

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения  
Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

На правах рукописи



**Блохин Михаил Евгеньевич**

**Синтез терпеновых производных фенилпропановых кислот в качестве потенциальных  
агентов терапии метаболического синдрома**

1.4.3. Органическая химия (химические науки)

1.4.16. Медицинская химия (химические науки)

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
Доктор химических наук,  
Лузина Ольга Анатольевна

Новосибирск, 2025

## Оглавление

Список используемых сокращений .....	3
Введение.....	5
1. Обзор литературы .....	13
1.1. Метаболический синдром .....	13
1.2. Препараты на рынке терапии метаболического синдрома.....	15
1.3. PPAR – рецепторы, активируемых пероксисомными пролифераторами .....	16
1.3.1. PPAR $\alpha$ .....	19
1.3.2. PPAR $\beta/\delta$ .....	22
1.3.3. PPAR $\gamma$ .....	24
1.3.4. Двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$ .....	29
1.3.5. Другие синтетические лиганды агонистов PPAR $\alpha/\gamma$ .....	44
1.4. Выводы.....	50
2. Обсуждение результатов .....	52
2.1. Разработка подходов к синтезу целевых соединений.....	52
2.1.1. Первая методика синтеза ключевого фрагмента A+(B+C+D) .....	52
2.1.2. Вторая методика синтеза по схеме A+(B+(C+D)).....	55
2.1.3. Методика синтеза потенциальных агонистов PPAR по типу (A+B)+(C+D) .....	56
2.2. Варьирование терпенового фрагмента.....	57
2.2.1. Синтез амидов тритерпеновых кислот .....	57
2.2.2. Синтез производных дитерпеновых кислот .....	64
2.2.3. Синтез монотерпеновых производных .....	72
2.3. Модификация линкера, связывающего переменную и фармакофорный фрагменты.....	76
2.3.1. Модификация длины аминокислотного линкера .....	76
2.3.2. Синтез простых эфиров монотерпеновых спиртов.....	82
2.3.3. Синтез простых эфиров монотерпеноидов с триазольным линкером .....	86
3. Экспериментальная часть.....	93
Выводы.....	156
Список литературы .....	157

## Список используемых сокращений

ДГБК – дигидробетулоновая кислота

ДИАД – диизопропилазодикарбоксилат

ДИПЭА – диизопропилэтиламин

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформаид

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ДЭАД – диэтилазодикарбоксилат

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИПК – изопимаровая кислота

МС – метаболический синдром

ОГТТ – общий глюкозотолерантный тест

ОХ – общий холестерин

СД-2 – сахарный диабет 2-го типа

ТГ – триглицериды

ТГФ – тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

Вос<sub>2</sub>О – ди-*трет*-бутилдикарбонат

СВr<sub>4</sub> – тетрабромметан

СDCl<sub>3</sub> – дейтерохлороформ

С57В1/6Ау – линия генно-модифицированных мышей с предрасположенным ожирением и сахарным диабетом 2 типа

ЕС<sub>50</sub> – полумаксимальная эффективная концентрация

GLUT2 и 4 – белки-переносчики глюкозы

НВТУ – гексафторфосфат бензотриазол тетраметил мочевины

$K_2CO_3$  – карбонат калия

$KOH$  – гидроксид калия

$LiAlH_4$  – алюмогидрид лития

$LiOH$  – гидроксид лития

$MeOH$  – метанол

$NaBH(OAc)_3$  – триацетоксиборгидрид натрия

$NEt_3$  – триэтиламин

$NaHCO_3$  – гидрокарбонат натрия

$POCl_3$  – оксихлорид фосфора

PPAR- $\alpha, \gamma$  – Рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором

$PPh_3$  – трифенилфосфин

## **Введение**

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования.**

Метаболический синдром (МС) – это совокупность отклонений, таких как ожирение, гипертония, повышенный уровень глюкозы и холестерина в крови, которые в значительной степени повышают риск развития сердечно-сосудистых патологий, сахарного диабета 2-го типа (СД-2) и ряда других заболеваний. МС можно назвать «эпидемией», поскольку количество больных данного типа стремительно и неконтролируемо растет.

Основой лечения пациентов с МС является достижение и удержание нормального веса. Нормализация веса и здоровый образ жизни значительно снижают риск развития тяжелых осложнений МС. На данный момент для терапии МС существует несколько групп препаратов, отличающихся по механизмам действия и свойствам: гипогликемические препараты, гиполипидемические и препараты, которые объединяют обе эти активности. Однако на сегодняшний день, среди них нет ни одного, которое не имело бы значительных побочных эффектов и подходило большинству пациентов.

Так, наиболее применяемым в данный момент гипогликемическим препаратом является метформин, относящийся к группе средств, влияющих на инсулинорезистентность. Однако частое возникновение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) существенно ограничивает его применение. Средства, увеличивающие секрецию инсулина, часто приводят к гипогликемии и набору веса, а для производных сульфонилмочевины также характерно быстрое развитие резистентности. Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках, часто вызывают возникновение инфекций и гиповолемии, а блокаторы всасывания глюкозы в кишечнике обладают низкой эффективностью и приводят к нарушениям со стороны ЖКТ. Применение инсулинов требует постоянного контроля уровня глюкозы крови и быстро приводит к росту массы тела.

Наиболее применяемой группой гиполипидемических агентов для снижения уровня липидов в крови являются статины (аторвастатин, розувастатин), они ингибируют ГМГ-КоА-редуктазу, снижая синтез холестерина. Однако их применение повышает риск развития миопатии и повышение сахара в крови. Также популярными препаратами являются секвестранты желчных кислот (колестирамин) – они связывают желчные кислоты, выводя их, однако длительное применение вызывает запоры, вздутие, нарушение всасывания жирорастворимых витаминов. Применение ингибиторов PCSK9 (алирокумаб) приводит к увеличению захвата липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) печенью, однако

препараты данного класса обладают высокой стоимостью и повышенной аллергенностью. Никотиновая кислота – снижает ЛПНП и триглицериды, повышает липопротеины высокой плотности (ЛПВП), но вызывает приливы, гепатотоксичность, гипергликемия. Ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб) проявляют умеренную эффективность, а их применение может вызывать головные боли и диарею.

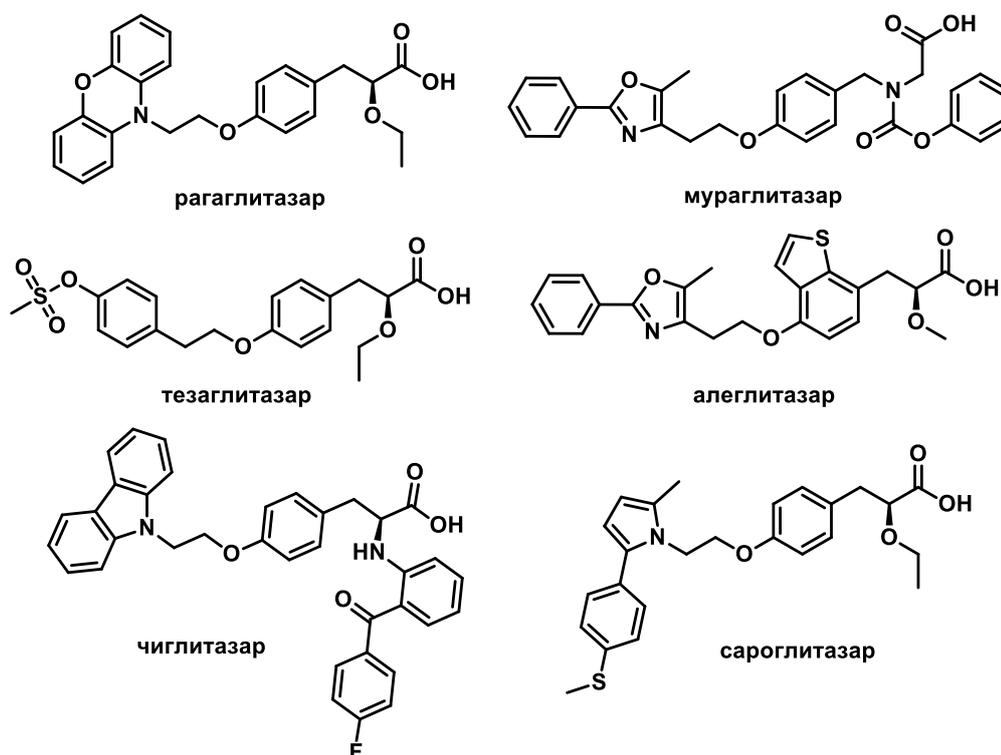
В начале 1990-х было предложено новое направление терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа – агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR). PPAR – это белки-рецепторы, которые играют важную роль в регуляции обмена веществ, в том числе жиров и углеводов. При метаболическом синдроме нарушается работа этих рецепторов, что может приводить к развитию инсулинорезистентности, гипертонии и других метаболических нарушений.

Агонисты рецепторов PPAR- $\alpha$  (фибраты: фенофибрат, гемфиброзил) – активируют PPAR- $\alpha$ , уменьшая уровень триглицеридов и риск развития панкреатита. К основным недостаткам относят риск миопатии (особенно со статинами), желчнокаменной болезни, редко – гепатотоксичность. Тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон), наиболее известные представители агонистов PPAR- $\gamma$ , обладают высокой эффективностью и применяются в снижении инсулинорезистентности и сахарном диабете, выступая в качестве периферических сенсibilизаторов инсулина. Однако они также не лишены недостатков: задержка жидкости (отеки, сердечная недостаточность), риск переломов костей, возможная связь с раком мочевого пузыря (пиоглитазон).

Относительно недавно в качестве перспективной терапевтической стратегии терапии метаболического синдрома был предложен новый класс лигандов PPAR – двойные агонисты PPAR $\alpha$ , $\gamma$ , сочетающие в одной молекуле метаболические и воспалительно-регуляторные свойства  $\alpha$  и  $\gamma$ -агонистов. Концепция двойной активации PPAR была отлично продемонстрирована в ряде исследований, которые показали, что коагонисты PPAR, названные глитазарами, снижают резистентность к инсулину, а также корректируют метаболизм жирных кислот и липопротеинов низкой плотности [1]. Показано, что эффект этих коагонистов более выражен, чем у моноагонистов отдельных рецепторов [2]. В дополнение к их воздействию на гомеостаз липидов и глюкозы, двойные агонисты проявляют противовоспалительные и антипролиферативные свойства в стенках сосудов [3].

По результатам этих исследований несколько фармацевтических компаний разработали и клинически испытали двойные агонисты PPAR, продемонстрировав перспективные результаты в исследованиях на животных. Однако большинство из этих

соединений – рагаглитазар, мураглитазар, тезаглитазар (рис. 1) – не были одобрены к применению из-за ряда побочных эффектов.



**Рисунок 1.** Примеры перспективных агонистов PPAR.

Усилия исследователей по модификации липофильной части молекулы глитазара путём введения синтетических фрагментов привели к созданию более удачных терапевтических агентов. Так, опубликованные данные по фармакологическому действию новых агентов – алеглитазара [4], сароглитазара [5] и чиглитазара [6] (рис. 1), доказывают их высокую эффективность и безопасность применения, а последние два были даже одобрены для применения на территории Индии и Китая соответственно.

Результаты этих исследований подтверждают предположение, что химическая модификация липофильной части молекулы глитазара способна привести к желательным фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, при этом не влияя на связывание с рецептором.

Также актуальным и востребованным во всём мире направлением дизайна лекарственных средств является использование в качестве основы для синтеза природных соединений [7]. Введение природных фармакофоров, в частности терпеноидов, может привести к существенному улучшению свойств потенциальных лекарственных средств, поскольку терпеноиды имеют высокий профиль безопасности, выработанное в процессе эволюции структурное средство ко многим биологическим рецепторам и собственный

широкий спектр биологического действия. [8] Поскольку в мировой литературе отсутствует информация о синтезе глитазаров с фрагментами природных соединений, то разработка двойных агонистов PPAR с частичной активностью в отношении PPAR $\alpha$ , $\gamma$  на их основе является новым, неисследованным направлением в создании перспективных препаратов для терапии метаболического синдрома.

### **Цель исследования**

Синтез терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве потенциальных агентов терапии метаболического синдрома и изучение влияния структурных модификаций на гипогликемическую и гиполипидемическую активности полученных производных.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Разработка методики синтеза (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)фенил)пропаноат с терминальной аминогруппой для связывания с терпеновым фрагментом.
2. Синтез амидов три- и дитерпеновых кислот, а также вторичных аминов монотерпеноидов с фрагментом (*2S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты в качестве потенциальных глитазаров.
3. Синтез аналогов соединений-лидеров с варьированием структуры терпенового фрагмента, длины линкера, его структуры, а также типа связывания с терпеновым фрагментом.
4. Анализ данных, полученных в результате биологического тестирования синтезированных соединений.

### **Научная новизна**

Разработано три новых методики синтеза фрагмента (*2S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, общего для потенциальных глитазаров, позволяющие варьировать порядок сборки целевых соединений в зависимости от поставленной задачи.

Синтезирован ряд амидов тритерпеновых и дитерпеновых кислот, содержащих в своей структуре фармакофорный фрагмент (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты. Оценка биологической активности синтезированных амидов в тестах *in vivo* на мышах линии C57Bl/6Au показала, что в ряду производных тритерпеновых кислот только

амид дигидробетулоновой кислоты обладает гипогликемическими и гиполипидемическими свойствами, а в ряду производных дитерпеновых кислот только амид изопимаровой кислоты проявил обе активности.

Выявлено влияние длины линкера, связывающего фрагмент дигидробетулоновой или изопимаровой кислот с фрагментом (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, на гипогликемическую и гиполипидемическую активности соединений. Выявлено влияние дериватизации фрагмента изопимаровой кислоты по положению 16 пимаранового остова на активность соединений: введение нитрофенильного фрагмента способствовало усилению гиполипидемической активности, в то же время снижая гиполипидемическую активность.

Предложены подходы к синтезу, а также синтезированы производные монотерпеноидов, связанные с фрагментом (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты через аминспиртовой линкер и без его участия. Соединения, в которых монотерпеновый фрагмент связан с фрагментом (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты простой эфирной связью, проявили высокую гипогликемическую и гиполипидемическую активности в оральном глюкозотолерантном тесте на мышах с развитым ожирением и инсулинорезистентностью.

Синтезированы аналоги производных монотерпеноидов, проявивших наиболее выраженные гипогликемические и гиполипидемические свойства, в которых гидроксифенильный фрагмент заменён на триазольный. Выявлено негативное влияние такой модификации на гипогликемические свойства соединений.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработаны новые эффективные подходы к синтезу структурного блока, содержащего фармакофорный фрагмент (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, с использованием которых могут быть получены библиотеки новых биологически активных соединений в отношении рецепторов PPAR.

Выявлены закономерности взаимосвязи структуры терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты с их гипогликемической и гиполипидемической активностями в экспериментах *in vivo* на животных с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией – мышах линии C57Bl/6Au, что позволит прогнозировать и направленно усиливать гипогликемические и гиполипидемические свойства новых фармакологических агентов.

Практическая значимость работы заключается в разработке подходов к синтезу

соединений, для которых выявлены высокие показатели гипополипидемических и гипогликемических свойств, хорошая переносимость животными, отсутствие гепатотоксичности. На наиболее перспективные соединения получены патентные свидетельства №2813464 и №2831554.

### **Методология и методы исследования**

В ходе данной работы проводился анализ и обобщение полученных данных по синтезу и изучению зависимости «структура-активность» терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты – общего для известных агонистов PPAR структурного фрагмента. В настоящей работе использовались существующие литературные методики синтеза, а также разработаны новые оригинальные методики с использованием классических методов органического синтеза, адаптированные для терпеноидов. Выделение и очистка продуктов реакций осуществлялась методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии. Структуры полученных соединений подтверждались физико-химическими методами анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Синтезированные соединения изучались в экспериментах *in vivo* на животных с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией – мыши линии C57Bl/6Au, а также линии здоровых мышей линии C57Bl/6. Данная линия мышей склонна к развитию ожирения, гиперинсулинемии и гипергликемии.

### **Положения, выносимые на защиту**

- 1) Методики синтеза, позволяющие рационально собирать потенциальные глитазары с варьированием типа линкера и терпенового фрагмента.
- 2) Способы получения амидов тритерпеновых и дитерпеновых кислот с фрагментом этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноата.
- 3) Способы получения монотерпеновых аминов и эфиров с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты.
- 4) Амиды дигидробетулоновой и изопимаровой кислот, связанные с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты через аминоэтанольный линкер, а также простые эфиры монотерпеноидов, связанные с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты, проявляют выраженные гипогликемическую и гипополипидемическую активности в тестах на мышцах линии C57Bl/6Au.

**Личный вклад соискателя** заключался в поиске, анализе и обобщении

литературных данных по теме диссертации. Автор принимал участие в разработке плана исследования, им или под его руководством осуществлены все химические эксперименты, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа и биологическим испытаниям. Автор принимал участие в обработке и обсуждении полученных данных, а также осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял доклады и отчеты по теме диссертации.

**Степень достоверности** обеспечена воспроизводимостью результатов экспериментов и применением современных физико-химических методов исследования. Строение новых соединений доказано методами  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения.

### **Структура диссертации**

Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, содержит 47 схем, 51 рисунок и 5 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (192 литературных источника).

### **Апробация работы**

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: 5-ой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии»; 4-ой Российской Конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019»; «7th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry 2021»; Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» 2021; 1-ой Всероссийской школе по медицинской химии для молодых ученых 2021; 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия-2021»; Всероссийской конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» 2022; Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии 2022»; XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и Химическая технология в XXI веке 2023»; Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии 2023», II Междисциплинарной Всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты 2024»; Всероссийской молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы

органической химии 2024», 4-ой Международной мультikonференции «Биоинформатика регуляции и структуры геномов/системная биология 2024»; X Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии 2025»; «Современные проблемы органической химии-2025».

По теме работы опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, зарегистрировано 2 патента, а также 14 тезисов докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы докладывались на конференциях в виде устных (10) и стендовых (4) докладов.

### **Благодарности**

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н. Лузине Ольге Анатольевне за постановку задач исследования, помощь в их реализации, а также помощь в написании диссертационной работы и всестороннюю поддержку. Автор благодарит всех сотрудников Лаборатории физиологически активных веществ под руководством д.х.н., чл.-корр. РАН, проф. Салахутдинова Н.Ф. за предоставление необходимых реактивов и дружественную атмосферу. Автор благодарит всех сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию и предоставление физико-химических экспериментальных данных.

Особую признательность соискатель хочет выразить заведующему Лабораторией ингибиторов вирусных протеаз, д.б.н. Хвостову М.В. и к.б.н., с.н.с. Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН Борисову С.А. за проведение исследований синтезированных соединений в тестах *in vivo*. Автор также благодарит за предоставление необходимых для синтеза веществ: к.х.н., н.с. ЛФВ НИОХ СО РАН Фоменко В.В. – (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, к.х.н., с.н.с. ЛФВ Куранова С.О. – *экзо*-борниламина, д.х.н., зав. ЛМХ НИОХ СО РАН Харитонова Ю.В. – ламбертиановой кислоты и к.х.н. Громову М.А. – изопимаровой кислоты и её производных.

## **1. Обзор литературы**

### **1.1. Метаболический синдром**

Метаболический синдром является распространенным нарушением обмена веществ, возникающим в результате изменения образа жизни и развития ожирения. Это не самостоятельное заболевание, а совокупность симптомов, развивающихся одновременно и увеличивающих риск возникновения еще более тяжелых нарушений.

Первые попытки описать комплекс метаболических нарушений при ожирении, сахарном диабете, подагре и сердечно-сосудистой патологии были сделаны Р. Avogaro в 1965 г. и названы «полиметаболический синдром». Прежде чем М. Hanefeld и W. Leonardt в 1982 г. предложили случаи сочетания различных метаболических нарушений при ожирении и сахарном диабете и дислипотеидемии обозначить термином «метаболический синдром», J. Samus в 1966 г. дал ему название «метаболического трисиндрома», а А. Mehnert (1968) рекомендовал терминологически обозначать как «синдром избытка». В 1988 г. G. Reaven, описав «синдром X» (синоним «метаболического синдрома»), выдвинул гипотезу о том, что нарушения связаны единым происхождением с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. И, наконец, в 1989 г. D. Kaplan ввёл термин «смертельный квартет», определив абдоминальное ожирение, наряду с инсулинорезистентностью, гиперлипотеидемией и артериальной гипертензией, в качестве существенной составляющей синдрома X.

В настоящее время под метаболическим синдромом понимают сочетание по крайней мере двух из пяти нарушений [9]:

- резистентность к инсулину со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией;
- дислипотеидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности;
- склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена;
- артериальная гипертензия на фоне повышенной активности симпатической нервной системы;
- генерализованное ожирение с повышенной секрецией свободных жирных кислот в портальную вену.

В промышленно развитых странах распространённость метаболического синдрома среди лиц старше 30 лет составляет 10 - 20 %, в США — 34 % (44 % среди людей старше 50 лет) [10]. Считалось, что метаболический синдром — болезнь людей среднего возраста и (преимущественно) женщин. Однако проведенное под эгидой Американской ассоциации диабета обследование свидетельствует о том, что данный синдром демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодёжи. Так, по данным учёных из Вашингтонского университета, в период с 1994 по 2000 год частота встречаемости метаболического синдрома среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 %. В США количество подростков и молодых людей, страдающих синдромом X, оценивается более чем в 2 миллиона [11].

Ожирение является одной из основных проблем современного человечества и рассматривается как неинфекционная эпидемия настоящего времени в связи с широким распространением среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью. По данным Всемирной организации здравоохранения ~30% жителей планеты страдают избыточным весом, из них 16,8% — женщины и 14,9% — мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10% [12].

На сегодняшний день связь между ожирением и инсулинорезистентностью уже не вызывает сомнений. У лиц с наследственным или приобретенным ожирением, как правило, имеет место инсулинорезистентность. Генетически детерминированная инсулинорезистентность способствует развитию ожирения.

Признаками метаболического синдрома являются повышение уровня свободных жирных кислот, усиление глюкозотоксичности за счет уменьшения захвата глюкозы клетками-мишенями, что на фоне относительного дефицита секреции инсулина приводит к гипергликемии. Повышенная продукция глюкозы ассоциируется с усилением биосинтеза триглицеридов в печени, что способствует развитию дислипидемии. В дальнейшем это приводит к липотоксичности. При нарушении функции  $\beta$ -клеток возникает гипергликемия с относительным дефицитом инсулина.

На фоне инсулинорезистентности в жировой ткани повышается уровень незатерифицированных жирных кислот, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , снижается уровень адипонектина, в мышцах уменьшается утилизация глюкозы и откладывается гликоген, в печени повышается уровень щелочной фосфатазы, С-реактивного белка. С функцией печени также ассоциируется нарушение липидного профиля, свертывающей системы крови. Кроме того, наблюдается усиление агрегации тромбоцитов. Вышеперечисленные изменения приводят к развитию гипергликемии,

компенсаторной гиперинсулинемии, что в совокупности повышает сердечно-сосудистый риск.

Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия обуславливают развитие хронического системного воспаления, оксидативного стресса, микрососудистой дисфункции, снижение эластичности миокарда, что приводит к диастолической и систолической дисфункции сердца, сердечной недостаточности и хронической болезни почек [13,14]. Таким образом, инсулинорезистентность лежит в основе развития таких патологических состояний, как метаболический синдром, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, дислипидемия, повышение протромботического статуса и в конечном итоге атеросклероз, а также эндотелиальная дисфункция [15].

Результаты систематического анализа взаимосвязи различных факторов риска с инвалидизацией и смертностью, проведенного в 204 странах мира, по состоянию на 2019 года демонстрируют, что избыточный вес и ожирение ассоциированы с 5 млн смертей, более половины которых обусловлены случаями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16].

Взаимосвязь нарушений липидного профиля и инсулинорезистентности приводит к 2 типам терапии: применение гиполипидемических препаратов может способствовать снижению инсулинорезистентности, также как и нормализация уровня глюкозы в крови способствовать коррективке метаболизма жирных кислот [17].

## **1.2. Препараты на рынке терапии метаболического синдрома**

В настоящее время существует несколько групп препаратов для лечения метаболического синдрома, отличающихся по механизмам действия и свойствам:

1. Препараты, влияющие на глюкозу и инсулин: бигуаниды – метформин; тиазолидиндионы – пиоглитазон, розиглитазон; ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз – акарбоза; агонисты рецепторов GLP-1 – семаглутид; ингибиторы ДПП-4 – вилдаглиптин; ингибиторы SGLT2 – дапаглифлозин; применение инсулина.
2. Гиполипидемическая терапия МС: назначение статинов – правастатин; фибратов – фенофибрат; блокаторов обратного всасывания холестерина.

Однако среди них нет ни одного, которое не имело бы значительных побочных эффектов и подходило большинству пациентов. В связи с чем поиск новых противодиабетических и гиполипидемических лекарственных препаратов до сих пор актуален.

Наиболее применяемым препаратом на фармацевтическом рынке в данный момент является метформин, относящийся к группе средств, влияющих на инсулинорезистентность [18]. Метформин является «золотым стандартом» лечения СД-2 и МС, как средство патогенетической терапии, однако частое возникновение побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта существенно ограничивает его применение.

К недостаткам применения средств, повышающих секрецию инсулина, относят их влияние только на постпрандиальную гликемию и возможное увеличение риска панкреатита. Средства, увеличивающие секрецию инсулина, часто приводят к гипогликемии и набору веса, а для производных сульфонилмочевины также характерно быстрое развитие резистентности. Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках, часто вызывают возникновение урогенитальных инфекций и гиповолемии, а блокаторы всасывания глюкозы в кишечнике обладают низкой эффективностью и приводят к нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта. Применение инсулинов требует постоянного контроля уровня глюкозы крови и быстро приводит к росту инсулинорезистентности [19].

### **1.3. PPAR – рецепторы, активируемых пероксисомными пролифераторами**

Одним из перспективных направлений терапии метаболического синдрома является поиск агонистов рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR). Данные рецепторы относятся к особому виду ядерных рецепторов, которые регулируют экспрессию генов в клетке в ответ на связывание со специфическим для данного рецептора лигандом.

Пероксисомы — широко распространенные внутриклеточные органеллы, с помощью которых клетка избавляется от токсических веществ [20]. Пероксисомы имеют однослойную мембрану, ограничивающую их внутреннее содержимое от цитозоля. Мембрана содержит белки, в том числе отвечающие за их пролиферацию. В матриксе пероксисом содержатся различные ферменты, в основном оксидазы и каталаза. Оксидазы пероксисом — основные продуценты активных форм кислорода и перекиси водорода. При некоторых патологических состояниях в клетках увеличивается количество этих органелл и активных радикалов [21, 22].

Данное семейство рецепторов является наиболее изученными ядерными рецепторами, активируемыми жирными кислотами, и включают три подтипа: PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  и PPAR $\delta$  (также обозначаемый как PPAR $\beta$ ) [23]. Хотя все PPAR играют важную регуляторную роль

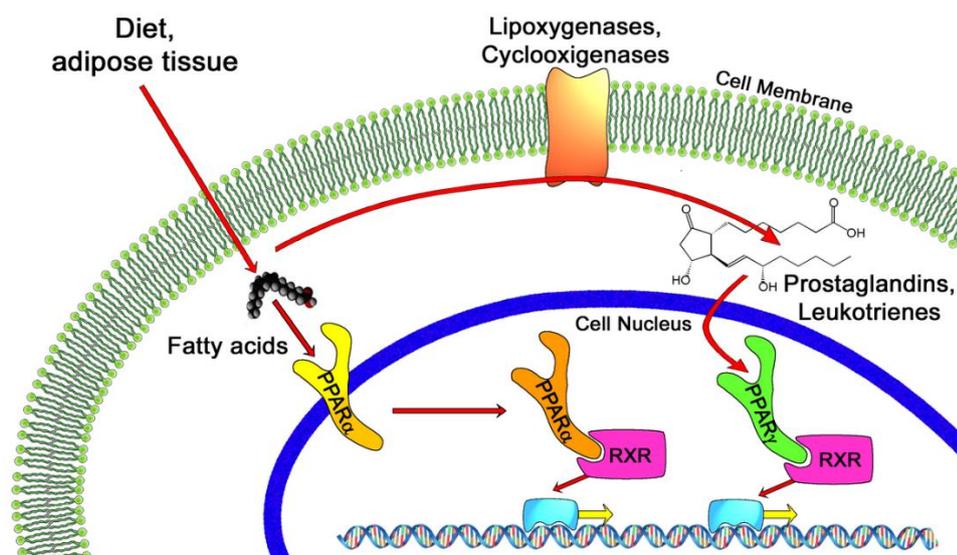
в энергетическом гомеостазе, каждый из них имеет различные функции и места экспрессии [24].

PPAR, как и другие ядерные рецепторы, обладают модульной структурой, состоящей из функциональных доменов [25]: ДНК-связывающий домен (DBD) и лиганд-связывающий домен (LBD) являются наиболее высоко консервативными областями в изоформах рецепторов. DBD состоит из двух цинковых областей, которые связывают PPAR в регуляторной области генов, чувствительных к PPAR. LBD состоит из 12-спирали, которая образует большой гидрофобный связывающий карман в форме буквы Y и дает молекуле способность связывать эндогенные или экзогенные липофильные лиганды. Таким образом, этот домен обеспечивает специфичность лиганда [26]. Карман PPAR является довольно большим по сравнению с другими ядерными рецепторами [27], и эта разница может позволить PPAR взаимодействовать с широким спектром структурно различных лигандов.

В отличие от рецепторов стероидных гормонов, которые функционируют как гомодимеры, после активации рецептора лигандом, PPAR образуют гетеродимеры с рецептором ретиноида X (RXR) [28]. В отсутствие лиганда эти гетеродимеры связаны с корепрессорами, предотвращая транскрипцию. При связывании лиганда корепрессоры вытесняются, и привлекаются коактиваторы, что приводит к повышению транскрипции.

Как и PPAR, RXR существует в виде трех различных изоформ: RXR $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$ , эндогенным лигандом которых является 9-цис-ретиноевая кислота [29]. При трансактивации гетеродимер PPAR-RXR связывается с элементом ответа пролифератора пероксисом (PPRE) в промоторе целевых генов PPAR, которые представляют собой специфические последовательности ДНК в промоторных областях целевых генов [30].

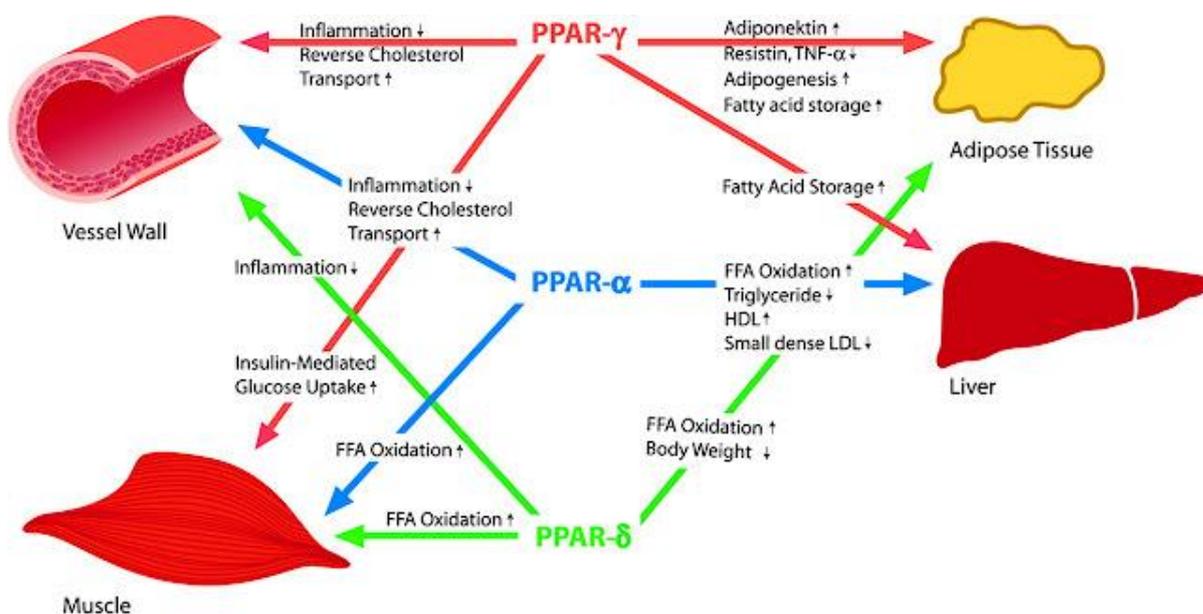
Это связывание, в сочетании с привлечением коактиваторов, инициирует транскрипцию целевого гена. При транскрепрессии PPAR могут взаимодействовать с другими факторами транскрипции, такими как NF- $\kappa$ B (фактор транскрипции, который играет важную роль в иммунной системе и воспалении) и AP-1 (фактор транскрипции, участвующий в регуляции работы генов, влияя на клеточный рост, деление и гибель), мешая их способности активировать провоспалительные гены. Это взаимодействие может привести к привлечению ко-репрессоров, которые подавляют экспрессию генов, даже без прямого связывания с PPRE.



**Рисунок 2.** Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами — PPAR [31].

Привлечение кофакторов PPAR, которые участвуют в процессе транскрипции, опосредовано лиганд-зависимой функцией активации-2 (AF-2). Каждый подтип PPAR имеет различные лигандные предпочтения, которые можно объяснить различиями в размере или липофильности их связывающих карманов [32]. Подробные исследования с использованием водородно-дейтериевой обменной масс-спектрометрии выявили, как структурно и функционально различные состояния PPAR индуцируются связыванием агонистов с антагонистами или обратными агонистами [33].

Активация PPAR $\alpha$  способствует поглощению, использованию и катаболизму жирных кислот путем повышения регуляции генов, участвующих в транспорте жирных кислот, связывании и активации жирных кислот, а также в  $\beta$ -окислении пероксисомальных и митохондриальных жирных кислот [34]. Активация окисления жирных кислот облегчается повышенной экспрессией карнитин-пальмитоилтрансферазы I (который переносит длинноцепочечные липиды в митохондрии) PPAR $\alpha$  [35]. PPAR $\alpha$  также ингибирует гликолиз, одновременно способствуя глюконеогенезу печени и синтезу гликогена [36].



**Рисунок 3.** Влияние PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , PPAR- $\delta$  на жировую ткань, печень, мышцы и стенку сосудов [37].

Активация PPAR $\gamma$  в адипоцитах приводит к сбалансированной и адекватной секреции адипоцитокинов (адипонектина и лептина), которые являются медиаторами действия инсулина в периферических тканях. В результате поддерживается чувствительность к инсулину всего организма [38]. Помимо этой адипогенетической активности, PPAR $\gamma$  также важен для липидного метаболизма и регулирует гены, участвующие в высвобождении, транспорте и хранении жирных кислот, таких как липопротеинлипаза и транспортер жирных кислот CD36 [39].

PPAR $\beta/\delta$  также играют роль в метаболизме липидов, [40] окислении жирных кислот [41] и противовоспалительном действии [42]. Поскольку PPAR $\beta/\delta$  преимущественно экспрессируется в мышцах, экспрессия генов мишени может увеличиваться под воздействием физических упражнений, что приводит к повышению окислительной способности [43]. Однако некоторые исследования указывают на то, что активация PPAR $\beta/\delta$  может приводить к изменениям, благоприятным для прогрессирования рака [44].

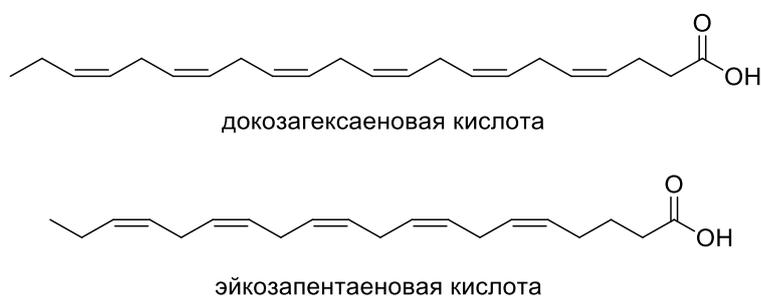
### 1.3.1. PPAR $\alpha$

PPAR $\alpha$  — это активируемый лигандом ядерный рецептор, первоначально идентифицированный как молекулярная мишень ксенобиотиков, вызывающих пролиферацию пероксисом у грызунов [45]. Экспрессия PPAR $\alpha$  обогащена в тканях с высокими показателями окисления жирных кислот, таких как печень, сердце, скелетные мышцы, бурая жировая ткань и почки, а также в клетках кишечника, сосудистого эндотелия и иммунных клетках, таких как моноциты, макрофаги и лимфоциты [46]. PPAR $\alpha$  является

пищевым сенсором, который позволяет корректировать метаболизм жирных кислот (ЖК), липогенез и синтез кетоновых тел в ответ на питание и голодание [47]. PPAR $\alpha$  также участвует в регуляции генов, участвующих в пероксисомальном и митохондриальном  $\beta$ -окислении, транспорте ЖК и выработке глюкозы в печени, причем последнее является специфичным для грызунов [48].

### Природные агонисты PPAR $\alpha$

Эндогенными лигандами PPAR $\alpha$  являются ненасыщенные жирные кислоты. Эти кислоты содержат два необходимых элемента для оптимального связывания: полярную головную группу (карбоксильная группа в молекуле докозагексаеновой кислоты (ДГК) и эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и липофильный хвост.



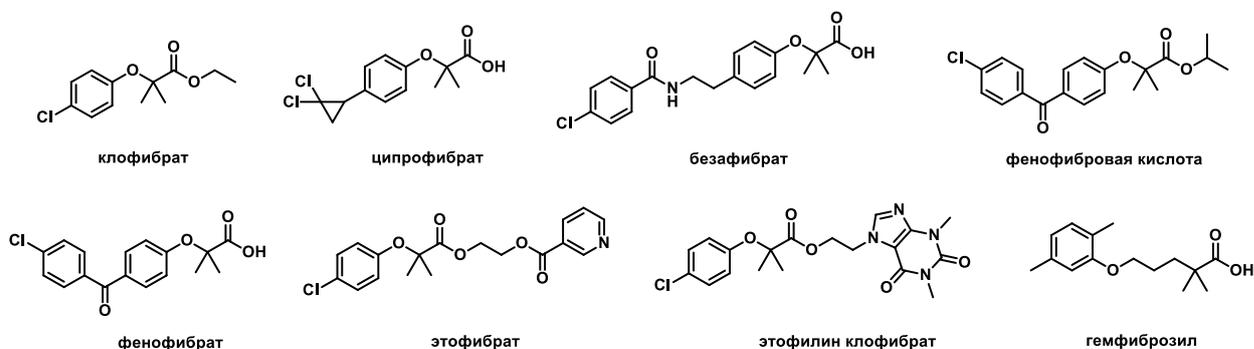
**Рисунок 4.** Структуры докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот.

Поскольку некоторые омега-3 жирные кислоты являются полиненасыщенными, они легко подвергаются окислению и стимулируют PPAR $\alpha$ . Так, Sethi и др. доказали, что окисленная форма ЭПК умеренно активирует PPAR $\alpha$  [49]. Более того, она в гораздо большей степени, чем нативная ЭПК, активирует рецептор в эндотелиальных клетках. Поэтому можно предположить, что окисление омега-3 жирных кислот превращает их в более сильный агонист PPAR $\alpha$  [50]. Аналогичным образом, окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) превращает их в мощные стимуляторы PPAR $\alpha$  в эндотелиальных клетках [51]. Омега-3 жирные кислоты также проявляют противовоспалительный эффект, который возникает в результате ингибирования собственного окисления, вызванного активированным NF- $\kappa$ B в PPAR $\alpha$ -зависимом пути [52]. Кроме того, PPAR $\alpha$  опосредует противовоспалительное действие пальмитоилэтаноламида – природного амида пальмитиновой кислоты и этаноламина [53]. Помимо активации PPAR $\alpha$ , ЭПК и ДГК снижают риск ишемической болезни сердца, гипертонии и первичного инфаркта [54]. Также было показано, что ЭПК и ДГК не проявляют свойств агонистов PPAR $\gamma$ , таких как снижение инсулинорезистентности [55].

### Синтетические агонисты PPAR $\alpha$

Наиболее известными синтетическими агонистами PPAR $\alpha$  являются фибраты — класс гиполипидемических препаратов, используемых в основном при гипертриглицеридемии, при этом не подавляющих биосинтез холестерина [56,57]. Фибраты вызывают липолиз липопротеинов, снижают образование триглицеридов в печени и вызывают поглощение жирных кислот печенью. Терапия фибратами приводит к снижению уровня ЛПНП и увеличивают выработку ЛПВП, которые менее склонны к окислению, корректируя липидные нарушения, обычно наблюдаемые у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [58].

Фибраты используются в клинической практике с конца 1960-х годов. Все они, за исключением гемфиброзила, являются производными 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты. В эту группу препаратов входят клофибрат, ципрофибрат, безафибрат, фенофибриновая кислота, фенофибрат, этофибрат, этофиллин и гемфиброзил.



**Рисунок 5.** Структуры известных агонистов PPAR $\alpha$  – фибратов.

Длительное применение некоторых из этих препаратов, например, клофибрата и ципрофибрата, может вызывать сильную пролиферацию пероксисом, приводящую к гепатомегалии и образованию опухолей в печени некоторых лабораторных животных. Только гемфиброзил и фенофибрат, из-за их более мягкого воздействия на пролиферацию пероксисом, используются в качестве гиполипидемических препаратов у людей [59]. Фенофибрат является селективным агонистом PPAR $\alpha$  с EC<sub>50</sub> = 30 мкМ и применяется при лечении первичной гиперхолестеринемии, смешанной дислипидемии и гипертриглицеридемии. Фенофибрат улучшает уровни триглицеридов и холестерина ЛПВП в крови. Более выраженные улучшения уровней липидов наблюдаются при введении фенофибрата в сочетании со статинами или эзетимибом [60].

Наиболее частыми побочными эффектами фенофибрата являются поражение печени и токсичность в отношении ЖКТ. Редкие, но серьезные побочные эффекты могут проявляться в виде необычной мышечной боли, болезненности или слабости [61,62].

Стоит отметить, что дислипидемия и хроническое воспаление также являются частыми признаками неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что, вероятно, объясняет связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и НАЖБП. Однако в настоящее время не существует одобренного лечения НАЖБП. У пациентов с атерогенной дислипидемией фибраты также снижают уровень триглицеридов в плазме и ЛПНП и повышают уровень ЛПВП.

Таким образом, фибраты как агонисты PPAR $\alpha$  являются перспективными агентами терапии дислипидемии и сопутствующих заболеваний метаболического профиля. Также они могут быть потенциально полезны при лечении НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, активация рецепторов PPAR $\alpha$  приводит к отрицательной регуляции провоспалительных и острофазовых сигнальных путей (APR) в моделях системного воспаления, атеросклероза и неалкогольного стеатогепатита у грызунов [63,64].

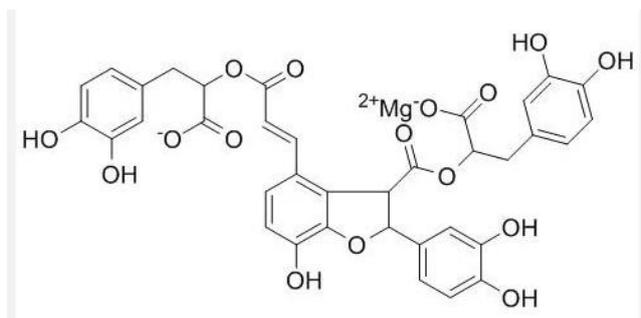
Однако стоит отметить, что за последние несколько десятилетий было множество исследований взаимосвязи активации PPAR с прогрессированием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [65]. Так, было показано, что три подтипа PPAR, особенно PPAR $\alpha$  регулируют прогрессирование ГЦК, опосредуя ключевые процессы в раковых клетках, такие как метаболизм глюкозы, липидный метаболизм, воспаление, окислительный стресс и другие сигнальные пути. Было обнаружено, что регуляторные механизмы PPAR на клетках ГЦК в основном сосредоточены на пролиферации раковых клеток.

### **1.3.2. PPAR $\beta/\delta$**

PPAR $\beta/\delta$  является наименее изученным изотипом среди PPAR. Тем не менее PPAR $\beta/\delta$  осуществляет транскрипционную регуляцию высвобождения, транспорта и митохондриального окисления жирных кислот [66]. Особое значение это имеет для сердечной мышцы, где эти рецепторы осуществляют контроль за обеспечением кардиомиоцитов энергией. Участвуя в митохондриальной активности, PPAR $\delta$  также вносит вклад в эффективность аэробных физических тренировок [67]. Исследования показали, что активация PPAR $\beta/\delta$  и физические упражнения тесно связаны; действительно, тренировка на выносливость (6 недель) увеличила экспрессию белка PPAR $\beta/\delta$  в передней большеберцовой мышце до 2,6 раз [68]. PPAR $\beta/\delta$  высоко экспрессируется во многих тканях, включая толстую кишку, тонкий кишечник, печень и кератиноциты, а также в сердце, селезёнке, скелетных мышцах, лёгких, мозге и тимусе [69].

### **Природные агонисты PPAR $\beta/\delta$**

Физиологически этот изотип рецепторов активируется длинноцепочечными насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами ( $C>18$ ), а также простаглицлином [70,71]. Изучение экстракта красного шалфея показало, что один из его компонентов, литоспермат магния В, повышает экспрессию PPAR $\beta/\delta$  в печени мышей с ожирением, снижает стресс эндоплазматического ретикулума и образование инфламмасом, стимулирует сигнальные пути инсулина в печени и снижает резистентность к инсулину [72].

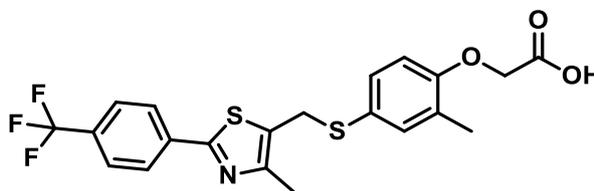


**Рисунок 6.** Структура литоспермата магния В.

### Синтетические агонисты PPAR $\beta/\delta$

Из-за широкой экспрессии рецептора и малого количества селективных лигандов, PPAR $\beta/\delta$  является наименее изученным подтипом PPAR. Тем не менее было разработано несколько селективных агонистов PPAR $\beta/\delta$ , которые повышали уровень ЛПВП у мышей с развитым сахарным диабетом (рис. 10) [73].

Например, компанией GlaxoSmithKline совместно с Ligand Pharmaceuticals в 1992 году был разработан GW501516, также известный как эндуробол, который является селективным агонистом PPAR $\delta$ . Данный препарат проходил клинические испытания в качестве возможного лекарственного средства для лечения ожирения, диабета, сердечно-сосудистых и некоторых других заболеваний.

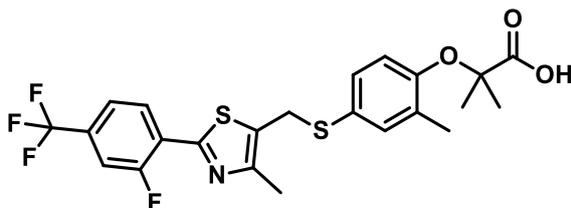


**Рисунок 7.** Структура агониста PPAR $\beta/\delta$  GW501516.

GW501516 может воздействовать на метаболические пути, активируемые посредством физических упражнений, и увеличивать выносливость при выполнении долговременных упражнений. Одно время GW501516 использовался как допинг и был обнаружен у нескольких именитых спортсменов. Однако при испытаниях на крысах была

выявлена высокая канцерогенность препарата, и компания GlaxoSmithKline прекратила его разработку [74].

Дальнейшие исследования GlaxoSmithKline по поиску селективного агониста PPAR $\beta/\delta$  привели к созданию соделглитазара, структурно относящегося к классу фибратов. В исследованиях на макаках-резусах с ожирением было показано, что соделглитазар повышает уровень ЛПВП, одновременно снижая повышенный уровень триглицеридов и инсулина в крови [75].



**Рисунок 8.** Структура соделглитазара.

Дальнейшие исследования соделглитазара показали, что он является панагонистом PPAR. Соделглитазар также способствует снижению веса и инсулинорезистентности у мышей с развитым ожирением, увеличивая экспрессию генов в скелетных мышцах, которые способствуют катаболизму липидов, тем самым увеличивая  $\beta$ -окисление жирных кислот [76]. Однако клинические исследования соделглитазара прекратились на II фазе из-за канцерогенности препарата, показанной в исследованиях на животных, и компания-разработчик прекратила исследования данного агониста.

Несмотря на то, что PPAR $\delta$  является перспективной мишенью для профилактики или лечения заболеваний, связанных с метаболическим синдромом, в литературе, посвященной данным рецепторам, есть данные, свидетельствующие о побочных механизмах активации PPAR $\delta$ : в статье [77] было показано, что активация PPAR $\delta$  связана с повышенным ростом раковых клеток *in vitro* и *in vivo*, что предполагает, что PPAR $\beta/\delta$  способствует выживанию клеток рака молочной железы, регулируя определенные метаболические пути.

Поэтому будущие терапевтические агенты, нацеленные на активацию PPAR $\delta$  для лечения метаболических заболеваний, должны быть тщательно разработаны и оценены на предмет любых потенциальных рисков и побочных эффектов, включая непреднамеренное содействие предраковым или неопластическим поражениям.

### 1.3.3. PPAR $\gamma$

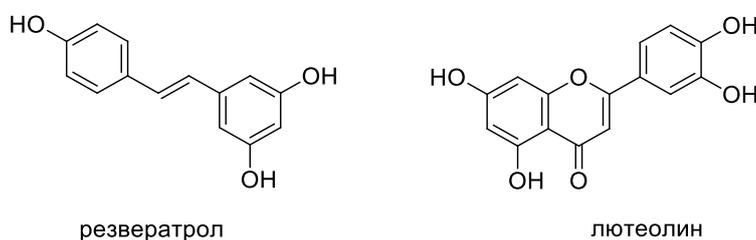
PPAR $\gamma$  – это ядерный рецептор, играющий ключевую роль в регуляции метаболизма жиров, глюкозы и энергии, а также в развитии жировой ткани. Данный тип рецепторов

экспрессируется преимущественно в жировой ткани, где он играет ключевую роль в адипогенезе и, по-видимому, в первую очередь участвует в регуляции липидного обмена. Поскольку ген PPAR $\gamma$  имеет отдельные промоторы и 5'-экзоны, он экспрессируется в трёх формах: PPAR $\gamma_1$ , PPAR $\gamma_2$  и PPAR $\gamma_3$ . Все изоформы PPAR $\gamma$  играют важную роль в дифференцировке адипоцитов и метаболизме глюкозы; однако их экспрессия различна.

Изоформа PPAR $\gamma_1$  экспрессируется почти во всех тканях, включая сердце, поджелудочную железу, селезёнку, толстый кишечник., тогда как PPAR $\gamma_2$  ограничена в основном жировой тканью. Тем не менее, PPAR $\gamma_2$  является более мощным активатором транскрипции [78]. PPAR $\gamma_1$  и PPAR $\gamma_2$  необходимы для развития жировой ткани и контроля чувствительности к инсулину. PPAR $\gamma_3$  — синтезируется в макрофагах, толстом кишечнике, белой жировой ткани. Изоформы PPAR $\gamma$  являются мощными модуляторами функций, обнаруженных не только в жировой ткани, но и в эндотелиальных клетках и клетках гладких мышц сосудов. В эндотелиальных клетках он регулирует мишени, имеющие отношение к воспалению и атеросклерозу [79].

### Природные агонисты PPAR $\gamma$

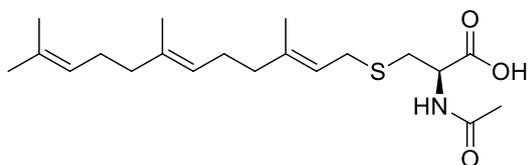
В литературе описано множество природных соединений и экстрактов, которые используются в традиционной медицине и идентифицируются как агонисты, активирующие PPAR $\gamma$  рецепторы [80,81,82]. Помимо полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), эндогенными лигандами PPAR $\gamma$  могут выступать флавоноиды (лютеолин), неолигнаны, стильбены (резвератрол), аморфрутины, полиацетилены, сесквитерпен лактоны и дитерпенхиноновые производные, которые показывают схожую с омега-3 ПНЖК активность, увеличивают поглощение глюкозы и чувствительность к инсулину, однако с меньшей способностью дифференцировать адипоциты [83].



**Рисунок 9.** Структуры резвератрола и лютеолина – природных агонистов PPAR $\gamma$ .

В последнее время были предприняты большие усилия по изучению потенциала селективных модуляторов PPAR $\gamma$  – соединений, которые улучшают гомеостаз глюкозы, вызывая при этом меньше побочных эффектов за счет частичного агонизма к PPAR $\gamma$ , основанного на селективном взаимодействии рецепторов с кофакторами и регуляции генов-

мишеней. Показательным примером недавно обнаруженного селективного модулятора PPAR $\gamma$  является N-ацетилфарнезилцистеин, который по результатам тестов *in vitro* и *in vivo* оказался частичным агонистом рецепторов PPAR $\gamma$  [84].

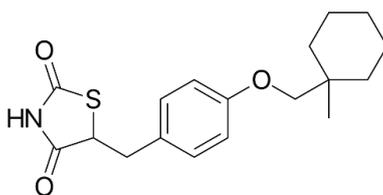


**Рисунок 10.** Структура N-ацетилфарнезилцистеина

### Синтетические агонисты PPAR $\gamma$

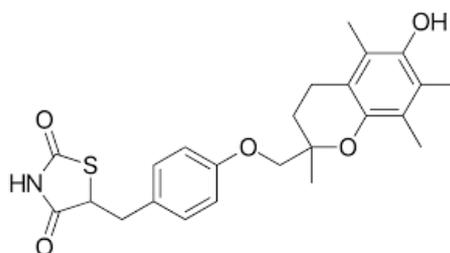
Открытие тиазолидиндионов как класса противодиабетических препаратов, высокоаффинных лигандов PPAR $\gamma$ , стало крупным прорывом в фармакологии PPAR $\gamma$  [85]. Тиазолидиндионы (также называемые глитазонами) являются мощными инсулиновыми сенситизаторами, которые эффективно и устойчиво улучшают гликемический контроль у пациентов с СД-2 [86].

Циглитазон является первым примером такого класса, созданным компанией Takeda Pharmaceuticals в Японии в начале 1980-х годов. Циглитазон является мощным и селективным лигандом PPAR $\gamma$ . Он связывается с доменом связывания лиганда PPAR $\gamma$  с  $EC_{50} = 3,0$  мкМ [87]. Циглитазон активен *in vivo* как антигипергликемический агент в мышинной модели ob/ob [88]. Однако его потенциал как терапевтического средства не был реализован из-за его гепатотоксических свойств [89].



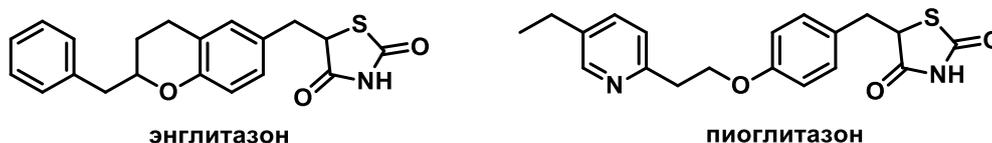
**Рисунок 11.** Структура циглитазона.

В 1983 году компания Sankyo Company of Japan разработала троглитазон – селективный агонист рецепторов PPAR $\gamma$  ( $EC_{50} = 780$  и  $555$  нМ для мышинных и человеческих рецепторов PPAR $\gamma$ ), предназначенный для использования в качестве противодиабетического средства. Однако его гепатотоксичность и частые случаи эритроза привели к последующему запрету в 2000 году [90].



**Рисунок 12.** Структура троглитазона.

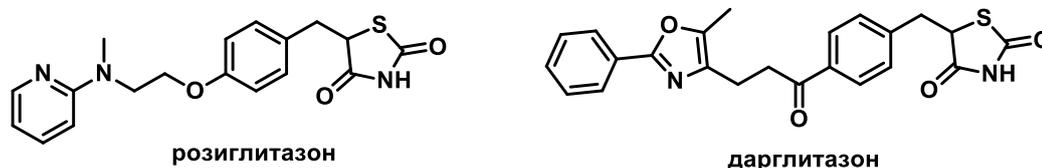
В 1985 году совместные усилия компаний Pfizer (США) и Takeda (Япония) привели к разработке двух молекул, а именно энглитазона ( $EC_{50} > 100$  мкМ) [91] и пиоглитазона ( $EC_{50} = 0,93$  мкМ для человеческого PPAR $\gamma$ ).



**Рисунок 13.** Энглитазон и пиоглитазон.

Прием пиоглитазона приводит к повышению уровня холестерина ЛПВП, снижению уровня триглицеридов и свободных жирных кислот плазмы крови (без влияния на общий холестерин и холестерин ЛПНП [92]). Пиоглитазон был запатентован в 1985 и в 1999 году был признан безопасным в качестве противодиабетического средства. Разработка энглитазона была прекращена в 1999 году по неизвестным причинам.

Pfizer и GlaxoSmithKline также участвовали в разработке новых селективных агонистов PPAR $\gamma$  – розиглитазона ( $EC_{50} = 60$  нМ) и дарглитазона ( $EC_{50} = 4$  нМ). Прекращение использования дарглитазона было обусловлено его гепатотоксическими эффектами [93].



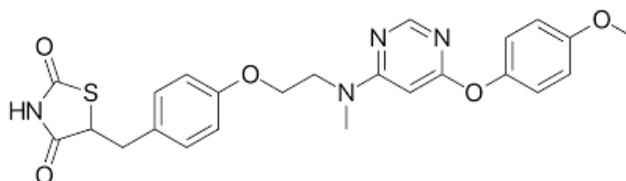
**Рисунок 14.** Розиглитазон и дарглитазон.

Розиглитазон значительно повышает уровень ЛПВП [94], уровень общего холестерина и фракции ЛПНП [95]. Розиглитазон был запатентован в 1987 году и одобрен для медицинского применения в 1999 году [96]. Но, несмотря на эффективность розиглитазона в снижении уровня сахара в крови при сахарном диабете 2 типа, его использование резко сократилось из-за повышенного риска сердечных приступов и смерти. [97]. Тем не менее в 2013 году FDA (Управление по санитарному надзору за качеством

пищевых продуктов и медикаментов) отменило вышеупомянутое ограничение после серии испытаний, которые подтвердили отсутствие какого-либо заметного воздействия на сердечную функцию в результате задержки жидкости.

Кроме того, в некоторых отчетах высказывались опасения, что применение розиглитазона может быть связано с гепатоцеллюлярным повреждением и печеночной недостаточностью [98] – побочными эффектами, аналогичными тем, которые наблюдались при применении троглитазона. Как и розиглитазон, пиоглитазон значительно снижает инсулинорезистентность [99]. По сравнению с розиглитазоном, пиоглитазон оказывает благоприятное воздействие на липидный профиль плазмы, что приводит к снижению риска острого инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности [100]. Однако клиническое применение пиоглитазона также ограничено возникновением ряда побочных эффектов, включая увеличение массы тела, задержку жидкости и, возможно, рак мочевого пузыря [101].

В 2013 году компания Chong Kun Dang Pharmaceuticals (Корея) успешно разработала лобеглитазон, новое фармацевтическое соединение ( $EC_{50} = 0.137$  мкМ). Данный препарат получил одобрение Министерства безопасности продуктов питания и лекарственных средств Кореи [102].



**Рисунок 15.** Структура лобеглитазона.

Также были разработаны и другие глитазоны, а именно нетаглитазон, ривоглитазон и балаглитазон, но впоследствии они были отозваны на этапе клинических испытаний из-за их значительной токсичности, что в конечном итоге помешало их выводу на рынок [103].

Несмотря на высокую эффективность тиазолидиндионов в терапии сахарного диабета 2-го типа, их клиническое использование ограничено появлением нескольких побочных эффектов, включая увеличение веса тела, застойную сердечную недостаточность, переломы костей и, возможно, рак мочевого пузыря. Предполагается, что тяжелые побочные эффекты тиазолидиндионов, которые привели к их изъятию из продажи или ограничению клинического применения, являются результатом полной активации PPAR $\gamma$ , в отличие от слабого агонистического эффекта эндогенных лигандов PPAR $\gamma$ , таких как жирные кислоты и простаноиды [104]. Поэтому, поиск более безопасных и при этом

высокоэффективных препаратов, модулирующих PPAR $\gamma$ , по-прежнему является актуальной задачей.

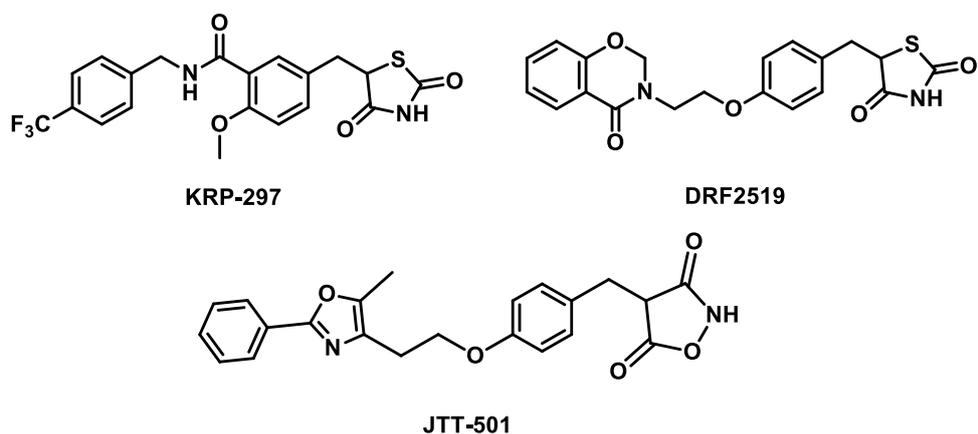
#### 1.3.4. Двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$

Как упоминалось ранее, фибраты, агонисты PPAR $\alpha$ , показали свою активность в корректровке метаболизма жирных кислот, а глитазоны, агонисты PPAR $\gamma$ , связаны с улучшением чувствительности тканей к инсулину и толерантностью к глюкозе. Однако, несмотря на эффективность данных препаратов в активации рецепторов PPAR, они обладают различными побочными эффектами, в связи с чем разработка новых и безопасных агонистов является актуальной задачей.

Учитывая важность контроля как уровня глюкозы, так и уровня липидов при диабете 2 типа, поиск агонистов, которые активируют как PPAR $\alpha$ , так и PPAR $\gamma$ , является логическим продолжением в области исследований PPAR. Гипотеза о том, что двойной агонизм PPAR $\alpha/\gamma$  может обеспечить аддитивную и, возможно, синергетическую фармакологию, привела к интенсивным усилиям фармацевтической промышленности по разработке и оценке этих агентов.

Двойная активация PPAR $\alpha$  и  $\gamma$  могла бы, в частности, ограничить возникновение побочных эффектов, связанных с терапией глитазонами. Таким образом, комбинированная активация PPAR $\alpha/\gamma$  возникла как интересная концепция и привела к разработке различных дуальных агонистов PPAR. В этом классе соединений было описано больше десятка двойных агонистов PPAR $\alpha/\gamma$ , которые продемонстрировали надежную инсулинсенсбилизирующую и гиполипидемическую активность в клинических испытаниях.

Первый поиск дуальных агонистов PPAR $\alpha/\gamma$  был осуществлен учеными из Kyogin Pharmaceutical Company и Japan Tobacco. Исходя из ранее полученных данных о том, что некоторые глитазоны, помимо гипогликемической, проявляли гиполипидемическую активность, были синтезированы тиазолидиндионы KRP-297 и DRF-2519, а также изоксазолидиндион JTT-501, также известный как реглитазар.

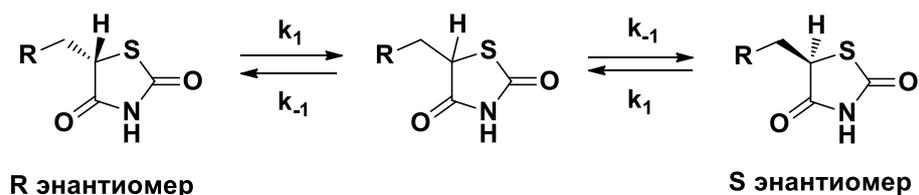


**Рисунок 16.** Структуры потенциальных агонистов PPAR $\alpha$ / $\gamma$ .

Производное KRP-297 проявило высокое сродство к рецепторам PPAR с  $EC_{50} = 0.4$  мкМ для PPAR $\alpha$  и 0.9 мкМ для PPAR $\gamma$  и. Однако дальнейшая разработка была прекращена в 2003 году из-за частого образования злокачественных опухолей у мышей. Прием DRF-2519, тиазолидиндиона с бензоксазиновым фрагментом, привел к нормализации гипергликемии, гиперинсулинемии, аномального липидного обмена и гипертонии в большей степени, чем приём селективных лигандов PPAR $\alpha$  или PPAR $\gamma$  [105].

Терапия реглитазаром улучшает метаболические нарушения в моделях крыса Цукера с ожирением за счет усиления действия инсулина в периферических тканях. Тесты *in vitro* показали высокое сродство реглитазара к рецепторам PPAR с  $EC_{50} = 5.4$  мкМ для PPAR $\alpha$ , 0.28 мкМ для PPAR $\gamma$  [106].

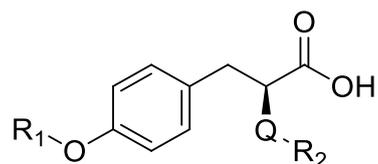
В последние два десятилетия тиазолидиндионы находятся в центре внимания за счет своей высокой эффективности в отношении рецепторов PPAR и простоте синтеза. Но, помимо основных побочных эффектов тиазолидиндионов в виде острой гепатотоксичности и образования опухолей, серьезным недостатком также является быстрая рацемизация хирального центра в физиологических условиях, что приводит к образованию рацематов. Анализ связывания тиазолидиндионов с PPAR $\gamma$  показал, что только (*S*)-энантиомеры тиазолидиндионов связываются с рецептором с высокой аффинностью.



**Схема 1.** Предположительный механизм рацемизации тиазолидиндионов через кето-енольную таутомерию.

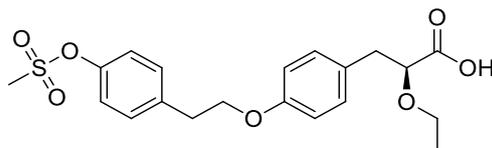
Это говорит о том, что только 50% лекарственного препарата класса тиазолидиндионов связывается с целевым рецептором, в то время остальные 50% лекарственного вещества находится в (*R*)-неактивной форме, но могут быть преобразованы в активный (*S*)-энантиомер, если быстрее не метаболизируются.

Для решения данной проблемы были разработаны менее склонные к рацемизации ациклические фармакофорные группы путем замены тиазолидиндионного кольца на  $\alpha$ -замещенные фенилпропановые кислоты.



**Рисунок 17.** Структурная формула  $\alpha$ -замещенных фенилпропановых кислот.

Первая  $\alpha$ -замещенная фенилпропановая кислота, проявившая двойную агонистическую активность PPAR $\alpha/\gamma$ , была описана в 2001 году и названа тезаглитазаром, разработанным фармацевтической компанией AstraZeneca.



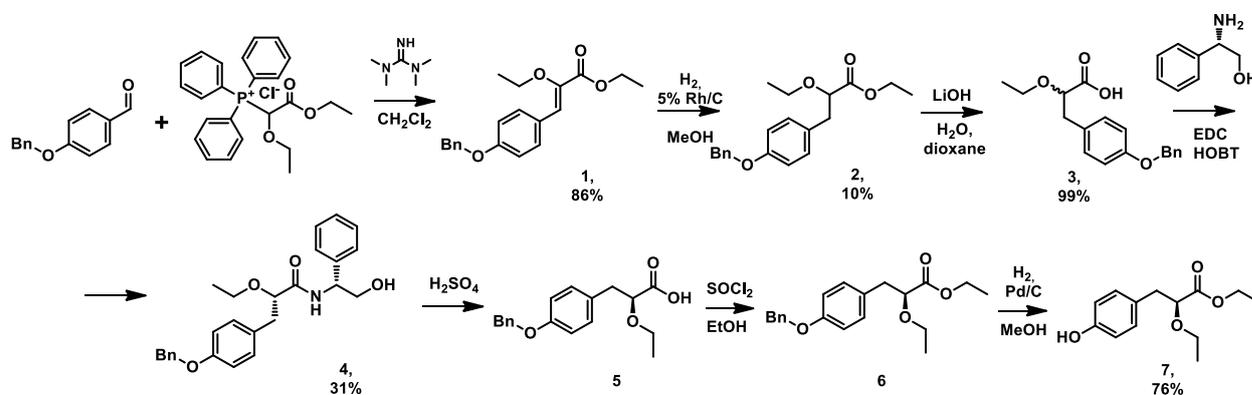
**Рисунок 18.** Структура тезаглитазара.

Генетические тесты показали, что тезаглитазар более эффективен в отношении PPAR $\gamma$ , чем PPAR $\alpha$ , с EC<sub>50</sub> = 3,6 мкМ для человеческого PPAR $\alpha$  и 0,2 мкМ для человеческого PPAR $\gamma$ . Клинические исследования тезаглитазара показали, что его прием улучшает маркеры гликемического контроля и атерогенной дислипидемии у пациентов с проявлениями инсулинорезистентности или диабетом 2 типа [107].

Однако в 2006 году на III фазе клинических испытаний при изучении эффектов тезаглитазара на пациентах с диабетом 2 типа его разработка была прекращена из-за побочных эффектов, таких как острая сердечная недостаточность и почечная токсичность, которые возникали, несмотря на сильные антигиперлипидемические и антигипергликемические эффекты тезаглитазара [108,109,110].

Синтетический путь, ведущий к получению тезаглитазара, состоит из 10 стадий, большая часть из которых относится к синтезу фармакофорной части молекулы с хиральным фрагментом.

В качестве стартового соединения авторами патента был выбран с 4-бензилоксибензальдегид, реакцией которого по Виттигу с (1,2-диэтокси-2-оксоэтил)трифенилфосфоний хлоридом был получен (Z)-этил 3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этоксиакрилат **1**. После восстановления в атмосфере водорода на Pd/C в этилацетате был выделен этил 3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этоксипропаноат **2**, сложноэфирную группу которого гидролизовали действием гидроксида лития. Образующаяся смесь диастереомеров после восстановления двойной связи 3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этоксипропановой кислоты **3** вводилась в реакцию с (S)-2-амино-2-фенилэтанолом для отделения (S)-изомера 3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этокси-N-((R)-2-гидрокси-1-фенилэтил)пропаноида (S)-**4**. После гидролиза амида **4** действием серной кислоты была получена (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этоксипропановая кислота **5**. Далее проводилась защита карбоксильной группы, получив сложный эфир **6**. Бензильную защиту с (S)-этил 3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этоксипропаноата **6** снимали в атмосфере водорода на Pd/C в этилацетате.

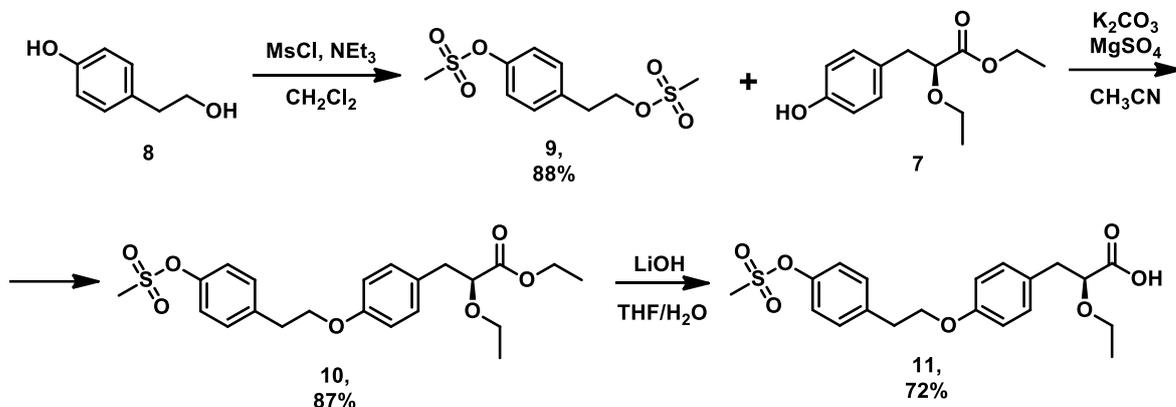


**Схема 2.** Подход к синтезу (S)-этил 3-(4-гидроксифенил)-2-этоксипропаноата **7**.

Недостатками данной методики являются низкие выходы промежуточных стадий: использование дорогостоящего родиевого катализатора в реакции восстановления двойной связи привело к образованию пропаноата **2** с выходом 10%. Также разделение рацемической смеси кислот **3** через энантиомерную смесь амидов **4(R+S)** является трудоемкой задачей.

Второй структурный 4-(2-((метилсульфонил)окси)этил)фенилметансульфонатный блок был получен взаимодействием 4-(2-гидроксиэтил)фенола **8** с мезилхлоридом в присутствии триэтиламина в хлористом метиле. В результате был получен 4-(2-

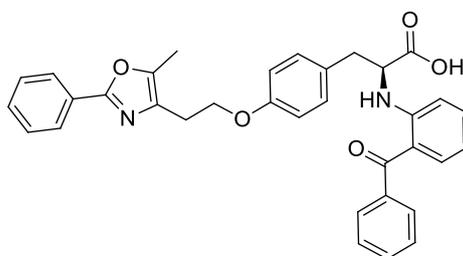
((метилсульфонил)окси)этил)фенилметансульфонат **9** с выходом 88%. Полученный фармакофорный фрагмент **7** кипятили с 4-(2-((метилсульфонил)окси)-этил)фенилметансульфонатом **9** в присутствии карбоната калия, сульфата магния в ацетонитриле.



**Схема 3.** Конденсация фармакофорного фрагмента и липофильной части.

Несмотря на высокий выход (87%), в ходе реакции происходит 2-кратное расходование мезилата **9**, предположительно, на образование побочного продукта, 4-винилфенилметансульфоната, образующегося в результате реакции элиминирования. Гидролиз сложноэфирной группы проводили действием LiOH в смеси ТГФ/Н<sub>2</sub>О, выход 72%.

