130-132°C. Найдено, %: C 76.14; H 10.51; N 3.51. $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 75.80; H 10.22; N 3.16. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (J , Гц): 0.48, 0.72, 0.73, 0.83, 0.94, 0.97, 0.98, 1.05, 1.11, 1.13, 1.17, 1.45, 1.53, 1.65, 1.66, 1.70, 1.75, 2.13, 2.22, 2.23, 2.38, 2.44, 2.46, 2.54, 3.10, 3.44, 3.58, 3.88, 3.90, 5.07. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.74, 18.37, 18.39, 20.17, 20.89, 25.82, 30.06, 33.34, 36.29, 36.33, 36.68, 36.86, 37.37, 38.28, 39.89, 41.72, 42.44, 48.92, 49.02, 52.78, 61.25, 64.94, 72.20, 110.18, 126.28, 148.87.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из актуальных направлений медицинской химии являются синтетические трансформации природных соединений, имеющих своей целью получение их биологически активных аналогов. Особый интерес вызывает получение аналогов природных метаболитов - дитерпеновых смоляных кислот, продуцируемых хвойными деревьями семейства *Pinaceae*. Наиболее доступной и перспективной среди них является левопимаровая кислота - основной компонент сосновой живицы. Данные о фармакологической активности производных левопимаровой кислоты, в основном, касаются соединений, полученных диеновым синтезом. Известно, что диеновые аддукты левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом и *n*-бензохиноном - малеопимаровая и хинопимаровая кислоты, а также их производные обладают низкой токсичностью, противовоспалительными, антимикробными, противовирусными и др. свойствами, являются перспективными противоязвенными средствами.

Оксимный фрагмент - фармакофорная группировка, и содержащие его соединения проявляют разнообразную биологическую активность. Например, оксимы фуранового и тиофенового рядов и их эфиры обладают сосудорасширяющим, антиспазматическим, седативным, антидепрессантным, транквилизирующим, антиконвульсантным, анальгетическим, противовоспалительным, цитотоксическим, противоопухолевым, противовирусным и бактерицидным эффектами. Такие производные рекомендованы также в качестве инсектицидов, фунгицидов, пестицидов, гербицидов, протозоацидов и регуляторов роста растений. Широкий спектр биологического действия обнаружен у оксимов пиридинового, индольного, изатинового, пиррольного и хинолинового рядов. Химические модификации дигидрохинопимаровой кислоты с введением оксиминных фрагментов в положение C(1) и C(4) кольца *E* молекулы привели к производному, обладающим широким спектром цитотоксической активности *in vitro*, а также противоопухолевой активности *in vivo* в отношении мышины трансплантированной карциномы молочной железы Ca755 и аденокарциномы толстой кишки AKATOL.

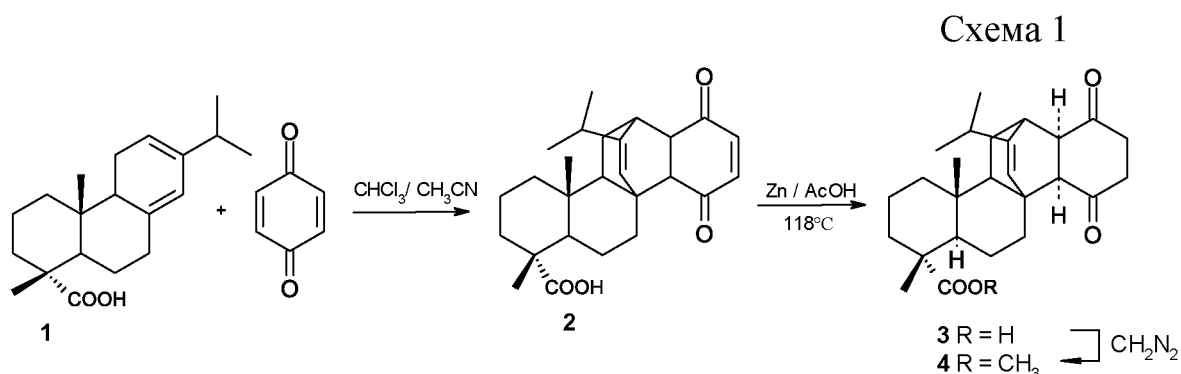
Кроме того, дальнейшие модификации оксимных производных приводят к ценным синтонам, представляющим интерес для самых разнообразных областей человеческой деятельности - от полупродуктов для фармацевтических препаратов до производства полиамидного волокна и др. Так, полученные на основе оксимов лактамы и их гидрированные производные (азепаны) широко

представлены в природе и обладают разнообразной биологической активностью - антидепрессантной, анальгетической, противовоспалительной, цитотоксической, противоопухолевой, противовирусной, бактерицидной и др.

В связи с этим, модификация функциональных групп дигидрохинопимаровой кислоты с введением в структуру дитерпеноида оксиминного фрагмента и разработка методов получения новых типов групп азотистых производных абиетановых дитерпеноидов на их основе является актуальной задачей.

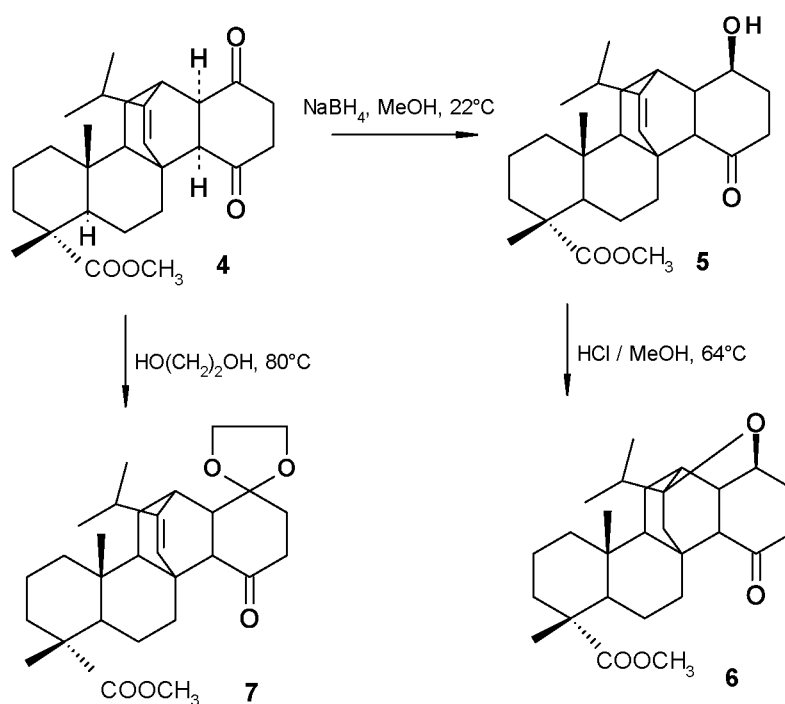
3.1. Синтез и разделение дитерпеновых оксимов

В качестве исходных соединений для получения дитерпеновых оксимов использовали доступные производные дигидрохинопимаровой кислоты (**3**) и ее метилового эфира (**4**), которые получали из диенового аддукта левопимаровой кислоты (**1**) (основного метаболита сосновой живицы *Pinus Silvestris*) и *n*-бензохинона – хинопимаровой кислоты (**2**), по известной в литературе методике [48] (схема 1):



