

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Куранов Сергей Олегович

**СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4
И АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА FFA1, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ
ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н

Лузина Ольга Анатольевна

Новосибирск – 2019

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Подходы к синтезу производных фенилпропановых кислот и их аналогов как агонистов рецептора FFA1	10
1.1 Подходы к синтезу незамещенных по алифатической части производных арилпропановой кислоты.....	12
1.2 Подходы к синтезу β -замещенных производных фенилпропановых кислот и их аналогов ..	16
1.3 Подходы к синтезу α,β -замещенных производных фенилпропановой кислоты	28
1.4 Подходы к синтезу аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих карбоциклический цикл, конденсированный с ароматическим фрагментом фенилпропановой кислоты	32
1.5 Синтез аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих гетероциклический цикл, конденсированный с ароматическим фрагментом фенилпропановой кислоты.	38
1.6 Подходы к синтезу аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих гетероатом в алифатической части фенилпропановой кислоты	42
1.7 Подходы к синтезу аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих биоизостеры карбоксильной группы.....	46
Глава 2. Анализ данных о биологической активности агонистов рецептора FFA1	49
2.1 Влияние длины линкера, связывающего карбоксильную группу с ароматическим фрагментом «головы», на аффинность к рецептору FFA1.	49
2.2 Влияние строения ароматического кольца «головы» молекулы на аффинность к рецептору FFA1.....	51
2.3 Влияние гетероатома в линкере, связывающем карбоксильную группу и ароматический фрагмент «головы» на аффинность к рецептору FFA1	54
2.4 Влияние аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих биоизостеры карбоксильной группы, на аффинность к рецептору FFA1	55
2.5 Влияние заместителей в β -положении фенилпропановой кислоты и ее аналогов на аффинность к рецептору.....	56

2.6 Влияние «головы», содержащей конденсированные структуры, на аффинность к рецептору FFA1.....	64
Глава 3. Синтез потенциальных ингибиторов ДПП-4.....	69
3.1 Синтез цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментом.....	71
3.2 Синтез цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот	78
3.3 Синтез замещенных 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов	82
3.4 Анализ данных о биологической активности синтезированных соединений.....	85
3.4.1 Анализ данных об ингибировании ДПП-4 <i>in vitro</i>	85
3.4.2 Анализ данных о гипогликемической активности синтезированных соединений <i>in vivo</i> ...	86
Глава 4. Синтез потенциальных агонистов рецептора FFA1.....	89
4.1 Синтез метил 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата и потенциальных агонистов рецептора FFA1 на его основе	91
4.2 Анализ результатов биологической активности	94
4.2.1 Анализ результатов биологической активности <i>in vitro</i>	94
4.2.2 Анализ результатов биологической активности <i>in vivo</i>	96
4.3 Разработка подходов к модификации соединения лидера.....	97
4.3.1 Замена гетероатома, связывающего хвост с линкером	98
4.3.2 Замена оксиметиленового фрагмента, связывающего фенилпропановую кислоту с ароматическим линкером	101
4.3.3 Замена хвостовой части молекулы на другой терпеновый фрагмент.....	103
Глава 5. Экспериментальная часть	109
Выводы.....	152
Список сокращений	153
Список литературы	155

Введение

Актуальность темы

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является мультисистемным заболеванием, характеризующимся расстройством всех видов обмена веществ, в первую очередь, углеводов. Это нарушение вызвано неспособностью организма использовать инсулин для переработки глюкозы (состояние инсулинорезистентности). На ранних стадиях заболевания гипергликемия способствует как развитию выраженных нарушений секреции инсулина, так и быстрому прогрессированию атеросклероза и поражению нервной системы. На момент выявления СД2 (обычно случайному) у пациентов уже присутствуют осложнения заболевания в виде нарушения зрения (ретинопатия), почек (микро-, макропротеинурия), поражения сосудов сердца, мозга, нижних конечностей. Вышеуказанные осложнения являются основной причиной смерти и высокой инвалидизации больных СД2. Поэтому первоочередной и важнейшей задачей лечения СД2 является нормализация гликемии.

В настоящее время мировая тенденция заболеваемости диабетом приобретает характер эпидемии, а по данным Всемирной организации здравоохранения количество заболевших к 2030 г. превысит 350 млн. человек [1]. По официальным данным, в РФ сейчас около 4,5 млн больных сахарным диабетом. Ежегодно государство тратит на борьбу с сахарным диабетом около 570 млрд руб. Причем большая часть этих средств тратится не на поиск новых подходов к лечению и/или профилактике диабета, а на лечение осложнений, вызванных СД2.

Современные пероральные препараты, используемые в терапии СД2, включают сенситизаторы инсулина (увеличивают чувствительность организма к инсулину; пример – бигуаниды, глитазары), секретогоги инсулина (стимулируют секрецию инсулина организмом; пример – агонисты рецептора глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)) и ингибиторы α -глюкозидазы. Несмотря на большие успехи современной медицины в разработке терапевтических средств, а также на наличие широкого арсенала современных сахароснижающих препаратов и постоянное совершенствование алгоритмов ведения пациентов с СД2 типа, в реальной клинической практике не удается достичь компенсации заболевания у большого числа больных, что стимулирует поиск эффективных и безопасных сахароснижающих веществ.

Степень разработанности темы

Поиск новых препаратов является темой исследований большого количества научных коллективов в мире, однако, терапия сахарного диабета по-прежнему остается далекой от идеала, поскольку не удается преодолеть такие проблемы, как неэффективная коррекция

патологического состояния и многообразии побочных эффектов. Исследования, проводимые в настоящее время в мире, можно разделить на две основные группы. Первая группа занимается поиском агентов и оптимизацией их структур в отношении уже валидированных мишеней СД2, таргетные агенты для которых одобрены к применению ВОЗ и присутствуют на рынке лекарств. Вторая группа исследований посвящена разработке фармакологических агентов для новых биологических мишеней в терапии СД2.

В рамках данного исследования были предложены и осуществлены новые синтетические подходы к синтезу как новых ингибиторов ДПП-4 (таргетные препараты с таким механизмом действия уже присутствуют на рынке), так и к синтезу новых агонистов рецептора FFA1, мишени, которая только рассматривается как перспективная на рынке фармпрепаратов.

Ингибиторы ДПП-4 контролируют уровень глюкозы в крови за счет увеличения уровней инкретинов, что, в свою очередь, увеличивает секрецию инсулина [2]. Известны два класса ингибиторов: субстратоподобные, содержащие в своей структуре фрагмент с пролином, который отвечает за ковалентное связывание с ферментом, и несубстратоподобные, в которых с активным сайтом фермента связывается какой-то другой фрагмент. Связывание осуществляется нековалентно и с тем же активным сайтом фермента, что в случае пролинового фрагмента в субстратоподобных ингибиторах.

FFA1r (GPR40r) – рецептор на свободные жирные кислоты, считается одной из новых и перспективных мишеней. FFA1r кодируется геном, который в основном экспрессируется β -клетками поджелудочной железы. В нормальном состоянии уровень экспрессии низок, но повышается во время гипергликемии. Активация данного рецептора приводит к увеличению секреции инсулина и нормализации уровня глюкозы. Тема синтеза агонистов FFA1 получила существенное развитие в течение последнего десятилетия.

Можно отметить, что на настоящий момент многочисленные исследования позволили выявить фармакофорные части молекул и ингибиторов ДПП-4, и агонистов FFA1r, и их переменные части, модификации которых зачастую приводят к более удачным терапевтическим агентам.

Цель работы

В этой связи представляется перспективной модификация потенциальных гипогликемических агентов введением фрагментов природных соединений в качестве переменных фрагментов молекул. Природные соединения, как известно, зачастую являются платформой для синтеза лекарственных препаратов на их основе. 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. Поскольку в мировой литературе отсутствует информация о синтезе ингибиторов ДПП-4 и агонистов FFA1 с фрагментами природных соединений, то предлагаемая разработка на основе природных соединений может привести к созданию новых перспективных препаратов для терапии гипергликемического синдрома. **Целью настоящей работы** является синтез новых соединений, обладающих гипогликемической активностью, потенциальных ингибиторов ДПП-4 и агонистов FFA1r на основе природных соединений.

Научная новизна

Научная новизна исследований заключается в том, что впервые проведен направленный синтез целевых агентов гипогликемического действия, являющихся полусинтетическими производными природных соединений.

Предложен подход к синтезу и осуществлен синтез потенциальных ингибиторов ДПП-4, цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов.

Предложен подход к синтезу потенциальных агонистов рецептора FFA1 путем комбинирования фармакофорных фрагментов, отвечающих за гипогликемическую активность с фрагментами природных соединений. Осуществлен синтез серии соединений по реакции нуклеофильного замещения с борнил-, 1- и 2-адамантинил- и дигидроабетил- аминами, цитизином и 4-нитроцитизином. Направленным синтезом получены соединения, являющиеся аналогами наиболее физиологически активного соединения – 3-(4-{[4-({[(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино}метил)фенил]метокси}фенил)пропановой кислоты.

Теоретическая значимость

Предложен подход к синтезу фармакологических агентов гипогликемического действия – потенциальных ингибиторов ДПП-4 и агонистов FFA1r на основе природных соединений.

Разработана и осуществлена схема синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1, основанная на синтезе нескольких универсальных скаффолдов, содержащих замещенную по *пара*-положению фенилпропановую кислоту, с терминальными функциональными группами и их дериватизации природными соединениями и их производными, содержащими альдегидную, гидроксидную или аминную группу.

По результатам биологических испытаний продемонстрирована эффективность предложенного подхода к синтезу новых гипогликемических агентов, заключающегося в

замене объемных синтетических фрагментов в известных препаратах на объемные фрагменты природного происхождения.

Практическая значимость

Синтезированы новые соединения ряда цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов.

Разработан удобный метод синтеза четырех универсальных скаффолдов: этил 3-(4-((4-(аминометил)фенокс)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокси)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, этил 3-(4-((4-формилфенокс)метил)фенил)пропаноата и 3-(4-(4-(бромометил)-бензилокси)фенил)пропаноата, содержащих терминальные бромметиленовую, аминометиленовую или альдегидную функциональные группы. Продемонстрированы возможности сочетания с этими скаффолдами различных природных соединений, имеющих amino-, гидроксид- или альдегидную группы.

По результатам проведенных биологических исследований выявлены перспективные для дальнейшего исследования гипогликемические агенты.

Методология и методы исследования

При дизайне соединений мы использовали подход, заключающийся в комбинировании известных фармакофоров с фрагментами природных соединений (в первую очередь терпеноидов). Были синтезированы как гибридные соединения, в которых связывание фармакофорных фрагментов производилось с использованием линкера, так и химерные соединения, в которые были образованы путем объединения нескольких фармакофоров в одну структуру при перекрывании общих фрагментов.

В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, реакции введения и удаления защитных групп, реакции конденсации, нуклеофильного замещения, восстановления, окисления, восстановительного аминирования и другие. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, ГХ-МС.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Способ синтеза цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментом;
- 2) Способ синтеза цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот;

- 3) Способ синтеза 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов;
- 4) Способ синтеза этил 3-(4-((4-(аминометил)феноксид)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилоксид)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата и этил 3-(4-((4-формилфеноксид)метил)фенил)пропаноата;
- 5) Оптимизация условий синтеза метил 3-(4-(4-(бромометил)бензилоксид)фенил)пропаноата;
- 6) Способ дериватизации этил 3-(4-((4-(аминометил)феноксид)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилоксид)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата и этил 3-(4-((4-формилфеноксид)метил)фенил)пропаноата терпеноидами, содержащими гидроксид, альдегидную или аминогруппы, а именно нополом, ментолом, борнеолом, периловым альдегидом, миртенамом и борниламином.

Степень достоверности

Обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, и масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом РСА подтверждена молекулярная структура для одного нового соединения.

Структура диссертации

Работа изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 99 схем, 20 рисунков, 23 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (128 литературных источников).

Апробация работы

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению V.48. «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний», проект V.48.1.6. «Разработка методов создания соединений-лидеров в наиболее социально значимых терапевтических областях путем направленной трансформации природных и синтетических стартовых молекул. Организация биологических испытаний полученных соединений»). По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 9 сообщений в виде тезисов докладов.

Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных докладов (2), постерных (2) и заочное участие (5).

Личный вклад соискателя

Заключается в анализе, поиске и обобщении научной литературы 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 испытаниям; обработке и обсуждении полученных данных. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представляя доклады по теме диссертации.

Благодарности

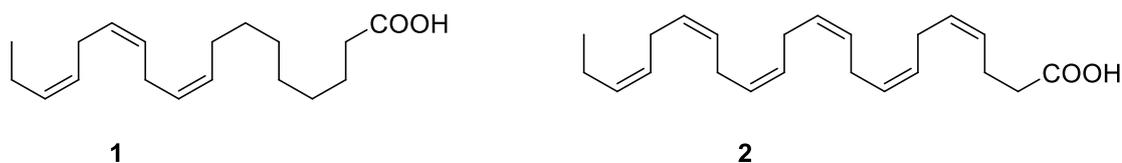
Автор выражает глубокую признательность заведующему Лабораторией физиологически активных веществ д.х.н, профессору Салахутдинову Нариману Фаридовичу и своему научному руководителю д.х.н Лузиной Ольге Анатольевне за неоценимую помощь в получении новых экспериментальных навыков, написании диссертации, ценные научные консультации и всестороннюю поддержку. Автор выражает благодарность руководителям центра спектральных исследований к.х.н. Маматюку В.И., к.ф.-м.н. Половяненко Д.Н., сотрудникам группы оптической спектроскопии за запись ИК-спектров и определение удельного вращения; сотрудникам группы ЯМР: Кандауровой В.В., Скоровой А.Б. за запись ЯМР-спектров; сотруднику группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; сотруднику группы РСА Гатилову Ю.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов; зав. лабораторией микроанализа, к.х.н. Тиховой В.Д. и сотрудникам за проведение элементного анализа. Также автор выражает благодарность Зайнулиной Л.Ф. и чл.-кор. РАН Вахитовой Ю.В. за исследование ингибирующих ДПП-4 свойств синтезированных соединений и интерпретацию результатов; сотрудникам КНУ имени Тараса Шевченко и проф. Красавину М.Ю. за помощь в исследовании аффинности некоторых синтезированных к рецептору FFA1, а также проведение глюкозотолерантного теста на мышах; сотруднику ЛФИ Хвостову М.В. за исследование гипогликемической активности полученных соединений и помощь в интерпретации результатов. Автор благодарит весь коллектив лаборатории физиологически активных веществ за помощь и поддержку.

Глава 1. Подходы к синтезу производных фенилпропановых кислот и их аналогов как агонистов рецептора FFA1

Одной из перспективных мишеней для терапии сахарного диабета второго типа (СД2) является рецептор FFA1 (free fatty acid receptor, рецептор на свободные жирные кислоты). Рецептор FFA1, ранее известный как рецептор GPR40, принадлежит к классу семейства рецепторов, сопряженных с G-белком. Он в основном экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы и энтероэндокринных I, K и L клетках, а также, как сообщается, экспрессируется в мозге [3]. Активация рецептора, как было показано [4], приводит к глюкозозависимому увеличению секреции инсулина при отсутствии риска гипогликемии и набора веса.

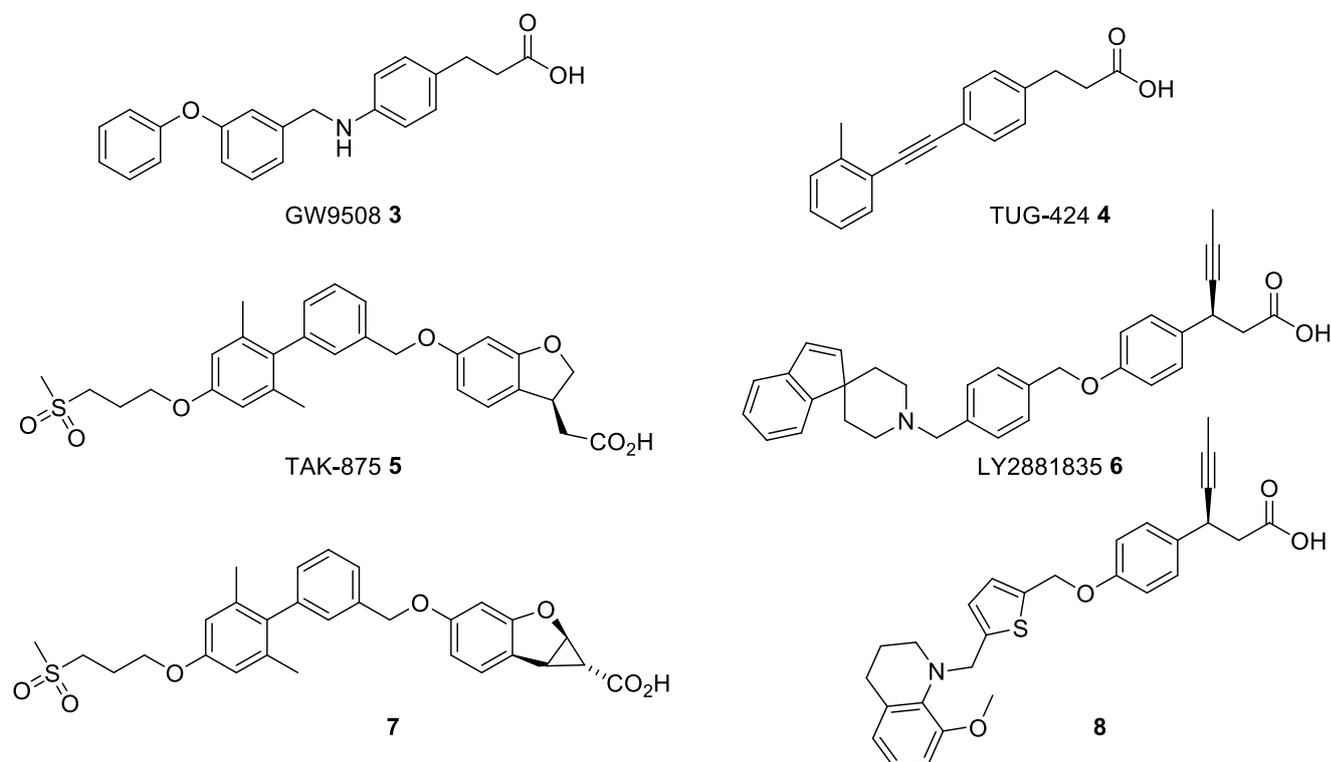
В бета-клетках поджелудочной железы активация рецептора приводит к каскаду реакций, в результате которых происходит высвобождение инсулина глюкозозависимым образом, что предотвращает риск возникновения гипогликемии, характерной для некоторых антидиабетических агентов (например, сульфонилмочевин [5]). Активация рецептора в энтероэндокринных клетках приводит к секреции глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), что также приводит к увеличению секреции инсулина [6].