Фарглитазар является нетиазолидиндионовым инсулинсенбилизирующим средством, который изначально разрабатывался как селективный PPAR $\gamma$  агонист. Первичные исследования *in vitro* показали, что фарглитазар примерно в 1000 раз более эффективен, чем троглитазон и пиоглитазон, и примерно в 100 раз более эффективен, чем розиглитазон, по своей способности как связывать, так и активировать PPAR $\gamma$  с EC<sub>50</sub> = 0,34 нМ для человеческого PPAR $\gamma$ . Однако дальнейшие исследования показали, что фарглитазар также связывается и с PPAR $\alpha$  рецепторами с EC<sub>50</sub> = 450 нМ для человеческого PPAR $\alpha$  [111].

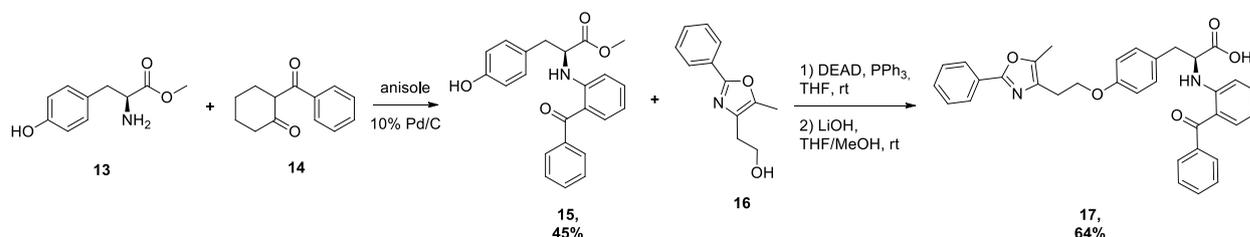


**Рисунок 19.** Структура фарглитазара.

Фарглитазар показал свою эффективность во II фазе клинических испытаний для лечения фиброза печени, однако не продемонстрировал значительных терапевтических

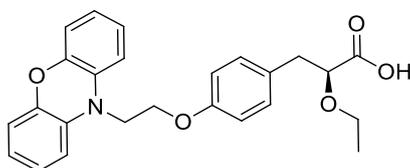
эффектов, а его разработка была прекращена на III фазе из-за высокой частоты развития отеков [112]. Фарглитазар имеет в своей структуре L-тирозиновый фармакофорный фрагмент с объемным заместителем и небольшой линкер, связывающий ароматический липофильный фрагмент.

Подход к синтезу фарглитазара выглядит следующим образом: коммерчески доступный метиловый эфир L-тирозина **13** и 2-бензоилциклогексанон **14** кипятили в анизоле в присутствии 10% Pd/C и ловушкой Дина-Старка для удаления воды. Далее проводили дегидрирование в бензофенон **15** без потери стереохимической чистоты. Полученный метиловый эфир (*S*)-2-((2-бензоилфенил)амино)-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты **15** затем реагировал с 2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил) этанолом **16** по реакции Мицунобу в присутствии PPh<sub>3</sub> и ДЭАДа. Гидролиз сложноэфирной группы проводили действием гидроксида лития в ТГФ/МеОН.



**Схема 4.** Схема синтеза фарглитазара.

Ученые из Исследовательского фонда доктора Редди также синтезировали серию производных  $\alpha$ -этокси- $\beta$ -фенилпропановой кислоты, среди которых наиболее эффективным оказался рагаглитазар, содержащий феноксазиновую группу в качестве липофильной части молекулы, соединенной с фармакофорной частью через аминоктанольный линкер [113].

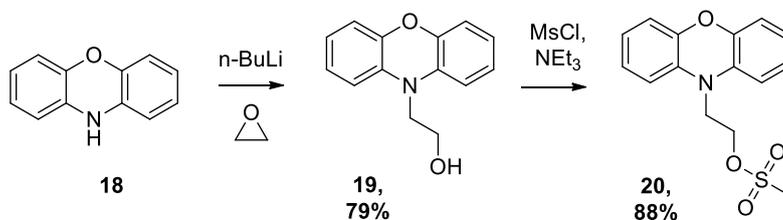


**Рисунок 20.** Структура рагаглитазара.

Рагаглитазар проявил высокую агонистическую активность в отношении рецепторов PPAR с EC<sub>50</sub> = 3,21 мкМ для человеческого PPAR $\alpha$  и 0,57 мкМ для человеческого PPAR $\gamma$ . Прием рагаглитазара приводил к снижению инсулинорезистентности и коррекции дислипидемии [114]. В сравнении с продаваемыми PPAR $\alpha$ - или  $\gamma$ -селективными агонистами, рагаглитазар более эффективно нормализует не только уровень глюкозы в крови, но и аномальный липидный обмен. Но, несмотря на демонстрацию преимуществ в

доклинических моделях, рагаглитазар был снят с клинических исследований из-за высокой частоты развития опухолей мочевого пузыря у грызунов [115].

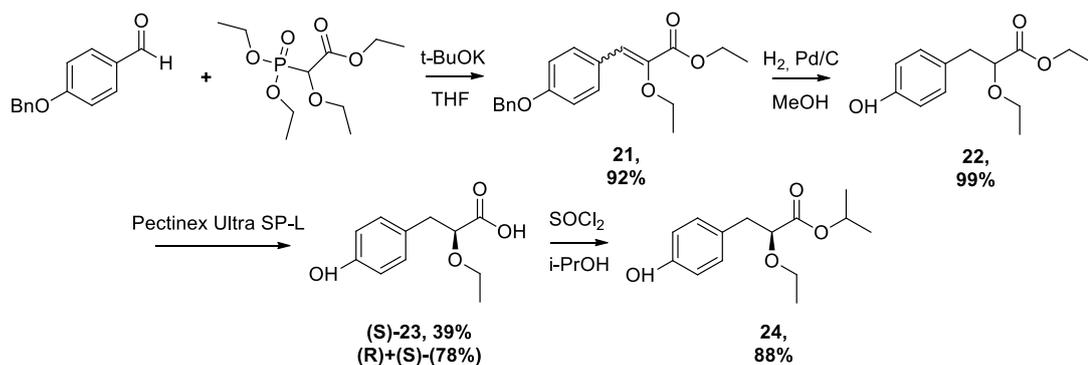
Синтез рагаглитазара был осуществлен следующим образом: взаимодействием феноксазина **18** с окисью этилена в присутствии бутиллития был получен спирт **19**. Мезиловое производное **20** было получено реакцией спирта **19** с мезилхлоридом в присутствии триэтиламина.



**Схема 5.** Синтез липофильной части рагаглитазара.

Так же, как и в случае тезаглитазара, фармакофорная часть была синтезирована первоначально в виде рацемата, который далее был разделён с использованием ферментативного катализа. Фармакофорный фрагмент **24** был синтезирован в 4 стадии: этил 3-(4-(бензилокси)фенил)-2-этоксиакрилат **21** был получен взаимодействием 4-(бензилокси)бензальдегида с этил 2-(диэтоксифосфорил)-2-этоксиацетатом по реакции Хорнера-Вадсворта-Эммонса в присутствии трет-бутилата калия в качестве основания. После восстановления двойной связи водородом в присутствии 10% Pd/C была получена рацемическая смесь **22**.

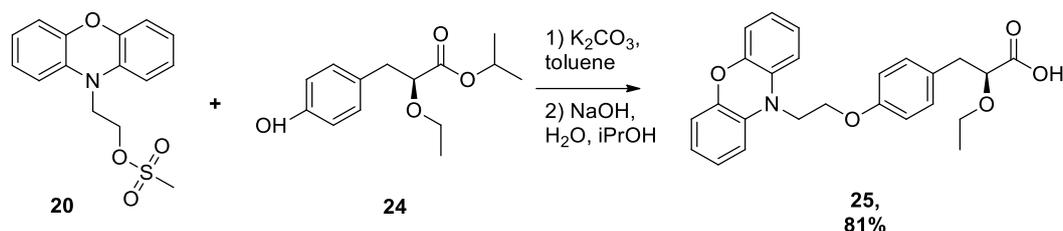
Авторами статьи были рассмотрены различные подходы к синтезу ключевого промежуточного (*S*)-изомера, в частности, путем ферментативного разделения рацемической смеси этил 2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата. Было обнаружено, что рацемическую смесь **22** можно разделить путем кинетического разделения с помощью коммерчески доступного ферментного препарата Pectinex Ultra-SP-L с выходом (*S*)-**23** изомера 39%, который далее переводили в изопропил (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноат **24** с помощью сульфонилхлорида в изопропанол.



**Схема 6.** Синтез изопропил (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата.

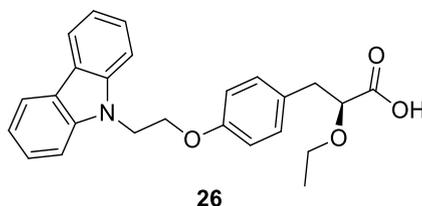
Данный подход к синтезу фармакофорного фрагмента (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты, в отличие от подходов, упомянутых ранее, является более эффективным, поскольку проводится в 4-6 стадий с достаточно хорошими выходами, кроме стадии выделения *S*-энантиомера.

Конденсация двух структурных блоков **20** и **24** происходила в присутствии карбоната калия в толуоле при нагревании. Гидролиз сложноэфирной группы проводили действием гидроксида натрия.



**Схема 7.** Конденсация липофильного и фармакофорного фрагментов.

Для дальнейшего изучения взаимосвязи «структура-активность» были разработаны и синтезированы трициклические аналоги, например карбазол **26**, который имеет лучшие профили двойной агонистической активности PPAR $\alpha$  и  $\gamma$ , чем раглитазар.

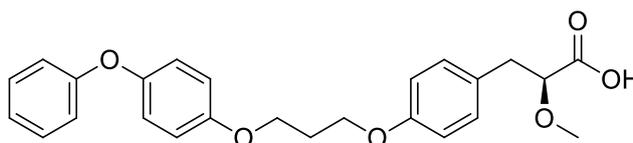


**Рисунок 21.** Карбазольное производное (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты.

Терапия мышей db/db карбазольным производным **26** усиливает чувствительность к инсулину больше, чем при использовании пиоглитазона и розиглитазона. Кроме того, **26**

снизил уровень триглицеридов и холестерина в плазме у крыс, получавших пищу с высоким содержанием холестерина, в модели, где агонисты PPAR $\gamma$  не оказали никакого эффекта [116].

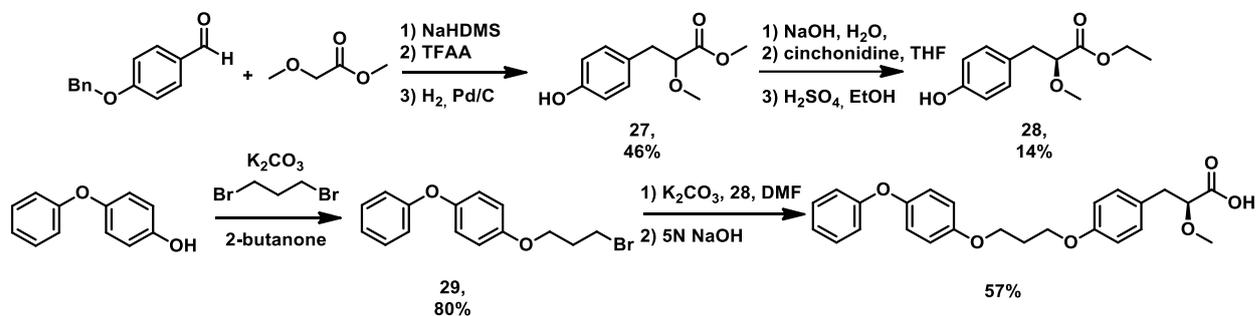
Разработанный компанией Eli Lilly нагелитазар является  $\gamma$ -доминантным двойным агонистом PPAR  $\alpha/\gamma$  с EC<sub>50</sub> = 1,71 мкМ для человеческого PPAR $\alpha$  и 0,024 мкМ для человеческого PPAR $\gamma$ . Это соединение показало значительное снижение среднего уровня глюкозы в сыворотке крови натощак и уровня триглицеридов в клинических испытаниях при лечении диабета 2 типа.



**Рисунок 22.** Структура нагелитазара.

Однако в соответствии с новыми рекомендациями FDA, Eli Lilly пришлось прекратить клинические испытания нагелитазара на III фазе из-за канцерогенного действия на мочевой пузырь крыс, которому предшествовали уротелиальная гипертрофия, воспаление и изменения в составе мочи [117].

Синтез нагелитазара был осуществлен следующим образом: по аналогии с рагаглитазаром, альфа-алкоксипропановый фрагмент был синтезирован через получение рацемата **27**. Взаимодействием 4-(бензилокси)бензальдегида с метил 2-метоксиацетатом в присутствии бис(триметилсилил)амида натрия и трифторуксусного ангидрида и последующее восстановление двойной связи привело к рацемату **27**. Выделение (*S*)-энантиомера **27** было осуществлено с использованием цинхонидина в качестве хирального агента. Выделенный (*S*)-изомер кислоты далее переводили в сложный эфир **28**.



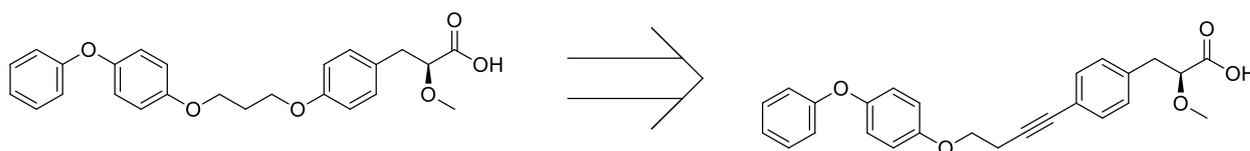
**Схема 8.** Подход к синтезу нагелитазара.

Конденсация липофильной и фармакофорной частей глитазара была осуществлена с помощью пропанового линкера: сначала 4-феноксифенол реагировал с 1,3-

дибромпропаном в присутствии карбоната калия в бутаноне, давая бромид **29**. Далее бромид **29** вводили в реакцию с фенолом **28** в присутствии карбоната калия. Гидролиз сложноэфирной группы был проведен с помощью 5N раствора гидроксида натрия, давая наведлитазар с выходом 57%.

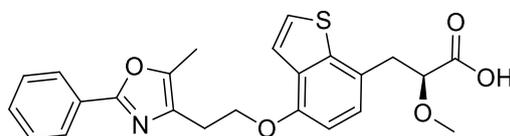
Как упоминалось ранее, стадия разделения рацемической смеси **27** является нетривиальной задачей, в связи с чем необходимо использовать хиральные агенты или различные ферменты. Более того, выход таких реакций не может превышать 50%, в связи с чем поиск эффективной методики синтеза (*S*)-2-алкокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата до сих пор является актуальной задачей.

Исследователями из Eli Lilly было проведено изучение взаимосвязи «структура-активность» путем замены линкерной части наведлитазара на алкиновое фрагмент. Анализ данных показал, что модификация линкера не повлияла на профиль селективности PPAR $\alpha$ / $\gamma$  – алкиновое производное также является высокоаффинным частичным агонистом PPAR $\gamma$  с относительно более слабой, но все еще значительной агонистической активностью в отношении рецепторов PPAR $\alpha$ . При этом данное соединение все еще обладает достаточной гибкостью, чтобы адаптироваться к обоим рецепторам [118].



**Схема 9.** Переход от кислород-связывающего линкера к алкиновому.

Разработанный Hoffman-La-Roche алеглитазар ( $EC_{50} = 0,05$  мкМ для человеческого PPAR $\alpha$  и  $0,024$  мкМ для PPAR $\gamma$ ), во II фазе клинических испытаний показал свою высокую эффективность: терапия алеглитазаром снизила гипергликемию и благоприятно изменила уровни ЛПВП и триглицеридов с приемлемым профилем безопасности.

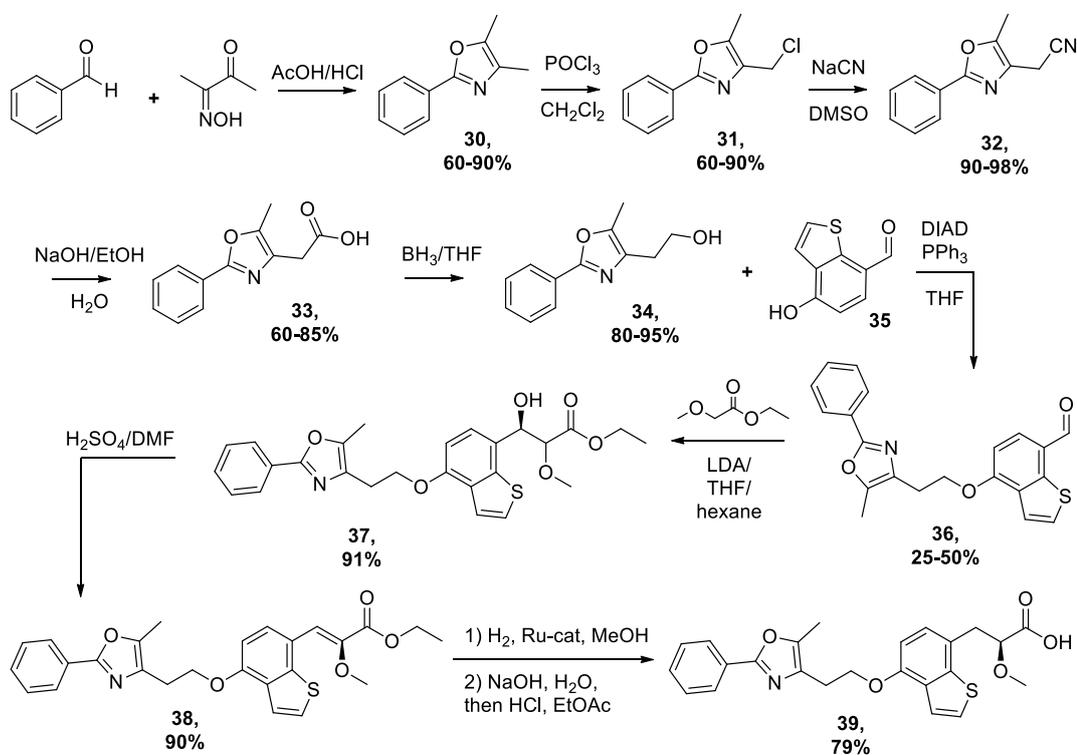


**Рисунок 23.** Структура алеглитазара.

Структурной особенностью алеглитазара является наличие тиофенового кольца в фармакофорной части молекулы. Авторы патента предположили, что введение дополнительных заместителей в ароматическую часть фармакофорного фрагмента создаст дополнительные стерические затруднения, препятствующие селективному связыванию молекулы алеглитазара с рецепторами PPAR $\gamma$ . Несмотря на свою эффективность в тестах *in*

*vivo*, разработка алеглитазара **39** была прекращена в 2013 году в ходе испытаний III фазы из-за случаев желудочно-кишечного кровотечения, переломов костей, сердечной недостаточности.

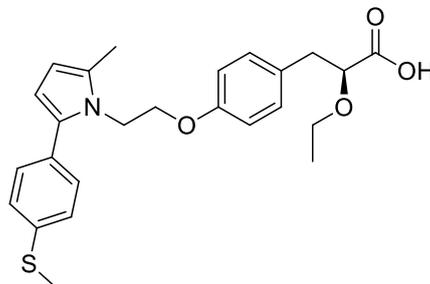
Синтетическая схема получения алеглитазара состоит из 11 стадий: реакцией бензальдегида с 3-(гидроксиимино)бутан-2-оном в кислой среде был получен 4,5-диметил-2-фенилоксазол **30**, который далее реагировал с  $\text{POCl}_3$  в хлористом метиле, давая хлорид **31**. Хлорпроизводное **31** переводили в цианпроизводное **32** с помощью цианистого натрия в ДМСО. Гидролиз цианпроизводного **32** до кислоты **33** проводили действием гидроксида натрия в водно-спиртовой среде. Спирт **34** получали восстановлением кислоты **33** с помощью гидроксида бора в ТГФ. Реакцией 4-гидроксибензо[*b*]тиофен-7-карбальдегида **35** со спиртом **34** по Мицунобу в присутствии  $\text{PPh}_3$  и ДИАДа был получен простой эфир **36**.



**Схема 10.** Подход к синтезу алеглитазара.

Этил 2-метоксиацетат вступал в реакцию с альдегидом **36** в присутствии диизопропиламида лития, давая этил 2-метокси-3-(*S*)-гидроксипропаноат **37**. Дегидратацией производного **37** с помощью серной кислоты в ДМФА был получен метоксиакрилат **38**. Каталитическим гидрированием проаноата **38** в присутствии рутениевого катализатора и последующим гидролизом сложноэфирной группы действием гидроксида натрия был получен алеглитазар.

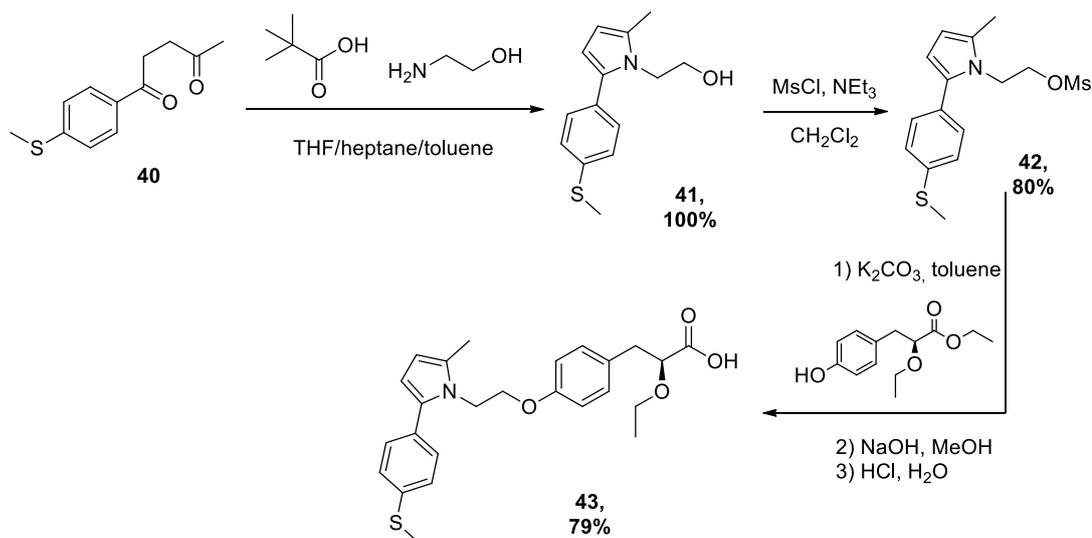
На сегодняшний день самым известным двойным агонистом PPAR $\alpha/\gamma$  является сароглитазар (Zydus Cadila, Индия), который, как и некоторые другие глитазары, является производным 2-алкокси-3-фенилпропановой кислоты, EC<sub>50</sub> = 0,65 пкМ для человеческого PPAR $\alpha$  и 3 нМ для человеческого PPAR $\gamma$ .



**Рисунок 24.** Структура сароглитазара.

В клинических испытаниях сароглитазар показал значительный эффект в снижении уровня липидов и глюкозы в крови. Исследование больных с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией, получавших сароглитазар, показало значительное снижение общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов плазмы [119].

В патенте [120] описан синтез сароглитазара в 5 стадий: реакцией 1-(4-(метилтио)фенил)пентан-1,4-диона **40** с аминоэтанолом в присутствии пивалиновой кислоты был получен 2-(2-метил-5-(4-(метилтио)фенил)-1H-пиррол-1-ил)этанол **41**, который был далее переведен в мезиловое производное **42** с помощью мезилхлорида в присутствии триэтиламина. Мезилат **42** реагировал с этил (S)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноатом в присутствии карбоната калия в толуоле. Далее авторы проводили гидролиз сложноэфирной группы действием гидроксида натрия в метаноле



**Схема 11.** Синтез сароглитазара.

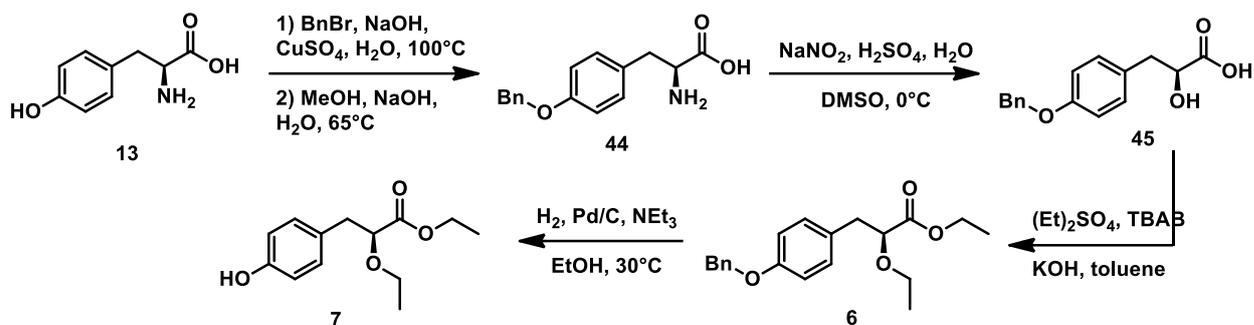


Схема 12. Синтез фармакофорного фрагмента.

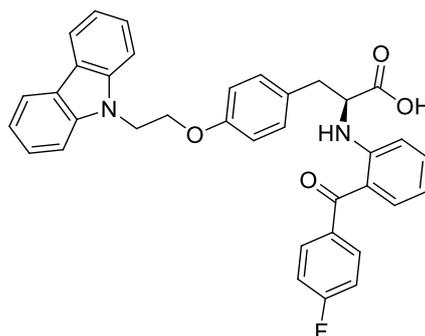
Для синтеза (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты в качестве стартового соединения был выбран коммерчески доступный L-тирозин. На первой стадии ставили бензильную защиту фенольной группы в присутствии сильного основания. Далее O-бензил-L-тирозин **44** вводили в реакцию с нитритом натрия и разбавленной серной кислотой в ДМСО, в результате чего была получена  $\alpha$ -гидроксикислота **45**. Реакцией диэтилсульфата с (*S*)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-гидроксипропановой кислотой **45** в толуоле в присутствии КОН в качестве основания и каталитических количеств ТБАБ был получен пропаноат **6**. Снятие бензильной защиты проводили с использованием водорода в присутствии 10% Pd/C.

В данном подходе авторы патента также используют мезиловые производные. Вероятно, это связано с тем, что при масштабировании синтеза в промышленных количествах, использование простых методик с коммерчески доступными и дешевыми реагентами является приоритетной задачей. Используемые в реакции Мицунобу реагенты также коммерчески доступны, однако являются более дорогими, проведение данной реакции требует сухих растворителей и инертную атмосферу.

Сароглитазар вызывает умеренную активацию PPAR $\gamma$  и более сильную активацию PPAR $\alpha$  [121]. Недавнее исследование показало, что сароглитазар снижает гипертриглицеридемию и улучшает чувствительность к инсулину и функцию  $\beta$ -панкреатических клеток за счет снижения глюколипотоксичности через прямую активацию PPAR $\gamma$  у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким уровнем триглицеридов в крови [122].

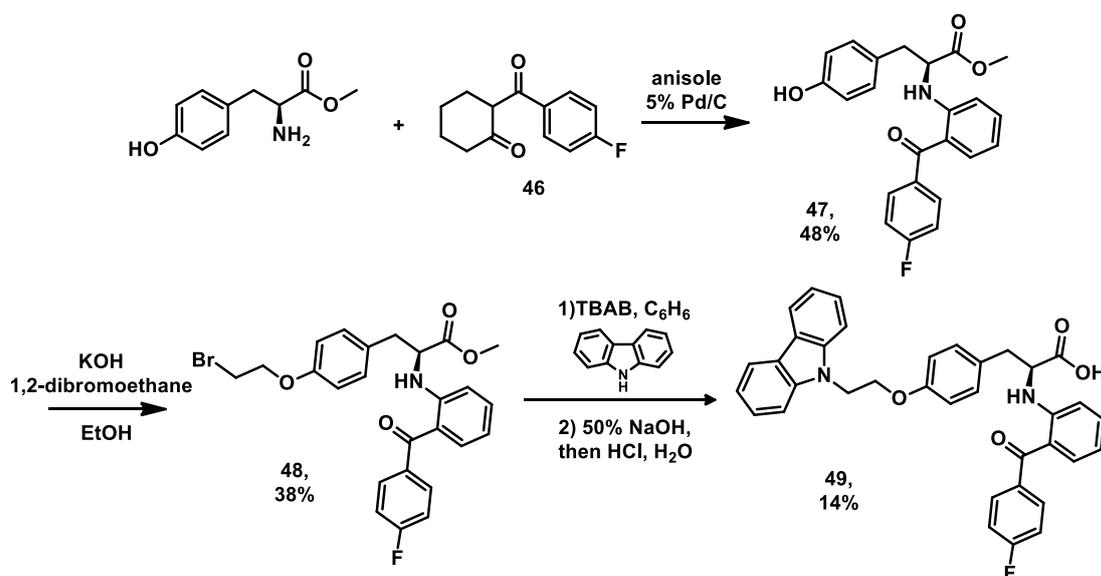
Вещество было одобрено в июне 2013 года для клинического применения в Индии [123]. Сароглитазар никогда не был связан с сердечно-сосудистыми осложнениями, хотя в информации о его продукте содержится предупреждение о мерах предосторожности при его использовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и застойной сердечной недостаточностью.

Чиглитазар (Карфлоглитазар) – это новый нетиазолидиндионовый структурированный агонист рецепторов PPAR, который также продемонстрировал многообещающие эффекты в отношении гликемического контроля и регуляции липидов у пациентов с диабетом 2 типа в предыдущих клинических исследованиях ( $EC_{50} = 1,8$  мкМ для человеческого PPAR $\alpha$  и 0,08 мкМ для человеческого PPAR $\gamma$ ). Результаты III фазы клинических испытаний показали, что чиглитазар обладает хорошим профилем эффективности и безопасности у пациентов с диабетом 2 типа [124]. В настоящее время чиглитазар одобрен к применению на территории Китая.



**Рисунок 25.** Структура чиглитазара.

Чиглитазар является (4-фторбензоил)фенильным производным L-тирозина, который соединен с карбозольной липофильной частью через аминокислотный линкер. Фармакофорный фрагмент был синтезирован по методике, аналогичной ранним подходам получения соединений схожей структуры: метиловый эфир L-тирозина и 2-(4-фторбензоил)циклогексанон **46** кипятили в анизоле в присутствии 5% Pd/C, получая фармакофорный фрагмент **47** с выходом 48%.



**Схема 13.** Подход к синтезу чиглитазара.

Для связывания фармакофорного фрагмента с карбазольным, авторы патента получали 2-бромэтокси производное **48** взаимодействием фенола **47** с дибромэтаном в присутствии гидроксида калия в качестве основания. Конденсация карбазольного и фармакофорного фрагментов проводили в бензоле в присутствии 50% раствора гидроксида натрия. После реакции конденсации происходит гидролиз сложноэфирной группы действием 50% раствора гидроксида натрия.

Методика синтеза чиглитазара более тривиальна в сравнении с 2-О-алкокси глитазарами, поскольку в качестве стартовых компонентов используются карбазол и L-тирозин. Присоединение липофильной части к фармакофорной осуществляется также с помощью 1,2-дибромэтана в присутствии гидроксида калия. Однако выходы продукта реакции на каждой стадии довольно низкие. Анализ литературы показал, что метанол и этанол не подходят для реакций  $S_N2$ , поскольку они являются полярными протонными растворителями. Наиболее подходящими растворителя для такой реакции являются ацетон, ацетонитрил, ДМФА.

Эти результаты в сочетании с результатами более ранних исследований других двойных агонистов PPAR $\alpha/\gamma$  продемонстрировали высокую эффективность двойных агонистов PPAR $\alpha/\gamma$  против гипергликемии и гиперлипидемии [125,126,127].

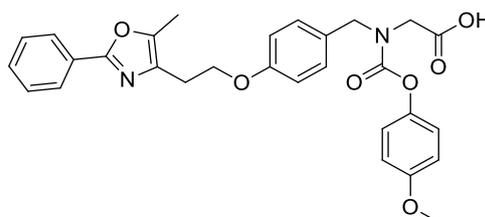
**Таблица 1.** Известные двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$  (глитазары), их побочные эффекты и полумаксимальная эффективная концентрация активации рецепторов PPAR.

Агонист	Побочные эффекты	EC50 alfa мкМ	EC50 gamma мкМ	Источник
Тезаглитазар	Повышение уровня креатинина и снижения скорости клубочковой фильтрации	3,1	0,7	[128]
Фарглитазар	Признаки отеков	0,45	0,00034	[129]
Алеглитазар	Желудочно-кишечное кровотечение, ломкость костей, сердечная недостаточность	0.05	0,021	[130]
Сароглитазар	Одобрено для использования в Индии Генеральным контролером по наркотикам Индии.	0,000 000 65	0,003	[131]

Чиглитазар	Безопасное и эффективное лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа согласно результатам исследования.	1.8	0.08	[132]
Навеглитазар	Неблагоприятные результаты доклинических исследований на грызунах.	1.71	0.024	[133]
Рагаглитазар	Увеличение веса, анемии и опухолей мочевого пузыря у грызунов.	3.21	0.57	[134]

### 1.3.5. Другие синтетические лиганды агонистов PPAR $\alpha$ / $\gamma$

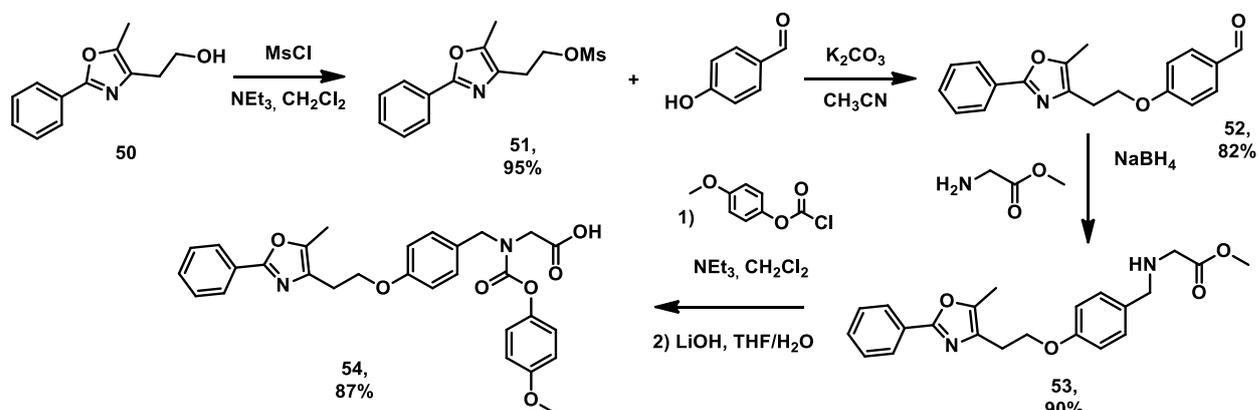
Мураглитазар является двойным агонистом рецепторов PPAR $\alpha$  и  $\gamma$ , демонстрируя сильную активность *in vitro* в отношении человеческого PPAR $\alpha$  (EC<sub>50</sub> = 320 нМ) и PPAR $\gamma$  (EC<sub>50</sub> = 110 нМ) [135]. В ранних клинических исследованиях мураглитазар продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы в триглицеридах и увеличение ЛПВП у пациентов с диабетом 2 типа [136]. Препарат завершил клинические испытания III фазы, [137] однако в мае 2006 года компания-разработчик Bristol-Myers Squibb объявила о прекращении дальнейшей разработки [138]. Двойное слепое рандомизированное исследование [139], сравнивающее мураглитазар и пиоглитазон, показало, что эффекты первого были благоприятными с точки зрения повышения уровня ЛПВП, снижения общего холестерина, триглицеридов. Однако в группе мураглитазара наблюдалась более высокая смертность от инфаркта миокарда, инсульта, транзиторных ишемических атак и сердечной недостаточности, а также увеличение веса по сравнению с группой пиоглитазона. Метаанализ клинических испытаний мураглитазара II и III фазы показал, что он был связан с большей (застойная сердечная недостаточность) по сравнению с плацебо или пиоглитазоном [140].



**Рисунок 26.** Структура мураглитазара.

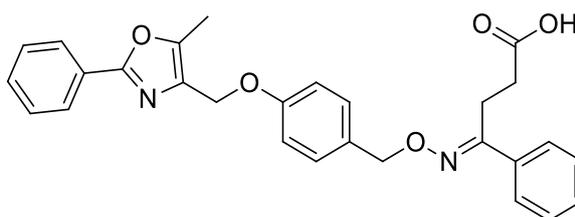
В отличие от предыдущих дуальных агонистов PPAR, мураглитазар не имеет хирального центра в фармакофорном фрагменте, что значительно упрощает его синтез. В

качестве стартового соединения был выбран 2-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этанол **50**, который далее переводили в мезиловое производное **51**. Взаимодействием мезилата **51** с 4-гидроксibenзальдегидом в присутствии карбоната калия был получен простой эфир **52**. По реакции восстановительного аминирования был получен вторичный амин **53**. Реакцией амина **53** с 4-метоксифенил хлорформатом в присутствии триэтиламина с последующим гидролизом сложноэфирной группы было получено целевое соединение **54** в виде кислоты.



**Схема 14.** Подход к синтезу мураглитазара.

Имиглитазар является производным оксииминоалкановой кислоты с мощной активностью PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  со значениями EC<sub>50</sub> = 67 и 31 нМ [141]. В различных моделях грызунов с резистентностью к инсулину и развитым сахарным диабетом имиглитазар показал благоприятные фармакокинетические свойства с хорошей абсорбцией и продолжительностью действия, а также продемонстрировал выраженную глюкозо- и липидоснижающую активность, не вызывая значительного увеличения массы тела.

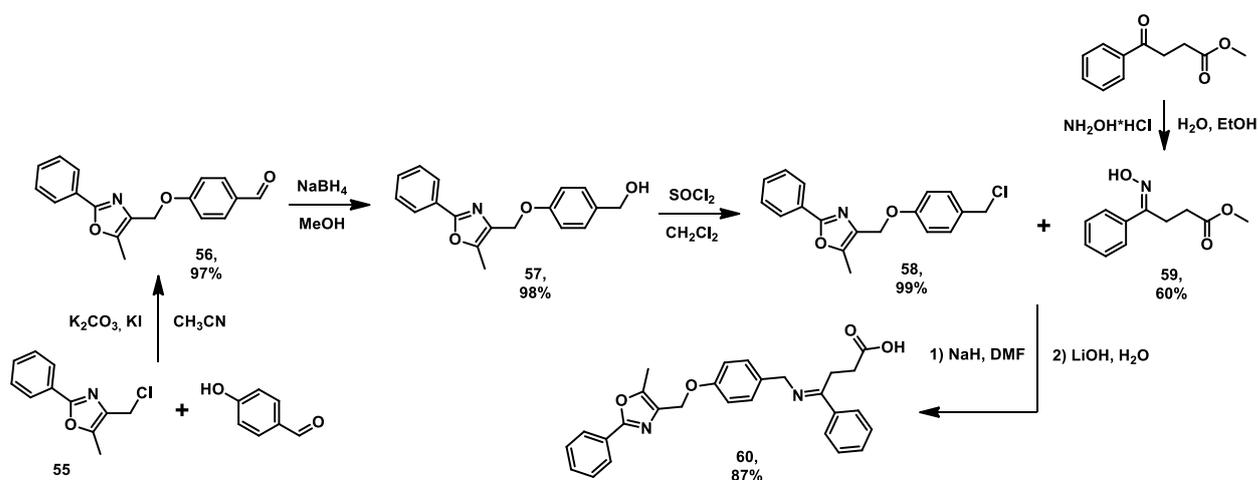


**Рисунок 27.** Структура имиглитазара.

Однако дальнейшие исследования имиглитазара были отложены из-за обнаружения деструкции в ферментах печени у небольшого числа пациентов в ходе исследований III фазы клинических испытаний [142,143].

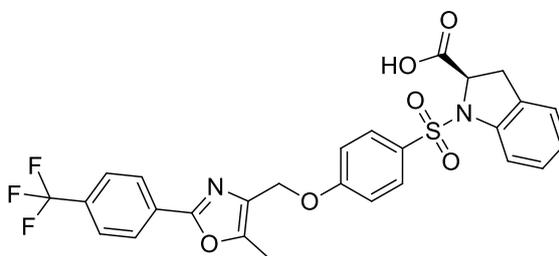
Липофильный структурный фрагмент имиглитазара схож со структурами фарглитазара, алеглитазара и мураглитазара, однако линкерная часть первого немного короче, а фармакофорный фрагмент имиглитазара не содержит заместителей в  $\alpha,\beta$ -положениях пропановой части.

Синтез имиглитазара был осуществлен в 6 стадий: взаимодействием 4-гидроксibenзальдегида с хлоридом **55** в присутствии карбоната калия и иодида калия в ацетонитриле был получен эфир **56**. Альдегидную группу далее восстанавливали действием боргидрида натрия в метаноле. Далее спирт **57** переводили в хлорпроизводное **58** действием тионилхлорида в хлористом метиле. (Z)-метил 4-(гидроксиимино)-4-фенилбутаноат **59** был получен из метил 4-оксо-4-фенилбутаноата действием гидросиламина гидрохлорида. Конденсацию хлорида **58** и (Z)-метил 4-(гидроксиимино)-4-фенилбутаноата **59** осуществляли в присутствии гидроксида натрия в ДМФА с последующим гидролизом сложноэфирной группы действием гидроксида лития в воде.



**Схема 15.** Синтез имиглитазара.

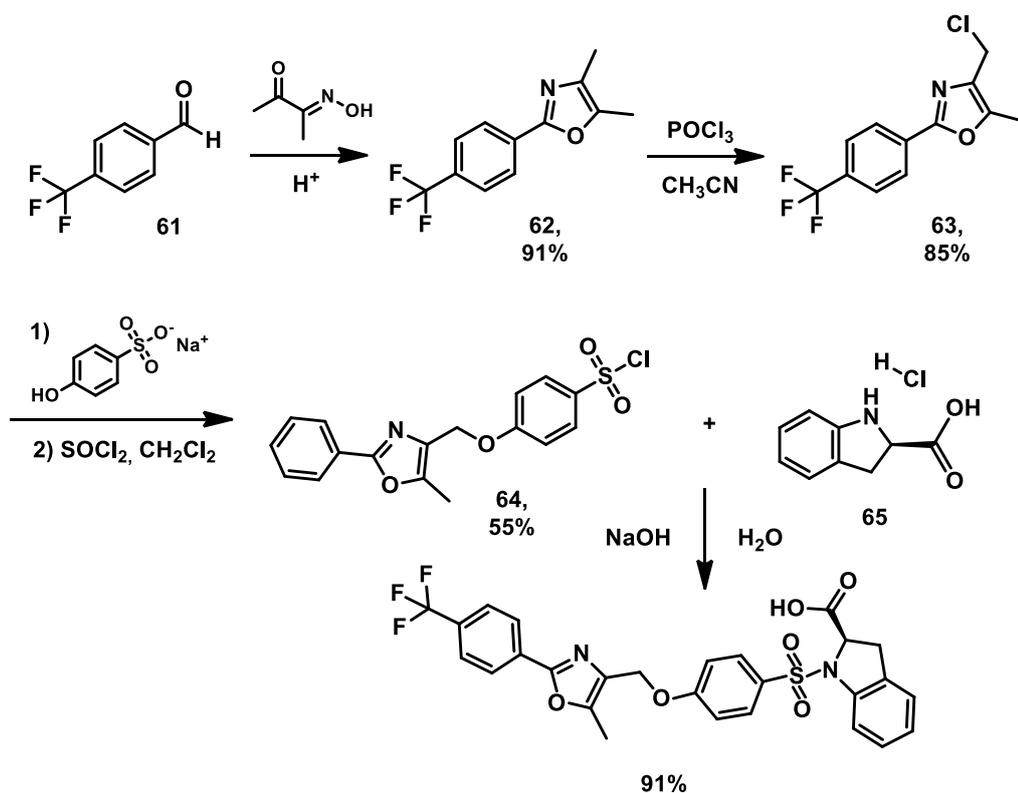
Цевоглилизар (Novartis) является двойным агонистом PPAR $\alpha/\gamma$  с EC<sub>50</sub> = 0,358 мкМ и 1,21 мкМ, который продемонстрировал в доклинических исследованиях, что является перспективным для лечения диабета и расстройств, связанных с ожирением, из-за его уникального благоприятного воздействия на энергетический баланс, а также улучшения гликемического и метаболического контроля [144].



**Рисунок 28.** Структура цевоглилизара.

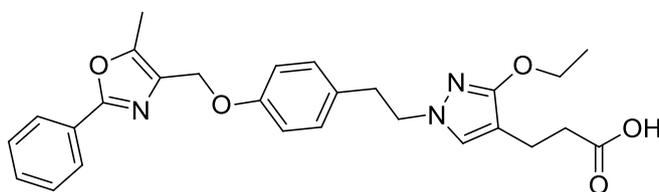
Цевоглилизар, так же как некоторые другие глилизары содержит в своей структуре 4-(хлорметил)-5-метил-2-фенил)оксазольный структурный фрагмент. Отличием в синтетическом подходе является порядок сборки молекулы: сначала происходит

конденсация липофильной фенилкосазольной части **63** с 4-гидроксифенилсульфонатным линкером, затем происходит присоединение (*S*)-индолин-2-карбоновой кислоты **65**.



**Схема 16.** Подход к синтезу цевоглитазара.

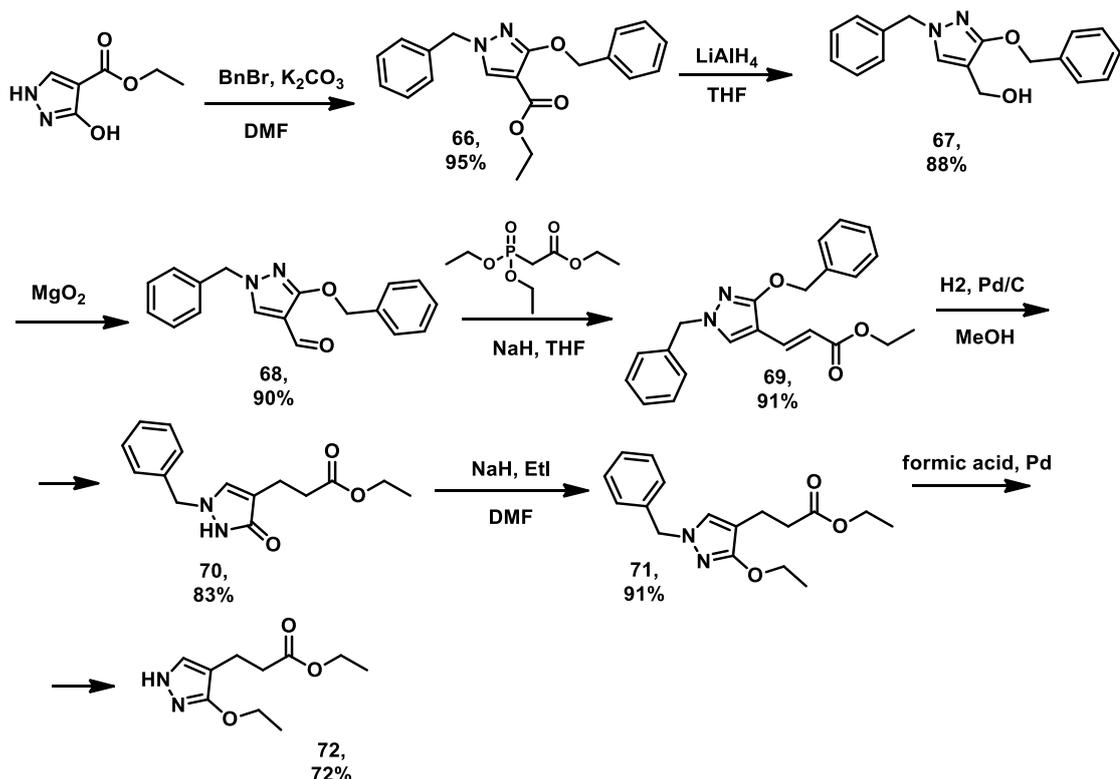
Сипоглитазар, производное азолалкановой кислоты, проявляет селективную агонистическую активность в отношении PPAR. Например, в доклинических исследованиях на животных применение сипоглитазара привело к улучшению периферической чувствительности к инсулину, снижению содержания липидов в организме и массы тела [145]. Сипоглитазар достиг фазы II клинических испытаний, однако дальнейшая разработка была прекращена из-за недостаточного профиля безопасности и эффективности существующих методов лечения.



**Рисунок 29.** Структура сипоглитазара.

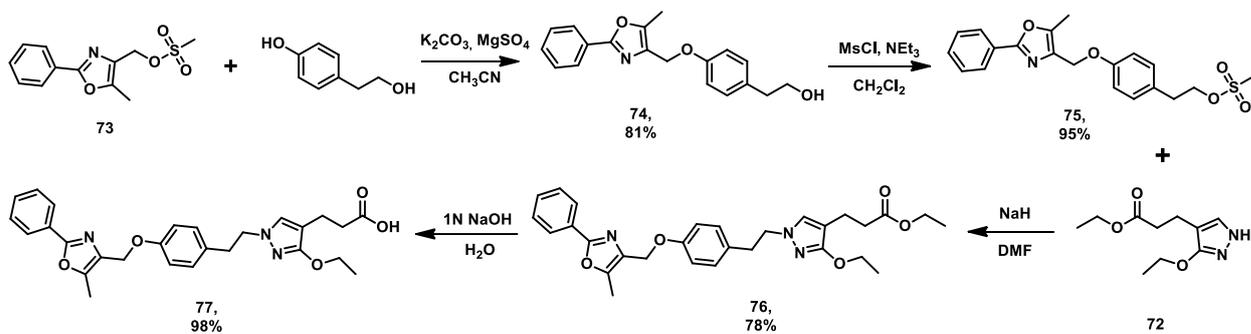
Фармакофорным фрагментом сипоглитазара выступает 3-(3-этоксипиразол-4-ил)пропановая кислота, которая соединена с липофильной частью через тирозольный линкер. Для синтеза фармакофора была выбрана следующая стратегия: бензилированием

этил-3-гидрокси-1Н-пиразол-4-карбоксилата был получен карбоксилата **66**, который далее восстанавливали до спирта **67** действием избытка алюмогидрида лития в ТГФ. Спирт **67** окисляли до альдегида действием  $MgO_2$ . Полученный альдегид **68** далее вступал в реакцию Хорнера-Вадсворта-Эммонса с этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетатом в присутствии гидрида натрия в ТГФ. После восстановления двойной связи пропеноата **69** до пропаноата **70** и его реакцией с этилиодидом в присутствии гидрида натрия в ТГФ был получен соответствующий пропаноат **71**. Действием муравьиной кислоты в присутствии палладия было проведено дебензилирование до пропаноата **72**.



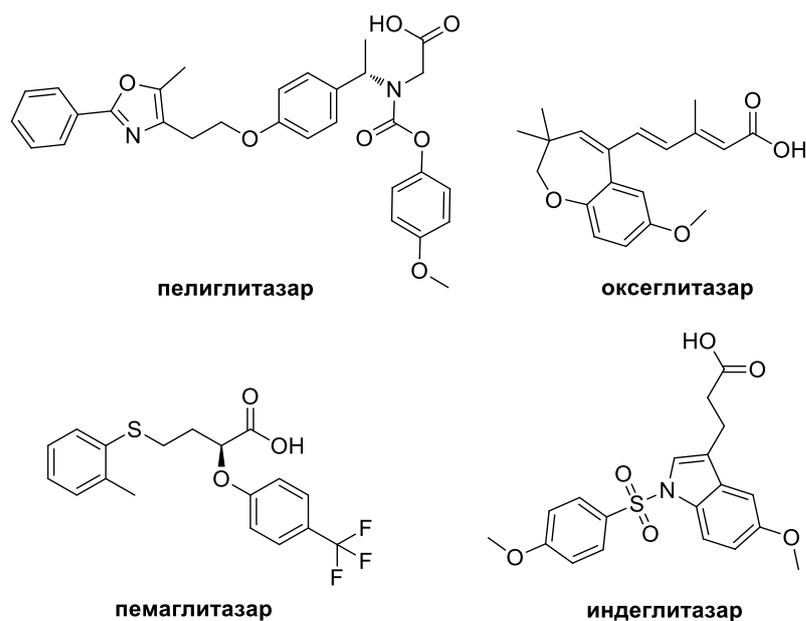
**Схема 17.** Синтез фармакофорной части сипоглитазара.

Взаимодействием мезилата **73** с тирозолом в присутствии карбоната калия и сульфата магния был получен спирт **74**. Далее спирт **74** переводили в мезилат **75**, который далее вводили в реакцию с пиразольным производным **72** в присутствии гидрида натрия. Действием 1N раствора гидроксида натрия был проведен гидролиз сложноэфирной группы **76**, давая целевое соединение **77**.



**Схема 18.** Синтез липофильной части и Конденсация с фармакофорной частью.

Другие менее известные «глитазары», к которым относятся пелиглитазар (фаза II, Bristol-Myers Squibb), оксеглитазар (Merck Sante), пемаглитазар (Merck) и индеглитазар (фаза II, Pfizer), также не были одобрены для клинического применения, в первую очередь из-за опасений по поводу токсичности в отношении печени, почек и сердца, рисков возникновения рака, несмотря на их многообещающее воздействие на соответствующий метаболизм.



**Рисунок 30.** Структуры менее известных глитазаров.

## 1.4. Выводы

1. Анализ литературы, посвященной агонистам рецепторов PPAR показал, что увеличение селективности связывания молекулы с рецепторами PPAR достигается за счет введения дополнительных заместителей в 3-фенилпропановый фрагмент. В отличие от тиазолидиндионов,  $\alpha$ -алкоксикислоты не подвергаются рацемизации. Также было показано, что (*S*)-энантиомеры, имеют более высокую аффинность связывания с PPAR $\gamma$  и были более эффективными, чем их (*R*)-аналоги. Последние исследования класса глитазаров показывают, что структуры с (*S*)-2-заместителями в фармакофорном фрагменте проявляют наиболее высокую активность. Синтез фармакофорных фрагментов такой структуры возможно осуществить несколькими способами: использование хиральных исходных соединений, либо синтез рацемической смеси с последующим разделением смеси либо ферментным способом, либо с помощью дополнительных химических превращений. Использование различных ферментов для разделения энантиомеров является довольно удобным способом получения хирального (*S*)-энантиомера, однако не существует универсального фермента, который позволит разделить любую рацемическую смесь продукта реакции, поэтому под каждый случай необходимо подбирать наиболее эффективный фермент. Энантиоселективное восстановление, являющееся одним из наиболее популярных методов получения хиральных молекул, также не лишено недостатков, одним из которых является использование нетривиальных и дорогих катализаторов.

2. Анализ структур глитазаров позволяет выявить общие структурные фрагменты в соединениях, обладающие хорошей аффинностью к рецепторам. Как правило, в *para*-положении ароматического кольца «фармакофорного фрагмента» находится короткий линкер, связывающий «фармакофор» с липофильной частью молекулы, в котором также могут находиться дополнительные алифатические или ароматические заместители, позволяющие подстроить физико-химические свойства молекулы для наилучшего связывания с рецептором.

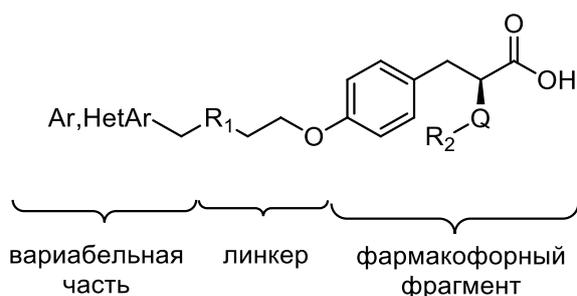


Рисунок 31. Структурная формула глитазаров.

В качестве вариабельной части молекулы в основном используют различные ароматические и гетероциклические фрагменты, например арилоксазольный фрагмент, присутствующий во многих агонистах PPAR, таких как фарглитазар, имиглитазар или мураглитазар. Стоит отметить, что в литературе на сегодняшний день нет примеров глитазаров, в структуру которых вводили фрагменты терпенов.

Порядок сборки глитазаров в основном зависит от природы функциональных групп и центров липофильного и фармакофорного фрагментов, которые могут вступать в различные реакции. Наиболее популярным методом сборки глитазаров является конвергентный синтез: сначала синтезируется фармакофорный фрагмент, далее синтезируется липофильная часть, модифицируется путем введение связывающего линкера и далее сшивается с фармакофорным фрагментом.

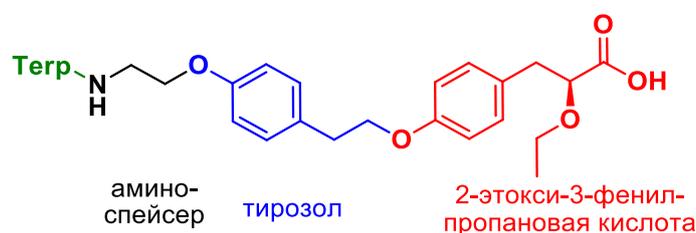
3. Анализ методик синтеза глитазаров показал, что наиболее популярным методом получения арил-алкильных эфиров является реакция мезилатов с фенолами. Однако выходы данных реакций достаточно низкие, что, предположительно, связано с образованием побочных продуктов (элиминирование и т.д.). В данном случае наиболее привлекательным способом получения арил-алкильных эфир является реакция Мицунобу, позволяющая получать эфиры с высокими выходами в мягких условиях.

4. Результаты фармакологических исследований показали, что глитазары, двойные агонисты PPAR $\alpha/\gamma$ , как и глитазоны, имеют схожие побочные эффекты, например увеличение веса и отеки и гепатотоксичность. Однако среди (*S*)-2-алкокси-3-фенилпропановых производных побочные эффекты отличаются, что может говорить о том, что модификация липофильной части в перспективе может снизить количество побочных эффектов. Анализ фармакологической активности тирозиновых производных показывает, что они имеют пересечение побочных эффектов в виде нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Все остальные глитазары не одобрены к применению из-за повышенного риска развития рака и гиперплазии мочевого пузыря (рагаглитазар), нарушения функции почек (тезаглитазар) и повышенного сердечно-сосудистого риска (мураглитазар).

## 2. Обсуждение результатов

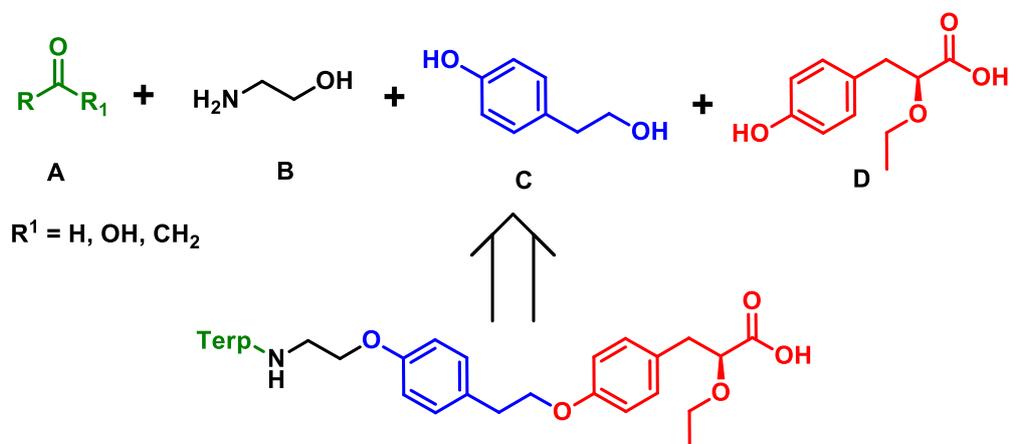
### 2.1. Разработка подходов к синтезу целевых соединений

В качестве фармакофорного фрагмента для синтеза новых соединений была выбрана (*S*)-2-этокси-3-фенилпропановая кислота, которая является общим структурным блоком для большинства глитазаров, запущенных в стадию клинических испытаний. Фрагменты природных соединений было предложено связывать с фармакофором через аминокэтанольный и тирозольный линкеры. Наличие аминокэтанольного линкера придает молекуле некоторую гибкость, способствуя усиленному связыванию с рецептором. Выбор связывания природного и фармакофорного фрагментов через амидную и аминную связи основан на стабильности этих связей в биологической среде, а также доступных протоколах создания такого типа связей.



**Рисунок 32.** Общая структурная формула терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты.

Таким образом, целевые соединения было предложено получать из следующих структурных блоков: моно-, ди- или тритерпеноид (**A**), аминокэтанольный линкер (**B**), тирозольный фрагмент (**C**) и фармакофор (*S*)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты (**D**) (схема 20).



**Схема 19.** Схема сборки потенциальных агонистов.

#### 2.1.1. Первая методика синтеза ключевого фрагмента A+(B+C+D)

Для синтеза тритерпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты был предложен следующий порядок сборки: **A+(B+C+D)**. Данный способ позволяет варьировать тритерпеновый фрагмент на последней стадии, а конденсация амина с терпеновыми кислотами может проводиться в мягких условиях. Подход к синтезу ключевого фрагмента **82 (B+C+D)** является адаптацией подхода из патента AstraZeneca [146], представлен на схеме 20 и включает 5 стадий:

1) Защита аминогруппы аминоэтанола действием ди-*трет*-бутилдикарбоната в хлористом метиле (выход 98%);

2) Синтез мезилата **79** действием мезилхлорида в присутствии NEt<sub>3</sub> на Вос-аминоэтанол **78** в хлористом метиле, выход 87%;

3) Реакция мезилата **79** с тирозолом в присутствии 18-краун-6 и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА в течение 3 дней при непрерывном термостатировании при 90°C. В результате обработки реакционной смеси и его очистки с помощью колоночной хроматографии производное тирозола **80** было получено с выходом 48%;

4) Мезилат **81** получен из спирта **80** действием мезилхлорида в присутствии NEt<sub>3</sub>, выход соединения **81** 78%. Очистка проводилась методом промывания органического слоя раствором NaHCO<sub>3</sub>.

5) Конденсация мезилата **81** с (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноатом **7** в условиях, используемых на стадии 3. Реакция сопровождается образованием большого количества побочных продуктов. Ключевой фрагмент **82** очищали колоночной хроматографией на силикагеле в системе гексан:этилацетат – 4:1. Выход 15%.

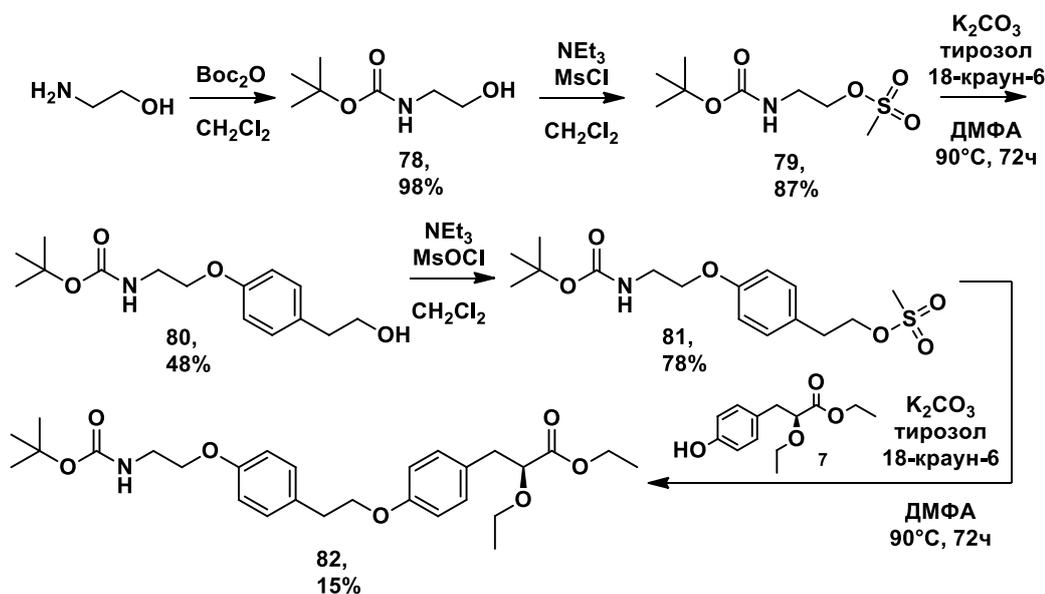
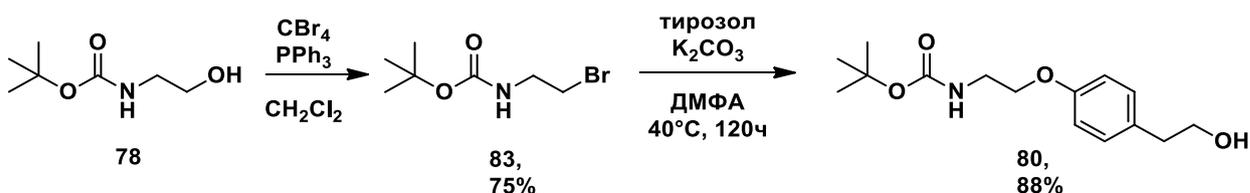


Схема 20. Получение ключевого промежуточного соединения

Таким образом, первый подход к синтезу N-Вос-этил-3-(4-(4-(2-аминоэтокси)-фенэтокси)-фенил)-2-этокси-пропаноата **82**, основанный на литературной методике, был осуществлен с суммарным выходом 4%. Поскольку некоторые стадии синтеза, связанные с конденсацией мезилатов с фенольной группой второго субстрата, в условиях, описанных в патенте, протекали неэффективно, сопровождались побочными реакциями и низкими выходами продуктов, были предложены и опробованы альтернативные подходы к синтезу **82**.

### Оптимизация методики синтеза (B+C+D)

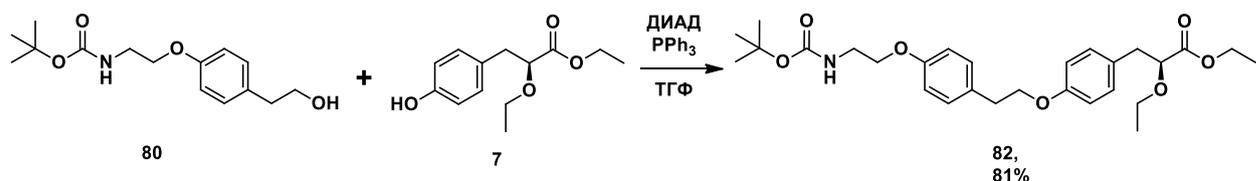
Для повышения выходов промежуточных продуктов было предложено заменить стадии с участием мезиловых производных. Так, в качестве альтернативы мезиловому эфиру аминокэтанола **79** был получен бромид **83**: Вос-защищенный аминокетанол **78** вводили в реакцию с  $\text{CBr}_4$  и трифенилфосфином при охлаждении, что приводило к образованию бромида **83** с выходом 75% после колоночной хроматографии.



### Схема 21. Оптимизация синтеза спирта **80**.

Серия экспериментов по отработке условий реакции бромида **83** с тирозолом позволила определить оптимальный температурный диапазон (40-50°C) и соотношение реагентов, (40% избыток бромида по отношению к тирозолу). Выдерживание реагентов в ДМФА в присутствии прокаленного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при 40°C в инертной атмосфере в течение 120 часов позволило провести реакцию с полной конверсией тирозола. Также было обнаружено, что спирт **80**, после его высаживания водой из реакционной смеси, может быть очищен перекристаллизацией из диэтилового эфира без использования колоночной хроматографии, что позволяет получить его с выходом 88%.

Также более успешным подходом оказалась замена двух стадий: получение мезилата **81**, который затем вступал в реакцию с (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноатом **7**, на одностадийную реакцию спирта **80** и фенола **7** (реакция Мицунобу). Реакцию проводили в стандартных условиях, используя 5%-й избыток фенола **7** по отношению к спирту **80**. Реакция протекает в течение 8 часов, однако требует проведения двух колоночных хроматографий с различными элюирующими системами, эфир **82** в результате был получен с выходом 81%.

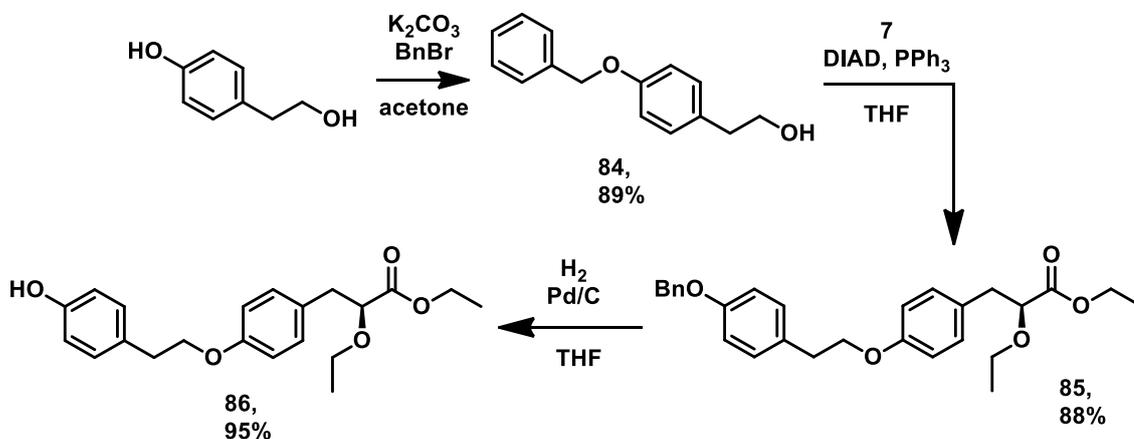


**Схема 22.** Взаимодействие фенола **7** со спиртом **80** по Мицунобу.

Таким образом, альтернативная методика синтеза включает 4 стадии: Вос-защита аминоспирта, перевод спирта **78** в бромпроизводное **83**, его конденсация с тирозолом и взаимодействие О-алкилированного фенола **80** со фенолом **7**. Данная методика позволяет получить ключевой фрагмент **82** с суммарным выходом 50%, что значительно превышает тот же показатель для методики синтеза через мезиловые производные.

### 2.1.2. Вторая методика синтеза по схеме А+(В+(С+D))

Для синтеза агонистов PPAR, содержащих линкеры различной длины (от 1-аминоэтан-2-ола до 1-аминододекан-12-ола), была разработана альтернативная методика синтеза ключевого фрагмента **82**, где в качестве стартового соединения выбран тирозол. Данная методика позволяет в 3 стадии синтезировать общий фрагмент **86** для всех целевых соединений, который далее вступает в реакцию с различными аминоспиртами. Синтетический путь, используемый для получения ключевого фрагмента **82** показан на схеме 23.



**Схема 23.** Альтернативный метод синтеза соединения **82**.

При реакции тирозола с бензилбромидом в присутствии  $K_2CO_3$  был получен 2-(4-(бензилокси)-фенил) этанол **84** с выходом 89%. Эфир **85** был получен реакцией спирта **84** с (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноатом **7** в условиях реакции Мицунобу в присутствии диизопропилазодикарбоксилата и  $PPh_3$  в ТГФ с выходом 87%. Фенол **86** был получен гидрированием соединения **85** в присутствии 10% Pd/C в ТГФ с выходом 95%.

Взаимодействие фенола **86** с аминспиртом проводили в условиях реакции Мицунобу, использованных нами ранее. Соответствующий эфир **82** был выделен с выходом 82% после колоночной хроматографии (схема 24). Данная методика примечательна тем, что присоединение аминспиртового линкера происходит на последней стадии, что позволяет с легкостью его варьировать. Удаление Вос-защиты в ключевом фрагменте **82** заключалось в обработке трифторуксусной кислотой в хлористом метиле.

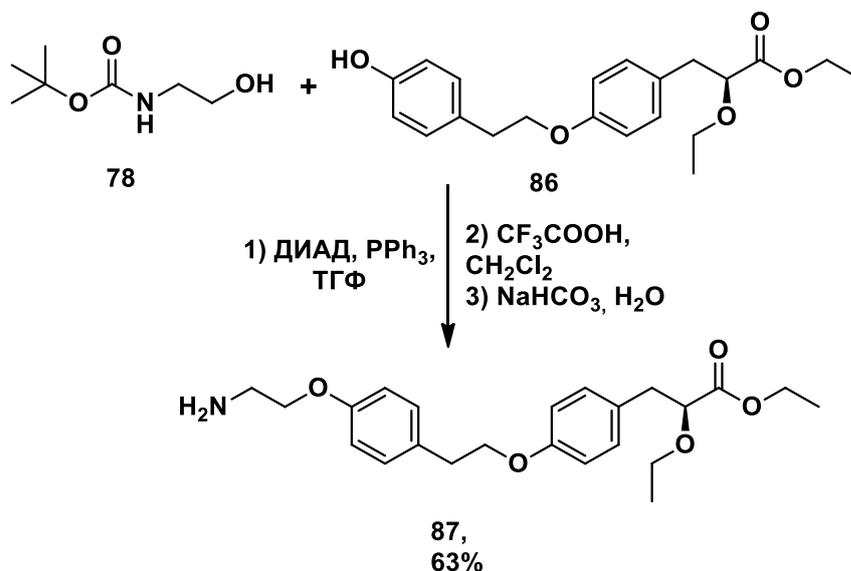
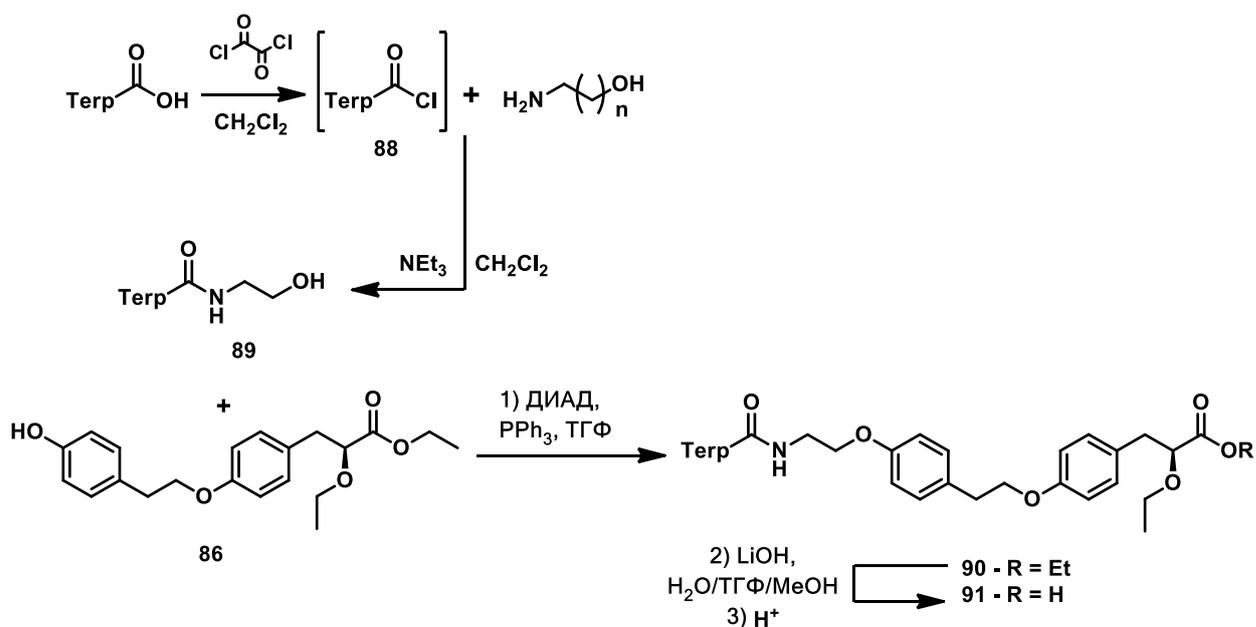


Схема 24. Синтез ключевого фрагмента с свободной аминогруппой **87**.