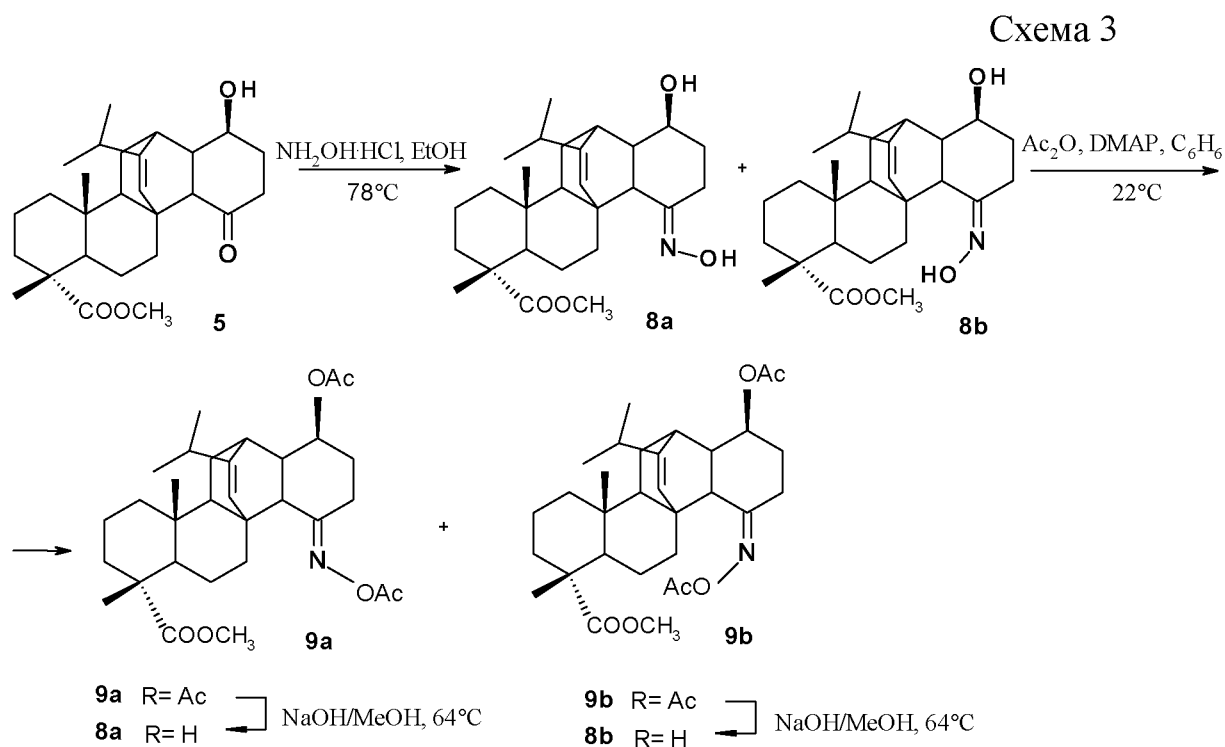
Восстановление метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты (**4**) боргидридом натрия в метаноле при комнатной температуре протекало только по одной карбонильной группе с образованием метилового эфира 1β-гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (**5**), полученного с выходом 52%. Метилвый эфир 1β-гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (**5**) при обработке HCl в метаноле дает простой эфир 1β,13-эпоксидигидрохинопимаровой кислоты (**6**), выход которого составил 96%. Взаимодействием метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты (**4**) с этиленгликолем в бензоле в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты синтезировано диоксолановое производное (**7**) с выходом 85% (схема 2):

Схема 2

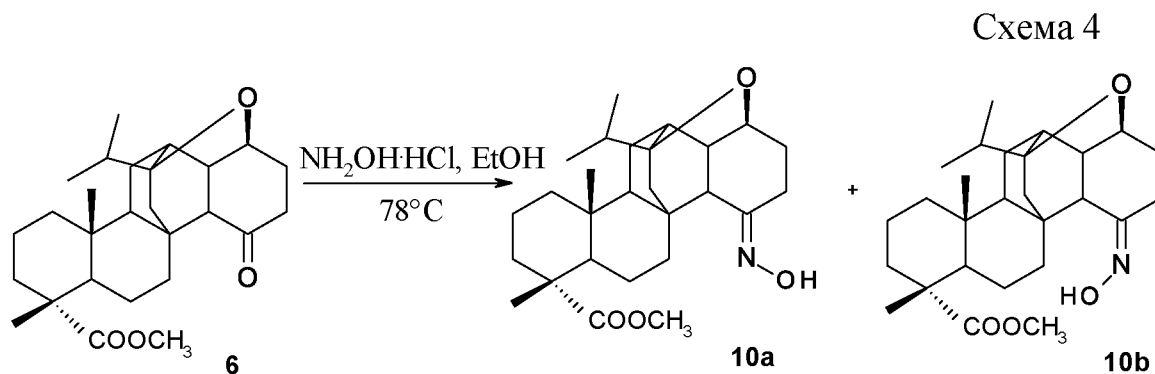


Далее, синтезированные производные метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты (**5-7**), содержащие одну свободную кето-группу в положении С4, вводили в реакцию с избытком солянокислого гидроксиламина при кипячении в этаноле. Во всех случаях в ходе реакции наблюдалось образование смеси *E/Z* изомеров оксимов (**8-11**) в соотношениях от 1:2 до 1:4. Соотношение изомерных оксимов устанавливали по интегральной интенсивности сигналов метоксильной группы и протона Н-1 в спектрах ЯМР ^1H .

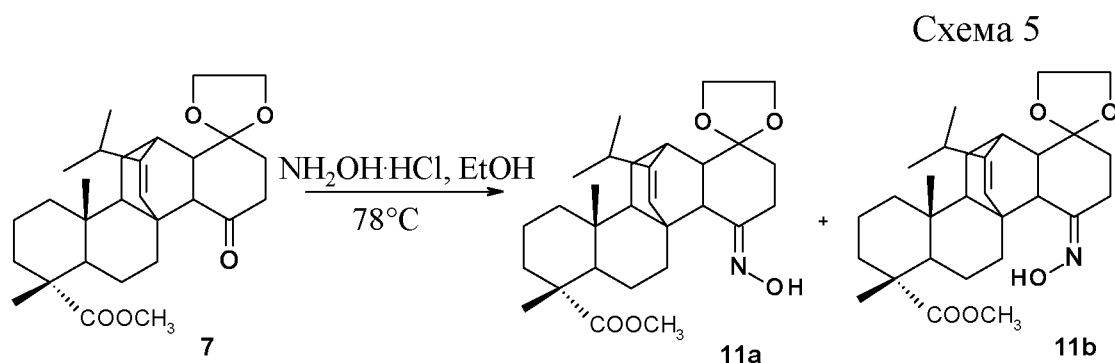
Так, реакция метилового эфира 1 β -гидрокси дигидрохинопимаровой кислоты (**5**) с гидрохлоридом гидроксиламина при кипячении в этаноле в течение 2 ч приводит к смеси кетоксимов (**8a**, **8b**) в соотношении 3:1 с общим выходом 75%. Разделение кетоксимов (**8a**, **8b**) проведено в виде ацетатов (**9a**, **9b**) полученных по реакции с уксусным ангидридом в бензоле в присутствии каталитического количества 4-диметиламинопиридина (DMAP). Индивидуальные (**Z-8a** и **E-8b**) кетоксимы получены после щелочного гидролиза их ацетатов (схема 3).



В аналогичных условиях, из метилового эфира 1β,13-эпоксидигидрохинопимаровой кислоты (**6**) осуществлен синтез кетоксимов (**10a**, **10b**) в соотношении 3:1 с общим выходом 93%. Индивидуальный *Z*-кетоксим (**10a**) получали кристаллизацией из метанола с выходом 47%. (схема 4).



Взаимодействием метилового эфира 1-диоксолано-дигидрохинопимаровой кислоты **7** с солянокислым гидроксиламином при кипячении в этаноле в течении 6 ч осуществлен синтез *Z/E* изомеров кетоксимов (**11a**, **11b**) в соотношении 4:1 с выходом 95%. Соединение (**11a**) с *Z*-конфигурацией выделили после кристаллизации из метанола с выходом 56% (схема 5).