Рецептор FFA1 активируется средними и длинными жирными кислотами [7]. В частности, эндогенными лигандами являются α -линоленовая **1** и докозогексаеновая **2** кислоты (Рисунок 1).



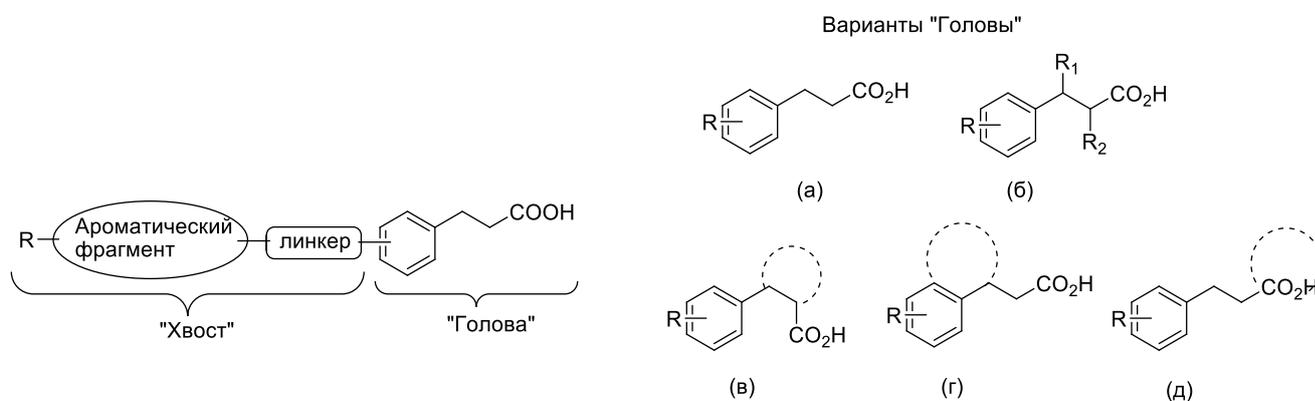
Как правило, синтетические агонисты имитируют эндогенные лиганды за счет фрагмента фенилпропановой кислоты, называемого в тематической литературе «головой» молекулы. Анализ литературы позволяет выявить и другие общие структурные фрагменты в соединениях, обладающих хорошей аффинностью к рецептору (**3-8**) (Рисунок 2). Как правило, в *para*-положении фенилпропановой кислоты находится короткий линкер, связывающий «голову» с ароматическим фрагментом, в котором также могут находиться дополнительные алифатические или ароматические заместители, позволяющие подстроить физико-химические свойства молекулы.

Рисунок 2



Схема, отражающая общепринятые представления о структуре известных агонистов, приведена на рисунке 3 [8]. Фрагмент фенилпропановой кислоты зачастую модифицируется введением различных заместителей. Наиболее распространенной модификацией является введение в алифатическую часть небольших заместителей (Рисунок 3б,в), стереохимия которых имеет значение, при этом, как правило, активен только один изомер. Иногда вводят заместитель, который циклизуется с С-2 ароматическим положением (Рисунок 3г). Целью введения дополнительных заместителей, помимо увеличения селективности, является уменьшение вероятности β -окисления. Еще одной модификацией «головы» молекулы, обусловленной потребностью избежать ряда нежелательных фармакологических эффектов, является замена карбоксильной группы на биоизостерный фрагмент (Рисунок 3д).

Рисунок 3



В данном обзоре рассмотрены работы, в которых проводился синтез потенциальных агонистов FFA1. Целью обзора является анализ синтетических подходов, используемых для конструирования фрагмента «головы» молекулы, поскольку именно «голова» молекулы обеспечивает селективное взаимодействие с рецептором. Также в литературе встречаются молекулы, в которых за связывание с тем же участком связывания фермента отвечает не фрагмент фенилпропановой кислоты, а отличающийся от него. В данном обзоре такие фрагменты будут называться аналогами фенилпропановой кислоты.

1.1 Подходы к синтезу незамещенных по алифатической части производных арилпропановой кислоты

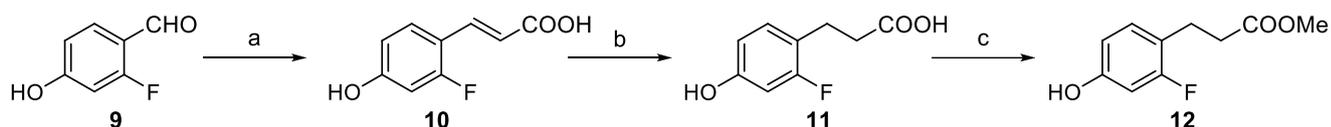
(Гет)арилпропановые кислоты, в том числе содержащие заместители в ароматическом кольце, являются простейшим примером «головы» молекулы агониста.

Наиболее популярный метод построения данного фрагмента заключается в конденсации функционально замещенного ароматического или гетероароматического альдегида с производными малоновой кислоты, фосфонатами или илидами фосфора с последующим гидрированием образовавшейся двойной связи и превращением карбоксильной группы в

сложноэфирную. Обратное превращение (гидролиз) совершают уже на последней стадии синтеза.

Данный подход был использован в работе [9], в которой производное коричной кислоты **10** получали по реакции 4-гидрокси-2-фторбензальдегида (**9**) с малоновой кислотой в пиридине при нагревании. Далее авторы гидрировали двойную связь фенилпропеновой кислоты **10** водородом над палладием на угле, а затем при кипячении полученной фенилпропановой кислоты **11** в метаноле в присутствии серной кислоты получали метиловый эфир **12** (Схема 1). Отметим, что защита карбоксильной группы, примененная авторами работы, является распространенным приемом при синтезе агонистов рецептора FFA1 на основе фенилпропановой кислоты. Защита карбоксильной группы необходима для проведения дальнейшей последовательности реакций по незащищенной гидроксильной группе, направленной на конструирование «хвоста» молекулы.

Схема 1

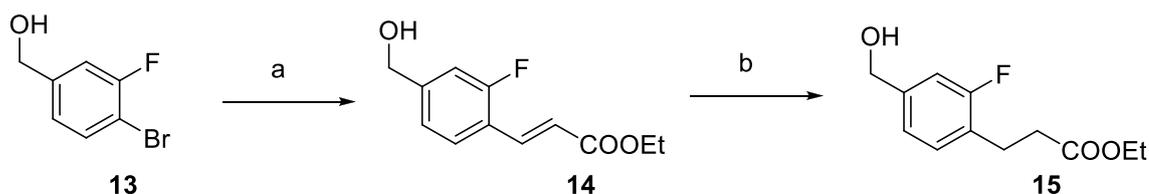


(a) $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$, пиридин, 80°C ; (b) Pd/C, H_2 , ТГФ, комн. т.; (c) конц. H_2SO_4 , CH_3OH , кипячение

Вышеописанный подход был использован для синтеза многих агонистов FFA1 со стартовыми соединениями как ароматическими [10-13], так и гетероароматическими альдегидами [14].

Другим часто используемым методом синтеза α,β -непредельных соединений является палладий-катализируемая реакция Хека галогенаренов с акрилатами. Так, при реакции бромид **13** с этилакрилатом в присутствии ацетата палладия было получено соединение **14**. Двойную связь в эфире **14** восстанавливали водородом над палладием на угле, что приводило к образованию этилового эфира фенилпропановой кислоты **15** [15] (Схема 2). Данный подход находит применение как в синтезе производных фенилпропановой кислоты [13,16,17], так и ее гетероциклических аналогов, например пиридинов [18].

Схема 2

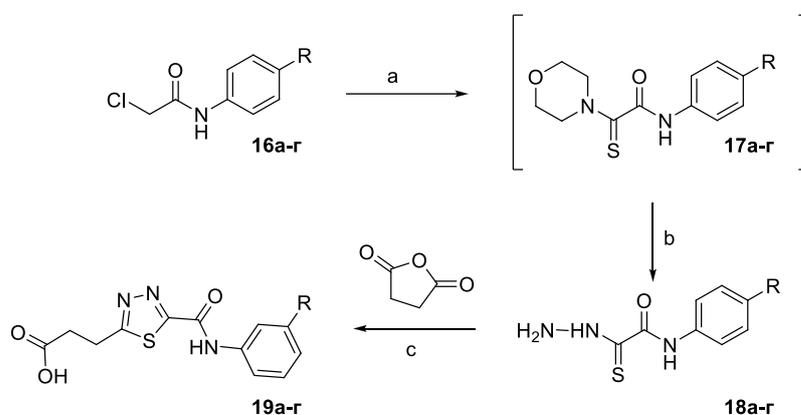


(a) этилакрилат, Et_3N , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , комн. т., 65%.
(b) Pd/C, H_2 (1 атм), комн. т. 87%.

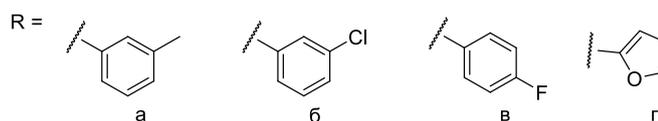
Помимо упомянутых ранее методов, позволяющих получать гетероциклические аналоги фенилпропановой кислоты, существуют подходы, основанные на синтезе гетероциклического фрагмента из нескольких структурных блоков, содержащих необходимые функциональные группы для дальнейшей трансформации.

Так, например, были получены производные 1,3,4-тиадиазола **19а-г** [19]. При реакции хлорацетамидов **16а-г** с элементарной серой в присутствии морфолина была получена серия соединений **17а-г**, которые далее вводили в реакцию с гидразин-гидратом, что приводило к образованию тиогидразидов **18а-г**. Кипячение тиогидразидов **18** с янтарным ангидридом в уксусной кислоте приводило к образованию 1,3,4-тиадиазолов **19а-г** (Схема 3).

Схема 3

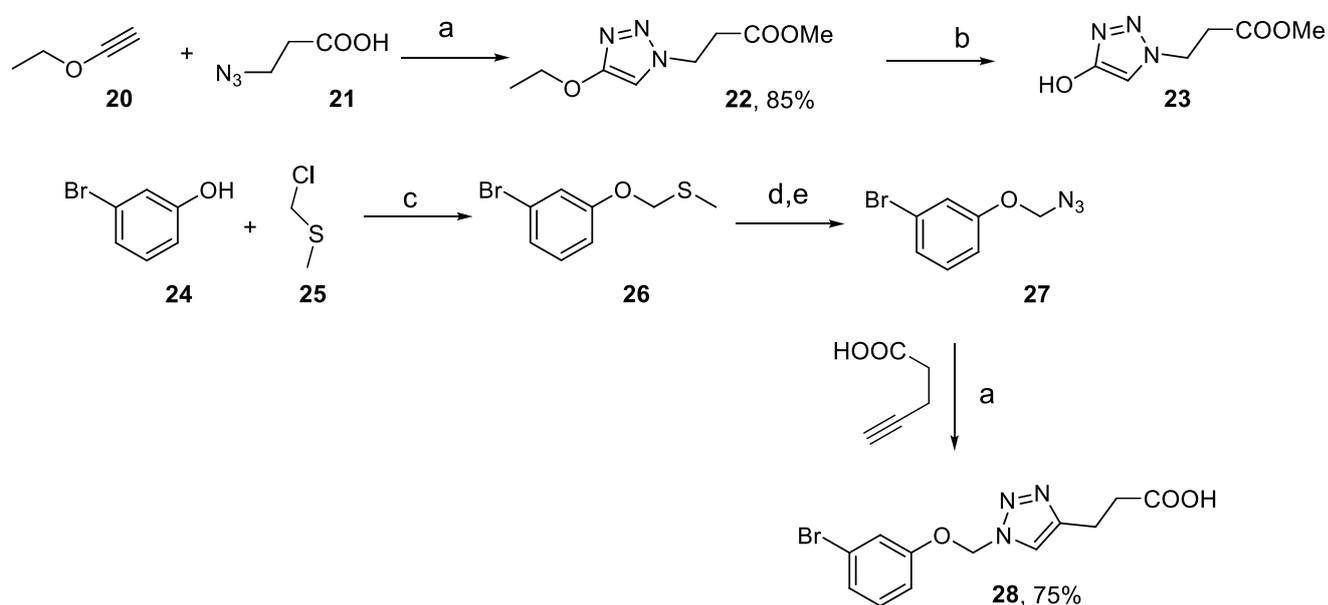


- (a) S_8 , морфолин, Et_3N , ДМФА, комн. т.;
 (b) $N_2H_4 \cdot H_2O$
 (c) CH_3COOH , кипячение



В работе [12] описан синтез методами клик-химии гетероароматических аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих 1,2,3-триазольный цикл. При реакции ацетилена **20** с метил 3-азидопропанатом (**21**), поставляющим карбоксильную группу в конечный фрагмент, был получен триазол **22**. При обработке соединения **22** бромидом бора в хлористом метиле происходило образование гидрокситриазола **23**. При реакции бромфенола **24** с хлоридом **25** в присутствии гидрида натрия было получено соединение **26**. Действием азидата натрия на соединение **26** был получен азид **27**, который при реакции с пент-4-иновой кислотой в присутствии сульфата меди и аскорбата натрия в смеси *трет*-бутанол-вода при микроволновом облучении образовывал триазол **28** с выходом 75% (Схема 4).

Схема 4



- (a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия, $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}=1:1$, MW, 80°C ;
 (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. т., 94%;
 (c) NaH , NaI , ДМФА, 0°C - комн. т., 72%;
 (d) SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , -78°C ;
 (e) NaN_3 , ДМСО, комн. т.;

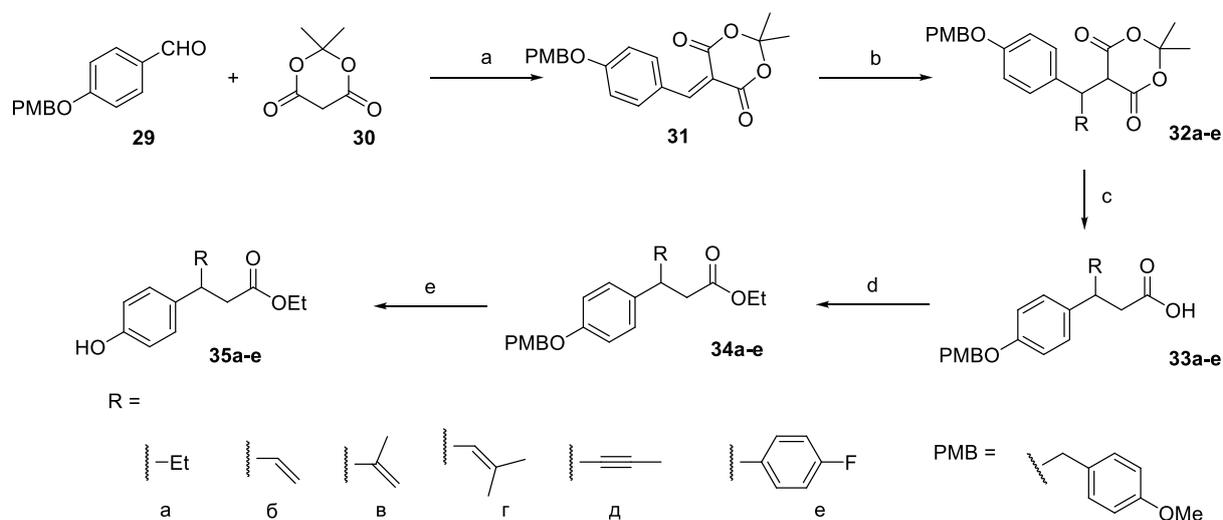
Таким образом, для синтеза незамещенных по алифатической части фенилпропановых кислот чаще всего используют реакции конденсации альдегидов с производными малоновой кислоты [9], фосфинами [11,14], либо же палладий-катализируемые реакции бромаренов с алкил акрилатами, которые приводят к образованию α,β -ненасыщенных соединений. α,β -Ненасыщенные соединения, образуемые в обоих случаях, затем гидрируют с помощью подходящего метода. Для синтеза гетероароматических аналогов фенилпропановой кислоты также используют методы сборки гетероцикла из синтетических эквивалентов, один из которых содержит фрагмент пропанкарбоновой кислоты.

1.2 Подходы к синтезу β -замещенных производных фенилпропановых кислот и их аналогов

Введение заместителя в β -положение фенилпропановой кислоты препятствует β -окислению (цикл Кноопа — Линена, заключающийся в деградации жирных кислот), что благоприятно сказывается на фармакокинетическом профиле агониста.

Наиболее часто используемый способ синтеза β -замещенных производных фенилпропановой кислоты заключается в конденсации замещенного альдегида с кислотой Мельдрума и последующем алкилировании β -положения образовавшегося соединения реактивом Гриньяра. Данный подход имеет широкое применение для введения алифатических заместителей, ароматические заместители также могут быть введены, но в литературе такие примеры встречаются значительно реже. В качестве исходных альдегидов используют либо галогензамещенные, либо гидроксизамещенные альдегиды, однако в последнем случае гидроксильную группу защищают, например, с помощью *para*-метоксибензильной защиты. Классическим примером является реакция альдегида **29** с кислотой Мельдрума **30**, описанная авторами работы [20], которая приводила к образованию соединения **31**. Последнее вводили в реакцию с различными реактивами Гриньяра, что приводило к образованию 1,3-диоксан-4,6-дионов **32a-e**. При нагревании соединений **32a-e** в водном растворе в присутствии пиридина протекал их гидролиз и декарбоксилирование, в результате чего образовывались кислоты **33a-e**. При реакции кислот **33a-e** с этанолом в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) были получены этиловые эфиры **34a-e**. Обработка соединения **34a-e** уксусной кислотой приводила к удалению *para*-метоксибензильной защиты и образованию фенолов **35a-e** (Схема 5) [20,21].