### 2.1.3. Методика синтеза потенциальных агонистов PPAR по типу (A+B)+(C+D)

Также в данной работе была применена стратегия конвергентного синтеза. Разработанный подход использовался для некоторых терпеновых кислот и удобен тем, что фрагмент (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты участвует в меньшем количестве стадий, вследствие чего меньше расходуется. Синтез амидов осуществлен следующим образом: взаимодействием терпеновой кислоты с оксалилхлоридом синтезируется соответствующий хлорангидрид **88**, который далее вступает в реакцию с аминспиртом в присутствии NEt<sub>3</sub> в качестве основания. Амидоспирт **89** высаживается из реакционной смеси диэтиловым эфиром, выход 70-80%.



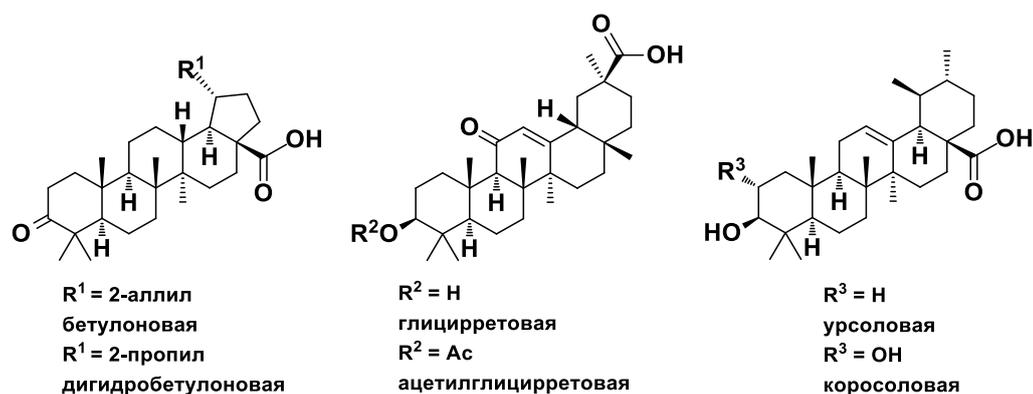
**Схема 25.** Синтез амидов по методике №3.

Амидоспирт **89** далее взаимодействует с фенолом **86** в условиях реакции Мицунобу в присутствии ДИАДа и  $\text{PPh}_3$  в инертной атмосфере. После очистки методом колоночной хроматографии выход эфиров **90** варьировался от 75-85%. После гидролиза сложноэфирной группы с последующим подкислением выделены соответствующие кислоты **91**, выход 80-90%.

## 2.2. Варьирование терпенового фрагмента

### 2.2.1. Синтез амидов тритерпеновых кислот

Тритерпеновые кислоты и их производные, такие как урсоловая, корсоловая, глицирретовая, а также бетулоновые кислоты являются липофильными соединениями (рисунок 33). Липофильные фрагменты представляют особый интерес в случае PPAR, поскольку PPAR активно экспрессируются в печени и жировой ткани [147]. Кроме того, тритерпеновые кислоты и их производные обладают как антидиабетическими, так и гепатопротекторными свойствами [148], и в то же время малотоксичны [149].



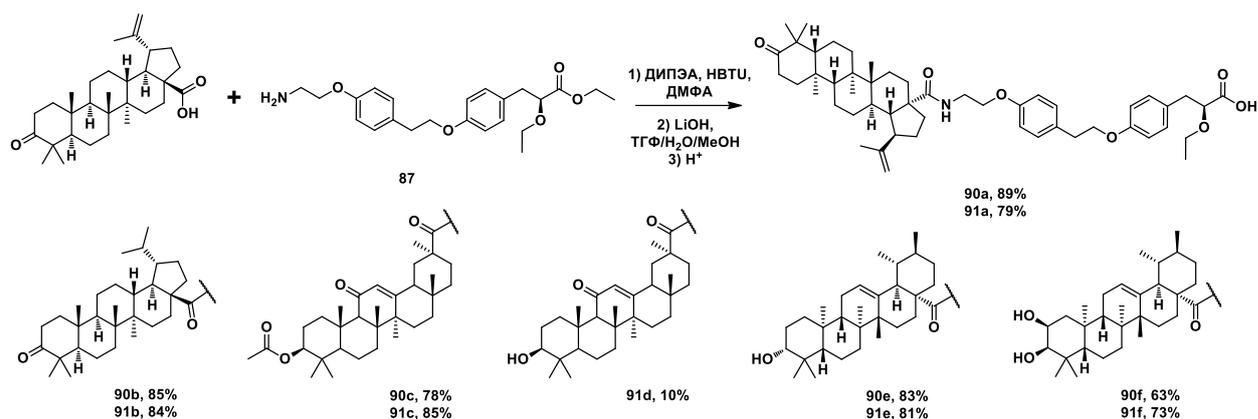
**Рисунок 33.** Структуры тритерпеновых кислот

Было показано, что некоторые тритерпеноиды лупанового типа, такие как бетулоновая и дигидробетулоновая кислоты, обладают ингибирующей альфа-глюкозидазу активностью [150]. Известно, что глицирретовая кислота, имеет несколько мишеней для гипогликемического действия: PPAR $\gamma$ , активация MAPK (группа мультифункциональных внутриклеточных сигнальных путей, содержащих одну из митоген-активируемых протеинкиназ и контролирующих транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы) [151]. Сообщалось, что производные глицирретовой кислоты также обладают терапевтическим противодиабетическим потенциалом [152].

В случае урсоловой кислоты, среди мишеней гипогликемического действия отмечены: PPAR $\alpha$ , SREBP-1c (стерол-регуляторный элемент, связывающий фактор транскрипции 1), ATGL (триглицеридлипаза жировой ткани) и другие. Особый интерес в последнее время вызывает коросоловая кислота, которая обладает выраженным антидиабетическим действием с подтвержденным механизмом активации AMPK (5'АМФ-активируемая протеинкиназа) и ингибирования  $\alpha$ -амилазы [153]. Некоторые производные коросоловой кислоты также обладают выраженной гипогликемической активностью *in vivo*.

Амиды бетулоновой, дигидробетулоновой, ацетилглицирретовой, урсоловой и коросоловой кислот **90a-f** были получены конденсацией амина **87**, синтезированного по методике №1, с тритерпеновыми кислотами в присутствии O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилмочевина гексафторфосфата (НВТУ) и N,N-диизопропилэтиламина в ДМФА. Выходы амидов после очистки колоночной хроматографией составили 63-89%. Гидролиз сложноэфирной группы соединений **90a-f** проводили действием гидроксида лития в смеси ТГФ/Н<sub>2</sub>О/МеОН. Обработка заключалась в подкислении реакционной смеси

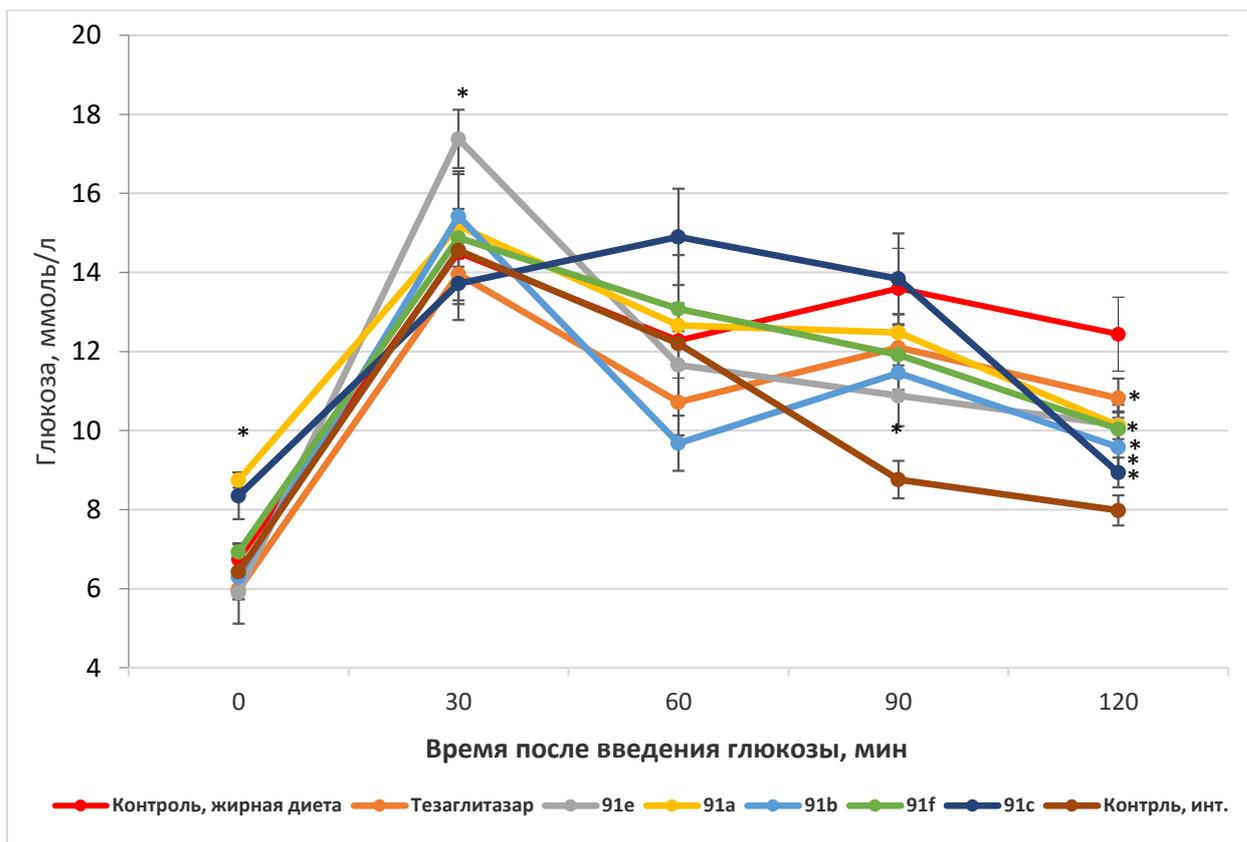
с последующей экстракцией водного раствора этилацетатом. В результате были выделены кислоты **91a-f** с выходами 73-81% (схема 27).



**Схема 26.** Синтез амидов тритерпеновых кислот **91a-f**.

В качестве альтернативного метода обработки реакции гидролиза было предложено предварительное упаривание реакционной смеси с последующим разбавлением 10-кратным избытком воды, подкислением раствора и фильтрацией образовавшегося осадка. Данный подход позволяет избежать этерификации кислоты, которая может протекать в кислых условиях в присутствии метанола в реакционной смеси. Поскольку скорость гидролиза ацетильной группы в положении 3 глицирретовой кислоты намного ниже по сравнению со скоростью гидролиза сложноэфирной группы в фрагменте фенилпропановой кислоты, то нам удалось выделить кислоту **91c** с выходом 85% в качестве основного продукта при проведении реакции в течение 2 часов при охлаждении. В качестве минорного продукта реакции гидролиза **90c** было выделено соединение **91d** с выходом 10%. Таким образом был получен ряд новых амидов тритерпеновых кислот с фрагментом (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты.

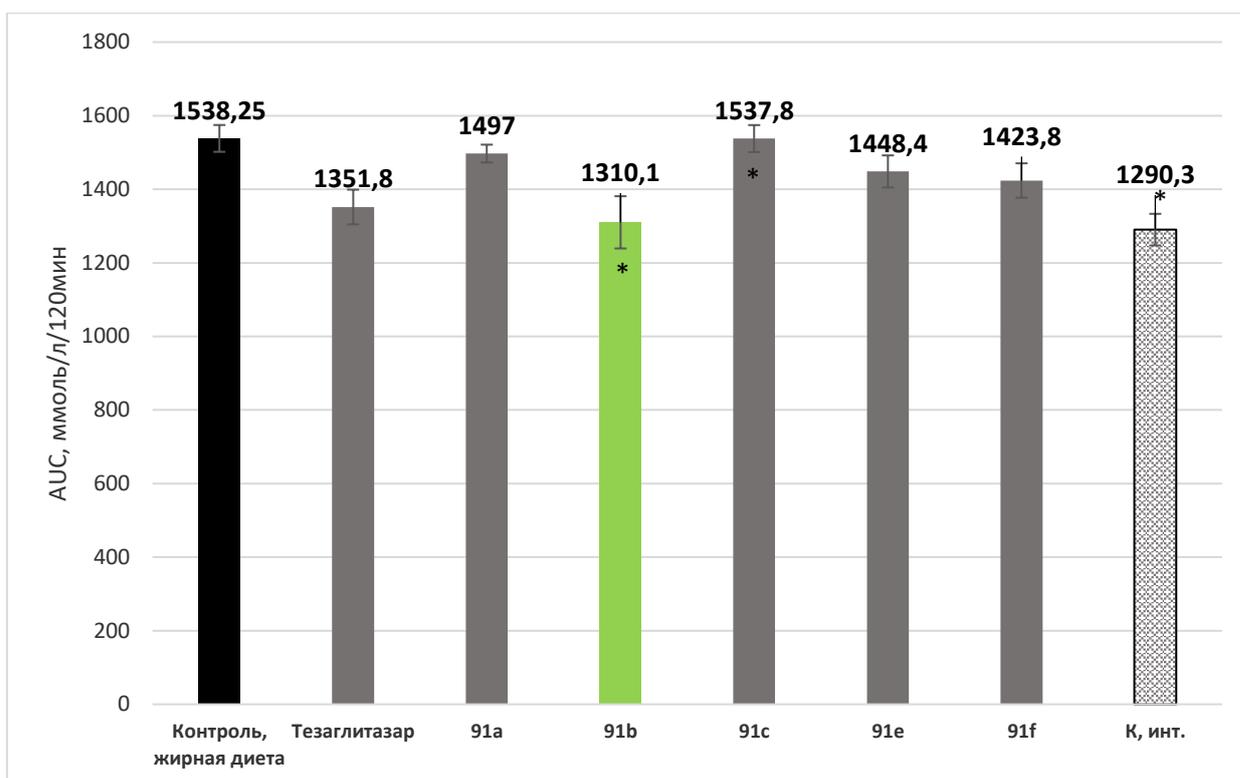
По результатам орального глюкозотолерантного теста *in vivo* все производные тритерпеновых кислот **91a-c,e,f** проявили гипогликемическую и гиполипидемическую активность (рис. 34). Однако, значительное снижение концентрации глюкозы в крови наблюдалось только в группах тезаглитазара и амида дигидробетулоновой кислоты **91b**.



**Рисунок 34.** Результаты перорального теста на толерантность к глюкозе. **91a-c,e,f** вводились в дозе 30 мг/кг. \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной диетой с высоким содержанием жиров.

Интересно, что наибольшее снижение уровня глюкозы, наблюдаемое после введения соединения **91b**, проявляется чрезвычайно рано, всего через 60 минут после начала эксперимента. Введение соединения **91c**, в свою очередь, вызвало повышение уровня глюкозы в крови через 60 и 90 мин после введения глюкозы. Это наблюдение может быть объяснено задержкой синтеза/высвобождения инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы под действием амида ацетилглицирретовой кислоты.

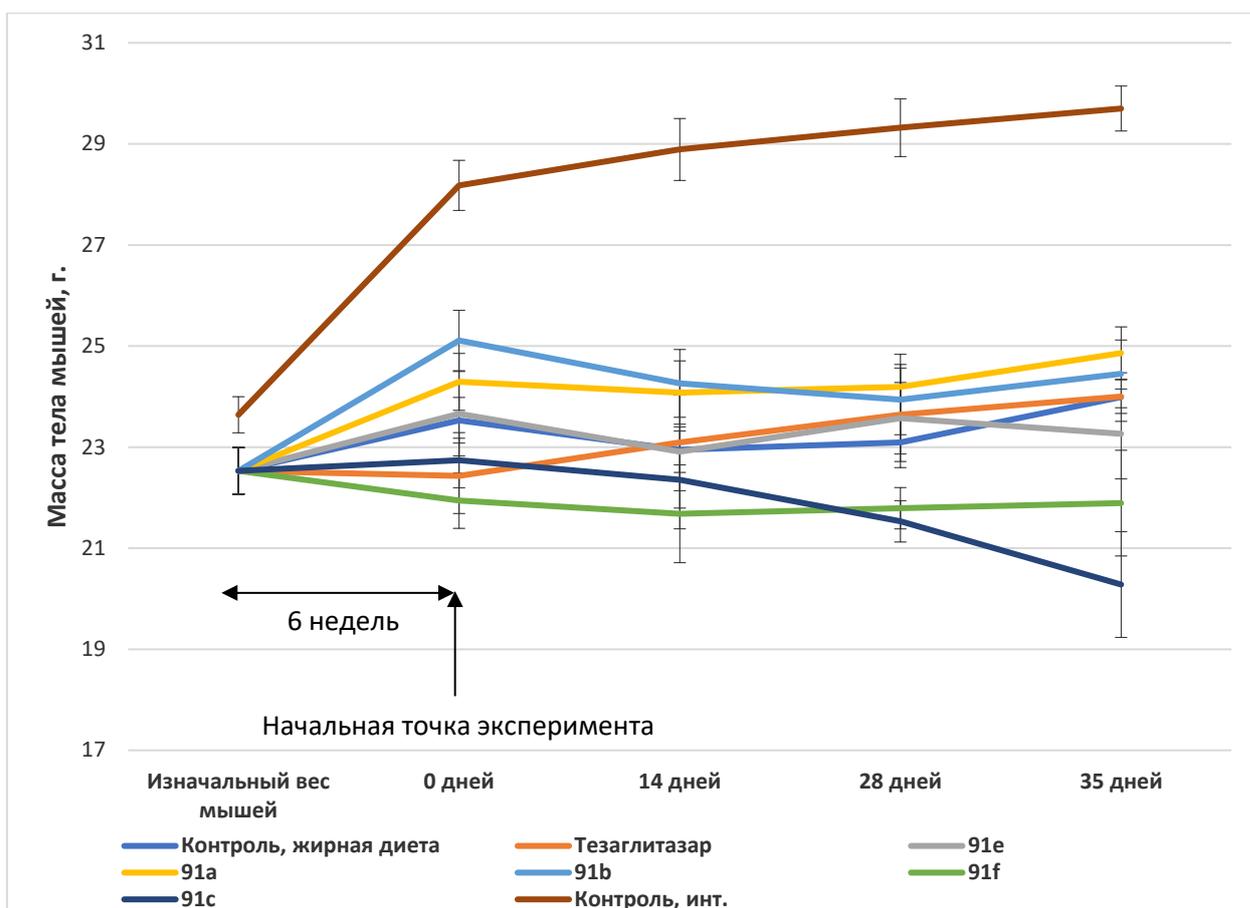
Для остальных производных тритерпеновых кислот нижние значения их площадей под гликемической кривой (AUC) не отличаются от значений, полученных в интактной группе (рисунок 35).



**Рисунок 35.** Результаты ОГТТ. Площадь под гликемической кривой (AUC). **91a-c,e,f** вводились в дозе 30 мг/кг. \*р (статистическая значимость) <0,05 по сравнению с контрольной диетой с высоким содержанием жиров.

#### **Изменение массы тела животных**

Как видно из данных рисунка 36, масса тела животных, содержащихся на высокобелковой диете, заметно уступала массе тела животных контрольной группы, получавшей стандартную диету (СД). Потеря веса в данном случае напрямую связана с высоким содержанием холестерина и холевой кислоты в рационе. Обычно эти добавки вызывают более выраженную жировую дистрофию печени у мышей [154]. Животные, получавшие тезаглитазар, отличались от других групп стойкой тенденцией к набору массы тела. Противоположная тенденция наблюдалась у животных, получавших амид ацетилглицирретовой кислоты **91c**. Введение производных урсоловой и коросоловой кислот **91e,f** не оказало существенного снижения массы тела животных ни в одной точке эксперимента.



**Рисунок 36.** График изменения массы тела животных в ходе исследования соединений **91a-c,e,f**.

Динамика изменения массы тела в группах **91a,b,e** напоминала динамику контрольной группы жирной диеты. Таким образом, если предположить, что динамика массы тела отражает острую токсичность, все тестируемые соединения, за исключением **91c**, проявляют незначительные токсические эффекты в ходе эксперимента.

По данным биохимического анализа крови через 5 недель лечения мышей у мышей, содержащихся на жирной диете, развилась гиперлипидемия, о чем свидетельствует значительное увеличение в крови уровня общего холестерина (ОХ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (таблица 2). В то же время уровень триглицеридов (ТГ) снизился, что можно объяснить более низкой синтетической функцией печени и некоторыми гепатотоксическими эффектами диеты.

**Таблица 2.** Биохимические параметры крови мышей после тестирования соединений **91a-c,e,f**. \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, получавшей диету с высоким содержанием жиров.

Группа	ОХ, ммоль/Л	ТГ, ммоль/Л	ЛПВП, мг/дЛ	ЛПНП, мг/дЛ	ГЛ, ммоль/Л	ЩФ, Ед/Л
Жирная диета	4.29±0.16	0.57±0.07	213.51±16.61	19.84±2.57	6.76±0.32	196.54±8.86
Тезаглитазар	4.88±0.18*	0.39±0.02*	201.60±5.73	18.54±0.93	7.55±0.54	492.76±34.74*
<b>91a</b>	4.03±0.22	0.37±0.04*	173.79±10.85	24.93±1.49	7.62±0.77	190.33±13.71
<b>91b</b>	3.71±0.23*	0.64±0.09	156.43±13.05*	17.76±1.89	5.51±0.44*	184.25±9.49
<b>91c</b>	3.88±0.27	0.57±0.04	153.81±11.02*	18.03±2.69	6.72±0.48	208.80±26.77
<b>91e</b>	4,28±0.47	0.40±0.04	184.95±20.59	20.72±6.87	5.71±0.64	342.70±80.70
<b>91f</b>	3.83±0.29	0.65±0.05	158.378±10.15*	17.60±1.12	6.71±0.49	223.06±22.87
Контроль	2.41±0.18*	0.79±0.05*	108.64±6.11*	11.01±1.18*	6.38±0.28	180.53±7.06

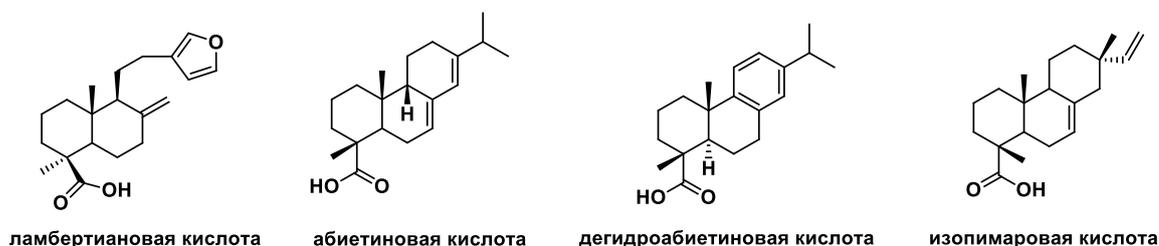
Введение тезаглитазара еще больше снизило уровень триглицеридов, вызвав при этом повышение уровня общего холестерина и щелочной фосфатазы (ЩФ), что свидетельствует о сильной гепатотоксичности. При введении амидов **91a-f** данных отклонений не было обнаружено. Желаемый гиполипидемический эффект был обнаружен у мышей, получавших амид дигидробетулоновой кислоты **91b**. Уровни общего холестерина и ЛПВП в их крови были значительно ниже, чем у контрольной группы с жирной диетой. Кроме того, эти животные также показали самый низкий уровень глюкозы, что говорит в пользу двойного эффекта соединения **91b** на липидный и углеводный обмен веществ, отсутствующего в любой из других групп.

Активность ЩФ у этих животных оставалась на уровне контроля мышей, содержащихся как на жирной диете, так и здоровой линии. Отсутствие какого-либо повышения уровня ЩФ, связанного с холестазом, позволяет предположить, что амид **91b** менее токсичен, чем тезаглитазар. Введение соединений **91f** и **91c** привело к снижению уровня ЛПВП, не вызывая значительного снижения общего холестерина, хоть и значения близки к значениям, наблюдаемым для терапии амидом **91b**. Возможно, что эти вещества имеют более низкое сродство к рецепторам PPAR, чем амид **91b**, и для получения аналогичного ответа может потребоваться более высокая доза.

Таким образом, наибольшим гипогликемическим и гиполипидемическим эффектами обладало соединение **91b**, являющееся амидом дигидробетулоновой кислоты.

### 2.2.2. Синтез производных дитерпеновых кислот

Дитерпеноиды представляют собой структурно разнообразный класс природных соединений, широко распространенных в природе, которые привлекают внимание из-за большого спектра биологической активности [155]. Например, производные ламбертиановой кислоты проявляют цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека [156]. Метилловый эфир ламбертиановой кислоты является стимулирующим антидепрессантом, обладающим анальгезирующей активностью. Некоторые из дитерпеноидов проявляют противовоспалительную активность, такие как абиетиновая кислота и производные на ее основе [157]. Противоязвенные свойства проявляют производные на основе дегидроабиетиновой кислоты [158].



**Рисунок 37.** Структуры дитерпеновых кислот.

Стоит отметить, что некоторые производные дитерпеновых кислот проявляют гипогликемическую активность [159]. Известно, что дегидроабиетиновая кислота является сильным активатором рецепторов PPAR $\alpha$ , $\gamma$  [160]. Различные производные изопимаровой кислоты проявляют противоопухолевую [161], а также антисептическую активности [162].

По аналогии с тритерпеновыми кислотами, синтез амидов дитерпеновых кислот был осуществлен взаимодействием свободного амина **87**, полученного по оптимизированной методике №1, с дитерпеновыми кислотами. Амиды дегидроабиетиновой, абиетиновой, ламбертиановой и изопимаровой кислот **90g-j** были получены с выходами 68-79%.

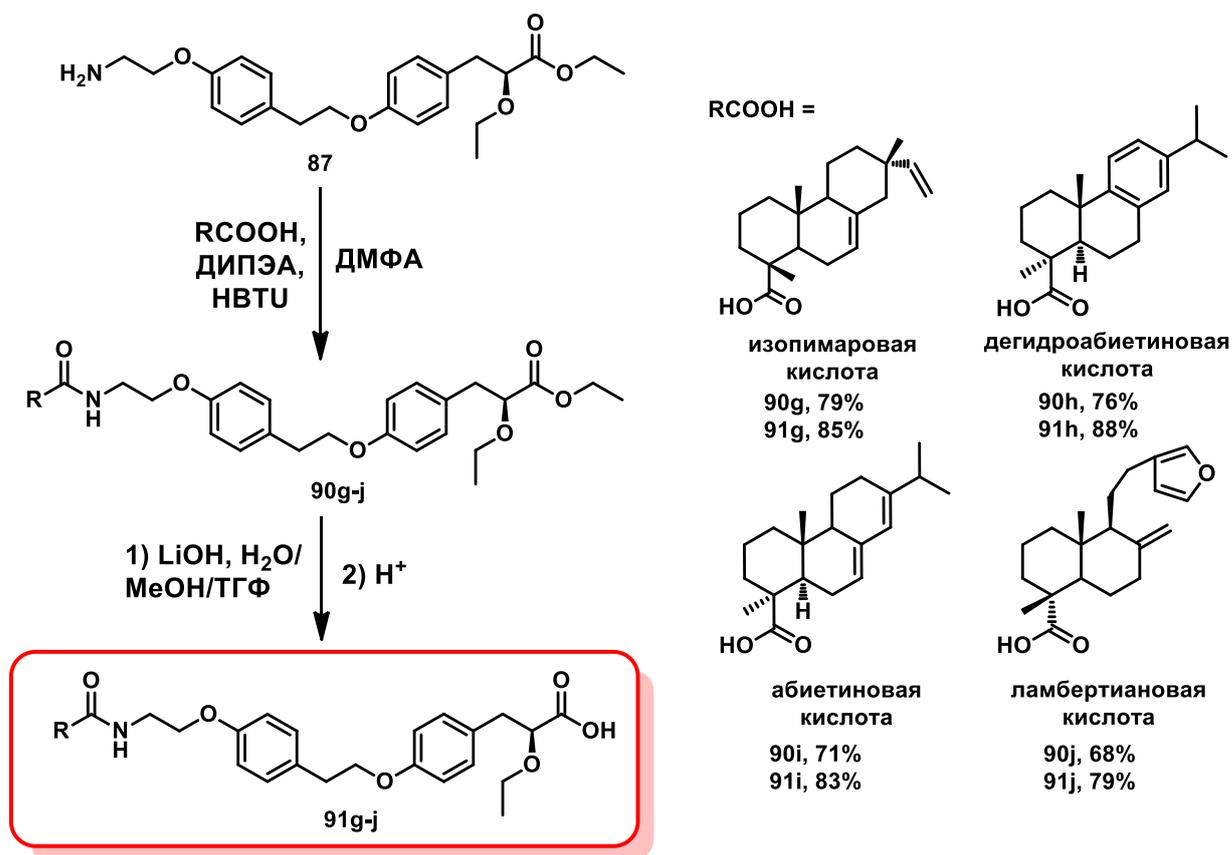
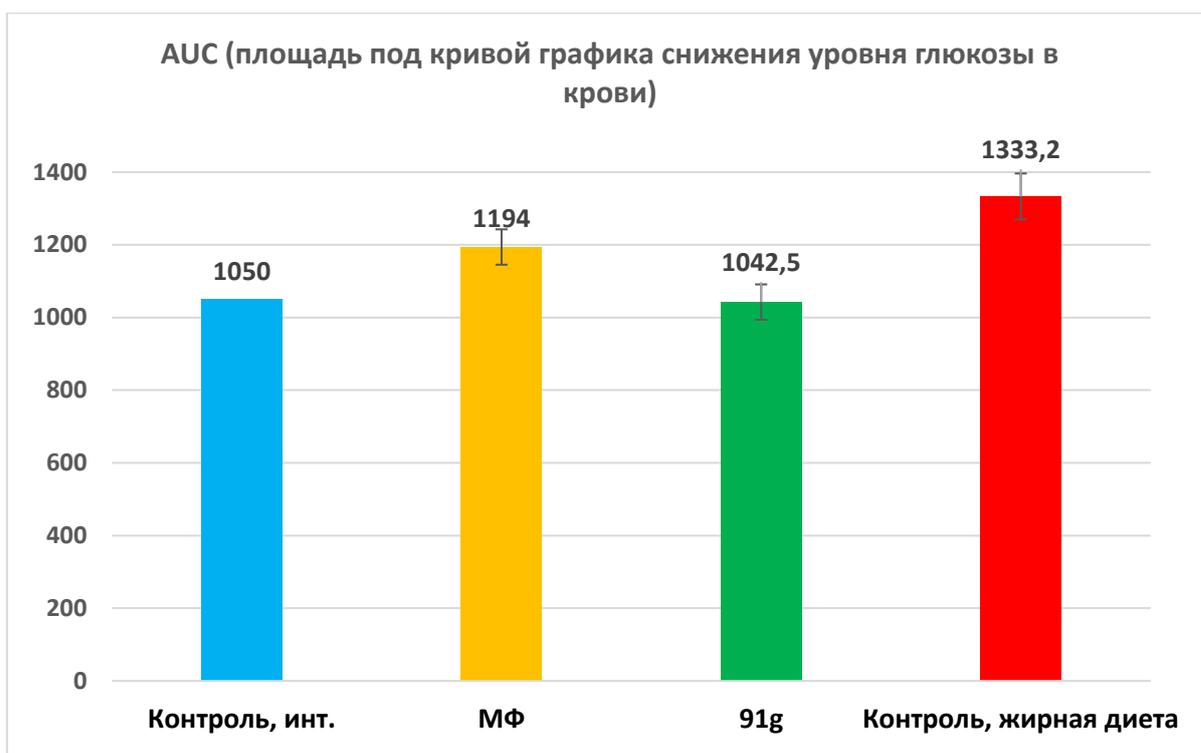


Схема 27. Синтез амидов дитерпеновых кислот **91g-j**.

Далее производные **90g-j** подвергались щелочному гидролизу действием гидроксида лития. При обработке реакции гидролиза сложноэфирной группы производного ламбертиановой кислоты отфильтровать осадок не представлялось возможным, в связи с чем использовалась методика, заключающаяся в экстракции подкисленного водного раствора этилацетатом, сушке органической фазы и последующем её упаривании. В результате были выделены целевые кислоты **91g-j** с выходами 79-88%.

### Изучение биологической активности

По результатам орального глюкозотолерантного теста амидов дитерпеновых кислот, гипогликемической и гиполипидемической активностями обладало только производное изопимаровой кислоты **91g**, о чем свидетельствует график сравнения площадей под кривыми:



**Рисунок 38.** AUC рассчитана по данным ОГТТ через 28 дней лечения мышей АУ соединением **91g**. Дозы: **91g** – 30 мг/кг, МФ – 250 мг/кг. \* $p < 0,05$  по сравнению с мышами АУ.

Фармакологические эффекты соединения **91g** в экспериментах на животных характерны для действия агонистов PPAR $\alpha$  и  $\gamma$ : в течение первых 2 недель эксперимента у всех животных наблюдалось снижение массы тела, что можно объяснить стрессом от ежедневного введения веществ, затем у мышей с жирной диетой масса тела начала увеличиваться и к концу эксперимента была выше, чем в начале.

У мышей (интактный контроль) масса тела вернулась к исходному значению к четвертой неделе эксперимента. У мышей, получавших метформин (положительный контроль) и **91g**, наблюдалось устойчивое снижение массы тела к концу эксперимента (Таблица 3). Дальнейший анализ результатов декапитации и измерения массы жира и органов показал, что прием производного изоимаровой кислоты **91g** приводит также к снижению жирового гепатоза и уменьшению массы белой и бурой жировой ткани.

**Таблица 3.** Масса печени, жировых отложений гонад, межлопаточных жировых отложений и бурого жира у мышей АУ, получавших в течение четырех недель соединения 9a в дозе 30 мг/кг и МФ в дозе 250 мг/кг. \* $p < 0,05$  по сравнению с мышами АУ.

	Масса тела, г	Масса печени, г	Гонадный жир, г	Межлопаточный жир, г	Бурый жир, г
<b>Контроль, интактные</b>	21.90±0.30*	0.85±0.013*	0.27±0.02*	-	0.06±0.003*
<b>Контроль, жирная диета</b>	36.97±2.41	1.09±0.05	1.99±0.26	1.10±0.16	0.20±0.009
<b>91g</b>	27.86±0.49	1.00±0.05	1.14±0.14*	0.38±0.03*	0.10±0.006*
<b>Метформин</b>	32.45±2.01	1.07±0.06	1.93±0.26	0.73±0.12	0.13±0.02*

Стоит отметить, что потребление корма мышами группы **91g** было на том же уровне, что и у мышей группы АУ, тогда как мыши, получавшие метформин, потребляли больше корма в первые две недели.

Все это свидетельствует об ускорении катаболизма триглицеридов, происходящем при активации PPAR $\alpha$ . В бурой жировой ткани усиление катаболизма жирных кислот обычно приводит к повышенной выработке тепла за счет активации разобщающего белка 1 (UCP1), что было продемонстрировано повышением температуры тела мышей в конце эксперимента. Однако, несмотря на все эти изменения, снижения уровня ТГ в крови животных обнаружено не было. Возможно, более длительное введение исследуемого вещества могло привести к снижению этого показателя.

Лактат при ожирении в больших количествах синтезируется и выделяется в кровь жировыми клетками, а его повышенный уровень связан с резистентностью к инсулину. Снижение его уровня в крови при приеме амида **91g** можно рассматривать как дополнительное свидетельство улучшения чувствительности тканей к инсулину. Повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группе жирной диеты указывает на повреждение клеток печени. Прием соединения **91g** приводит к нормализации уровня АЛТ.

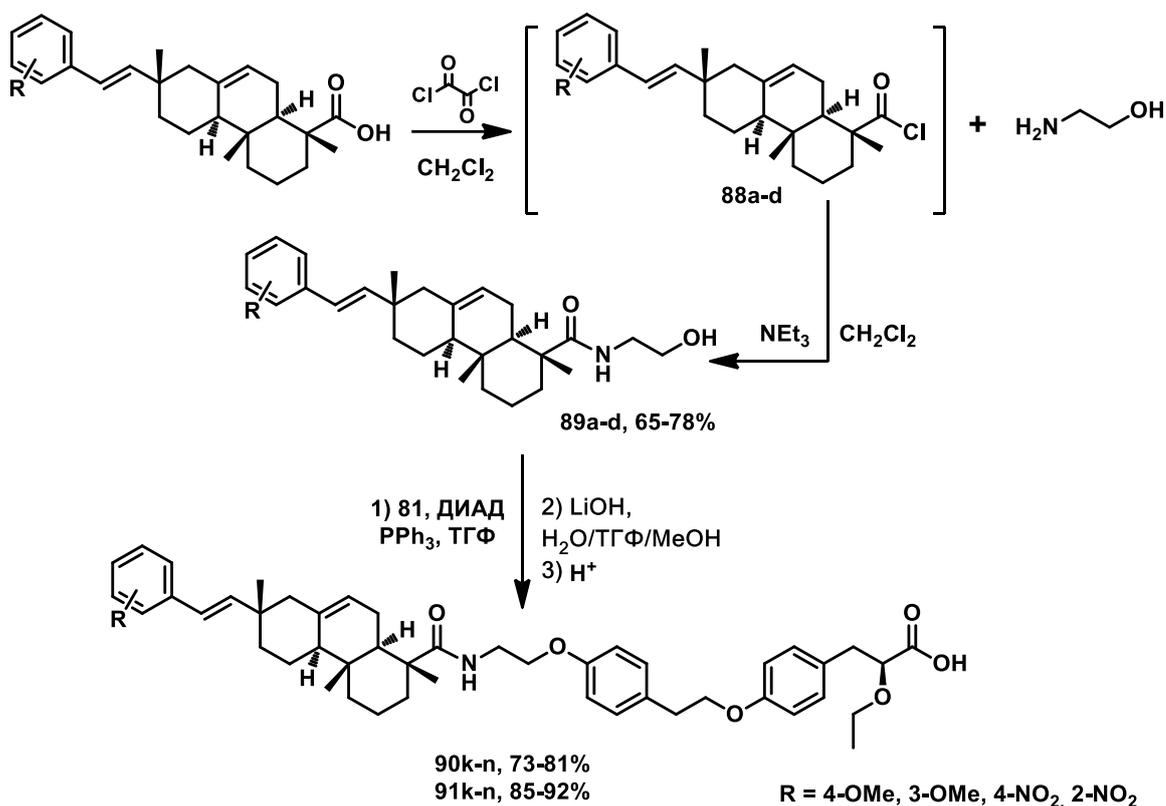
**Таблица 4.** Биохимические параметры крови мышей после тестирования соединений **91g**.

Группа мышей	ОХ, ммоль/Л	ТГ, ммоль/Л	Лактат, ммоль/Л	АЛТ, Ед/Л
Контроль, интактные	4,11±0,03	1,37±0,02	8,94±0,29	13,39±3,36
Контроль, жирная диета	4,03±0,05	1,54±0,03	8,63±0,11	20,25±3,10
<b>91g</b>	3,99±0,05	1,54±0,04	7,33±0,48	9,89±1,16
Метформин	4,48±0,48	1,53±0,09	7,93±0,24	15,71±1,5

Для изучения взаимосвязи «структура терпенового фрагмента - активность» был синтезирован ряд амидов изопимаровой кислоты, модифицированной по двойной связи 16 положения фенильным фрагментом. Присутствие групп 2-NO<sub>2</sub> или 4-NO<sub>2</sub> фенильных фрагментов может приводить к увеличению липофильности, что способно улучшить проницаемость через мембраны [163], а также создавать локальные электрондефицитные области внутри молекул, способные образовывать дополнительные взаимодействия и связи с биологическими нуклеофилами, такими как белки, аминокислоты, нуклеиновые кислоты и ферменты [164].

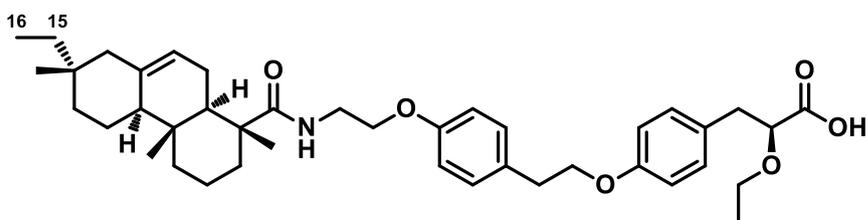
Введение 3-ОМе и 4-ОМе фенильных мотивов увеличивает электронную плотность ароматического кольца: это усиливает взаимодействие с гидрофобными участками рецепторов и стабилизирует связывание за счёт катион-π взаимодействий (например, с положительно заряженными остатками лизина или аргинина) [165].

Модифицированные изопимаровые кислоты были предоставлены к.х.н. Громовой М. А. из Отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. Для синтеза потенциальных глитазаров на их основе был выбран подход конвергентного синтеза **№3**. На первом этапе были получены амидоспирты производных изопимаровой кислоты **89a-d**, которые далее взаимодействовали с фенолом **86** в условиях реакции Мицунобу. После очистки амиды **90a-d** с выходом 73-81%.



**Схема 28.** Синтез новых амидов изопимаровой кислоты **91k-n**.

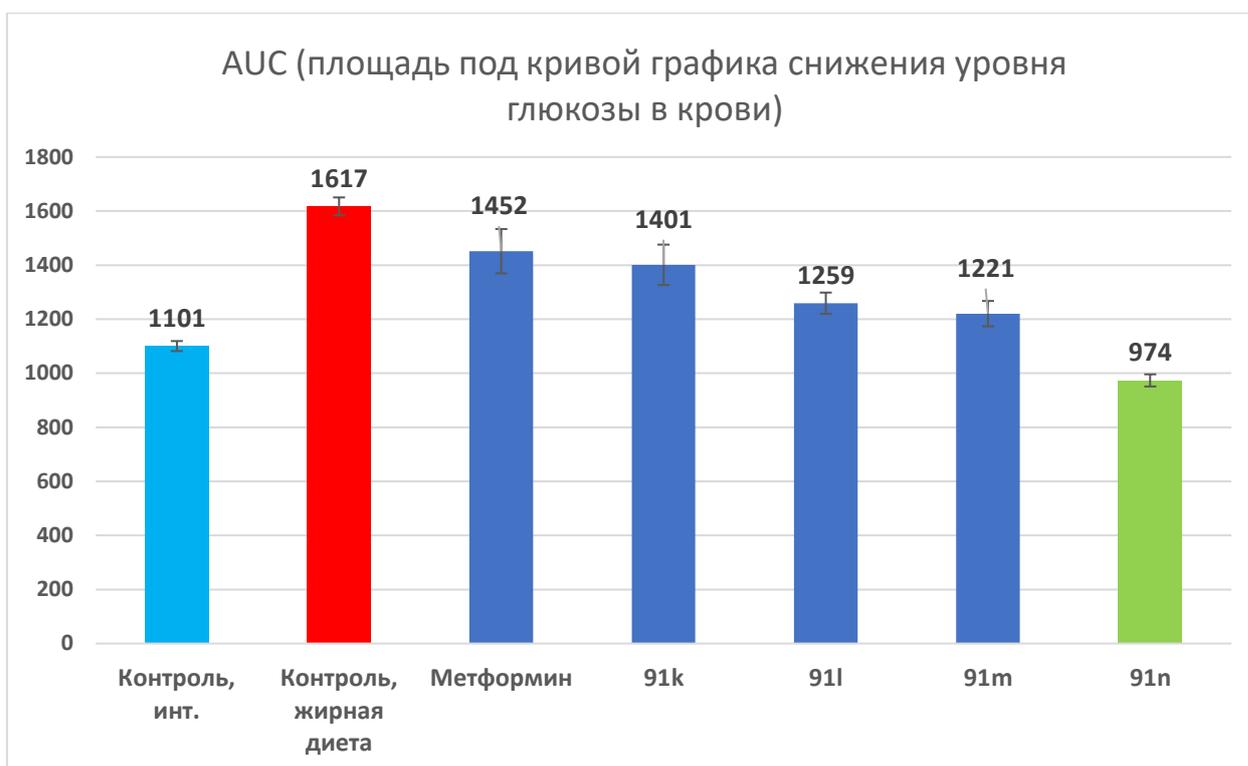
После гидролиза сложноэфирной группы были выделены целевые кислоты **91k-n** с выходом 85-92%. Также было получено производное изопимаровой кислоты **91o** с восстановленной двойной связью в 15-положении пимаранового остова.



**Рисунок 39.** Производное амида дигидроизопимаровой кислоты **91o**.

### Изучение биологической активности

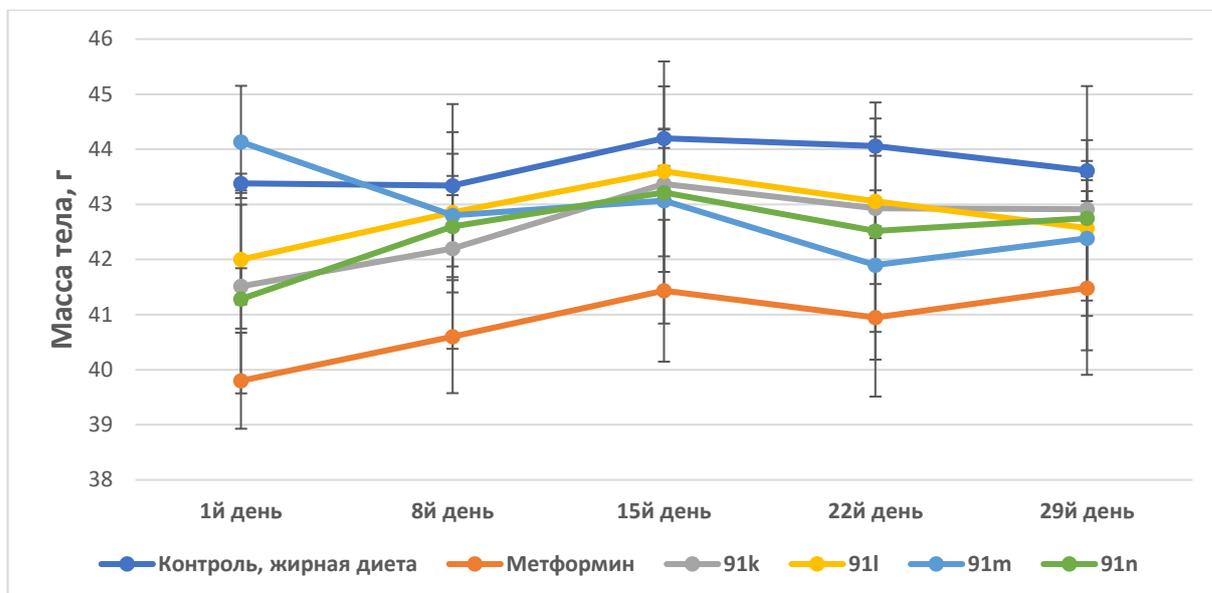
Фармакологические исследования гипогликемической и гиполипидемической активностей на мышах показали, что прием **91k-n** приводит к нормализации уровня глюкозы: все соединения обладали гипогликемической активностью, в отличие от препарата сравнения метформина, который способствовал снижению уровня глюкозы в крови только в ОГТТ с предварительным введением веществ.



**Рисунок 40.** Результаты ОГТТ после приема соединений **91k-n** через 28 дней. AUC – площадь под кривой графика снижения глюкозы в ОГТТ.

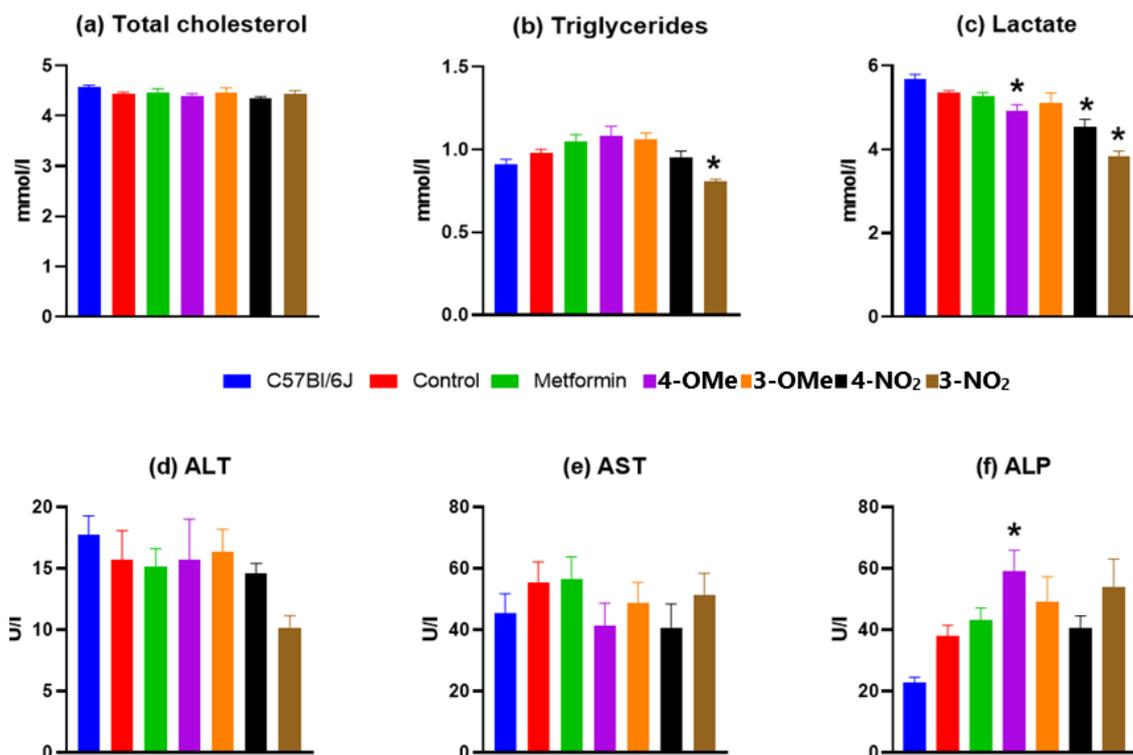
Такой результат свидетельствует о существенной разнице в механизме гипогликемического действия между метформинном и исследуемыми веществами: эффект метформина быстрый и выраженный, но затухает в течение суток [166], тогда как активность снижения глюкозы в крови у соединений **91k-n** более умеренная, однако они обладают эффектом накопления.

У всех экспериментальных групп, содержащих мышей с развитым ожирением, в течение всего периода введения веществ еженедельно фиксировали массу тела и количество потребляемого корма. Исходя из полученных данных, было обнаружено, что ни одно из опытных веществ, также, как и препарат сравнения метформин не оказали достоверного влияния на массу тела мышей, так как данный показатель в течении 4х недель во всех группах оставался примерно на одном уровне. Результаты измерения потребления корма для соединений **91k-n** также свидетельствовали об отсутствии существенных изменений по данному параметру в течение всего периода введения.



**Рисунок 41.** График изменения массы тела животных в ходе исследования производных **91k-n**.

Кроме того, согласно данным биохимического анализа крови, единственным соединением, которое как-либо влияло на липидный метаболизм было производное **91n** с 2-NO<sub>2</sub> заместителем, которое способствовало снижению уровня триглицеридов в крови, у остальных же (**91k-m**) каких-либо значимых отличий от соответствующих параметров контрольной группы отмечено не было.

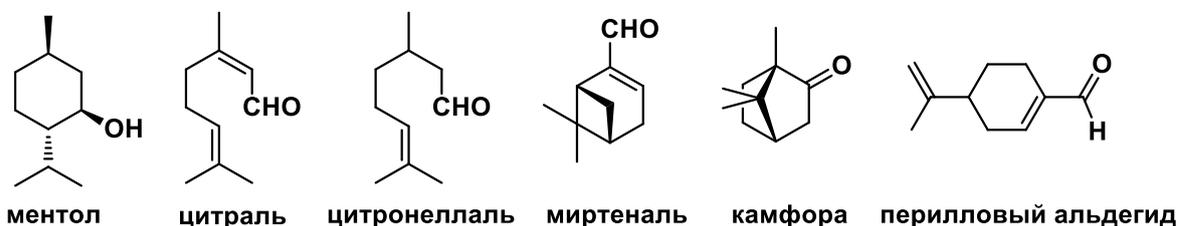


**Рисунок 42.** Биохимические параметры крови при приеме соединений **91k-n**.

Таким образом, можно предположить, что слабовыраженной гипополипидемической активностью обладает только соединение **91n**. Основываясь на полученных данных, можно предположить, что наличие нитрофенильного фрагмента в изопимаровой кислоте влияет на сродство таких соединений к PPAR $\alpha$  и  $\gamma$ , и, соответственно, приводит к повышению гипополипидемической и гипогликемической активностей.

### 2.2.3. Синтез монотерпеновых производных

Монотерпеноиды параментанового, борнанового, пинанового и ациклических рядов представляют собой наибольшую категорию вторичных метаболитов, вырабатываемых растениями. Исследования показали, что доступные и недорогие монотерпены могут служить основой для создания новых эффективных лекарств, направленных на лечение ряда важных заболеваний [167].



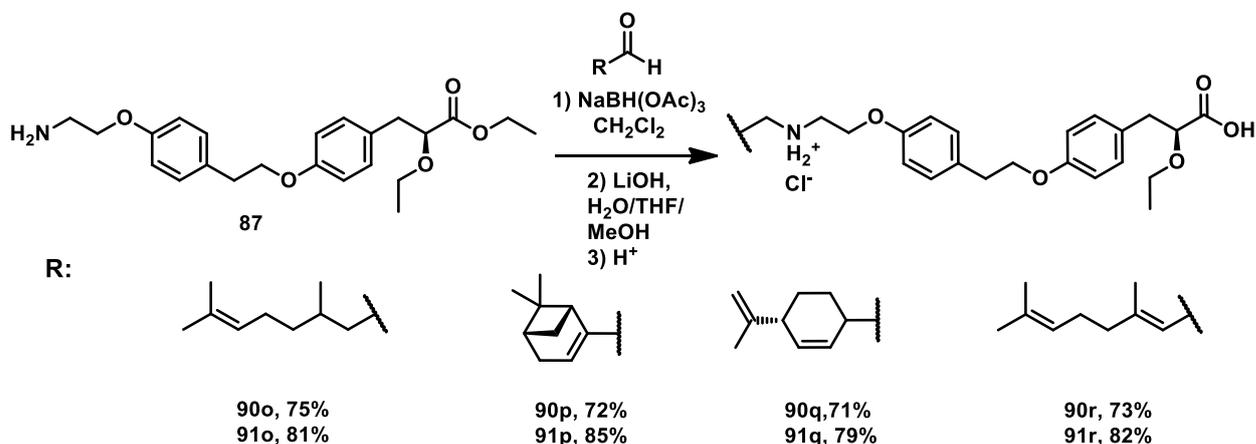
**Рисунок 43.** Структуры монотерпеноидов.

В частности, в последние годы было проведено множество исследований монотерпеноидов и их производных на противодиабетические эффекты [168]. Например, исследование введения камфоры в структуру гипогликемических препаратов показало значительное увеличение их биологической эффективности и снижению количества побочных эффектов [169]. Миртеналь и его производные снижают уровень глюкозы в плазме; повышают уровень инсулина в плазме, регуляцию GLUT2 в печени и экспрессию GLUT4 в скелетных мышцах [170]. Мирценовые производные (гераниол, нерол, цитранеллол) улучшают уровень инсулина, гемоглобина и снижают уровень глюкозы в плазме; улучшают содержание гликогена в печени; сохраняют нормальный гистологический вид клеток печени и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [171]. Монотерпены параментанового ряда проявляют гипогликемический и гепатопротекторный эффекты; модулирует ферменты, метаболизирующие глюкозу, подавляет апоптоз  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и измененную морфологию печени и поджелудочной железы [172].

Эти данные подтверждают тот факт, что благодаря их уникальному структурному разнообразию и широкому спектру биологической активности монотерпены являются перспективной основой для создания новых лекарственных препаратов.

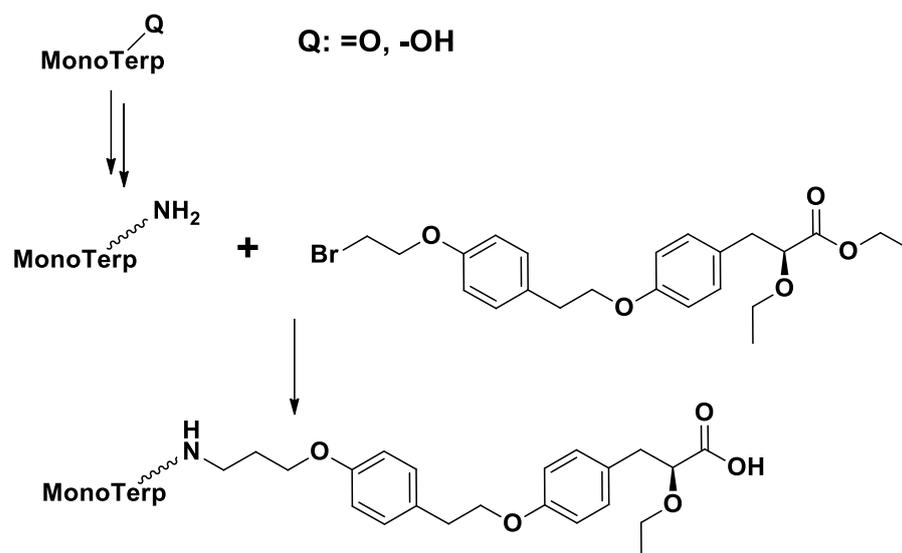
Большая часть монотерпеноидов, встречающихся в природе, не содержит в своей структуре карбоксильную группу, для модификации которой были разработаны методики №1-3 по синтезу структурного фрагмента глитазара с терминальной аминогруппой. Однако монотерпеноиды ряда альдегидов и кетонов являются доступными реагентами, карбонильная группа которых может вступать в реакцию с аминогруппой ключевого соединения **87**.

Так, конденсацию монотерпеноидов, содержащих альдегидную группу (ациклические цитраль и цитронеллаль, моноциклический перилловый альдегид и бициклический миртеналь), с амином **87** проводили в условиях восстановительного аминирования в присутствии  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , которая привела к аминам **90o-r**. Очистка проводилась методом колоночной хроматографии, выходы составили 71–75% (схема 30). Гидролиз сложноэфирной группы проводили в условиях, используемых нами ранее (Схема 27).



**Схема 29.** Синтез вторичных аминов **91o-r**.

Однако данный подход неприменим к монотерпеноидам, содержащим кето-группу, так как восстановление в этом случае протекает нестереоселективно, и, следовательно, могут возникать трудности в ходе разделения образующейся смеси изомеров. Нами предложен альтернативный подход к синтезу, который включает 3 стадии: синтез аминов монотерпеноидов, получение фармакофорного фрагмента с терминальной бромометиленовой группой и их дальнейшая реакция (схема 30).

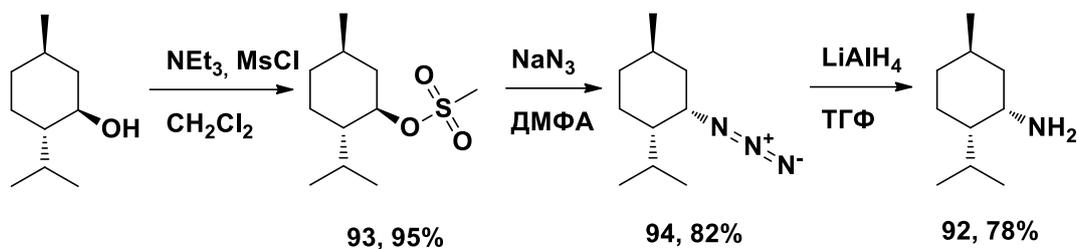


**Схема 30.** Подход к синтезу монотерпеновых производных.

С использованием данного подхода можно получать целевые соединения с бициклическими терпеноидами борнанового типа (производные карбонилсодержащего соединения камфоры). Также предложенный подход позволяет вводить в молекулу потенциального глитазара фрагменты монотерпеноидов, содержащих спиртовую группу, которая может быть переведена в аминогруппу путём несложных модификаций.

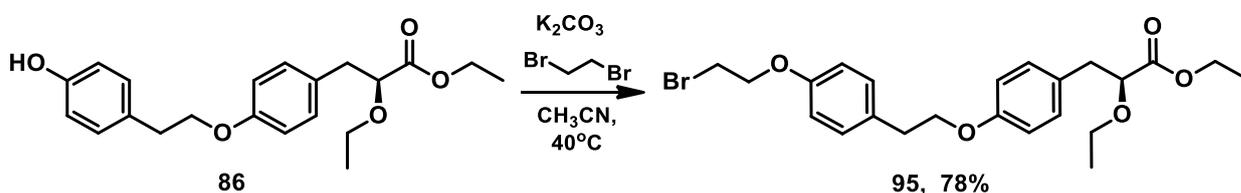
Применимость такого подхода нами была продемонстрирована на примере двух терпеноидов – *экзо*-борниламина, полученного из камфоры, и неоментиламина, полученного из (–)-ментола. *Экзо*-борниламин был предоставлен Курановым С.О. из Отдела Медицинской химии НИОХ СО РАН. Синтез неоментиламина **92** был осуществлен в 3 стадии: мезилирование (–)-ментола, замещение мезильной группы на азидную и последующее восстановление азиды **94** до аминогруппы.

Мезилат **93** был получен реакцией (–)-ментола с мезилхлоридом в присутствии NEt<sub>3</sub> в хлористом метиле в течение 24 часов с выходом 95%. Далее мезилат **92** реагировал с азидом натрия в ДМФА, в результате азид **94** выделен с выходом 82%. При этом происходит обращение конформации с *R* на *S* конфигурацию. Амин **92** получен восстановлением азиды **94** избытком LiAlH<sub>4</sub> в безводном ТГФ. Очистка неоментиламина **92** производилась методом кислотно-основной экстракции, выход 78%.



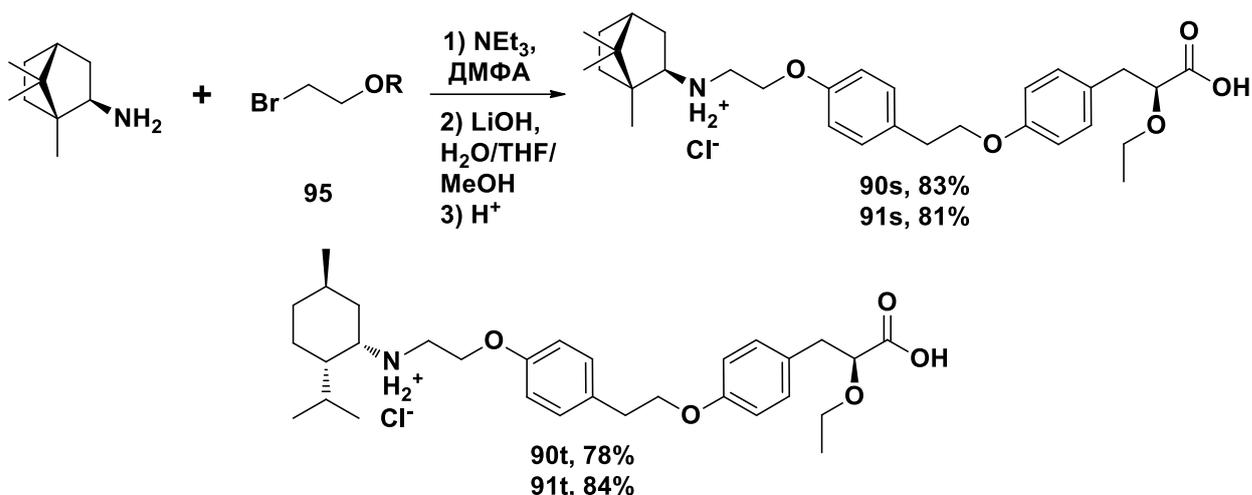
**Схема 31.** Синтез неоментиламина **92**.

Фармакофорный фрагмент с терминальной бромометиленовой группой **95** был получен реакцией ранее полученного фенола **86** с избытком 1,2-диброэтана в присутствии карбоната калия в ацетонитриле в течение 48 часов при небольшом нагреве. После очистки колоночной хроматографией выход бромида **95** составил 78%.



**Схема 32.** Синтез (*S*)-этил 3-(4-(4-(2-бромэтоксифенетокси)фенетокси)фенил)-2-этоксипропаноата **95**.

Экзо-борниламин и неоментиламин **92** вводили в реакцию с бромидом **95** в ДМФА в присутствии  $\text{NEt}_3$ , реакция протекала в течение 4 дней. После очистки колоночной хроматографией были выделены амины **90s,t** с выходом 78 и 83%. Гидролиз сложноэфирной группы был проведен в условиях, используемых ранее (Схема 27), целевые соединения **91s,t** получены с выходом 81 и 84%.



**Схема 33.** Синтез аминов **91s,t**.

## Изучение биологической активности

Анализ данных перорального глюкозотолерантного теста производных **91o,p,s,t** показал, что несмотря на то, что ранее полученные производные три- и дитерпеновых кислот с аминоэтанольным фрагментом показали свою эффективность, их монотерпеновые, производные, соединенные через аминную связь, не проявили выраженной гипогликемической и гиполипидемической активностей.

### 2.3. Модификация линкера, связывающего переменную и фармакофорный фрагменты

Второй этап исследования посвящен модификации линкера, связывающего терпеновый и фармакофорный фрагменты. Наиболее простым и удобным способом модификации линкера является его удлинение или замена на другой структурный аналог.

#### 2.3.1. Модификация длины аминокислотного линкера

Поскольку амид дигидробетулоновой кислоты с аминоэтанольным линкером (соединение **91b**) проявил высокую гипогликемическую и гиполипидемическую активность, для выявления взаимосвязи «структура линкера – активность» нами был синтезирован ряд амидов дигидробетулоновой кислоты, различающихся длиной аминокислотного линкера (от 3-аминопропан-1-ола до 6-аминогексан-1-ола).

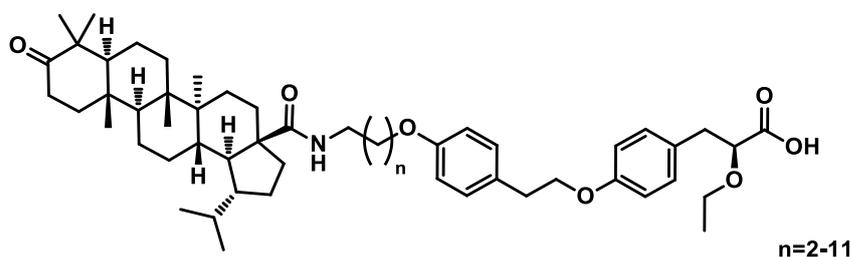
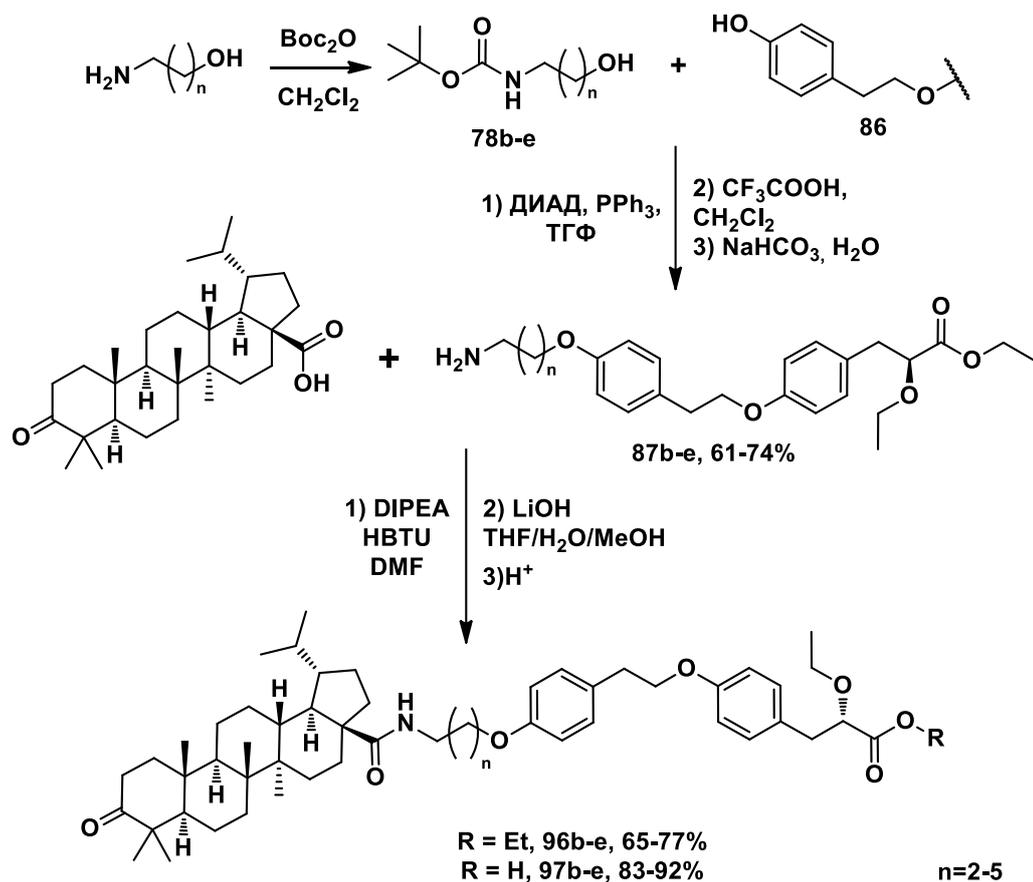


Рисунок 44. Серия амидов ДГБК.

Ключевые фрагменты с различными аминокислотными линкерами были синтезированы по методике №2, которая позволяет варьировать линкер на предпоследней стадии: аминокислоты от 3-аминопропан-1-ола до 6-аминогексан-1-ола предварительно защитили с помощью дитретбутилдикарбоната в хлористом метиле, далее в условиях реакции Мицунобу были получены карбаматы **82b-e**, у которых далее удаляли *Boc*-защиту, получая амины **87b-e**. Реакцию дигидробетулоновой кислоты с аминами **87b-e** проводили в присутствии HBTU и N,N-диизопропилэтиламина в ДМФА. После очистки и гидролиза сложноэфирной группы эфиров **96b-e** были выделены целевые кислоты **97b-e** с выходами 83-92%.



**Схема 34.** Синтез новой серии амидов ДГБК **97b-e**.

Для синтеза амидов дигидробетулоновой кислоты с более длинным аминокислотным линкером (>C6) необходимы были соответствующие аминокислоты. Поскольку в лабораторной библиотеке соединений такие аминокислоты отсутствовали, было принято решение их синтезировать следующим образом: получение оксимов **98a,b** из соответствующих циклических кетонов, получение из оксимов лактамов **99a,b** под действием концентрированной серной кислоты и на 3-й стадии раскрытие лактамов под действием концентрированной соляной кислоты с получением аминокислот **100a,b**. Дальнейшее восстановление карбоксильной группы с помощью алюмогидрида лития в ТГФ должно приводить к соответствующим аминокислотам (схема 35).

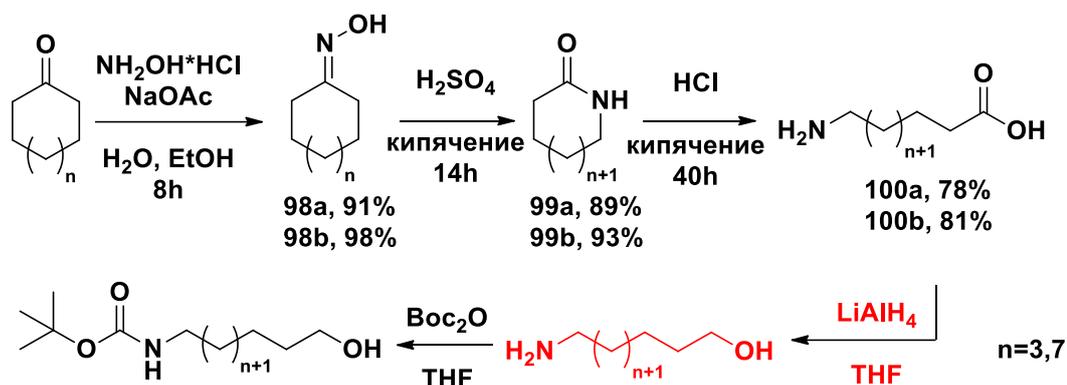


Схема 35. Синтез длинных аминоспиртов.

Поскольку на промежуточных стадиях наблюдались проблемы, связанные с растворимостью субстратов, и восстановление карбоксильной группы 12-аминододекановой кислоты до спиртовой провести не удавалось, нами была предложена альтернативная методика синтеза ω-аминоспиртов, где после стадии получения ω-аминокислот **100a,b** проводится защита аминогруппы с помощью дитретбутилбикарбоната в ТГФ. Выход соединений **101a,b** составил 89–94%. При таком подходе растворимость полученных Вос-аминокислот **101a,b** возрастает, что позволяет в дальнейшем восстановить карбоксильную группу до спиртовой. Восстановление проводили действием этилхлорформиата и боргидрида натрия в ТГФ, соединения **78f,g** получены с выходами 73–78%.