Строение синтезированных соединений (**8-11**) подтверждается комплексом спектральных исследований, включая данные спектроскопии ЯМР и масс-спектров. Пики молекулярных ионов соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В ^1H ЯМР спектрах изомерных дитерпеновых оксимов (**8-11**) наблюдалось расщепление сигналов метоксильной группы и протона Н-1, из интегральной интенсивности которых определялось соотношение Z/E изомеров оксимов. Для спектров ^{13}C ЯМР смеси кетоксимов характерен удвоенный набор сигналов атомов С1, С1а, С2, С3, С4, С10, С11, С12, С13, С14 и С21 с различной интенсивностью, сигнал углеродного атома С4 наблюдается в области δ 159.1 м.д.- 161.3 м.д. В спектре ^1H ЯМР ацетата (**8a**) сигналы протонов, принадлежащие атомам углеродов $\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ и $\text{NO}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ -групп с химическими сдвигами δ 169.7 м.д. и δ 168.4 м.д., наблюдались в виде отчетливых синглетов при δ 1.98 м.д. и 2.02 м.д., углеродный атом $\text{C}=\text{N}$ связи проявился при δ 166.4 м.д.

3.2. Перегруппировка Бекмана дитерпеновых оксимов, синтез лактамов.

Оксимы и их производные широко используются в органическом синтезе для получения аминов, гидроксиламинов, нитрилов, амидов, кетонов, аминокетонов, разнообразных гетероциклических соединений, а также способны вступать в различные перегруппировки. Перегруппировка Бекмана – удобный способ превращения оксимов в соответствующие амиды (лактамы), которые используются в качестве полупродуктов для синтеза фармакологически активных азациклических соединений. Бекмановская изомеризация традиционно протекает под действием кислотных дегидратирующих агентов и сопровождается выделением теплоты. Различают два вида перегруппировки Бекмана: перегруппировку оксимов альдегидов или кетонов в амиды кислот (перегруппировка Бекмана 1-го рода) и

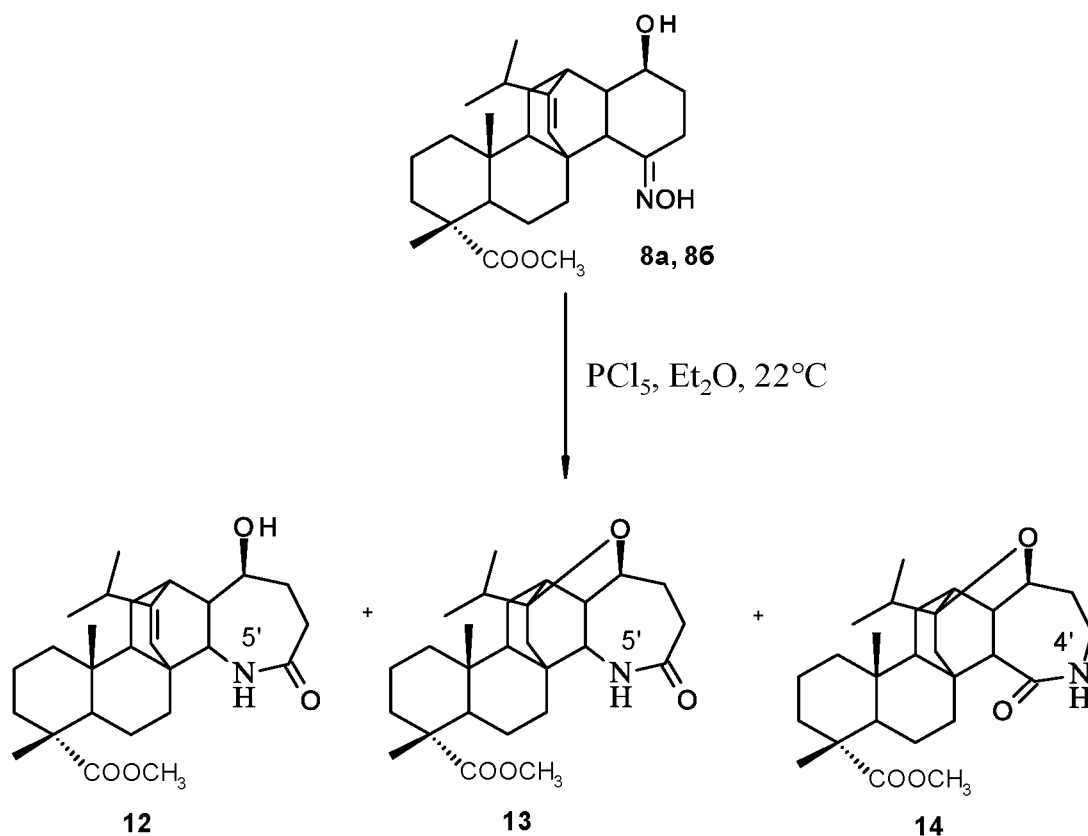
перегруппировку, сопровождающуюся разрывом связи C – C (перегруппировка Бекмана 2-го рода).

Попытки осуществить Бекмановскую перегруппировку второго рода оксимов (**8-11**) с использованием различных реагентов, таких как *p*-TsCl в пиридине [49], TFA/CH(OCH₃)₃ [50], TFA/DCC/DMSO [51] не оказались успешными. В результате реакций во всех случаях наблюдалось образование исключительно лактамных производных, что согласуется с литературными данными, для стероидных 3-кетоксимов [52]. В литературе так же имеются данные, что при работе с дегидроабиетиновой кислотой и использовании в качестве реагента трифторуксусной кислоты в качестве единственных продуктов наблюдается образование лактамов [53].

При проведении перегруппировки Бекмана 1 рода дитерпеновых оксимов под действием таких кислотных агентов, как хлористый тионил, *n*-толуолсульфокислота и *n*-толуолсульфохлорид наблюдалось образование побочных продуктов осмоления, а выходы целевых продуктов были незначительными. Количественные выходы продуктов с фрагментами 4'-капро- и 5'-капролактамов в цикле *E* (**12-18**) наблюдались при проведении реакции кетоксимов (**8-11**) с пентахлоридом фосфора в эфире.

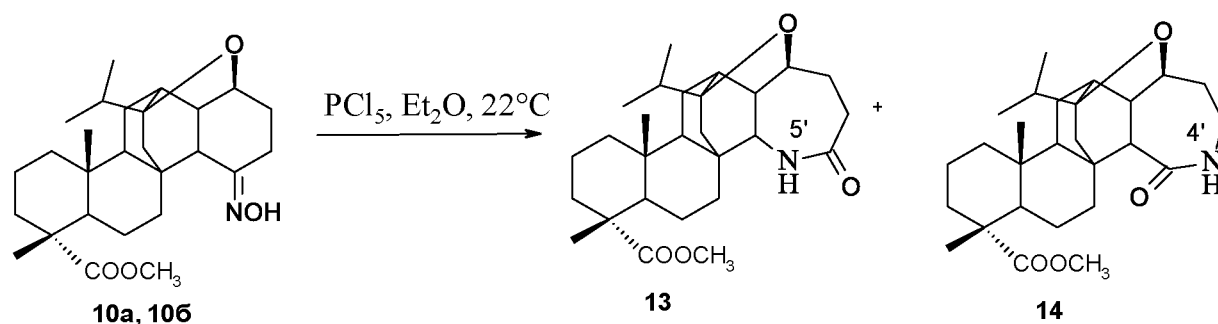
Так, перегруппировка Бекмана смеси *Z/E* изомеров кетоксимов метилового эфира 1β-гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (**8a**, **8b**) завершилась образованием трех продуктов (схема 6). Согласно данным спектров ЯМР, наряду с образованием фрагмента капролактама действие PCl₅ способствовало образованию эфирной связи C1-O-C13. Осадок, образующийся в ходе реакции, представлял собой 5'-капролактама (**12**). Из маточного раствора были выделены и разделены хроматографически 5'-капролактама (**13**) и 4'-капролактама (**14**) (выход 5% и 24%).