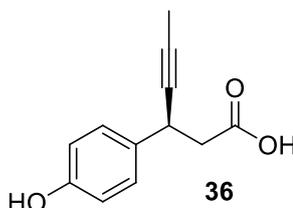
Схема 5



(a) пиперидин, CH_3COOH , толуол; (b) RMgX , ТГФ; (c) H_2O , пиридин, $100\text{ }^\circ\text{C}$; (d) EtOH , EDC, DMAP; (e) CH_3COOH

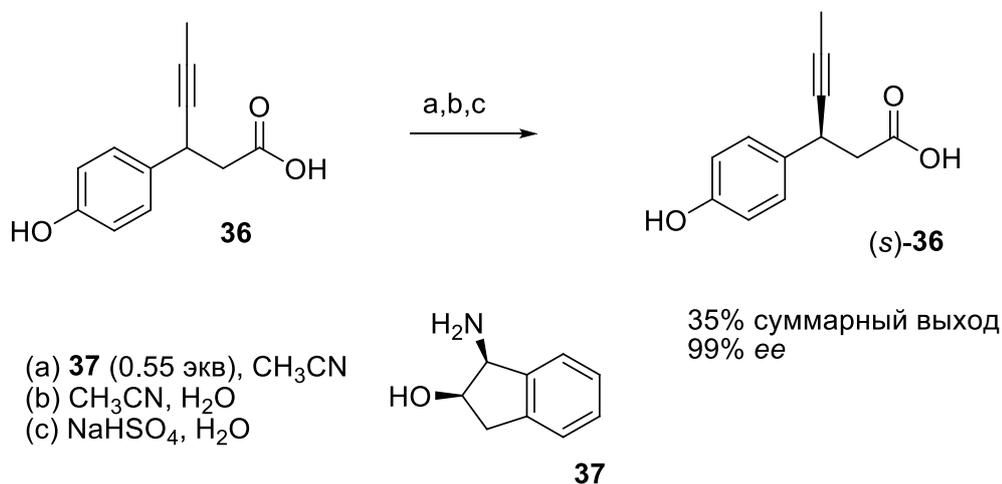
Стоит заметить, что фрагмент, получаемый при гидролизе сложноэфирной группы соединения **35д**, является достаточно популярным вариантом «головы» для молекул агонистов рецептора FFA1 [22-24]. Поскольку большую активность проявляет S-изомер, достаточно много исследований было посвящено получению синтетического эквивалента **36** (Рисунок 4) (в виде кислоты, метилового или этилового эфира, в том числе и модифицированных по фенольной группе) в энантиомерно чистом виде.

Рисунок 4



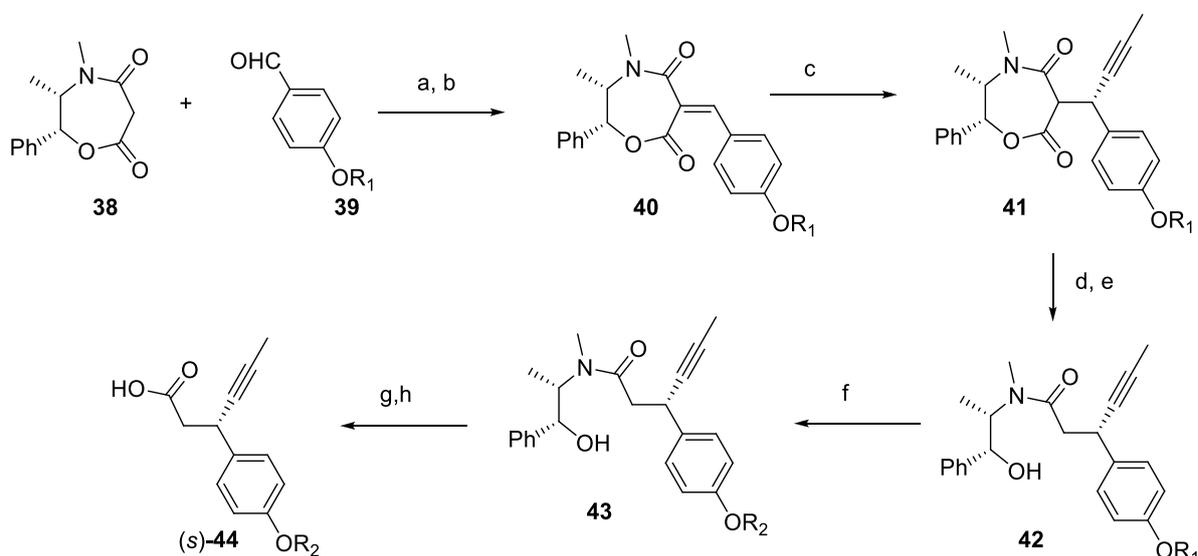
Первый подход основан на разделении рацемических смесей при помощи различных методов. Например, один из методов разделения рацемической смеси **36** заключается в разделении соли, образующейся при реакции **36** с 1-амино-2-инданолом, путем ее перекристаллизации из водного ацетонитрила. Обработка перекристаллизованной соли гидросульфатом натрия приводила к выделению кислоты (*S*)-**36** (Схема б) [25].

Схема б



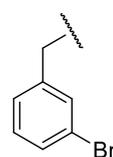
Применение методов асимметрического синтеза является вторым возможным способом решения проблемы получения энантимерно чистого синтетического эквивалента **36**. Так, в работе [26] описано два метода асимметрического синтеза β -замещенных фенилпропановых кислот. В основе первого подхода лежит использование хирального оксазепандиона **38**, синтезированного на основе (-)-эфедрина, вместо кислоты Мельдрума. Конденсацию альдегида **39** и оксазепандиона **38** проводили в присутствии тетрахлорида титана и пиридина в тетрагидрофуране (ТГФ) при -55°C . Полученное в результате конденсации соединение **40** вводили в реакцию реактивом Гриньяра при -35°C в ТГФ, что приводило к образованию соединения **41** с количественным выходом. Недостатком данного метода является необходимость использования стехиометрических количеств оксазепандиона **38**, а также трудности, связанные с удалением защиты, которая протекает в несколько стадий. Для начала производят гидролиз соединения **41** по карбоксильной группе, с помощью гидроксида тетра(н-бутил)аммония, что приводит к образованию амида **42**. Далее авторы проводили палладий катализируемую реакцию кросс-сочетания соединения **42** с арилборной кислотой, в результате которой был получено соединение **43**. При обработке амида **43** смесью метилата натрия и диметилкарбоната был получен метиловый эфир, который подвергали щелочному гидролизу, в результате которого была получена кислота (S)-**44** (Схема 7).

Схема 7

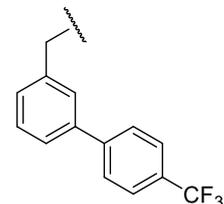


- (a) TiCl_4 , пиридин, ТГФ -55°C - комн. т. $^\circ\text{C}$; (b) 90°C ИПС;
 (c) MeCCMgBr , ТГФ, -35°C ; (d) $n\text{-Bu}_4\text{NOH}$, комн. т.;
 (e) DMCO , 100°C ;
 (f) $4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{B(OH)}_2$, PCy_3 , Pd(OAc)_2 , ТГФ, 70°C , 4ч
 (g) C(O)(OMe)_2 , MeONa , CH_2Cl_2 , 35°C ;
 (h) NaOH , EtOH , H_2O

R1 =

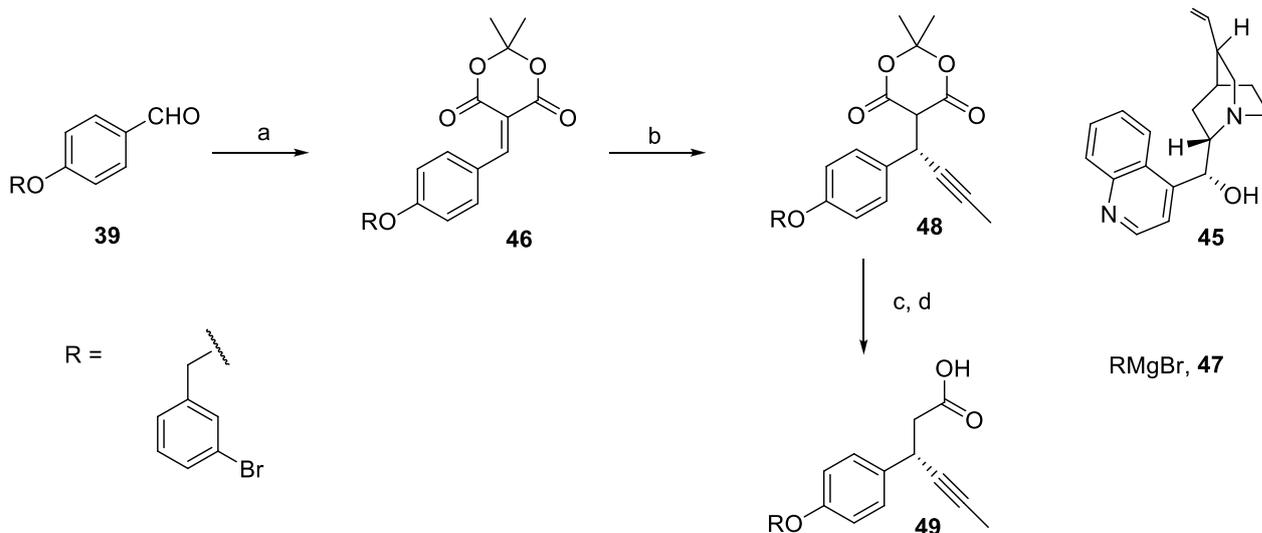


R2 =



Второй описанный в работе [26] метод заключается в энантиоселективном сопряженном алкилировании производных кислоты Мельдрума в присутствии цинхонидина **45**. Было показано, что при реакции производного кислоты Мельдрума **46**, получаемого из альдегида **39** и кислоты Мельдрума **30**, с пропинилмагнийбромидом **47** в присутствии цинхонидина **45**, диэтилцинка и 2,2,2-трифторэтанола при -40°C образовывалось соединение **48** с 89% *ee* и 97% выходом. Перекристаллизация соединения **48** из водного ацетона приводила к увеличению *ee* до 99%. Гидролиз соединения **48** приводил к образованию кислоты **49** (Схема 8).

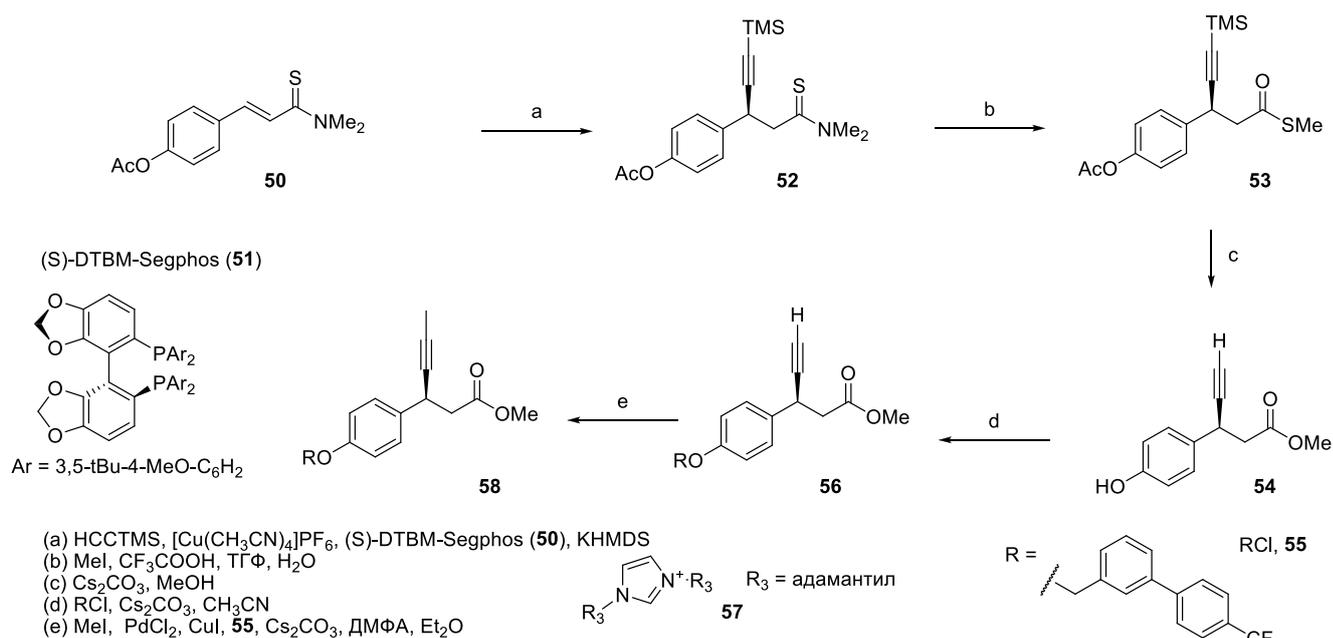
Схема 8



- (a) **30**, ДМАП, ТГФ;
 (b) **47** (1.2 экв), Et_2Zn (1.2 экв), 1.5 экв **45**, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (0.9 экв), ТГФ-толуол, -40°C ;
 (c) ДМФА, Вода, 100°C , 96%, >99% *ee*.

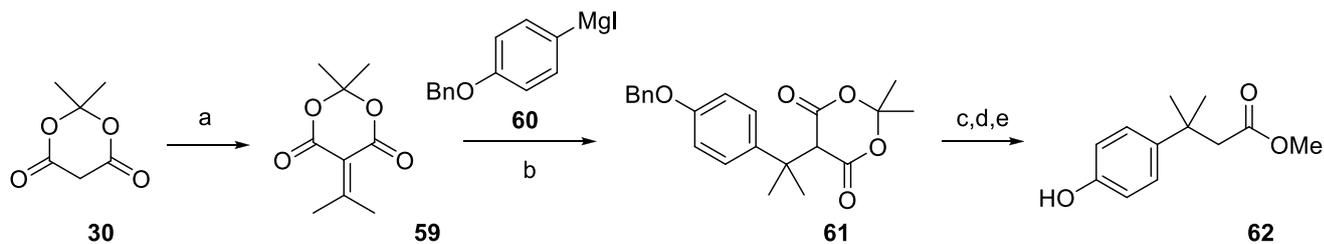
В работе [27] для синтеза синтетического эквивалента **36** было предложено использовать α,β -непредельные тиоамиды. При реакции тиоамида **50** с триметилсилилацетиленом ($\text{HC}\equiv\text{CTMS}$) в присутствии хирального дифосфинового лиганда **51**, бис(триметилсилил)амида калия и соли одновалентной меди было получено соединение **52** с выходом 85% и *ee* 91%. Стоит отметить, что авторы использовали и другие тиоамиды, однако хорошие результаты были получены только для *para*-ацетоксипроизводного. Реакция тиоамида **52** с иодистым метилом в присутствии воды и трифторуксусной кислоты приводила к образованию тиоэфира **53**. Обработка тиоэфира **53** карбонатом цезия в метаноле приводила к удалению триметилсилильной и ацетильной групп, а также превращению тиоэфира в метиловый эфир кислоты **54**. Реакция фенольного гидроксила **54** с алкилхлоридом **55** приводила к образованию соединения **56**. Для метилирования терминальной тройной связи использовали реакцию Сузуки соединения **56** с метилиодидом в присутствии солей палладия, одновалентной меди и добавки имидазола **57**, что приводило к образованию сложного эфира **58** (Схема 9).

Схема 9



Избежать необходимости получения энантимерно чистого соединения можно при введении двух одинаковых заместителей в β -положение. Например, авторы работы [28] конденсировали кислоту Мельдрума **30** с ацетоном в присутствии морфолина и уксусной кислоты, что приводило к образованию соединения **59**. Соединение **59** вводили в реакцию с магниийодидом **60**, что приводило к образованию 1,3-диоксан-4,6-диона **61**. Последовательные кислотный гидролиз, дебензилирование и метилирование карбоксильной группы приводили к образованию соединения **62** (Схема 10).

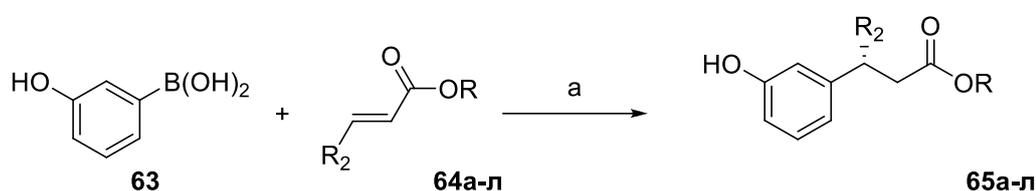
Схема 10



- (a) Ацетон, морфолин, CH_3COOH , комн. т., 75.6%;
 (b) ТГФ, 0°C , 67%; (c) 8M HCl, ДМФА, кипячение;
 (d) Pd/C, H_2 , MeOH, комн. т.; (e) SOCl_2 , MeOH, 0°C , 69% (за три стадии).

Еще один из представленных в литературе вариантов асимметрического синтеза β -замещенных производных фенолпропановой кислоты заключается в родий-катализируемой реакции арилборных кислот с замещенными акрилатами [29]. Данный метод позволяет получать β -алкил- и β -арилзамещенные фенолпропановые кислоты. При реакции 3-гидроксифенилборной кислоты **63** с замещенными акрилатами **64а-л** в присутствии хиральных комплексов родия в водном диоксане происходит образование соединения **65а-л**. Энантиомерный избыток синтезированных в работе хиральных эфиров **65а-л** находился в диапазоне от 83 до 96%, поэтому авторы проводили дополнительную очистку соединений, используя энантиоселективную хроматографию (Схема 11).

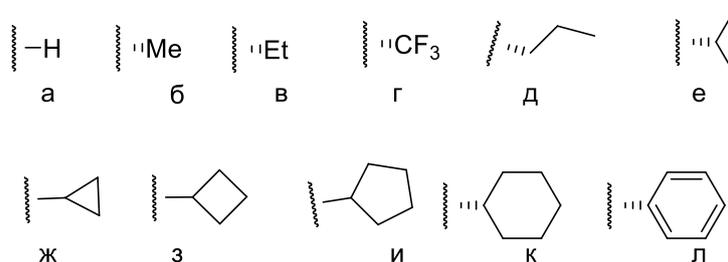
Схема 11



(a) Rh(I)(OH)/(S)-2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1-бинафтил, H₂O, 1,4-диоксан, 86-96%, 83-96% ee.

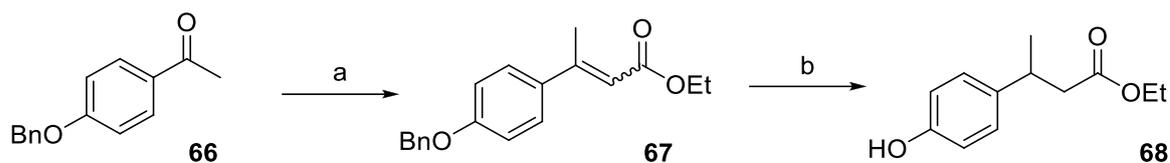
R = Me, Et

R₂ =



β -Замещенные производные фенолпропановых кислот можно получать и по реакции Хорнера-Вадсворда-Эммонса при использовании кетонов в качестве исходных соединений. Так, в работе [13] при использовании ароматического кетона **66**, вместо альдегида в реакции Хорнера-Вадсворда-Эммонса с триэтилацетофосфонатом было получено β -замещенное производное фенолпропановой кислоты **67**. Восстановление сопряженной двойной связи в соединении **67** водородом над палладием на угле приводило к образованию соединения **68** (Схема 12).