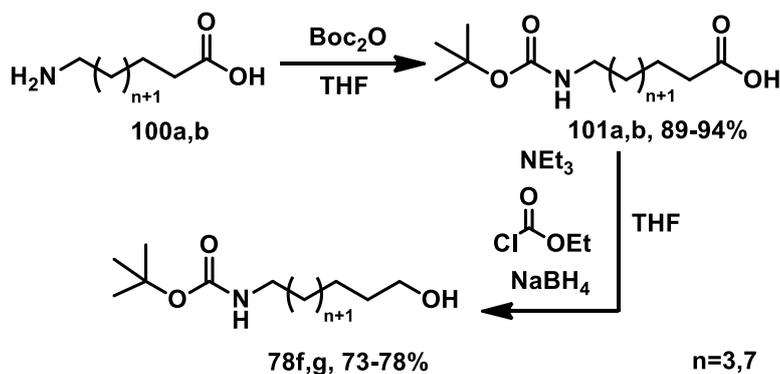


Схема 36. Альтернативная методика синтеза ω-N-Вос-аминоспиртов **78f,g**.

Амины **87f,g** были получены реакцией фенола **86** с N-Вос-аминооктанолом **96a** и N-Вос-аминододеканолом **96b** в условиях реакции Мицунобу с последующим снятием защиты аминогруппы действием избытка трифторуксусной кислоты в хлористом метиле.

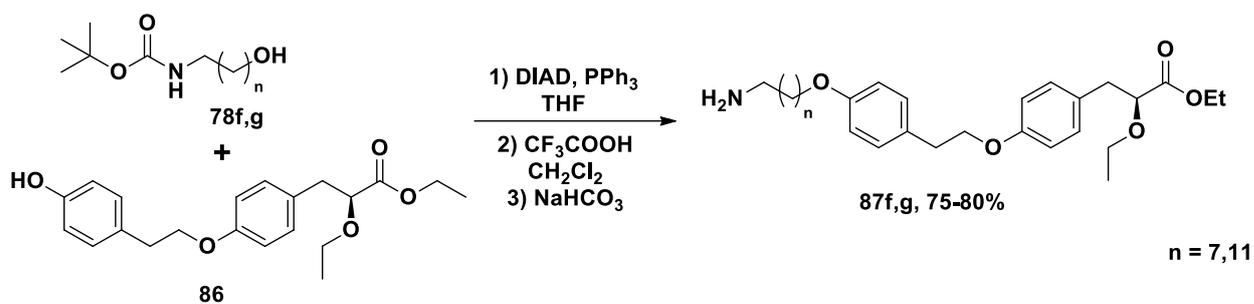


Схема 37. Синтез ключевых фрагментов **87f,g**.

Свободные амины **87f,g** вводили в реакцию с дигидробетулоновой кислотой в присутствии HBTU и DIPEA в ДМФА в инертной атмосфере. Очистка амидов **96f,g** проводилась методом колоночной хроматографии. Гидролиз сложноэфирной группы соединений **96f,g** проводили действием избытка гидроксида лития в системе ТГФ/Н<sub>2</sub>О/МеОН.

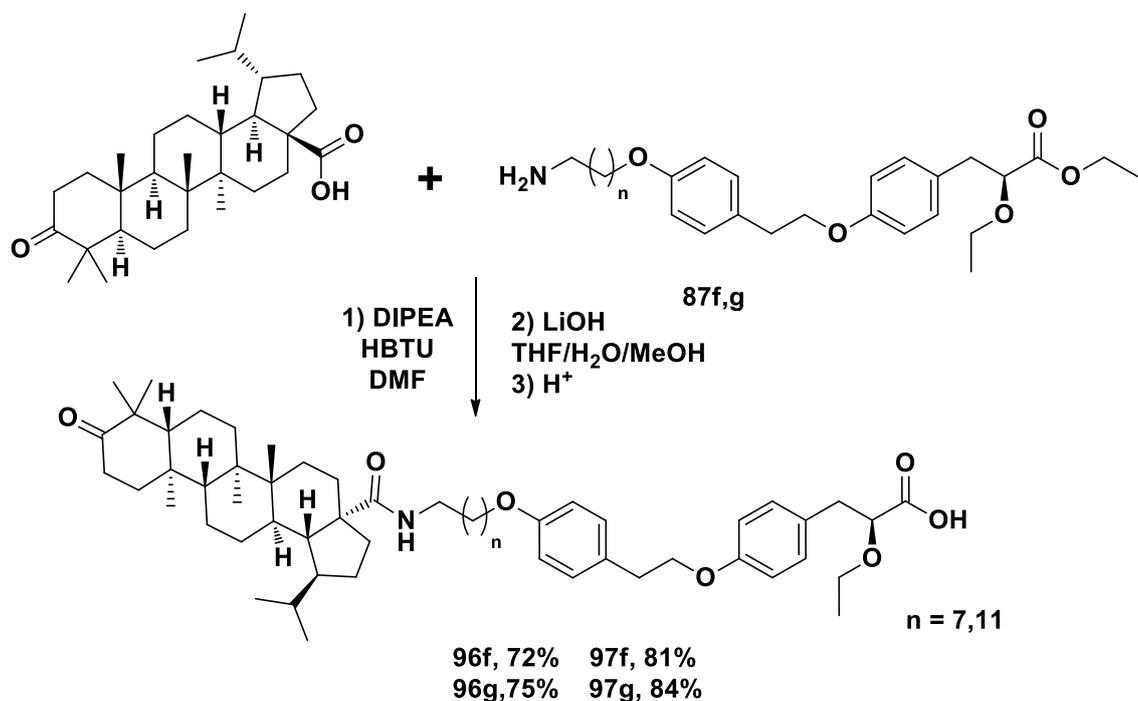
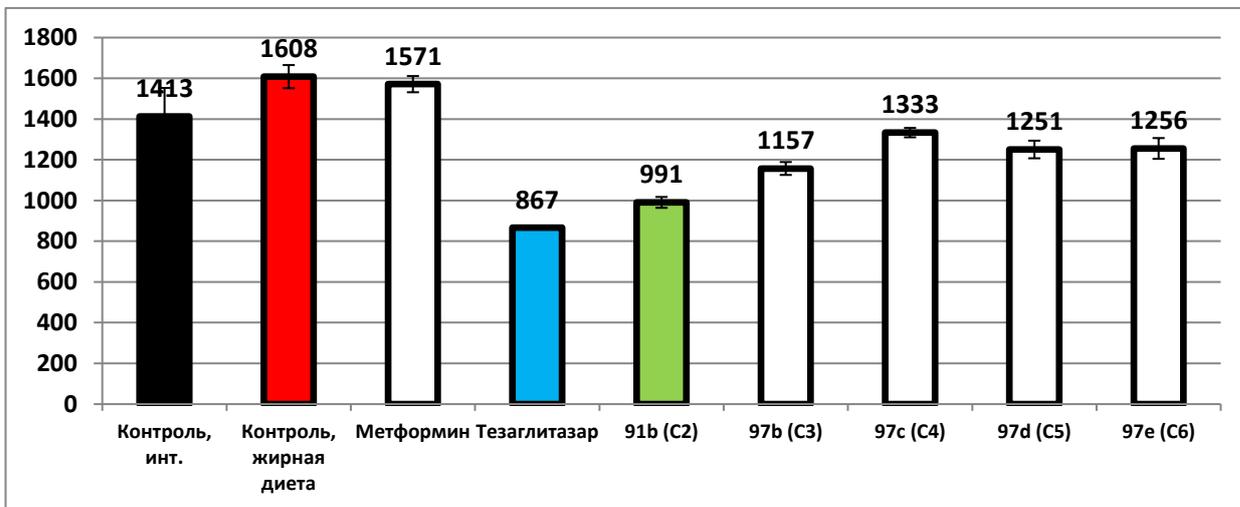


Схема 38. Синтез амидов ДГБК **97f,g**.

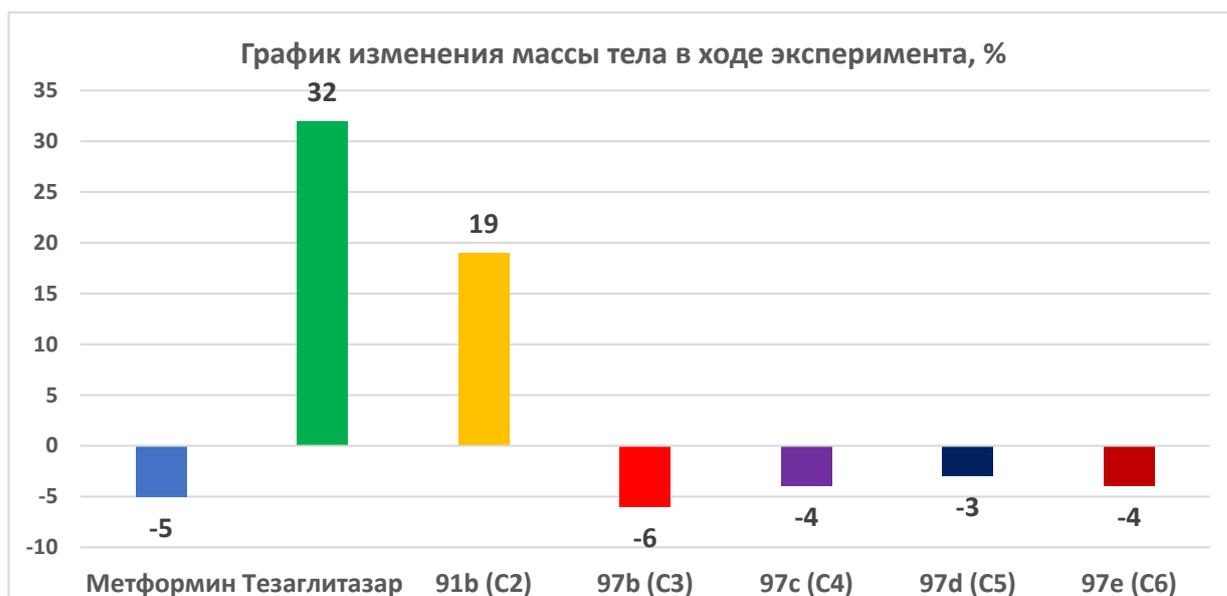
Изучение биологической активности серии амидов ДГБК **91b,97b-g** на мышцах линии C57Bl/6Au/a с развитым ожирением и инсулинорезистентностью показало, что эффекты амидов **97b-g** уступают эффектам ранее тестированного амида ДГБК **91b**, где наибольший гипогликемический и гиполипидемический эффекты наблюдались при введении в дозе 30 мг/кг. У мышей, принимавших **91b**, нормализовался углеводный обмен, в том числе чувствительность к инсулину, снизилась концентрация ТГ в крови и восстановилась поврежденная структура печени. Введение производных дигидробетулоновой кислоты **97b-**

е с более длинными алифатическими линкерами в аналогичной дозе оказало менее выраженное влияние на углеводный обмен и не привело к восстановлению структуры печени.



**Рисунок 45.** Результаты ОГТТ серии амидов ДГБК **91b,97b-e** через 28 дней. AUC – площадь под кривой графика снижения глюкозы в ОГТТ.

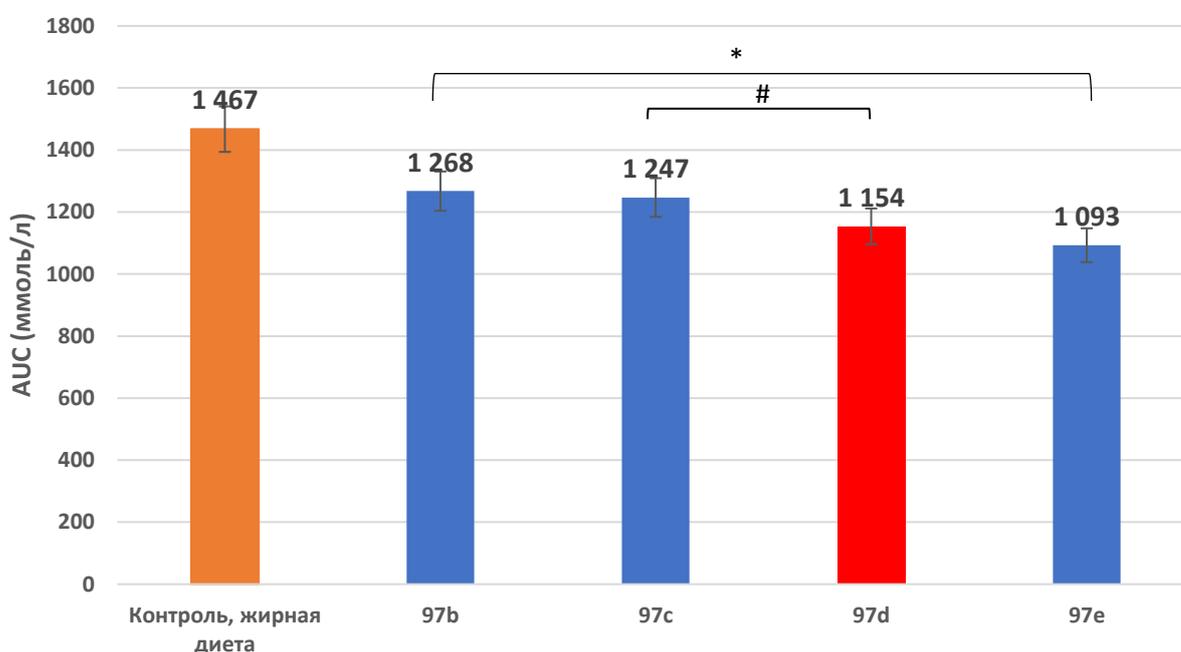
В течение всего эксперимента также исследовалась динамика массы тела мышей. В результате эксперимента было обнаружено, что тезаглитазар и **91b** значительно снижают вес мышей по сравнению с контрольной группой, начиная со второй недели введения. Во всех других экспериментальных группах и в группе метформина масса тела во время эксперимента была приблизительно на том же уровне с небольшой тенденцией к увеличению к четвертой неделе.



**Рисунок 46.** График изменения массы тела животных в ходе исследования производных **91b,97b-e**.

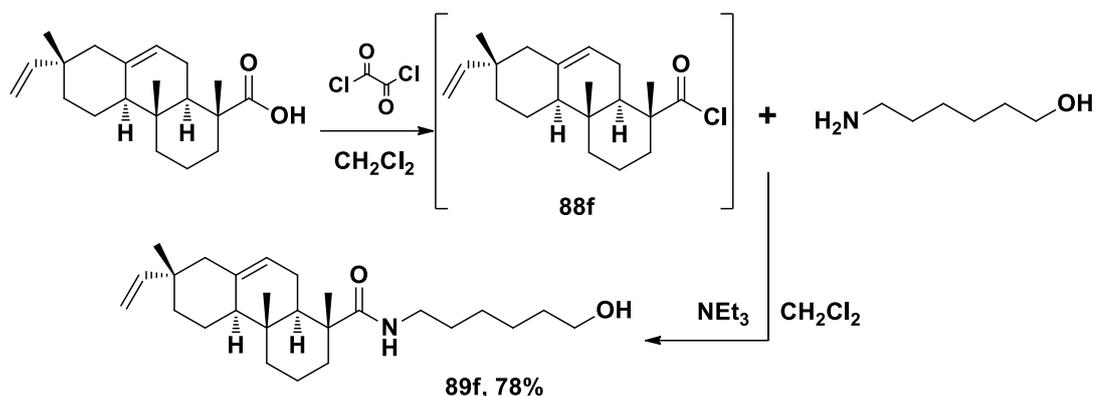
Анализ результатов перорального глюкозотолерантного теста амидов **97f,g** также показал, что дальнейшее увеличение длины аминоспиртового линкера также приводит к снижению активности в отношении снижения глюкозы и холестерина в крови.

Однако, при изменении модели развитого ожирения и сахарного диабета в эксперименте на модель острого жирового гепатоза было показано, что производные **97b-e** обладали статистически значимой гипогликемической активностью. При этом было замечено, что увеличение длины аминоспиртового линкера приводит к усилению гипогликемической активности целевых соединений, где наиболее активным среди амидов ДГБК **97b-e** оказалось производное с аминоксаноальным линкером.



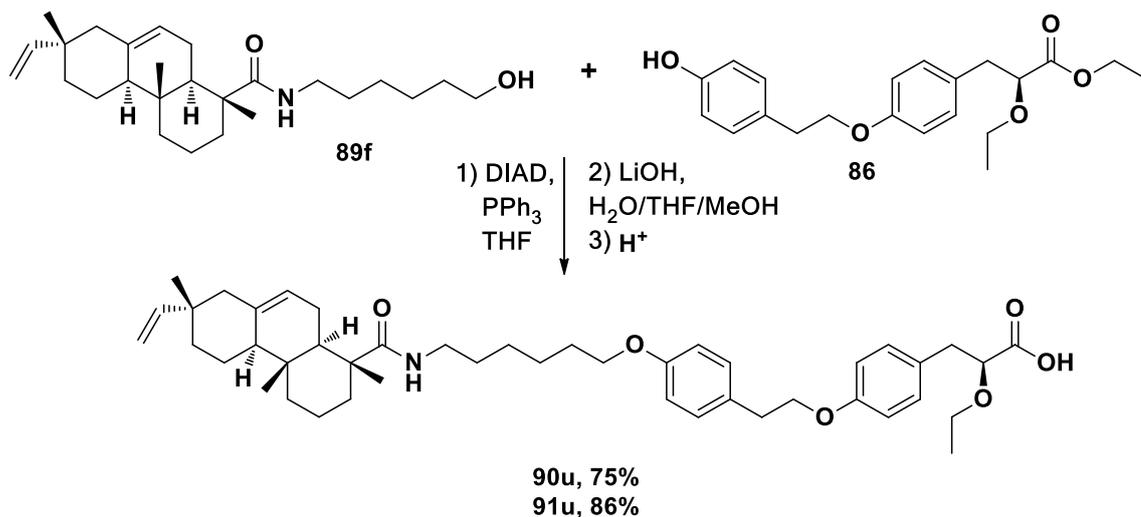
**Рисунок 47.** Результаты ОГТТ соединений **97b-e** через 28 дней на модели жирового гепатоза. AUC – площадь под кривой графика снижения глюкозы в ОГТТ.

В целях выявления применимости обнаруженных закономерностей к другому терпеновому фрагменту был осуществлен синтез амида изопимаровой кислоты с аминоксаноальным линкером. Синтез нового амида был осуществлен по методике №3: взаимодействием изопимаровой кислоты с оксалилхлоридом был получен соответствующий хлорангидрид **88f**, который без выделения далее вводили в реакцию с аминоспиртом в присутствии  $\text{NEt}_3$  в качестве основания. Целевое соединение **89f** было высажено из реакционной смеси диэтиловым эфиром, выход составил 78%.



**Схема 39.** Синтез амида изопимаровой кислоты **89f**.

Амидоспирт **89f** далее вводили в реакцию Мицунобу с фенолом **86** в присутствии ДИАДа и  $\text{PPh}_3$  в инертной атмосфере. После очистки методом колоночной хроматографии амида **90u** с выходом 75% и гидролиза сложнэфирной было выделено целевое соединение **91u** с выходом 86%.



**Схема 40.** Синтез амида изопимаровой кислоты с аминогексанольным линкером **90u**.

Фармакологические исследования амида **90u** на трансгенных мышах линии C57Bl/6Aу/a с развитым ожирением и инсулинорезистентностью показали, что увеличение длины линкера с двух метиленовых звеньев до шести, так же, как и с амидами ДГБК, приводит к снижению гипогликемического и гиполипидемического эффектов.

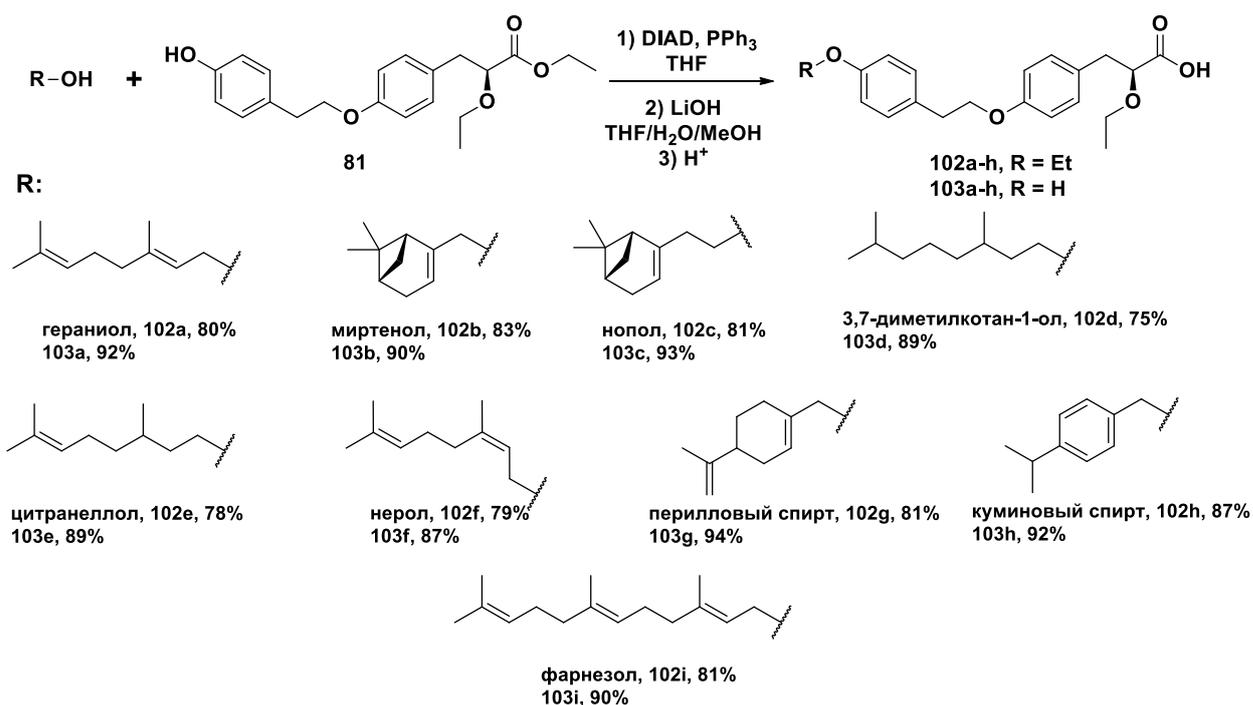
### 2.3.2. Синтез простых эфиров монотерпеновых спиртов

Анализ данных о биологической активности первой серии монотерпеновых производных, соединенных с фармакофорной частью через аминокспиртовой линкер, показал, что они не проявили выраженной гипогликемической и гиполипидемической

эффективностей. Возможно, это связано с тем, что наличие вторичной аминогруппы в липофильной части молекулы может препятствовать селективному связыванию с рецепторами PPAR, создавая дополнительное связывание с другими мишенями.

Поскольку большая часть монотерпеноидов не содержит в своей структуре карбоксильную группу, для модификации которой были разработаны методики №1-3, а синтез монотерпеноидов с карбоксильной группой имеет свои трудности и недостатки, то синтез соответствующих амидных производных малореализуем. Поэтому нами было предложено использовать тип связывания монотерпенового фрагмента с фармакофорным фрагментом (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)фенил)пропановой кислоты через простую эфирную связь без участия аминокислотного линкера. В таком случае можно использовать доступные монотерпеновые спирты и в результате получать простые эфиры **103a-i** в мягких условиях с высокими выходами.

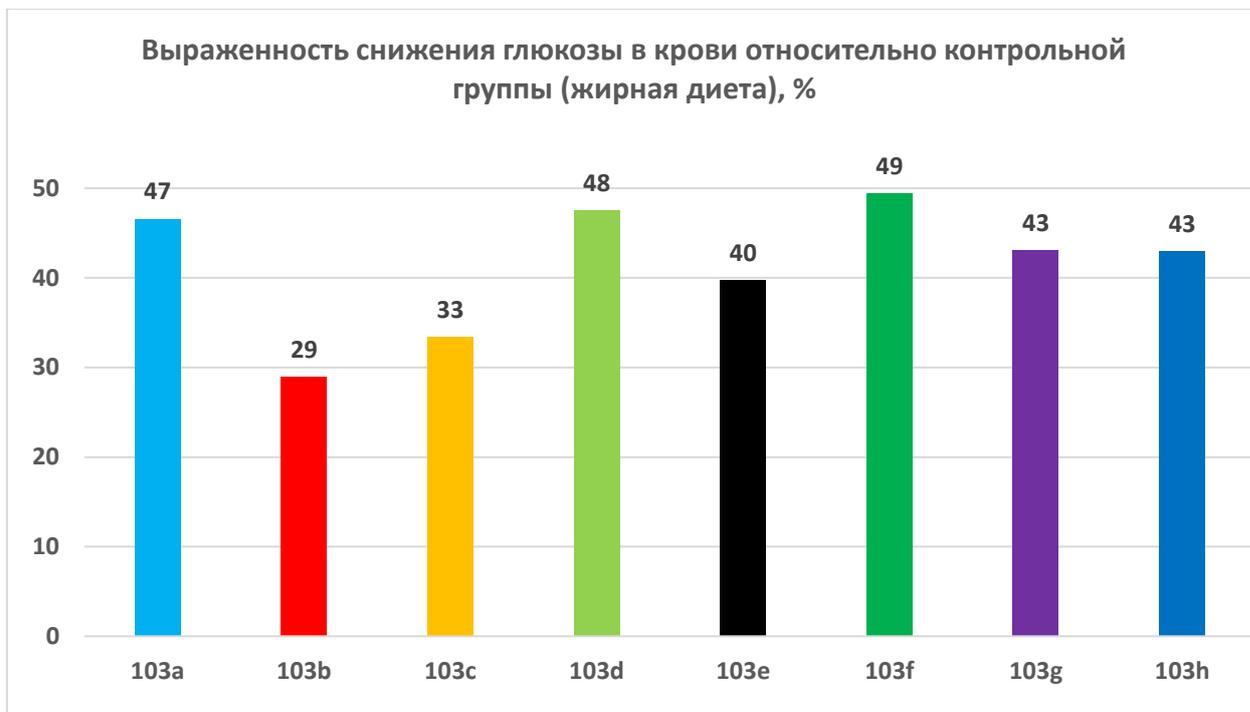
Для осуществления этой задачи была произведена наработка фенола **81**, который далее вводили в реакцию Мицунобу с различными монотерпеновыми спиртами.



**Схема 41.** Синтез эфиров монотерпенов **103a-i**.

В результате реакции были выделены эфиры **102a-i** с выходом 75-83% после очистки колоночной хроматографией. Гидролиз сложноэфирной группы проводили в условиях, используемых ранее (схема 27), выходы **103a-i** составили 87-94%.

Фармакологические исследования монотерпеновых эфиров **103a-h** показали, что все они проявили выраженную гипогликемическую и гиполипидемическую активности. Наблюдаемые фармакологические эффекты соединений **103a-h** в эксперименте на животных характерны для действия PPAR $\alpha$  и  $\gamma$  агонистов: введение всех изученных веществ приводит к заметному снижению как глюкозы натощак, так и значительно улучшает толерантность мышей к глюкозе.



**Рисунок 48.** Результаты ОГТТ соединений **103a-h** через 28 дней. График выраженности снижения глюкозы относительно группы с жирной диетой ( $AUC(\text{Группа с веществом})/AUC(\text{Жирная диета}) \times 100\%$ ).

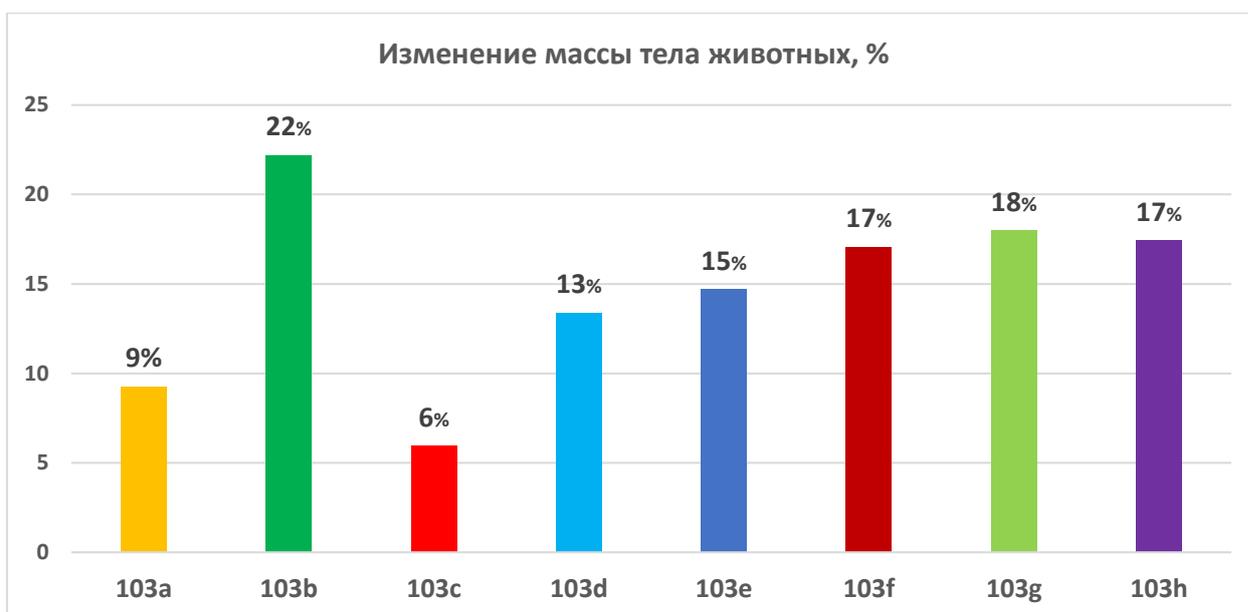
Связанное с развившимся ожирением и сахарным диабетом 2-го типа увеличение общего холестерина, в крови мышей достоверно снижалось на 18% после 4х недельного введения соединения миртенола **103b** в дозе 30 мг/кг. Введение остальных производных **103a,c-g** приводило к снижению уровня холестерина от 3 до 6%. При этом, снижение уровня триглицеридов и лактата в крови мышей было характерно для всех соединений: введение производных **103c,d,f,g** приводило к снижению уровня триглицеридов от 15 до 23%, а наиболее активными в снижении уровня лактата оказались соединения **103a-c,f** – от 26 до 38%.

**Таблица 5.** Результаты биохимического исследования крови мышей АУ в конце эксперимента.

Группа	ОХ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Лактат, ммоль/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л
Контроль	3.86±0.04	1.21±0.04	6.94±0.28	13.62±1.28	36.38±3.17
Метформин	3.82±0.05	1.20±0.03	6.99±0.41	9.43±1.71	34.63±4.09
103a	3.93±0.02 #p=0.025	1.03±0.03 *p=0.007 #p=0.004	5.16±0.20 *p=0.001 #p=0.002	10.77±1.14	53.25±3.68
103b	2.75±0.02 *p=0.008 #p=0.001	0.95±0.02 *p=0.005 #p=0.004	4.40±0.19 *p=0.001 #p=0.001	21.25±2.14	35.83±3.69
103c	3.73±0.02 *p=0.003 #p=0.042	1.02±0.02 *p=0.001 #p=0.001	5.14±0.15 *p=0.001 #p=0.001	14.84±1.40 #p=0.034	64.35±4.25 *p=0.001 #p=0.001
103d	3.75±0.02 *p=0.015	0.95±0.02 *p=0.001 #p=0.001	5.63±0.07 *p=0.001 #p=0.004	14.97±1.26 #p=0.023	51.63±4.98 *p=0.030 #p=0.026
103e	3.69±0.02 *p=0.002 #p=0.022	0.98±0.02 *p=0.001 #p=0.001	5.48±0.18 *p=0.001 #p=0.004	9.98±2.08	50.64±3.41 *p=0.012 #p=0.011
103f	3.63±0.01 *p=0.001 #p=0.001	0.93±0.01 *p=0.001 #p=0.001	4.30±0.21 *p=0.001 #p=0.001	15.46±1.68 #p=0.034	65.35±5.74 *p=0.001 #p=0.001
103g	3.70±0.02 *p=0.001 #p=0.018	1.01±0.02 *p=0.001 #p=0.001	5.97±0.20 *p=0.011 #p=0.031	18.33±1.36 *p=0.039 #p=0.002	59.37±2.88 *p=0.001 #p=0.001

Наблюдаемое повышение активности АСТ в группах **103a-g** может отражать усиление процессов гликолиза в печени мышей и не является признаком ее поражения. Как правило, при развитии гепатотоксического эффекта активность печеночных трансаминаз возрастает кратно [173]. Оценка маркеров повреждения печени (АЛТ) также показала отсутствие острого гепатотоксического действия у изученных веществ. На протяжении всего эксперимента синтезированная группа соединений показала незначительное влияние на ферменты печени в виде не критичного повышения уровня активности щелочной фосфатазы в крови.

Также было продемонстрировано значительное уменьшение массы тела мышей (рисунок 49), снижение массы межлопаточной и бурой жировой ткани. Все это указывает на ускорение катаболизма триглицеридов, происходящее при активации PPAR $\alpha$ .



**Рисунок 49.** График изменения массы тела животных в ходе исследования производных **103a-h**.

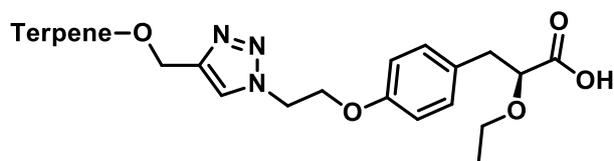
В бурой жировой ткани усиленный катаболизм жирных кислот обычно приводит к увеличению выработки тепла из-за активации белка, не связывающего триглицериды (UCP1), что было подтверждено повышением температуры тела мышей (теплоотдача с поверхности тела) в конце эксперимента. Наиболее значительное снижение данного показателя наблюдали в группах после введения **103b,f,g,h**, достигая 22%.

### 2.3.3. Синтез простых эфиров монотерпеноидов с триазольным линкером

Поскольку разрабатываемые нами препараты в перспективе могут оказаться на фармацевтическом рынке, необходимо оптимизировать и упростить подходы к синтезу терпеновых производных (*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты для дальнейшего масштабирования. Одним из способов оптимизации подхода может выступать замена типа связывания фармакофорного и липофильного фрагментов.

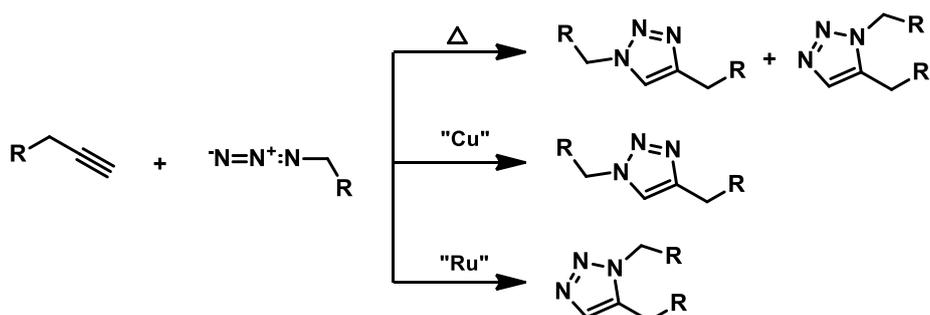
Гетероциклические системы и, в частности, триазолы обладают уникальными структурными характеристиками в качестве связывающего линкера и биоизостера и имеют огромный потенциал в разработке лекарств от различных заболеваний. Во многих исследованиях было показано, что триазольные гетероциклические структуры образуют множество взаимодействий с различными рецепторами и ферментами в биологических системах [174]. В настоящий момент на основе триазолов существует большое количество лекарственных препаратов, обладающих антибактериальной, противовирусной, противодиабетической и противораковой активностью [175]. Синтетическая

осуществимость и универсальность химии триазола делают его, безусловно, идеальным для создания библиотек соединений с целью исследований взаимосвязи структуры и активности.



**Рисунок 50.** Структура потенциальных агонистов PPAR с триазольным линкером.

В литературе известны 3 основных способа получения 1,2,3-триазолов: циклоприсоединение Хьюстена, медь-катализируемая реакция Шарплесса и рутений-катализируемая реакция (схема 43). В первом случае реакция между азидом и терминальным алкином приводит к образованию региоизомеров 1,2,3-триазола (1,4- или 1,5-дизамещенный 1,2,3-триазол) с низкими выходами, из-за чего этот способ является менее популярным в настоящее время.



**Схема 43.** Каталитические варианты циклоприсоединения.

Метод клик-химии Cu-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения, предложенный Шарплессом, в отличие от первого способа, позволяет синтезировать 1,2,3-триазол с образованием 1,4-региоизомера как единственного изомера с высоким выходом. Данная реакция оказала большое влияние на органический синтез и в настоящий момент широко используется в науке и промышленности. Использование рутениевых катализаторов, напротив, приводит к образованию только 1,5-региоизомера. Однако, продукт реакции такой структуры зачастую является стерически затрудненным, что в дальнейшем может сказаться на биологической активности целевых соединений.

Замена тирозольного линкера на триазольный гетероциклический фрагмент позволит получить новый тип соединений, оценка биологической активности которых прояснит влияние данной модификации на гипогликемическую и гиполипидемическую

активности целевых соединений. Синтезировать триазолольные производные было предложено следующим способом: сначала синтезируется природный структурный блок с пропаргильным фрагментом и фармакофорный фрагмент, содержащий 2-азидоэтанольный линкер. Далее происходит связывание этих структурных блоков в условиях клик-реакции в присутствии сульфата меди и гидразин гидрата. (схема 44).

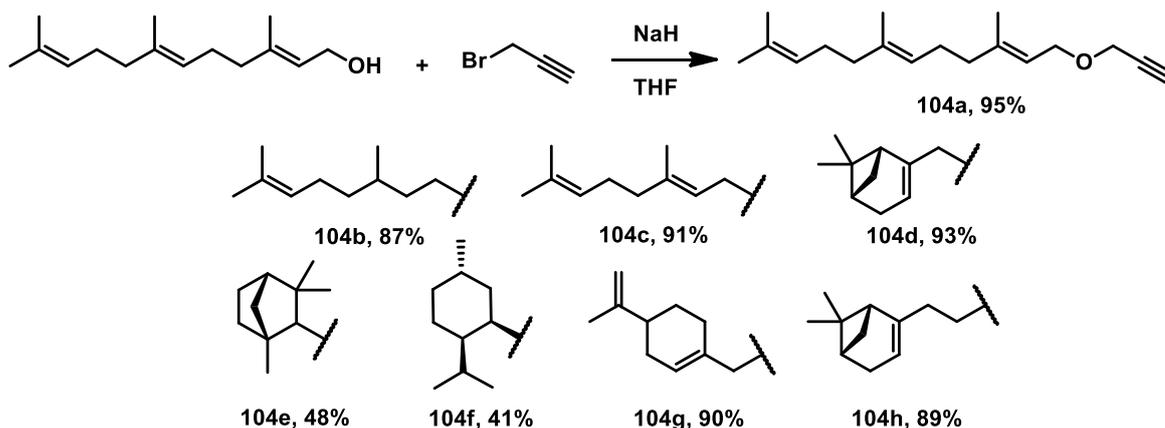


**Схема 44.** Способы образования 1,2,3-триазолов.

Данный подход к синтезу ряда 1,2,3-триазолов является наиболее простым с точки зрения получения предшественников для реакции кросс-сочетания и приводит к соединениям, структурно схожим с соединениями-лидерами.

Монотерпеновые предшественники были выбраны, в первую очередь, на основе данных о гипогликемической и гиполипидемической активностях и при этом низкой токсичности их производных **103a-i** в фармакологических исследованиях на генно-модифицированных мышах линии C57Bl/6Au/a с развитым ожирением и сахарным диабетом 2 типа.

В литературе описано множество способов получения пропаргильных эфиров **104a-h**, но нами был выбран наиболее популярный: реакция природного спирта и пропаргилбромида в присутствии гидрида натрия в качестве основания в ТГФ.



**Схема 45.** Синтез пропаргильных эфиров монотерпеноидов **104a-h**.

Оптимизация условий реакции пропаргилбромида с монотерпеновыми спиртами позволила определить температурный диапазон (45-50°C) и соотношение реагентов, (50% избыток бромида по отношению к спирту), ведущие к более высоким выходам целевых соединений. Выдерживание реагентов в ТГФ в присутствии 2-кратного избытка гидрида

натрия при 50°C в инертной атмосфере в течение 10 часов позволило провести реакцию с полной конверсией исходного спирта.

Проведение реакций с первичной спиртовой группой монотерпенов не вызывало сложностей, в отличие от реакций со вторичными спиртами ментолом и фенхолом. В случае вторичных спиртов, длительное выдерживание реакции при нагреве с использованием большего количества основания не привело к увеличению конверсии спирта в продукт реакции и составило не более 50%. Поэтому, в случае эфиров фенхола **104e** и ментола **104f** была проведена дополнительная очистка колоночной хроматографией для отделения продуктов реакции от побочных соединений.

Азидный структурный блок был синтезирован в 2 стадии: взаимодействием (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата **8** с избытком 1,2-дибромэтана в присутствии карбоната калия в ацетонитриле при 50-60°C и последующей реакцией бромида **105** с двухкратным избытком азидата натрия в ДМФА при 60°C, приводящей к образованию азидата **106**. Оптимизация температурных режимов и соотношения реагентов реакций в данном подходе позволила повысить общий выход соединения **106** с 60% до 83%.

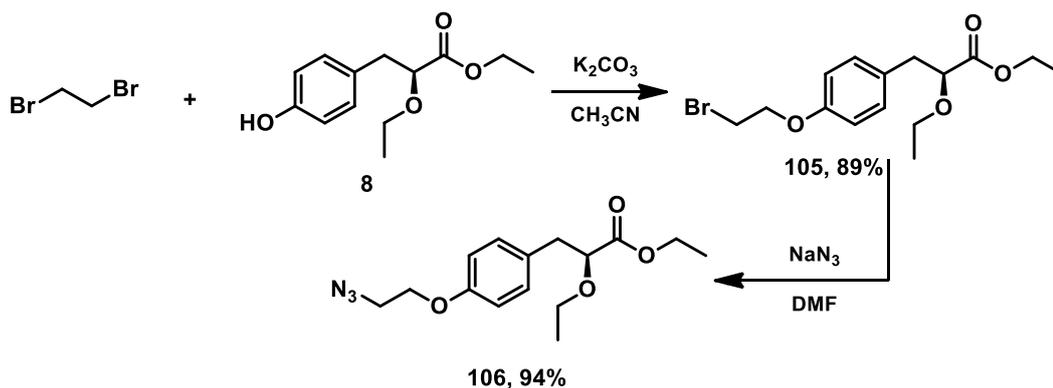
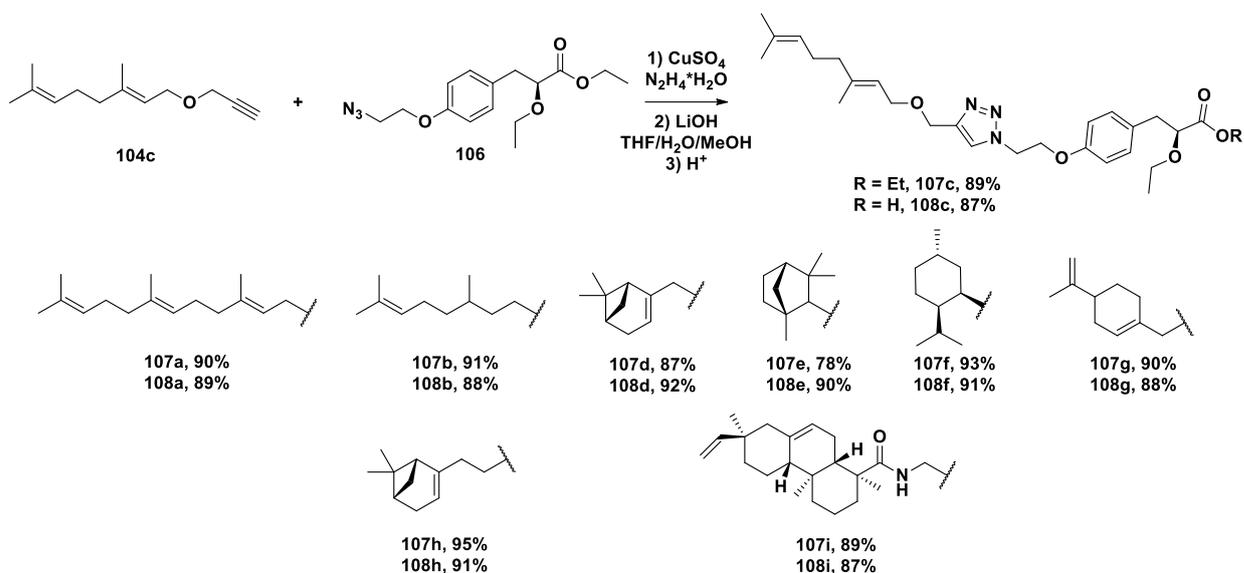


Схема 46. Синтез азидного структурного блока **106**.

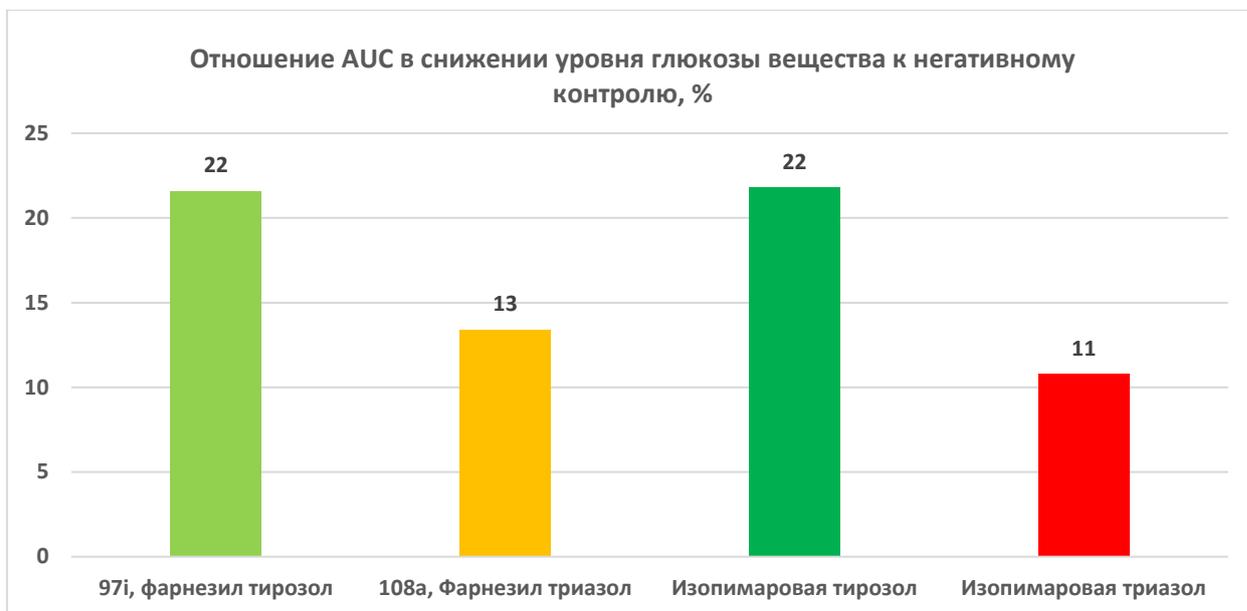
Используя подход клик-синтеза 1,2,3-триазолов (эквимольное количество азидата **106** и алкина **104a-i**, каталитические количества сульфата меди и гидразин гидрата в качестве восстановителя, реакция без растворителя), нами была получена серия монотерпеновых производных **107a-i**. Очистка проводилась методом флеш-хроматографии для отделения от неорганических и иных примесей.



**Схема 47.** Синтез монотерпеновых производных **108a-i** с триазольным линкером.

Аналогичным способом было получено триазольное производное с фрагментом изопимаровой кислоты. Пропаргиламид изопимаровой кислоты **104i** был предоставлен к.х.н. Громовой М. А. из Отдела медицинской химии НИОХ СО РАН. Таким образом, после очистки триазолов **107a-i** и гидролиза сложноэфирной группы нами был получен ряд (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-(2-(4-(этоксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси)фенил)пропановых кислот **108a-i** с фрагментами монотерпеноидов и одно производное с фрагментом изопимаровой кислоты **108i**.

По результатам перорального глюкозотолерантного теста на мышцах линии C57Bl/6 Au/a с развитым ожирением и нарушениями углеводного обмена было показано, что триазольные производные с фарнезилным и изопимаровым фрагментами **103i** и **91g** проявили несколько меньшую гипогликемическую (на ~10% меньшая активность) и гиполипидемическую активности в сравнении с их триазольными аналогами **108a,i**.



**Рисунок 51.** Результаты ОГТТ через 28 дней. AUC – площадь под кривой графика снижения концентрации уровня глюкозы в крови.

Таким образом, по результатам выполненной работы было синтезировано несколько различных структурных типов терпеновых производных (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты: амиды три- и дитерпеновых кислот, а также монотерпеновые амины и простые эфиры (*2S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты. Анализ данных гипогликемической и гиполипидемической активностей на мышах с развитым ожирением и инсулинорезистентностью показал, что введение фрагмента тритерпеновых кислот приводит к усилению данных активностей, где наиболее активным производным оказался амид дигидробетулоновой кислоты.

При переходе от тритерпенового фрагмента к дитерпеновому было показано, что гипогликемическая активность амидов дитерпеновых кислот сохраняется, однако снижается их гиполипидемическая активность. Наиболее активным производным оказался амид изопимаровой кислоты. Анализ исследования «структура-активность» в ряду амидов изопимаровой кислоты и ее модифицированных аналогов показал, что введение замещенных бензолов в 16 положение изопимаровой кислоты способствует увеличению гипогликемической активности, при этом снижается уровень гиполипидемической активности. Так, наиболее активным производным оказался амид изопимаровой кислоты с 2-NO<sub>2</sub>-фенильным заместителем.

Введение монотерпеновых фрагментов в (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислоты привела к потере как гипогликемической, так и гиполипидемической активностей. Можно предположить, что данный факт связан с наличием свободной аминогруппы в молекуле, которая препятствует селективному связыванию с молекулой. Исходя из этого было предложено исключить аминоэтанольный линкер из структуры целевого соединения. Синтезированный ряд простых эфиров монотерпеноидов проявил высокую гипогликемическую и гиполипидемическую активности в оральном глюкозотолерантном тесте на мышах с развитым ожирением и инсулинорезистентностью, среди которых наиболее активными соединениями можно отметить производные миртенола, куминового и периллового спиртов.

Анализ исследования «структура-активность» показал, что модификация аминоспиртового линкера в ряду амидов дигидробетулоновой и изопимаровой кислот также влияет на активность целевого соединения: при увеличении длины линкера наблюдается снижение гипогликемической и гиполипидемической активностей. Таким образом производное ДГБК с аминоэтанольным линкером по-прежнему является соединением-лидером. При переходе от тирозольного линкера к триазольному также наблюдается снижение гипогликемической и гиполипидемической активностей.

### 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометрах AV фирмы Bruker с рабочей частотой 400,13 МГц и 300,61 МГц для  $^1\text{H}$  и AVANCE TM DRX-500 с частотой 500,22 для  $^{13}\text{C}$ . В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя – хлороформа ( $\delta\text{H}$  7.24 м.д.,  $\delta\text{C}$  76.90 м.д.). Контроль реакции осуществлялся по ТСХ и по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$ . Для колоночной хроматографии использовался силикагель Merck (60-200 $\mu$ ). Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках Sorbfil (UV 254), пластинки проявляли йодом, раствором марганцовки или УФ-облучением. Исходные соединения, реактивы и растворители были получены из коммерческих источников. Растворители были очищены перед использованием согласно указанной методике [176]. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР является интерпретацией автора. Константы спин-спинового взаимодействия указаны в герцах (Гц). (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноат **8** был синтезирован и предоставлен отделом Препаративного синтеза НИОХ СО РАН. Масс-спектры были записаны на DFS Thermo Scientific масс-спектрометре высокого разрешения.

Урсоловая кислота приобретена в Инжиниринговом Центре НИОХ СО РАН. Ацетилглицирретовая, бетулоновая, изопимаровая, абиетиновая, ламбертиановая и дегидроабиетиновая кислоты, а также экзо-борниламин были предоставлены коллегами из отдела Медицинской химии НИОХ СО РАН. Коросоловая и дигидробетулоновая кислоты были синтезированы из урсоловой и бетулоновой кислоты по литературным методикам [177,178].

Авторы выражают благодарность Химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

#### Тестирование целевых соединений *in vivo*

В экспериментах использовали мышей-самцов линии C57BL/6Au – линия мышей с генетически обусловленным сахарным диабетом и дислипидемией, если не указывалось иначе. Животных получали из вивария, свободного от специфических патогенов (SPF) ИЦиГ СО РАН. Животных содержали в пластиковых клетках со свободным доступом к корму и воде. В виварии контролировали влажность, температуру и 12/12-часовой световой день. Все эксперименты на животных проводили в соответствии с законодательством Российской Федерации, постановлением Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 января 2016 г. № 199н, Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых в научных целях.

### **Диета с повышенным содержанием жиров**

Стандартный гранулированный корм, содержащий 250 ккал/100 г, был дополнен 2,5% холестерина (CAS 57885, Acros Organics), 0,5% холевой кислоты (CAS 81254, ABCR), 0,1% 6-пропил-2-тиоуроцила (CAS 51525, Sigma-Aldrich) и 20% жира в виде масла. Окончательная калорийность корма была установлена на уровне 545 ккал/100 г. Метформин использовался в качестве препарата сравнения, поскольку является «золотым стандартом» терапии сахарного диабета 2 типа. Тезаглитазар использовался в качестве контроля из-за химического сходства с новыми соединениями, фрагмент тезаглитазара является частью их химической структуры. Животные содержались на этой диете в течение 6 недель и впоследствии были разделены на следующие группы: (1) диета с повышенным содержанием жиров (ЖД); (2) ЖД + препарат сравнения; (3) ЖД + тестируемое вещество в дозе 30 мг/кг; группа стандартной диеты. Тестируемые вещества смешивали с 2 каплями твина 80, разводили в дистиллированной воде, затем вводили один раз в день через зонд в течение 5 недель.

### **Проведение орального глюкозотолерантного теста**

Мыши голодали в течение 12 ч перед ОГТТ. Соединения вводились перорально в дозе 30 мг/кг в суспензии Tween-80–вода. Глюкозу вводили перорально в дозе 2,5 г/кг. Метформин (MF, CAS 1115-70-4 Acros Organics, Geel, Belgium) использовали в качестве положительного контроля в дозе 250 мг/кг. ОГТТ проводили на 14-й и 28-й дни эксперимента. Во время первого ОГТТ все соединения вводили через зонд за 30 мин до нагрузки глюкозой. Во время второго ОГТТ введение тестируемых соединений производилось за день до теста. У всех мышей образцы крови собирали путем надреза хвоста 0 (до дозирования), 30, 60, 90 и 120 мин после нагрузки глюкозой. Для измерения концентрации глюкозы в крови использовался глюкометр ONE TOUCH Select (LIFESCAN Inc., Milpitas, CA, USA).

### **Биохимический анализ крови**

Через 5 недель лечения мышей проводили декапитацию и собирали кровь из туловища. Сыворотку выделяли центрифугированием при 1640×g в течение 15 мин. Уровни общего холестерина (ОХ), общих триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП), глюкозы и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке измеряли во всех группах с помощью стандартных диагностических наборов (Vector Best, Новосибирск, Россия) и спектрофотометра Stat Fax 3300 (Awareness Technology Inc., Palm City, FL, USA). Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна–

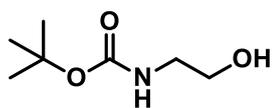
Уитни. Результаты рассчитывались как средние значения  $\pm$  SEM.  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

### **Методика синтеза ключевого фрагмента №1**

#### **Общая методика получения Вос-защищенных аминоспиртов (78)**

В круглодонной колбе на 100 мл в хлористом метилене растворили 3,05 г дитретбутилбикарбоната (14 ммоль), охладили в ледяной бане, далее по каплям в атмосфере аргона прибавили 13 ммоль соответствующего аминоспирта, растворенного в 20 мл хлористого метилена. После полного добавления убрали охлаждение и оставили перемешиваться на 3 часа. Контроль реакции проводили по ТСХ в системе гексан:этилацетат – 10:1. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом магния. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом флэш-хроматографии на силикагеле в системе гексан:этилацетат – 6:1.

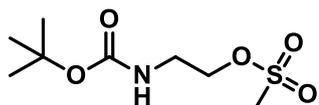
#### **трет-бутил N-(2-гидроксиэтил)карбамат (78)**



Прозрачное масло, 2.01 г. Выход 98%. Спектральные данные совпадают с литературными [179].

#### **Синтез трет-бутил N-[2-(метансульфонилокси)этил]карбамат (79)**

11.5 ммоль Вос-аминоспирта **78** растворили в 15 мл хлористого метилена, охладили в бане со льдом до 0°C. Затем добавили 17.4 ммоль  $\text{NEt}_3$ , продули аргоном. Далее растворили 12.7 ммоль мезилхлорида в хлористом метилене и начали добавлять к раствору спирта по каплям с помощью капельной воронки с противодавлением. После полного добавления оставили перемешиваться в течение 2 часов. Контроль реакции проводился методом ТСХ в системе гексан:этилацетат – 6:1. Обработка заключалась в упаривании большей части хлористого метилена, экстракции этилацетатом, промывке концентрированным раствором гидрокарбоната натрия и хлорида натрия и сушкой над сульфатом натрия. Продукт использовался без очистки.

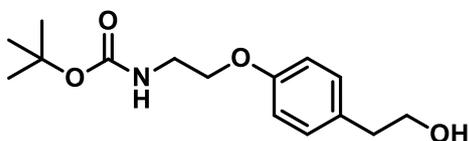


Желтое масло, 2.01 г. Выход 87%. Спектральные данные совпадают с литературными [180].

#### **Синтез трет-бутил N-{2-[4-(2-гидроксиэтил)фенокси]этил}карбамат (80)**

В колбу на 100 мл отвесили 7.9 ммоль тирозола, 23.8 ммоль  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , каталитические количества 18-краун-6-эфира и 8.7 ммоль 2-(трет-бутоксикарбониламино)-этилметансульфоната **78**. Прилили 50 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 3

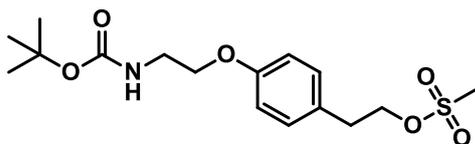
дней при 90°C. По завершению реакции отфильтровали карбонат калия и 18-краун-6-эфир, промыли ацетоном. Маточный раствор вылили в 350 мл воды, перемешали в течение 10 минут, далее экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирный слой промыли водной щелочью. Очистка проводилась методом осаждения в охлажденном Et<sub>2</sub>O.



Белый порошок, 2.23 г. Выход 48%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (с, 9 H), 2.78 (т, J=6.6, 2 H), 3.49 (д, J=4.9, 2 H), 3.78 (т, J=6.5, 2 H), 3.96 (т, J=5.0, 2 H), 5.03 (уш.с., 1 H), 6.81 (д, J=8.6, 2 H), 7.11 (д, J=8.4, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 28.3 (3C), 66.2, 67.0, 68.6, 79.35, 80.2, 129.8 (2C), 130.4 (2C), 130.8, 155.8, 157.2. HRMS: найдено m/z 281.1627 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено: M 281.1625.

### трет-бутил N-(2-{4-[2-(метансульфонилокси)этил]фенокси}этил)карбамат (81)

В колбе на 50 мл 11.5 ммоль **80** растворили в 15 мл хлористого метилена, охладили в бане со льдом. Затем добавили 17.4 ммоль NEt<sub>3</sub>, продули аргоном. Далее растворили 12.7 ммоль мезилхлорида в хлористом метилена и добавили к раствору спирта по каплям с помощью капельной воронки с противодавлением. После добавления оставили перемешиваться в течение 2 часов. Контроль реакции проводился методом ТСХ в системе гексан:EtOAc – 4:1. Обработка заключалась в упаривании хлористого метилена, экстракции этилацетатом, промывании его насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу далее сушили над сульфатом натрия, затем упарили на ротационном испарителе. Продукт использовался без очистки.



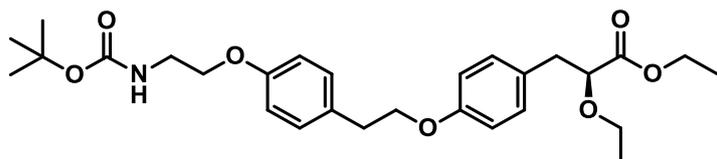
Желтое масло, 3.11 г. Выход 78%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.41 (с, 9 H), 2.72 (т, J=6.6, 2 H), 3.21 (с, 3 H), 3.64 (д, J=4.9, 2 H), 3.75 (т, J=6.5, 2 H), 3.93 (т, J=5.0, 2 H), 5.01 (уш.с., 1 H), 6.83 (д, J=8.6, 2 H), 7.14 (д, J=8.4, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 28.2 (3C), 38.3, 66.3, 67.1, 68.3, 79.34, 80.1, 129.6 (2C), 130.7 (2C), 130.8, 155.8, 157.2. HRMS: найдено m/z [M]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>S. Вычислено: M 359.1402.

### Синтез этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-{{трет-бутоксикарбонил}амино}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноата (82)

В колбу на 100 мл отвесили 7.9 ммоль (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата **8**, 23.8 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, каталитические количества 18-краун-6-эфира и 8.7 ммоль 4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-этокси)-фенэтилметансульфоната **81**. Смесь растворили в 60 мл ДМФА и оставили перемешиваться на 3 дня при 90°C. По завершении реакции K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 18-краун-6-эфир отфильтровали, промыли ацетоном.

Маточный раствор вылили в 350 мл воды и перемешивали в течение 10 минут, далее экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промыли водной щелочью. Органическую фазу далее сушили над сульфатом натрия, затем упарили на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом двухстадийной колоночной хроматографии на силикагеле: на первой стадии в системе гексан:этилацетат, а затем в системе  $\text{CHCl}_3$ :MeOH – 100:2.

Прозрачное масло, выход 15%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.17 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.23 (т,  $J=7.1$ ,

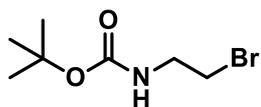


3 H), 1.46 (с, 9 H), 2.95 (д,  $J=6.6$ , 2 H), 3.03 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 3.35 (дд,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.48 - 3.67 (м, 2 H), 3.93 - 4.05 (м, 3 H), 4.07 - 4.22 (м, 4

H), 4.92 - 5.10 (м, 1 H), 6.78 - 6.89 (м, 4 H), 7.15 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 7.20 (д,  $J=8.6$ , 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 14.0, 14.9, 28.2 (3C), 34.7, 38.3, 40.0, 60.4, 66.0, 67.0, 68.6, 79.3, 80.2, 113.9 - 114.5 (4C), 129.1, 129.8 (2C), 130.2 (2C), 130.6, 155.7, 157.1, 157.4, 172.4. HRMS: найдено  $m/z$  501.2727  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_7$ . Вычислено: M 501.2728.

### Синтез трет-бутил N-(2-бромэтил)карбамата (83)

В колбу на 100 мл поместили 10.8 ммоль  $\text{CBr}_4$ , 9.9 ммоль трет-бутил-2-гидроксиэтилкарбамата **78**, прибавили 40 мл хлористого метилена, охладили в ледяной бане до  $0^\circ\text{C}$ . Затем порциями прибавляли  $\text{PPh}_3$  и после полного добавления оставили перемешиваться на 4 часа, контроль реакции по ТСХ. После завершения реакции растворитель упарили, очистку проводили методом колоночной хроматографии в системе гексан:EtOAc – 8:1.



Желтое масло, 2.15 г. Выход 75%. Спектральные данные совпадают с литературными [181].

### Оптимизированная методика синтеза трет-бутил (2-(4-(2-гидроксиэтил)фенокси)этил)карбамата (80)

В колбу на 25 мл отвесили 15.3 ммоль трет-бутил 2-бромалкилкарбамата **83**, 11 ммоль тирозола, 21.9 ммоль  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , прилили 10 мл ДМФА и каталитическое количество ТБАБ. Реакцию проводили в течение 120 часов при перемешивании в инертной атмосфере при  $40^\circ\text{C}$ . Контроль реакции по ТСХ в системе  $\text{CHCl}_3$ :MeOH:EtOAc – 8:1:1. Обработка: вылили в 60 мл воды, перемешивали 15 минут, далее экстрагировали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$ , затем эфирный слой промывали слабощелочным раствором, сушили над сульфатом магния.

Очистка проводилась методом осаждения в охлажденном Et<sub>2</sub>O. Выход 88%. Спектральные данные совпадают с полученными ранее.

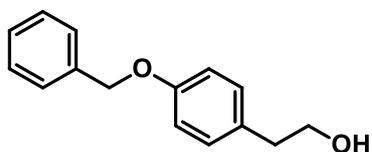
**Синтез (S)-этил 3-(4-(4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-этокси)-фенокси)-фенил)-2-этоксипропаноата (82)**

В колбе на 100 мл смешали 6.8 ммоль трет-бутил 2-(4-(2-гидроксиэтил)-фенокси)-этилкарбамата **80**, 7.5 ммоль (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата **8**, 7.5 ммоль PPh<sub>3</sub>. Смесь растворили в 60 мл ТГФ и охладили в бане со льдом. К охлажденной реакционной смеси прикапали 7.5 ммоль ДИАД в токе аргона и оставили перемешиваться в течение 10 часов. Контроль реакции проводили по ТСХ в системе CHCl<sub>3</sub>:MeOH:EtOAc – 8:1:1. Обработка реакции заключалась в отгонки растворителя на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом двухстадийной колоночной хроматографии на силикагеле: на первой стадии в системе гексан:EtOAc – 5:1, а затем в системе CHCl<sub>3</sub>:MeOH – 100:2. Выход 81%. Спектральные данные совпадают с полученными ранее.

**Методика синтеза ключевого фрагмента №2**

**Синтез 2-[4-(бензилокси)фенил]этан-1-ола (84)**

В колбе на 250 мл 0.12 моль тирозола растворили в 100 мл ацетона, далее добавили 0.25 моль прокаленного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, предварительно растертого в ступке, и оставили перемешиваться в течение 30 минут. Далее, по каплям прибавили 0.13 моль бензилбромида и оставили кипятиться на 24 часа. Контроль реакции по ТСХ в системе гексан:EtOAc – 5:1. По прошествии времени реакционную смесь вылили в 700 мл воды и оставили перемешиваться на 30 минут. Осадок отфильтровали и просушили на воздухе. Очистка проводилась методом осаждения из смеси гексана с этилацетатом 7:1.

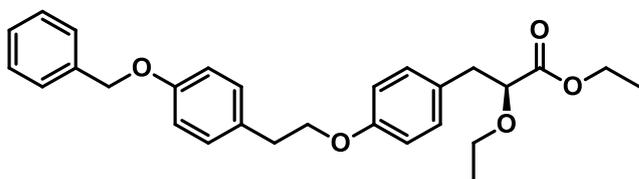


Жемчужный порошок, 21.36 г. Выход 89%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.70 (уш.с, 1 H), 2.83 (т, J=6.6, 2 H), 3.83 (т, J=6.5, 2 H), 5.07 (с, 2 H), 6.96 (д, J=8.6, 2 H), 7.17 (д, J=8.5, 2 H), 7.32 - 7.51 (м, 5 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 38.2, 63.7, 69.9, 114.9 (2C), 127.4, 127.9, 128.5 (2C), 129.9 (2C), 130.6 (2C), 137.0, 157.4. HRMS: найдено m/z 228.1150 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено: 228.1151.

**Синтез этил (2S)-3-(4-{2-[4-(бензилокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноата (85)**

В круглодонной колбе на 250 мл смешали 22 ммоль 2-(4-(бензилокси)-фенил) этанола **84**, 23 ммоль (S)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)-пропаноата **8** и 24 ммоль PPh<sub>3</sub> и растворили в 70 мл ТГФ. Реакционную смесь охладили в бане со льдом, затем прикапали

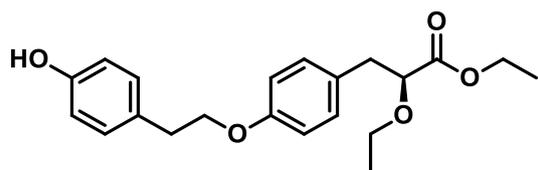
23 ммоль ДИАДа в токе аргона и оставили перемешиваться в инертной атмосфере на 10 часов. По прошествии реакции растворитель отгоняли на ротационном испарителе, очистку проводили методом колоночной хроматографии в системе гексан:EtOAc – 5:1.



Прозрачное масло, 8.68 г. Выход 88%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 - 1.31 (м, 6 Н), 2.96 (д,  $J=6.6$ , 2 Н), 3.04 (т,  $J=7.1$ , 2 Н), 3.29 - 3.43 (м, 1 Н), 3.53 - 3.68 (м, 1 Н), 3.98 (т,  $J=6.6$ , 1 Н), 4.07 - 4.24 (м, 4 Н), 5.07 (с, 2 Н), 6.83 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 6.94 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 7.18 (дд,  $J=16.6$ , 8.6, 4 Н), 7.29 - 7.49 (м, 5 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 14.1, 15.0, 34.8, 38.4, 60.7, 66.1, 68.8, 69.9, 80.3, 114.2 (2С), 114.7 (2С), 127.4, 127.9 (2С), 128.5 (2С), 129.2, 129.9 (2С), 130.3 (2С), 130.5, 137.0, 157.4, 157.5, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  448.2250  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5$ . Вычислено: 448.2251.

#### Этил (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропаноат (86)

В колбе на 50 мл растворили 10 грамм (S)-этил-3-(4-(4-(бензилокси)-фенетокси)-фенил)-2-этоксипропаноата **85** в 25 мл метанола, раствор далее дегазировали и продули аргоном. Затем в колбу добавили 1 грамм 10% палладия на угле, произвели трехкратный процесс откачка-заполнение водородом и оставили реакционную смесь при перемешивании на 24 часа. Контролировали реакцию по ТСХ (элюент:  $\text{CHCl}_3$ :MeOH – 20:1). Катализатор отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт использовали без дополнительной очистки.



Белые кристаллы, 7.8 г. Выход 95%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 - 1.30 (м, 6 Н), 2.91 - 3.05 (м, 4 Н), 3.30 - 3.42 (м, 1 Н), 3.54 - 3.66 (м, 1 Н), 3.98 (т,  $J=6.7$ , 1 Н), 4.05 - 4.22 (м, 4 Н), 5.99 - 6.29 (м, 1 Н), 6.73 - 6.88 (м, 4 Н), 7.13 (дд,  $J=8.5$ , 2.4, 4 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 14.1, 15.0, 34.9, 38.4, 60.7, 66.1, 68.8, 69.9, 80.4, 114.2 (2С), 114.8 (2С), 127.4, 127.9 (2С), 128.5 (2С), 129.2, 129.9 (2С), 130.3 (2С), 130.5, 137.0, 157.4, 157.5, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  358.1780  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5$ . Вычислено: 358.1781.

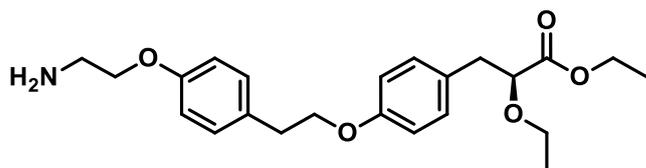
#### Синтез этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-эоксипропаноата (82)

В круглодонной колбе на 25 мл смешали 0.53 ммоль трет-бутил N-(2-гидроксиэтил)карбамата **78**, 0.56 ммоль (S)-этил-2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенэтокси)-фенил)пропаноата **86** и 0.56 ммоль  $\text{PPh}_3$ . Растворили в 10 мл ТГФ и далее охладили в

ледяной бане. Затем по каплям прибавили 0.56 ммоль ДИАДа в токе аргона и оставили перемешиваться в инертной атмосфере на 10 часов. Контроль реакции по ТСХ в системе гексан:EtOAc – 5:1. Растворитель отгоняли на ротационном испарителе, очистку проводили методом колоночной хроматографии в системе гексан:этилацетат – 5:1. Выход 83%. Спектральные данные совпадают с ранее полученными.

### Общая методика синтеза этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоалкокси)фенил]этокси} фенил)-2-этоксипропаноата (87)

В колбе на 100 мл 5.8 ммоль (*S*)-этил 3-(4-(4-(2-(трет-бутоксикарбониламино)-этокси)-фенокси)-фенил)-2-этоксипропаноата **82** растворили в 50 мл хлористого метилена, охладили на ледяной бане, и затем по каплям добавили 29 ммоль трифторуксусной кислоты при интенсивном перемешивании. После прибавления колбу продули аргоном и оставили перемешиваться с хлоркальциевой трубкой в течение 10 часов. Далее растворитель отгоняли на ротационном испарителе, экстрагировали этилацетатом 3x20 мл, органический слой промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили над сульфатом натрия, далее растворитель отгоняли на ротационном испарителе.



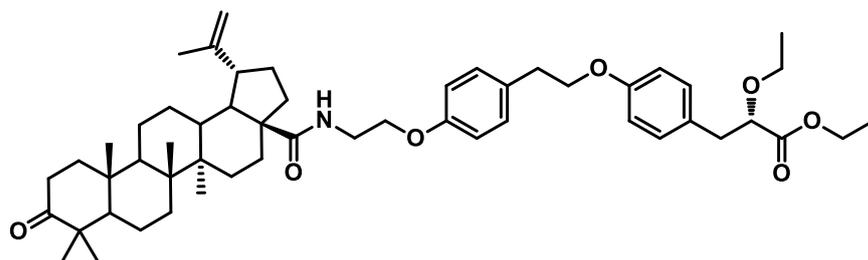
Желтое масло, 2.1 г. Выход 76%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (т, J=7.0, 3 H), 1.25 (т, J=7.1, 3 H), 2.98 (д, J=6.6, 2 H), 3.03 (т, J=7.1, 2 H), 3.35 (дд, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.76

(м, 2 H), 3.89 - 4.01 (3 H), 4.02 - 4.18 (м, 4 H), 4.92 - 5.10 (уш.с, 2 H), 6.79 (м, 4 H), 7.15 (д, J=8.6, 2 H), 7.18 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.8, 34.7, 38.4, 40.1, 60.6, 66.0, 67.0, 68.6, 80.2, 114.1 (4C), 129.5, 129.8 (2C), 130.2 (2C), 130.4, 157.1, 157.4, 172.4. HRMS: найдено m/z 401.2202 [M]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: M 401.2204.

### Общая методика получения амидов терпеновых кислот

В круглодонной колбе на 50 мл растворили 2.5 ммоль амина **87**, 3 ммоль HBTU и 3 ммоль соответствующей терпеновой кислоты в 20 мл ДМФА. Далее прикапали 4.2 ммоль ДИПЭА при охлаждении. Реакционную смесь продули аргоном и оставили перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем реакционную смесь вылили в 100 мл воды, подкислили 10% раствором соляной кислоты до pH~2-3 и экстрагировали этилацетатом 3x20 мл. Органический слой промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над сульфатом магния, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе гексан:этилацетат – 4:1.

Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,2R,5S,8R,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(проп-1-ен-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)пропаноат (90a)



Желтое масло, 1.86 г.

Выход 89%. <sup>1</sup>H-ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.81

(д, J=12.6, 3 H), 0.87 -

1.26 (м, 20 H), 2.90 (м, 2

H), 2.99 (т, J=6.7, 2 H), 3.27 - 3.37 (м, 1 H), 3.50 - 3.7 (м, 3 H), 3.92 (т, J=6.5, 1 H), 3.99 (т,

J=4.6, 2 H), 4.03 - 4.17 (м, 4 H), 4.63 (м, 1 H), 6.08 (уш.с., 1 H), 6.79 (дд, J=12.2, 8.6, 4 H), 7.10

(д, J=8.3, 2 H), 7.16 (д, J=8.3, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1 (3C), 14.4, 14.9 (3C), 15.7 (2C),

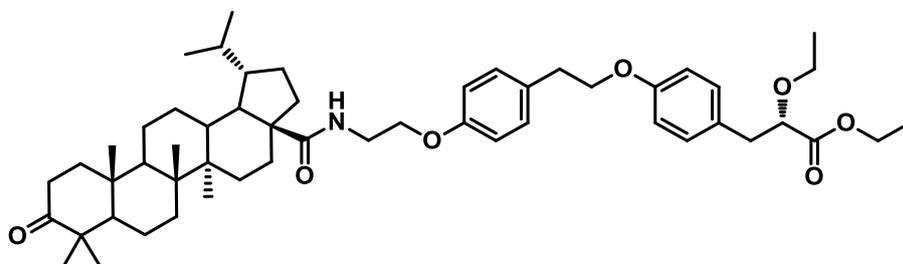
19.3 (2C), 21.2, 25.4, 26.3, 29.2, 30.7, 34.1, 36.7, 37.7, 38.1, 38.3 (2C), 40.4, 42.3, 46.7, 47.2,

49.8, 55.6, 60.3, 60.7 (2C), 66.0 (2C), 68.6, 80.2, 109.3, 114.1 (4C), 129.1, 129.9 (2C), 130.2 (4C),

150.6, 157.1, 157.4, 172.4, 176.3, 218.2. HRMS: найдено m/z 837.5544 [M]<sup>+</sup>. C<sub>53</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>7</sub>.

Вычислено: M 837.5545.

Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)пропаноат (90b)



Прозрачное масло,

1.78 г. Выход 85%. <sup>1</sup>H-

ЯМР (400 МГц,

CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (т, J=6.3,

3 H), 0.77 - 1.07 (м, 14

H), 2.92 (м, 2 H), 2.99

(т, J=6.7, 2 H), 3.27 - 3.37 (м, 1 H), 3.50 - 3.59 (м, 1 H), 3.64 (д, J=4.7, 2 H), 3.93 (т, J=6.5, 1 H),

3.99 (т, J=4.6, 2 H), 4.05 - 4.15 (м, 4 H), 6.04 (уш.с., 1 H), 6.80 (дд, J=12.2, 8.6, 4 H), 7.12 (д,

J=8.3, 2 H), 7.17 (д, J=8.3, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1 (2C), 14.2 (2C), 14.3, 14.5, 14.9 (2C),

15.7, 19.4, 20.9, 21.2, 22.8, 26.4, 29.2, 29.8, 34.0, 34.7, 36.6, 37.6, 38.3, 38.5, 39.4, 40.4, 42.5,

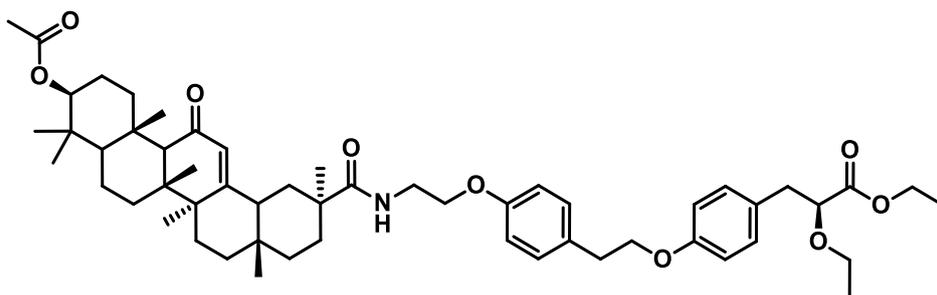
44.3, 47.2, 49.0, 49.5, 54.7, 56.1, 60.7, 66.0, 66.8, 68.6, 80.2, 114.1 (2C), 114.3 (2C), 116.3, 129.1,

129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.6, 157.1, 157.39 172.4, 176.5, 180.8, 218.2. HRMS: найдено m/z

839.5700 [M]<sup>+</sup>. C<sub>53</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 839.5701.

Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(2S,4aS,6aS,6bR,10S,12aS)-10-(ацетилокси)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-

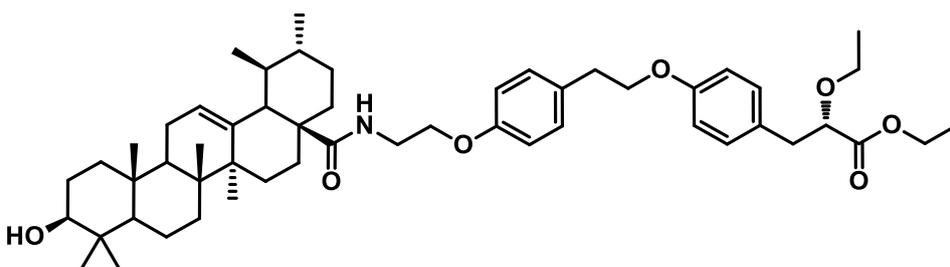
**1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-ил[формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (90с)**



Желтое масло, 1.72 г. Выход 78%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.70 (с, 3 H), 0.88 (с, 6 H), 1.07 - 1.31 (м, 21 H), 2.06

(с, 3 H), 2.17 (дд, J=12.9, 4.1, 1 H), 2.36 (с, 1 H), 2.76 - 2.97 (м, 6 H), 3.01 (т, J=7.0, 2H), 3.28 - 3.40 (м, 1 H), 3.52 - 3.64 (м, 1 H), 3.64 - 3.74 (м, 2H), 3.95 (м, J=6.7, 6.7, 1 H), 4.00 - 4.22 (м, 7 H), 4.52 (дд, J=11.4, 5.0, 1 H), 5.70 (с, 1 H), 6.10 (т, J=5.6, 1H), 6.80 (д, J=8.7, 2 H), 6.87 (д, J=8.6, 2 H), 7.14 (д, J=8.6, 2 H), 7.19 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.2, 15.0, 16.4, 16.6, 17.3, 18.6, 21.3, 23.3, 23.5, 26.3, 28.0, 28.3, 29.5, 31.5, 31.8, 32.6, 34.8, 36.9, 37.4, 38.0, 38.4, 38.7, 39.0, 41.7, 43.1, 43.6, 45.3, 47.9, 55.0, 60.8, 61.7, 66.1, 66.7, 68.7, 77.2, 80.3, 80.5, 114.2 (2C), 114.5 (2C), 128.4, 129.2, 130.0 (2C), 130.3 (2C), 130.8, 157.0, 157.5, 169.0, 171.0, 172.5, 175.9, 199.8. HRMS: найдено m/z 895.5598 [M]<sup>+</sup>. C<sub>55</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>9</sub>. Вычислено: M 895.5598.

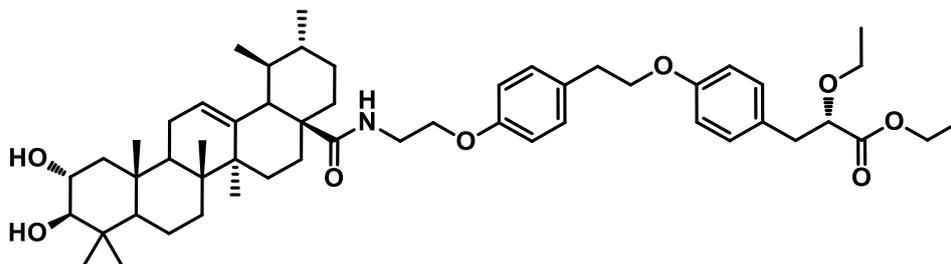
**Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1S,2R,4aS,6aS,6bR,10S,12aR]-10-гидрокси-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-4a-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (90е)**



Желтое масло, 1.7 г. Выход 83%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (т, J=7.1, 3 H), 1.21 - 1.48 (м, 20 H), 2.93 (д, J=7.0, 2 H), 3.01 (т, J=7.1, 2 H), 3.30 - 3.38 (м, 1 H), 3.53 - 3.68 (м, 4 H), 3.91 - 4.02 (м, 3 H), 4.05 - 4.19 (м, 10 H), 5.3 (м, 1 H), 6.46 (т, J=5.0, 1 H), 6.81 (м, 4 H), 7.13 (д, J=8.6, 2 H), 7.20 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.2, 15.0, 15.5, 16.8, 17.2, 18.2, 21.2, 23.1, 24.8, 27.8, 28.0, 30.4, 30.8, 32.6, 34.8, 38.4, 39.0, 39.4, 39.7, 42.4, 47.4, 47.9, 49.1, 52.9, 53.8, 55.0, 60.8, 66.1, 66.5, 68.8, 78.9, 80.3, 108.1, 114.2 (2C), 120.4, 124.5, 125.9, 127.0, 128.3, 129.2, 130.0 (2C), 130.4 (2C), 130.7, 136.7, 139.3, 157.1, 157.5, 172.5, 173.3, 178.3. HRMS: найдено m/z 839.5700 [M]<sup>+</sup>. C<sub>53</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 839.5702.

**Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1S,2R,4aS,6aS,6bR,10R,11R,12aR]-10,11-дигидрокси-1,2,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-**

**икозагидропицен-4а-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (90f)**



Прозрачное масло,

1.39 г. Выход 63%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,

CDCl<sub>3</sub>): 0.68 (с, 3

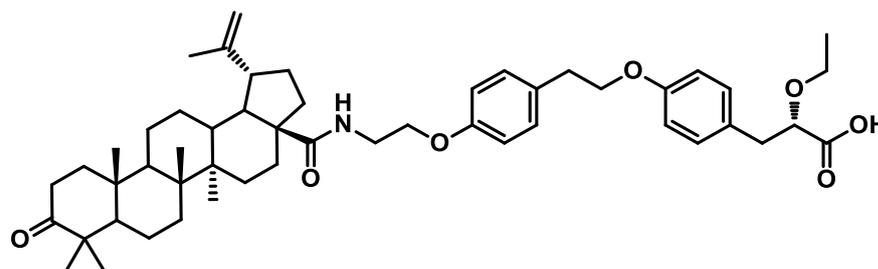
Н), 0.94 (с, 3 Н),

1.00 (с, 3 Н), 1.07 (с, 3 Н), 1.16 (т, J=7.0, 3 Н), 1.22 (т, J=7.1, 3 Н), 1.77 (д, J=12.8, 2 Н), 1.83 - 2.06 (м, 6 Н), 2.44 - 2.59 (м, 2 Н), 3.02 (т, J=7.0, 2 Н), 3.30 - 3.40 (м, 1 Н), 3.52 - 3.72 (м, 4 Н), 3.92 - 4.01 (м, 3 Н), 4.09 (т, J=7.0, 2 Н), 5.31 (уш.с., 1 Н), 6.47 (т, J=5.1, 1 Н), 6.77 - 6.85 (м, 4 Н), 7.14 (д, J=8.5, 2 Н), 7.20 (д, J=8.3, 2 Н). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.2, 15.0, 16.4, 16.7, 16.9, 17.2, 18.2, 21.2, 23.1, 23.3, 24.8, 27.8, 28.5, 29.6, 34.9, 37.2, 38.0, 38.4, 38.6, 39.0, 39.5, 39.7, 42.5, 46.5, 47.4, 47.9, 53.5, 55.1, 60.8, 66.1, 66.5, 68.8, 68.8, 76.5, 77.4, 80.3, 83.8, 114.2 (2C), 114.3 (2C), 125.7, 129.3, 130.1 (2C), 130.4 (2C), 130.8, 139.4, 157.4, 157.5, 172.5, 178.2. HRMS: найдено m/z 855.5649 [M]<sup>+</sup>. C<sub>53</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>8</sub>. Вычислено: M 855.5651.

**Общая методика гидролиза сложноэфирной группы**

В колбе на 25 мл в 15 мл смеси MeOH/ТГФ/Н<sub>2</sub>O – 1:2:1 растворили 0.51 ммоль соответствующего сложного эфира, охладили в ледяной бане до 0°C. Далее, при интенсивном перемешивании порциями прибавили 2.3 ммоль гидроксида лития. Через 3 часа реакционную смесь вылили в 50 мл воды и далее экстрагировали этилацетатом 3x15 мл, подкисляя водный слой разбавленной HCl для разложения оставшегося гидроксида лития. Органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом колоночной хроматографии в системе CHCl<sub>3</sub>: MeOH – 100:2.

**(2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(2-{{(1R,2R,5S,8R,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(проп-1-ен-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)пропановая кислота (91a)**



Желтый порошок, 0.33

г. Выход 79%. <sup>1</sup>H-ЯМР

(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.83

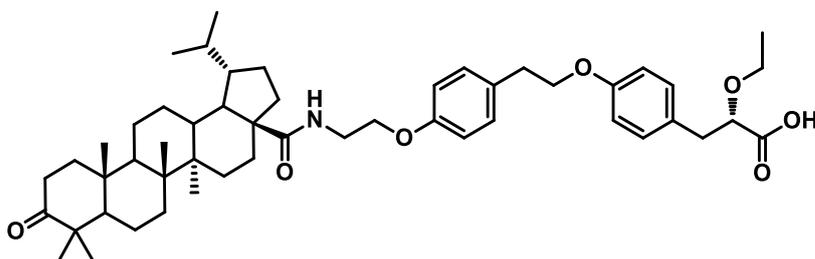
(д, J=11.7, 6 Н), 0.91 -

1.08 (м, 10 Н), 2.30 - 2.52

(м, 3 Н), 2.90 - 3.15 (м, 5 Н), 3.47 (д, J=7.4, 1 Н), 3.54 - 3.77 (м, 3 Н), 4.03 (уш.с, 3 Н), 4.10 (т,

J=6.4, 2 H), 4.55 - 4.80 (м, 2 H), 6.11 (уш.с, 1 H), 6.75 - 6.90 (м, 4 H), 7.15 (д, J=7.8, 2 H), 7.20 (д, J=7.8, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.4, 15.0, 15.7, 15.8, 19.3, 19.5, 20.9, 21.3, 25.5, 26.5, 29.3, 30.7, 33.4, 33.6, 34.0, 34.8, 36.7, 37.7, 37.8, 38.2, 38.6, 39.5, 40.5, 42.4, 46.8, 47.2, 49.8, 54.8, 55.7, 60.4, 66.6, 66.9, 68.7, 79.7, 109.4, 114.3 (2C), 114.4 (2C), 128.7, 130.0, 130.4 (2C), 130.8 (2C), 150.6, 157.1, 157.6, 176.4, 218.6. HRMS: найдено m/z 809.5230 [M]<sup>+</sup>. C<sub>51</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 809.5231.

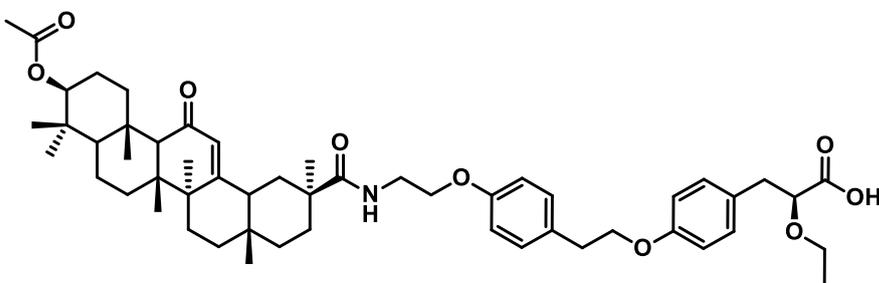
**(2S)-2-этоксипропан-2-ил-3-(4-{2-[4-(2-[[1R,2R,5S,8S,14R]-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}этоксифенил)этоксифенил)пропановая кислота (91b)**



Белый порошок, 0.35 г. Выход 84%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.71 - 1.01 (м, 18 H), 1.17 (т, J=7.0, 3 H), 1.50 - 1.92 (м, 7 H), 2.15 - 2.29 (м,

1 H), 2.29 - 2.53 (м, 3 H), 2.86 - 3.11 (м, 4 H), 3.34 - 3.48 (м, 1 H), 3.55 - 3.77 (м, 3 H), 3.97 - 4.06 (м, 3 H), 4.10 (т, J=7.1, 2 H), 6.14 (т, J=5.5, 1 H), 6.76 - 6.90 (м, 4 H), 7.11 - 7.24 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.2, 14.4, 15.1, 15.7, 15.8, 19.3, 19.5, 20.9, 21.3, 25.7, 26.5, 29.3, 30.7, 33.4, 33.6, 34.0, 34.8, 36.7, 37.7, 37.8, 38.2, 38.6, 39.5, 40.5, 42.4, 46.8, 47.2, 49.8, 54.8, 55.7, 60.4, 66.6, 66.9, 68.7, 79.7, 109.4, 114.3 (2C), 114.4 (2C), 128.7, 130.0, 130.4 (2C), 130.8 (2C), 150.6, 157.1, 157.6, 176.4, 218.6. HRMS: найдено m/z 811.5387 [M]<sup>+</sup>. C<sub>51</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 811.5387.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[2S,4aS,6aS,6bR,10S,12aS]-10-(ацетилокси)-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-ил]формамидо}этоксифенил)этоксифенил)-2-этоксипропановая кислота (91с)**

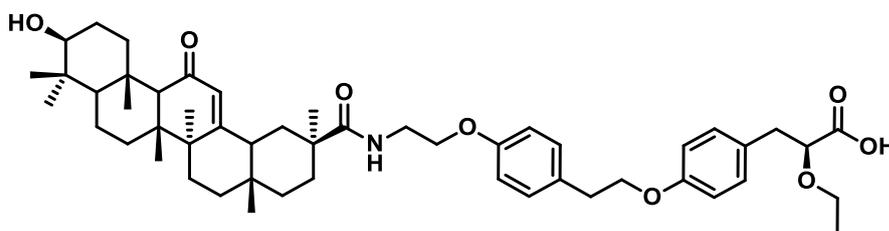


Прозрачное масло, 0.38 г. Выход 85%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.70 (с, 3 H), 0.88 (с, 6 H), 1.08 - 1.20 (м, 12 H), 1.33 - 1.40 (м, 6 H), 1.52 - 1.85

(м, 6 H), 2.06 (с, 3 H), 2.17 (дд, J=13.2, 3.6, 1 H), 2.77 - 2.85 (м, 1 H), 2.88 - 3.09 (м, 4 H), 3.41 (дд, J=9.0, 7.1, 1 H), 3.60 (дд, J=8.9, 7.1, 1 H), 3.67 (квар., J=4.9, 2 H), 3.97 - 4.05 (м, 3 H), 4.08 (т, J=7.1, 2 H), 4.52 (дд, J=11.6, 4.8, 1 H), 5.72 (с, 1 H), 6.20 (т, J=5.4, 1 H), 6.80 (д, J=8.6, 2 H),

6.85 (д, J=8.6, 2 H), 7.14 (д, J=8.6, 2 H), 7.18 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 15.0, 16.4, 16.6, 17.3, 18.5, 21.3, 23.2, 23.4, 26.3, 26.3, 27.9, 28.3, 29.4, 31.4, 31.7, 32.6, 34.1, 34.8, 36.8, 37.3, 37.8, 37.9, 38.7, 39.1, 41.6, 43.1, 43.6, 45.3, 47.9, 54.9, 56.7, 60.4, 66.6, 68.7, 79.8, 80.6, 114.2 (2C), 114.4 (2C), 128.4, 128.8, 130.0 (2C), 130.4 (2C), 130.7, 157.0, 157.6, 169.2, 171.1, 176.1, 200.0. HRMS: найдено m/z 853.5492 [M]<sup>+</sup>. C<sub>53</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>9</sub>. Вычислено: M 853.5494.

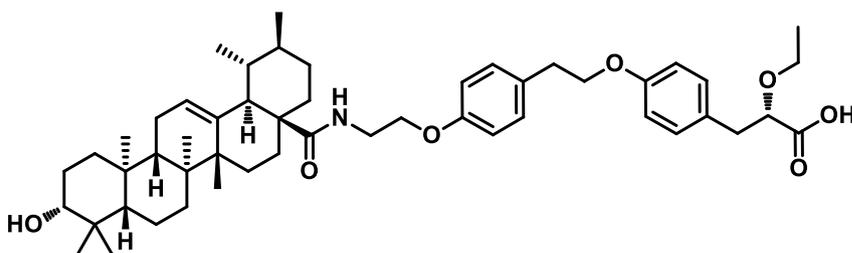
**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[2S,4aS,6aS,6bR,10S,12aS)-10-гидрокси-2,4а,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-2-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91d)**



Оранжевый порошок, 0.04 г. Выход 10%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.64 - 0.74 (м, 3 H), 0.80 (с, 3 H), 1.00 (с, 3 H),

1.06 - 1.22 (м, 12 H), 1.29 - 1.50 (м, 9 H), 1.54 - 1.70 (м, 4 H), 2.16 (дд, J=11.9, 5.3, 1 H), 2.32 (с, 1 H), 2.75 - 2.84 (м, 1 H), 2.88 - 3.10 (м, 4 H), 3.24 (дд, J=10.7, 5.3, 1 H), 3.36 - 3.47 (м, 1 H), 3.53 - 3.75 (м, 3 H), 3.98 - 4.06 (м, 3 H), 4.09 (м, J=7.2, 7.2, 2 H), 5.68 (с, 1 H), 6.20 (т, J=5.1, 1 H), 6.80 (д, J=8.6, 2 H), 6.86 (д, J=8.6, 2 H), 7.14 (д, J=8.5, 2 H), 7.18 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 15.0, 16.4, 16.6, 17.3, 18.5, 23.2, 23.4, 26.3, 26.3, 27.9, 28.3, 29.4, 31.4, 31.7, 32.6, 34.1, 34.8, 36.8, 37.3, 37.8, 37.9, 38.7, 39.1, 41.6, 43.1, 43.6, 45.3, 47.9, 54.9, 56.7, 60.4, 66.6, 68.7, 79.8, 78.6, 114.2 (2C), 114.4 (2C), 128.4, 128.8, 130.01 (2C), 130.4 (2C), 130.7, 157.0, 157.6, 169.2, 176.1, 200.0. HRMS: найдено m/z 825.5180 [M]<sup>+</sup>. C<sub>51</sub>H<sub>71</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 825.5182.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1R,2S,4aS,6aR,6bS,8aS,10R,12aS,12bS,14bR)-10-гидрокси-1,2,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-4а-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91e)**

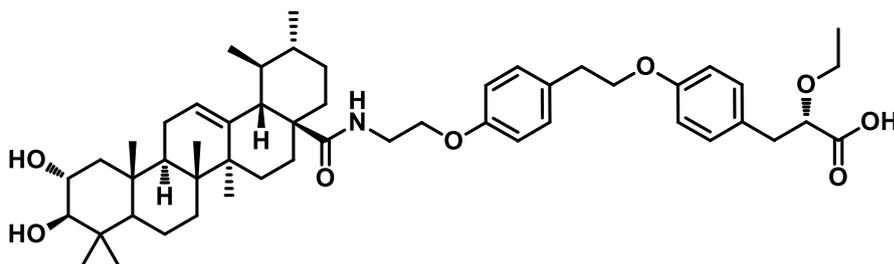


Прозрачное масло, 0.35 г. Выход 81%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.48 - 0.76 (м, 9 H), 0.82 - 1.10 (м, 15 H), 1.33 - 1.56 (м, 10 H), 3.20

(дд, J=11.2, 3.9, 1 H), 3.36 - 3.52 (м, 2 H), 3.54 - 3.71 (м, 1 H), 3.84 - 4.13 (м, 6 H), 4.58 (уш.с, 1 H), 5.29 (уш.с, 1 H), 6.45 - 6.55 (м, 1 H), 6.81 (т, J=7.9, 4 H), 7.14 (д, J=8.5, 2 H), 7.20 (д,

$J=8.5$ , 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 15.0, 15.6, 16.8, 17.2, 18.1, 21.2, 23.0, 24.6, 26.5, 27.7, 27.9, 29.6, 30.8, 32.6, 35.0, 36.6, 37.2, 38.0, 38.3, 38.5, 39.4, 39.4, 39.7, 42.4, 47.4, 48.0, 53.9, 54.8, 66.0, 66.3, 69.0, 77.2, 79.3, 80.0, 114.0 (2C), 114.1 (2C), 125.9, 128.7, 130.0 (3C), 130.3, 130.6 (2C), 139.0, 157.0, 157.6, 173.1, 178.1. HRMS: найдено  $m/z$  811.5387  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{51}\text{H}_{73}\text{NO}_7$ . Вычислено:  $M$  811.5385.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1S,2R,4aS,6aS,6bR,10R,11R,12aR,12bR,14bS)-10,11-дигидрокси-1,2,6а,6b,9,9,12а-гептаметил-1,2,3,4,4а,5,6,6а,6b,7,8,8а,9,10,11,12,12а,12b,13,14b-икозагидропицен-4а-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91f)**

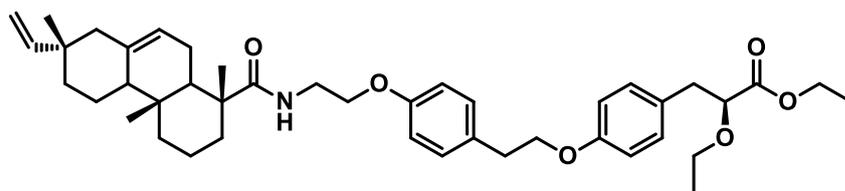


Белые кристаллы, 0.29 г. Выход 73%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.47 - 0.60 (м, 6 H), 0.71 - 0.78 (м, 3 H), 0.81 - 0.90 (м, 3

H), 0.93 - 1.01 (м, 6 H), 1.06 (с, 3 H), 1.71 - 1.98 (м, 6 H), 2.19 (с, 1H), 2.62 - 2.66 (м, 1H), 2.93 - 3.10 (м, 5 H), 3.30 - 3.68 (м, 5 H), 3.88 - 4.18 (м, 7 H), 5.31 (уш.с, 1 H), 6.50 (д,  $J=3.5$ , 1 H), 6.76 - 6.85 (м, 4 H), 7.10 - 7.16 (м, 2 H), 7.20 (д,  $J=8.5$ , 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 15.6, 16.2, 16.6, 16.8, 17.4, 18.2, 21.2, 23.0, 23.1, 24.6, 27.7, 28.4, 29.2, 30.9, 32.6, 34.9, 37.3, 37.8, 38.0, 38.2, 39.0, 39.1, 39.5, 39.8, 42.5, 46.5, 47.5, 48.1, 53.9, 55.0, 66.1, 66.4, 67.93 69.1, 80.9, 84.6, 114.0 (2C), 114.3 (2C), 125.7, 127.8, 130.0 (2C), 130.0, 130.2, 130.5 (2C), 130.7, 139.0, 156.9, 157.8, 178.3. HRMS: найдено  $m/z$  827.5336  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{51}\text{H}_{73}\text{NO}_8$ . Вычислено:  $M$  827.5335.

*Амиды дитерпеновых кислот 90g-о были получены по ранее разработанной методике №1 и №3.*

**Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1R,4aR,7S)-7-этинил-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропанат (90g)**

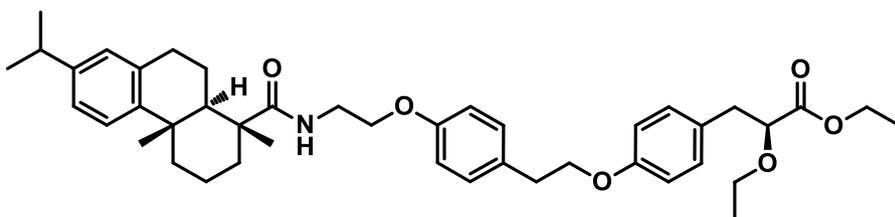


Желтое масло, 0.81 г. Выход 79%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.78–0.88 (м, 8 H), 1.15 - 1.18 (м, 8 H),

1.20 - 1.25 (м, 3 H), 1.25 - 1.99 (м, 12 H), 2.87 - 2.93 (м, 2 H), 3.05 (м, 2 H), 3.25 - 3.36 (м, 1 H), 3.51 - 3.71 (м, 3 H), 3.98 (м, 3 H), 4.03 - 4.16 (м, 4 H), 4.83 (м, 2 H), 5.23 (м, 1 H), 5.81 (м, 1 H), 6.19 - 6.28 (м, 1 H), 6.79 (дд,  $J=14.4$ , 8.7, 4 H), 7.07 - 7.19 (м, 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 14.2, 15.0,

15.3, 17.2, 17.9, 19.9, 21.4, 24.7, 25.1, 34.8, 36.0, 36.7, 38.7, 39.1, 44.9, 45.6, 44.9, 46.0, 46.3, 51.9, 60.7, 66.1, 66.8, 68.7, 80.3, 109.2, 114.2 (2C), 114.5 (2C), 120.6, 129.2, 130.0 (2C), 130.3 (2C), 130.9, 135.5, 150.3, 157.1, 157.4, 172.5, 178.9. HRMS: найдено  $m/z$  685.4342  $[M]^+$ .  $C_{43}H_{59}NO_6$ . Вычислено:  $M$  685.4343.

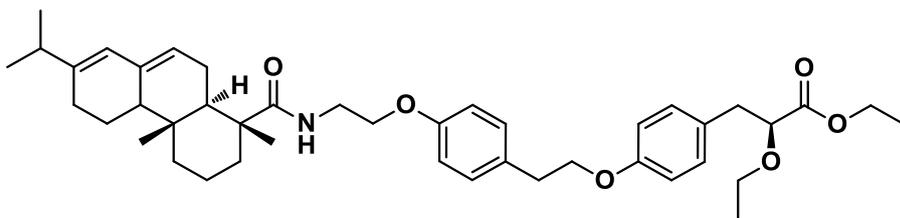
Этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-[[**(1R,4aC,10aR)**-1,4a-диметил-7-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (**90h**)



Оранжевое масло, 0.77 г. Выход 76%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1.13 (3 H, t,

$J=7.0$ ), 1.16 - 1.25 (12 H, м), 1.42 (с, 3 H), 1.41 - 1.75 (м, 7 H), 2.12 - 2.21 (м, 1 H), 2.22 - 2.31 (м, 1 H), 2.77 (с, 3 H), 2.89 - 2.94 (м, 2 H), 3.10 (м, 2 H), 3.26 - 3.36 (м, 1 H), 3.51 - 3.72 (м, 3 H), 3.90 - 4.03 (м, 3 H), 4.04 - 4.17 (м, 4 H), 6.22 - 6.35 (м, 1 H), 6.80 (дд,  $J=14.2$ , 8.7, 5 H), 6.93 - 6.99 (м, 1 H), 7.08 - 7.21 (м, 5 H).  $^{13}C$ -ЯМР: 14.1, 15.0, 16.3, 18.6, 21.0, 23.9 (2C), 25.1, 29.8, 33.3, 34.8, 37.0, 37.8, 38.4, 39.2, 45.4, 47.2, 60.7, 66.1, 66.7, 68.7, 80.2, 114.1 (2C), 114.4 (2C), 123.7, 124.0, 126.8, 129.1, 123.0 (2C), 130.3 (2C), 130.8, 134.5, 145.5, 146.8, 157.1, 157.4, 172.5, 178.5. HRMS: найдено  $m/z$  683.4186  $[M]^+$ .  $C_{43}H_{57}NO_6$ . Вычислено:  $M$  683.4187.

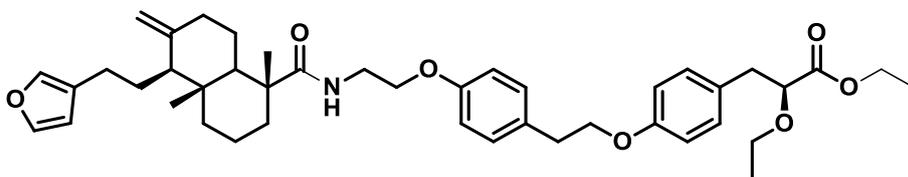
Этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-[[**(1R,4aR,10aR)**-1,4a-диметил-7-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (**90i**)



Желтое масло, 0.76 г. Выход 71%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0.75 - 0.8 (м, 3 H), 0.97 (м, 5

H), 1.17 - 1.26 (м, 10 H), 1.42 - 1.58 (м, 3 H), 1.65 - 1.98 (м, 7 H), 2.10 - 2.22 (м, 1 H), 2.88 - 2.94 (м, 2 H), 3.00 (2 H, t,  $J=7.1$ ), 3.31 (дд,  $J=9.1$ , 7.1, 1 H), 3.52 - 3.69 (м, 3 H), 3.93 (дд,  $J=7.2$ , 6.1, 1 H), 3.99 (т,  $J=5.1$ , 2 H), 4.05 - 4.12 (м, 7 H), 5.23 (1 H, d,  $J=4.8$ ), 5.70 (с, 1 H), 6.18 (уш.с, 1 H), 6.80 (дд,  $J=15.4$ , 8.6, 4 H), 7.11 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 7.17 (д,  $J=8.5$ , 2 H).  $^{13}C$ -ЯМР: 14.1, 14.2 (2C), 15.0, 16.9, 18.2, 20.8, 21.4, 22.4, 23.9, 25.2, 27.3, 29.7, 34.5, 34.8, 37.1, 37.8, 38.4, 39.2, 45.6, 46.3, 50.9, 60.4, 66.1, 66.8, 68.8, 80.4, 114.2 (2C), 114.6 (2C), 120.4, 122.3, 129.2, 130.0 (2C), 130.3 (2C), 130.9, 135.4, 145.1, 157.2, 157.5, 172.5, 178.5. HRMS: найдено  $m/z$  685.4342  $[M]^+$ .  $C_{43}H_{59}NO_6$ . Вычислено:  $M$  685.4342.

Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,4aR,5S)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (90j)



Желтое масло, 0.71 г.

Выход 68%. <sup>1</sup>H-ЯМР

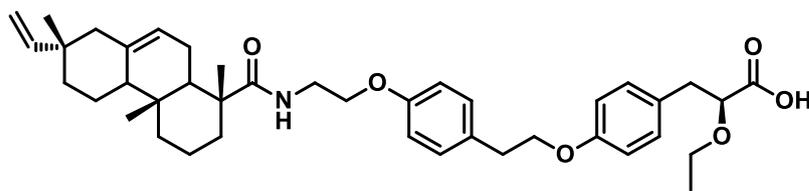
(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.55

(с, 3 H), 1.00 - 1.17 (м,

7 H), 1.17 - 1.30 (м, 5 H), 1.47 - 1.62 (м, 2 H), 1.68 (м, 3 H), 1.77 - 1.93 (м, 5 H), 1.96 - 2.09 (м, 2 H), 2.14 - 2.25 (м, 1 H), 2.40 (дд, J=8.3, 2.1, 1 H), 2.46 - 2.56 (м, 1 H), 2.88 - 2.95 (м, 2 H), 3.00 (т, J=7.1, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.1, 7.1, 1 H), 3.51 - 3.67 (м, 3 H), 3.91 - 4.04 (м, 3 H), 4.04 - 4.19 (м, 4 H), 4.50 (с, 1 H), 4.82 (с, 1 H), 6.06 (т, J=5.4, 1 H), 6.22 (д, J=0.7, 1 H), 6.72 - 6.86 (м, 4 H), 7.09 - 7.21 (м, 5 H), 7.31 (т, J=1.5, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР: 12.6, 14.1, 15.0, 20.0, 23.4, 24.1, 26.6, 30.0, 34.8, 38.2, 38.4, 38.7, 38.8, 39.2, 40.2, 44.0, 55.0, 56.4, 60.7, 66.1, 66.4, 68.7, 80.3, 106.5, 110.9, 114.2 (2C), 114.4 (2C), 125.3, 129.2, 130.0 (2C), 130.3 (2C), 130.7, 138.6, 142.6, 147.4, 157.0, 157.4, 172.5, 176.7. HRMS: найдено m/z 699.4135 [M]<sup>+</sup>. C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 699.4136.

Гидролиз сложноэфирной группы соединений **90g-o** проводили в условиях, используемых нами ранее.

(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,4aR,7S)-7-этил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91g)



Желтое масло, 0.35 г. Выход

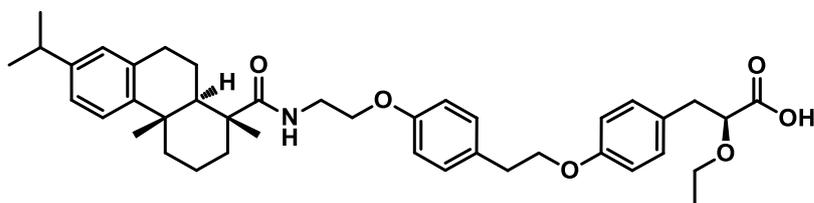
85%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,

CDCl<sub>3</sub>): 0.78 - 0.89 (м, 6 H),

1.05 - 1.16 (м, 5 H), 1.27 - 1.38

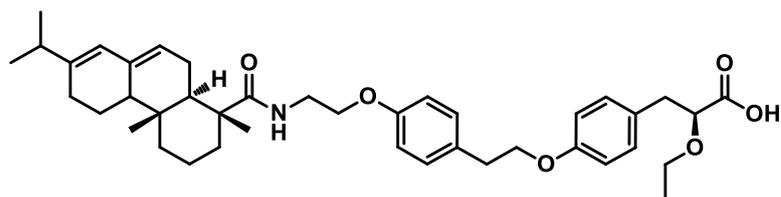
(м, 2 H), 1.39 - 1.58 (м, 7 H), 1.58 - 2.04 (м, 9 H), 2.84 - 3.05 (м, 4 H), 3.37 (дд, J=8.8, 7.3, 1 H), 3.52 - 3.66 (м, 3 H), 3.93 - 4.01 (м, 3 H), 4.07 (т, J=7.0, 2 H), 4.80 - 4.93 (м, 2 H), 5.14 - 5.31 (м, 1 H), 5.71 - 5.82 (м, 1 H), 6.25 (т, J=5.2, 1 H), 6.80 (дд, J=16.5, 8.4, 4 H), 7.09 - 7.21 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР: 15.0, 15.3, 17.3, 17.5, 19.9, 21.4, 21.2, 24.7, 34.8, 36.0, 36.7, 38.4, 38.7, 39.2, 45.6, 46.0, 52.0, 66.1, 66.8, 68.7, 80.3, 109.2, 114.2 (2C), 114.5 (2C), 120.8, 120.9, 129.2, 1230.0 (2C), 130.3 (2C), 130.8, 135.5, 135.6, 150.2, 157.1, 157.5, 172.5, 178.9. HRMS: найдено m/z 657.4029 [M]<sup>+</sup>. C<sub>41</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено: M 657.4028.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1R,4aC,10aR]-1,4a-диметил-7-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91h)**



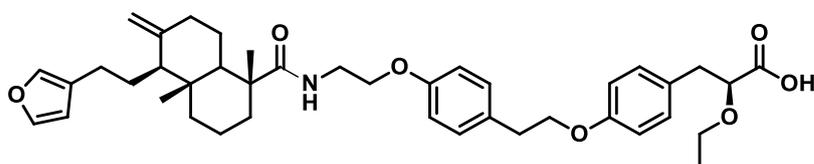
Желтое масло, 0.37. Выход 88%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 - 1.30 (м, 15 Н), 1.38 - 1.58 (м, 3 Н), 1.63 - 1.77 (м, 4 Н), 2.11 (д,  $J=12.2$ , 1 Н), 2.28 (д,  $J=12.1$ , 1 Н), 2.72 - 3.07 (м, 7 Н), 3.38 (дд,  $J=8.1$ , 7.8, 1 Н), 3.51 - 3.70 (м, 3 Н), 3.95 - 4.16 (м, 6 Н), 6.30 (уш.с, 1 Н), 6.76 - 6.87 (м, 5 Н), 6.97 (д,  $J=8$ , 1 Н), 7.09 - 7.21 (м, 5 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 14.7, 16.1, 18.3, 20.7, 23.7 (2С), 24.9, 29.6, 33.0, 34.5, 36.7, 37.6, 38.1, 38.9, 45.1, 46.9, 65.8, 67.0, 68.5, 80.0, 114.0 (4С), 123.5, 123.7, 126.5, 128.8, 129.7 (2С), 130.0 (2С), 130.5, 134.3, 145.3, 146.6, 156.8, 157.2, 172.2, 178.3. HRMS: найдено  $m/z$  655.3873  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{NO}_6$ . Вычислено: М 655.3875.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1R,4aR,10aR]-1,4a-диметил-7-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91i)**



Желтое масло, 0.31 г. Выход 83%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.75 - 0.82 (м, 3 Н), 0.91 - 1.02 (м, 5 Н), 1.08 - 1.28 (м, 9 Н), 1.40 - 1.61 (м, 4 Н), 1.61 - 2.09 (м, 9 Н), 2.90 - 3.05 (м, 4 Н), 3.32 - 3.46 (м, 1 Н), 3.50 - 3.71 (м, 3 Н), 3.94 - 4.04 (м, 3 Н), 4.08 (т,  $J=7.0$ , 2 Н), 5.23 (д,  $J=3.9$ , 1 Н), 5.70 (с, 1 Н), 6.21 (т,  $J=5.3$ , 1 Н), 6.81 (т,  $J=9.2$ , 4 Н), 7.15 (д,  $J=15.7$ , 4 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 14.5, 15.3, 17.2, 18.5, 21.1, 21.7, 22.7, 24.3, 25.5, 27.6, 30.0, 34.8, 35.2, 37.6, 38.8, 39.5, 45.9, 46.6, 51.2, 61.0, 66.5, 69.0, 80.7, 114.6 (2С), 114.9 (2С), 120.7, 122.6, 129.6, 130.3 (2С), 130.7 (2С), 131.2, 135.7, 145.5, 157.5, 157.8, 172.8, 178.9. HRMS: найдено  $m/z$  657.4029  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{NO}_6$ . Вычислено: М 657.4028.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[1R,4aR,5S]-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91j)**



Желтое масло, 0.3 г. Выход 79%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.5 (с, 3 Н), 0.9 - 1.3

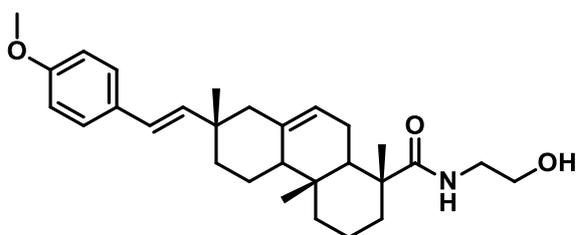
(11 H, м), 1.4 - 1.9 (м, 8 H), 2.1 - 2.3 (м, 1 H), 2.3 - 2.6 (м, 2 H), 2.8 - 3.1 (м, 4 H), 3.4 - 3.5 (м, 1 H), 3.5 - 3.7 (м, 3 H), 3.9 - 4.2 (м, 6 H), 4.5 (с, 1 H), 4.8 (с, 1 H), 6.1 (уш.с, 1 H), 6.2 (с, 1 H), 6.8 (д, J=7.6, 4 H), 7.1 - 7.2 (м, 5 H), 7.3 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР: 14.9, 15.8, 20.8, 24.2, 24.9, 27.3, 30.8, 35.4, 38.9, 39.1, 39.5, 39.6, 40.0, 41.0, 44.8, 55.8, 57.2, 66.9, 67.1, 69.4, 81.0, 107.3, 111.6, 114.9 (2C), 115.1 (2C), 126.0, 129.9, 130.7 (2C), 131.0 (2C), 131.5, 139.4, 143.3, 148.2, 157.8, 158.2, 173.2, 177.5. HRMS: найдено m/z 671.3822 [M]<sup>+</sup>. C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 671.3822.

### **Методика синтеза ключевого фрагмента №3**

#### **Общая методика получения N-(6-гидроксигексил)-терпен-карбоксамидов (88)**

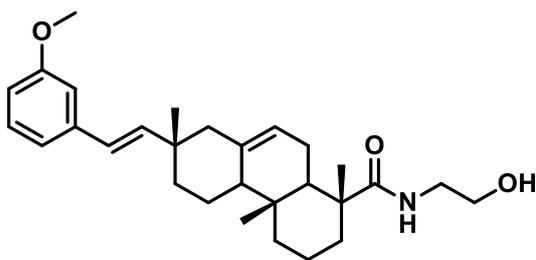
В круглодонной колбе на 100 мл 3 ммоль соответствующей терпеновой кислоты растворили в 30 мл хлористого метилена, далее при 0°C по каплям прибавили 9 ммоль оксалилхлорида и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Далее, реакцию смесь снова охладили до 0°C, добавили 18 ммоль NEt<sub>3</sub> и 9 ммоль аминок спирта. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов, затем прибавили 20 мл H<sub>2</sub>O и отделили органическую фазу, которую промыли сначала насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, далее водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Очистка проводилась методом колоночной хроматографии на силикагеле в хлороформе.

#### **(1R,4aR,7S)-N-(2-гидроксиэтил)-7-[(E)-2-(4-метоксифенил)этиленил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (88a)**



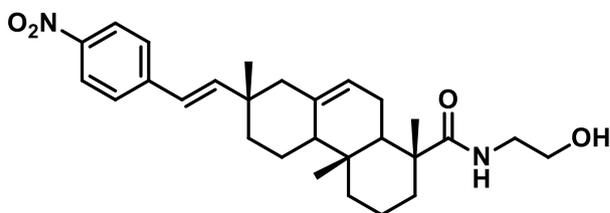
Желтый порошок, 1.05 г. Выход 78%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.93 - 0.96 (м, 6 H), 1.15 - 1.20 (м, 2 H), 1.39 (с, 3 H), 1.44 - 1.77 (м, 9 H), 1.81 - 2.08 (м, 8 H), 3.08 (ш.с, 1 H), 3.35 - 3.50 (м, 2 H), 3.72 (ш.с, 2 H), 3.76 - 3.85 (м, 3 H), 5.31 (д, J=4.9, 1 H), 6.02 - 6.10 (м, 1 H), 6.21 - 6.33 (м, 2 H), 6.84 (д, J=8.7, 2 H), 7.30 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 15.6, 17.6, 18.3, 20.2, 22.2, 25.0, 35.3, 36.5, 36.7, 37.3, 39.0, 43.1, 45.9, 46.5, 46.7, 52.2, 55.5, 63.1, 114.1 (2C), 121.1, 124.3, 127.7, 131.0, 135.9, 140.5, 158.8, 180.6. HRMS: найдено m/z 451.3086 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено: M 451.3086.

#### **(1R,4aR,7S)-N-(2-гидроксиэтил)-7-[(E)-2-(3-метоксифенил)этиленил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (88b)**



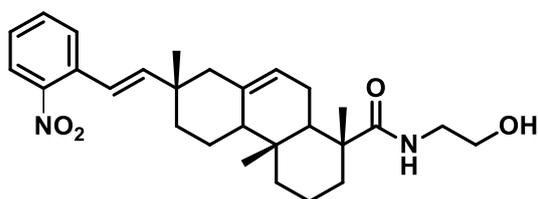
Белый порошок, 0.93 г. Выход 73%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (с, 3 H), 0.97 (с, 3 H), 1.05 - 1.18 (м, 2 H), 1.31 (с, 3 H), 1.48 - 1.71 (м, 10 H), 1.76 - 1.95 (м, 7 H), 2.94 (ш.с, 1 H), 3.37 - 3.50 (м, 2 H), 3.72 (д,  $J=4.3$ , 2 H), 3.82 (с, 3 H), 5.29 - 5.35 (м, 1 H), 6.17 - 6.23 (м, 1 H), 6.24 - 6.31 (м, 2 H), 6.76 (дт,  $J=8.1$ , 1.2, 1 H), 6.88 - 6.92 (м, 1 H), 6.96 (д,  $J=7.6$ , 1 H), 7.21 (т,  $J=7.9$ , 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 15.3, 17.3, 18.6, 19.9, 21.9, 24.4, 35.1, 36.3, 36.9, 38.7, 42.9, 45.6, 46.3, 51.9, 55.2, 63.0, 111.1, 112.5, 118.7, 121.0, 124.6, 129.4, 135.5, 139.4, 142.6, 159.7, 180.4. HRMS: найдено  $m/z$  451.3086  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_3$ . Вычислено:  $M$  451.3087.

**(1R,4aR,7S)-N-(2-гидроксиэтил)-7-[(E)-2-(4-нитрофенил)этинил]-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (88с)**



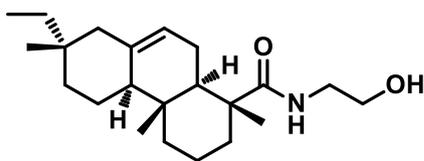
Желтый порошок, 0.88 г. Выход 69%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (с, 3 H), 0.97 (с, 3 H), 1.07 - 1.35 (м, 5 H), 1.37 - 1.75 (м, 10 H), 1.76 - 2.13 (м, 7 H), 2.78 - 3.05 (м, 1 H), 3.35 - 3.61 (м, 2 H), 3.67 - 3.78 (м, 2 H), 5.32 - 5.41 (м, 1 H), 6.27 (т,  $J=5.0$ , 1 H), 6.39 (д,  $J=1.8$ , 2 H), 7.48 (д,  $J=8.8$ , 2 H), 8.16 (д,  $J=8.8$ , 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 15.3, 17.3, 18.0, 19.7, 21.6, 24.8, 35.0, 36.0, 37.0, 38.7, 42.8, 45.5, 45.9, 46.3, 51.8, 62.9, 121.5, 123.3, 123.9 (2C), 126.5 (2C), 134.8, 144.6, 146.3, 147.3, 180.4. HRMS: найдено  $m/z$  466.2832  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено:  $M$  466.2834.

**(1R,4aR,7S)-N-(2-гидроксиэтил)-7-[(E)-2-(3-нитрофенил)этинил]-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (88d)**



Желтый порошок, 0.81 г. Выход 65%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 - 1.05 (м, 6 H), 1.08 - 1.35 (м, 5 H), 1.37 - 1.74 (м, 9 H), 1.76 - 2.16 (м, 8 H), 2.90 (уш.с, 1 H), 3.35 - 3.52 (м, 2 H), 3.65 - 3.78 (м, 2 H), 5.31 - 5.38 (м, 1 H), 6.20 - 6.31 (м, 1 H), 6.65 - 6.79 (м, 1 H), 7.62 (м, 1 H), 7.89 (м, 1 H), 8.16 (д,  $J=7.6$ , 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 15.1, 16.9, 17.8, 19.7, 21.6, 25.1, 34.8, 36.0, 36.9, 38.4, 42.6, 44.8, 46.0 (2C), 51.8, 61.0, 120.6, 121.4, 124.2, 127.2, 128.3, 132.6, 133.6, 134.2, 147.5, 159.5, 180.2. HRMS: найдено  $m/z$  466.2832  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено:  $M$  466.2834.

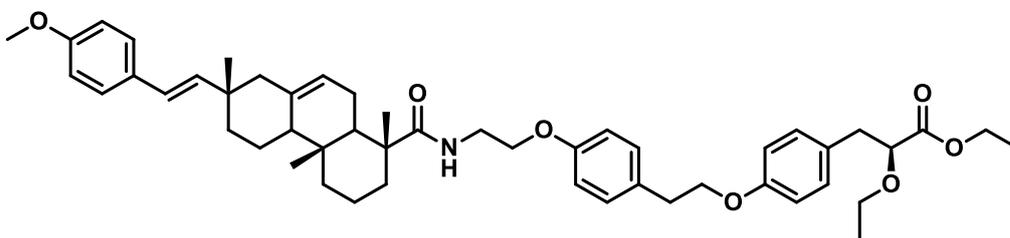
**(1R,4aR,4bC,7C,10aR)-7-этил-N-(2-гидроксиэтил)-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (88e)**



Белый порошок, 0.92 г. Выход 77%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.69 (с, 3 Н), 0.77 - 0.85 (м, 4 Н), 0.89 (с, 3 Н), 1.06 - 1.30 (м, 7 Н), 1.31 - 1.44 (м, 2 Н), 1.45 - 1.64 (м, 4 Н), 1.65 - 1.91 (м, 7 Н), 3.17 (уш.с, 1 Н), 3.32 - 3.52 (м, 2 Н), 3.70 (д,  $J=3.5$ , 2 Н), 5.23 (дд,  $J=4.4$ , 2.0, 1 Н), 6.23 - 6.38 (м, 1 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 7.6, 15.2, 17.2, 18.0, 20.0, 20.8, 24.7, 33.3, 34.9, 36.1, 37.0, 37.2, 38.6, 42.7, 45.6, 46.2, 46.5, 52.3, 62.7, 119.9, 136.5, 180.3. HRMS: найдено  $m/z$  347.2824  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ . Вычислено: М 347.2825.

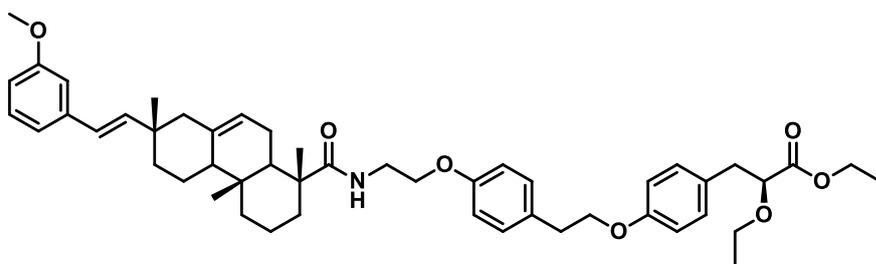
В круглодонной колбе объёмом 25 мл смешивали 0.53 ммоль спирта **88a-e**, 0.56 ммоль (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксибензэтокси)фенил)пропионата **81** и 0.56 ммоль  $\text{PPh}_3$ . Смесь растворили в 10 мл ТГФ и охлаждали на ледяной бане. Затем по каплям добавляли 0.56 ммоль ДИАДа в токе аргона и смесь перемешивали в инертной атмосфере в течение 10 часов. Реакцию контролировали методом ТСХ в системе гексан:этилацетат – 5:1. Растворитель отгоняли на ротормном испарителе. Очистку проводили методом колоночной хроматографии в системе гексан:этилацетат – 5:1.

Этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-{[(1*R*,4*aR*,7*S*)-7-[(*E*)-2-(4-метоксифенил)этиленил]-1,4*a*,7-триметил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (**90k**)



Желтое масло, 0.34 г. Выход 78%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 - 0.98 (м, 6 Н), 1.06 - 1.20 (м, 5 Н), 1.22 - 1.37 (м, 7 Н), 1.39 - 1.72 (м, 9 Н), 1.74 - 2.12 (м, 8 Н), 2.83 - 2.94 (м, 2 Н), 3.01 - 3.08 (м, 2 Н), 3.34 - 3.53 (м, 3 Н), 3.55 - 3.63 (м, 1 Н), 3.65 - 3.72 (м, 2 Н), 3.77 - 3.85 (м, 3 Н), 4.01 (т,  $J=6.7$ , 1 Н), 4.06 - 4.21 (м, 4 Н), 5.32 (д,  $J=4.9$ , 1 Н), 6.02 - 6.11 (м, 1 Н), 6.21 - 6.34 (м, 2 Н), 6.77 - 6.95 (м, 6 Н), 7.16 (дд,  $J=8.5$ , 2.4, 2 Н), 7.30 (д,  $J=8.7$ , 4 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 16.2, 16.5, 19.3, 21.2, 23.1, 36.1, 36.2, 37.5, 39.2, 39.9, 44.0, 46.8, 47.7, 53.1, 56.5, 63.8, 67.7, 70.2, 71.3, 81.2, 115.1 (2 С), 115.5 (2С), 116.6 (2С), 125.3, 128.2 (2С), 129.8 (2С), 130.7, 131.1 (2С), 131.6 (2С), 132.2, 133.2 (2С), 136.8, 141.5, 156.3, 158.8, 159.8, 175.7, 181.6. HRMS: найдено  $m/z$  791.4761  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{50}\text{H}_{65}\text{NO}_7$ . Вычислено: М 791.4765.

Этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-{[(1*R*,4*aR*,7*S*)-7-[(*E*)-2-(3-метоксифенил)этиленил]-1,4*a*,7-триметил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (**90l**)



Желтое масло, 0.3 г.

Выход 73%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.03 (с, 3

Н), 1.07 (с, 3 Н), 1.12 -

1.41 (м, 12 Н), 1.42 - 1.78

(м, 9 Н), 1.81 - 2.09 (м, 7 Н), 2.91 - 3.12 (м, 4 Н), 3.33 - 3.50 (м, 3 Н), 3.55 - 3.62 (м, 2 Н), 3.64

- 3.71 (м, 2 Н), 3.79 (с, 3 Н), 3.96 (т, J=6.7, 1 Н), 4.11 - 4.27 (м, 4 Н), 5.22 (д, J=4.9, 1 Н), 5.99

- 6.13 (м, 1 Н), 6.15 - 6.24 (м, 2 Н), 6.57 - 6.64 (м, 1 Н), 6.81 - 6.93 (м, 5 Н), 7.01 - 7.25 (м, 6

Н). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 15.3, 15.6, 17.6, 18.4, 22.2 (2С), 25.1, 35.2, 36.7, 37.5, 38.3, 38.9, 43.0,

45.9, 46.6, 52.2, 55.5, 62.7, 66.6, 69.3, 70.4, 80.4, 114.6 (2С), 115.8 (2С), 119.0, 121.4, 125.0,

128.9 (3С), 130.1 (3С), 131.5, 132.4 (2С), 135.7, 142.9, 155.6, 157.9, 160.0, 175.0, 180.6. HRMS:

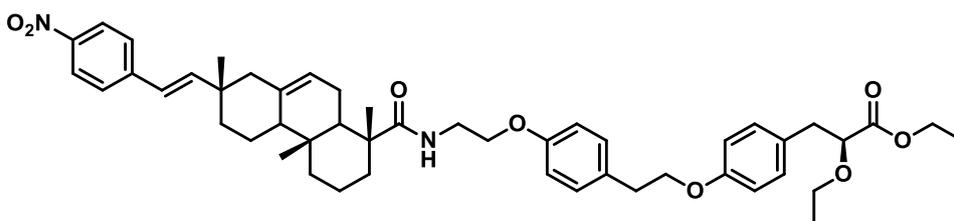
найдено m/z 791.4761 [M]<sup>+</sup>. C<sub>50</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: М 791.4765.

Этил

(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[(1R,4aR,7S)-1,4a,7-триметил-7-[(E)-2-(4-

нитрофенил)этенил]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-

ил]формамидо}этоксифенил]этоксифенил)-2-этоксипропаноат (90m)



Желтое масло, 0.31

г. Выход 73%. <sup>1</sup>H-

ЯМР (400 МГц,

CDCl<sub>3</sub>): 1.05 - 1.23

(м, 12 Н), 1.27 - 1.44 (м, 5 Н), 1.51 - 1.78 (м, 10 Н), 1.77 - 2.12 (м, 7 Н), 2.90 - 3.07 (м, 4 Н),

3.15 - 3.29 (м, 2 Н), 3.29 - 3.50 (м, 3 Н), 3.55 - 3.69 (м, 1 Н), 3.95 (т, J=6.7, 1 Н), 4.06 - 4.21 (м,

4 Н), 4.79 - 4.88 (м, 1 Н), 5.63 (уш.с, 1 Н), 5.72 - 5.79 (м, 2 Н), 6.35 (д, J=1.8, 2 Н), 6.75 - 6.89

(м, 4 Н), 7.15 (дд, J=8.5, 2.4, 2 Н), 7.20 - 7.32 (м, 4 Н). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 15.0, 16.0, 16.3,

19.0, 22.9 (2С), 25.8, 35.9, 36.1, 37.3, 38.0, 39.0, 39.7, 46.9, 47.2, 52.8, 60.7, 64.5, 67.3, 69.9,

71.1, 81.1, 115.3 (2С), 116.4 (2С), 124.9, 127.5, 129.4 (2С), 130.9 (2С), 131.2, 133.0 (2С), 133.1

(2С), 145.7, 147.3, 148.3, 156.1, 158.6, 175.7, 179.9. HRMS: найдено m/z 806.4506 [M]<sup>+</sup>.

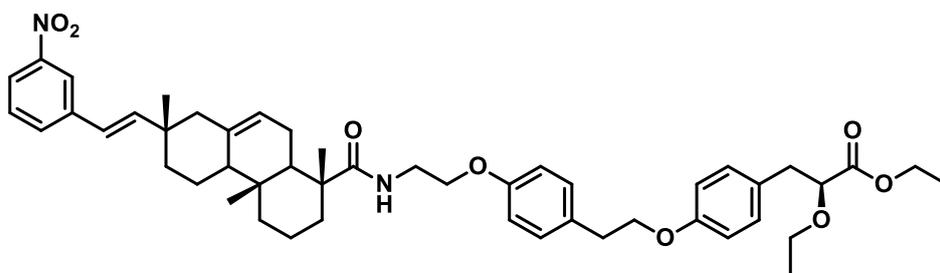
C<sub>49</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено: М 806.4508.

Этил

(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[[(1R,4aR,7S)-1,4a,7-триметил-7-[(E)-2-(3-

нитрофенил)этенил]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-

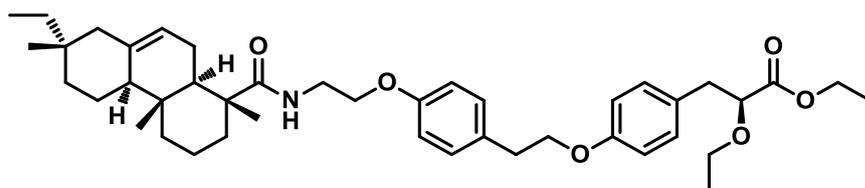
ил]формамидо}этоксифенил]этоксифенил)-2-этоксипропаноат (90n)



Желтое масло, 0.33 г. Выход 71%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 - 1.08 (м, 6 H), 1.25 - 1.42

(м, 6 H), 1.45 - 1.72 (м, 6 H), 1.74 - 2.11 (м, 10 H), 2.13 - 2.41 (м, 9 H), 2.53 - 2.79 (м, 4 H), 3.19 - 3.28 (м, 1 H), 3.48 - 3.56 (м, 1 H), 3.68 - 3.77 (м, 2 H), 3.84 - 4.19 (м, 4 H), 5.27 - 5.38 (м, 1 H), 6.25 (д, J=1.8, 2 H), 6.71 - 6.89 (м, 6 H), 7.08 - 7.25 (м, 4 H), 7.62 - 7.67 (м, 1 H), 7.82 - 7.93 (м, 2 H), 8.10 - 8.19 (м, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.5, 15.3, 17.8, 18.3, 20.7, 22.4 (2C), 23.5, 35.4, 36.9, 37.7, 38.6, 39.2, 42.3, 46.1, 46.8, 52.4, 63.0, 66.8, 69.5, 80.6, 113.0, 114.8 (2 C), 116.0 (2C), 121.6, 125.2, 127.7, 129.1 (2C), 129.4, 130.3 (3C), 130.9, 132.6 (2C), 134.9, 152.2, 158.1, 160.2, 175.2, 180.8. HRMS: найдено m/z 806.4506 [M]<sup>+</sup>. C<sub>49</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено: M 806.4508.

**Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-{{(1R,4aR,4bC,7C,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил}формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (90o)**

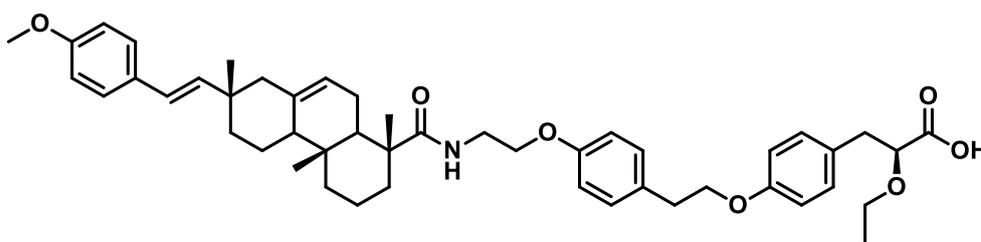


Желтое масло, 0.35 г. Выход 73%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.89 - 1.03 (м, 6 H), 1.12 - 1.33 (м, 8

H), 1.35 - 1.67 (м, 10 H), 1.69 - 2.08 (м, 8 H), 2.94 - 3.11 (м, 4 H), 3.27 - 3.51 (м, 3 H), 3.57 - 3.65 (м, 1 H), 3.68 - 3.75 (м, 2 H), 3.76 (с, 3 H), 4.04 (т, J=6.7, 1 H), 4.08 - 4.22 (м, 2 H), 5.27 - 5.35 (м, 1 H), 6.03 - 6.14 (м, 1 H), 6.20 - 6.34 (м, 1 H), 7.15 - 7.21 (м, 2 H), 7.23 - 7.33 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 15.0, 15.3, 17.1, 18.1, 19.9, 21.9 (2C), 21.9, 24.8, 34.9, 35.1, 36.3, 36.7, 37.9, 38.7, 42.8, 45.6, 46.3, 46.5, 51.9, 55.3, 66.4, 68.9, 70.1, 80.0, 113.9 (2 C), 114.3 (2C), 115.4 (2C), 120.9, 124.1, 127.1 (2C), 128.6 (2C), 129.9 (2C), 130.4(2C), 130.6, 132.0 (2C), 140.3, 155.1, 157.6, 174.4, 180.4. HRMS: найдено m/z 687.4499 [M]<sup>+</sup>. C<sub>43</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено: M 687.4501.

*Гидролиз сложноэфирной группы соединений 91k-n был осуществлен по методике, используемой нами ранее.*

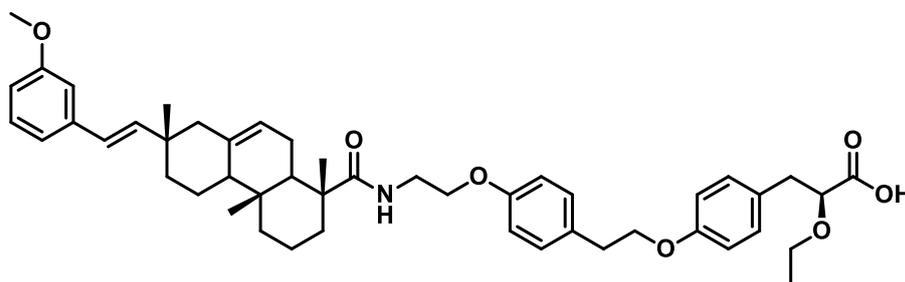
**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-{{(1R,4aR,7S)-7-(E)-2-(4-метоксифенил)этинил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил}формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91k)**



Желтое масло,  
0.25 г. Выход  
85%. <sup>1</sup>H-ЯМР  
(400 МГц,  
CDCl<sub>3</sub>): 0.89 -

1.03 (м, 6 H), 1.12 - 1.33 (м, 8 H), 1.35 - 1.67 (м, 10 H), 1.69 - 2.08 (м, 8 H), 2.94 - 3.11 (м, 4 H), 3.27 - 3.51 (м, 3 H), 3.57 - 3.65 (м, 1 H), 3.68 - 3.75 (м, 2 H), 3.76 (с, 3 H), 4.04 (т, J=6.7, 1 H), 4.08 - 4.22 (м, 2 H), 5.27 - 5.35 (м, 1 H), 6.03 - 6.14 (м, 1 H), 6.20 - 6.34 (м, 1 H), 7.15 - 7.21 (м, 2 H), 7.23 - 7.33 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 15.0, 15.3, 17.1, 18.1, 19.9, 21.9 (2C), 21.9, 24.8, 34.9, 35.1, 36.3, 36.7, 37.9, 38.7, 42.8, 45.6, 46.3, 46.5, 51.9, 55.3, 66.4, 68.9, 70.1, 80.0, 113.9 (2 C), 114.3 (2C), 115.4 (2C), 120.9, 124.1, 127.1 (2C), 128.6 (2C), 129.9 (2C), 130.4(2C), 130.6, 132.0 (2C), 140.3, 155.1, 157.6, 174.4, 180.4. HRMS: найдено m/z 763.4448 [M]<sup>+</sup>. C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 763.4450.

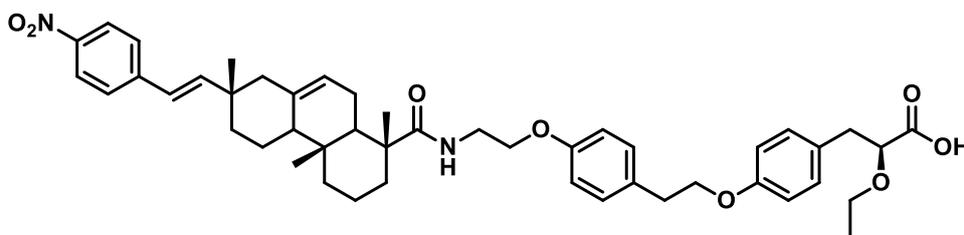
**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,4aR,7S)-7-[(E)-2-(3-метоксифенил)этинил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91l)**



Желтое масло, 0.27 г.  
Выход 87%. <sup>1</sup>H-ЯМР  
(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.95  
- 1.06 (м, 6 H), 1.13 -  
1.42 (м, 10 H), 1.43 -  
1.78 (м, 6 H), 1.81 - 2.11

(м, 9 H), 2.95 - 3.14 (м, 4 H), 3.37 - 3.52 (м, 3 H), 3.64 - 3.79 (м, 3 H), 3.81 (с, 3 H), 4.09 (т, J=6.7, 1 H), 4.14 - 4.28 (м, 2 H), 5.26 - 5.36 (м, 1 H), 6.03 - 6.19 (м, 3 H), 6.53 - 6.60 (м, 1 H), 6.75 (с, 1 H), 6.77 - 6.91 (м, 6 H), 7.02 - 7.09 (м, 1 H), 7.13 - 7.24 (м, 6 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 15.0 (2C), 15.3, 17.3, 18.1, 21.7 (3C), 24.8, 34.9 (2C), 36.4, 36.6, 38.0, 38.6, 42.7, 45.6, 46.3, 51.6, 55.2, 62.4, 66.3, 68.9, 80.2, 111.2, 112.5, 114.3 (2C), 115.5 (2C), 118.7, 121.0, 124.7, 128.5 (2C), 128.6, 129.8 (2C), 129.6, 129.9 (2C), 130.0, 132.1, 132.3, 135.4, 139.4, 142.6, 155.3, 157.5, 159.7, 174.6, 180.3. HRMS: найдено m/z 763.4448 [M]<sup>+</sup>. C<sub>48</sub>H<sub>61</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: 763.4451.

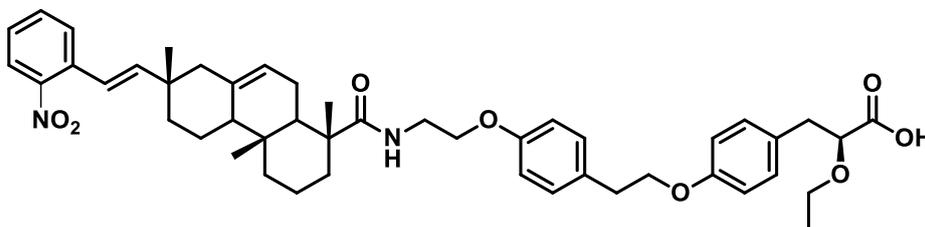
**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,4aR,7S)-7-[(E)-2-(4-нитрофенил)этинил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}этокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (91m)**



Желтое масло,  
0.27 г. Выход 89%.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  
CDCl<sub>3</sub>): 1.07 - 1.13  
(м, 3 H), 1.14 - 1.44

(м, 8 H), 1.49 - 1.72 (м, 10 H), 1.73 - 2.05 (м, 8 H), 2.90 - 2.96 (м, 2 H), 2.98 - 3.09 (м, 2 H), 3.13 - 3.41 (м, 3 H), 3.50 - 3.62 (м, 3 H), 3.85 (т, J=6.7, 1 H), 4.07 - 4.21 (м, 2 H), 4.72 - 4.93 (м, 1 H), 5.66 (уш.с, 1 H), 5.81 - 5.89 (м, 2 H), 6.63 - 6.72 (м, 2 H), 6.77 - 6.91 (м, 5 H), 7.15 (дд, J=8.5, 2.4, 2 H), 7.18 - 7.35 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц 15.1, 15.3, 18.2, 20.6, 21.7, 21.9 (2 C), 24.8, 34.9, 35.1, 36.4, 37.0, 38.0, 38.7, 42.0, 46.0, 46.2, 51.8, 62.7, 63.5, 66.8, 68.9, 70.1, 80.2, 114.3 (2 C), 115.5 (2C), 121.5, 123.3, 124.0, 126.5 (2C), 128.4 (2C), 129.9, 132.2 (3C), 132.7, 144.6, 147.3, 155.1, 157.6, 174.7, 178.9. HRMS: найдено m/z 778.4193 [M]<sup>+</sup>. C<sub>47</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>.  
Вычислено: M 778.4196.

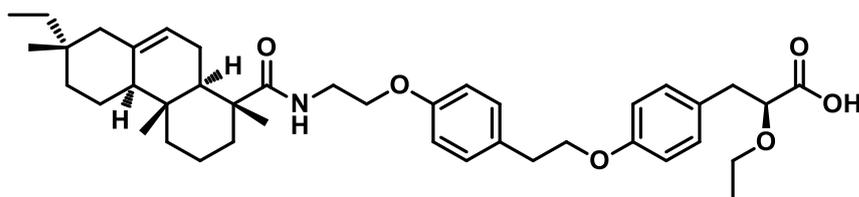
**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,4aR,7S)-7-[(E)-2-(3-нитрофенил)этинил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо)этокси)фенил]этокси)фенил)-2-этоксипропановая кислота (91n)**



Желтое масло, 0.28 г.  
Выход 92%. <sup>1</sup>H-ЯМР  
(400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  
0.81 - 0.97 (м, 3 H),  
1.31 - 1.44 (м, 6 H),

1.46 - 1.73 (м, 6 H), 1.75 - 2.12 (м, 10 H), 2.14 - 2.42 (м, 8 H), 2.75 - 2.91 (м, 4 H), 3.22 - 3.31 (м, 1 H), 3.49 - 3.57 (м, 1 H), 3.75 - 3.88 (м, 1 H), 3.91 - 4.03 (м, 2 H), 4.05 - 4.12 (м, 2 H), 5.27 - 5.41 (м, 1 H), 6.27 (д, J=1.8, 2 H), 6.64 - 6.81 (м, 7 H), 7.09 - 7.24 (м, 4 H), 7.75 - 7.81 (м, 1 H), 7.91 - 8.03 (м, 2 H), 8.19 - 8.26 (м, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.5, 15.3, 17.8, 18.3, 19.7, 20.4, 22.4 (2C), 23.5, 35.4, 35.7, 36.9, 37.2, 38.6, 39.2, 42.3, 46.1, 46.8, 52.4, 63.0, 66.9, 69.5, 80.6, 113.0, 114.8 (2 C), 116.0 (3C), 121.5, 125.2, 127.7, 129.1 (4C), 129.3, 130.3 (2C), 132.65 (3C), 132.8, 134.9, 152.2, 158.2, 160.2, 175.2, 180.8. HRMS: найдено m/z 778.4193 [M]<sup>+</sup>. C<sub>47</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено: M 778.4195.