Схема 6



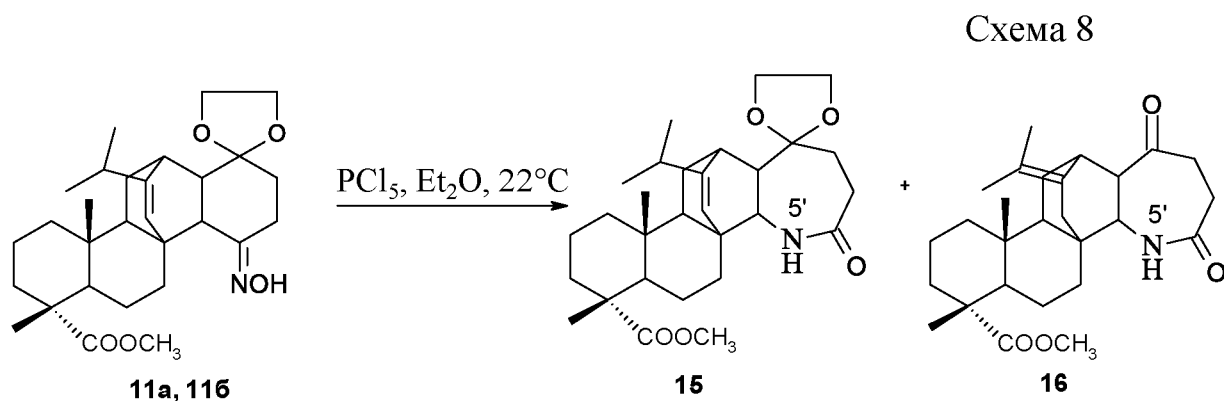
В случае перегруппировки смеси *Z/E* изомеров кетоксимов метилового эфира 1 β ,13-эпоксидигидрохинопимаровой кислоты (**10a, 10b**) получена смесь 4'- и 5'-капролактамов (**13, 14**) с общим выходом 95%, разделенных колоночной хроматографией (схема 7).

Схема 7



Перегруппировка Бекмана *Z*-кетоксима метилового эфира 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты (**11a, 11b**) в аналогичных условиях завершилась образованием двух продуктов. Наряду с ожидаемым 5'-капролактамом (**15**) (выход 62%) после хроматографирования маточного

раствора выделено производное (**16**) с выходом 27% (схема 8). Его образование можно объяснить 1,2-сигматропным гидридным сдвигом двойной связи C13(C14) в положение C13(C15) и снятием этиленкетальной защиты.



Строение синтезированных соединений (**12-16**) подтверждается комплексом спектральных исследований, включая данные спектроскопии ЯМР и масс-спектров. Пики молекулярных ионов соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В ^1H ЯМР спектре лактама (**12**) сигнал протона NH-группы проявляется при δ 7.66 м.д. в виде уширенного сигнала, сигнал протон OH-группы обнаруживается при δ 3.80 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C содержит сигналы углеродов C1, C4 в области δ 79.4 м.д. и δ 176.3 м.д. соответственно. В ^1H ЯМР спектрах 5'-капролактама (**13**) и 4'-капролактама (**14**) сигнал протон NH-группы в виде уширенных сигналов проявляется в области δ 6.10 и 6.69 м.д., сигнал протона H1 обнаруживается в области δ 3.85 и 4.10 м.д., соответственно. В ЯМР ^{13}C спектрах сигналы атомов C4 лактамов (**13, 14**) обнаруживались при δ 178.4 и 176.8 м.д. В ^1H ЯМР спектрах соединений (**15, 16**) сигнал протона H1 проявляется в виде уширенного сигнала при δ 4.10 и 4.00 м.д., а сигнал NH-группы - при δ 6.15 и 6.10 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома C4 имеет сдвиг δ 178.4 и 176.3 м.д. В ^1H ЯМР спектре 5'-капролактама (**15**) наблюдались характерные сигналы протона H4 при δ 174.5 и протона NH-группы в области δ 5.12 м.д. в виде дублета. В спектре ЯМР ^{13}C соединения (**16**) наблюдалось смещение двойной связи с δ 146.5 (C13), 123.2 (C14) в исходном кетоксиме (**11a**) до δ 127.0 (C14), 126.3 (C15) м.д., сигнал атома C4 наблюдался при δ 178.1 м.д.

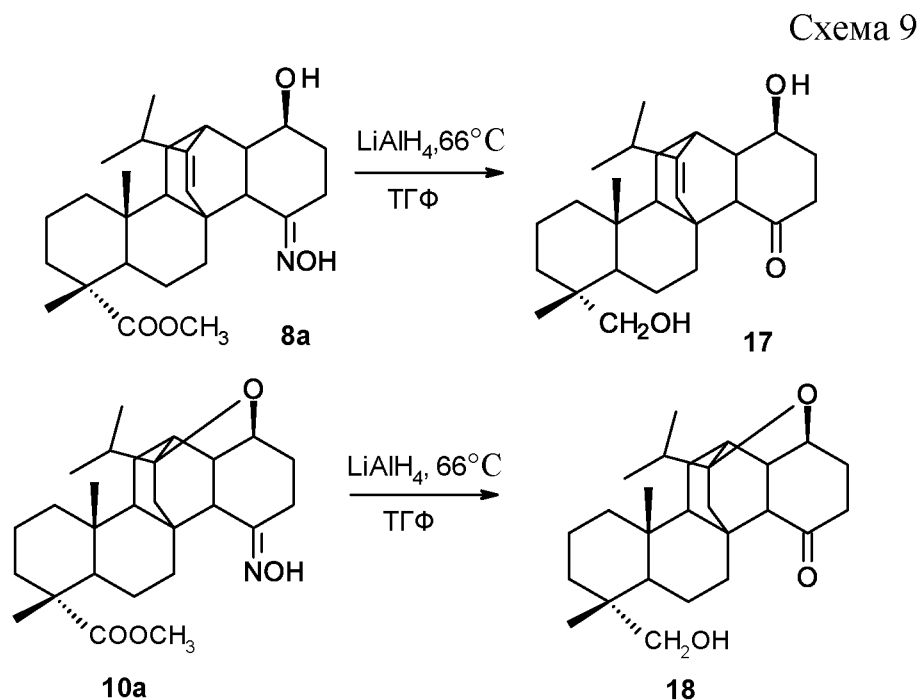
Таким образом, в результате Бекмановской перегруппировки смеси *E/Z*-изомеров кетоксимов дигидрохинопимаровой кислоты под действием PCl_5 в эфире образуются 4'- и 5'-капролактамы, охарактеризованные в

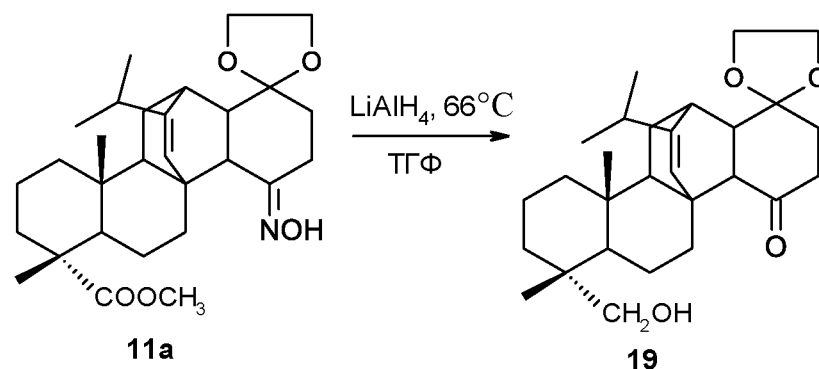
индивидуальном виде. Бекмановская перегруппировка метилового эфира 4(*Z*)-кетоксима 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты приводила к смеси двух 5'-капролактамов с положениями двойной связи C13(C14) и C13(C15).