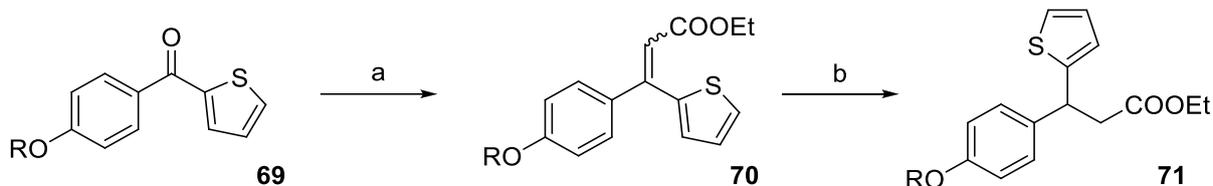
Схема 12



(a) $P(O)(OEt)_2CH_2COOEt$, NaH, ТГФ, 0 °С;
 (b) H_2 Pd/C, MeOH

Данный метод применим для синтеза целевых структур, при использовании в качестве исходных соединений как алкиларилкетонов [13], так и для арилалкиларилкетонов [30]. Так, из кетона **69** был получен алкен **70**, восстановление которого привело к образованию соединения **71**. Стоит отметить, что авторы данной работы для восстановления арил-арильных производных использовали нестандартный метод – взаимодействие соединения **70** с триэтилсиланом в присутствии трифторуксусной кислоты в хлористом метиле (Схема 13).

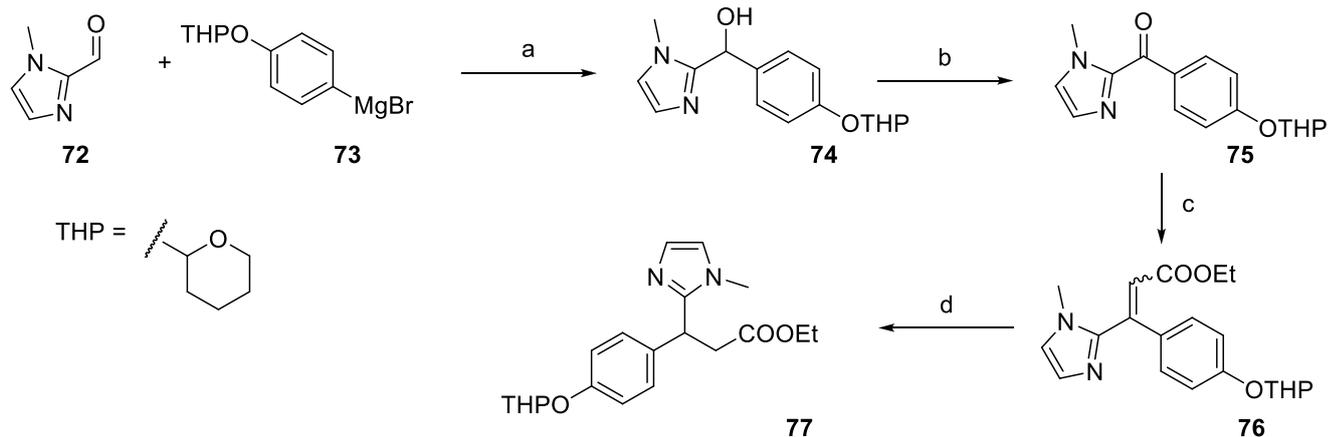
Схема 13



(a) $P(O)(OEt)_2CH_2COOEt$, NaH, ТГФ, 0°С;
 (b) Et_3SiH , CF_3COOH , CH_2Cl_2

Поскольку диарилкетоны не являются доступными реагентами, для их синтеза можно использовать метод, предложенный авторами работы [31]. Синтез начинали исходя из альдегида **72**, который вводили в реакцию с реактивом Гриньяра **73**. Полученный спирт **74** окисляли хлорохроматом пиридиния (PCC) до кетона **75**, который вводили в реакцию с этилтриметилсилилацетатом в присутствии бис(триметилсилил)амида лития, что приводило к образованию эфира **76**. Далее восстанавливали сопряженную двойную связь в соединении **76** водородом над палладием на угле, что приводило к образованию соединения **77** (Схема 14). Нельзя не отметить, что недостатком вышеописанных методов является образование рацемической смеси.

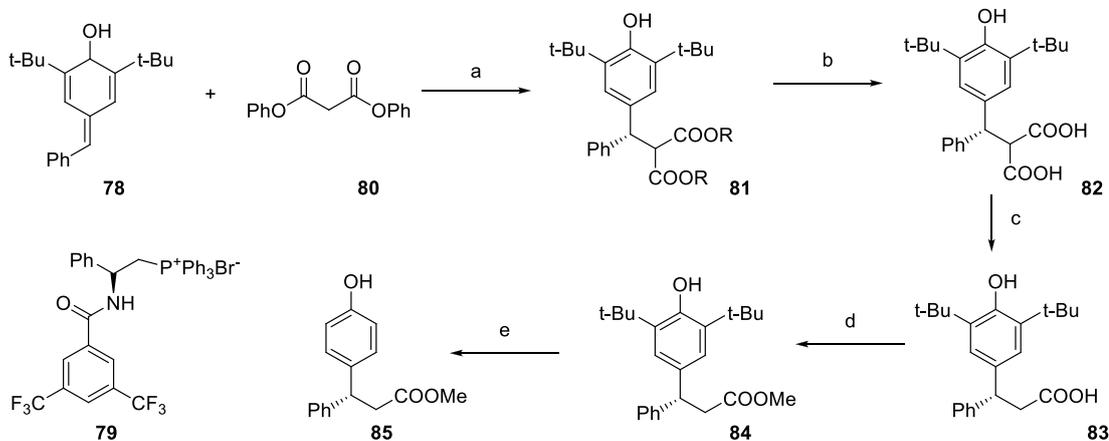
Схема 14



(a) ТГФ, $-78 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, 70-90%; (b) PCC, CH_2Cl_2 , 23°C , 75-90%;
 (c) $\text{TMSCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, LiHMDS, ТГФ, $-78 - 23^\circ\text{C}$, 60-85%;
 (d) H_2 , Pd/C, EtOAc, 23°C , 90-100%;

Получить оптически активные β -арилфенилпропановые кислоты можно в результате асимметрического синтеза. Например, авторы работы [32] проводили реакцию дифенилмалоната **80** с соединением **78** в присутствии катализатора **79**, что приводило к образованию соединения **81** с выходом 90% и *ee* 89%. Реакция протекала в присутствии карбоната калия в толуоле при -40°C . Последующая обработка дикарбоксилата **81** гидроксидом лития в водном ТГФ приводила к его гидролизу до дикислоты **82**, при нагревании которой в водном ДМФА происходило декарбоксилирование с образованием кислоты **83**. Защита карбоксильной группы путем образования метилового эфира при кипячении кислоты **83** в метаноле в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты приводила к метилому эфиру **84**, который затем нагревали в толуоле в присутствии хлорида алюминия, что приводило к удалению *трет*-бутильных групп из фенольного фрагмента и образованию соединения **85** (Схема 15).

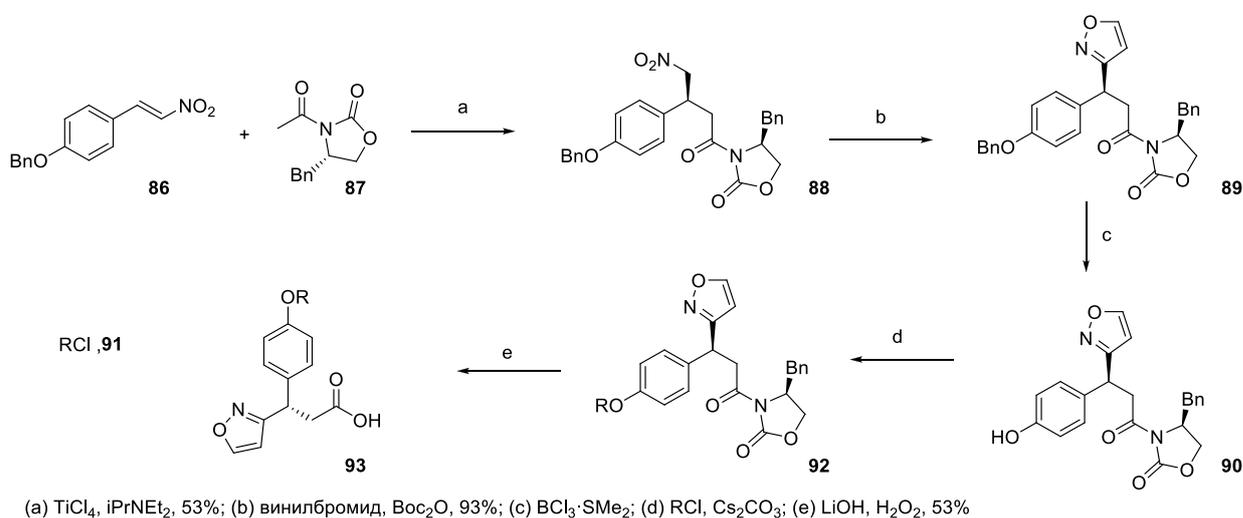
Схема 15



(a) **79** (5%), K_2CO_3 , толуол -40°C , 70 ч;
 (b) LiOH, ТГФ/ H_2O , комн. т., 2 ч; (c) ДМФА/ H_2O , 100°C , 1 ч;
 (d) H_2SO_4 , CH_3OH , кипячение, 12 ч; (e) AlCl_3 , толуол, 60°C , 1 ч.

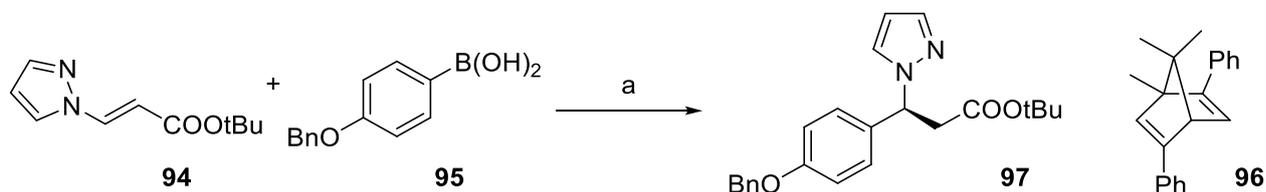
Оригинальный метод был предложен в работе [33]. Присоединение по Михаэлю соединения **87** к нитростиролю **86** в присутствии хлорида титана (IV) и изопропилдиэтиламина в хлористом метиле при -78°C приводило к образованию соединения **88** с выходом 53%. При реакции соединения **88** с винилбромидом в присутствии ди-*трет*-бутилдикарбоната и триэтиламина происходило образование изоксазола **89**. Дебензилированием соединения **89** с помощью хлорида бора получали фенол **90**, алкилирование которого алкилхлоридом **91** в присутствии карбоната цезия приводило к образованию соединения **92**. Стоит отметить, что оксазолидиноновый фрагмент также выступал в роли защитной группы и удалялся на последней стадии синтеза при щелочном гидролизе соединения **92** в присутствии перекиси, что приводило к образованию кислоты **93** (Схема 16).

Схема 16



Авторы работы [34] при использовании в качестве исходного соединения N-пиразолзамещенного акрилата **94** и арилборных кислоты **95** в присутствии каталитических количеств соединения **96**, получали соединение **97** с 48% выходом и *ee* 97%. (Схема 17).

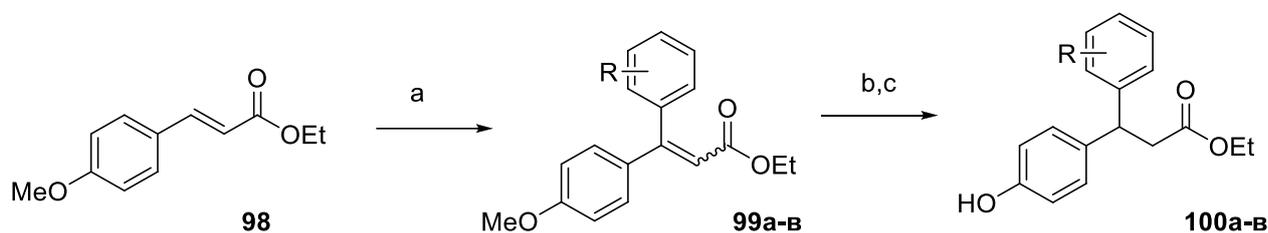
Схема 17



Для введения арильного заместителя в β -положение может быть использована палладий-катализируемая реакция Хека эфиров замещенных коричных кислот с арилбромидами. Так, авторами работы [30] при реакции α,β -ненасыщенного эфира **98** с арилбромидами в расплаве тетрабутиламмоний бромид (ТБАБ) и тетрабутиламмоний ацетата (ТБАА) были получены

диарилзамещенные эфиры **99а-в** в виде смеси *E,Z*-изомеров, которую восстанавливали в соответствующие насыщенные эфиры **100а-в** (Схема 18).

Схема 18

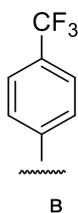
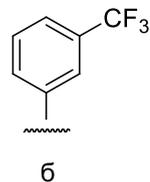
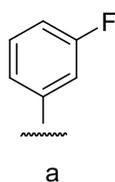


(a) RBr, Pd(OAc)₂, ТБАБ, ТБАА 130°C;

(b) H₂, Pd/C, EtOH;

(c) BBr₃, CH₂Cl₂, -78°C;

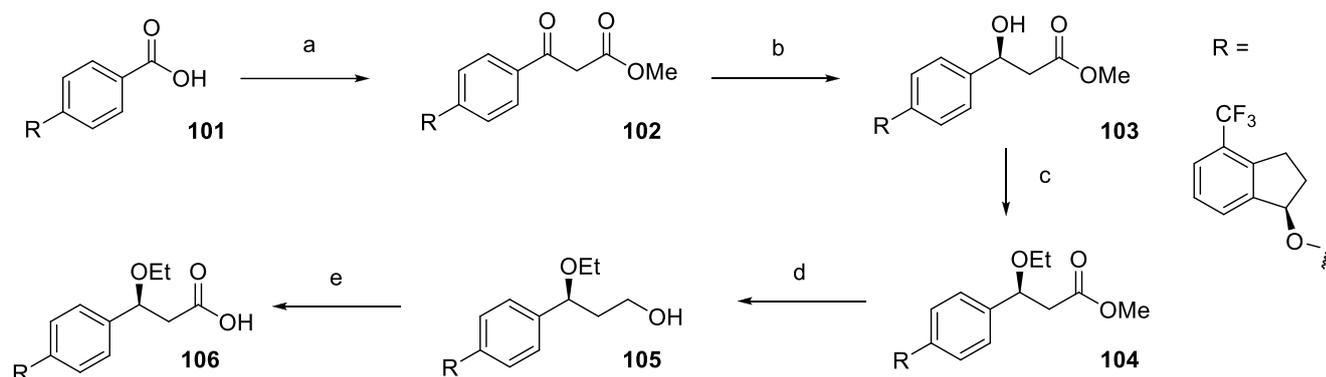
R =



Как отмечается в ряде работ [12,35], β-алкоксипроизводные обладают хорошим сродством к рецептору, кроме того, наличие заместителя в этом положении также препятствует β-окислению.

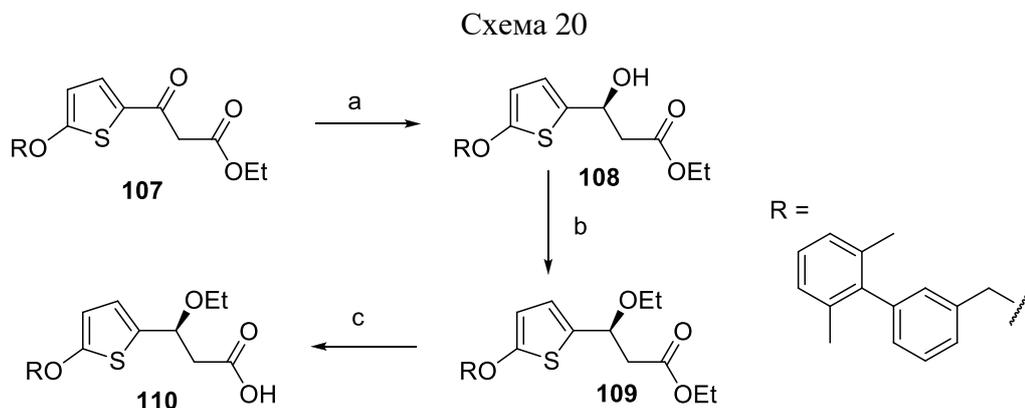
В литературе, посвященной синтезу агонистов FFA1, описаны два подхода к синтезу β-алкоксизамещенных производных – из карбоновых кислот и из альдегидов. В работе [35] была осуществлена цепочка превращений исходя из кислоты **101**. Действием на кислоту **101** калиевой соли метилмалоната в присутствии карбонилдиимидазола, хлорида магния и триэтиламина был получен β-кетозфир **102**. Кето-группу кетозэфира **102** восстанавливали муравьиной кислотой в присутствии триэтиламина и хирального рутениевого катализатора с образованием гидроксиэфира **103**. Гидроксиэфир **103** был получен с выходом 91% и *de* 96%. Гидроксильная группа гидроксиэфира **103** была проалкилирована этилиодидом в присутствии оксида серебра (I) в толуоле при нагревании. Образовавшееся при этом соединение **104** было восстановлено действием алюмогидрида лития в ТГФ при 0°C в спирт **105**. Полученный спирт **105** окисляли с помощью 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (TEMPO) в присутствии NaClO и NaClO₂ при охлаждении, в результате была получена целевая кислота **106** (Схема 19).

Схема 19



- (a) калия метилмалонат, CDI, MgCl₂, NEt₃, THF/ EtOAc, комн. т. - 45°C, 84%;
 (b) HCO₂H, NEt₃, RuCl[(S,S)-Tsdpen](mesitylene), 38°C, 91%, 96% de;
 (c) EtI, Ag₂O, толуол, 110°C, 84%;
 (d) LiAlH₄, ТГФ, 0°C;
 (e) TEMPO, NaClO₂, NaClO, pH 6.86 фосфатный буфер, CH₃CN, 0 - 10°C, 85%, 98% de.