**(2S)-3-(4-{2-[4-(2-[(1R,4aR,4bC,7C,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо)этокси)фенил]этокси)фенил)-2-этоксипропановая кислота (91n)**



Желтое масло, 0.21 г.

Выход 87%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (с, 3 H), 0.81 - 0.92 (м, 3 H), 0.95 (с,

3 H), 1.15 - 1.33 (м, 9 H), 1.37 (с, 3 H), 1.41 - 1.62 (м, 6 H), 1.72 (д, J=12.1, 2 H), 1.77 - 1.92 (м, 4 H), 2.92 - 3.07 (м, 4 H), 3.29 - 3.43 (м, 1 H), 3.55 - 3.67 (м, 1 H), 3.77 - 3.92 (м, 2 H), 4.01 (т, J=6.6, 1 H), 4.07 - 4.31 (м, 4 H), 5.34 (д, J=3.3, 1 H), 6.81 (т, J=8.3, 5 H), 7.06 - 7.22 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 7.6, 14.9, 15.2, 17.8, 18.3, 20.1, 20.8, 24.7, 33.3, 34.8, 35.0, 36.1, 37.0, 37.2, 38.3, 38.8, 40.8, 45.3, 46.6, 52.3, 53.5, 66.1, 67.3, 68.8, 80.3, 114.2 (2C), 115.3 (2C), 120.2, 129.0, 129.5, 129.9 (2C), 130.4 (2C), 136.4, 154.7, 157.4, 172.5, 176.2. HRMS: найдено m/z 659.4186 [M]<sup>+</sup>. C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено: M 659.4188.

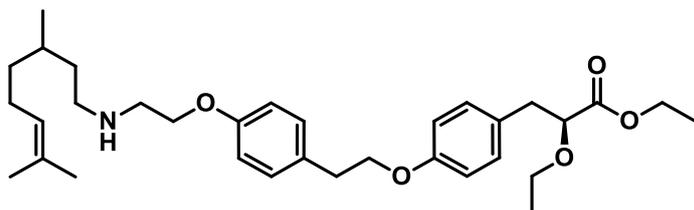
### Общая методика синтеза вторичных аминов монотерпеноидов 90о-г

В колбе на 50 мл смешали 4 ммоль (*S*)-этил 3-(4-(4-(2-аминоэтокси)-фенэтокси)-фенил)-2-этокси пропаноата **87**, 3.9 ммоль соответствующего альдегида в 15 мл хлористого метилена, и далее порциями прибавили 6.4 ммоль NaBH(OAc)<sub>3</sub>. Далее реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 10 часов. Затем смесь разбавили 15 мл воды, 4 мл 1N раствора NaOH и оставили перемешиваться на 20 минут. Смесь экстрагировали хлористым метиленом, органический слой промыли сначала слабым раствором NaHCO<sub>3</sub>, далее водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом магния, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом колоночной хроматографии в системе CHCl<sub>3</sub>:MeOH – 100:1.

Этил

(2*S*)-3-{4-[2-(4-{2-[3,7-диметиллокт-6-ен-1-

ил)амино]этокси}фенил)этокси}фенил}-2-эоксипропаноат (90о)

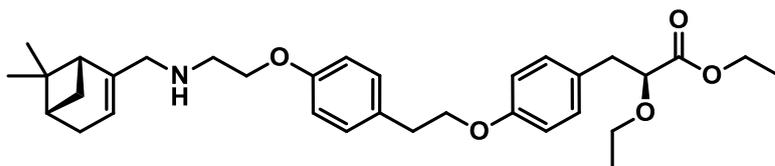


Прозрачное масло, 1.57 г. Выход 75%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.83 - 0.98 (м, 3 H), 1.17 (4 H, т, J=7.1), 1.23 (т, J=7.1, 3 H), 1.28 - 1.44 (м, 4 H), 1.44 -

1.63 (м, 4 H), 1.65 - 1.73 (м, 3 H), 1.88 - 2.25 (м, 4 H), 2.62 - 2.79 (м, 2 H), 2.91 - 2.98 (м, 2 H), 2.98 - 3.07 (м, 4 H), 3.35 (д.кв, J=9.0, 7.0, 1 H), 3.60 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.96 (т, J=6.6, 1 H), 4.04 - 4.26 (м, 6 H), 5.06 - 5.14 (м, 1 H), 6.81 (д, J=8.6, 2 H), 6.87 (д, J=8.6, 2 H), 7.15 (д, J=8.6, 2 H), 7.19 (д, J=8.5, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.1, 15.0, 17.6, 19.5, 25.4, 25.6, 30.6, 34.8, 37.0, 37.1, 38.4, 47.7, 48.8, 60.7, 66.1, 67.1, 68.8, 80.9, 114.2 (2C), 114.0 (2C), 124.7, 129.2, 129.9 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 157.4, 157.5, 172.5. HRMS: найдено m/z 539.3611 [M]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: M 539.3613.

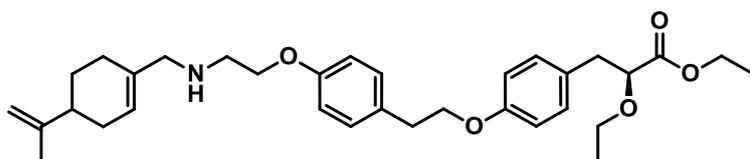
Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[2-({[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]метил}амино)этоксифенил}этоксифенил)-2-этоксипропаноат (90p)



Желтое масло, 1.78 г. Выход 72%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 (с, 3 H), 1.13 - 1.20 (м, 3 H), 1.20 - 1.26 (м, 3 H), 1.29

(с, 3 H), 1.68 (уш.с, 1 H), 2.11 (д,  $J=5.5$ , 2 H), 2.18 - 2.35 (м, 2 H), 2.39 (дт,  $J=8.6$ , 5.6, 1 H), 2.92 - 3.00 (м, 4 H), 3.03 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 3.19 (м, 2 H), 3.35 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.60 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.97 (дд,  $J=7.3$ , 6.0, 1 H), 4.04 - 4.21 (м, 6 H), 5.38 - 5.42 (м, 1 H), 6.79 - 6.85 (м, 2 H), 6.85 - 6.89 (м, 2 H), 7.15 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 7.19 (д,  $J=8.6$ , 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 14.1, 15.0, 21.0, 26.2, 31.2, 31.6, 34.8, 38.0, 38.4, 40.8, 44.3, 48.1, 54.5, 60.7, 66.1, 67.3, 68.8, 80.4, 114.2 (2C), 114.4 (2C), 117.6, 129.2, 129.9 (2C), 130.3 (2C), 146.3, 157.5, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  535.3298  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ . Вычислено: М 535.3298.

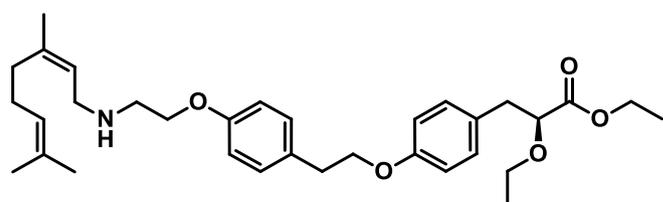
Этил (2S)-2-этокси-3-[4-(2-{4-[2-({[4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил}амино)этоксифенил}этоксифенил)пропаноат (90q)



Прозрачное масло, 1.48 г. Выход 71%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 - 1.30 (м, 6 H), 1.35 - 1.59 (м,

2 H), 1.69 - 1.95 (м, 4 H), 2.05 - 2.35 (м, 3 H), 2.37 - 2.63 (м, 2 H), 2.92 - 3.09 (м, 4 H), 3.27 - 3.44 (м, 1 H), 3.52 - 3.67 (м, 1 H), 3.76 - 3.91 (м, 1 H), 3.91 - 4.03 (м, 1 H), 4.03 - 4.24 (м, 5 H), 4.66 - 4.81 (м, 2 H), 6.76 - 6.94 (м, 4 H), 7.16 (дд,  $J=10.9$ , 8.6, 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.8, 34.7, 38.4, 40.1, 60.6, 66.0, 67.0, 68.6, 80.2, 114.1 (4C), 129.5, 129.8 (2C), 130.2 (2C), 130.4, 157.1, 157.4, 172.4. HRMS: найдено  $m/z$  535.3298  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_5$ . Вычислено: М 535.3298.

Этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-({[(2Z)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил]амино}этоксифенил)этоксифенил)-2-этоксипропаноат (90r)

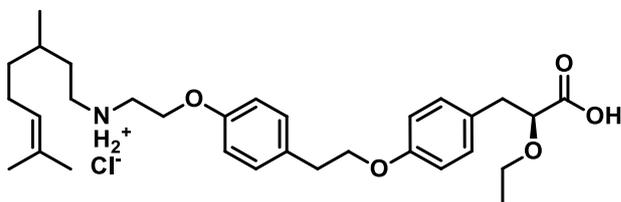


Белый порошок, 1.52 г. Выход 73%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.11 - 1.28 (м, 7 H), 1.47 - 1.78 (м, 11 H), 1.97 - 2.40 (м, 5 H), 2.88 - 3.10 (м, 5 H), 3.27 - 3.44 (м, 1

H), 3.51 - 3.65 (м, 1 H), 3.91 - 4.01 (м, 2 H), 4.02 - 4.22 (м, 4 H), 5.10 (уш.с, 1 H), 6.76 - 6.92 (м, 4 H), 7.10 - 7.24 (м, 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц): 14.2, 15.1, 17.6, 19.5, 25.4, 34.8, 35.6, 37.0, 37.1, 46.7, 47.8, 50.1, 60.7, 66.1, 67.1, 68.7, 80.9, 114.2 (2C), 114.7 (2C), 120.4, 124.7, 129.2,

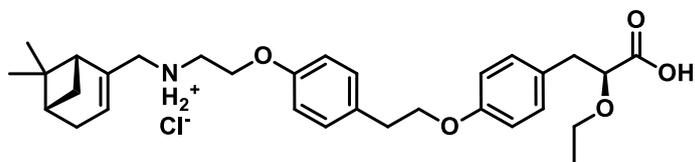
129.9 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 140.6, 157.4, 157.5, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  537.3454  $[M]^+$ .  $C_{33}H_{47}NO_5$ . Вычислено:  $M$  537.3453.

**{2-[4-(2-{4-[(2S)-2-карбокси-2-этоксиэтил]фенокси}этил)фенокси}этил}(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)амино гидрохлорид (91o)**



Белый порошок, 1.35 г. Выход 81%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0.84 - 0.96 (м, 3 H), 1.09 - 1.20 (м, 3 H), 1.24 - 1.40 (м, 3 H), 1.51 (д,  $J=6.2$ , 1 H), 1.59 (с, 3 H), 1.64 - 1.75 (м, 4 H), 1.80 - 2.07 (м, 3 H), 2.81 - 3.00 (м, 4 H), 3.07 (дтт,  $J=17.4$ , 11.7, 11.7, 5.6, 5.6, 2 H), 3.23 (т,  $J=4.5$ , 2 H), 3.33 - 3.46 (м, 1 H), 3.50 - 3.62 (м, 1 H), 3.94 - 4.05 (м, 3 H), 4.15 - 4.26 (м, 2 H), 5.04 (т,  $J=6.9$ , 1 H), 6.71 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 6.78 - 6.88 (м, 2 H), 7.10 (дд,  $J=18.9$ , 8.5, 4 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 15.7, 17.7, 19.0, 25.2, 25.7, 30.4, 32.6, 34.9, 36.5, 37.8, 46.2, 46.48, 63.0, 66.2, 68.6, 76.6, 77.3, 80.0, 114.2 (2C), 114.6 (2C), 124.1, 128.9 (2C), 130.0 (2C), 130.4, 131.4, 131.6, 156.1, 157.5, 175.5. HRMS: найдено  $m/z$  511.3298  $[M]^+$ .  $C_{31}H_{45}NO_5$ . Вычислено:  $M$  511.3231.

**{2-[4-(2-{4-[(2S)-2-карбокси-2-этоксиэтил]фенокси}этил)фенокси}этил}({(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)амино гидрохлорид (91p)**

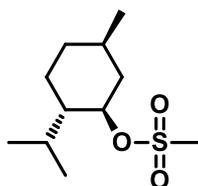


Розовый порошок, 1.46 г. Выход 85%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0.83 (2 H, с), 0.92 (2 H, т,  $J=7.4$ ), 1.05 - 1.21 (м, 4 H), 1.22 - 1.43 (м, 6 H), 1.47 - 1.62 (м, 1 H), 1.98 - 2.13 (м, 3 H), 2.19 - 2.37 (м, 2 H), 2.39 - 2.50 (м, 2 H), 2.91 - 3.04 (м, 3 H), 3.26 (уш. с, 2 H), 3.30 - 3.39 (м, 1 H), 3.52 - 3.68 (м, 4 H), 3.96 (дд,  $J=7.9$ , 4.4, 1 H), 4.00 - 4.09 (м, 2 H), 4.28 (уш с, 2 H), 5.78 (уш. с, 1 H), 6.75 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 6.86 (д,  $J=8.5$ , 2 H), 7.13 (дд,  $J=13.0$ , 8.6, 4 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 13.8, 14.9, 18.8, 20.7, 21.0, 25.8, 29.6, 31.5, 31.5, 34.6, 34.8, 37.9, 38.0, 40.0, 43.6, 44.8, 51.7, 62.5, 62.9, 66.4, 68.6, 79.7, 114.2 (2C), 114.6 (2C), 127.4, 129.0, 129.9 (2C), 130.5 (2C), 131.3, 138.3, 156.1, 157.4, 175.8, 176.1. HRMS: найдено  $m/z$  507.2985  $[M]^+$ .  $C_{31}H_{41}NO_5$ . Вычислено:  $M$  507.2987.

**Синтез (1R,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексилметансульфоната (93)**

В колбе на 50 мл 10 ммоль (-)-ментола растворили в 15 мл хлористого метилена и охладили в бане со льдом. Затем добавили 20 ммоль  $NEt_3$ , продули аргоном. Далее по каплям прибавляли 10 мл раствора 12.5 ммоль мезилхлорида в хлористом метилена. После добавления реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 4 часов. Контроль реакции проводился методом ТСХ в системе гексан:EtOAc – 6:1. Реакционную смесь далее промыли водой, затем насыщенными растворами  $NaHCO_3$  и  $NaCl$ . Органический слой

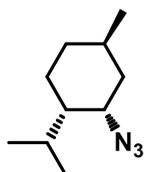
сушили над сульфатом натрия, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт использовался далее без предварительной очистки.



Белый порошок, 1,40 г. Выход 95%. Спектральные данные совпадают с литературными [182].

#### Синтез (1S,2S,4R)-2-азидо-4-метил-1-(пропан-2-ил)циклогексана (94)

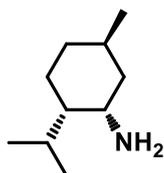
В круглодонной колбе на 50 мл в 25 мл ДМФА растворили 10 ммоль мезилата **93**. Далее прибавили 20 ммоль азиды натрия. После прибавления реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 40 часов. Затем реакцию смесь вылили в 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом 3x20 мл. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl и сушили сульфатом натрия, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Продукт использовался без очистки.



Белый порошок, 1,42 г. Выход 82%. Спектральные данные совпадают с литературными [182].

#### Синтез (1S,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексан-1-амин (92)

В круглодонной колбе на 100 мл в 35 мл диэтилового эфира растворили 15 ммоль азиды **93**. Далее к раствору по каплям прибавили 15 мл насыщенного раствора алюмогидрида лития в диэтиловом эфире. После полного прибавления реакцию смесь кипятили в течение 12 часов. Затем, для нейтрализации избытка алюмогидрида к смеси прибавили 3 мл этилацетата, через 5 минут 2 мл этанола. Через 30 минут полученный осадок отфильтровали, маточный раствор упарили. Очистка проводилась методом кислотно-основной экстракции.

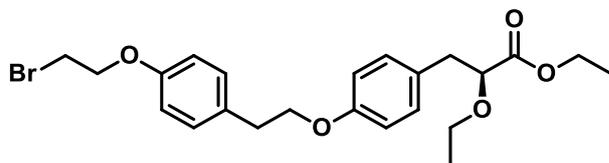


Белый порошок, 1,93 г. Выход 78%. Спектральные данные совпадают с литературными [182].

#### Синтез этил (2S)-3-(4-{2-[4-(2-бромэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноата (95)

В колбе на 100 мл 5 ммоль (S)-этил-2-этокси-3-(4-(4-гидроксибенэтокси)-фенил)пропаноата **86** и 25,2 ммоль 1,2-дибромэтана растворили в 60 мл ацетонитрила, далее прибавили 15 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, продули аргоном и оставили перемешиваться на 16 часов,

контролируя протекание реакции по ТСХ в системе гексан:EtOAc – 7:1. Затем карбонат калия отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистку проводили методом колоночной хроматографии в системе гексан:EtOAc – 6:1.

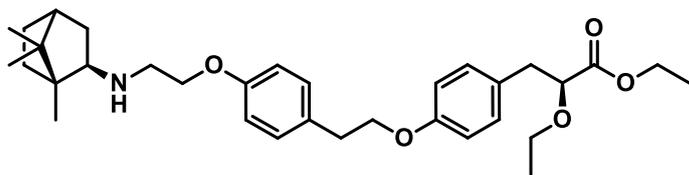


Прозрачное масло, 1.81 г. Выход 78%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.17 (т,  $J=7.0$ , 3 Н), 1.23 (м, 3 Н), 2.95 (д,  $J=6.9$ , 2 Н), 3.04 (т,  $J=7.1$ , 2 Н), 3.30 - 3.40 (м, 1 Н), 3.54 - 3.67 (м, 3 Н), 3.97 (т,  $J=6.6$ , 1 Н), 4.07 - 4.21 (м, 4 Н), 4.28 (т,  $J=6.3$ , 2 Н), 6.82 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 6.88 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 7.15 (д,  $J=8.5$ , 2 Н), 7.21 (д,  $J=8.5$ , 2 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (151 МГц): 14.1, 15.0, 29.1, 34.8, 38.4, 60.6, 66.0, 67.8, 68.6, 80.3, 114.2 (2С), 114.7 (2С), 129.2, 130.0 (2С), 130.3 (2С), 131.1, 156.6, 157.4, 172.4. HRMS: найдено  $m/z$  464.1198  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrO}_5$ . Вычислено: М 464.1200.

### Общая методика синтеза аминов 90s,t

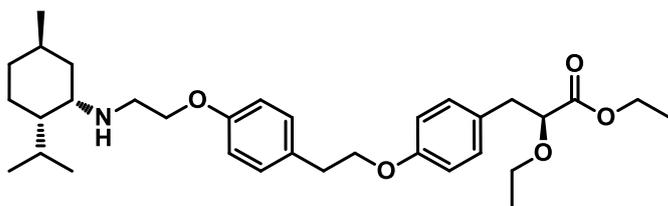
В круглодонной колбе на 50 мл смешали 2.1 ммоль (*S*)-этил-3-(4-(4-(2-бромэтокси)-фенетокси)-фенил)-2-этокси пропаноата **95** и 6.3 ммоль соответствующего амина в 12 мл ДМФА, далее раствор охладили и по каплям прибавили 3.2 ммоль  $\text{NEt}_3$ . Реакционную смесь продули аргоном и оставили перемешиваться на 3 дня, контроль реакции по ТСХ (элюент: гексан: EtOAc – 5:1). По завершению реакции смесь вылили в 80 мл воды, водный слой экстрагировали этилацетатом, далее органический слой промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили над сульфатом магния. Растворитель отогнали на ротационном испарителе, очистка проводилась методом колоночной хроматографии в системе ХФ:MeOH – 100:1.

Этил (2*S*)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(2-((1*R*,2*R*)-1,7,7-триметилбicyclo[2.2.1]гептан-2-ил]амино}этокси)фенил]этокси}фенил)пропаноат (**90s**)



Прозрачное масло, 0.73 г. Выход 83%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (с, 3 Н), 0.91 (с, 3 Н), 1.04 (с, 3 Н), 1.09 (д,  $J=8.7$ , 2 Н), 1.18 (т,  $J=7.0$ , 3 Н), 1.24 (т,  $J=7.2$ , 3 Н), 1.45 - 1.66 (м, 4 Н), 1.66 - 1.76 (м, 2 Н), 2.59 (т,  $J=6.5$ , 1 Н), 2.82 - 2.99 (м, 4 Н), 3.03 (т,  $J=7.1$ , 2 Н), 3.36 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 Н), 3.61 (д.кв,  $J=9.0$ , 7.0, 1 Н), 3.93 - 4.23 (м, 7 Н), 6.82 (д,  $J=8.7$ , 2 Н), 6.87 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 7.15 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 7.20 (д,  $J=8.6$ , 2 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 13.5, 14.3, 14.5, 19.2 (2С), 21.2 (2С), 34.0, 34.5, 38.1, 40.2, 45.1, 47.1, 52.2, 60.6, 64.1, 66.3, 67.4, 68.3, 80.2, 114.7 (4С), 129.5, 129.8 (2С), 130.2 (2С), 130.4, 157.4, 157.5, 172.1. HRMS: найдено  $m/z$  537.3454  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_5$ . Вычислено: М 537.3457.

Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(2-[[1S,2S,5R)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил]амино}этокси)фенил]этокси}фенил)пропаноат (90t)

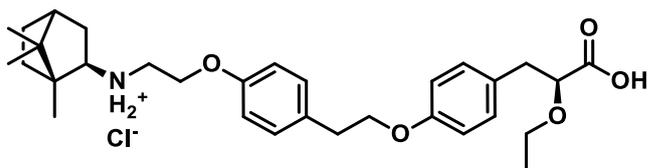


Оранжевое масло, 0.81 г. Выход 78%.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.74 - 0.97 (м, 11 Н), 1.16 (дт,  $J=18.8$ , 7.1, 6 Н), 1.55 - 1.78 (м, 3 Н), 1.89 (дд,  $J=13.6$ , 2.3, 1 Н),

2.70 - 3.12 (м, 6 Н), 3.24 - 3.38 (м, 1 Н), 3.48 - 3.63 (м, 1 Н), 3.88 - 4.19 (м, 9 Н), 6.80 (дд,  $J=12.2$ , 8.6, 4 Н), 7.06 - 7.20 (м, 4 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (151 МГц): 14.1, 15.0, 21.1 (2С), 21.5, 23.2, 27.1, 27.3, 29.1, 34.8, 38.4, 40.6, 41.5, 50.2, 60.6, 66.0, 67.8, 68.6, 80.3, 114.2 (2С), 114.7 (2С), 129.2, 130.0 (2С), 130.3 (2С), 131.1, 156.6, 157.4, 172.4. HRMS: найдено  $m/z$  539.3611  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}_5$ . Вычислено: М 539.3611.

(1R,2R)-N-{2-[4-(2-{4-[(2S)-2-карбокси-2-этоксиэтил]фенокси}этил)фенокси}этил]-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-аминий хлорид (91s)

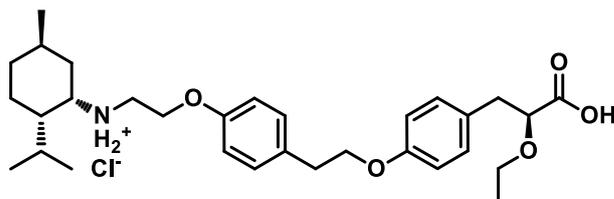


Прозрачное масло, 0.83 г. Выход 81%.  $^1\text{H}$

ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (с, 3 Н), 0.91 (с, 3 Н), 1.04 (с, 3 Н), 1.09 (д,  $J=8.7$ , 2 Н), 1.18 (т,  $J=7.0$ , 3 Н), 1.24 (т,  $J=7.2$ , 3 Н), 1.45

- 1.66 (м, 4 Н), 1.66 - 1.76 (м, 2 Н), 2.59 (т,  $J=6.5$ , 1 Н), 2.82 - 2.99 (м, 4 Н), 3.03 (т,  $J=7.1$ , 2 Н), 3.36 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 Н), 3.61 (д.кв,  $J=9.0$ , 7.0, 1 Н), 3.93 - 4.23 (м, 7 Н), 6.82 (д,  $J=8.7$ , 2 Н), 6.87 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 7.15 (д,  $J=8.6$ , 2 Н), 7.20 (д,  $J=8.6$ , 2 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 13.5, 14.5, 19.2 (2С), 21.2 (2С), 34.0, 34.5, 38.1, 40.2, 45.1, 47.1, 52.2, 64.1, 66.3, 67.4, 68.3, 80.2, 114.7 (4С), 129.5, 129.8 (2С), 130.2 (2С), 130.4, 157.4, 157.5, 172.1. HRMS: найдено  $m/z$  509.3141  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_5$ . Вычислено: М 509.3144.

(1S,2S,5R)-N-{2-[4-(2-{4-[(2S)-2-карбокси-2-этоксиэтил]фенокси}этил)фенокси}этил]-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексан-1-аминий хлорид (91t)



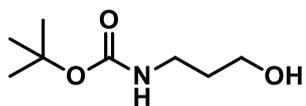
Прозрачное масло, 0.83 г. Выход 84%.  $^1\text{H}$

ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.82 (с, 3 Н), 0.91 (с, 3 Н), 1.04 (с, 3 Н), 1.09 (д,  $J=8.7$ , 2 Н), 1.18 (т,  $J=7.0$ , 3 Н), 1.24 (т,  $J=7.2$ , 3 Н), 1.45 - 1.66

(м, 4 Н), 1.66 - 1.76 (м, 2 Н), 2.59 (т,  $J=6.5$ , 1 Н), 2.82 - 2.99 (м, 4 Н), 3.03 (т,  $J=7.1$ , 2 Н), 3.36 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 Н), 3.61 (д.кв,  $J=9.0$ , 7.0, 1 Н), 3.93 - 4.23 (м, 7 Н), 6.82 (д,  $J=8.7$ , 2 Н), 6.87

(д, J=8.6, 2 H), 7.15 (д, J=8.6, 2 H), 7.20 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (151 МГц): 15.0, 21.1 (2C), 21.5, 23.2, 27.1, 27.3, 29.1, 34.8, 38.4, 40.6, 41.5, 50.2, 66.0, 67.8, 68.6, 80.3, 114.2 (2C), 114.7 (2C), 129.2, 130.0 (2C), 130.3 (2C), 131.1, 156.6, 157.4, 172.4. HRMS: найдено m/z 511.3298 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: M 511.3298.

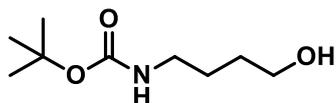
**трет-бутил N-(3-гидроксипропил)карбамат (78b)**



Получено 2.14 г. Прозрачное масло. Выход: 92%.

Спектральные данные совпадают с литературными [183].

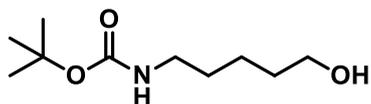
**трет-бутил N-(4-гидоксибутил)карбамат (78c)**



Получено 1.82 г. Прозрачное масло. Выход: 86%.

Спектральные данные совпадают с литературными [184].

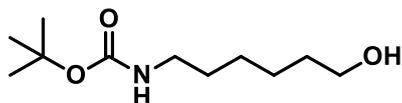
**трет-бутил N-(5-гидроксипентил)карбамат (78d)**



Получено 2.26 г. Прозрачное масло. Выход: 98%.

Спектральные данные совпадают с литературными [185].

**трет-бутил N-(6-гидроксигексил)карбамат (78e)**



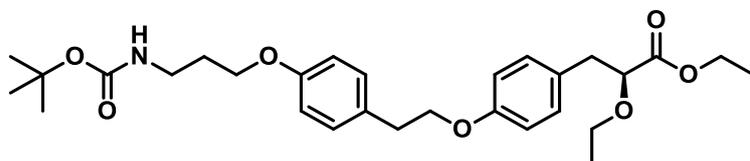
Получено 1.78 г. Белые кристаллы. Выход: 97%.

Спектральные данные совпадают с литературными

[186].

*Пропаноаты 82b-e были получены по ранее разработанной методике №2.*

**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(3-{{трет-бутоксикарбонил}амино}пропил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (82b)**



Прозрачное масло, 0.78 г. Выход

76%. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, CDCl<sub>3</sub>):

1.13 (т, J=7.0, 3 H), 1.20 (т, J=7.2,

3 H), 1.41 (с, 9 H), 1.90 - 1.97 (м, 2

H), 2.90 - 2.93 (м, 2 H), 2.99 (т, J=7.0, 2 H), 3.25 - 3.35 (м, 3 H), 3.57 (дд, J=9.0, 7.1, 1 H), 3.91

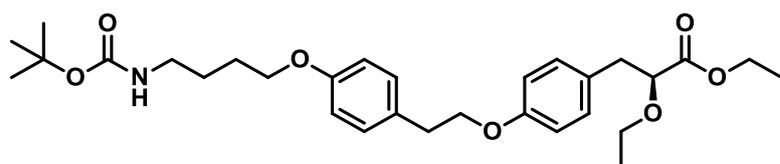
- 3.99 (м, 3 H), 4.04 - 4.16 (м, 5 H), 4.80 (уш.с, 1 H), 6.76 - 6.84 (м, 4 H), 7.09 - 7.13 (м, 2 H),

7.16 (д, J=8.4, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (151 МГц): 14.1, 14.9, 20.9, 28.3 (3C), 29.4, 34.8, 38.3, 60.6, 65.7,

66.0, 68.7, 69.9, 80.3, 114.2, 114.4, 115.2, 129.1 (2C), 129.8 (2C), 129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.4,

157.4, 172.4. HRMS: найдено m/z 515.2883 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 515.2884.

**Этил (2S)-3-[4-(2-[4-[(4-[(трет-бутоксикарбонил]амино}бутил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (82c)**



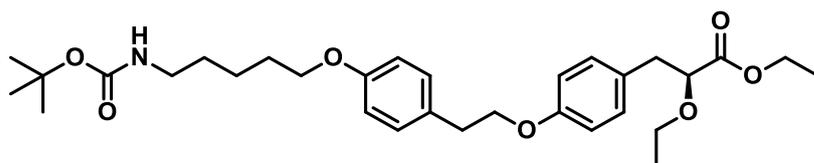
Прозрачное масло, 0.95 г.

Выход 81%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц,

CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (т, J=7.0, 3 H), 1.25

(т, J=7.1, 3 H), 1.40 – 1.55 (м, 11 H), 1.98 (м, 2 H), 2.94 (д, J=6.6, 2 H), 3.02 (т, J=7.1, 2 H), 3.34 (дд, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.40 - 3.64 (м, 2 H), 3.91 - 4.04 (м, 3 H), 4.11 - 4.24 (м, 4 H), 4.97 - 5.11 (м, 1 H), 6.75 - 6.91 (м, 4 H), 7.15 (д, J=8.6, 2 H), 7.24 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (151 МГц): 14.2, 14.7, 20.6, 25.3, 28.5 (3C), 29.3, 34.7, 38.1, 60.5, 65.4, 66.2, 68.6, 69.6, 80.4, 114.2, 114.4, 115.1, 129.2 (2C), 129.6 (2C), 129.5 (2C), 130.1 (2C), 130.3, 157.9, 172.8. HRMS: найдено m/z 529.3040 [M]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 529.3041.

**Этил (2S)-3-[4-(2-[4-[(5-[(трет-бутоксикарбонил]амино}пентил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (82d)**



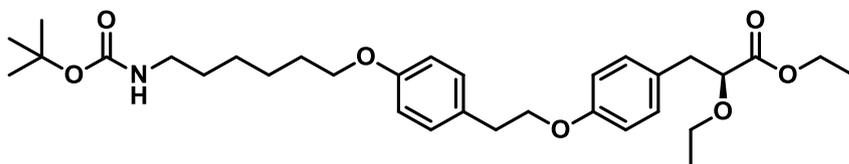
Прозрачное масло, 0.81 г.

Выход 79%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300

МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.1 - 1.3 (м, 6

Н), 1.3 - 1.6 (м, 11 H), 1.7 - 1.8 (м, 3 H), 2.9 (д, J=6.7, 3 H), 2.9 - 3.0 (м, 3 H), 3.1 (д, J=6.0, 2 H), 3.3 (дд, J=9.0, 7.1, 1 H), 3.6 (дд, J=8.9, 7.1, 1 H), 3.9 - 4.0 (м, 3 H), 4.0 - 4.2 (м, 7 H), 4.6 (уш.с, 1 H), 6.8 (т, J=8.0, 4 H), 7.1 (дд, J=12.0, 8.6, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.7, 20.6, 25.3, 28.5 (3C), 29.3, 34.7, 38.1, 60.5, 65.4, 66.2, 68.6, 69.6, 80.4, 114.2, 114.4, 115.1, 129.2 (2C), 129.6 (2C), 129.5 (2C), 130.1 (2C), 130.3, 157.9, 172.8. HRMS: найдено m/z 543.3196 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 543.3196.

**Этил (2S)-3-[4-(2-[4-[(6-[(трет-бутоксикарбонил]амино}гексил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (82e)**



Прозрачное масло, 0.96 г.

Выход 84%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300

МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (т,

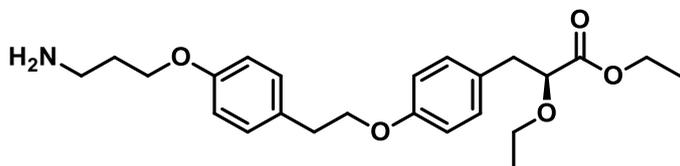
J=7.0, 3 H), 1.18 - 1.22 (м, 5

Н), 1.38 - 1.57 (м, 13 H), 1.72 - 1.80 (м, 2 H), 2.90 - 2.94 (м, 2 H), 2.98 (кв, J=7.2, 2 H), 3.12 (кв, J=6.4, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.0, 7.0, 1 H), 3.57 (д.кв, J=9.0, 7.0, 1 H), 3.88 - 3.97 (м, 4 H), 4.04 - 4.10 (м, 4 H), 4.57 (уш.с, 1 H), 6.75 - 6.83 (м, 4 H), 7.08 - 7.18 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.9, 21.8, 23.2, 28.3 (3C), 28.7, 29.6, 34.7, 38.3, 40.3, 60.70, 66.0, 67.5, 68.7, 68.8, 80.2,

114.1 (2C), 114.3 (2C), 115.2, 129.0, 129.8 (2C), 129.9, 130.2 (2C), 157.4, 157.5, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  557.3353  $[M]^+$ .  $C_{32}H_{47}NO_7$ . Вычислено: М 557.3352.

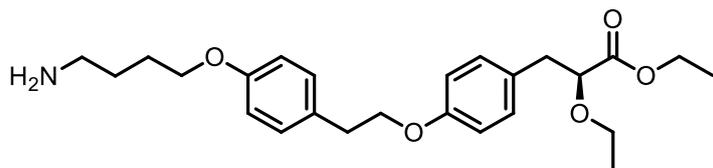
*Снятие Вос-защиты аминов 82b-e проводили по методике, используемой нами ранее.*

**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(3-аминопропил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87b)**



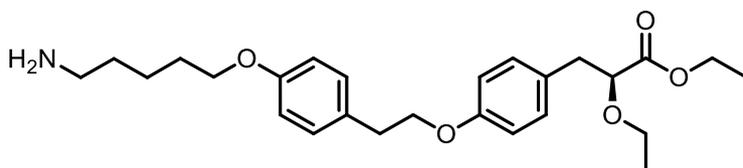
Желтое масло, 1.02 г. Выход 89%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1.14 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.23 (т,  $J=7.1$ , 3 H), 2.62 (м, 2 H), 2.92 (д,  $J=6.6$ , 2 H), 3.06 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 3.31 (дд,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.73 (м, 2 H), 3.84 - 4.04 (м, 3 H), 4.02 - 4.13 (м, 4 H), 4.91 - 5.17 (уш.с, 2 H), 6.71 (м, 4 H), 7.13 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 7.12 (д,  $J=8.6$ , 2 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.3, 30.7, 34.5, 38.4, 49.3, 60.6, 66.1, 67.0, 71.3, 80.2, 114.1 (4C), 129.1, 129.8 (2C), 130.3 (2C), 130.6, 157.1, 157.8, 172.4. HRMS: найдено  $m/z$  415.2359  $[M]^+$ .  $C_{24}H_{33}NO_5$ . Вычислено: М 415.2360.

**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(4-аминобутил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87c)**



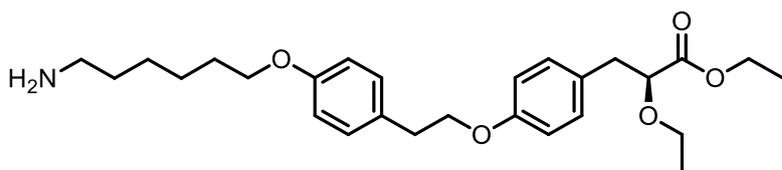
Желтое масло, 1.18 г. Выход 85%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1.15 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.21 (т,  $J=7.1$ , 3 H), 1.51 (м, 2 H), 2.99 (д,  $J=6.6$ , 2 H), 3.05 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 3.37 (дд,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.76 (м, 2 H), 3.84 - 4.06 (м, 3 H), 4.03 - 4.15 (м, 6 H), 4.93 - 5.14 (уш.с, 2 H), 6.75 (м, 4 H), 7.11 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 7.14 (д,  $J=8.6$ , 2 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.8, 25.6, 30.1, 34.3, 38.4, 40.1, 60.6, 66.0, 67.0, 68.6, 80.2, 114.2 (4C), 129.1, 129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.6, 157.1, 157.5, 172.4. HRMS: найдено  $m/z$  429.2515  $[M]^+$ .  $C_{25}H_{35}NO_5$ . Вычислено: М 429.2515.

**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(5-аминопентил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87d)**



Оранжевое масло, 1.16 г. Выход 90%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1.16 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.20 (т,  $J=7.1$ , 3 H), 1.54 (м, 2 H), 2.98 (д,  $J=6.6$ , 2 H), 3.05 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 3.39 (дд,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.74 (м, 2 H), 3.89 - 4.15 (м, 9 H), 4.91 - 5.14 (уш.с, 2 H), 6.76 (м, 4 H), 7.17 (д,  $J=8.6$ , 2 H), 7.19 (д,  $J=8.6$ , 2 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 14.2, 14.8, 22.4, 25.6, 30.4, 34.3, 38.5, 40.2, 60.7, 66.2, 67.1, 68.5, 80.3, 114.1 (4C), 129.2, 129.8 (2C), 130.1 (2C), 130.5, 157.2, 157.4, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  443.2672  $[M]^+$ .  $C_{26}H_{37}NO_5$ . Вычислено: М 443.2671.

Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(6-аминогексил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87e)

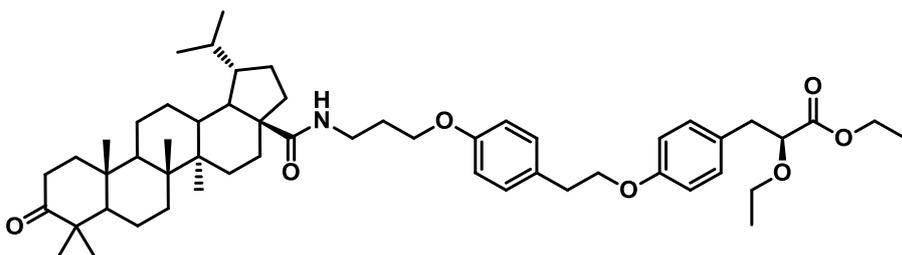


Желтое масло, 1.05 г. Выход 86%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (т, J=7.0, 3 H), 1.23

(т, J=7.1, 3 H), 1.42-1.54 (м, 4 H), 2.96 (д, J=6.6, 2 H), 3.07 (т, J=7.1, 2 H), 3.34 (дд, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.73 (м, 2 H), 3.87 - 4.14 (м, 9 H), 4.95 - 5.17 (уш.с, 2 H), 6.77 (м, 4 H), 7.18 (д, J=8.6, 2 H), 7.16 (д, J=8.6, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.4, 14.6, 22.8, 25.7, 30.8, 34.3, 36.3, 38.4, 40.1, 60.9, 66.3, 67.7, 68.9, 80.2, 114.3 (4C), 129.1, 129.5 (2C), 130.4 (2C), 130.2, 157.1, 157.3, 172.1. HRMS: найдено m/z 457.2828 [M]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: M 457.2830.

Конденсация дигидробетулоновой кислоты с аминами **82b-e** проводилась в условиях, используемых нами ранее.

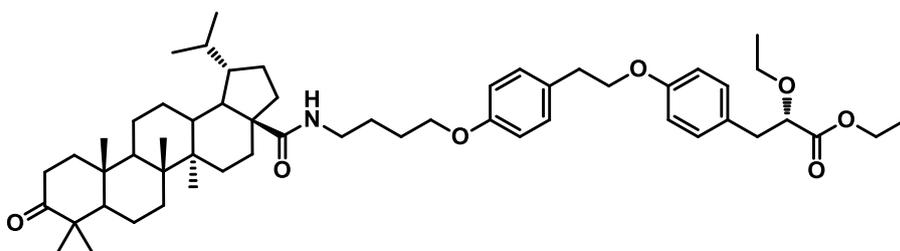
Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(3-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}пропокси)фенил]этокси}фенил)пропаноат (96b)



Желтое масло, 1.17 г. Выход 65%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.75 - 1.06 (м, 14 H), 1.07 - 1.26 (м, 6 H), 1.31 -

1.98 (м, 20 H), 2.91 (м, 2 H), 2.97 (т, J=6.7, 2 H), 3.25 - 3.32 (м, 1 H), 3.45 - 3.56 (м, 1 H), 3.61 (д, J=4.7, 2 H), 3.93 (т, J=6.5, 1 H), 3.96 (т, J=4.6, 2 H), 4.02 - 4.14 (м, 4 H), 6.02 (уш.с., 1 H), 6.79 (дд, J=12.2, 8.6, 4 H), 7.12 (д, J=8.3, 2 H), 7.17 (д, J=8.3, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.2 (2C), 14.2 (2C), 14.3, 14.5, 14.9 (2C), 15.7, 19.4, 20.9, 21.2, 22.8, 26.4, 29.2, 29.8, 31.2, 34.0, 34.7, 36.6, 37.6, 38.3, 38.5, 39.4, 40.4, 42.5, 44.3, 47.1, 49.0, 49.5, 54.7, 56.1, 60.6, 66.0, 66.8, 68.6, 80.2, 114.1 (2C), 114.3 (2C), 116.3, 129.1, 129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.6, 157.1, 157.3, 172.4, 176.5, 180.8, 218.2. HRMS: найдено m/z 853.5857 [M]<sup>+</sup>. C<sub>54</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 853.5859.

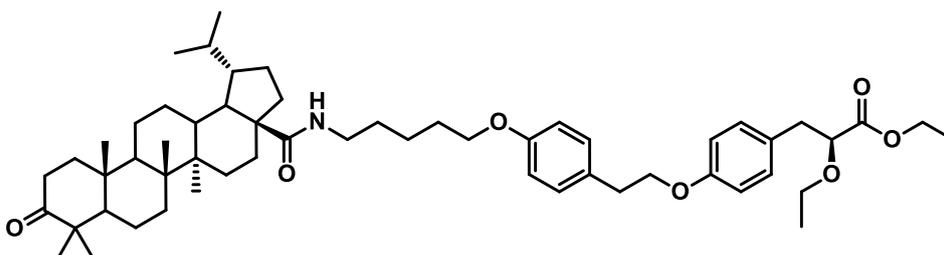
Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(4-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}бутокси)фенил]этокси}фенил)пропаноат (96c)



Оранжевое масло, 1.15 г. Выход 71%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.73 - 1.11 (м, 14 H), 1.05 - 1.23 (м, 6 H), 1.35 - 1.96

(м, 22 H), 2.94 (м, 4 H), 3.23 - 3.35 (м, 1 H), 3.42 - 3.59 (м, 1 H), 3.61 (д, J=4.7, 2 H), 3.94 (т, J=6.5, 1 H), 3.96 - 4.14 (м, 6 H), 6.02 (уш.с., 1 H), 6.79 (дд, J=12.2, 8.6, 4 H), 7.12 (д, J=8.3, 2 H), 7.17 (д, J=8.3, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1 (2C), 14.2 (2C), 14.3, 14.5, 14.9 (2C), 15.7, 19.4, 20.9, 21.2, 22.8, 26.4, 29.2, 29.8, 31.2, 34.0, 34.7, 36.6, 37.6, 38.3, 38.5, 39.4, 40.4, 42.5, 44.3, 47.1, 49.0, 49.5, 54.7, 56.1, 60.6, 66.0, 66.8, 68.6, 80.2, 114.1 (2C), 114.3 (2C), 116.3, 129.1, 129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.6, 157.1, 157.3, 172.4, 176.5, 180.8, 218.2. HRMS: найдено m/z 867.6013 [M]<sup>+</sup>. C<sub>55</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 867.6014.

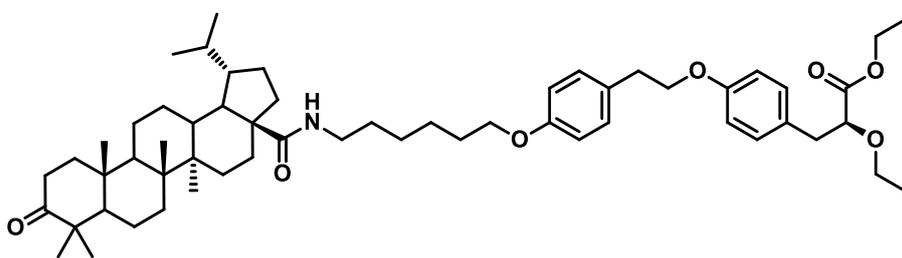
**Этил (2S)-2-этоксипропан-1-ил-3-[4-(2-{4-[5-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}пентил)окси]фенил}этоксипропан-1-ил]пропаноат (96d)**



Прозрачное масло, 1.44 г. Выход 75%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.73 (т, J=6.3, 3 H), 0.77 -

1.07 (м, 14 H), 2.92 (м, 2 H), 2.99 (т, J=6.7, 2 H), 3.27 - 3.37 (м, 1 H), 3.50 - 3.59 (м, 1 H), 3.64 (д, J=4.7, 2 H), 3.93 (т, J=6.5, 1 H), 3.99 (т, J=4.6, 2 H), 4.05 - 4.15 (м, 4 H), 6.04 (уш.с., 1 H), 6.80 (дд, J=12.2, 8.6, 4 H), 7.12 (д, J=8.3, 2 H), 7.17 (д, J=8.3, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1 (2C), 14.2 (2C), 14.3, 14.50, 14.9 (2C), 15.7, 19.4, 20.9, 21.2, 22.8, 26.4, 29.2, 29.8, 34.0, 34.7, 36.6, 37.3, 38.3, 38.8, 39.4, 40.7, 42.5, 44.1, 47.1, 49.4, 49.5, 54.7, 56.1, 60.9, 66.0, 66.8, 68.6, 80.2, 114.3 (2C), 114.5 (2C), 116.3, 129.1, 129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.6, 157.1, 157.3, 172.4, 176.5, 180.8, 218.2. HRMS: найдено m/z 881.6170 [M]<sup>+</sup>. C<sub>56</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 881.6171.

Этил (2S)-2-этокси-3-[4-(2-{4-[(6-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}гексил)окси]фенил}этокси)фенил]пропаноат (96e)

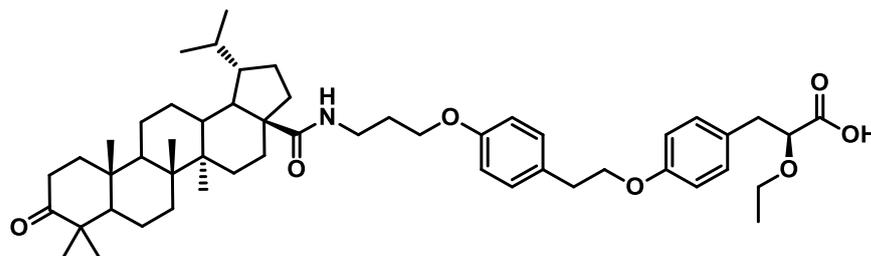


Прозрачное масло, 1.41 г. Выход 77%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (т, J=6.3, 3 H), 0.78 - 1.15 (м, 16 H),

2.96 (м, 2 H), 2.99 (т, J=6.7, 2 H), 3.25 - 3.37 (м, 1 H), 3.56 - 3.59 (м, 1 H), 3.66 (д, J=4.7, 2 H), 3.96 (т, J=6.5, 1 H), 3.99 (т, J=4.6, 2 H), 4.07 - 4.18 (м, 4 H), 6.05 (уш.с., 1 H), 6.81 (дд, J=12.2, 8.6, 4 H), 7.11 (д, J=8.3, 2 H), 7.15 (д, J=8.3, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.2 (2C), 14.3 (2C), 14.5, 14.7, 14.8 (2C), 15.9, 19.5, 20.8, 21.1, 22.7, 26.8, 29.7, 29.8, 34.5, 34.7, 34.8, 36.5, 37.2, 38.4, 38.7, 39.5, 40.8, 42.3, 44.2, 47.3, 49.6, 49.4, 54.6, 56.6, 60.8, 66.1, 66.8, 68.7, 80.1, 114.4 (2C), 114.7 (2C), 116.4, 129.2, 129.8 (2C), 130.1 (2C), 130.5, 157.2, 157.4, 172.4, 176.5, 180.8, 218.1. HRMS: найдено m/z 895.6326 [M]<sup>+</sup>. C<sub>57</sub>H<sub>85</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 895.6327.

*Гидролиз сложноэфирной группы соединений 96b-e был осуществлен по методике, используемой нами ранее.*

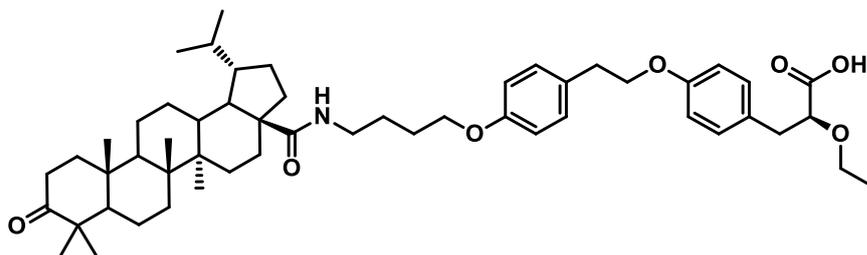
(2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-(3-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}пропокси)фенил}этокси)фенил)пропановая кислота (97b)



Прозрачное масло, 1.12 г. Выход 85%. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.68 - 0.74 (м, 3 H), 0.78 - 0.84 (м, 4 H), 0.86 - 0.95 (м, 9

H), 0.97 - 1.06 (м, 6 H), 1.08 - 1.27 (м, 26 H), 1.27 - 1.47 (м, 12 H), 1.55 - 1.71 (м, 6 H), 1.81 - 2.02 (м, 4 H), 2.89 - 2.95 (м, 3 H), 3.00 (т, J=7.0, 2 H), 3.27 - 3.35 (м, 1 H), 3.52 - 3.60 (м, 1 H), 3.93 (т, J=6.6, 1 H), 4.01 (т, J=5.6, 1 H), 4.03 - 4.17 (м, 5 H), 5.98 - 6.09 (м, 1 H), 6.78 (тд, J=17.9, 8.4, 5 H), 7.05 - 7.19 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.3, 14.5, 14.9, 15.8, 15.8, 19.5, 20.9, 21.3, 21.8, 22.8, 22.9, 26.4, 26.8, 29.0, 29.3, 29.7, 33.4, 33.6, 34.0, 34.7, 36.7, 37.3, 37.5, 38.3, 38.3, 38.6, 39.5, 40.6, 42.5, 44.1, 47.2, 49.3, 49.6, 54.8, 55.9, 60.0, 66.1, 66.8, 68.6, 70.0, 80.3, 80.3, 114.1 (2C), 114.3 (2C), 115.0, 129.9 (2C), 130.3 (2C), 130.4, 154.61, 157.2, 157.41, 172.5, 176.3, 218.3. HRMS: найдено m/z 825.5544 [M]<sup>+</sup>. C<sub>52</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 825.5545.

**(2S)-2-этоксипропан-2-ил-3-(4-{2-[4-(4-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}бутоксифенил]этоксифенил)пропановая кислота (97с)**

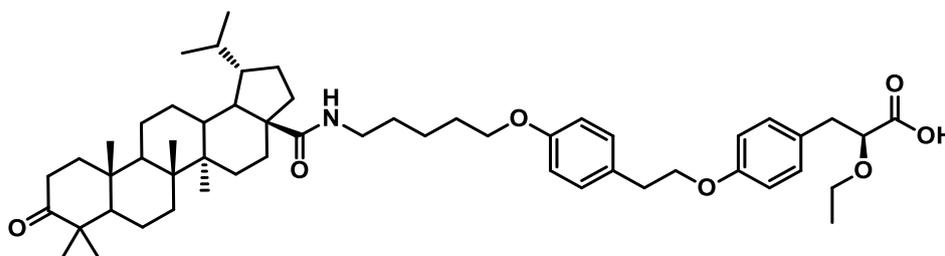


Прозрачное масло, 1.21 г.

Выход 89%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (д, J=6.7, 1 H), 0.76 - 1.08 (м, 8 H), 1.09 - 1.19 (м, 4 H),

1.21 - 1.28 (м, 4 H), 1.28 - 1.58 (м, 6 H), 1.65 (д, J=7.4, 1 H), 1.70 - 1.82 (м, 1 H), 1.82 - 1.98 (м, 1 H), 2.83 - 3.06 (м, 4 H), 3.31 - 3.42 (м, 1 H), 3.54 - 3.66 (м, 1 H), 3.93 (т, J=6.0, 1 H), 3.97 - 4.14 (м, 3 H), 5.87 (т, J=5.7, 1 H), 6.73 - 6.86 (м, 4 H), 7.05 - 7.18 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 10.8, 13.9, 13.9, 14.3, 14.4, 14.8, 15.7, 15.7, 19.4, 20.6, 20.8, 21.3, 21.7, 22.8, 26.3, 26.4, 26.8, 29.1, 29.2, 29.5, 29.7, 33.4, 33.5, 33.9, 34.7, 34.7, 36.7, 37.5, 37.8, 38.6, 38.8, 39.4, 40.5, 42.5, 44.0, 47.2, 49.2, 49.5, 54.7, 56.0, 60.4, 66.4, 67.3, 68.7, 68.8, 79.7, 114.2, 114.3 (2C), 114.4 (2C), 115.3, 128.7, 128.7, 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.2, 154.7, 157.3, 157.5, 157.5, 176.0, 176.9, 219.2. HRMS: найдено m/z 839.5700 [M]<sup>+</sup>. C<sub>53</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 839.5702.

**(2S)-2-этоксипропан-2-ил-3-[4-(2-{4-[(5-[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}пентилокси)фенил]этоксифенил]пропановая кислота (97d)**



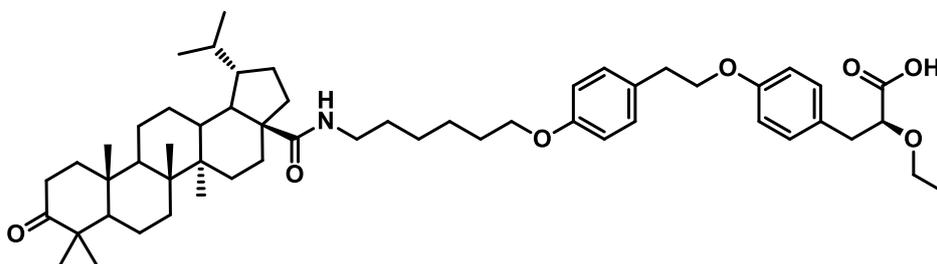
Прозрачное масло,

1.15 г. Выход 83%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.71 (д, J=6.6, 3 H), 0.76 -

0.96 (м, 9 H), 0.96 - 1.07 (м, 4 H), 1.07 - 1.25 (м, 10 H), 1.26 - 1.59 (м, 13 H), 1.58 - 1.69 (м, 2 H), 1.69 - 1.82 (м, 2 H), 2.32 - 2.51 (м, 2 H), 2.99 (уш.с, 3 H), 3.31 - 3.41 (м, 1 H), 3.53 - 3.66 (м, 1 H), 3.86 - 3.94 (м, 1 H), 3.94 - 4.01 (м, 1 H), 4.01 - 4.15 (м, 4 H), 5.61 - 5.71 (м, 1 H), 6.73 - 6.85 (м, 4 H), 7.12 (д, J=8.7, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 0.8, 13.9, 13.9, 14.3, 14.4, 14.8, 15.7, 15.7, 19.4, 20.6, 20.8, 21.3, 21.7, 22.8, 26.3, 26.4, 26.8, 29.2, 29.2, 29.5, 29.7, 33.4, 33.5, 33.9, 34.7, 34.7, 36.7, 37.5, 37.8, 38.6, 38.8, 39.4, 40.5, 42.5, 44.0, 47.2, 49.2, 49.5, 54.7, 56.0, 60.4, 66.4, 67.3, 68.7, 68.8, 79.7, 114.2, 114.3 (2C), 114.4 (2C), 115.3, 128.7, 128.7, 129.4 (2C), 129.8 (2C), 130.2, 154.7, 157.3, 157.5, 157.5, 176.0, 176.9, 219.2. HRMS: найдено m/z 853.5857 [M]<sup>+</sup>. C<sub>54</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 853.5860.

**(2S)-2-этоксипропан-3-[4-(2-{4-[(6-[[[(1R,2R,5S,8S,14R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}гексил)окси]фенил}этоксипропановая кислота (97e)**



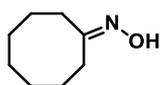
Прозрачное масло,  
1.31 г. Выход 92%.  
<sup>1</sup>H-ЯМР: 0.75 (м, 3 Н), 0.81 (м, 3 Н), 0.87- 1.00 (м, 11 Н),

1.02 - 1.15 (м, 6 Н), 1.17 - 1.28 (м, 6 Н), 1.30 - 1.58 (м, 18 Н), 1.61 - 2.01 (м, 6 Н), 2.18 - 2.40 (м, 2 Н), 2.43 - 2.51 (м, 3 Н), 2.96 - 2.99 (м, 4 Н), 3.25 - 3.37 (м, 2 Н), 3.56 - 3.59 (м, 1 Н), 3.66 (д, J=4.7, 2 Н), 3.96 (т, J=6.5, 1 Н), 4.07 - 4.18 (м, 4 Н), 5.61 (уш.с, 1 Н), 6.71 (м, 4 Н), 7.07 - 7.18 (м, 4 Н). <sup>13</sup>C-ЯМР: 14.6, 15.0, 15.9, 19.6, 21.0, 21.1, 23.0, 26.2, 26.6, 27.0, 29.7, 29.8, 29.9, 32.0, 33.7, 33.8, 34.1, 34.9, 36.5, 36.7, 37.1, 37.6, 38.7, 39.6, 40.7, 44.1, 44.2, 47.3, 49.2, 49.4, 49.7, 51.2, 54.5, 56.0, 66.8, 67.8, 68.9, 69.0, 79.8, 114.4 (2C), 114.7 (2C), 115.4, 128.6, 129.9 (2C), 130.5 (2C), 154.6, 157.7, 174.4, 176.3, 218.4. HRMS: найдено m/z 867.6015 [M]<sup>+</sup>. C<sub>55</sub>H<sub>81</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: M 867.6016.

**Общая методика синтеза циклокетон оксимов (98a,b)**

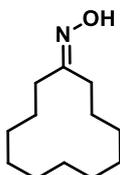
В круглодонной колбе на 50 мл смешали 69 ммоль гидроксилламин гидрохлорида, 115 ммоль трехводного ацетата натрия и 46 ммоль соответствующего циклического кетона. Добавили 15 мл этанола и оставили перемешиваться при кипячении в течение 12 часов. Обработка реакционной смеси заключалась в разбавлении 20 мл воды и последующей экстракцией этилацетатом 3x20мл. Органическую фазу отделили и далее сушили над сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

**N-циклооктилиденгидроксиламин (98a)**



Желтое масло, выход: 91%. Спектральные данные совпадают с литературными [187].

**N-циклододэцилиденгидроксиламин (98b)**

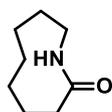


Белый порошок, выход: 88%. Спектральные данные совпадают с литературными [182].

### Синтез лактамов (99a,b)

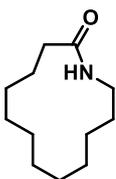
В стакане емкостью 1 л к 65 мл воды при охлаждении прикапали 200 мл концентрированной серной кислоты. Полученный раствор нагревали до 110°C и далее к нему порциями прибавили 71 ммоль соответствующего оксима **98a,b**. После полного прибавления реакцию смесь оставили перемешиваться в течение 20 минут. Далее смесь охладил в бане со льдом и прикапали раствор щелочи до полной нейтрализации серной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровали на фильтре Шотта, маточный раствор экстрагировали хлористым метиленом. Органический слой сушили над сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

#### Азонан-2-он (99a)



Прозрачные кристаллы, выход: 89%. Спектральные данные совпадают с литературными [188].

#### Азациклотридекан-2-он (99b)

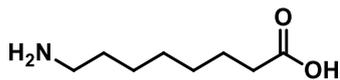


Белые кристаллы, выход: 93%. Спектральные данные совпадают с литературными [183].

### Синтез ω-аминокислот (100a,b)

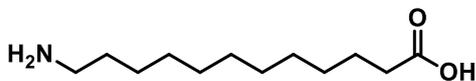
В круглодонной колбе на 100 мл в 50 мл концентрированной соляной кислоты растворили 85 ммоль соответствующего лактама **99a,b**. Реакционную смесь кипятили в течение 3 дней. Обработка реакции заключалась в разбавлении водой с последующей экстракцией этилацетатом 3x20 мл. Органический слой сушили над сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

#### 8-аминооктановая кислота (100a)



Белый порошок, выход: 78%. Спектральные данные совпадают с литературными [189].

#### 12-аминододекановая кислота (100b)

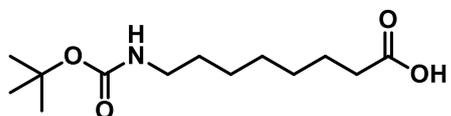


Белые кристаллы, выход: 81%. Спектральные данные совпадают с литературными [184].

### Защита аминогруппы ω-аминокислот **100a,b**

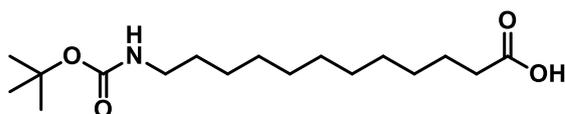
В круглодонной колбе на 100 мл в 35 мл метанола растворили 45 ммоль соответствующей ω-аминокислоты **100a,b**. Далее по каплям прибавили 110 ммоль  $\text{NEt}_3$ . Затем, при охлаждении в ледяной бане по каплям прибавили 20 мл раствора 90 ммоль дитретбутилбикарбоната в 20 метанола. После полного прибавления реакционную смесь оставили кипятиться в течение 6 часов. По окончании реакции метанол упарили, добавили 30 мл хлороформа и далее промыли разбавленным раствором  $\text{HCl}$  2x10 мл. Органический слой сушили над сульфатом магния. Осушитель отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе.

#### 8-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}октановая кислота (**101a**)



Прозрачное масло, выход: 89%. Спектральные данные совпадают с литературными [190].

#### 12-{{(трет-бутокси)карбонил}амино}додекановая кислота (**101b**)

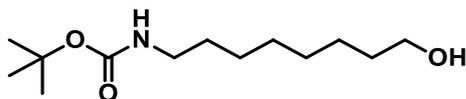


Прозрачное масло, выход: 94%. Спектральные данные совпадают с литературными [190].

### Восстановление карбоксильной группы карбаматов **101a,b**

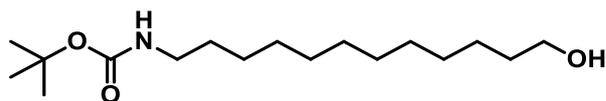
В круглодонной колбе на 100 мл в 35 мл диэтилового эфира растворили 35 ммоль соответствующей Вос-омега-аминокислоты **101a,b**. Далее к раствору аминокислоты прибавили по каплям 15 мл насыщенного раствора  $\text{LiAlH}_4$  в диэтиловом эфире. После полного прибавления реакционную смесь кипятили в течение 6 часов. Контроль реакции проводили по ТСХ. Обработка реакции заключалась в нейтрализации избытка алюмогидрида лития добавлением 3 мл этилацетата и 2 мл этанола через 5 минут. Выпавший осадок отфильтровали, маточный раствор упарили.

#### трет-бутил N-(8-гидроксиоктил)карбамат (**78f**)



Прозрачное масло, выход 73%. Спектральные данные совпадают с литературными [191].

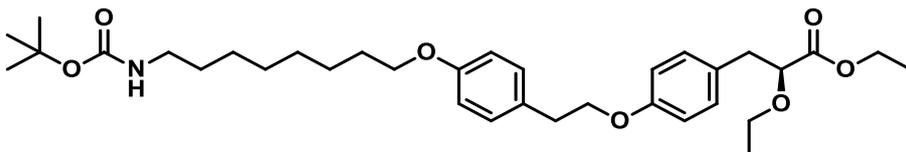
**трет-бутил N-(12-гидроксидодецил)карбамат (78g)**



Прозрачное масло, выход 78%.  
Спектральные данные совпадают с

литературными [191].

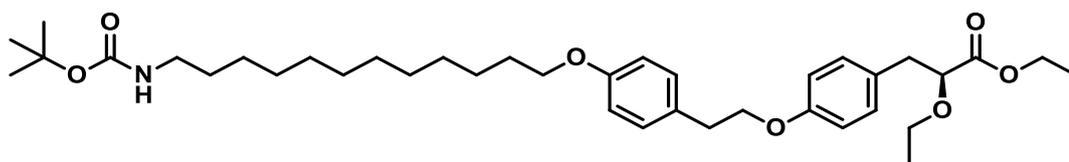
**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(8-{(трет-бутоксикарбонил)амино}октил)окси]фенил}-этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87f)**



Получен по методике  
№2. Прозрачное  
масло, 2.11 г. Выход

77%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 (3 H, т, J=7.0), 1.17 - 1.23 (м, 3 H), 1.25 - 1.36 (м, 6 H), 1.36 - 1.51 (м, 13 H), 1.68 - 1.80 (м, 2 H), 2.92 (д, J=6.7, 2 H), 2.99 (т, J=7.2, 2 H), 3.08 (д, J=6.6, 2 H), 3.32 (дд, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.57 (дд, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.86 - 3.97 (м, 3 H), 4.11 (д.кв, J=14.5, 7.2, 4 H), 4.40 - 4.55 (м, 1 H), 6.75 - 6.85 (м, 4 H), 7.07 - 7.18 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.9, 25.8, 26.6, 28.3, 29.1, 29.1, 29.2, 29.9, 34.8, 38.4, 40.5, 60.7, 66.1, 67.8, 68.8, 80.3, 114.2 (2C), 114.3 (2C), 129.1, 129.8 (2C), 129.9, 130.2 (2C), 157.5, 157.6, 172.5. HRMS: найдено m/z 585.3666 [M]<sup>+</sup>. C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: 585.3667.

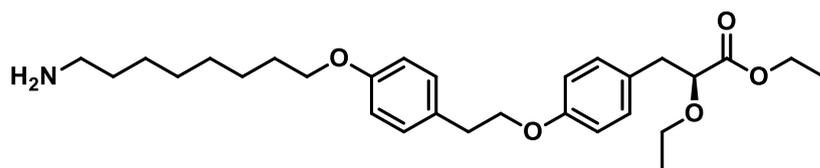
**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(12-{(трет-бутоксикарбонил)амино}додецил)окси]фенил}-этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87g)**



Прозрачное масло, 2.34 г. Выход 81%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.11 - 1.21 (м, 2 H), 1.24 - 1.32 (м, 28 H), 1.41 (м, 18 H), 1.74 - 1.82 (м, 2 H), 2.81 - 2.94 (м, 2 H), 3.02 (т, J=7.1, 4 H), 3.06 - 3.12 (м, 4 H), 3.34 (с, 1 H), 3.52 - 3.68 (м, 1 H), 3.97 (т, J=6.6, 3 H), 4.03 - 4.21 (м, 4 H), 4.46 - 4.62 (м, 1 H), 6.71 - 6.94 (м, 4 H), 7.11 - 7.28 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (151 МГц): 14.1, 14.9, 25.9, 28.3, 29.2, 29.2, 29.3, 29.4, 29.6, 31.8, 34.8, 36.1, 38.4, 40.5, 60.2, 60.6, 66.1, 67.9, 68.8, 76.7, 76.9, 77.1, 80.3, 114.2, 114.4 (3C), 128.3, 129.1, 129.1, 129.8 (2C), 129.9, 130.2 (2C), 157.5, 157.7, 172.4. HRMS: найдено m/z 641.4292 [M]<sup>+</sup>. C<sub>38</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: 641.4293.

*Снятие Вос- защиты аминов 87f,g проводили по методике, используемой нами ранее.*

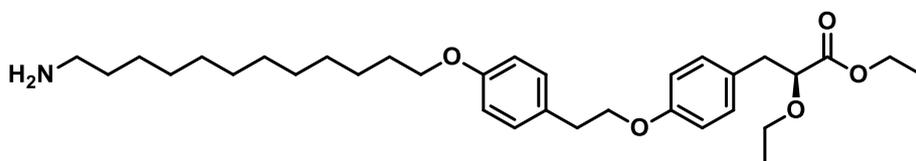
**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(8-аминооктил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87f)**



Желтое масло, 1.31 г. Выход 75%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.14 - 1.32 (м, 7 H), 1.36 (м, 6 H), 1.42 - 1.55 (м, 2

H), 1.59 (д, J=6.0, 2 H), 1.72 - 1.85 (м, 2 H), 2.84 (т, J=7.3, 2 H), 2.92 (д, J=6.6, 2 H), 3.04 (т, J=7.1, 2 H), 3.32 - 3.44 (м, 1 H), 3.52 - 3.66 (м, 1 H), 3.81 - 4.00 (м, 3 H), 4.04 - 4.25 (м, 4 H), 5.32 (уш.с, 2 H), 6.81 (т, J=8.4, 4 H), 7.14 (дд, J=11.4, 8.6, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.9, 25.8, 26.3, 28.9, 29.0, 29.1, 29.6, 34.8, 38.3, 40.5, 60.7, 66.0, 67.7, 68.8, 80.3, 114.1 (2C), 114.3 (2C), 129.1 (2C), 129.8, 129.9, 130.2 (2C), 157.4, 157.6, 172.5. HRMS: найдено m/z 485.3141 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: 485.3142.

**Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(12-аминододецил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (87g)**

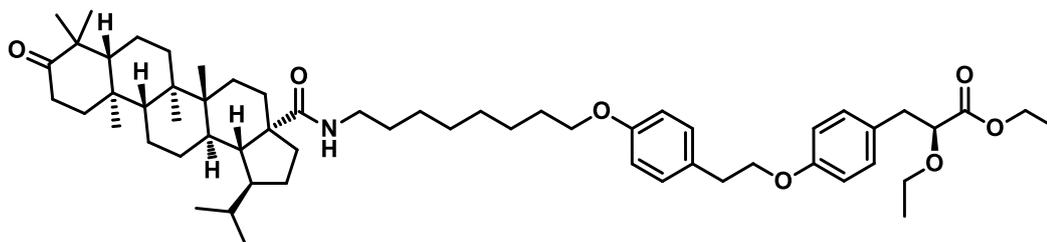


Желтое масло, 1.47 г. Выход 80%. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (3 H, т, J=7.0),

1.21 - 1.44 (20 H, м), 1.48 (м, 2 H), 1.52 - 1.64 (м, 2 H), 1.71 - 1.82 (м, 2 H), 2.83 (т, J=7.3, 2 H), 2.91 - 2.96 (м, 2 H), 3.02 (т, J=7.1, 2 H), 3.31 - 3.43 (м, 1 H), 3.51 - 3.62 (м, 1 H), 3.91 - 4.05 (м, 3 H), 4.09 - 4.21 (м, 4 H), 5.32 (уш.с, 2 H), 6.81 (дд, J=15.2, 8.4, 4 H), 7.15 (дд, J=18.6, 8.4, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.9, 25.9, 26.4, 29.0, 29.1, 29.3, 29.3, 29.4, 30.1, 34.7, 38.3, 40.6, 60.6, 66.0, 67.8, 68.7, 80.2, 114.1 (2C), 114.3 (2C), 129.0, 129.7 (2C), 129.8, 130.2 (2C) 157.4, 157.6, 172.4). HRMS: найдено m/z 541.3767 [M]<sup>+</sup>. C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено: 541.3770.