3.3. Восстановление дитерпеновых оксимов, синтез аминов.

В зависимости от природы реагента, восстановление оксимов приводит к аминам, гидросиламинам или спиртам. В качестве восстановителей, как правило, используют комплексные гидриды металлов. Ключевой стадией в данной реакции является перенос гидрид-иона или электрона на разрыхляющую орбиталь связи C=N с образованием N-аниона или анион-радикала.

Первоначально, для восстановления дитерпеновых оксимов в качестве восстановителя нами был использован алюмогидрид лития. Однако, при проведении реакции кетоксимов (**8a**, **10a**, **11a**) в ТГФ в присутствии алюмогидрида лития при комнатной температуре или при кипячении мы наблюдали дезоксимирование оксимной функции и восстановление метоксикарбонильной группы до вторичной спиртовой с образованием гидроксиметиленовых производных (**17-19**) (схема 9).

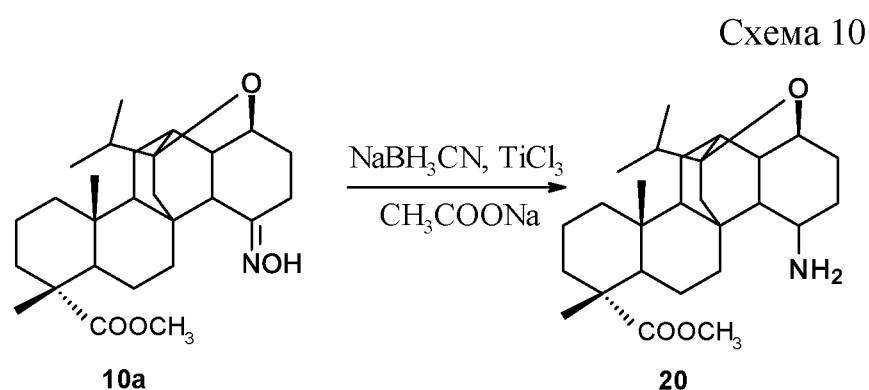




Исчерпывающее восстановление метоксикарбонильной группы в соединениях (**17-19**) подтверждалось появлением сигналов атомов углеродов C-20 в области δ 65.3-65.8 м.д. в спектрах ЯМР ^{13}C , которые в спектре ^1H - ^{13}C HSQC коррелируют с дублетными сигналами протонов H-20 в области δ 3.08-3.15 и δ 3.42-3.46 м.д., соответственно.

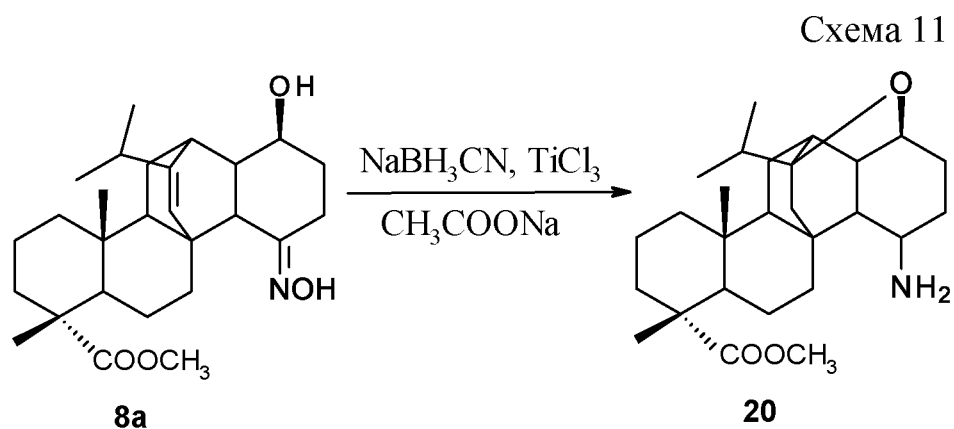
Из литературы известно, что в качестве восстанавливающего агента часто используют цианоборгидрид натрия. Для гладкого получения дитерпеновых аминов из оксимов (**8a**, **10a**, **11a**) в нашем случае оказалась эффективной система $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{TiCl}_3$.

Так, восстановление оксима метилового эфира 1 β ,13-эпосидигидрохинопимаровой кислоты (**10a**) проводили в метаноле используя систему $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{TiCl}_3$ в присутствии CH_3COONa в течение 4 ч. В результате реакции был получен амин (**20**) с выходом 59% после очистки методом колоночной хроматографии (схема 10).

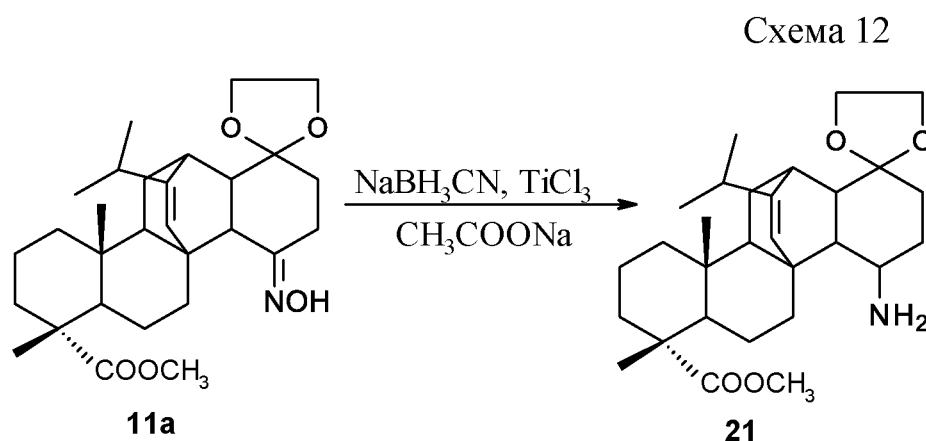


Восстановление оксима метилового эфира 1 β -гидроксицитродигидрохинопимаровой кислоты (**8a**) в аналогичных условиях также приводило к амину (**20**), образуемому при восстановлении оксима метилового эфира 1 β ,13-эпосидигидрохинопимаровой кислоты, что, по

видимому, связано с действием раствора хлорида титана в соляной кислоте, которая способствует образованию эфирной связи C1-O-C13 (схема 11).



Восстановление оксима диоксоланового производного метил дигидрохинопимарата (**11a**) в этих же условиях протекало с образованием амина (**21**) с выходом 61% (схема 12).



В спектрах ЯМР ^{13}C синтезированных аминов (**20,21**) отсутствуют характерные сигналы оксимной группы, наблюдаемые в спектрах исходных оксимов (**8a, 10a, 11a**) в области δ 159.1-161.3 м.д. Кроме того, на присутствие аминогруппы при атоме углерода C4 в соединениях (**20,21**) указывает смещение сигнала этого атома в слабое поле в спектре ЯМР ^{13}C (δ 49.0 – 52.3 м.д.).

Таким образом, для гладкого восстановления дитерпеновых оксимов до аминов является эффективной система $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{TiCl}_3$.