В работе [12] для получения хиральных β-алкоксизамещенных β-тиофенпропановых кислот восстанавливали кетогруппу в кетоэфире **107**, используя муравьиную кислоту в качестве источника водорода, триэтиламин и хиральный рутениевый катализатор. Последующее алкилирование гидроксигруппы в образовавшемся гидроксиэфире **108** этилиодидом протекало с образованием соединения **109**. Гидролиз сложноэфирной группы соединения **109** гидроксидом лития в смеси метанол-ТГФ-вода приводил к образованию соединения **110** (Схема 20).



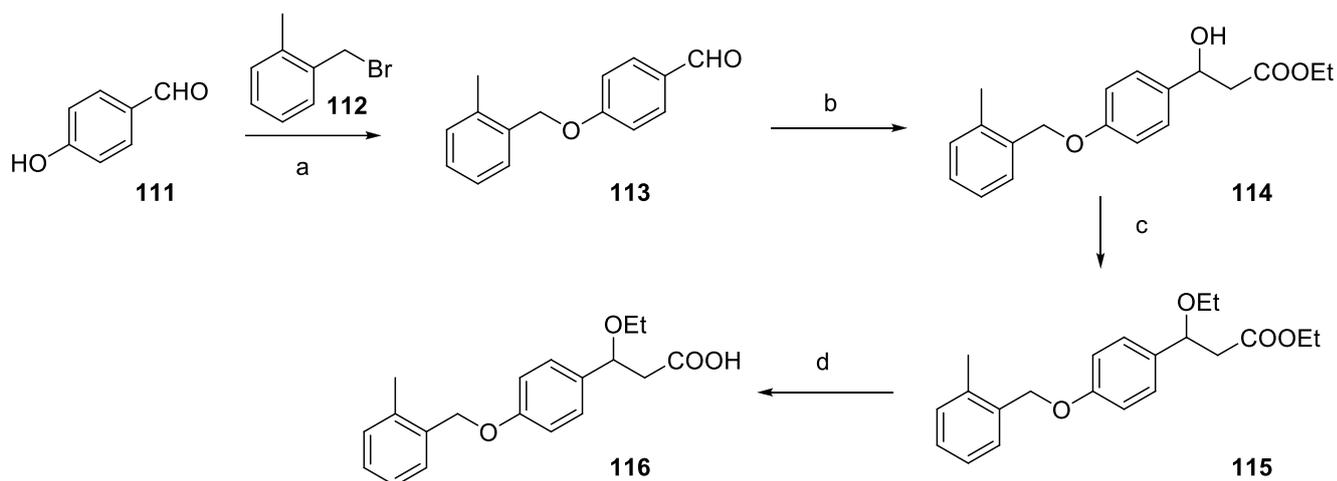
- (a) HCO₂H, Et₃N, RuCl[(R,R)-Tsdpen](триметилбензол), 38°C, 90%, 98% ee;
 (b) EtI, Ag₂O, толуол, 80°C;
 (c) LiOH·H₂O, MeOH/ТГФ/H₂O=2:2:1, комн. т.

(R,R)-Tsdpen = (1R,2R)-(-)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамин

Авторы работы [18] использовали в качестве исходных реагентов для синтеза β-алкоксизамещенных аналогов фенилпропановой кислоты альдегида. *пара*-гидроксибензальдегид **111** вводили в реакцию с *орто*-метилбензилбромидом **112**.

Образующееся при этом соединение **113** вводили в реакцию конденсации с этилацетатом в присутствии бис(триметилсилил)амида лития (LHMDS) в ТГФ при -78°C , что приводило к образованию гидроксиэфира **114**. Действием этилиодида на гидроксиэфир **114** в присутствии оксида серебра (I) было получено соединение **115**, щелочной гидролиз которого приводил к образованию кислоты **116** (Схема 21).

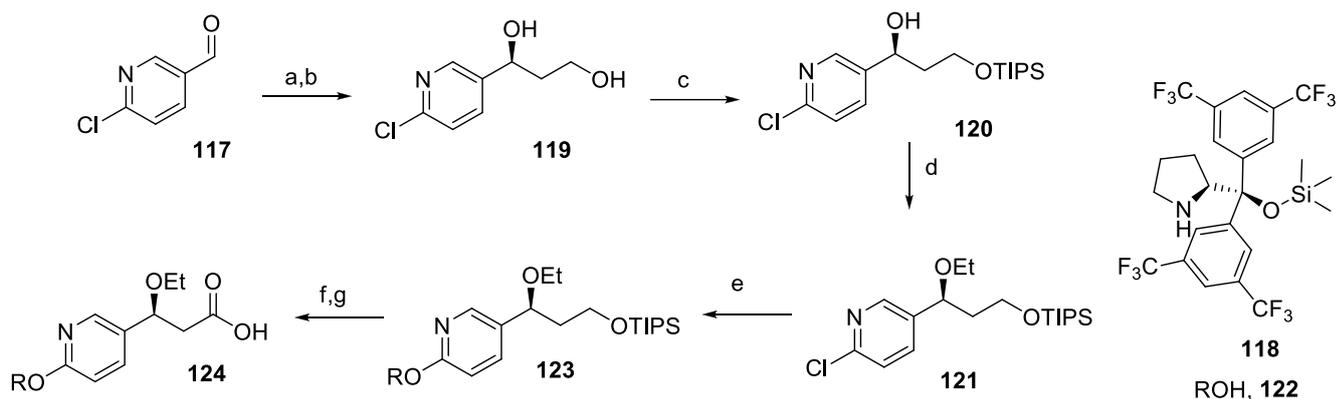
Схема 21



- (a) Cs_2CO_3 , ДМФА, комн. т.;
 (b) $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, LHMDS, ТГФ, -78°C , 84%;
 (c) Ag_2O , EtI, толуол, 100°C , 38%;
 (d) NaOH водн., MeOH, комн. т., 64%.

Еще один пример синтеза β -алкоксизамещенных фенилпропановых кислот, исходя из альдегида, описан в работе [36]. Конденсация альдегида **117** с ацетальдегидом в присутствии хирального катализатора **118** и последующее восстановление альдегидной группы приводило к образованию диола **119** с 94% *ee*. Первичная гидроксигруппа диола **119** была защищена действием триизопропилсилилхлорида в присутствии имидазола в ДМФА при охлаждении. В образовавшемся соединении **120** вторичная гидроксильная группа была проалкилирована действием этилиодида в присутствии гидроксида натрия, при этом образовывалось соединение **121**. Замещение хлора в *орто*-хлорпиридине **121** проводили действием спирта **122** в присутствии гидроксида калия и краун-эфира в толуоле, что приводило к образованию соединения **123**. Силильную защиту с гидроксильной группы в соединении **123** последовательно обрабатывали тетрабутиламмоний фторидом (ТБАФ) и смесью 2,2,6,6-тетрамилпиперидин-1-ил)оксила и хлорита натрия, что приводило к образованию кислоты **124** (Схема 22).

Схема 22



(a) **118**, CH₃CHO, ДМФА, комн. т.; (b) NaBH₄, ТГФ, MeOH, -40 °С, 33% (2 стадии), 94% ee;
 (c) имидазол, TIPSCl, ДМФА, 0 °С, 66%; (d) EtI, NaN, ДМФА, ТГФ, 0 °С, 77%;
 (e) ROH, KOH, 18-краун-6, толуол, 100 °С; (f) ТБАФ, ТГФ, 0 °С;
 (g) TEMPO, NaClO₂, NaClO, pH 6.86 фосфатный буфер, CH₃CN, 0 - 10 °С.

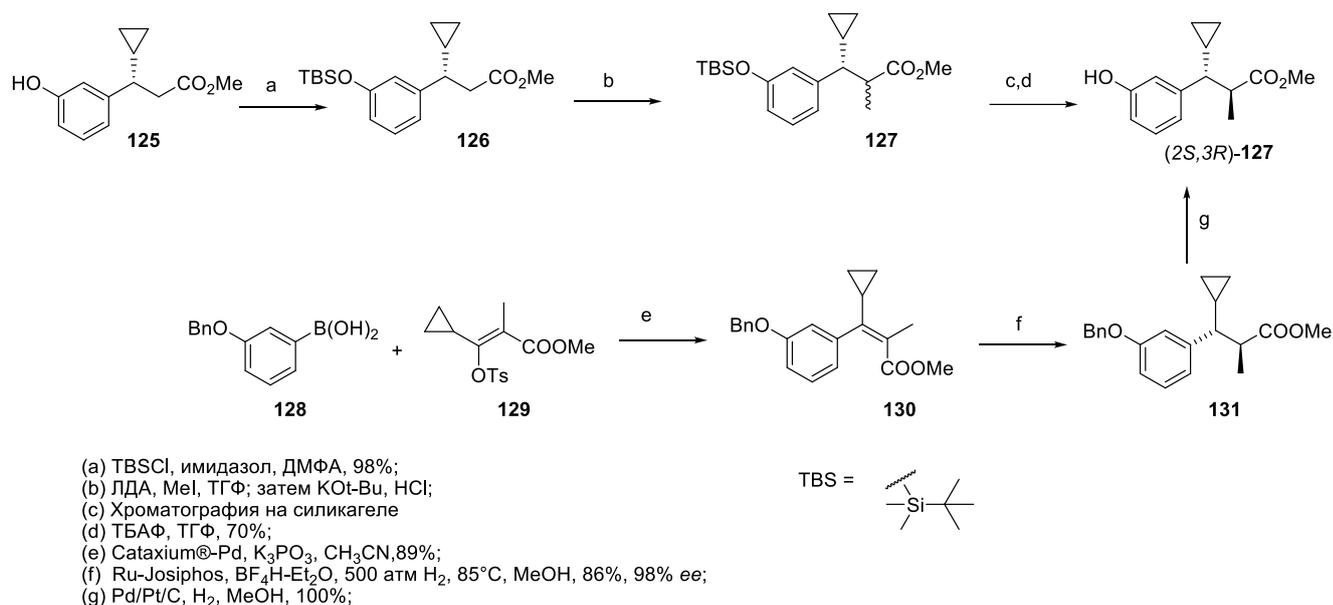
1.3 Подходы к синтезу α,β -замещенных производных фенилпропановой кислоты

Немалую долю среди описанных в литературе агонистов рецептора FFA1 составляют α,β -замещенные производные фенилпропановой кислоты, в том числе имеющую структуру фенилциклопропанкарбоновых кислот.

Фрагменты, содержащие заместители в α - и β -положениях, могут быть получены из β -замещенных производных фенилпропановой кислоты при алкилировании последних по α -положению. Гидроксильную группу фенола защищали трет-бутилдиметилсилильной защитой при реакции фенола **125** с *tert*-бутилдиметилсилилхлоридом (TBSCl). Последующее депротонирование образовавшегося соединения **126** диизопропиламидом лития (ЛДА) и алкилирование метилиодидом приводило к образованию соответствующего α,β -дизамещенного производного **127** в виде смеси диастереомеров. Смесь диастереомеров **127** авторы работы разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле, а затем удаляли силильную защиту тетра-*n*-бутиламмонийфторидом (ТБАФ), получая таким образом соединение (2*S*,3*R*)-**127** в виде единственного изомера [37].

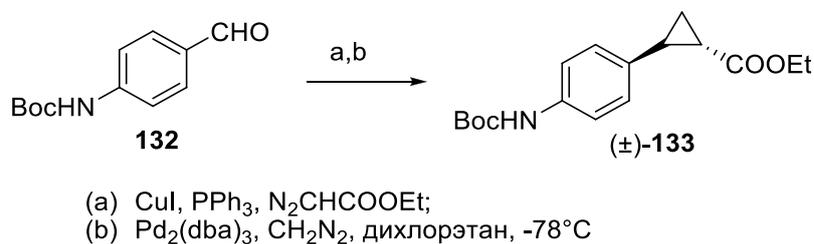
Теми же авторами предложена и другая методика. Альтернативой алкилированию α -положения может быть последовательность реакций Сузуки арилборных кислот с замещенными акрилатами и гидрирования сопряженной двойной связи. Так, при реакции арилборной кислоты **128** и винилтозилата **129** образуется соединения **130**, асимметрическое гидрирование которого на хиральном рутениевом катализаторе водородом под давлением приводило к образованию соединения **131** с выходом 86% и ee 98%. Дебензелирование соединения **131** приводило к фенолу (2*S*,3*R*)-**127** (Схема 23).

Схема 23



В работе [38] описано *one-pot* олефинирование и последующее циклопропанирование альдегида, приводящее к образованию фенилциклопропанкарбоновой кислоты в виде *транс*-изомера. На первом этапе проводили реакцию альдегида **132** с этилдиазоацетатом в присутствии трифенилфосфина и иодида меди (I) в хлористом метиле. Вторую часть синтеза авторы работы проводили при охлаждении реакционной смеси до -78°C , добавляя в реакционную смесь диазометан и трис(добензилиденацетон)дипалладий в дихлорэтане. В результате был получен эфир *транс*-фенилциклопропанкарбоновой кислоты **133** в виде рацемической смеси (Схема 24). Авторы отмечают, что функциональные группы, присутствующие в молекуле и необходимые для дальнейших трансформаций, устойчивы в условиях данной реакции.

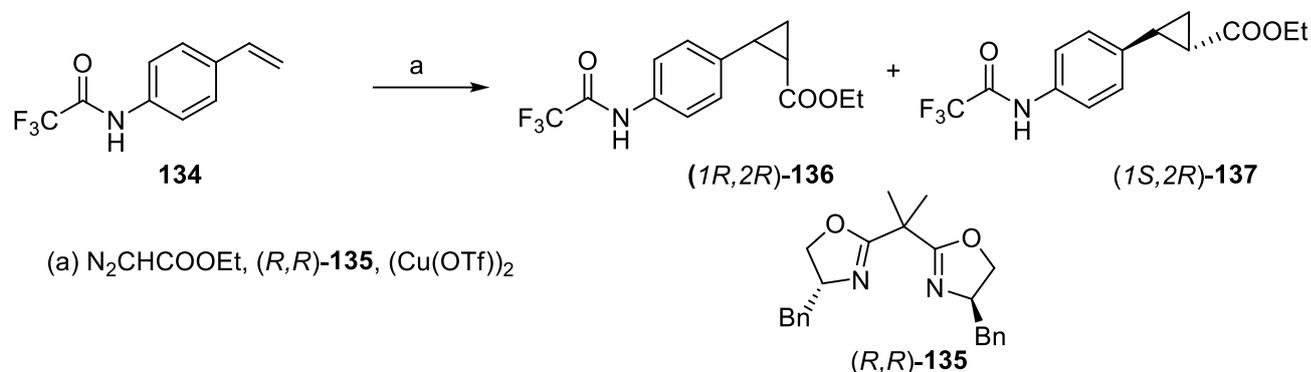
Схема 24



Получить хиральные циклопропаны в качестве структурных фрагментов «головы» молекулы агониста FFA1 можно при использовании добавки хирального катализатора [39]. Авторы работы проводили реакцию следующим образом: этилдиазоацетат добавляли к раствору стирола **134** и хирального бисоксазолинового комплекса одновалентной меди, получаемого *in situ* из трифлата меди и бисоксазолина **135**. В результате получали смесь *цис*- и

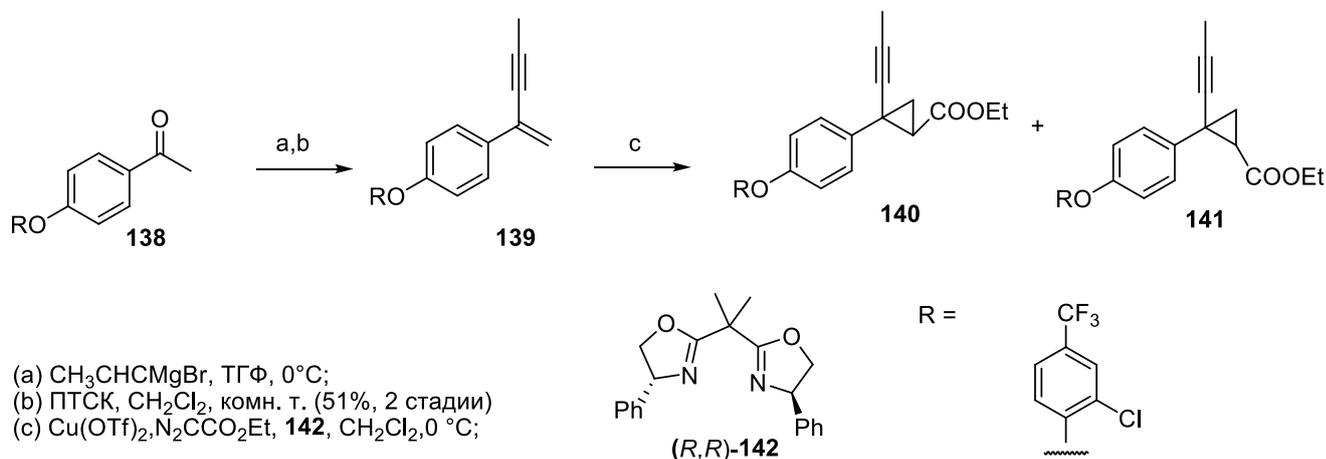
транс-изомеров замещенных циклопропанов (*1R,2R*)-**136** и (*1S,2R*)-**137**, в соотношении 1 к 4, разделяемую в дальнейшем методом колоночной хроматографии (Схема 25).

Схема 25



В работе [40] было скомбинировано два подхода к модификации фенилпропановой кислоты: введение ацетиленового фрагмента и циклопропана. Исходный кетон **138** вводили в реакцию с пропинилмагнийбромидом, а затем дегидратировали образовавшийся спирт действием *para*-толуолсульфокислоты (ПТСК), что приводило к образованию соединения **139**. Полученный алкен вводили в реакцию с этилдиазоацетатом в присутствии бис-оксазолина **142** и соли двухвалентной меди, что приводило к образованию смеси *цис*- и *транс*-кислот **140** и **141**, которые разделяли хроматографически (Схема 26).