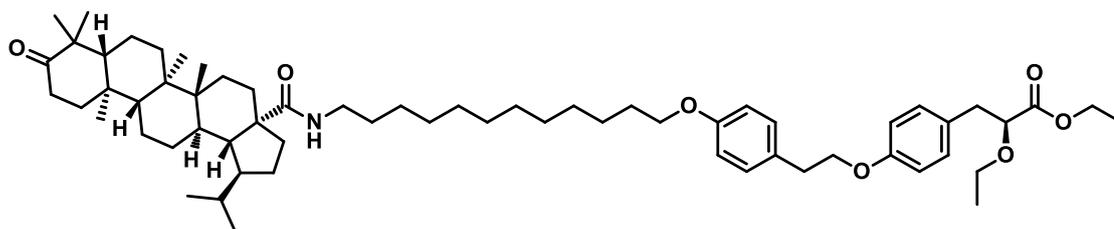
*Конденсацию аминов 87f,g с дигидробетулоновой кислотой проводили в условиях, используемых ранее.*

**Этил (2S)-2-этокси-3-[4-(2-{4-[(8-[(1R,2R,5S,8S,9R,10R,13R,14R,19R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]-геникозан-5-ил]формамидо}октил)окси]фенил}этокси)фенил]пропаноат (96f)**



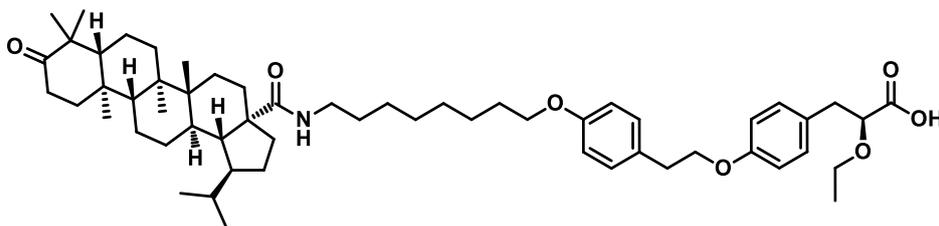
Прозрачное масло, 0.85 г. Выход 72%. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.71 (д, J=6.7, 3 H), 0.81 - 0.92 (м, 6 H), 0.96 - 1.03 (м, 9 H), 1.08 - 1.11 (м, 9 H), 1.13 - 1.24 (м, 4 H), 1.26 - 1.29 (м, 5 H), 1.31 - 1.42 (м, 13 H), 1.46 - 1.52 (м, 13 H), 1.64 - 1.77 (м, 2 H), 1.79 - 1.86 (м, 2 H), 2.21 - 2.32 (м, 2 H), 2.34 - 2.47 (м, 1 H), 2.49 - 2.54 (м, 2 H), 2.92 (д, J=6.2, 1 H), 3.01 - 3.09 (м, 2 H), 3.11 - 3.32 (м, 3 H), 3.52 - 3.63 (м, 1 H), 3.83 - 4.04 (м, 3 H), 4.04 - 4.25 (м, 4 H), 5.65 (т, J=5.5, 1 H), 6.86 (дд, J=14.8, 8.4, 4 H), 7.07 - 7.28 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.3, 14.5, 14.5, 14.9, 15.8, 15.9, 19.5, 20.9, 21.2, 21.3, 22.5, 22.8, 22.9, 25.9, 26.4, 26.6, 26.8, 29.1, 29.2, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 31.0, 33.5, 33.6, 33.6, 34.0, 34.8, 36.1, 36.7, 37.0, 37.5, 38.2, 38.3, 38.6, 39.0, 39.5, 40.5, 40.6, 42.5, 43.6, 44.1, 47.2, 49.2, 49.2, 49.5, 49.6, 54.8, 55.9, 57.3, 60.2, 60.7, 66.1, 67.8, 68.7, 76.6, 76.9, 77.2, 80.3, 107.8, 114.1, 114.3, 114.3, 120.5, 124.6, 128.5, 129.1, 129.1, 129.8, 129.9, 130.2, 157.4, 157.6, 171.8, 172.5, 176.0, 218.0, 218.2. HRMS: найдено m/z 923.6639 [M]<sup>+</sup>. C<sub>59</sub>H<sub>89</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: 923.6641.

Этил (2S)-2-этокси-3-[4-(2-{4-[(12-[(1R,2R,5S,8S,9R,10R,13R,14R,19R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2</sup>,<sup>10</sup>.0<sup>5</sup>,<sup>9</sup>.0<sup>14</sup>,<sup>19</sup>]-геникозан-5-ил]формамидо}додecil)окси]фенил}этокси)фенил]пропаноат (96g)



Желтое масло, 1.01 г. Выход 75%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.74 (д, J=6.7, 3 H), 0.82 (д, J=6.8, 1 H), 0.86 - 0.94 (м, 5 H), 0.99 - 1.08 (м, 12 H), 1.09 - 1.15 (м, 12 H), 1.18 - 1.32 (м, 32 H), 1.35 - 1.52 (м, 23 H), 1.61 - 1.82 (м, 10 H), 1.87 - 2.05 (м, 3 H), 2.11 - 2.63 (м, 7 H), 2.91 (д, J=6.7, 2 H), 3.05 (т, J=7.1, 2 H), 3.13 - 3.42 (м, 3 H), 3.61 (дд, J=9.1, 7.1, 1 H), 3.94 - 4.05 (м, 3 H), 4.01 - 4.24 (м, 4 H), 5.57 (т, J=5.7, 1 H), 6.82 (т, J=9.1, 4 H), 7.14 (дд, J=12.1, 8.6, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.0, 14.1, 14.4, 14.5, 15.0, 15.8, 15.9, 19.5, 20.9, 21.2, 21.4, 22.6, 22.8, 22.9, 26.0, 26.5, 26.7, 26.9, 26.9, 29.2, 29.3, 29.3, 29.5, 29.8, 29.8, 30.0, 31.1, 33.6, 33.6, 33.7, 34.0, 34.8, 36.8, 37.0, 37.5, 38.2, 38.4, 38.6, 39.0, 39.5, 40.6, 40.6, 42.6, 43.7, 44.1, 47.2, 49.3, 49.5, 49.6, 54.9, 55.9, 57.4, 60.3, 60.7, 66.1, 67.9, 68.8, 76.5, 76.9, 77.1, 77.3, 80.3, 107.8, 114.2, 114.3, 120.5, 124.5, 128.5, 129.1, 129.8, 129.9, 130.2, 157.5, 157.7, 171.8, 172.5, 175.9, 217.9, 218.1. HRMS: найдено m/z 979.7265 [M]<sup>+</sup>. C<sub>63</sub>H<sub>97</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: 979.7267.

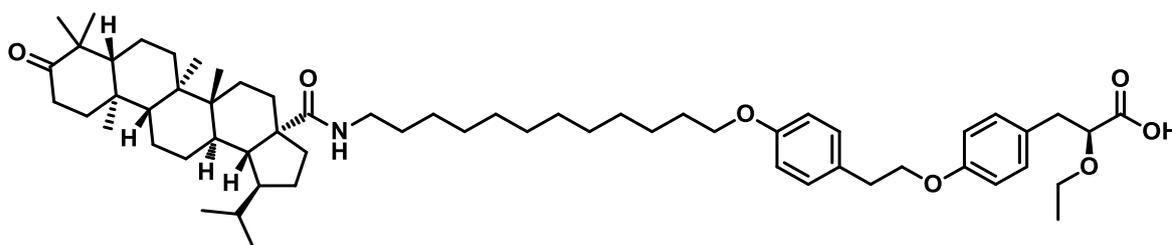
**(2S)-2-этокси-3-[4-(2-{4-[(8-[[[(1R,2R,5S,8S,9R,10R,13R,14R,19R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2,10</sup>.0<sup>5,9</sup>.0<sup>14,19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}октил)окси]фенил}этокси)фенил]пропановая кислота (97f)**



Прозрачное масло,  
0.73 г. Выход 81%.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  
CDCl<sub>3</sub>): 0.72 (д,  
J=6.7, 3 H), 0.81 (д,

J=6.7, 4 H), 0.95 - 1.04 (м, 9 H), 1.06 (с, 3 H), 1.08 (с, 3 H), 1.11 - 1.17 (м, 5 H), 1.32 - 1.53 (м, 27 H), 1.62 (дд, J=11.5, 7.3, 3 H), 1.73 - 1.84 (м, 4 H), 1.95 (уш.с, 2 H), 2.22 - 2.41 (м, 2 H), 2.46 - 2.57 (м, 3 H), 3.11 (с, 1 H), 3.23 - 3.37 (м, 2 H), 3.86 - 3.85 (м, 1 H), 3.93 (т, J=6.5, 2 H), 4.15 (т, J=7.1, 2 H), 5.64 (уш.с, 1 H), 6.73 - 6.85 (м, 4 H), 7.11 - 7.26 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.3, 14.5, 14.5, 14.9, 15.8, 15.9, 19.5, 20.9, 21.2, 21.3, 22.5, 22.8, 22.9, 25.9, 26.4, 26.6, 26.8, 29.1, 29.2, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 31.0, 33.5, 33.6, 33.6, 34.0, 34.8, 36.1, 36.7, 37.0, 37.5, 38.2, 38.3, 38.6, 39.0, 39.5, 40.5, 40.6, 42.5, 43.6, 44.1, 47.2, 49.2, 49.2, 49.5, 49.6, 54.8, 55.9, 57.3, 60.2, 60.7, 66.1, 67.8, 76.6, 76.9, 77.2, 80.3, 107.8, 114.1, 114.3, 114.3, 120.5, 124.6, 128.5, 129.1, 129.1, 129.8, 129.9, 130.2, 157.4, 157.6, 171.8, 172.5, 176.0, 218.0, 218.2. HRMS: найдено m/z 895.6326 [M]<sup>+</sup>. C<sub>57</sub>H<sub>85</sub>NO<sub>7</sub>. Вычислено: 895.6328.

**(2S)-2-этокси-3-[4-(2-{4-[(12-[[[(1R,2R,5S,8S,9R,10R,13R,14R,19R)-1,2,14,18,18-пентаметил-17-оксо-8-(пропан-2-ил)пентацикло[11.8.0.0<sup>2,10</sup>.0<sup>5,9</sup>.0<sup>14,19</sup>]геникозан-5-ил]формамидо}додecil)окси]фенил}этокси)фенил]пропановая кислота (97g)**



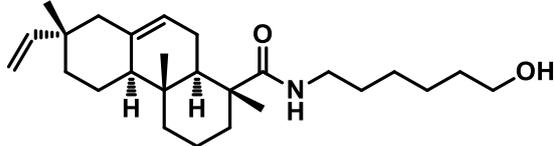
Прозрачное масло, 0.91 г. Выход 74%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.62 - 0.83 (м, 3 H), 0.87 (д, J=6.5, 3 H), 0.92 (м, 14 H), 1.04 (м, 10 H), 1.11 (м, 7 H), 1.25 - 1.51 (м, 45 H), 1.62 - 1.85 (м, 7 H), 1.88 - 2.03 (м, 3 H), 2.21 (д, J=3.6, 2 H), 2.34 - 2.52 (м, 4 H), 2.87 - 3.12 (м, 4 H), 3.17 - 3.41 (м, 3 H), 3.55 - 3.70 (м, 1 H), 3.91 (т, J=6.5, 1 H), 3.95 - 4.12 (м, 2 H), 5.75 (т, J=5.3, 1 H), 6.86 (т, J=9.3, 4 H), 7.13 (т, J=8.4, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.1, 14.4, 14.5, 15.0, 15.8, 15.9, 19.5, 20.9, 21.2, 21.4, 22.6, 22.8, 22.9, 26.0, 26.5, 26.7, 26.9, 26.9, 29.2, 29.3, 29.3, 29.5, 29.8, 29.8, 30.0, 31.1, 33.6, 33.6, 33.7, 34.0, 34.8, 36.8, 37.0, 37.5, 38.2, 38.4, 38.6, 39.0,

39.5, 40.6, 40.6, 42.6, 43.7, 44.1, 47.2, 49.3, 49.5, 49.6, 54.9, 55.9, 57.4, 60.3, 60.7, 66.1, 67.9, 76.5, 76.9, 77.1, 77.3, 80.3, 107.8, 114.2, 114.3, 120.5, 124.5, 128.5, 129.1, 129.8, 129.9, 130.2, 157.5, 157.7, 171.8, 172.5, 175.9, 217.9, 218.1. HRMS: найдено  $m/z$  951.6952  $[M]^+$ .  $C_{61}H_{93}NO_7$ . Вычислено: 951.6954.

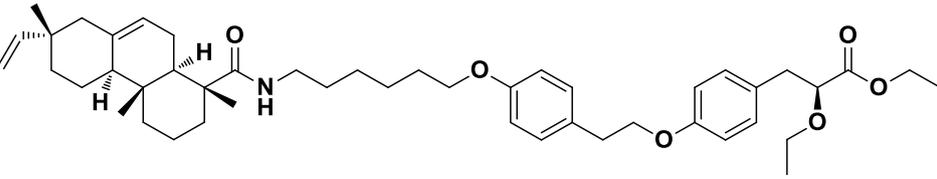
### Общая методика синтеза амидоспиртов терпеновых кислот

В круглодонной колбе объёмом 100 мл растворили 3 ммоль соответствующего производного терпеновой кислоты в 30 мл дихлорметана, затем по каплям прибавили 9 ммоль оксалилхлорида при 0°C и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь снова охладили до 0°C, добавили 18 ммоль  $NEt_3$  и 9 ммоль аминок спирта. Реакционную смесь перемешивали в течение 8 часов, затем добавили 20 мл  $H_2O$  и отделили органическую фазу, которую промыли сначала насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , затем водой. Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ . Очистку проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – хлороформ.

#### (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-этинил-N-(6-гидроксигексил)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (89f)

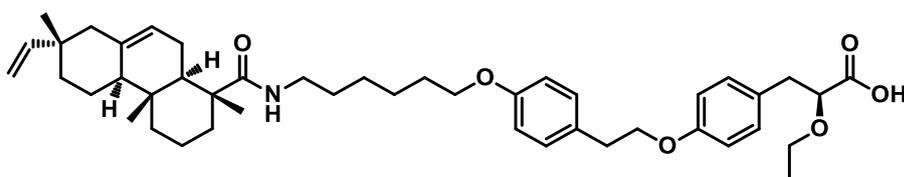
 Прозрачное масло, 1.15 г. Выход 78%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц): 0.82 (с, 3 H), 0.93 (с, 3 H), 1.24 (с, 3 H), 1.25 - 1.41 (м, 6 H), 1.45 - 1.66 (м, 10 H), 1.72 - 1.93 (м, 9 H), 3.14 - 3.35 (м, 2 H), 3.66 (т,  $J=6.5$ , 2 H), 4.87 - 4.98 (м, 2 H), 5.29 (д,  $J=4.8$ , 1 H), 5.70 - 5.81 (м, 2 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 15.2, 17.3, 18.0, 19.8, 21.4, 24.7, 25.1, 26.4, 29.4, 32.4, 35.0, 35.9, 36.6, 37.1, 38.7, 39.4, 45.5, 45.9, 46.1, 51.9, 62.4, 109.1, 120.7, 135.5, 150.2, 178.5. HRMS: найдено  $m/z$  401.3294  $[M]^+$ .  $C_{26}H_{43}NO_2$ . Вычислено: 401.3296.

#### Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(6-[(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-этинил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}гексил)окси]-фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (90u)

 Прозрачное масло, 1.93 г. Выход 75%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц): 0.81 (с, 3 H), 0.92 (с, 3 H), 1.13 (т,  $J=7.0$ , 4 H), 1.24 - 1.27 (м, 6 H), 1.35 - 1.46 (м, 4 H), 1.48 - 1.69 (м, 10 H), 1.70 - 1.91 (м, 9 H), 2.92 - 3.03 (м, 2 H), 3.05 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 3.15 - 3.46 (м, 3 H), 3.57 - 3.68 (м, 1 H), 3.91 - 4.01 (м, 3 H), 4.02 - 4.23 (м, 4 H), 4.84 - 4.95 (м, 2 H), 5.26 (д,  $J=4.8$ , 1 H), 5.77 - 5.88 (м,

2 H), 6.79 - 6.86 (м, 4 H), 7.1 - 7.2 (м, 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (151 МГц): 14.0, 15.1, 15.2, 17.3, 17.4, 18.0, 19.8, 21.4, 24.7, 25.1, 26.4, 29.4, 30.0, 32.4, 34.8, 35.0, 35.9, 36.2, 36.6, 37.1, 38.7, 39.4, 45.5, 45.9, 46.1, 51.9, 60.4, 62.4, 68.9, 109.1, 114.5 (2C), 115.2 (2C), 120.7, 129.1 (2C), 130.0 (2C), 130.2, 132.5, 135.5, 150.2, 154.2, 157.2, 173.2, 178.5. HRMS: найдено  $m/z$  741.4968  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{47}\text{H}_{67}\text{NO}_6$ . Вычислено: 741.4969.

**(2S)-3-[4-(2-{4-[(6-[(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-этинил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}гексил)окси)-фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропановая кислота (91u)**



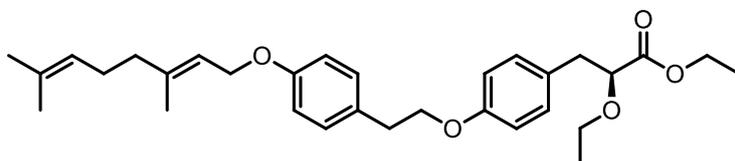
Прозрачное масло, 1.64 г. Выход 86%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц): 0.83 (с, 3 H), 0.92 (с, 3 H), 1.01 - 1.24

(м, 4 H), 1.25 - 1.27 (м, 4 H), 1.32 - 1.45 (м, 4 H), 1.48 - 1.62 (м, 11 H), 1.65 - 1.96 (м, 9 H), 2.87 - 3.08 (м, 4 H), 3.11 - 3.32 (м, 2 H), 3.43 (д,  $J=6.6$ , 1 H), 3.54 - 3.65 (м, 1 H), 3.96 (т,  $J=6.4$ , 2 H), 4.07 (уш.с, 1 H), 4.09 - 4.13 (м, 2 H), 4.84 - 4.91 (м, 2 H), 5.22 (д,  $J=4.8$ , 1 H), 5.73 - 5.94 (м, 2 H), 6.75 - 6.96 (м, 4 H), 7.15 (т,  $J=8.0$ , 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (151 МГц): 15.1, 15.2, 17.3, 17.4, 18.0, 19.8, 21.4, 24.7, 25.1, 26.4, 29.4, 30.0, 32.4, 34.8, 35.0, 35.9, 36.2, 36.6, 37.1, 38.7, 39.4, 45.5, 45.9, 46.1, 51.9, 60.4, 62.4, 109.1, 114.5 (2C), 115.2 (2C), 120.7, 129.1 (2C), 130.0 (2C), 130.2, 132.5, 135.5, 150.2, 154.2, 157.2, 173.2, 178.5. HRMS: найдено  $m/z$  713.4655  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{NO}_6$ . Вычислено: 713.4658.

**Общая методика синтеза монотерпеновых эфиров**

В круглодонной колбе на 50 мл 2.2 ммоль (*S*)-этил 2-этокси-3-(4-(4-гидроксифенетокси)фенил)пропаноата **86**, 2.3 ммоль соответствующего спирта и 2.4 ммоль  $\text{PPh}_3$  растворили в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь охладили в бане со льдом, прибавили по каплям 2.3 ммоль ДИАДа в токе аргона и оставили перемешиваться на 24 часа. По прошествии реакции растворитель отгоняли на ротационном испарителе, очистку проводили методом колоночной хроматографии в системе гексан:EtOAc – 5:1.

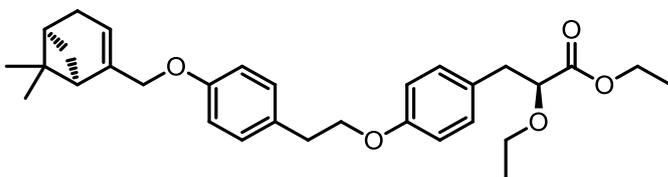
**Этил (2S)-3-[4-[2-(4-[(2E)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)этокси)-фенил]-2-этоксипропаноат (102a)**



Прозрачное масло, 0.88 г. Выход 80%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (т,  $J=6.9$ , 3 H), 1.12 (т,  $J=6.9$ , 3

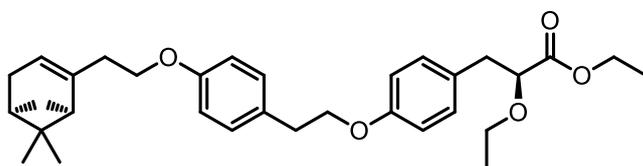
H), 1.2 (т, J=7.1, 3 H), 1.23 - 1.33 (м, 5 H), 1.64 (с, 3 H), 1.75 (с, 3 H), 1.79 (с, 3 H), 2.09 - 2.28 (м, 4 H), 2.97 - 3.06 (м, 2 H), 3.09 (т, J=7.1, 2 H), 3.34 - 3.43 (м, 1 H), 3.52 - 3.61 (м, 1 H), 4.00 (т, J=6.6, 1 H), 4.12 - 4.21 (м, 4 H), 4.54 (д, J=6.5, 2 H), 5.13 (т, J=6.6, 1 H), 5.54 (т, J=6.2, 1 H), 6.85 - 6.92 (м, 4 H), 7.14 - 7.26 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.2, 14.9, 16.5, 17.6, 25.5, 26.2, 34.8, 38.4, 39.4, 60.6, 64.8, 66.0, 68.4, 68.8, 80.3, 114.2 (2C), 114.6 (2C), 119.5, 123.7, 129.7 (2C), 130.1, 130.2 (2C), 140.9, 157.5, 157.5, 172.4. HRMS: найдено m/z 494.3032 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 494.3032.

**Этил (2S)-3-{4-[2-(4-[[1R,5S]-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]метокси}фенил)этокси]фенил}-2-этоксипропаноат (102b)**



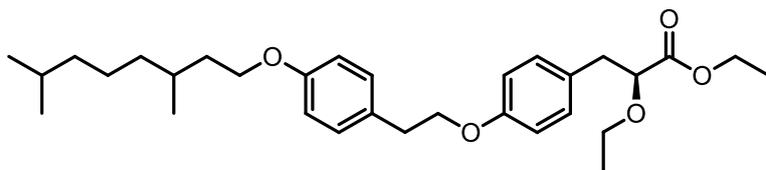
Прозрачное масло, 0.91 г. Выход 83%.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (с, 3 H), 0.86 - 0.98 (м, 2 H), 1.11 (т, J=7.0, 3 H), 1.22 - 1.23 (м, 4 H), 1.26 - 1.37 (м, 2 H), 1.39 (м, 4 H), 2.12 (ддт, J=5.5, 2.9, 1.4, 1.4, 1 H), 2.23 - 2.24 (м, 1 H), 2.35 (т, J=1.9, 1 H), 2.38 (уш.с, 1 H), 2.42 (дт, J=8.6, 5.6, 1 H), 2.91 - 3.03 (м, 2 H), 3.07 (т, J=7.2, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.61 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.94 (дд, J=7.2, 6.1, 1 H), 4.02 - 4.22 (м, 4 H), 4.31 - 4.43 (м, 2 H), 5.61 (дт, J=2.9, 1.4, 1 H), 6.83 - 6.96 (м, 4 H), 7.13 - 7.21 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.9, 20.9, 26.0, 31.1, 31.4, 34.8, 38.3, 40.7, 43.1, 60.7, 66.1, 68.8, 70.6, 80.3, 114.1 (2C), 114.7 (2C), 119.9, 129.1, 129.7, 130.0 (2C), 130.2 (2C), 143.8, 157.4, 157.5, 172.4. HRMS: найдено m/z 492.2876 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 492.2877.

**Этил (2S)-3-{4-[2-(4-[2-[[1R,5S]-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]этокси}фенил)этокси]фенил}-2-этоксипропаноат (102с)**



Прозрачное масло, 0.96 г. Выход 81%.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (с, 3 H), 1.11 - 1.23 (м, 4 H), 1.26 - 1.34 (м, 6 H), 2.1 (д, J=5.5, 2 H), 2.2 - 2.3 (м, 2 H), 2.4 (дт, J=8.5, 5.6, 1 H), 2.41 (тдд, J=7.0, 7.0, 3.6, 1.5, 2 H), 2.91 - 3.03 (м, 2 H), 3.04 (т, J=7.2, 2 H), 3.35 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.67 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.98 - 4.09 (м, 3 H), 4.01 - 4.23 (м, 4 H), 5.31 (дт, J=2.9, 1.5, 1 H), 6.83 - 6.94 (м, 4 H), 7.15 - 7.21 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.9, 21.0, 26.1, 31.2, 31.5, 34.7, 36.4, 38.3, 40.5, 45.7, 60.6, 66.0, 66.2, 68.7, 80.3, 114.1 (2C), 114.4 (2C), 118.3, 129.0, 129.7 (2C), 129.9 (2C), 130.2, 144.4, 157.4, 172.4. HRMS: найдено m/z 506.3032 [M]<sup>+</sup>. C<sub>32</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 506.3033.

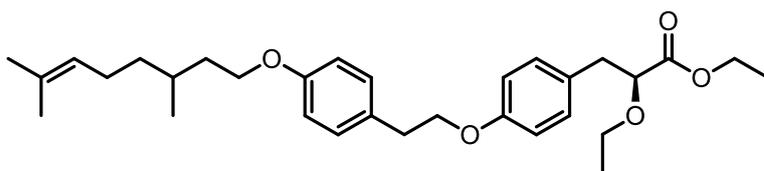
Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(3,7-диметилоктил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (102d)



Прозрачное масло, 0.80 г. Выход 75%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.81 (д, J=6.7, 6 H), 0.93 (д, J=6.6, 3 H), 1.12 - 1.24 (м, 6 H), 1.25 -

1.29 (м, 4 H), 1.31 - 1.37 (м, 3 H), 1.52 - 1.63 (м, 2 H), 1.66 - 1.72 (м, 1 H), 1.75 - 1.81 (м, 1 H), 2.93 - 3.04 (м, 2 H), 3.01 (т, J=7.2, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.63 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.98 - 4.04 (м, 3 H), 4.07 - 4.21 (м, 4 H), 6.84 - 6.95 (м, 4 H), 7.11 - 7.24 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.1, 15.0, 19.6, 22.5, 22.6, 24.6, 25.6, 27.9, 29.7, 34.8, 36.1, 37.2, 38.4, 39.1, 60.7, 66.1, 66.2, 68.8, 80.3, 114.2 (2C), 114.4 (2C), 129.1, 129.8, 129.9, 130.3 (2C), 157.5, 157.7, 172.5. HRMS: найдено m/z 498.3345 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 498.3344.

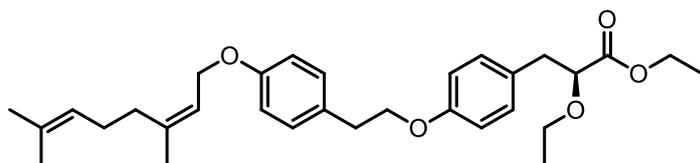
Этил (2S)-3-[4-(2-{4-[(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)окси]фенил}этокси)фенил]-2-этоксипропаноат (102e)



Прозрачное масло, 0.84 г. Выход 78%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.92 (д, J=6.6, 3 H), 1.13 - 1.24 (м, 3 H), 1.25 - 1.29 (м, 4

H), 1.33 - 1.41 (м, 1 H), 1.43 - 1.47 (м, 1 H), 1.62 (с, 3 H), 1.66 (с, 1 H), 1.69 - 1.74 (м, 3 H), 1.81 - 1.91 (м, 1 H), 1.94 - 2.11 (м, 2 H), 2.91 - 2.96 (м, 2 H), 3.01 (т, J=7.2, 2 H), 3.33 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.62 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.97 - 4.01 (м, 3 H), 4.06 - 4.24 (м, 4 H), 5.11 (дддд, J=7.1, 5.7, 2.8, 1.3, 1 H), 6.81 - 6.93 (м, 4 H), 7.12 - 7.21 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.7, 17.3, 19.2, 25.1, 25.4, 29.1, 34.6, 35.8, 36.8, 38.1, 60.4, 65.8, 65.9, 68.5, 80.1, 113.9 (2C), 114.1 (2C), 124.3, 128.9, 129.5 (2C), 129.7, 130.0 (2C), 130.9, 157.2, 157.4, 172.2. HRMS: найдено m/z 496.3189 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 496.3140.

Этил (2S)-3-[4-[2-(4-{[(2Z)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)этокси]-фенил]-2-этоксипропаноат (102f)

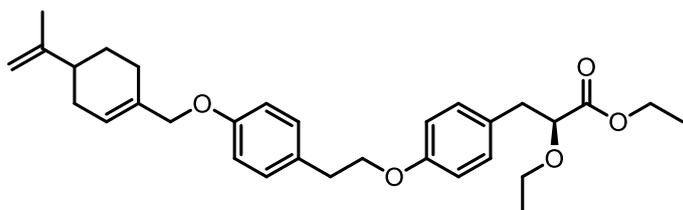


Прозрачное масло, 0.86 г. Выход 79%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.13 - 1.22 (м, 3 H), 1.24 - 1.27 (м, 3 H), 1.65 (с, 3

H), 1.68 - 1.72 (м, 4 H), 1.81 (д, J=1.1, 3 H), 2.01 - 2.25 (м, 4 H), 2.92 - 2.98 (м, 2 H), 3.01 (т, J=7.2, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.63 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.94 (дд, J=7.3, 6.2, 1 H),

4.01 - 4.22 (м, 4 H), 4.56 (дд, J=6.7, 0.8, 2 H), 5.12 (дддт, J=5.6, 4.2, 2.8, 1.4, 1.4, 1 H), 5.53 (тд, J=6.7, 1.3, 1 H), 6.82 - 6.97 (м, 4 H), 7.11 - 7.23 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 13.8, 14.7, 17.3, 23.2, 25.3, 26.2, 32.0, 34.6, 38.1, 60.4, 64.1, 65.8, 68.5, 80.1, 114.0 (2C), 114.3 (2C), 120.1, 123.3, 128.9, 129.5 (2C), 129.8, 130.0 (2C), 131.8, 141.1, 157.2, 157.2, 172.2. HRMS: найдено m/z 494.3032 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 494.3033.

**Этил (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-{[4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил]метокси}фенил)этокси]фенил}пропаноат (102g)**



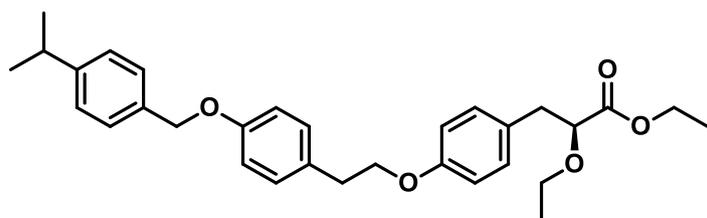
Прозрачное масло, 0.86 г. Выход 81%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.1 (т, J=6.9, 3 H), 1.2 - 1.2 (м, 3 H), 1.5 (ддт, J=17.4, 11.2, 6.2, 6.2, 1 H), 1.6 (с, 1 H),

1.7 (с, 3 H), 1.8 - 1.9 (м, 1 H), 1.9 - 2.1 (м, 1 H), 2.1 - 2.2 (м, 4 H), 2.9 - 2.9 (м, 2 H), 3.0 (т, J=7.2, 2 H), 3.3 (д.кв, J=9.2, 7.0, 1 H), 3.6 (д.кв, J=9.2, 7.0, 1 H), 3.9 (дд, J=7.4, 6.0, 1 H), 4.1 - 4.2 (м, 4 H), 4.3 (с, 2 H), 4.7 (дд, J=5.4, 1.2, 2 H), 5.8 - 5.8 (м, 1 H), 6.8 - 6.9 (м, 4 H), 7.1 - 7.2 (м, 4 H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.1, 15.0, 20.7, 26.2, 27.3, 30.4, 34.8, 38.4, 40.9, 60.7, 66.1, 68.8, 72.2, 80.3, 108.6, 114.2 (2C), 114.7 (2C), 125.0, 129.1, 129.8 (2C), 130.1, 130.3 (2C), 133.5, 149.6, 157.5, 157.6, 172.5. HRMS: найдено m/z 492.2876 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 492.2879.

**Этил (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-{[4-(пропан-2-ил)фенил]метокси}фенил)этокси]-фенил}пропаноат (102h)**



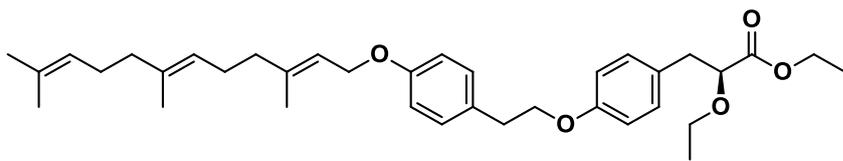
Прозрачное масло, 0.82 г. Выход 87%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):

1.15 (т, J=7.0, 3 H), 1.19 - 1.26 (м, 10 H), 1.42 (д, J=6.2, 2 H), 2.88 - 2.95 (м,

3 H), 3.01 (т, J=7.2, 2 H), 3.29 - 3.37 (м, 1 H), 3.54 - 3.63 (м, 1 H), 3.95 (дд, J=7.2, 6.1, 1 H), 4.06 - 4.12 (м, 2 H), 4.15 (кв, J=7.1, 2 H), 4.99 (с, 2 H), 6.77 - 6.83 (м, 2 H), 6.89 - 6.95 (м, 2 H), 7.13 (д, J=8.6, 2 H), 7.16 - 7.21 (м, 2 H), 7.22 - 7.26 (м, 2 H), 7.35 (д, J=8.1, 5 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц):

14.1, 15.0, 20.7, 26.2, 27.3, 30.4, 34.8, 38.4, 40.9, 60.7, 66.1, 68.8, 72.2, 80.3, 108.6, 114.2 (2C), 114.7 (2C), 125.0, 129.1, 129.8 (2C), 130.1, 130.3 (2C), 133.5, 149.6, 157.5, 157.6, 172.5. HRMS: найдено m/z 490.2719 [M]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 490.2720.

**Этил (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-[(2E,6E)-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси}фенил)этокси]фенил}пропаноат (102i)**



Прозрачное масло, 1.02г.

Выход 81%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400

МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.07 - 1.25 (м,

6 H), 1.58 (д, J=2.2, 6 H), 1.66 (с, 3 H), 1.78 (д, J=0.9, 3 H), 1.91 - 2.18 (м, 10 H), 2.92 (д, J=6.6,

2 H), 3.00 (т, J=7.2, 2 H), 3.32 (дк, J = 9.1, 7.0, 1 H), 3.58 (дк, J = 9.1, 7.0, 1 H), 3.94 (т, J=6.6, 1

H), 4.12 (д.кв, J=14.1, 7.1, 4 H), 4.42 - 4.51 (м, 2 H), 5.02 - 5.17 (м, 2 H), 5.44 - 5.55 (м, 1 H),

6.74 - 6.90 (м, 4 H), 7.14 (дд, J=12.1, 8.7, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.1, 14.2, 14.9, 16.5, 17.6,

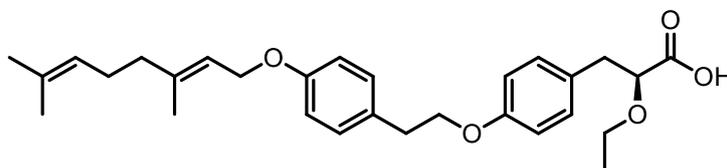
24.9, 25.5, 26.2, 26.6, 34.8, 38.4, 39.4, 40.1, 60.6, 64.8, 66.0, 68.4, 68.8, 80.3, 114.2 (2C), 114.6

(2C), 119.5, 123.7, 123.9, 129.7 (2C), 130.1, 130.2 (3C), 140.9, 157.5, 157.5, 172.4. HRMS:

найдено m/z 562.3658 [M]<sup>+</sup>. C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 562.3659.

*Гидролиз сложноэфирной группы соединений 102a-h был осуществлен по ранее использованной методике.*

**(2S)-3-{4-[2-(4-[(2E)-3,7-диметилдекта-2,6-диен-1-ил]окси}фенил)этокси]фенил}-2-этоксипропановая кислота (103a)**



Прозрачное масло, 0.77 г. Выход

92%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):

1.13 (т, J=6.9, 3 H), 1.22 - 1.31 (м, 3

H), 1.63 (д, J=0.4, 3 H), 1.75 (д,

J=0.9, 3 H), 1.78 (с, 3 H), 2.01 - 2.13 (м, 4 H), 2.91 - 3.14 (м, 4 H), 3.36 - 3.47 (м, 1 H), 3.58 -

3.69 (м, 1 H), 3.77 (1 H, q, J=7.0), 4.05 (дд, J=7.9, 4.0, 1 H), 4.14 (т, J=7.2, 2 H), 4.53 (д, J=6.4,

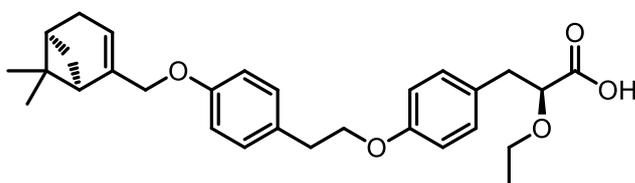
2 H), 5.12 (ддт, J=7.5, 4.8, 1.3, 1.3, 1 H), 5.41 - 5.50 (м, 1 H), 5.82 - 6.34 (м, 1 H), 6.81 - 6.94 (м,

4 H), 7.12 (дд, J=10.5, 8.7, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц): 14.8, 16.5, 17.6, 25.6, 26.2, 34.8, 37.9, 39.4,

64.7, 66.5, 68.7, 114.2, 114.6, 119.4, 123.7, 129.8 (2C), 130.0, 130.3, 141.0, 157.4, 157.5, 175.5.

HRMS: найдено m/z 466.2719 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 466.2720.

**(2S)-3-{4-[2-(4-[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]метокси}фенил)этокси]фенил}-2-этоксипропановая кислота (103b)**



Прозрачное масло, 0.81 г. Выход 90%. <sup>1</sup>H-

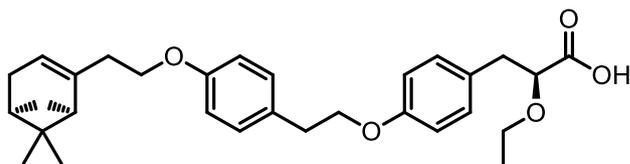
ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.81 - 0.93 (м, 3

H), 1.12 - 1.34 (м, 8 H), 2.15 - 2.46 (м, 5 H),

2.91 - 3.13 (м, 4 H), 3.32 - 3.41 (м, 1 H), 3.53

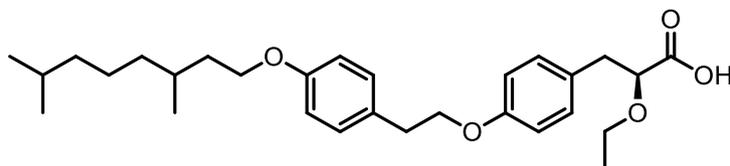
- 3.64 (м, 1 H), 4.05 (д, J=3.0, 1 H), 4.16 (т, J=6.8, 2 H), 4.37 - 4.48 (м, 2 H), 5.69 (уш.с, 1 H), 6.81 (дд, J=19.1, 8.2, 4 H), 7.13 (т, J=7.7, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (101 МГц): 14.9, 20.9, 26.0, 31.1, 31.4, 34.8, 37.7, 38.0, 40.7, 43.1, 66.7, 68.8, 70.6, 79.8, 114.3 (2C), 114.7 (2C), 119.9, 128.6, 129.7 (2C), 130.0, 130.3 (2C), 143.9, 157.6, 157.6, 175.3. HRMS: найдено m/z 464.2563 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 464.2564.

**(2S)-3-{4-[2-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]этокси}фенил)этокси]фенил}-2-этоксипропановая кислота (103c)**



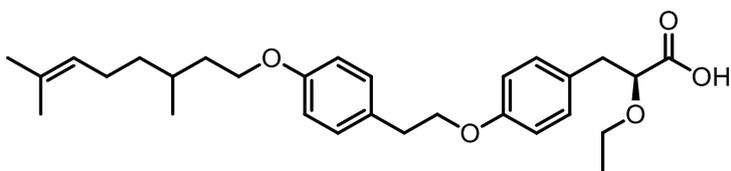
Прозрачное масло, 0.92 г. Выход 93%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.81 - 0.85 (м, 4 H), 1.12 - 1.24 (м, 3 H), 1.28 - 1.34 (м, 9 H), 2.11 (д, J=5.4, 3 H), 2.21 (д, J=13.8, 3 H), 2.32 - 2.55 (м, 4 H), 3.06 (т, J=7.2, 4 H), 3.37 - 3.48 (м, 1 H), 3.59 - 3.64 (м, 1 H), 3.95 (т, J=7.1, 3 H), 4.01 - 4.13 (м, 4 H), 5.34 (д, J=1.2, 1 H), 6.85 (дд, J=11.1, 8.5, 4 H), 7.16 (т, J=7.5, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.9, 21.0, 26.1, 31.2, 31.5, 34.7, 36.4, 38.3, 40.5, 45.7, 60.6, 66.0, 66.2, 80.3, 114.1 (2C), 114.4 (2C), 118.3, 129.0, 129.7 (2C), 129.9 (2C), 130.2, 144.4, 157.4, 172.4. HRMS: найдено m/z 478.2719 [M]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 478.2719.

**(2S)-3-[4-(2-[4-[(3,7-диметилоктил)окси]фенил]этокси)фенил]-2-этоксипропановая кислота (103d)**



Прозрачное масло, 0.74 г. Выход 89%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.81 - 1.03 (м, 13 H), 1.05 - 1.22 (м, 6 H), 1.27 - 1.42 (м, 7 H), 1.46 - 1.72 (м, 4 H), 1.76 - 1.92 (м, 1 H), 2.81 - 3.0 (м, 4 H), 3.33 (уш.с, 1 H), 3.64 (д, J=7.1, 1 H), 3.86 - 4.17 (м, 5 H), 6.88 (дд, J=14.0, 8.3, 4 H), 7.09 - 7.22 (м, 4 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.8, 19.5, 22.5, 22.6, 24.5, 27.8, 29.7, 34.8, 36.1, 37.1, 37.9, 39.1, 66.1, 66.4, 68.7, 80.0, 114.2 (2C), 114.3 (2C), 129.8 (2C), 129.8, 130.3, 157.5, 157.6, 176.6. HRMS: найдено m/z 470.3032 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 470.3034.

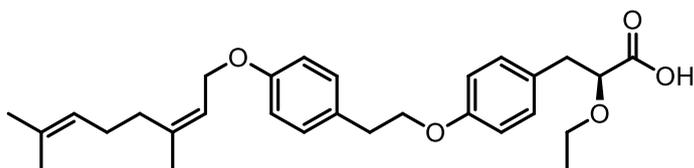
**(2S)-3-[4-(2-[4-[(3,7-диметил-окт-6-ен-1-ил)окси]фенил]этокси)фенил]-2-этоксипропановая кислота (103e)**



Прозрачное масло, 0.75 г. Выход 89%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.92 (д,  $J=6.7$ , 3 H), 1.13 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.24 - 1.35 (м, 3 H), 1.42 (ддт,

$J=13.3$ , 9.6, 6.0, 6.0, 1 H), 1.56 - 1.67 (м, 4 H), 1.69 - 1.73 (м, 4 H), 1.84 - 1.95 (м, 1 H), 1.96 - 2.12 (м, 2 H), 2.93 - 3.14 (м, 4 H), 3.45 (д.кв,  $J=9.2$ , 7.0, 1 H), 3.66 (д.кв,  $J=9.2$ , 7.0, 1 H), 3.97 - 4.08 (м, 3 H), 4.19 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 5.10 (ддд,  $J=7.1$ , 5.7, 1.4, 1 H), 6.81 - 6.92 (м, 4 H), 7.13 (дд,  $J=16.6$ , 8.5, 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.9, 17.5, 19.4, 25.3, 25.6, 29.4, 34.8, 36.0, 37.0, 37.7, 66.1, 66.7, 68.8, 79.7, 114.3 (2C), 114.4 (2C), 124.5, 128.5, 129.8 (2C), 129.9, 130.3 (2C), 131.2, 157.6, 157.7, 175.3. HRMS: найдено  $m/z$  468.2876  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5$ . Вычислено: 468.2875.

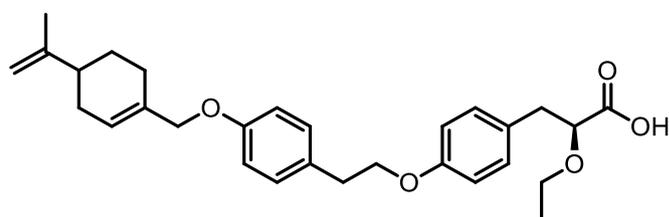
**(2S)-3-{4-[2-(4-[(2Z)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил]окси)фенил]этокси}фенил}-2-этоксипропановая кислота (103f)**



Прозрачное масло, 0.76 г. Выход 87%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.23 (т,  $J=7.1$ , 2 H), 1.61 (с, 3 H), 1.65 - 1.74 (м, 3 H), 1.82 (с, 3 H), 2.01

- 2.05 (м, 2 H), 2.11 - 2.24 (м, 4 H), 2.93 - 3.14 (м, 4 H), 3.32 - 3.41 (м, 1 H), 3.53 - 3.64 (м, 1 H), 4.01 (дд,  $J=7.9$ , 4.3, 1 H), 4.13 - 4.24 (м, 3 H), 4.55 (д,  $J=6.5$ , 2 H), 5.04 - 5.11 (м, 1 H), 5.52 (т,  $J=6.4$ , 1 H), 6.86 (дд,  $J=19.0$ , 8.6, 4 H), 7.14 (дд,  $J=16.1$ , 8.5, 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 15.2, 17.3, 18.0, 19.8, 21.3, 24.7, 25.1, 26.3, 29.4, 32.4, 34.9, 35.9, 36.6, 37.1, 38.6, 39.4, 45.5, 45.9, 46.1, 51.8, 62.4, 109.1, 120.7, 135.5, 150.2, 178.5. HRMS: найдено  $m/z$  466.2719  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_5$ . Вычислено: 466.2718.

**(2S)-2-этоксипропановая кислота (103g)**

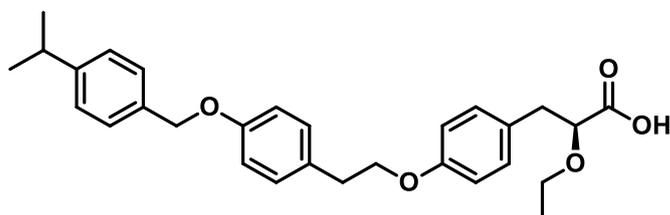


Прозрачное масло, 0.87 г. Выход 94%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 (т,  $J=6.9$ , 3 H), 1.22 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.53 - 1.57 (м, 1 H), 1.81 - 1.93 (м, 1 H), 1.96 -

2.10 (м, 1 H), 2.14 - 2.22 (м, 4 H), 2.93 (дд,  $J=14.1$ , 7.8, 1 H), 3.04 - 3.15 (м, 3 H), 3.41 (д.кв,  $J=9.2$ , 7.0, 1 H), 3.65 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 4.07 (дд,  $J=7.9$ , 4.2, 1 H), 4.18 (т,  $J=7.2$ , 2 H), 4.39 (с, 2 H), 4.72 (дд,  $J=5.5$ , 1.0, 2 H), 5.83 (д,  $J=1.2$ , 1 H), 6.83 - 6.87 (м, 2 H), 6.89 - 6.94 (м, 2 H), 7.13 - 7.24 (м, 4 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (101 МГц): 14.9, 17.6, 23.4, 25.6, 26.5, 32.3, 34.8, 37.7, 64.4, 66.7, 68.8, 79.7, 114.3 (2C), 114.5 (2C), 120.3, 123.6, 128.5, 129.8 (2C), 130.0, 130.3 (2C), 132.1,

141.4, 157.4, 157.6, 175.3. HRMS: найдено  $m/z$  464.2563  $[M]^+$ .  $C_{29}H_{36}O_5$ . Вычислено: 464.2562.

**(2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-{[4-(пропан-2-ил)фенил]метокси}фенил)этокси]-фенил}пропановая кислота (103h)**

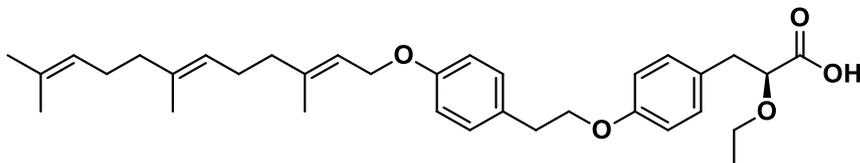


Прозрачное масло, 0.78 г. Выход 92%.

$^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1.15 (т,  $J=7.0$ , 3 H), 1.20 - 1.27 (м, 9 H), 2.87 - 2.91 (м, 1 H), 2.91 - 2.97 (м, 2 H), 2.98 - 3.04

(м, 3 H), 3.35 - 3.44 (м, 1 H), 3.55 - 3.64 (м, 1 H), 4.01 (дд,  $J=7.9$ , 4.3, 1 H), 4.07 - 4.14 (м, 3 H), 4.99 (с, 2 H), 6.78 - 6.83 (м, 2 H), 6.88 - 6.95 (м, 2 H), 7.12 - 7.16 (м, 2 H), 7.16 - 7.21 (м, 2 H), 7.21 - 7.25 (м, 2 H), 7.35 (д,  $J=8.2$ , 2 H).  $^{13}C$ -ЯМР (75 МГц): 14.1, 15.0, 20.7, 26.2, 27.3, 30.4, 34.8, 38.4, 40.9, 60.7, 66.1, 68.8, 72.2, 80.3, 108.6, 114.2 (2C), 114.7 (2C), 125.0, 129.1, 129.8 (2C), 130.1, 130.3 (2C), 133.5, 149.6, 157.5, 157.6, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  462.2406  $[M]^+$ .  $C_{29}H_{34}O_5$ . Вычислено: 462.2408.

**Этил (2S)-2-этокси-3-{4-[2-(4-{[(2E,6E)-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси}фенил)этокси]фенил}пропаноат (103i)**



Прозрачное масло, 0.89 г.

Выход 90%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 1.15 (т,  $J=7.0$ ,

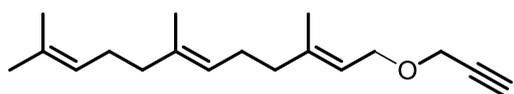
3 H), 1.58 (д,  $J=4.2$ , 6 H), 1.66 (с, 3 H), 1.78 (с, 3 H), 1.91 - 2.17 (м, 9 H), 2.84 - 3.08 (м, 4 H), 3.33 - 3.47 (м, 1 H), 3.50 - 3.63 (м, 1 H), 4.01 (дд,  $J=7.8$ , 4.2, 1 H), 4.09 (т,  $J=7.2$ , 2 H), 4.44 - 4.53 (м, 2 H), 5.00 - 5.17 (м, 2 H), 5.49 (т,  $J=6.2$ , 1 H), 6.74 - 6.90 (м, 4 H), 7.14 (дд,  $J=13.9$ , 8.5, 4 H).  $^{13}C$ -ЯМР (101 МГц): 14.2, 14.9, 16.5, 17.6, 24.9, 25.5, 26.2, 26.6, 34.8, 38.4, 39.4, 40.1, 64.8, 66.0, 68.4, 68.8, 80.3, 114.2 (2C), 114.6 (2C), 119.5, 123.7, 123.9, 129.7 (2C), 130.1, 130.2 (3C), 140.9, 157.5, 157.5, 174.4. HRMS: найдено  $m/z$  535.3379  $[M]^+$ .  $C_{34}H_{46}O_5$ . Вычислено: 535.3380.

**Общая методика синтеза пропаргильных эфиров 104a-h**

В круглодонной колбе на 50 мл в 10 мл ТГФ суспендировали 10 ммоль 60% NaH в масле. Далее по каплям прибавили 5 ммоль соответствующего монотерпенового спирта и оставили перемешиваться на 1 час. Затем по каплям прибавили 7.5 ммоль пропаргилбромида, растворенного в 10 мл ТГФ и оставили перемешиваться при 50°C на 10 часов. Обработка реакционной смеси заключалась в разбавлении реакционной смеси 20 мл

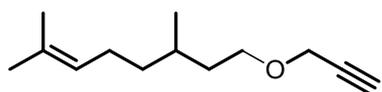
воды, подкислением раствора до pH~5 и последующей экстракцией этилацетатом 3x20 мл. Органический слой отделили и далее сушили сульфатом натрия.осушитель отфильтровали, растворитель отгоняли на ротационном испарителе. Очистка проводилась методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе гексан:EtOAc – 10:1.

**(6E,10E)-2,6,10-триметил-12-(проп-2-ин-1-илокси)додека-2,6,10-триен (104a)**



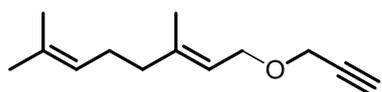
Оранжевое масло, 1.22 г. Выход 95%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.58 (с, 6 H), 1.66 (с, 3 H), 1.74 (д, J=1.1, 3 H), 1.92 - 2.13 (м, 9 H), 2.39 (т, J=2.3, 1 H), 4.00 - 4.07 (м, 2 H), 4.08 - 4.12 (м, 2 H), 5.01 - 5.14 (м, 2 H), 5.28 - 5.35 (м, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 16.2 (2C), 17.5, 23.5, 25.6, 26.2, 32.2, 39.2, 56.4, 65.2, 74.1, 78.9, 120.1, 123.3, 124.2, 131.3, 135.4, 141.6. HRMS: найдено m/z 260.2140 [M]<sup>+</sup>. C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O. Вычислено: 260.2141.

**2,6-диметил-8-(проп-2-ин-1-илокси)окт-2-ен (104b)**



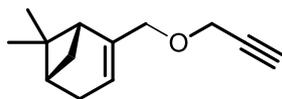
Оранжевое масло, 0.84 г. Выход 87%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.80 - 0.91 (м, 5 H), 1.07 - 1.44 (м, 3 H), 1.46 - 1.70 (м, 6 H), 1.86 - 2.05 (м, 3 H), 2.39 (т, J=2.3, 1 H), 3.47 - 3.59 (м, 2 H), 4.11 (д, J=2.3, 2 H), 5.02 - 5.12 (м, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 17.7, 21.2, 23.5, 25.6, 26.5, 30.1, 37.6, 60.6, 72.1, 77.9, 79.9, 124.1, 131.2. HRMS: найдено m/z 194.1671 [M]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O. Вычислено: 194.1672.

**(6E)-2,6-диметил-8-(проп-2-ин-1-илокси)окта-2,6-диен (104c)**



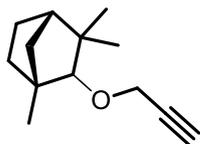
Оранжевое масло, 0.88 г. Выход 91%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.12 - 1.31 (м, 2 H), 1.51 - 1.71 (м, 7 H), 1.98 - 2.14 (м, 4 H), 2.40 (т, J=2.4, 1 H), 4.02 - 4.14 (м, 4 H), 5.01 - 5.11 (м, 1 H), 5.31 (тд, J=6.9, 1.21, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 16.2, 18.6, 25.6, 26.5, 39.6, 60.2, 66.6, 76.0, 78.9, 120.6, 123.4, 131.2, 142.7. HRMS: найдено m/z 192.1514 [M]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O. Вычислено: 192.1515.

**(1R,5S)-6,6-диметил-2-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]бицикло[3.1.1]гепт-2-ен (104d)**



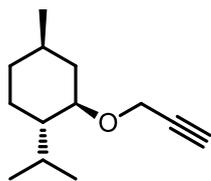
Оранжевое масло, 0.91 г. Выход 93%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.77 - 0.83 (м, 3 H), 1.11 - 1.28 (м, 3 H), 2.04 - 2.18 (м, 2 H), 2.18 - 2.42 (м, 5 H), 3.85 - 3.97 (м, 2 H), 4.08 (т, J=2.3, 2 H), 5.52 (дт, J=2.8, 1.5, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 25.6 (2C), 30.0, 31.1, 39.6, 41.2, 43.6, 60.6, 75.8, 76.0, 77.9, 119.6, 145.7. HRMS: найдено m/z 190.1358 [M]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O. Вычислено: 190.1359.

**(1R,4S)-1,3,3-триметил-2-(проп-2-ин-1-илокси)бицикло[2.2.1]гептан (104e)**



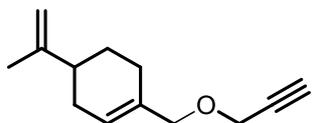
Оранжевое масло, 0.51 г. Выход 48%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.78 - 0.91 (м, 3 H), 0.98 - 1.04 (м, 2 H), 1.15 - 1.29 (м, 3 H), 1.31 - 1.46 (м, 3 H), 1.52 - 1.73 (м, 5 H), 2.35 (т,  $J=2.3$ , 1 H), 3.08 (д,  $J=1.7$ , 1 H), 3.24 (д,  $J=1.6$ , 2 H), 4.02 - 4.19 (м, 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 19.6, 23.4 (2C), 27.6, 27.9, 36.0, 41.2, 46.6, 48.2, 57.2, 76.1, 78.7, 100.1. HRMS: найдено  $m/z$  192.1514  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ . Вычислено: 192.1516.

**(1C,2R,4R)-4-метил-2-(проп-2-ин-1-илокси)-1-(пропан-2-ил)циклогексан (104f)**



Оранжевое масло, 0.47 г. Выход 41%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.73 - 0.90 (м, 3 H), 0.91 - 1.02 (м, 3 H), 1.09 (ддт,  $J=12.4$ , 9.8, 2.9, 1 H), 1.27 - 1.45 (м, 2 H), 1.54 - 1.66 (м, 3 H), 1.87 - 1.97 (м, 1 H), 2.05 - 2.25 (м, 3 H), 2.35 (т,  $J=2.3$ , 1 H), 3.24 (тд,  $J=10.5$ , 4.2, 1 H), 3.39 (тд,  $J=10.5$ , 4.3, 1 H), 4.09 - 4.24 (м, 2 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 21.0, 21.3 (2C), 24.4, 24.6, 25.6, 32.0, 34.3, 41.1, 47.5, 76.2, 79.0, 91.5. HRMS: найдено  $m/z$  194.1671  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ . Вычислено: 194.1672.

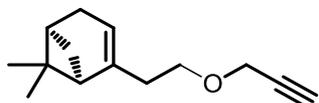
**4-(проп-1-ен-2-ил)-1-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]циклогекс-1-ен (104g)**



Оранжевое масло, 0.87 г. Выход 90%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.13 - 1.31 (м, 3 H), 1.38 - 1.52 (м, 2 H), 1.71 (с, 4 H), 1.82 (дтд,  $J=12.7$ , 4.9, 2.7, 1 H), 1.87 - 2.01 (м, 2 H), 2.39 (т,  $J=2.3$ , 1 H), 3.92 (с, 2 H), 4.07 (д,  $J=2.4$ , 2 H), 4.63 - 4.72 (м, 2 H), 5.73 (дт,  $J=2.3$ , 1.1, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 21.5, 26.4, 28.6, 41.1, 60.3, 75.6, 77.0, 79.1, 107.5, 122.4, 139.5, 149.7. HRMS: найдено  $m/z$  190.1358  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}$ . Вычислено: 190.1360.

**(1R,5S)-6,6-диметил-2-[2-(проп-2-ин-1-илокси)этил]бицикло[3.1.1]гепт-2-ен**

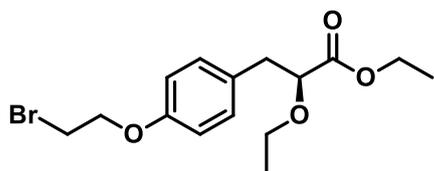
**(104h)**



Оранжевое масло, 0.85 г. Выход 89%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.76 - 0.82 (м, 3 H), 1.11 - 1.15 (м, 1 H), 1.19 - 1.27 (м, 5 H), 1.96 - 2.08 (м, 2 H), 2.10 - 2.27 (м, 4 H), 2.32 (дт,  $J=8.5$ , 5.6, 1 H), 2.39 (т,  $J=2.3$ , 1 H), 3.50 (т,  $J=7.0$ , 2 H), 4.10 (д,  $J=2.4$ , 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 21.0, 26.2, 31.2, 31.5, 36.7, 37.9, 40.5, 45.5, 57.8, 68.2, 74.1, 79.7, 117.9, 144.6. HRMS: найдено  $m/z$  204.1514  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}$ . Вычислено: 204.1516.

**Синтез этил (2S)-3-[4-(2-бромэтокси)фенил]-2-этоксипропаноата (105)**

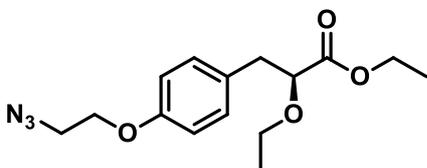
В круглодонную колбу на 100 мл отвесили 10 ммоль (*S*)-этил-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропаноата **8** и 25 ммоль 1,2-дибромэтана. Далее прибавили 25 мл ацетонитрила и оставили перемешиваться в течение 18 часов при 60°C в инертной атмосфере. Обработка реакции заключалась в разбавлении реакционной смеси водой с последующей экстракцией этилацетатом 3x20 мл. Органический слой сушили сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель упарили.



Прозрачное масло, выход 89%. Спектральные данные совпадают с литературой. [192]

### Синтез этил (2*S*)-3-[4-(2-азидоэтокси)фенил]-2-этоксипропаноата (106)

В круглодонной колбе на 100 мл в 25 мл ДМФА растворили 10 ммоль соответствующего бромида **2**. Далее прибавили 20 ммоль азид натрия. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. По окончании реакции к смеси прибавили 70 мл воды и далее экстрагировали этилацетатом 3x20 мл. Органический слой сушили сульфатом натрия. Осушитель отфильтровали, растворитель упарили.

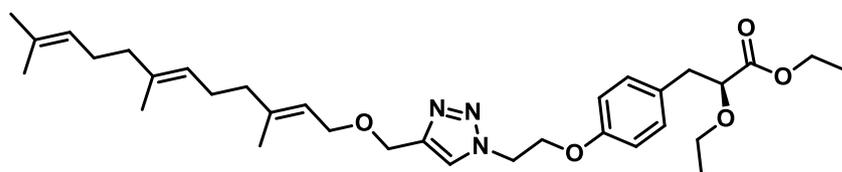


Прозрачное масло, 2.88 г. Выход 94%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.10 - 1.25 (м, 6 H), 2.90 - 2.95 (м, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.08, 7.05, 1 H), 3.50 - 3.58 (м, 3 H), 3.94 (дд, J=7.3, 6.0, 1 H), 4.06 - 4.18 (м, 4 H), 6.78 - 6.84 (м, 2 H), 7.10 - 7.17 (м, 2 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.0, 14.9, 38.2, 49.9, 60.6, 66.0, 66.7, 80.1, 114.1, 129.7, 130.3, 156.8, 172.3. HRMS: найдено m/z 307.1532 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 307.1533.

### Реакция азид-алкинового циклоприсоединения (107a-k)

В круглодонную колбу на 25 мл отвесили 1 ммоль пропаргилового эфира монотерпеноида, 1 ммоль (*S*)-этил 3-(4-(2-азидоэтокси)фенил)-2-этоксипропаноата и 0.1 ммоль сульфата меди. Далее при перемешивании по каплям прибавили 4 ммоль гидразин гидрата. После полного прибавления реакцию выдерживали в течение 5 минут, затем прибавляли 10 мл этилацетата. Очистка проводилась методом колоночной флеш-хроматографии на силикагеле в этилацетате.

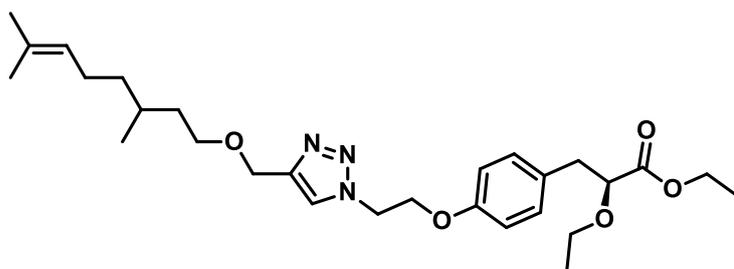
Этил (2*S*)-2-этокси-3-(4-{2-[4-({(2*E*,6*E*)-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси}метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)пропаноат (107a)



Желтое масло, 0.53 г.  
Выход 90%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.09 - 1.17 (м, 3 H), 1.56 (д,  $J=3.4$ , 6

H), 1.61 - 1.68 (м, 3 H), 1.72 (с, 3 H), 1.90 - 2.07 (м, 9 H), 2.88 - 2.95 (м, 2 H), 3.30 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.52 - 3.63 (м, 1 H), 3.88 - 3.96 (м, 1 H), 4.00 - 4.19 (м, 6 H), 4.29 (т,  $J=5.0$ , 2 H), 4.56 - 4.62 (м, 2 H), 4.71 (т,  $J=5.0$ , 2 H), 5.00 - 5.11 (м, 2 H), 5.35 (т,  $J=6.4$ , 1 H), 6.72 - 6.79 (м, 2 H), 7.08 - 7.17 (м, 2 H), 7.72 (с, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.9, 15.8, 16.0, 17.6, 23.4, 25.6, 26.5 (2C), 32.1, 38.2, 39.5 (2C), 49.6, 60.7, 63.3, 66.1 (2C), 66.6, 80.1, 114.1 (2C), 121.1, 123.4, 124.1, 130.2 (2C), 130.3, 130.4, 135.4, 141.0, 156.4, 172.3. HRMS: найдено  $m/z$  567.3672  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: 567.3674.

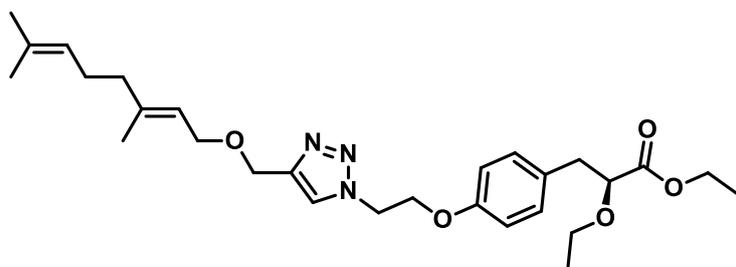
**Этил (2S)-3-{4-[2-(4-[(3,7-диметилокт-6-ен-1-ил)окси]метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил}-2-этоксипропаноат (107b)**



Желтое масло, 0.46 г. Выход 91%.  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 - 0.93 (м, 5 H), 1.08 - 1.43 (м, 6 H), 1.52 - 1.71 (м, 6 H), 1.85 - 2.07 (м, 3 H), 2.94 - 3.11 (м, 2 H), 3.37

(д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.48 - 3.66 (м, 5 H), 3.84 - 4.03 (м, 5 H), 4.07 - 4.18 (м, 4 H), 5.06 - 5.15 (м, 1 H), 6.77 - 6.85 (м, 2 H), 7.11 - 7.18 (м, 2 H), 7.57 (с, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.2, 14.7, 18.2, 21.1, 26.4 (2C), 32.2, 38.1 (2C), 39.4, 49.2, 60.7, 63.1, 66.3 (2C), 66.4, 80.2, 114.5 (2C), 121.2, 123.3, 130.1 (2C), 130.1, 135.7, 141.7, 156.6, 173.2. HRMS: найдено  $m/z$  501.3203  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: 501.3204.

**Этил (2S)-3-(4-{2-[4-[(2E)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил]окси]метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (107с)**

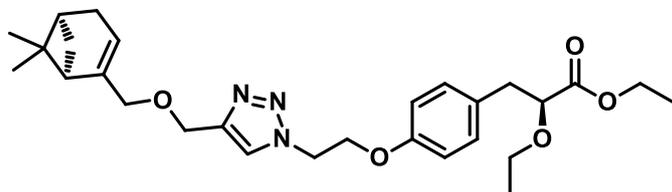


Желтое масло, 0.43 г. Выход 89%.  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.81 - 0.92 (м, 6 H), 1.06 - 1.42 (м, 3 H), 1.51 - 1.66 (м, 5 H), 1.82 - 2.05 (м, 3 H), 2.92 - 3.17 (м, 2 H), 3.41 (д.кв,

$J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.45 - 3.61 (м, 5 H), 3.84 - 4.02 (м, 5 H), 4.05 - 4.11 (м, 4 H), 5.05 - 5.12 (м, 1 H), 5.04 - 5.36 (м, 1 H), 6.75 - 6.87 (м, 2 H), 7.12 - 7.21 (м, 2 H), 7.66 (с, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.5 (2C), 15.1, 18.4, 26.2 (2C), 39.6, 40.2, 49.1, 60.7, 63.2, 66.6 (2C), 66.9, 80.4, 114.2

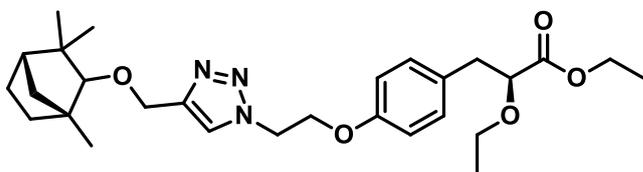
(2C), 119.2, 121.2, 123.3, 130.1 (2C), 130.1, 135.7, 141.7, 142.5, 156.6, 173.3. HRMS: найдено  $m/z$  499.0346  $[M]^+$ .  $C_{28}H_{41}N_3O_5$ . Вычислено: 499.0346.

Этил (2S)-3-(4-{2-[4-({[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]метокси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (107d)



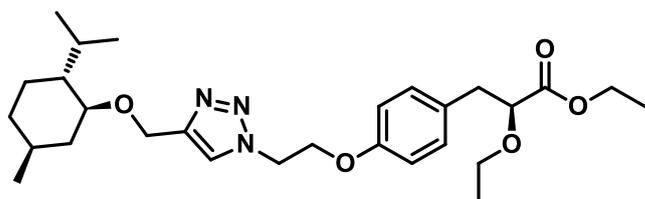
Желтое масло, 0.41 г. Выход 87%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0.81 - 0.97 (м, 3 H), 1.04 - 1.21 (м, 7 H), 1.25 - 1.32 (м, 5 H), 1.95 - 2.04 (м, 2 H), 2.15 - 2.24 (м, 2 H), 2.35 (дт,  $J=8.5, 5.6, 1$  H), 2.92 - 3.08 (м, 2 H), 3.35 (д.кв,  $J=9.1, 7.0, 1$  H), 3.52 - 3.66 (м, 5 H), 3.92 (дд,  $J=7.3, 6.0, 1$  H), 4.05 - 4.112 (м, 5 H), 6.75 - 6.88 (м, 2 H), 7.11 - 7.21 (м, 2 H), 7.57 (с, 1 H).  $^{13}C$ -ЯМР (126 МГц): 14.2, 14.5, 25.3 (2C), 30.3, 31.2, 38.1, 39.6, 41.2, 49.9, 60.6 (2C), 66.0, 66.7, 75.8, 76.0, 77.9, 80.1, 114.1 (2C), 119.6, 129.7 (2C), 130.3, 142.3, 145.1, 156.7, 172.1. HRMS: найдено  $m/z$  497.2890  $[M]^+$ .  $C_{28}H_{39}N_3O_5$ . Вычислено: 497.2891.

Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-({[(1R,4S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)пропаноат (107e)



Желтое масло, 0.34 г. Выход 78%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0.81 - 0.92 (м, 3 H), 1.05 - 1.29 (м, 6 H), 1.35 - 1.46 (м, 3 H), 1.54 - 1.72 (м, 5 H), 2.31 (т,  $J=2.3, 1$  H), 2.88 - 2.95 (м, 2 H), 3.07 (д,  $J=1.7, 1$  H), 3.21 (д,  $J=1.6, 2$  H), 3.35 (д.кв,  $J=9.1, 7.0, 1$  H), 3.52 - 3.66 (м, 3 H), 3.92 (дд,  $J=7.3, 6.0, 1$  H), 4.01 - 4.19 (м, 8 H), 6.74 - 6.80 (м, 2 H), 7.12 - 7.19 (м, 2 H), 7.48 (с, 1 H).  $^{13}C$ -ЯМР (126 МГц): 14.5, 15.2, 19.6, 23.2 (2C), 27.5, 27.9, 36.2, 38.3, 41.4, 46.5, 48.6, 49.7, 60.9, 66.0, 66.2, 73.5, 84.2, 100.3, 114.3 (2C), 128.6, 129.2, 130.5 (2C), 142.2, 157.2, 171.3. HRMS: найдено  $m/z$  499.0346  $[M]^+$ .  $C_{28}H_{41}N_3O_5$ . Вычислено: 499.0346.

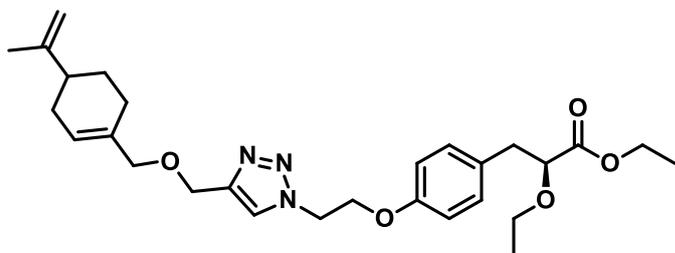
Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-({[(1C,2R,5S)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)пропаноат (107f)



Желтое масло, 0.55 г. Выход 93%.  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 0.75 - 0.92 (м, 3 H), 0.93 - 1.11 (м, 4 H), 1.15 - 1.27 (м, 6 H), 1.33 - 1.45 (м, 2 H), 1.61 - 1.77 (м, 3 H), 1.87 - 1.95 (м, 1 H), 2.05 - 2.21 (м, 3 H), 2.37 (т,  $J=2.3, 1$  H), 2.92 - 3.05 (м, 2 H), 3.24 (тд,  $J=10.5, 4.2, 1$  H), 3.32 (д.кв,  $J=9.1, 7.0, 1$  H), 3.39 (тд,  $J=10.5, 4.3, 1$  H), 3.50 - 3.58 (м, 3 H),

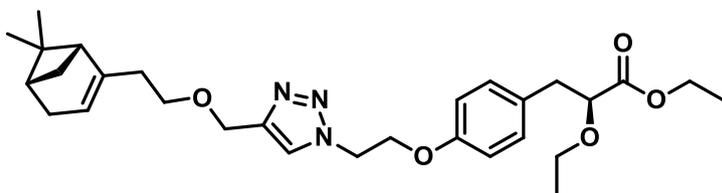
3.94 (дд, J=7.3, 6.0, 1 H), 4.06 - 4.24 (м, 6 H), 6.78 - 6.84 (м, 2 H), 7.10 - 7.17 (м, 2 H), 7.55 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.1, 14.5, 21.2, 21.6 (2C), 24.2, 24.5, 25.2, 32.1, 34.2, 38.4, 41.5, 47.6, 49.7, 60.8, 66.9, 66.7, 80.1, 91.5, 114.1 (2C), 129.7, 128.2, 130.1 (2C), 142.9, 156.8, 172.3 HRMS: найдено m/z 501.3203 [M]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 501.3204.