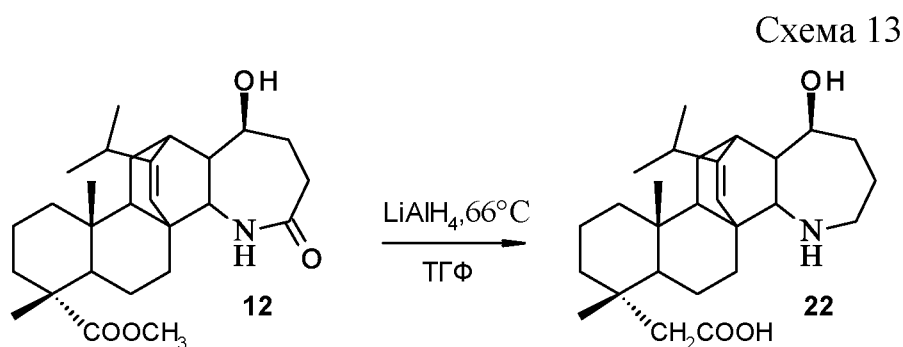
3.4. Восстановление дитерпеновых лактамов, синтез семичленных циклических аминов.

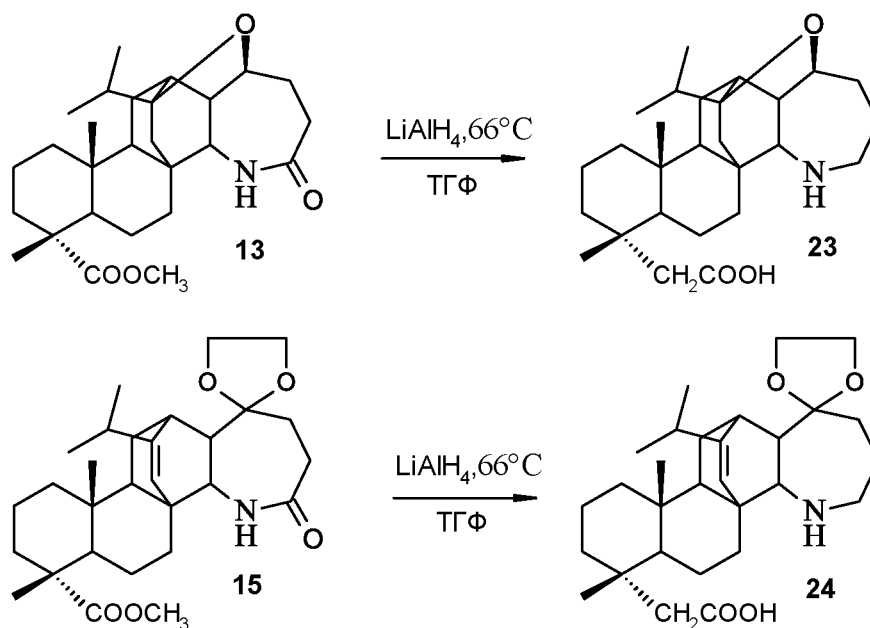
Семичленные гетероциклы нашли широкое применение в медицинской химии в связи с разнообразной биологической активностью, присущей данному классу соединений. Методы синтеза этих гетероциклов разнообразны и зависят от: 1) количества и типа гетероатома, который включен в кольцо, 2) групп, связанных с кольцом, 3) степени ненасыщенности семичленного кольца, и 4) в случае нескольких гетероатомсодержащих колец, их взаимосвязи по отношению друг к другу (1,2-, 1,3- или 1,4-замещение).

Перегруппировка Бекмана является удобной стратегией синтеза разнообразных азотсодержащих семичленных гетероциклов - азепанонов или азепинонов и, благодаря восстановлению получаемых лактамов, соответствующих азепанов или азепинов. Среди азепанов, применяемых в медицинской практике, известны такие активные биомолекулы, как, клавеуксусная кислота, имипрамин и баланол, обладающими анальгезирующими и психотропными свойствами. Из литературы также известно, что замена нативного карбоциклического цикла А на азепановый в структуре тритерпеноидов приводит к появлению высокой противоопухолевой, противотуберкулезной и антидиабетической активности.

В связи с интересными биологическими свойствами азепаносодержащих гетероциклов, нами синтезированы дитерпеновые гетероциклические производные, содержащие азепановый фрагмент.

В качестве исходных соединений для получения азепаносодержащих дитерпеноидов использовали дитерпеновые лактамы (**12**, **13**, **15**), полученные в результате перегруппировки Бекмана соответствующих оксимов (**8a**, **10a**, **11a**). Восстановление кето-функции проводили алюмогидридом лития при кипячении в безводном ТГФ в течение 3 ч (схема 13).





В результате реакции с выходами 73-81% после очистки методом колоночной хроматографии осуществлен синтез семичленных циклических аминов (**22-24**). В ходе реакции наблюдалось также восстановление метоксикарбонильной группы при атоме C20 кольца А дитерпеновой молекулы до карбоксиметиленовой.

В ^1H ЯМР спектрах аминов (**22-24**) сигнал протона NH-группы смещается в область δ 1.70-2.99 м.д. и проявляется в виде уширенного сигнала, восстановление метоксикарбонильной группы подтверждается сигналами протонов метиленовой группы при δ 3.42-3.43 м.д. и δ 3.08-3.11 м.д. в виде дублетов, а также сигналами протонов OH-группы, которые обнаруживаются в виде уширенного сигнала в области δ 1.65-2.99 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений (**22-24**) отсутствуют характерные сигналы кето-групп лактамного цикла и появляются дополнительные сигналы CH_2 групп в области δ 42.82-49.02 м.д.

Таким образом, в результате восстановления кето-функции дитерпеновых лактамов алюмогидридом лития в безводном ТГФ осуществлен синтез дитерпеновых циклических аминов.