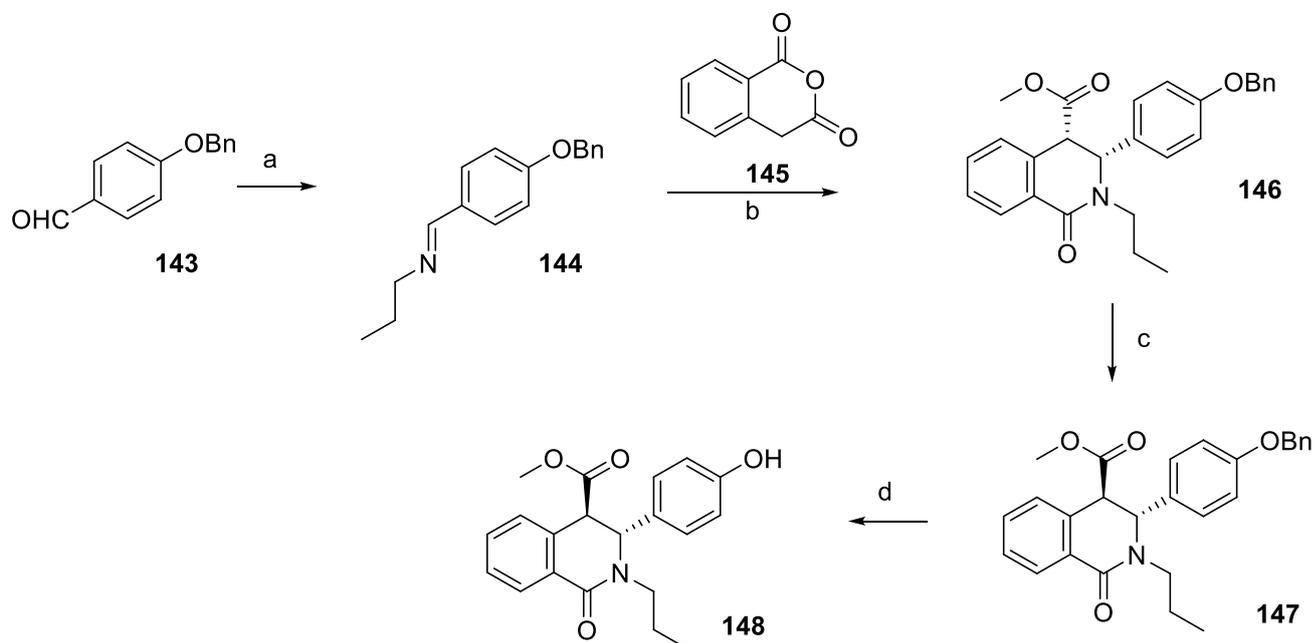
Схема 26



В работе [41] описан пример синтеза фенилпропановой кислоты, α - и β -положения в которой вовлечены в образование шестичленного цикла изохинолонового фрагмента. При реакции бензальдегида **143** с алифатическим амином, был получен имин **144**, который далее вводили в реакцию с гомофталиевым ангидридом **145**, что приводило к образованию изохинолона **146**. Нагревание изохинолина **146** в уксусной кислоте приводило к его изомеризации в соединение **147**. После дебензилирования изохинолона **147** получали

соединение **148**, которое является скэфолдом для синтеза целевых соединений путем дальнейшей дериватизации по фенольному гидроксилу (Схема 27).

Схема 27



- (a) $C_3H_7NH_2$, 4A Сита, CH_2Cl_2 , комн. т., 16 ч, 100%;
 (b) CH_3CN , $60^\circ C$, 16 ч, 50%;
 (c) $AcOH$, $120^\circ C$, 16 ч, 95%;
 (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , комн. т., 16 ч, 90%.

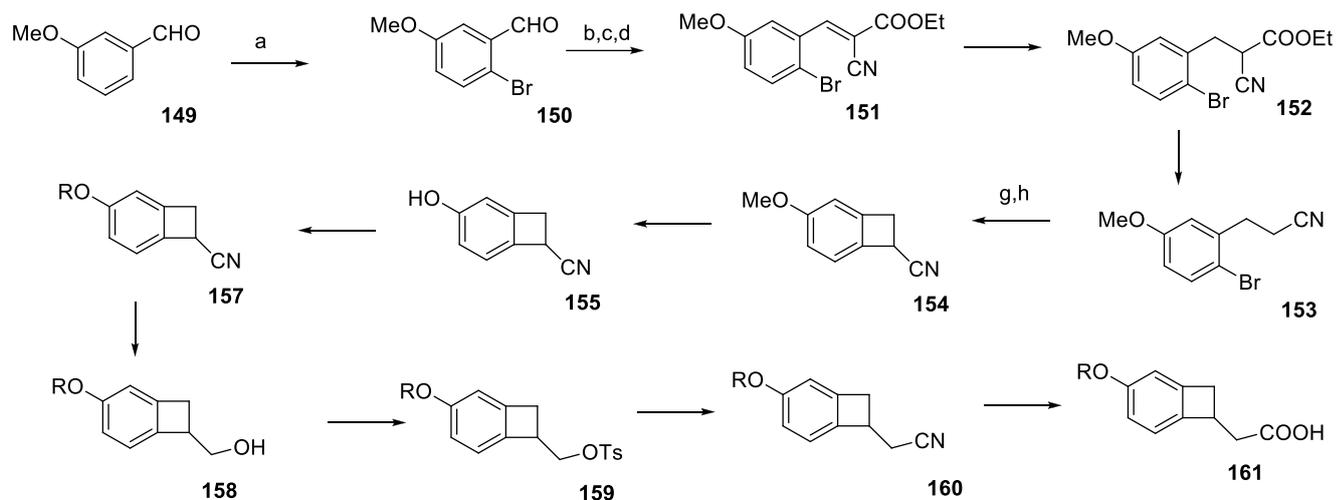
Суммируя литературные данные, можно заключить, что α,β -замещенные производные фенилпропановой кислоты могут быть получены как при модификации уже синтезированных β -замещенных производных фенилпропановой кислоты, так и исходя из алкенов, альдегидов и кетонов при использовании методов асимметрического синтеза.

1.4 Подходы к синтезу аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих карбоциклический цикл, конденсированный с ароматическим фрагментом фенилпропановой кислоты

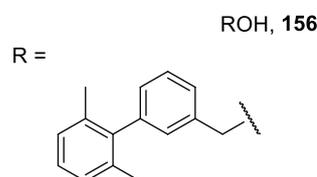
Карбоциклические конденсированные циклы в качестве «головы» описанных в литературе агонистов рецептора FFA1 нечасто встречаются в литературе. Авторы работы по синтезу такого структурного типа агонистов FFA1 [42], синтезировали серию соединений, содержащих различные конденсированные циклы при прочих общих структурных блоках. Такой подход, осуществленный с целью изучения взаимосвязи «структура-активность», позволил наиболее надежно прояснить связь величины цикла со степенью родства агониста к субстрату.

Производное фенилпропановой кислоты, содержащее конденсированный циклобутановый фрагмент, было получено исходя из 3-метоксибензальдегида **149**. На первом этапе действием брома в уксусной кислоте было получено бромпроизводное **150**, которое вводили в реакцию с конденсацией с этилцианоацетатом. Образовавшееся соединение **151** восстанавливали боргидридом натрия до цианоэфира **152**, который декарбоксилировали при нагревании раствора соединения **152** в диметилацетамиде до 180°C, в результате чего было получено соединение **153**. Обработка амидом натрия в жидком аммиаке соединения **153** приводила к его циклизации в бициклический нитрил **154**. При обработке соединения **154** трихлоридом алюминия происходило деметилирование и образование фенола **155**. Фенол **155** вводили в реакцию с бензиловым спиртом **156** в условиях реакции Мицунобу, что приводило к образованию соединения **157**, при последовательной обработке которого гидроксидом калия в водном спирте и алюмогидридом лития в ТГФ был получен спирт **158**. При обработке спирта **158** тозилхлоридом был получен тозилат **159**, при взаимодействии которого с цианидом натрия в ДМСО образуется нитрил **160**. Щелочной гидролиз нитрила приводил к целевой кислоте **161** (Схема 28).

Схема 28

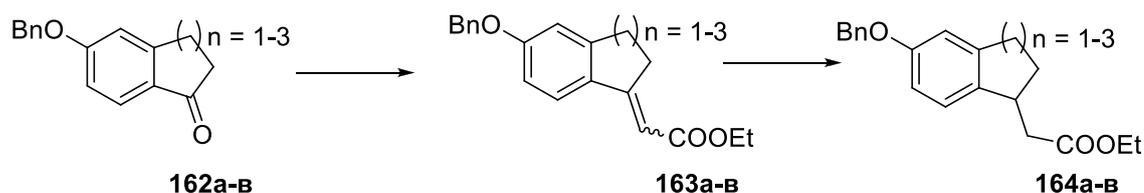


- (a) Br₂, CH₃COOH, комн. т., 88%;
 (b) этил цианоацетат, NH₄OAc, пиридин, толуол, кипячение, 80%;
 (c) NaBH₄, MeOH, насыщ. NaHCO₃ водн, комн. т., 98%;
 (d) DMA, 180°C, 88%; (e) NaNH₂, NH₃ -33°C, 48%;
 (f) AlCl₃, 1-додecilметилсульфид, толуол, 0°C, 79%;
 (g) ROH, ADDP, P(n-Bu)₃, ТГФ, комн. т.;
 (h) KOH, EtOH, H₂O, комн. т.;
 (i) LiAlH₄, ТГФ, комн. т., 88%;
 (j) p-TsCl, пиридин, комн. т., 89%;
 (k) NaCN, ДМСО, комн. т., 90%;



Для более крупных циклов использовались следующие общие методы: первый заключается в конденсации циклического кетона **162а-в** с триэтилфосфоацетатом в присутствии гидрида натрия в толуоле и последующем восстановлении сопряженной двойной связи соединений **163а-в** водородом над палладием на угле, в результате чего были получены соединения **164а-в**. Обе стадии протекают с выходами, близкими к количественным (Схема 29).

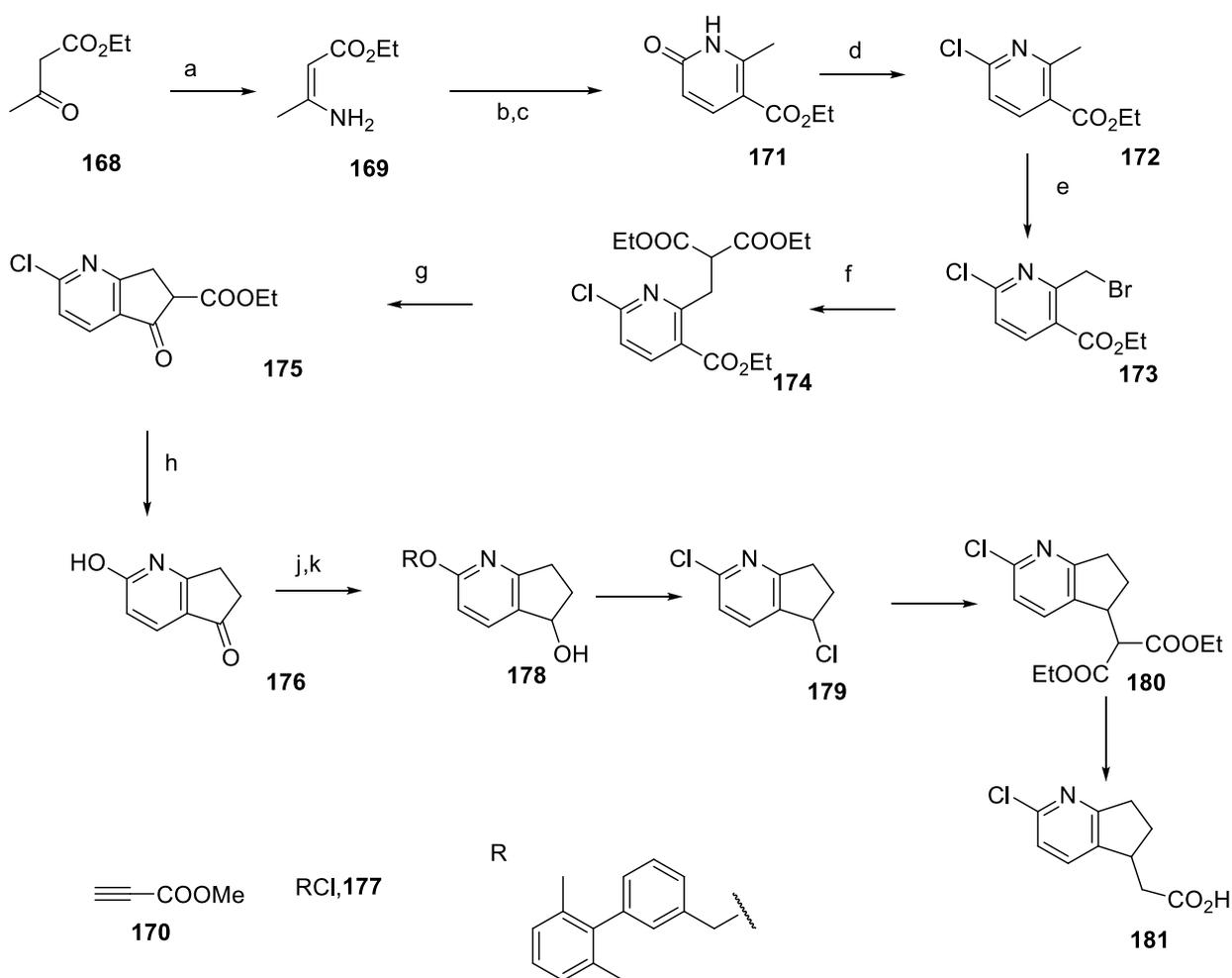
Схема 29



- (c) триэтилфосфоацетат, NaH, толуол, кипячение;
 (d) H₂ (1 Атм), 10% Pd/C, EtOH, комн. т.
- а: n = 1;
 б: n = 2;
 в: n = 3

Второй подход заключается в конденсации циклических кетонов **165а,б** с диэтилкарбонатом в присутствии гидрида натрия в толуоле при нагревании. Образовавшиеся **166а,б** обрабатывали триэтилсиланом в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре, а затем хлоридом алюминия в присутствии n-октилтиола, что приводило к образованию соединений **167а,б** (Схема 30).

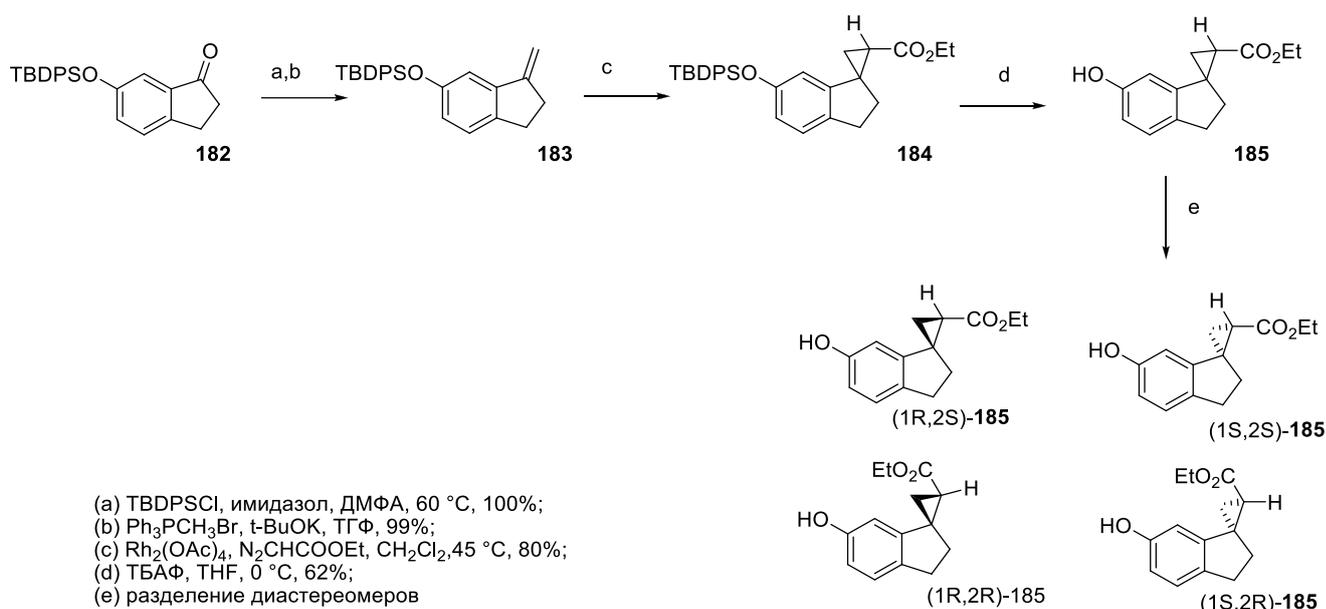
Схема 31



- (a) Силикагель, NH_3 водн., т.комн., 67%; (b) метил пропионат, толуол, кипячение;
 (c) ДМФА, нагрев, 34% (2 стадии); (d) POCl_3 , 120°C , 89%;
 (e) NBS, AIBN, CCl_4 , кипячение, 63%; (f) диэтил малонат, NaH, толуол; (g) NaH, толуол, кипячение, 99%;
 (h) H_3PO_4 , 185°C , 85%; (i) 13, MsCl, Et_3N , ТГФ, затем K_2CO_3 , ДМФА, 70°C ;
 (j) NaBH_4 , MeOH, ТГФ, 0°C , 6% (2 стадии); (k) SOCl_2 , пиридин, толуол, т.комн.;
 (l) диэтил малонат, NaH, ТГФ; (m) 2M NaOH водн, EtOH, ТГФ, 0°C ; (n) толуол, кипячение, 38%;

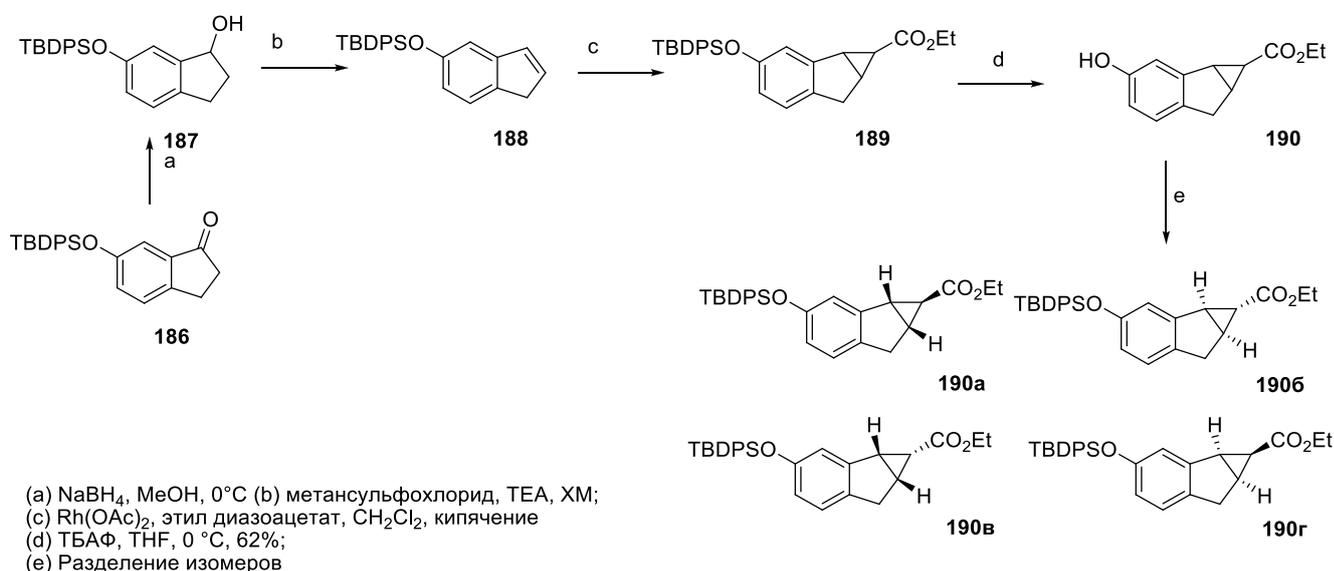
В работе [43] описан синтез агонистов рецептора FFA1, содержащих индановый фрагмент, спиросочлененный с циклопропанкарбоновой кислотой. Синтез диастереомеров **185** авторы работы начали исходя из с 6-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она **182**, фенольный гидроксил в котором предварительно был защищен *трет*-бутилдифенилсилильной защитой. Кетон **182** вводили в реакцию Виттига с метилтрифенилфосфонийбромидом в ТГФ в присутствии *трет*-бутилата калия, что приводило к образованию терминального алкена **183**. Последующая реакция алкена **183** с этилдиазоацетатом, катализируемая ацетатом родия, привела к образованию смеси из четырех стереоизомеров соединения **184**. Снятие силильной защиты проводили с помощью ТБАФ, а разделение образовавшихся изомеров соединений **185** – методом энантиоселективной хроматографии. В результате были получены целевые соединения **185** в виде индивидуальных диастереомеров (Схема 32).