Этил (2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-({[4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил]метокси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)пропаноат (107g)



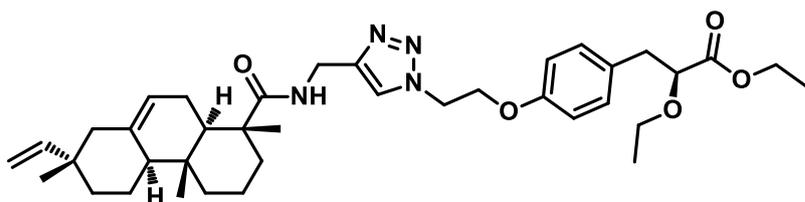
Желтое масло, 0.53 г. Выход 90%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.15 - 1.31 (м, 8 H), 1.38 - 1.54 (м, 2 H), 1.72 (с, 3 H), 1.84 (дтд, J=12.7, 4.9, 2.7, 1 H), 1.85 - 2.04 (м, 2 H), 2.89 - 2.95 (м, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.50 - 3.58 (м, 3 H), 3.93 (м, 3 H), 4.08 - 4.17 (м, 6 H), 4.61 - 4.74 (м, 2 H), 5.75 (дт, J=2.3, 1.1, 1 H), 6.77 - 6.84 (м, 2 H), 7.10 - 7.17 (м, 2 H), 7.61 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.0, 14.6, 21.3, 26.3, 28.6, 38.5, 41.2, 43.1, 49.8, 60.3, 60.5, 66.1, 66.7, 79.1, 80.1, 107.5, 114.1 (2C), 122.3, 128.1, 129.9, 130.5 (2C), 139.3, 143.3, 149.5, 156.1, 173.3. HRMS: найдено m/z 497.2890 [M]<sup>+</sup>. C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 497.2892.

Этил (2S)-3-(4-{2-[4-({2-[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]этокси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (107h)



Желтое масло, 0.61 г. Выход 95%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.86 - 0.92 (м, 3 H), 1.08 - 1.18 (м, 7 H), 1.19 - 1.27 (м, 5 H), 1.96 - 2.08 (м, 2 H), 2.10 - 2.27 (м, 4 H), 2.32 (дт, J=8.5, 5.6, 1 H), 2.90 - 2.95 (м, 2 H), 3.32 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.50 - 3.58 (м, 5 H), 3.94 (дд, J=7.3, 6.0, 1 H), 4.06 - 4.18 (м, 5 H), 6.78 - 6.84 (м, 2 H), 7.10 - 7.17 (м, 2 H), 7.71 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.2, 14.5, 25.2 (2C), 30.3, 31.2, 36.6, 38.1, 39.6, 41.2, 49.9, 60.6 (2C), 66.0, 66.7, 69.8, 75.8, 77.9, 80.1, 114.1 (2C), 119.6, 129.7 (2C), 130.3, 142.3, 145.1, 156.7, 172.1. HRMS: найдено m/z 511.3046 [M]<sup>+</sup>. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 511.3047.

Этил (2S)-3-(4-{2-[4-({[(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-этинил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропаноат (107k)

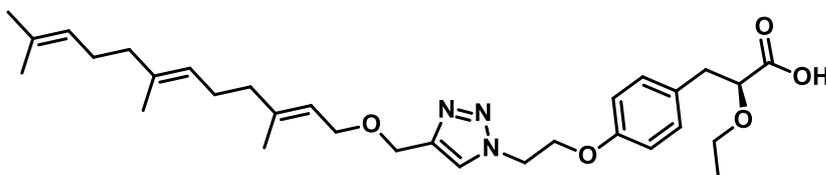


Желтое масло, 0.54 г. Выход 89%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.77 - 0.86 (м, 3 H), 0.88 (т,  $J=7.4$ , 3 H), 1.11 - 1.30

(м, 12 H), 1.30 - 1.60 (м, 5 H), 1.61 - 1.96 (м, 6 H), 2.04 (с, 3 H), 2.90 - 2.98 (м, 2 H), 3.23 - 3.37 (м, 1 H), 3.47 - 3.55 (м, 1 H), 3.95 - 4.25 (м, 4 H), 4.31 - 4.50 (м, 4 H), 4.71 (т,  $J=5.0$ , 1 H), 4.83 - 4.95 (м, 1 H), 5.09 - 5.29 (м, 1 H), 5.74 (с, 1 H), 6.47 - 6.58 (м, 1 H), 6.81 - 6.86 (м, 2 H), 7.12 - 7.18 (м, 2 H), 7.72 (с, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.2, 14.3, 15.4, 18.2, 20.5, 21.7, 23.0, 23.5, 34.7, 36.6, 37.1, 38.4, 38.5, 38.8, 44.1, 46.0, 46.4, 48.3, 51.7, 52.0, 61.7, 84.8, 73.7, 85.1, 112.6, 114.3 (2C), 121.6, 122.9, 127.7, 130.3 (2C), 130.5, 135.5, 150.1, 156.7, 170.9, 172.5. HRMS: найдено  $m/z$  646.4094  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено: 646.4096.

*Гидролиз сложноэфирной группы соединений 107a-k был осуществлен по ранее использованной методике.*

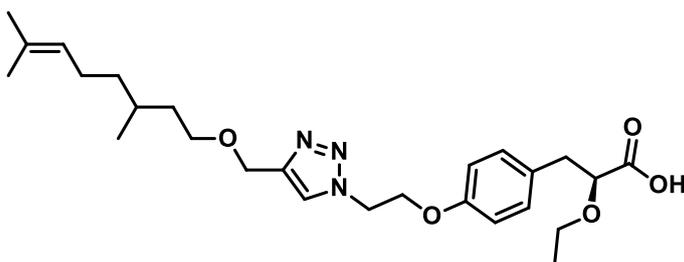
**(2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-({(2E,6E)-3,7,11-триметилдодека-2,6,10-триен-1-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)пропановая кислота (108a)**



Желтое масло, 0.44 г. Выход 89%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.11 - 1.21 (м, 3 H), 1.63 - 1.71 (м, 6 H),

1.76 (с, 3 H), 1.92 - 2.07 (м, 8 H), 2.91 - 2.99 (м, 2 H), 3.31 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.54 - 3.67 (м, 1 H), 3.89 - 3.97 (м, 1 H), 4.02 - 4.19 (м, 4 H), 4.31 (т,  $J=5.0$ , 2 H), 4.72 (т,  $J=5.0$ , 2 H), 5.01 - 5.12 (м, 2 H), 5.36 (т,  $J=6.4$ , 1 H), 6.73 - 6.81 (м, 2 H), 7.09 - 7.18 (м, 2 H), 7.73 (с, 1 H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.2, 15.3, 15.8, 17.7, 23.4, 25.6, 26.5 (2C), 32.1, 38.2, 39.5, 49.6, 60.6, 63.3, 66.1 (2C), 66.4, 80.3, 114.2 (2C), 121.8, 123.6, 124.2, 130.1 (2C), 130.2, 130.3, 135.4, 142.0, 155.4, 175.2. HRMS: найдено  $m/z$  539.3359  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: 539.3360.

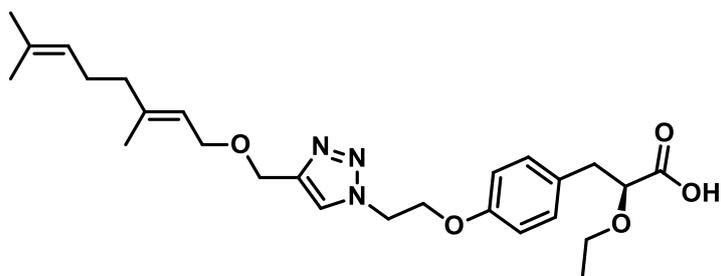
**(2S)-3-{4-[2-(4-({(3,7-диметилдодека-6-ен-1-ил)окси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил]-2-этокси}пропановая кислота (108b)**



Желтое масло, 0.39 г. Выход 88%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.79 - 0.92 (м, 3 H), 1.08 - 1.43 (м, 6 H), 1.52 - 1.71 (м, 6 H), 1.85 - 2.07 (м, 3 H), 2.94 - 3.11 (м, 2 H), 3.37 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 H), 3.48 -

3.66 (м, 5 H), 3.84 - 4.03 (м, 5 H), 4.07 - 4.18 (м, 4 H), 5.06 - 5.15 (м, 1 H), 6.77 - 6.85 (м, 2 H), 7.11 - 7.18 (м, 2 H), 7.57 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.3, 14.6, 15.1, 26.3 (2C), 32.2, 38.2, 39.7, 49.1, 60.0, 63.2, 66.2 (2C), 66.3, 80.1, 114.1 (2C), 121.3, 123.3, 130.2 (2C), 130.3, 135.8, 141.7, 156.5, 174.1 HRMS: найдено m/z 473.2890 [M]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 473.2891.

**(2S)-3-(4-{2-[4-({(2E)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (108с)**

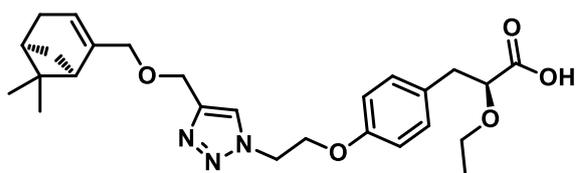


Желтое масло, 0.35 г. Выход 87%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.02 - 1.11 (м, 5 H), 1.45 - 1.61 (м, 4 H), 1.86 - 2.02 (м, 3 H), 2.90 - 3.12 (м, 2 H), 3.45 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H), 3.49 - 3.63 (м, 5 H), 3.87 - 4.13 (м, 7 H),

5.02 - 5.15 (м, 1 H), 5.02 - 5.34 (м, 1 H), 6.71 - 6.89 (м, 2 H), 7.10 - 7.23 (м, 2 H), 7.67 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.5, 15.3, 18.3, 26.1 (2C), 38.9, 39.4, 49.1, 63.0, 66.8 (2C), 67.0, 80.2, 114.2 (2C), 119.4, 121.2, 123.1, 130.4 (2C), 130.5, 135.1, 141.3, 142.5, 156.9, 175.1. HRMS: найдено m/z 471.2733 [M]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 471.2734.

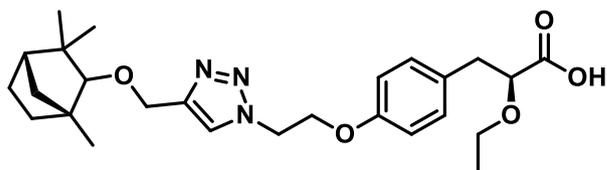
**(2S)-3-(4-{2-[4-({(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]метокси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (108d)**



Желтое масло, 0.31 г. Выход 92%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 1.01 - 1.21 (м, 6 H), 1.25 - 1.34 (м, 3 H), 1.83 - 2.04 (м, 2 H), 2.15 - 2.35 (м, 4 H), 2.72 - 2.81 (м, 1 H), 3.37 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 H),

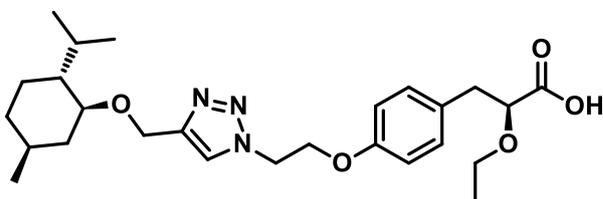
3.48 - 3.65 (м, 5 H), 3.92 (дд, J=7.3, 6.0, 1 H), 4.02 - 4.20 (м, 4 H), 4.51 (м, 2 H), 5.63 (м, 1 H), 6.75 - 6.90 (м, 2 H), 7.12 - 7.24 (м, 2 H), 7.61 (с, 1 H). <sup>13</sup>C-ЯМР (126 МГц): 14.4, 25.3 (2C), 30.2, 31.1, 38.3, 39.8, 49.4, 60.5 (2C), 66.0, 66.8, 75.7, 76.1, 77.8, 80.2, 114.2 (2C), 119.7, 129.7 (2C), 130.4, 142.3, 145.2, 156.8, 175.3. HRMS: найдено m/z 469.2577 [M]<sup>+</sup>. C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 469.2577.

**(2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-({(1R,4S)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)пропановая кислота (108е)**



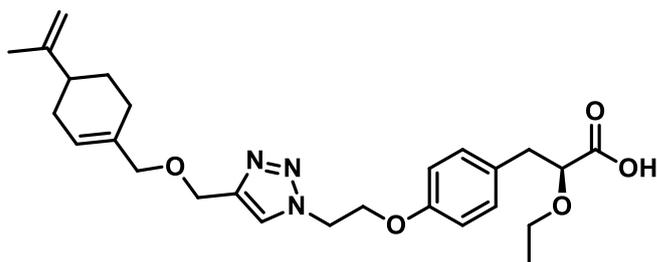
Желтое масло, 0.28 г. Выход 90%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 - 0.92 (м, 3 Н), 0.97 - 1.19 (м, 6 Н), 1.25 - 1.36 (м, 3 Н), 1.54 - 1.72 (м, 7 Н), 2.71 (т,  $J=2.3$ , 1 Н), 3.52 - 3.66 (м, 3 Н), 3.92 (дд,  $J=7.3$ , 6.0, 1 Н), 4.01 - 4.19 (м, 6 Н), 4.25 (м, 2 Н), 6.88 - 6.95 (м, 2 Н), 7.11 - 7.17 (м, 2 Н), 7.51 (с, 1 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.4, 19.5, 23.2 (2С), 27.1, 27.9, 36.2, 38.3, 41.4, 46.5, 48.6, 49.7, 54.8, 65.0, 66.2, 76.5, 87.2, 100.3, 114.3 (2С), 128.6, 129.2, 130.5 (2С), 142.2, 157.2, 174.3. HRMS: найдено  $m/z$  471.2733  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: 471.2734.

**(2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-((1C,2R,5S)-5-метил-2-(пропан-2-ил)циклогексил)окси]метил}-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси}фенил)пропановая кислота (108f)**



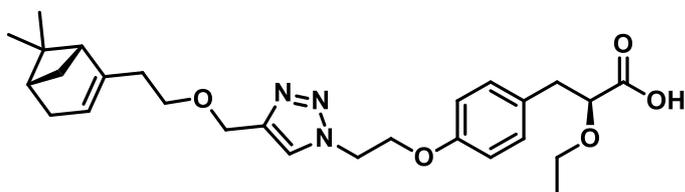
Желтое масло, 0.41 г. Выход 91%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.85 - 0.94 (м, 3 Н), 0.97 - 1.15 (м, 6 Н), 1.17 - 1.31 (м, 3 Н), 1.34 - 1.46 (м, 2 Н), 1.61 - 1.77 (м, 3 Н), 1.87 - 1.95 (м, 1 Н), 2.03 - 2.19 (м, 3 Н), 3.24 (тд,  $J=10.5$ , 4.2, 1 Н), 3.39 (тд,  $J=10.5$ , 4.3, 1 Н), 3.50 - 3.58 (м, 3 Н), 3.94 (дд,  $J=7.3$ , 6.0, 1 Н), 4.09 - 4.34 (м, 5 Н), 4.55 - 4.62 (с, 2 Н), 6.77 - 6.86 (м, 2 Н), 7.08 - 7.15 (м, 2 Н), 7.49 (с, 1 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.7, 21.2, 21.6 (2С), 24.2, 25.1, 31.9, 34.2, 38.4, 41.4, 47.5, 51.7, 63.8, 66.5, 73.7, 86.9, 91.5, 114.2 (2С), 127.8, 128.5, 129.1 (2С), 142.9, 156.8, 174.3. HRMS: найдено  $m/z$  473.2890  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: 473.2891.

**(2S)-2-этокси-3-(4-{2-[4-([4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил]метокси)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этокси}фенил)пропановая кислота (108g)**



Желтое масло, 0.39 г. Выход 88%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.10 - 1.22 (м, 3 Н), 1.42 - 1.56 (м, 4 Н), 1.74 (с, 3 Н), 1.82 (дтд,  $J=12.7$ , 4.9, 2.7, 1 Н), 1.85 - 2.00 (м, 2 Н), 2.33 (м, 1 Н), 2.84 - 2.92 (м, 2 Н), 3.37 (д.кв,  $J=9.1$ , 7.0, 1 Н), 3.53 - 3.66 (м, 3 Н), 3.95 (м, 3 Н), 4.11 - 4.23 (м, 4 Н), 4.63 - 4.77 (м, 2 Н), 5.73 (дт,  $J=2.3$ , 1.1, 1 Н), 6.81 - 6.89 (м, 2 Н), 7.11 - 7.18 (м, 2 Н), 7.62 (с, 1 Н).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (126 МГц): 14.8, 21.2, 26.1, 28.6, 38.6, 41.1, 49.6, 60.2, 60.7, 66.2, 66.8, 79.2, 80.3, 107.4, 114.2 (2С), 122.2, 128.3, 129.7, 130.3 (2С), 139.5, 143.3, 149.4, 156.2, 175.5. HRMS: найдено  $m/z$  469.2577  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$ . Вычислено: 469.2579.

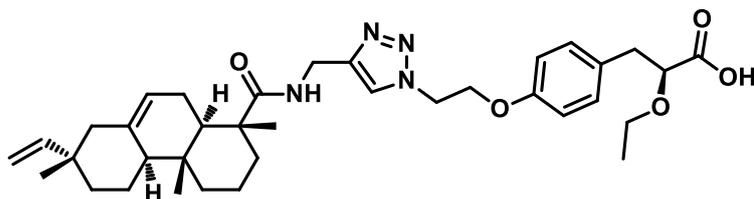
**(2S)-3-(4-{2-[4-({2-[(1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил]этокси}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (108h)**



Желтое масло, 0.44 г. Выход 91%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.84 - 0.93 (м, 3 Н), 1.08 - 1.21 (м, 4 Н), 1.23 - 1.34 (м, 5 Н), 1.88 - 2.01 (м, 2 Н), 2.12 - 2.23 (м, 4

Н), 2.32 (дт, J=8.5, 5.6, 1 Н), 2.92 - 3.03 (м, 2 Н), 3.35 (д.кв, J=9.1, 7.0, 1 Н), 3.57 - 3.66 (м, 5 Н), 3.91 (дд, J=7.3, 6.0, 1 Н), 4.04 - 4.15 (м, 4 Н), 6.76 - 6.82 (м, 2 Н), 7.11 - 7.16 (м, 2 Н), 7.69 (с, 1 Н). <sup>13</sup>С-ЯМР (126 МГц): 14.3, 25.3 (2С), 30.5, 31.2, 36.5, 38.2, 39.4, 41.1, 49.8, 60.7, 66.0, 66.7, 69.8, 75.7, 77.9, 80.2, 114.2 (2С), 119.6, 129.7 (2С), 130.3, 143.3, 144.1, 155.7, 175.1. HRMS: найдено m/z 483.2733 [M]<sup>+</sup>. C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 483.2734.

**(2S)-3-(4-{2-[4-({[(1R,4aR,4bC,7C,10aR)-7-этилен-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил]формамидо}метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]этокси}фенил)-2-этоксипропановая кислота (108k)**



Желтое масло, 0.49 г. Выход 87%. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 0.81 - 0.91 (м, 6 Н), 1.02 - 1.24 (м, 9 Н), 1.30 - 1.55 (м, 6 Н), 1.62 - 1.95 (м,

6 Н), 2.01 (м, 3 Н), 2.91 - 2.99 (м, 2 Н), 3.21 - 3.34 (м, 1 Н), 3.45 - 3.56 (м, 1 Н), 3.94 - 4.21 (м, 4 Н), 4.31 - 4.47 (м, 2 Н), 4.75 (т, J=5.0, 1 Н), 4.82 - 4.97 (м, 1 Н), 5.05 - 5.24 (м, 1 Н), 5.72 (с, 1 Н), 6.45 - 6.54 (м, 1 Н), 6.82 - 6.91 (м, 2 Н), 7.14 - 7.21 (м, 2 Н), 7.72 (с, 1 Н). <sup>13</sup>С-ЯМР (126 МГц): 14.4, 15.3, 18.1, 20.6, 21.8, 23.0, 23.3, 34.5, 36.6, 37.1, 38.3, 38.4, 38.8, 44.2, 46.0, 46.6, 48.2, 51.7, 52.1, 84.9, 73.7, 85.2, 112.7, 114.2 (2С), 121.6, 122.7, 127.8, 130.5 (2С), 130.7, 135.4, 150.1, 156.7, 170.7, 175.1. HRMS: найдено m/z 618.3781 [M]<sup>+</sup>. C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено: 618.3781.

## Выводы

1. Предложены подходы к синтезу потенциальных дуальных агонистов PPAR $\alpha,\gamma$  на основе ди- и тритерпеновых кислот, а также монотерпеноидов. Разработаны методики рационального синтеза фрагмента (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропаноата с терминальными amino- или бромометиленовыми группами.
2. Синтезированы серии амидов тритерпеновых кислот с фрагментом этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Показано, что среди амидов тритерпеновых кислот наиболее выраженным гипогликемическим и гиполипидемическим эффектами обладает производное дигидробетулоновой кислоты. Показано, что увеличение длины аминокислотного линкера, связывающего фрагменты дигидробетулоновой и (2*S*)-2-этокси-3-{4-[2-(4-гидроксифенил)этокси]фенил}пропановой кислот, приводит к снижению целевой активности.
3. Синтезирована серия амидов дитерпеновых кислот с фрагментом этил (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты. Показано, что выраженной гипогликемической и умеренной гиполипидемической активностями обладает амид изопимаровой кислоты. Введение 2-нитрофенильного фрагмента по 16 положению пимаранового остова способствовало увеличению гипогликемической активности, но при этом приводит к снижению гиполипидемической активности.
4. Синтезирована серия вторичных аминов монотерпеноидов с фрагментом (2*S*)-3-(4-{2-[4-(2-аминоэтокси)фенил]этокси}фенил)-2-этоксипропановой кислоты, а также 2 серии простых эфиров монотерпеноидов, связанных с фрагментом (2*S*)-2-этокси-3-(4-гидроксифенил)пропановой кислоты через тирозольный или триазольный линкер. Оценка целевой активности полученных производных позволила идентифицировать простые эфиры монотерпеноидов с тирозольным линкером как перспективный класс соединений, проявляющих выраженные гипогликемическую и гиполипидемическую активности.

## Список литературы

- <sup>1</sup> Massaro M., et. al Therapeutic potential of the dual peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) $\alpha/\gamma$  agonist aleglitazar in attenuating TNF- $\alpha$ -mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes // *Pharmacological Research*. – 2016. – №107. – P. 125–136. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.027.
- <sup>2</sup> Oakes N., et al. Tesaglitazar, a dual PPAR agonist, ameliorates glucose and lipid intolerance in obese Zucker rats // *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. – 2005. – N 289. – P. 938–946. doi: 10.1152/ajpregu.00252.2005.
- <sup>3</sup> Zadelaar S., et al. Dual PPAR- $\alpha,\gamma$  agonist tesaglitazar reduces atherosclerosis in insulin-resistant and hypercholesterolemic ApoE\*3Leiden mice // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – N 26. – P. 2560–2566. doi: 10.1161/01.ATV.0000242904.34700.66.
- <sup>4</sup> A Pharmacodynamic/Pharmacokinetic Study of Aleglitazar in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Treatment With Lisinopril, 2011. NCT01398267. web: <https://ctv.veeva.com/study/a-pharmacodynamic-pharmacokinetic-study-of-aleglitazar-in-patients-with-type-2-diabetes-mellitus-on>.
- <sup>5</sup> Agrawal R. The first approved agent in the Glitazar's Class: Saroglitazar. *Current Drugs Targets*. – 2014. – N 15. – P. 151–155. doi: 10.2174/13894501113149990199.
- <sup>6</sup> Li P. P. et al. The PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonist chiglitazar improves insulin resistance and dyslipidemia in MSG obese rats // *British Journal of Pharmacology*. — 2006. — V. 148, N 5. — P. 610–618. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706745.
- <sup>7</sup> Newman D. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 // *Journal of Natural Products*. – 2016. – N 79. – P. 629-661. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
- <sup>8</sup> Salakhutdinov N. F., Volcho K. P., Yarovaya O. I. Monoterpenes as a renewable source of biologically active compounds // *Pure and Applied Chemistry*. — 2017. — Vol. 89, no. 8. — P. 1105-1117. — DOI: 10.1515/pac-2017-0109.
- <sup>9</sup> Arnesen H. Introduction: the metabolic cardiovascular syndrome // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. — 1992. — V. 20, Suppl. 8. — P. S1-S2. DOI: 10.1097/00005344-199220008-00001.
- <sup>10</sup> Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults // *JAMA*. — 2002. — V. 287, N. 3. — P. 356–359. DOI: 10.1001/jama.287.3.356.
- <sup>11</sup> Trevisan M., et. al. Syndrome X and mortality: a population-based study // *American Journal of Epidemiology*. — 1998. — V. 148, N. 10. — P. 958–966. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009572.

- 
- <sup>12</sup> Бутрова С.А., и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 6.
- <sup>13</sup> Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity // *Circulation Research*. — 2018. — V. 122, N. 4. — P. 624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- <sup>14</sup> Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M., Sourij H., Houser S.R., Wallner M. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control // *Frontiers in Physiology*. — 2018. — V. 9. — Art. 1514. DOI: 10.3389/fphys.2018.01514.
- <sup>15</sup> Cefalu W.T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts // *Experimental Biology and Medicine* (Maywood). — 2001. — V. 226, N. 1. — P. 13–26. DOI: 10.1177/153537020122600103.
- <sup>16</sup> Murray C.J.L. et. al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. — 2020. — V. 396, N. 10258. — P. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
- <sup>17</sup> Koenen M. et. al. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction // *Circulation Research*. — 2021. — V. 128, N. 7. — P. 951–968. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318292.
- <sup>18</sup> Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. – 2021. – № 24. – С. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759.
- <sup>19</sup> Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Диагностика и выбор метода лечения сахарного диабета 2 типа // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2018. – № 27.
- <sup>20</sup> Клейменов Д.Я. Биомембраны: структура, свойства, функции и патология. — Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2005. — С. 245-251.
- <sup>21</sup> Марри Р., Греннер Д., Мейс П., Родуэлл В. Биохимия человека: в 2 т. Т. 1. — М.: Мир. — С. 225-237.
- <sup>22</sup> Эллиот В., Эллиот Д. Биохимия и молекулярная биология. — М.: Изд-во НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. — С. 172–175.
- <sup>23</sup> Chawla A. et. al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files // *Science*. – 2001. – V. 294. – P. 1866–1870. DOI: 10.1126/science.294.5548.1866.
- <sup>24</sup> Berger J., Moller D.E. The mechanisms of action of PPARs // *Annual Review of Medicine*. – 2002. – V 53. – P. 409–435. DOI: 10.1146/annurev.med.53.082901.104018.

- 
- <sup>25</sup> Laudet V., Hanni C., Coll J., Catzeflis F., Stehelin D. Evolution of the nuclear receptor gene superfamily // *The EMBO Journal*. – 1992. – V. 11. – P. 1003–1013. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05139.x.
- <sup>26</sup> Nolte R.T., Wisely G.B., Westin S., Cobb J.E., Lambert M.H., Kurokawa R., Rosenfeld M.G., Willson T.M., Glass C.K., Milburn M.V. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma // *Nature*. – 1998. – V. 395. – P. 137–143. DOI: 10.1038/25931.
- <sup>27</sup> Xu H.E., Lambert M.H., Montana V.G., Parks D.J., Blanchard S.G., Brown P.J., Sternbach D.D., Lehmann J.M., Wisely G.B., Willson T.M., Kliewer S.A., Milburn M.V. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors // *Molecular Cell*. – 1999. – V. 3. – P. 397–403. DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80467-0.
- <sup>28</sup> Miyata K.S., McCaw S.E., Marcus S.L., Rachubinski R.A., Capone J.P. The peroxisome proliferator-activated receptor interacts with the retinoid X receptor in vivo // *Gene*. – 1994. – V. 148. – P. 327–330. DOI: 10.1016/0378-1119(94)90710-2.
- <sup>29</sup> Mangelsdorf D.J., Borgmeyer U., Heyman R.A., Zhou J.Y., Ong E.S., Oro A.E., Kakizuka A., Evans R.M. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid // *Genes & Development*. – 1992. – V. 6. – P. 329–344. DOI: 10.1101/gad.6.3.329.
- <sup>30</sup> Wahli W., Braissant O., Desvergne B. Peroxisome proliferator activated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more // *Chemistry & Biology*. – 1995. – V. 2. – P. 261–266. DOI: 10.1016/1074-5521(95)90072-1.
- <sup>31</sup> PPAR-diagram [Электронный ресурс] // Wikipedia, The Free Encyclopedia. - URL: <https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:PPAR-diagram.png>.
- <sup>32</sup> Michalik L., Auwerx J., Berger J.P. et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors // *Pharmacological Reviews*. — 2006. — V. 58, N. 4. — P. 726-741. DOI: 10.1124/pr.58.4.5.
- <sup>33</sup> Heidari Z., Chrisman I.M., Nemetchek M.D., Novick S.J., Blayo A.L., Patton T. et al. Definition of functionally and structurally distinct repressive states in the nuclear receptor PPAR $\gamma$  // *Nature Communications*. — 2019. — V. 10. — Art. 5825. DOI: 10.1038/s41467-019-13768-0.
- <sup>34</sup> Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR $\alpha$  // *Molecular Metabolism*. — 2014. — V. 3, N. 4. — P. 354-371. DOI: 10.1016/j.molmet.2014.02.002.
- <sup>35</sup> Rigamonti E., Chinetti-Gbaguidi G., Staels B. Regulation of Macrophage Functions by PPAR- $\alpha$ , - $\gamma$ , and - $\delta$  and LXRs in Mice and Men // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2008. — V. 28, N. 6. — P. 1050-1059. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.158998.
- <sup>36</sup> Peeters A., Baes M. Role of PPAR in Hepatic Carbohydrate Metabolism // *PPAR Research*. — 2010. — V. 2010. — Art. ID 572405. DOI: 10.1155/2010/572405.

- 
- <sup>37</sup> Beloveshkin.com [Электронный ресурс]. Рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs). URL: <https://www.beloveshkin.com/2016/11/receptory-aktiviruemye-peroksisomnymi-proliferatorami-ppars.html>
- <sup>38</sup> Kintscher U., Law R.E. PPAR $\gamma$ -mediated insulin sensitization: the importance of fat versus muscle // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — V. 288, No. 2. — P. E287-E291. DOI: 10.1152/ajpendo.00440.2004.
- <sup>39</sup> a) Lehrke M., Lazar M.A. The many faces of PPAR $\gamma$  // *Cell*. — 2005. — V. 123, N. 6. — P. 993-999. DOI: 10.1016/j.cell.2005.11.026. b) Medina-Gomez G., Gray S.L., Yetukuri L. et al. PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism // *PLoS Genetics*. — 2007. — V. 3, N. 4. — Art. e64. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030064.
- <sup>40</sup> Peters J. M., Lee S. S., Li W., Ward J. M., Gavrilova O., Everett C., Reitman M. L., Hudson L. D., Gonzalez F. J. Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta(\delta)$  // *Molecular and Cellular Biology*. — 2000. — V. 20, N 14. — P. 5119–5128. — DOI: 10.1128/MCB.20.14.5119-5128.2000.
- <sup>41</sup> Wang Y. X., Lee C. H., Tjep S., Yu R. T., Ham J., Kang H., Evans R. M. Peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$  activates fat metabolism to prevent obesity // *Cell*. — 2003. — V. 113, N 2. — P. 159–170. — DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00269-1.
- <sup>42</sup> Lee C. H., Chawla A., Urbiztondo N., Liao D., Boisvert W. A., Evans R. M., Curtiss L. K. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR $\delta$  // *Science*. — 2003. — V. 302, N 5644. — P. 453–457. — DOI: 10.1126/science.1087344.
- <sup>43</sup> Giordano Attianese G. M., Desvergne B. Integrative and systemic approaches for evaluating PPAR $\beta/\delta$  (PPARD) function // *Nuclear Receptor Signaling*. — 2015. — V. 13. — P. e001. — DOI: 10.1621/nrs.13001.
- <sup>44</sup> Wagner N., Wagner K.-D. PPAR Beta/Delta and the Hallmarks of Cancer // *Cells*. — 2020. — V. 9, N 5. — P. 1133. — DOI: 10.3390/cells9051133.
- <sup>45</sup> Issemann I., Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators // *Nature*. — 1990. — V. 347, N 6294. — P. 645–650. — DOI: 10.1038/347645a0.
- <sup>46</sup> Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J. C., Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2006. — V. 116, N 3. — P. 571–580. — DOI: 10.1172/JCI27989.
- <sup>47</sup> Hashimoto T., Cook W. S., Qi C., Yeldandi A. V., Reddy J. K., Rao M. S. Defect in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-inducible fatty acid oxidation determines the severity of

---

hepatic steatosis in response to fasting // *The Journal of Biological Chemistry*. — 2000. — V. 275, N 38. — P. 28918–28928. — DOI: 10.1074/jbc.M910350199.

<sup>48</sup> Xu J., et. al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) influences substrate utilization for hepatic glucose production // *Journal of Biological Chemistry*. — 2002. — V. 277, N 52. — P. 50237-50244. — DOI: 10.1074/jbc.M209304200.

<sup>49</sup> Sethi S., Ziouzenkova O., Ni H., Wagner D.D., Plutzky J., Mayadas T.N. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR alpha // *Blood*. - 2002. — Vol. 100, № 4. — P. 1340-1346. — DOI: 10.1182/blood-2002-01-0316.

<sup>50</sup> Volker D., Fitzgerald P., Major G., Garg M. Efficacy of fish oil concentrate in the treatment of rheumatoid arthritis // *Journal of Rheumatology*. — 2000. — V. 27, N 10. — P. 2343-2346. PMID: 11036827.

<sup>51</sup> Sethi S., Ziouzenkova O., Ni H., Wagner D.D., Plutzky J., Mayadas T.N. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPAR alpha // *Blood*. - 2002. — Vol. 100, № 4. — P. 1340-1346. — DOI: 10.1182/blood-2002-01-0316.

<sup>52</sup> Sheu S.-H., Kaya T., Waxman D.J., Vajda S. Exploring the binding site structure of the PPAR gamma ligand-binding domain by computational solvent mapping // *Biochemistry*. — 2005. — V. 44, N 4. — P. 1193-1209. — DOI: 10.1021/bi048272v.

<sup>53</sup> Lo Verme J. et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide // *Molecular Pharmacology*. — 2005. — V. 67, N 1. — P. 15-19. - DOI: 10.1124/mol.104.006353.

<sup>54</sup> Bang H.O., Dyerberg J. Fish oil consumption and mortality from coronary heart disease // *New England Journal of Medicine*. — 1985. — V. 313, N 13. — P. 822-823. — DOI: 10.1056/NEJM198509263131313.

<sup>55</sup> Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // *Circulation*. — 2002. — V. 106, N 21. — P. 2747-2757. - DOI: 10.1161/01.CIR.0000038493.65177.94.

<sup>56</sup> Watts G.F., Dimmitt S.B. Fibrates, dyslipoproteinemia and cardiovascular disease // *Current Opinion in Lipidology*. — 1999. — V. 10, N 6. — P. 561-574. — DOI: 10.1097/00041433-199912000-00006.

<sup>57</sup> Gervois P., Fruchart J.-C., Staels B. Drug insight: mechanisms of action and therapeutic applications for agonists of peroxisome proliferator-activated receptors // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. — 2007. — V. 3, N 2. — P. 145—156. - DOI: 10.1038/ncpendmet0397.

- 
- <sup>58</sup> Schoonjans K., Staels B., Auwerx J. Role of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression // *Journal of Lipid Research*. — 1996. — V. 37, N 5. — P. 907–925. PMID: 8725145
- <sup>59</sup> Packard K. A., Backes J. M., Lenz T. L., Wurdeman R. L., Destache C., Hilleman D. E. Comparison of gemfibrozil and fenofibrate in patients with dyslipidemic coronary heart disease // *Pharmacotherapy*. — 2002. — V. 22, N 12. — P. 1527–1532. — DOI: 10.1592/phco.22.17.1527.34128
- <sup>60</sup> Moon Y. S., Chun P., Chung S. Ezetimibe and fenofibrate combination therapy for mixed hyperlipidemia // *Drugs Today (Barc)*. — 2007. — V. 43, N 1. — P. 35–45. — DOI: 10.1358/dot.2007.43.1.1037478.
- <sup>61</sup> Filippatos T., Milionis H. J. Treatment of hyperlipidemia with fenofibrate and related fibrates // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. — 2008. — V. 17, N 10. — P. 1599–1614. — DOI: 10.1517/13543784.17.10.1599.
- <sup>62</sup> Keating G. M., Croom K. F. Fenofibrate: a review of its use in primary dyslipidemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus // *Drugs*. — 2007. — V. 67, N 1. — P. 121–153. — DOI: 10.2165/00003495-200767010-00013.
- <sup>63</sup> Ip E., Farrell G. C., Robertson G., Hall P., Kirsch R., Leclercq I. Central role of PPAR $\alpha$ -dependent hepatic lipid turnover in dietary steatohepatitis in mice // *Hepatology*. — 2003. — V. 38, N 1. — P. 123–132. — DOI: 10.1053/jhep.2003.50268.
- <sup>64</sup> Gervois P. et al. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic in vivo treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  activator fenofibrate // *Journal of Biological Chemistry*. — 2004. — V. 279, N 16. — P. 16154–16160. — DOI: 10.1074/jbc.M400346200.
- <sup>65</sup> Yu S., Rao S., Reddy J. K. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC) // *PPAR Research*. — 2008. — V. 2008. — DOI: 10.1155/2008/209520.
- <sup>66</sup> Holst D., Luquet S., Nogueira V., Kristiansen K., Leverve X., Grimaldi P. A. Nutritional regulation and role of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  in fatty acid catabolism in skeletal muscle // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. — 2003. — V. 1633, N 1. — P. 43–50. — DOI: 10.1016/S1388-1981(03)00072-4.
- <sup>67</sup> Braissant O., Foufelle F., Scotto C., Dauça M., Wahli W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR- $\alpha$ , - $\beta$ , and - $\gamma$  in the adult rat // *Endocrinology*. — 1996. — V. 137, N 1. — P. 354–366. — DOI: 10.1210/endo.137.1.8536636.
- <sup>68</sup> Luquet S., Lopez-Soriano J., Holst D., Fredenrich A., Melki J., Rassoulzadegan M., Grimaldi P. A. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  controls muscle development and oxidative

---

capability // *The FASEB Journal*. — 2003. — V. 17, N 15. — P. 2299–2301. — DOI: 10.1096/fj.03-0069fje.

<sup>69</sup> Girroir E. E., Hollingshead H. E., He P., Zhu B., Perdeu G. H., Peters J. M. Quantitative expression patterns of peroxisome proliferator-activated receptor- $\beta/\delta$  (PPAR $\beta/\delta$ ) protein in mice // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 2008. — V. 371, N 3. — P. 456–461. — DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.086.

<sup>70</sup> Amri E.-Z., Bonino F., Ailhaud G., Abumrad N. A., Grimaldi P. A. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes // *Journal of Biological Chemistry*. — 1995. — V. 270, N 5. — P. 2367–2371. — DOI: 10.1074/jbc.270.5.2367.

<sup>71</sup> Hertz R., Berman I., Keppler D., Bar-Tana J. Activation of gene transcription by prostacyclin analogues is mediated by the peroxisome-proliferators-activated receptor (PPAR) // *European Journal of Biochemistry*. — 1996. — V. 235, N 1-2. — P. 242–247. — DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.00242.x.

<sup>72</sup> Jeong J. et al. Mechanism of action of magnesium lithospermate B against aging and obesity-induced ER stress, insulin resistance, and inflammasome formation in the liver // *Molecules*. — 2018. — V. 23, N 9. — P. 2098. — DOI: 10.3390/molecules23092098.

<sup>73</sup> Iwashita A., Muramatsu Y., Yamazaki T., Muramoto M., Kita Y., Yamazaki S., Mihara K., Moriguchi A., Matsuoka N. Neuroprotective efficacy of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ -selective agonists in vitro and in vivo // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. — 2007. — V. 320, N 3. — P. 1087–1096. — DOI: 10.1124/jpet.106.115758.

<sup>74</sup> Gupta R. et al. Activation of nuclear hormone receptor peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  accelerates intestinal adenoma growth // *Nature Medicine*. — 2004. — V. 10, N 3. — P. 245–247. — DOI: 10.1038/nm993.

<sup>75</sup> Liu X.-Y. et al. Docking and molecular dynamics simulations of peroxisome proliferator activated receptors interacting with pan agonist sodelglitazar // *Protein & Peptide Letters*. — 2011. — V. 18, N 10. — P. 1021–1027. — DOI: 10.2174/092986611796378716.

<sup>76</sup> Cheng H.S., Tan W.S.D., Low Y.S., Marvalim C., Lee J.Y.H., Tan N.S. Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: An update of clinical evidence // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — V. 20, N 20. — P. 5055. — DOI: 10.3390/ijms20205055.

<sup>77</sup> Wang X. et al. PPAR- $\delta$  promotes survival of breast cancer cells in harsh metabolic conditions // *Oncogenesis*. — 2016. — V. 5, N 6. — P. e232. — DOI: 10.1038/oncsis.2016.41.

<sup>78</sup> Feige J.N., Gelman L., Michalik L., Desvergne B., Wahli W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the

---

crossroads of key cellular functions // *Progress in Lipid Research*. — 2006. — V. 45, N 2. — P. 120–159. — DOI: 10.1016/j.plipres.2005.12.002.

<sup>79</sup> Marx N., Bourcier T., Sukhova G.K., Libby P., Plutzky J. PPAR $\gamma$  activation in human endothelial cells increases plasminogen activator inhibitor type-1 expression: PPAR $\gamma$  as a potential mediator in vascular disease // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 1999. — V. 19, N 3. — P. 546–551. — DOI: 10.1161/01.ATV.19.3.546.

<sup>80</sup> Wang L. et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): a review // *Biochemical Pharmacology*. — 2014. — V. 92, N 1. — P. 73–89. — DOI: 10.1016/j.bcp.2014.07.018.

<sup>81</sup> Wu L., Guo C., Wu J. Therapeutic potential of PPAR $\gamma$  natural agonists in liver diseases // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. — 2020. — V. 24, N 5. — P. 2736-2748. — DOI: 10.1111/jcmm.15028.

<sup>82</sup> Feng X. et al. Activation of PPAR $\gamma$  by a natural flavonoid modulator, apigenin ameliorates obesity-related inflammation via regulation of macrophage polarization // *EBioMedicine*. — 2015. — V. 9. — P. 61-76. — DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.013.

<sup>83</sup> Wang L. et al. Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ): a review // *Biochemical Pharmacology*. — 2014. — V. 92, N 1. — P. 73-89. — DOI: 10.1016/j.bcp.2014.07.018.

<sup>84</sup> Bhalla K., Hwang B.J., Choi J.H. [et al.] N-Acetylfarnesylcysteine is a novel class of peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand with partial and full agonist activity in vitro and in vivo // *Journal of Biological Chemistry*. — 2011. — V. 286, N 48. — P. 41626-41635. — DOI: 10.1074/jbc.M111.295956.

<sup>85</sup> Lehmann J.M., Moore L.B., Smith-Oliver T.A. [et al.] An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) // *Journal of Biological Chemistry*. — 1995. — V. 270, N 22. — P. 12953-12956. — DOI: 10.1074/jbc.270.22.12953.

<sup>86</sup> Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. [et al.] Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *New England Journal of Medicine*. — 2006. — V. 355, N 23. — P. 2427-2443. — DOI: 10.1056/NEJMoa066224.

<sup>87</sup> Hulin B., McCarthy P.A., Gibbs E.M. The glitazone family of antidiabetic agents // *Current Pharmaceutical Design*. — 1996. — V. 2, N 1. — P. 85-102. Doi: 10.2174/1381612802666220920215821.

<sup>88</sup> Xin X., Yang S., Kowalski J., Gerritsen M.E. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands are potent inhibitors of angiogenesis in vitro and in vivo // *Journal of Biological Chemistry*. — 1999. — V. 274, N 13. — P. 9116-9121. — DOI: 10.1074/jbc.274.13.9116.

- 
- <sup>89</sup> Niemoeller O., Mahmud H., Föller M., Wieder T., Lang F. Ciglitazone and 15d-PGJ2 induced suicidal erythrocyte death // *Cellular Physiology and Biochemistry*. — 2008. — V. 22, N 1-4. — P. 237-244. — DOI: 10.1159/000149798.
- <sup>90</sup> Smith M. T. Mechanisms of troglitazone hepatotoxicity // *Chemical Research in Toxicology*. — 2003. — V. 16, N 6. — P. 679–687. — DOI: 10.1021/tx034033e.
- <sup>91</sup> Stevenson R. W., McPherson R. K., Genereux P. E., Danbury B. H., Kreutter D. K. Antidiabetic agent englitazone enhances insulin action in nondiabetic rats without producing hypoglycemia // *Metabolism*. — 1991. — V. 40, N 12. — P. 1268–1274. — DOI: 10.1016/0026-0495(91)90035-4.
- <sup>92</sup> Yang Z. H., Miyahara H., Iwasaki Y., Takeo J., Katayama M. Dietary supplementation with long-chain monounsaturated fatty acids attenuates obesity-related metabolic dysfunction and increases expression of PPAR $\gamma$  in adipose tissue in type 2 diabetic KK-Ay mice // *Nutrition & Metabolism*. — 2013. — V. 10, N 1. — P. 16. — DOI: 10.1186/1743-7075-10-16.
- <sup>93</sup> Watkins P. B., Whitcomb R. W. Hepatic dysfunction associated with troglitazone // *New England Journal of Medicine*. — 1998. — V. 338, N 13. — P. 916-917. — DOI: 10.1056/NEJM199803263381314.
- <sup>94</sup> Peters Harmel A. L., Kendall D. M., Buse J. B., Boyle P. J., Marchetti A., Lau H. Impact of adjunctive thiazolidinedione therapy on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Current Medical Research and Opinion*. — 2004. — V. 20, N 2. — P. 215-223. — DOI: 10.1185/030079904125003044.
- <sup>95</sup> Diamant M., Heine R. J. Thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus: current clinical evidence // *Drugs*. — 2003. — V. 63, N 13. — P. 1373-1405. — DOI: 10.2165/00003495-200363130-00004.
- <sup>96</sup> Fischer J., Ganellin C. R. *Analogue-based Drug Discovery*. — Weinheim: John Wiley & Sons, 2006. — P. 450. — ISBN 978-3-527-60749-5.
- <sup>97</sup> Chen X., Yang L., Zhai S. D. Risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among diabetic patients prescribed rosiglitazone or pioglitazone: a meta-analysis of retrospective cohort studies // *Chinese Medical Journal*. — 2012. — V. 125, N 23. — P. 4301-4306. — DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.23.014.
- <sup>98</sup> Elstner E. et al. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and retinoic acid receptor inhibit growth and induce apoptosis of human breast cancer cells in vitro and in BNX mice // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 1998. — V. 95, N 15. — P. 8806-8811. — DOI: 10.1073/pnas.95.15.8806.

- 
- <sup>99</sup> Fullert S. et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 2002. — V. 87, N 12. — P. 5503-5506. — DOI: 10.1210/jc.2002-020693.
- <sup>100</sup> Goldberg R. B. et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care*. — 2005. — V. 28, N 7. — P. 1547-1554. — DOI: 10.2337/diacare.28.7.1547.
- <sup>101</sup> Bongartz T., Coras B., Vogt T., Scholmerich J., Müller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPAR $\gamma$  ligand pioglitazone: an open-label pilot study // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005. — V. 44, N 1. — P. 126-129. — DOI: 10.1093/rheumatology/keh423.
- <sup>102</sup> Lee J.-H., Woo Y.-A., Hwang I.-C., Kim C.-Y., Kim D.-D., Shim C.-K., Chung S.-J. Quantification of CKD-501, lobeglitazone, in rat plasma using a liquid-chromatography/tandem mass spectrometry method and its applications to pharmacokinetic studies // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. — 2009. — V. 50, N 5. — P. 872-877. — DOI: 10.1016/j.jpba.2009.06.027.
- <sup>103</sup> Basak S., Murmu A., Matore B. W., Roy P. P., Singh J. Thiazolidinedione an auspicious scaffold as PPAR- $\gamma$  agonist: its possible mechanism to manoeuvre against insulin resistant diabetes mellitus // *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. — 2024. — V. 11. — P. 100160. — DOI: 10.1016/j.ejmcr.2024.100160.
- <sup>104</sup> Balakumar P., Kathuria S. Submaximal PPAR $\gamma$  activation and endothelial dysfunction: new perspectives for the management of cardiovascular disorders // *British Journal of Pharmacology*. — 2012. — V. 166. — P. 1981–1992. — DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01938.x.
- <sup>105</sup> Chakrabarti R., Misra P., Vikramadithyan R. K., Premkumar M., Hiriyan J., Datla S. R., Damarla R. K., Suresh J., Rajagopalan R. Antidiabetic and hypolipidemic potential of DRF 2519, a dual activator of PPAR- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$  // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — V. 491. — P. 195–206. — DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.03.029.
- <sup>106</sup> Shibata T., Matsui K., Yonemori F., Wakitani K. JTT-501, a novel oral antidiabetic agent, improves insulin resistance in genetic and non-genetic insulin-resistant models // *Br. J. Pharmacol.* — 1998. — V. 125, N 8. — P. 1744–1750. — DOI: 10.1038/sj.bjp.0702253.
- <sup>107</sup> Ratner R. E., Parikh S., Tou C. Efficacy, safety and tolerability of tesaglitazar when added to the therapeutic regimen of poorly controlled insulin-treated patients with type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — V. 4. — P. 214–221. — DOI: 10.3132/dvdr.2007.038.
- <sup>108</sup> Göke B., Gause-Nilsson I., Persson A. The effects of tesaglitazar as add-on treatment to metformin in patients with poorly controlled type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — V. 4. — P. 204–213. — DOI: 10.3132/dvdr.2007.037.

- 
- <sup>109</sup> Wilding J. P., Gause-Nilsson I., Persson A. Tesaglitazar, as add-on therapy to sulphonylurea, dose-dependently improves glucose and lipid abnormalities in patients with type 2 diabetes // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — V. 4. — P. 194–203. — DOI: 10.3132/dvdr.2007.036.
- <sup>110</sup> Bays H., McElhattan J., Bryzinski B. S. A double-blind, randomised trial of tesaglitazar versus pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2007. — V. 4. — P. 181–193. — DOI: 10.3132/dvdr.2007.035.
- <sup>111</sup> Henke B. R. et al. N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPAR agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents // *J. Med. Chem.* — 1998. — V. 41. — P. 5020-5036. - DOI: 10.1021/jm9804127.
- <sup>112</sup> McHutchison J. et al. Farglitazar lacks antifibrotic activity in patients with chronic hepatitis C infection // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 138. — P. 1365-1372. — DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.046.
- <sup>113</sup> Lohray B. B. et al. (-)-3-[4-[2-(Phenoxazin-10-yl)ethoxy]phenyl]-2-ethoxypropanoic acid [(-)-DRF2725]: a dual PPAR agonist with potent antihyperglycemic and lipid modulating activity // *J. Med. Chem.* — 2001. — V. 44. — P. 2675-2678. — DOI: 10.1021/jm010152r.
- <sup>114</sup> Skrumtsager B. K. et al. Ragaglitazar: The Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of a Novel Dual PPAR $\alpha$  and  $\gamma$  Agonist in Healthy Subjects and Patients with Type 2 Diabetes // *J. Clin. Pharmacol.* — 2003. — V. 43, N 11. — P. 1244-1256. — DOI: 10.1177/0091270003257225.
- <sup>115</sup> Oleksiewicz M. B. et al. Generalized cellular hypertrophy is induced by a dual-acting PPAR agonist in rat urinary bladder urothelium in vivo // *Toxicol. Pathol.* — 2005. — Vol. 33. — P. 552-560. — DOI: 10.1080/01926230590968564.
- <sup>116</sup> Sauerberg P. et al. Novel Tricyclic- $\alpha$ -alkoxyphenylpropionic Acids: Dual PPAR $\alpha$ / $\gamma$  Agonists with Hypolipidemic and Antidiabetic Activity // *J. Med. Chem.* - 2002. — V. 45, N 4. — P. 789-804. — DOI: 10.1021/jm0109766.
- <sup>117</sup> Long G. G. et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of rats treated with naveglitazar, a gamma-dominant PPAR alpha/gamma agonist: lack of evidence for urolithiasis as an inciting event // *Toxicol. Pathol.* — 2008. — V. 36. — P. 218-231. — DOI: 10.1177/0192623307311400.
- <sup>118</sup> Reifel-Miller A., Otto K., Hawkins E. [et al.] A peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ / $\gamma$  dual agonist with a unique in vitro profile and potent glucose and lipid effects in rodent models of type 2 diabetes and dyslipidemia // *Mol. Endocrinol.* — 2005. — V. 19. — P. 1593-1605. — DOI: 10.1210/me.2004-0467.

- 
- <sup>119</sup> Jain M. R. et al. Saroglitazar, a novel PPAR $\alpha/\gamma$  agonist with predominant PPAR $\alpha$  activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models // *Pharmacol. Res. Perspect.* — 2015. — V. 3, N 3. — P. e00136. — DOI: 10.1002/prp2.136.
- <sup>120</sup> WO 2003/009841 A1. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists, their preparation and use / B. B. Lohray, V. B. Lohray, R. Chakrabarti [et al.]. — опубл. 06.02.2003. — Международная заявка PCT/IN02/00150 от 05.07.2002; приоритет от 06.07.2001, IN 1248/DEL/2001.
- <sup>121</sup> Agrawal R. The first approved agent in the Glitazar's Class: Saroglitazar // *Curr. Drug Targets.* — 2014. — V. 15. — P. 151–155. — DOI: 10.2174/1389450115666140224112523.
- <sup>122</sup> Jain N. et al. Effect of a dual PPAR alpha/gamma agonist on insulin sensitivity in patients of type 2 diabetes with hypertriglyceridemia—randomized double-blind placebo-controlled trial // *Sci. Rep.* — 2019. — V. 9. — P. 19017. — DOI: 10.1038/s41598-019-55110-z.
- <sup>123</sup> Sharma A., Amarnath S., Kushwah D. S. Saroglitazar, a novel cardiometabolic agent for diabetic dyslipidemia — a Review // *J. Young Pharm.* — 2017. — V. 9, N 1. — P. 15-18. — DOI: 10.5530/jyp.2017.9.4.
- <sup>124</sup> Yang W. et al. Efficacy and safety of chiglitazar, a novel peroxisome proliferator-activated receptor pan-agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (CMAP) // *Sci. Bull.* — 2021. — V. 66, N 15. — P. 1571-1580. — DOI: 10.1016/j.scib.2021.02.014.
- <sup>125</sup> Stirban A. O. et al. Aleglitazar, a dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist, improves insulin sensitivity, glucose control and lipid levels in people with type 2 diabetes: findings from a randomized, double-blind trial // *Diabetes Obes. Metab.* — 2016. — V. 18. — P. 711–715. — DOI: 10.1111/dom.12656.
- <sup>126</sup> Harrity T. et al. Muraglitazar, a novel dual (alpha/gamma) peroxisome proliferator-activated receptor activator, improves diabetes and other metabolic abnormalities and preserves beta-cell function in db/db mice // *Diabetes.* — 2006. — V. 55. — P. 240–248. — DOI: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0242.
- <sup>127</sup> Wallenius K. et al. The PPAR alpha/gamma agonist, tesaglitazar, improves insulin mediated switching of tissue glucose and free fatty acid utilization in vivo in the obese Zucker rat // *PPAR Res.* — 2013. — V. 2013. — Art. 305347. — DOI: 10.1155/2013/305347.
- <sup>128</sup> Suh Y.-G. et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Constrained meta-Substituted Phenyl Propanoic Acids as Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  Dual Agonists // *J. Med. Chem.* — 2008. — V. 51, N 20. — P. 6318-6333. — DOI: 10.1021/jm8003416.

- 
- <sup>129</sup> Liu K.G. et al. Synthesis and biological activity of L-tyrosine-based PPAR $\gamma$  agonists with reduced molecular weight // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — V. 11, N 24. — P. 3111-3113. — DOI: 10.1016/S0960-894X(01)00629-9.
- <sup>130</sup> Bénardeau A. et al. Alogliptazar, a new, potent, and balanced dual PPAR $\alpha/\gamma$  agonist for the treatment of type II diabetes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2009. — V. 19, N 9. — P. 2468-2473. — DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.03.078.
- <sup>131</sup> Jain M.R. et al. Saroglitazar, a novel PPAR $\alpha/\gamma$  agonist with predominant PPAR $\alpha$  activity, shows lipid-lowering and insulin-sensitizing effects in preclinical models // *Pharmacol. Res. Perspect.* — 2015. — V. 3, N 3. — P. e00136. — DOI: 10.1002/prp2.136.
- <sup>132</sup> Li P.P. et al. The PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonist chiglitazar improves insulin resistance and dyslipidemia in MSG obese rats // *Br. J. Pharmacol.* — 2006. — V. 148, N 5. — P. 610-618. — DOI: 10.1038/sj.bjp.0706759.
- <sup>133</sup> Long G. G. et al. Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of rats treated with naveglitazar, a gamma-dominant PPAR alpha/gamma agonist: lack of evidence for urolithiasis as an inciting event // *Toxicol. Pathol.* — 2008. — V. 36. — P. 218-231. — DOI: 10.1177/0192623307311400.
- <sup>134</sup> Verma R.K. et al. 3D-QSAR study of tyrosine and propanoic acid derivatives as PPAR $\alpha/\gamma$  dual agonists using CoMSIA // *Med. Chem. Res.* — 2013. — V. 22. — P. 287-302. — DOI: 10.1007/s00044-012-0003-4.
- <sup>135</sup> Waites C.R., Dominick M.A., Sanderson T.P., Schilling B.E. Nonclinical Safety Evaluation of Muraglitazar, a Novel PPAR $\alpha/\gamma$  Agonist // *Toxicol. Sci.* — 2007. — V. 100, № 1. — P. 248-258. — DOI: 10.1093/toxsci/kfm223.
- <sup>136</sup> Buse J. et al. Muraglitazar, a dual ( $\alpha/\gamma$ ) PPAR activator: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week monotherapy trial in adult patients with type 2 diabetes // *Clin. Ther.* — 2005. — V. 27. — P. 1181-1195. — DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.08.004.
- <sup>137</sup> Kendall D.M. et al. Improvement of Glycemic Control, Triglycerides, and HDL Cholesterol Levels With Muraglitazar, a Dual ( $\alpha/\gamma$ ) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Activator, in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: A double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study // *Diabetes Care.* — 2006. — V. 29, N 5. — P. 1016-1023. — DOI: 10.2337/dc05-1366.
- <sup>138</sup> Bristol-Myers Squibb announces discontinuation of development of muraglitazar, an investigational oral treatment for type 2 diabetes [Electronic resource] // PR Newswire. — 2005. — URL: <http://www.prnewswire.com/news-releases/bristol-myers-squibb-announces-discontinuation-of-development-of-muraglitazar-an-investigational-oral-treatment-for-type-2-diabetes-56462702.html>

- 
- <sup>139</sup> Kendall D.M. et al. Improvement of Glycemic Control, Triglycerides, and HDL Cholesterol Levels With Muraglitazar, a Dual ( $\alpha/\gamma$ ) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Activator, in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin Monotherapy: A double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study // *Diabetes Care*. — 2006. — V. 29, N 5. — P. 1016-1023. — DOI: 10.2337/dc05-1366.
- <sup>140</sup> Nissen S.E., Wolski K., Topol E.J. Effect of Muraglitazar on Death and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus // *JAMA*. — 2005. — V. 294, N 20. — P. 2581-2586. — DOI: 10.1001/jama.294.20.2581.
- <sup>141</sup> Pingali A. et al. Design and synthesis of novel bis-oximinoalkanoic acids as potent PPAR $\alpha$  agonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2010. — V. 20, N 3. — P. 1156-1161. — DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.12.125.
- <sup>142</sup> Imoto H. et al. Studies on non-thiazolidinedione antidiabetic agents. 3. Preparation and biological activity of the metabolites of TAK-559 // *Chem. Pharm. Bull.* — 2004. — V. 52. — P. 120-124. — DOI: 10.1248/cpb.52.120.
- <sup>143</sup> Sakamoto J. et al. A novel oxyiminoalkanoic acid derivative, TAK-559, activates human peroxisome proliferator-activated receptor subtypes // *Eur. J. Pharmacol.* — 2004. — V. 495. — P. 17-26. — DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.05.030.
- <sup>144</sup> Chen H. et al. Cevoglitazar, a Novel Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha/\gamma$  Dual Agonist, Potently Reduces Food Intake and Body Weight in Obese Mice and Cynomolgus Monkeys // *Endocrinology*. — 2010. — V. 151, N 7. — P. 3115-3124. — DOI: 10.1210/en.2009-1388.
- <sup>145</sup> Stringer F. et al. The effect of genetic polymorphisms in UGT2B15 on the pharmacokinetic profile of sipoglitazar, a novel anti-diabetic agent // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — V. 69. — P. 423-430. — DOI: 10.1007/s00228-012-1351-1.
- <sup>146</sup> WO 1999/062872 A1. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonists, their preparation and pharmaceutical compositions containing them // publ. 09.12.1999. — International application PCT/JP99/02940 filed 01.06.1999; priority 02.06.1998, JP 153798/1998.
- <sup>147</sup> Michalik L. et al. International Union of Pharmacology. LXI . Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. — 2006. — V. 58. — N 4. — P. 726–741. doi: 10.1124/pr.58.4.5
- <sup>148</sup> a) Al-Assaf H. Hepatoprotective and antioxidant effect of corosolic acid on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity // *African J. Pharm. Pharmacol.* — 2013. — V. 7. — N 12. — P. 673–678. doi: 10.5897/AJPP12.1448 b) Srivastava G., Singh M., Mishra A. Ursolic acid: A natural preventive aesculapian for environmental hepatic ailments // *Environ. Dis.* — 2017. — V. 2. — N 3. — P. 87. doi: 10.4103/ed.ed\_12\_17 c) Li J.Y. et al. Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: Literature review // *Biomed Res. Int.* — 2014. — V. 2014. doi: 10.1155/2014/872139 d) Semenov D.E. et al.

---

Hepatoprotective Properties of Betulonic Acid Amide and Heptral in Toxic Liver Injury Induced by Carbon Tetrachloride in Combination with Ethanol // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2015. – V. 158. – N 3. – P. 336–341. doi: 10.1007/s10517-015-2756-5.

<sup>149</sup> Afrose S. et al. Karaya root saponin exerts a hypocholesterolemic response in rats fed a high-cholesterol diet // *Nutr. Res. Elsevier Inc.*, – 2009. – V. 29. – N 5. – P. 350–354. doi: 10.1016/j.nutres.2009.05.008.

<sup>150</sup> a) Mbaze L.M. a. et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory pentacyclic triterpenes from the stem bark of *Fagara tessmannii* (Rutaceae) // *Phytochemistry*. – 2007. – V. 68. – N 5. – P. 591–595. DOI: 10.1016/j.phytochem.2006.12.015 b) Chukwujekwu J.C. et al. Alpha-glucosidase inhibitory and antiplasmodial properties of terpenoids from the leaves of *Buddleja saligna* Willd // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2016. – V. 31. – N 1. – P. 63–66. doi: 10.3109/14756366.2014.1003927.

<sup>151</sup> Sharma H. et al. Pentacyclic triterpenes: New tools to fight metabolic syndrome // *Phytomedicine. Elsevier GmbH*, – 2018. – V. 50. – P. 166–177. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.011.

<sup>152</sup> Hussain H. et al. Therapeutic potential of glycyrrhetic acids: a patent review (2010-2017) // *Expert Opin. Ther. Pat. Taylor & Francis*, – 2018. – V. 28. – N 5. – P. 383–398. DOI: 10.1080/13543776.2018.1455828.

<sup>153</sup> Teng H. et al. Dietary triterpenes in the treatment of type 2 diabetes: To date // *Trends Food Sci. Technol. Elsevier*, – 2018. – V. 72. – N September 2017. – P. 34–44. DOI: 10.1016/j.tifs.2017.11.012.

<sup>154</sup> Hintze K. J., Benninghoff A. D., Cho C. E., Ward R. E. Modeling the Western Diet for Preclinical Investigations // *Advances in Nutrition*. — 2018. — V. 9, N 3. — P. 263–271. DOI: 10.1093/advances/nmy002.

<sup>155</sup> Murphy K.M. et al. A customizable approach for the enzymatic production and purification of diterpenoid natural products // *J. Vis. Exp.* – 2019. – V. 2019. – N 152. – P. 1–13. doi: 10.3791/59992.

<sup>156</sup> Mironov M.E. et al. Furanolabdanoid-based 1,2,4-oxadiazoles: Synthesis and cytotoxic activity // *ChemistrySelect*. – 2016. – V. 1. – N 3. – P. 417–424. doi: 10.1002/slct.201600042.

<sup>157</sup> Fernández MA, et. al. Anti-inflammatory activity of abietic acid, a diterpene isolated from *Pimenta racemosa* var. *grisea*. *J Pharm Pharmacol.* 2001 Jun; 53(6):867-72. doi: 10.1211/0022357011776027.

<sup>158</sup> Wada, H. et al. Antiulcer Activity Of Dehydroabietic Acid Derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1985 33(4), 1472–1487. – 1985. – V. 33. – N 4. – P. 1472–1487. doi: 10.1248/cpb.33.1472.

- 
- <sup>159</sup> Lam S.H. et al. Hypoglycemic diterpenoids from *Tinospora crispa* // *J. Nat. Prod.* – 2012. – V. 75. – N 2. – P. 153–159. doi: 10.1021/np200692v.
- <sup>160</sup> Kang M. S. et al. Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* — 2008. — V. 369, — N 2. — P. 333–338. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.02.002.
- <sup>161</sup> Liu J.J. et. al. Synthesis and Cytotoxic Activity of Amides from Isopimaric Acid // *Chemistry of Natural Compounds.* — 2018. — V. 54, N 4. — P. 695-700. DOI: 10.1007/s10600-018-2443-7.
- <sup>162</sup> Smith E. et. al. Isopimaric acid from *Pinus nigra* shows activity against multidrug-resistant and EMRSA strains of *Staphylococcus aureus* // *Phytotherapy Research.* — 2005. — V. 19, N 6. — P. 538-542. DOI: 10.1002/ptr.1711.
- <sup>163</sup> Bohnert T., Prakash C. ADME profiling in drug discovery and development: An overview // *Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions* / Ed. by A.V. Lyubimov. — Hoboken, N.J.: Wiley, 2012. — P. 1-42. — DOI: 10.1002/9780470921920.edm021
- <sup>164</sup> Nepali K., Lee H. Y., Liou J. P. Nitro-Group-Containing Drugs // *Journal of Medicinal Chemistry.* — 2019. — Vol. 62, no. 6. — P. 2851-2893. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00147.
- <sup>165</sup> Chiodi D., Ishihara Y. Methoxy group: a non-lipophilic "scout" for protein pocket finding // *Future Medicinal Chemistry.* — 2025. — V. 17, no. 9. — P. 983-985. — DOI: 10.1080/17568919.2025.2485865.
- <sup>166</sup> Foretz M., Guigas B., Viollet B. Metformin: Update on mechanisms of action and repurposing potential // *Nature Reviews Endocrinology.* — 2023. — V. 19. — P. 460–476. DOI: 10.1038/s41574-023-00833-4.
- <sup>167</sup> Lindmark-Henriksson M. et. al. Transformation of terpenes using a *Picea abies* suspension culture // *Journal of Biotechnology.* — 2004. — V. 107, N 2. — P. 173-184. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2003.10.009.
- <sup>168</sup> Habtemariam S. Antidiabetic Potential of Monoterpenes: A Case of Small Molecules Punching above Their Weight // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2018. — V. 19, N 1. — Art. 4. — P. [1–16]. DOI: 10.3390/ijms19010004.
- <sup>169</sup> Kuranov S.O., Luzina O.A., Salakhutdinov N.F. Synthesis and evaluation of camphor and cytosine-based cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* — 2018. — V. 26, N 15. — P. 4402-4409. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.07.028.
- <sup>170</sup> Rathinam A., Pari L. Myrtenal ameliorates hyperglycemia by enhancing GLUT2 through Akt in the skeletal muscle and liver of diabetic rats // *Chemico-Biological Interactions.* — 2016. — V. 256. — P. 161–166. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.07.009. PMID: 27417257.

- 
- <sup>171</sup> Babukumar S., et al. Geraniol, a natural monoterpene, ameliorates hyperglycemia by attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats // *Pharmaceutical Biology*. — 2017. — V. 55, N 1. — P. 1442–1449. DOI: 10.1080/13880209.2017.1301494.
- <sup>172</sup> Muruganathan U., Srinivasan S., Vinothkumar V. Antidiabetogenic efficiency of menthol, improves glucose homeostasis and attenuates pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis in streptozotocin-nicotinamide induced experimental rats through ameliorating glucose metabolic enzymes // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2017. — V. 92. — P. 229–239. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.068.
- <sup>173</sup> Kobayashi A., Suzuki Y., Sugai S. Specificity of transaminase activities in the prediction of drug-induced hepatotoxicity // *Journal of Toxicological Sciences*. — 2020. — V. 45, N 9. — P. 515–537. DOI: 10.2131/jts.45.515.
- <sup>174</sup> Hitchcock C. A., Dickinson K., Brown S. B., Evans E. G. V., Adams D. J. Interaction of azole antifungal antibiotics with cytochrome P-450-dependent  $14\alpha$ -sterol demethylase purified from *Candida albicans* // *Biochemical Journal*. — 1990. — V. 266. — P. 475–480. DOI: 10.1042/bj2660475.
- <sup>175</sup> Kumar S., Khokra S. L., Yadav A. Triazole analogues as potential pharmacological agents: a brief review // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2021. — V. 7. — P. 106. DOI: 10.1186/s43094-021-00241-3.
- <sup>176</sup> Riddick J. A., Bunger W. B., Sakano T. K. *Organic Solvents: Physical Properties and Methods of Purification* // John Wiley & Sons. — 1986. — V. 19. — P. 1328.
- <sup>177</sup> Wen X. et al. Naturally occurring pentacyclic triterpenes as inhibitors of glycogen phosphorylase: Synthesis, structure-activity relationships, and X-ray crystallographic studies // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2008. — V. 51, N 12. — P. 3540–3554. DOI: 10.1021/jm8001263.
- <sup>178</sup> Günther A., Makuch E., Nowak A., Duchnik W., Kucharski Ł., Pełech R., Klimowicz A. Enhancement of the Antioxidant and Skin Permeation Properties of Betulin and Its Derivatives // *Molecules*. — 2021. — V. 26, N 11. — P. 3435. — DOI: 10.3390/molecules26113435
- <sup>179</sup> Zhang W. et al. Synthesis and Evaluation of Radiolabeled Phosphoramidate Mustard with Selectivity for Hypoxic Cancer Cells // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. — 2017. — V. 8, N 12. — P. 1269–1274. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00364.
- <sup>180</sup> Shyam R. et al. 1,2,3-Triazolium-Based Cationic Amphipathic Peptoid Oligomers Mimicking Antimicrobial Helical Peptides // *ChemMedChem*. — 2018. — V. 13, N 15. — P. 1513–1516. DOI: 10.1002/cmdc.201800233.

- 
- <sup>181</sup> Narayanaswamy N., Avinash M. B., Govindaraju T. Exploring hydrogen bonding and weak aromatic interactions induced assembly of adenine and thymine functionalised naphthalenediimides // *New Journal of Chemistry*. — 2013. — V. 37, N 5. — P. 1302–1306. DOI: 10.1039/C3NJ41108D.
- <sup>182</sup> Marques, C. S. et al. Survey of New, Small-Molecule Isatin-Based Oxindole Hybrids as Multi-Targeted Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease // *Synthesis*. — 2022. — Vol. 54, № 19. — P. 4304–4319. — DOI: 10.1055/s-0040-1719884.
- <sup>183</sup> He T. et al. Synthesis of oxazolidin-2-ones and imidazolidin-2-ones directly from 1,3-diols or 3-amino alcohols using iodobenzene dichloride and sodium azide // *Advanced Synthesis & Catalysis*. — 2014. — V. 356, N 5. — P. 1113–1118. DOI: 10.1002/adsc.201300961.
- <sup>184</sup> Delor M. et al. Exploiting Chromophore-Protein Interactions through Linker Engineering to Tune Photoinduced Dynamics in a Biomimetic Light-Harvesting Platform // *Journal of the American Chemical Society*. — 2018. — V. 140, N 20. — P. 6278–6287. DOI: 10.1021/jacs.8b02399.
- <sup>185</sup> Tan D. et al. The influence of fluorocarbon chain and phosphorylcholine on the improvement of hemocompatibility: A comparative study in polyurethanes // *Journal of Materials Chemistry B*. — 2014. — V. 2, N 10. — P. 1344–1353. DOI: 10.1039/C3TB21629E.
- <sup>186</sup> Leygue N. et al. Efficient Synthesis of a Family of Bifunctional Chelators Based on the PCTA[12] Macrocyclic Suitable for Bioconjugation // *European Journal of Organic Chemistry*. — 2019. — V. 2019, N 18. — P. 2899–2913. DOI: 10.1002/ejoc.201900162.
- <sup>187</sup> Mo X., Morgan T. D. R., Ang H. T., Hall D. G. Scope and Mechanism of a True Organocatalytic Beckmann Rearrangement with a Boronic Acid/Perfluoropinacol System under Ambient Conditions // *Journal of the American Chemical Society*. — 2018. — V. 140, N 15. — P. 5264–5271. DOI: 10.1021/jacs.8b01938.
- <sup>188</sup> Kita Y., Numajiri Y., Okamoto N., Stoltz B. M. Construction of tertiary chiral centers by Pd-catalyzed asymmetric allylic alkylation of prochiral enolate equivalents // *Tetrahedron*. — 2015. — V. 71, N 37. — P. 6349–6353. Doi: 10.1016/j.tet.2015.05.092.
- <sup>189</sup> Vozdvizhenskaya O.A. et al. Synthesis and antiherpetic activity of novel purine conjugates with 7,8-difluoro-3-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. — 2021. — V. 57. — P. 490–497. DOI: 10.1007/s10593-021-02938-y.
- <sup>190</sup> Gregoritz M., Messmann V., Goepferich A. M., Brandl F. P. Design of hydrogels for delayed antibody release utilizing hydrophobic association and Diels–Alder chemistry in tandem // *Journal of Materials Chemistry B*. — 2016. — V. 4, N 19. — P. 3398–3408. DOI: 10.1039/C6TB00223D.

---

<sup>191</sup> Hickey S. M. et al. Norbornane-based cationic antimicrobial peptidomimetics targeting the bacterial membrane // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2018. — V. 158. — P. 271–286. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.072.

<sup>192</sup> Saibal Kumar Das et al. Novel thieno oxazine analogues as antihyperglycemic and lipid modulating agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. — 2003. — V. 13, N 3. — P. 399–403. DOI: 10.1016/s0960-894x(02)00976-9.