ВЫВОДЫ

1. Действием гидрохлорида гидроксиламина в спиртовом растворе на оксопроизводные метилового эфира дигидрохинопимаровой кислоты получены соответствующие оксимы и предложен эффективный способ разделения их изомеров.
2. Исследована перегруппировка Бекмана дитерпеновых оксимов под действием различных кислотных дегидратирующих агентов. Показано, что для дитерпеновых оксимов характерна перегруппировка кольца E с образованием исключительно лактамных производных, количественные выходы продуктов наблюдаются при проведении реакции оксимов с пентахлоридом фосфора в эфире.
3. Найдены условия селективного восстановления дитерпеновых оксимов до соответствующих аминопроизводных. Установлено, что эффективным восстановителем оксимной группы является система $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{TiCl}_3$.
4. Осуществлен синтез семичленных циклических аминов восстановлением дитерпеновых лактамов алюмогидридом лития в ТГФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Zhang, P. Zhao, L. Hao, Y. Xu, Amine-modified SBA-15 (P): a promising adsorbent for CO₂ capture // *J. CO₂ Utilization*. – 2018. - №24.- P. 22-33.
2. T.A. Reekie, M.E. Kavanagh, M. Longworth, M. Kassiou, Synthesis of biologically active seven membered ring heterocycles // *Synthesis*. – 2013. – № 45. – P.3211–3227.
3. K.B. Timothy, M.W.H. Sidney, S. Richmond, Direct access to functionalized azepanes by cross-coupling with α -halo eneforamides // *Org. Lett.*, – 2014. – № 16. – P. 916 – 919.
4. B. Luo, F. Marcelo, J. Desire, Y. Zhang, M. Sollogoub, A. Kato, I. Adachi, F.J. Canada, J. Jimenez-Barbero, Y. Bleriot, Synthesis, conformational analysis and evaluation as glycosidase inhibitors of two ether-bridged iminosugars, // *J. Carbohydr. Chem.*, – 2011. – №. 30. – P. 641 – 654.
5. R.D. Taylor, M. MacCoss, A.D. Lawson, Rings in drugs, // *J. Med. Chem.*, – 2014. – №57. – P. 5845 – 5859.
6. T. Matsumoto, H. Nagamiya, H. Maezaki, T. Kusumoto, K. Yoshikawa, H. Furukawa, I. Kamo, Condensed pyridine derivative and use thereof // *PCT Int. Pat. (2009)*. WO 2009063992 A1 20090522.
7. E. Cini, G. Bifulco, G. Menchi, M. Rodriguez, M. Taddei, Synthesis of enantiopure 7-substituted azepane-2-carboxylic acids as templates for conformationally constrained peptidomimetics, // *Eur. J. Org. Chem.*, – 2012. – № 11. P. – 2133 – 2141.
8. L.A. Torre, B. Trabert, C.E. DeSantis, K.D. Miller, G. Samimi, C.D. Runowicz, R.L. Siegel, Ovarian Cancer Statistics, a cancer journal for clinicians, CA, 2018, <https://doi.org/10.3322/caac.21456>, – 2018. – P. 284 – 296.
9. G. Lelais, R. Epple, T.H. Marsilje, Y.O. Long, M. McNeill, B. Chen, M. Di-Donato, Discovery of (R,E)-N-(7-chloro-1-(1-[4-(dimethylamino)but-2-enoyl]azepan-3-yl)-1H-benzo[d]imidazole-2-yl)-2-methylisonicotinamide (EGF816), a novel, potent, and WT sparing covalent inhibitor of oncogenic (L858R, ex19del) and resistant (T790M) EGFR mutants for the treatment of EGFR mutant non-small-cell lung cancers, // *J. Med. Chem.*, – 2016. – № 59. – P. 6671 –6689.
10. A. Belal, Design, synthesis and anticancer activity evaluation of some novel pyrrolo[1, 2-a] azepine derivatives, // *Arch. Pharm.*, – 2014. – № 347. – P. 515 –522.
11. D. Kovala-Demertzi, A. Papageorgiou, L. Papathanasis, A. Alexandratos, P. Dalezis, J.R. Miller, M.A. Demertzis, In vitro and in vivo antitumor activity of platinum (II) complexes with thiosemicarbazones derived from 2-formyl and 2-acetyl pyridine and containing ring incorporated at N-(4)-position: synthesis, spectroscopic study and

- crystal structure of platinum(II) complexes with thiosemicarbazones, potential anticancer agents, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2009. – № 44. – P. 1296 – 1302.
12. S. Jangir, V. Bala, N. Lal, L. Kumar, A. Sarswat, A. Kumar, Hamidullah, K.S. Saini, V. Sharma, V. Verma, J.P. Maikhuri, R. Konwar, G. Gupta, V.L. Sharma, Novel alkylphospholipid-DTC hybrids as promising agents against endocrine related cancers acting via modulation of Akt-pathway, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2014. – № 85. – P. 638 – 647.
 13. X. He, X. Li, J. Liang, C. Cao, S. Li, T. Zhang, F. Meng, Design, synthesis and anticancer activities evaluation of novel 5H-dibenzo[b,e]azepine-6,11-dione derivatives containing 1,3,4-oxadiazole units, // *Bioorg. Med. Chem. Lett*, – 2018. – № 28. – P. 847 – 852.
 14. X. Pan, L. Tao, M. Ji, X. Chen, Z. Liu, Synthesis and cytotoxicity of novel imidazo[4,5-d]azepine compounds derived from marine natural product ceratamine A, // *Bioorg. Med. Chem. Lett*, – 2018. – № 28. – P. 866 – 868.
 15. X. Gu, Y. Jiang, Y. Qu, J. Chen, D. Feng, C. Li, X. Yin, Synthesis and biological evaluation of bifendate derivatives bearing 6,7-dihydro-dibenzo[c,e]azepine scaffold as potential P-glycoprotein and tumor metastasis inhibitors, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2018. – № 145. – P. 379 – 388.
 16. X. Gu, Z. Ren, X. Tang, H. Peng, Q. Zhao, Y. Lai, S. Peng, Y. Zhang, Synthesis and biological evaluation of novel bifendate derivatives bearing 6,7-dihydro dibenzo[c,e]azepine scaffold as potent P-glycoprotein inhibitors, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2012. – № 51. – P. 137 – 144.
 17. World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2015, twentieth ed., WHO Press, France, 2015.
 18. V. Dartois, The path of anti-tuberculosis drugs: from blood to lesions to mycobacterial cells, // *Nat. Rev. Microbiol.*, – 2014. – № 12. – P. 159 – 167.
 19. T. Yang, W. Moreira, S.A. Nyantakyi, H. Chen, D.B. Aziz, M.L. Go, T. Dick, Amphiphilic indole derivatives as antimycobacterial agents: structureactivity relationships and membrane targeting properties, // *J. Med. Chem.*, – 2017. – № 60. – P. 2745 – 2763.
 20. N.I. Medvedeva, O.B. Kazakova, T.V. Lopatina, I.E. Smirnova, G.V. Giniyatullina, I.P. Baikov, V.E. Katae, Synthesis and antimycobacterial activity of triterpenic A-ring azepanes, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2018. – № 143. – P. 464 – 472.
 21. K. Lv, Z. Tao, Q. Liu, L. Yang, B. Wang, S. Wu, A. Wang, M. Huang, M. Liu, Y. Lu, Design, synthesis and antitubercular evaluation of benzothiazinones containing a piperidine moiety, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2018. – № 151. – P. 1 – 8.

22. P. Martin, C. Adelina, K. Martin, G. Maelenn, K. Maria, // *World Alzheimer € Report.* – 2016. – № 1. – P. 1– 140.
23. J.D. Scott, S.W. Li, A.P.J. Brunskill, et al., Discovery of the 3-imino-1,2,4-thiadiazinane 1,1-dioxide derivative verubecestat (mk-8931)-ab-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease, // *J. Med. Chem.*, – 2016. – № 59. – P. 10435 – 10450.
24. D. Łazewska, J. Jonczyk, M. Bajda, N. Szałaj, A. Więckowska, D. Panek, C. Moore, K. Kuder, B. Malawska, K. Kiec-Kononowicz, Cholinesterase inhibitory activity of chlorophenoxy derivatives-histamine H3 receptor ligands, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, – 2016. – № 26. – P. 4140 – 4145.
25. Q. Xie, H. Wang, Z. Xia, M. Liu, W. Zhang, X. Wang, W. Fu, Y. Tang, W. Sheng, W. Li, W. Zhou, X. Zhu, Z. Qiu, H. Chen, Bis-(-)-nor-meptazinols as novel nanomolar cholinesterase inhibitors with high inhibitory potency on amyloid-b-aggregation, // *J. Med. Chem.*, – 2008. – № 51. – P. 2027 – 2036.
26. M.F. Chellat, L. Raguz, R. Riedl, Targeting antibiotic resistance, // *Angew. Chem.Int. Ed.*, – 2016. – № 55. – P. 6600 – 6626.
27. R. Cannalire, D. Machado, T. Felicetti, S.S. Costa, S. Massari, G. Manfroni, G.-F. Zha et al. / *European Journal of Medicinal M.L. Barreca, O. Tabarrini, I. Couto, M. Viveiros, S. Sabatini, V. Cecchetti, Natural isoflavone biochanin A as a template for the design of new and potent 3-phenylquinolone efflux inhibitors against Mycobacterium avium*, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2017. – № 140. – P. 321–330.
28. S.K. Maddilia, R. Chowrasiab, V.K. Kannekantia, H. Gandhama, 1,3-Di-nbutylimidazolium tribromide [BBim]Br₃: an efficient recyclable catalyst mediated synthesis of N-substituted azepines and their biological evaluation-interaction study with human serum albumin, // *J. Photochem. Photobiol., A*, – 2018. – № 178. – 101-107.
29. E. Rajanarendar, M. Nagi Reddy, S. Rama Krishna, K. Govardhan Reddy, Y.N. Reddy, M.V. Rajam, Design, synthesis, in vitro antimicrobial and anticancer activity of novel methylenebis-isoxazolo[4,5-b]azepines derivatives, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2012. – № 50. – P. 344 – 349.
30. E. Tiligada, K. Kyriakidis, P.L. Chazot, M.B. Passani, Histamine pharmacology and new CNS drug targets, // *CNS Neurosci. Ther.*, – 2011. – № 17. – P. 620 – 628.
31. D. Łazewska, M. Kaleta, J.S. Schwed, T. Karczet, S. Mogilski, G. Latacz, A. Olejarz, A. Siwek, M. Kubacka, A. Lubelska, E. Honkisz, J. Handzlik, B. Filipek, H. Stark, K. Kiec-Kononowicz, Biphenyloxy-alkyl-piperidine and azepane derivatives as histamine H3 receptor ligands, // *Bioorg. Med. Chem.*, – 2017. – № 25 – P. 5341-5354.