Схема 32



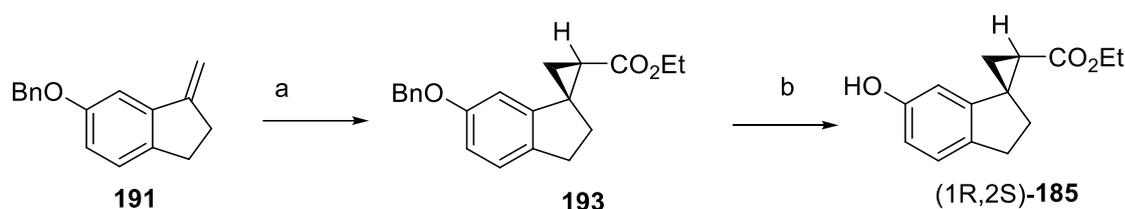
Для синтеза структур, содержащих индановый фрагмент, конденсированный с циклопропанкарбоновой кислотой, авторами этой же работы дигидро-1H-инден-1-он **186** был восстановлен до спирта действием боргидрида натрия в метаноле. При обработке образовавшегося при этом спирта **187** метансульфохлоридом в присутствии триэтилмина в хлористом метиле было получено соединение **188**. Последующая реакция с этилдиазоацетатом, катализируемая ацетатом родия, привела к образованию смеси из четырех стереоизомеров соединения **189**. Удаление силильной защиты производили обработкой соединения **189** ТБАФ в ТГФ, что приводило к образованию **190**. В результате разделения изомеров методом энантиоселективной хроматографии были получены целевые соединения **190а-г** в виде индивидуальных диастереомеров (Схема 33).

Схема 33

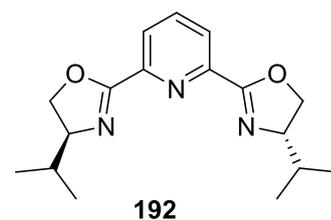


Поскольку лучшую аффинность к рецептору проявил производного (1R,2S)-**185** [43], авторами был разработан подход к его асимметрическому синтезу. Для этого использовали бензил-защищенное производное **191**, из которого, а стадию циклопропанирования проводили в присутствии $[\text{Ru}(\textit{npara}\text{-цимол})\text{Cl}_2]_2$ и 2,6-бис[(4S)-(-)-изопропил-2-оксазолин-2-ил]пиридина **192** в ТГФ при нагревании, что позволило получить соединение **193** с выходом 94% и *ee* 90%. Гидрирование соединения **193** водородом над палладием на угле приводило к удалению бензильной защиты и образованию фенола (1R,2S)-**185** (Схема 34).

Схема 34

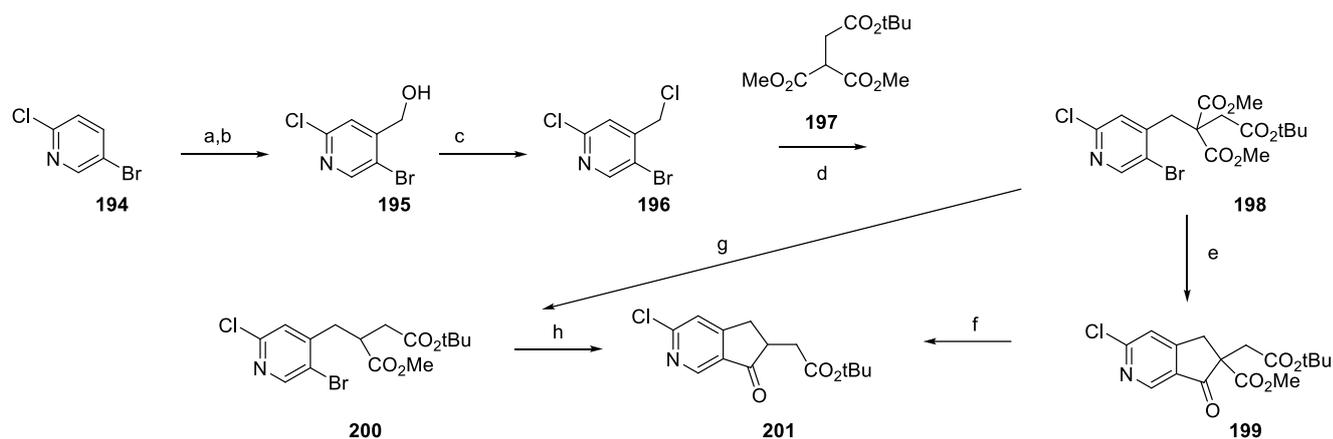


(a) $[\text{Ru}(\textit{npara}\text{-цимол})\text{Cl}_2]_2$, **192**, $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, ТГФ, 60 °С, 94%, 90% *ee*;
 (b) Pd/C, H_2 , EtOAc, 95%



Синтез трициклического аналога фенилпропановой кислоты на основе пиридина описан в работе [44]. В качестве исходного соединения был выбран хлорбромпиридин **194**. Депротонирование пиридина **194** действием диизопропиламида лития в ДМФА, реакция депротонированного пиридина с параформом и последующее восстановление альдегидной группы продукта боргидридом натрия в ТГФ приводило к спирту **195**. Обработка спирта **195** тионилхлоридом в этилацетате привела к образованию хлорида **196** с количественным выходом. При реакции хлорида **196** с замещенным малонатом **197** в диметилацетамиде в присутствии ацетата натрия был получен триэфир **198** с выходом 90%. При обработке триэфира **198** *n*-бутиллитием происходила циклизация образованием дигидроциклопентапиридинона **199**. Декарбоксилирование соединения **199** в *N*-метилпирролидоне (NMP) в присутствии хлорида лития и уксусной кислоты приводило к образованию кетоэфира **201** с выходом 87%. Авторы показали, что последние две стадии могут быть проведены в обратном порядке – декарбоксилирование триэфира **198** с образованием диэфира **200**, а затем его циклизация в соединение **201** при обработке бутиллитием однако с меньшим суммарным выходом (Схема 35).

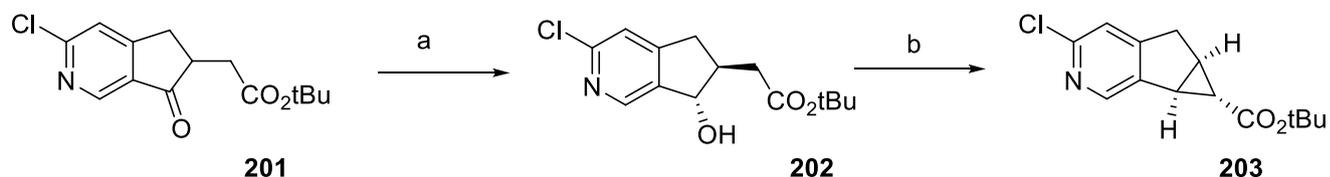
Схема 35



- (a) ЛДА, ДМФА; (b) NaBH_4 , ТГФ; (c) SOCl_2 , EtOAc; (d) NaOMe , ДМА
 (e) $n\text{-BuLi}$, ТГФ, -90°C , 93%; (f) LiCl , AcOH, NMP, 80°C , 87%;
 (g) LiCl , AcOH, NMP, 80°C , 90%;
 (h) $n\text{-BuLi}$, ТГФ, -78°C , 67%

Ключевой стадией синтеза производного трициклического аналога фенилпропановой кислоты **201** являлось образование двух хиральных центров при ферментативном восстановлении кетона **201**. Энантиомерный избыток *ee* образуемого продукта при этом превышает 99%. При обработке спирта **202** $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ в присутствии бис(триметилсилил)амида лития происходила циклизация продукта реакции с образованием целевого фрагмента **203** с выходом 94% (Схема 36).

Схема 36



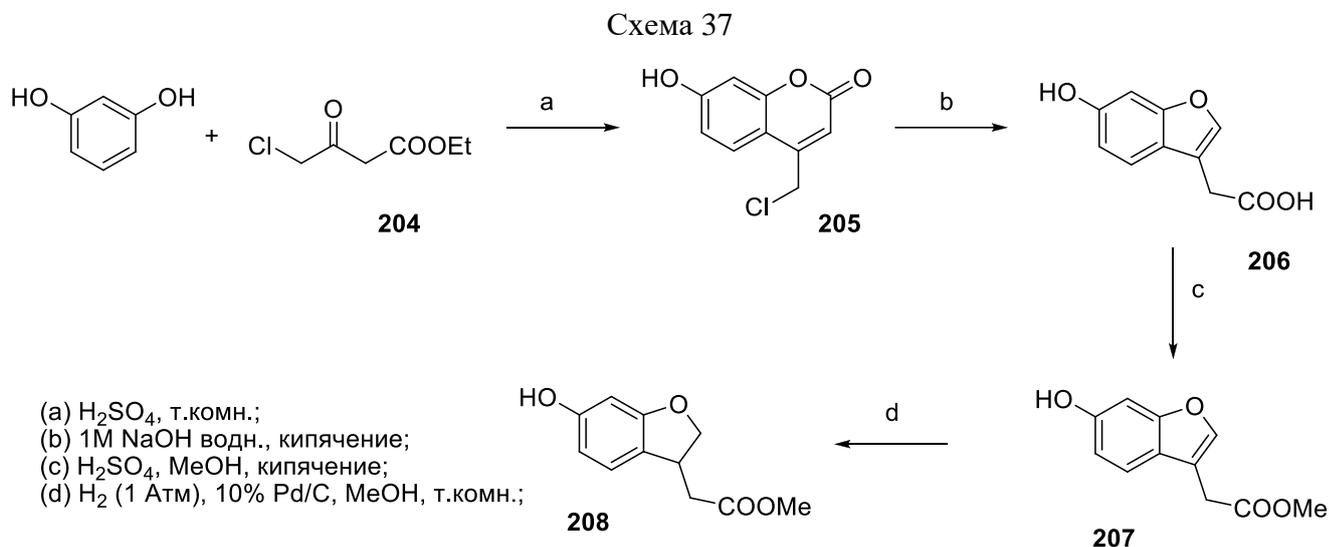
- (a) KRED-208, НАДФ, изопропанол
 (b) $(\text{EtO})_2\text{POCl}$, LHMDS

Таким образом, большинство бициклических фрагментов были синтезированы исходя из замещенного бензола (или пиридина) путем внутримолекулярной циклизации, а трициклические – реакцией циклопропанирования бициклических фрагментов, однако внутримолекулярное замыкание циклопропанового фрагмента также может быть использовано.

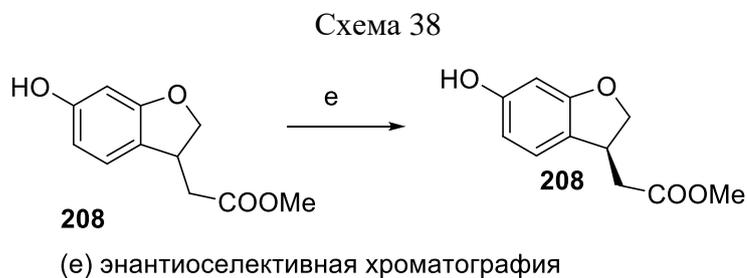
1.5 Синтез аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих гетероциклический цикл, конденсированный с ароматическим фрагментом фенилпропановой кислоты.

Авторы работы [42] для синтеза бензофуранового производного **180** использовали в качестве исходного соединения резорцин, который вводили в реакцию с этил 4-хлорацетоацетатом **204**, что приводило к образованию хромен-2-она **205**. Хромен-2-он **205** при обработке щелочью перегруппировывался в бензофуран **206**, из которого был получен

метилловый эфир **207**. При восстановлении бензофурана **207** водородом над палладием на угле был получен дигидробензофуран **208**, активно используемый в качестве основы для синтеза агонистов различными авторами (Схема 37) [45-50].

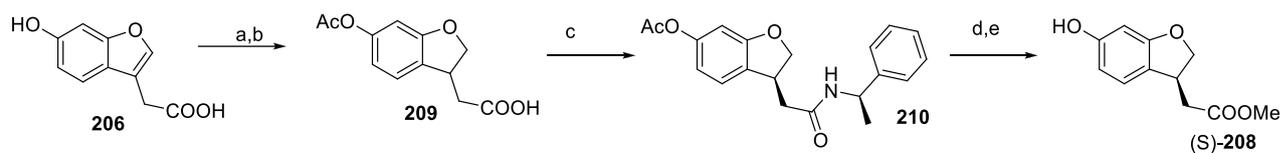


Исследования биологической активности [51] показали, что активность S-изомера значительно превышает активность R-изомера, поэтому были разработаны подходы к выделению единственного изомера. Так, в работе [52] для разделения энантиомеров **208** использовали энантиоселективную хроматографию (Схема 38).



В работе [53] описан метод, заключающийся в превращении кислоты **209**, синтезируемой из кислоты **206**, в амид **210** взаимодействием с (*R*)-(+)- α -фенилэтиламин. Последующее разделение диастереомеров путем перекристаллизации из смеси этанола с ацетоном приводило к энантимерно чистому соединению **210** с выходом 31% в пересчете на рацемический дигидробензофуран **209**. Амид **210** подвергли щелочному гидролизу, а затем обработали образовавшееся соединение тионилхлоридом в метаноле, что привело к образованию соединения (S)-**208** (Схема 39).

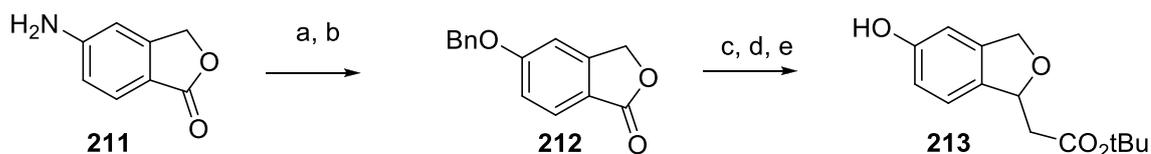
Схема 39



- (a) Ac_2O , 0°C - комн. т., 89.1% (2 стадии);
 (b) Pd/C , H_2 , MeOH , комн. т., 79.7%;
 (c) (R)-(+)-1- фенилэтиламин, EDCI , DMAП , Et_3N , CH_2Cl_2 , комн. т., 31.2%;
 (d) 8M KOH , MeOH , кипячение;
 (e) SOCl_2 , MeOH , 0°C , 56.0% (две стадии).

Авторы работы [42] предложили цепочку превращений, позволяющую получить 1,3-изодигидробензофуран **213** из аминобензофуранона **211**. Реакцией диазотирования соединения **211** был получен фенол, гидроксильную группу которого модифицировали введением бензильной группы, что приводило к образованию бензофуранона **212**. Реакция соединения **212** с *трет*-бутилацетатом в присутствии диизопропиламида лития в ТГФ при -78°C и последующая обработка триэтилсиланом в присутствии трифторуксусной кислоты в хлористом метиле приводила к соединению **213**. (Схема 40).

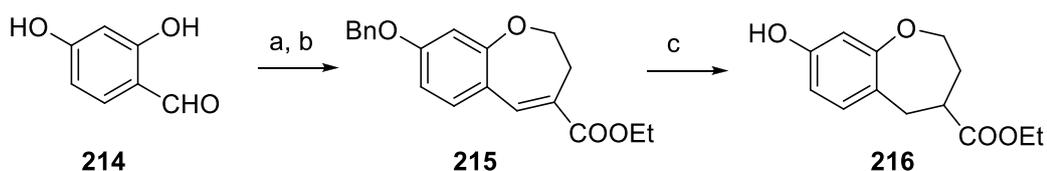
Схема 40



- (a) H_2SO_4 , NaNO_2 , H_2O , $0 - 100^\circ\text{C}$;
 (b) BnBr , K_2CO_3 , DMF , 60°C , 21% (2 стадии);
 (c) *трет*-бутил ацетат, ЛДА, ТГФ, -78°C ;
 (d) Et_3SiH , CF_3COOH , CH_2Cl_2 , комн. т., 16% (2 стадии);
 (e) H_2 , Pd/C , EtOH , комн. т.

В этой же статье описан и синтез производного фенилпропановой кислоты, содержащего семичленный цикл, конденсированный с ароматическим кольцом фенилпропановой кислоты. Гидроксигруппу соединения **214**, находящуюся в *пара*-положении к альдегидной, защищали путем образования бензильного эфира действием бензилхлорида, а затем проводили конденсацию бензилзамещенного гидроксиальдегида с этил-4-бромобутиратом в присутствии карбоната цезия в ДМФА при нагревании, что приводило к образованию соединения **215**. Восстановление двойной связи соединения **215** действием водорода над палладием на угле приводило к бензоксепану **216** (Схема 41).