32. A.T. Carmona, S. Carrion-Jimenez, V. Pingitore, E. Moreno-Clavijo, I. Robina, A.J. Moreno-Vargas, Harnessing pyrrolidine iminosugars into dimeric structures for the rapid discovery of divalent glycosidase inhibitors, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2018. – № 151. – P. 765 – 776.
33. C. Tavani, L. Bianchi, A. De Palma, G.I. Passeri, G. Punzi, C.L. Pierri, A. Lovece, M.M. Cavalluzzi, C. Franchini, G. Lentini, G. Petrillo, Nitro-substituted tetrahydroindolizines and homologs: design, kinetics, and mechanism of aglucosidase inhibition, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, – 2017. – № 27. – P. 3980 – 3986.
34. H. Taghzouti, S. Goumain, D. Harakat, C. Portella, J.B. Behr, R. Plantier-Royon, Synthesis of 2-carboxymethyl polyhydroxyazepanes and their evaluation as glycosidase inhibitors, // *Bioorg. Chem.*, – 2015. – № 58. – P. 11 – 17.
35. T.L. Shih, M.T. Liang, K.D. Wu, C.H. Lin, Synthesis of polyhydroxy 7- and Nalkyl-azepanes as potent glycosidase inhibitors, // *Carbohydr. Res.* – 2011. – № 346. – P. 183 – 190.
36. A. Drabczynska, O. Yuzlenko, M. Kose, M. Paskaleva, A.C. Schiedel, € J.K. Wojciechowska, K.K. Kononowicz, J. Handzlik, T. Karcz, K. Kuder, C.E. Müller, K.K. Kononowicz, Synthesis and biological activity of tricyclic cycloalkylimidazo-, pyrimido- and diazepinopurinediones, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2011. – № 46. – P. 3590 – 3607.
37. E.V. Buravlev, O.G. Shevchenko, A.A. Anisimov, K.Y. Suponitsky, Novel mannich bases of a- and g-mangostins: synthesis and evaluation of antioxidant and membrane-protective activity, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2018. – № 152. – P. 10 – 20.
38. V. Aware, N. Gaikwad, S. Chavan, S. Manohar, J. Bose, S. Khanna, C.B. Rao, N. Dixit, K.S. Singh, A. Damre, R. Sharma, S. Patil, Cyclopentyl-pyrimidine based analogues as novel and potent IGF-1R inhibitor, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2015. – № 92. – P. 246 – 256.
39. Z. Liu, X. Yue, Z. Song, X. Peng, J. Guo, Y. Ji, Z. Cheng, J. Ding, J. Ai, M. Geng, A. Zhang, Design, synthesis and pharmacological evaluation of 2-(thiazol-2- amino)-4-arylamino-pyrimidines as potent anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2014. – № 86. – P. 438 – 448.
40. H. Kikuchi, S. Horoiwa, R. Kasahara, N. Hariguchi, M. Matsumoto, Y. Oshima, Synthesis of febrifugine derivatives and development of an effective and safe tetrahydroquinazoline-type antimalarial, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2014. – № 76. – P. 10 – 19.
41. A.K. Mohammad, Q. Luisa, W. Hua, H.C. Soo, G.K. Aleksey, B.S. Richard, Development and characterization of 3-(benzylsulfonamido) benzamides as potent and selective SIRT2 inhibitors, // *Eur. J. Med. Chem.*, – 2014. – № 76. – P. 414 – 426.

42. G. Lelais, R. Epple, I.T.H. Marsilje, P.Y. Michellys, M.H. Mcneill, Y. Long, W. Lu, B. Chen, B. Bursulaya, S. Jiang, Preparation of Fused Imidazole Compounds and Compositions for Modulating EGFR Activity, WO2013184757 A1.
43. S.V. Andurkar, M.S.J. Reniguntala, A. Gulati, J. DeRuiter, Synthesis and antinociceptive properties of N-phenyl-N-(1-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)azepane-4-yl)propionamide in the mouse tail-flick and hot-plate tests, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, – 2014. – № 24. – P. 644 – 648.
44. A. Alker, A. Binggeli, A.D. Christ, L. Green, H.P. Maerki, R.E. Martin, P. Mohr, Piperidinyl-nicotinamides as potent and selective somatostatin receptor subtype 5 antagonists, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, – 2010. – № 20. – P. 4521 – 4525.
45. S.F. Neelamkavil, C.D. Boyle, S. Chackalamannil, W.J. Greenlee, L. Zhang, G. Terracina, The discovery of azepane sulfonamides as potent 11b-HSD1 inhibitors, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, – 2009. – № 19. – P. 4563 – 4565.
46. Z. Wang, C. Fraley, A.R. Mezo, Discovery and structure-activity relationships of small molecules that block the human immunoglobulin G-human neonatal Fc receptor (hIgG-hFcRn) protein-protein interaction, // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, – 2013. – № 23. – P. 1253 – 1256.
47. J.R. Harrison, S. Brand, V. Smith, D.A. Robinson, et al., A molecular hybridization approach for the design of potent, highly selective, and brainpenetrant N-myristoyltransferase inhibitors, // *J. Med. Chem.*, – 2018. – № 61. – P. 8374 – 8389.
48. Herz W, Blackstone RC, Nair MG Resin acids. XI. Configuration and Transformations of the Levopimaric Acid-p-Benzoquinone Adduct. // *J. Org. Chem.*, – 1967. – № 32. – P. 2992 – 2998.
49. Mammato D.C., Eadon G.A. Concerning the mechanism of the characteristic ring D fragmentation of steroids. Mechanism of the characteristic ring D fragmentation of steroids // *J. Org. Chem.*, – 1975. – № 40. – P. 1784 – 1792.
50. Wang C., Jian X., Shi J., Lu J., Hu Y. Hu H. Optimization of the Abnormal Beckmann Rearrangement: Application to Steroid 17-Oximes. // *J. Org. Chem.*, – 2003. – № 68. – № 11. – P. 4579 – 4581.
51. Kuhl A., Karrels H., Kreiser W. New Synthesis of 18-Norestradiol. // *Helv. Chim. Acta.* – 1999. – № 82. – P. 30 – 34.
52. Толстикова Г.А., Алибаева Х.А., Горяев М. И. XVII Синтез А-аза-производных глицеретовой кислоты. // *ЖОрХ.* – 1969. – № 5. – P. 1625 – 1630.
53. Tashima T., Toriumi Y., Mochizuki Y., Nonomura T., Nagaoka S., Furukawa K., Tsuru H., Adachi-Akahane S., Ohwada T. Design, synthesis, and BK channel-opening activity of hexahydrodibenzazepinone derivatives. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – № 14. – P. 8014 – 8031.