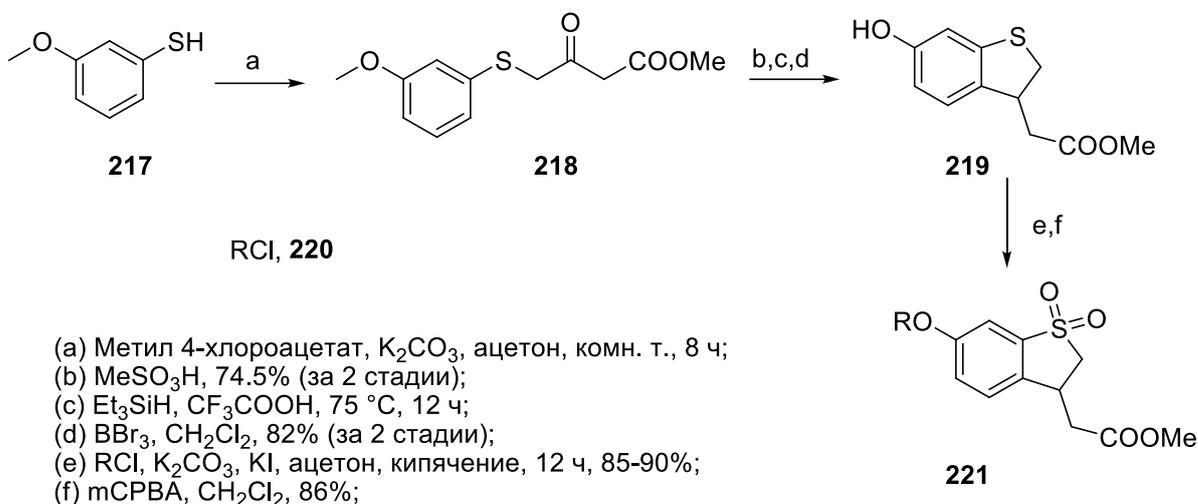
Схема 41



- (a) BnCl , KF , CH_3CN , кипячение, 43%;
 (b) этил 4-бромобутират, Cs_2CO_3 , ДМФА, 80 °С, 41%;
 (c) H_2 (1 Атм), 10% Pd/C , EtOH

В работе [54] был получен серусодержащий аналог дигидробензофурана **208**. Взяв в качестве исходного соединения тиол **217**, авторы работы проводили его конденсацию с метил 4-хлороацетатом в присутствии карбоната калия в ацетоне. Обработка сульфида **218** метансульфокислотой, а затем триэтилсианом в присутствии трифторуксусной кислоты и трибромидом бора в хлористом метиле приводит к образованию дигидробензотиофена **219**. Также продукт реакции сульфида **219** с алкилхлоридом **220** был окислен в сульфон **221** действием *мета*-хлорнадбензойной кислоты (mCPBA) в хлористом метиле (Схема 42).

Схема 42



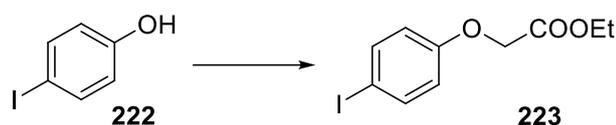
- (a) Метил 4-хлороацетат, K_2CO_3 , ацетон, комн. т., 8 ч;
 (b) MeSO_3H , 74.5% (за 2 стадии);
 (c) Et_3SiH , CF_3COOH , 75 °С, 12 ч;
 (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 82% (за 2 стадии);
 (e) RCl , K_2CO_3 , KI , ацетон, кипячение, 12 ч, 85-90%;
 (f) mCPBA , CH_2Cl_2 , 86%;

Стоит отметить, что при синтезе описанных в данной главе структур не были использованы методы асимметрического синтеза.

1.6 Подходы к синтезу аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих гетероатом в алифатической части фенилпропановой кислоты

Распространенной является модификация «головы» агониста, заключающаяся в замене β -метиленового фрагмента на различные гетероатомы. Популярность данного метода легко объясняется простотой синтеза целевого фрагмента. Общий подход к синтезу данных структур заключается в реакции соответствующего ароматического соединения с производными α -галогенуксусной кислоты. Реакции протекают в диполярных апротонных растворителях в присутствии слабого основания – карбоната калия или гидрокарбоната натрия. Так, в работе [55] при реакции иодфенола **222** с этилбromoацетатом было получено соединение **223**, для дальнейшей дериватизации которого использовали палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания (Схема 43).

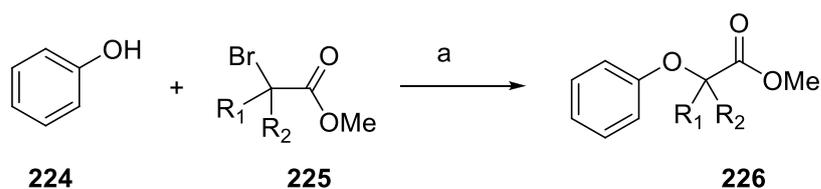
Схема 43



(a) Этил бромоацетат, K_2CO_3 , ацетон, комн. т., 96 ч, 92%;

Другой пример синтеза β -O-аналогов фенилпропановой кислоты описан в работе [56] и основан на реакции фенола **224** с α,α -диалкилзамещенными производными эфиров бромуксусной кислоты **225** с образованием соединения **226**. Реакция протекает в ацетоне в присутствии карбоната калия в качестве основания (Схема 44).

Схема 44

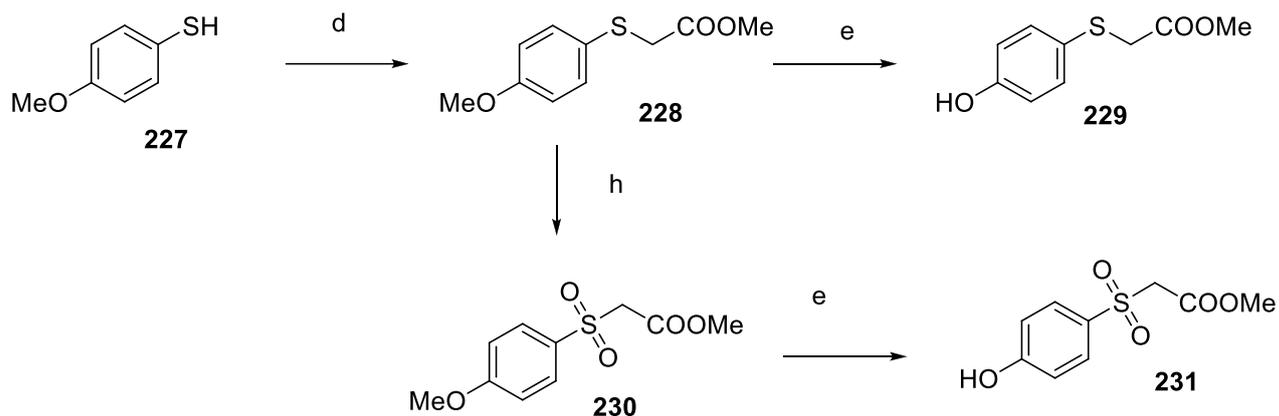


(a) K_2CO_3 , ацетон

R = Me, Et

При использовании аналогичного способа могут быть синтезированы и серусодержащие аналоги. Например, в работе [54] из тиола **227** при реакции с метил хлороацетатом был получен сульфид **228**, деметилирование которого трибромидом бора в хлористом метиле приводило к фенолу **229**. Также сульфид **228** при обработке оксоном был окислен в сульфоне **230**, последующее деметилирование которого приводило к фенолу **231** (Схема 45).

Схема 45



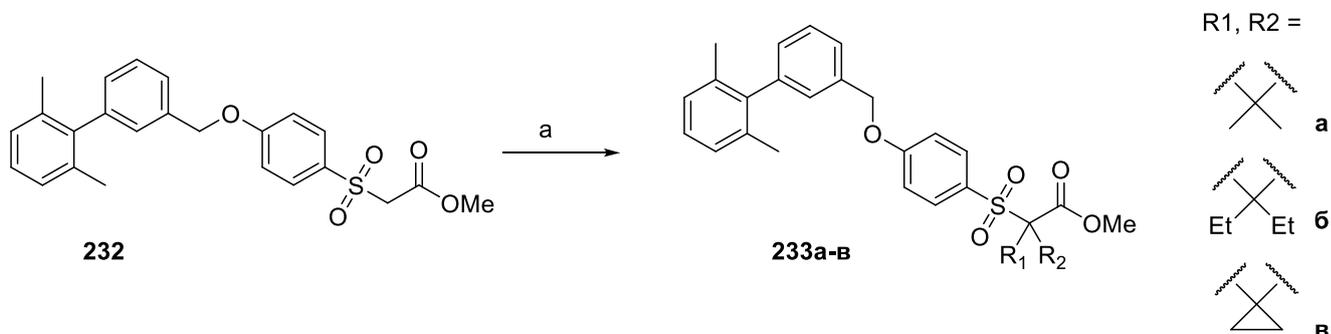
(d) Метил хлороацетат, K_2CO_3 , ацетон, кипячение, 2 ч, 96%;

(e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 87-88%;

(h) Оксон, MeOH, H_2O , $0^\circ C$ - комн. т., 90%;

Синтез α,α -дизамещенных β -сульфо-аналогов фенилпропановой кислоты **233а-в** был описан в работе [54] и осуществлен из соответствующего сульфена **232**. Авторы отмечают, что в этом случае алкилирование α -положения значительно облегчается, что позволяет использовать карбонат калия в качестве основания при проведении реакции алкилирования (Схема 46).

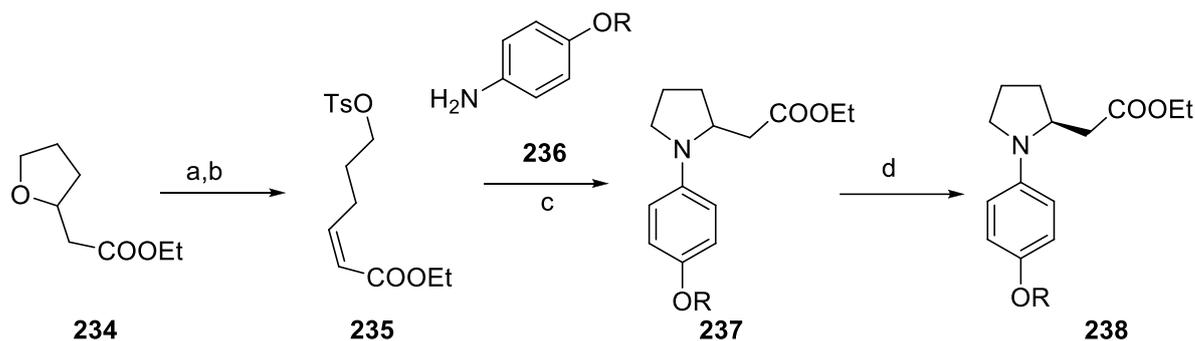
Схема 46



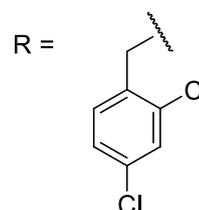
(a) MeI, EtBr или 1,2-дибромэтан, K_2CO_3 , ацетон, кипячение

В работе [57] были получены производные N-фенилпирролидина **238**. Раскрытие фуранового цикла в сложном эфире **234** под действием бис(триметилсилил)амида лития (LHMDS) приводило к соединению **235**, при реакции которого с анилинами **236** при нагревании происходило образование пирролидинов **237**. Выделение энантиомера **238** проводили методом энантиоселективной сверхкритической флюидной хроматографии (Схема 47).

Схема 47

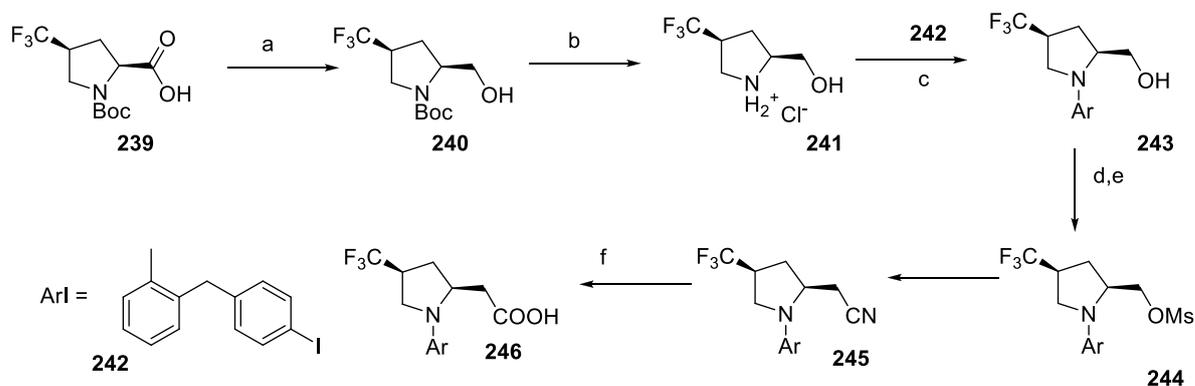


(a) LHMDS, ТГФ; (b) TsCl, 60%;
 (c) 130 °C, без растворителя, 16%; (d) разделение энантиомеров;



Также этими же авторами получены замещенные пирролидины **246** с применением другого подхода к синтезу, основанного на использовании замещенного пролина **239** в качестве исходного соединения. Из соединения **239** при его обработке *изо*-бутилхлороформатом в присутствии *N*-метилморфолина (NMM), а затем боргидридом натрия был получен спирт **240**. Обработка спирта **240** хлороводородом в диоксане приводила к удалению *Boc*-защиты с атома азота и образованию гидрохлорида **241**. Реакцию соединения **241** с арилиодидом **242** проводили в присутствии солей одновалентной меди, что приводило к образованию соединения **243**. Гидроксигруппу спирта **243** вводили в реакцию метансульфохлоридом, в результате чего был получен мезилат **244**. При реакции образовавшегося мезилата **244** с цианидом натрия получали нитрил **245**, щелочной гидролиз которого в водно-спиртовой среде приводил к кислоте **246**. (Схема 48).

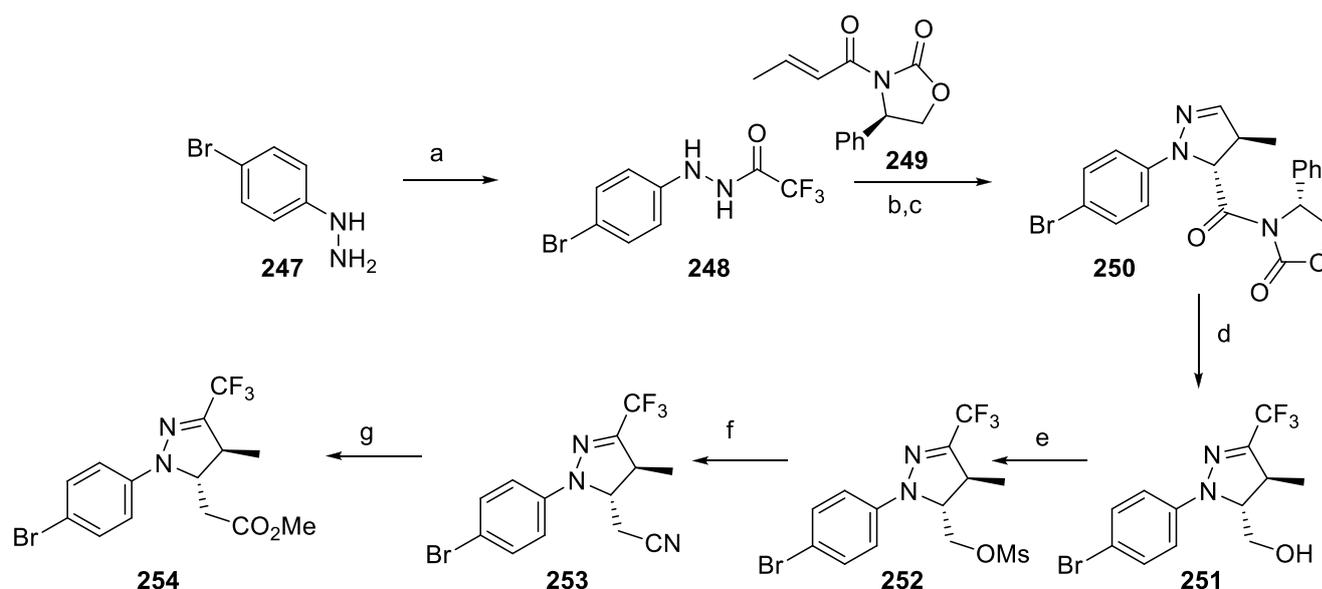
Схема 48



(a) *i*-BuO₂CCl, NMM, THF; NaBH₄, H₂O, 95%; (b) HCl, диоксан;
 (c) **242**, CuI, NaOH, *i*-PrOH, 90 °C, 74%; (d) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂;
 (e) NaCN, ДМСО, 50 °C, 100%; (f) KOH, EtOH/H₂O, 43%

В работе [58] синтезированы фрагменты агонистов рецептора FFA1, содержащие пиразольный цикл. Синтез начинали с ацилирования фенилгидразина **247** ангидридом трифторуксусной кислоты. Полученный продукт **248** вводили в реакцию бензолсульфохлоридом в присутствии диизопропилэтиламина, а затем проводили реакцию [3+2] циклоприсоединения с непредельным амидом **249**, что приводило к образованию соединения **250**. В данном случае оксазолидинон удаляли действием боргидрида натрия, в результате чего происходило образование спирта **251**. Из спирта **251** при реакции с метансульфохлоридом получен мезилат **252**, из которого был получен нитрил **253**. При нагревании соединения **253** в метаноле в присутствии соляной кислоты происходило образование эфира **254** (Схема 49). Стоит отметить, что формально вышеописанные фрагменты являются аналогами фенилбутановой кислоты, что, впрочем, не мешает им иметь хорошую аффинность к рецептору по данным работы [58].

Схема 49



- a) TFAA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$;
 b) бензолсульфохлорид, DIPEA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 90%;
 c) Ag_2CO_3 , диоксан, $65\text{ }^\circ\text{C}$, 46%; d) NaBH_4 , ТГФ/ H_2O , комн. т., 94%;
 e) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 98%; f) KCN , ДМСО, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 92%;
 g) HCl (3.6 М в MeOH), комн.т., 82%; h) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, бис(пинаколят)диборан, KOAc , ДМФ, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 90%;
 i) 30% водн. H_2O_2 , EtOAc , комн.т., 85%.

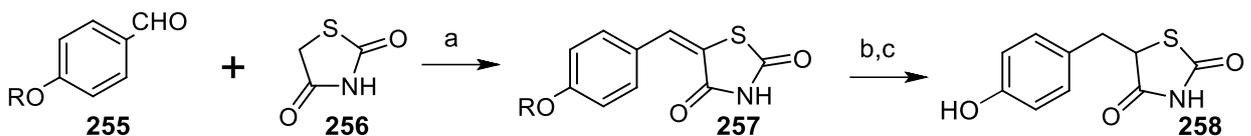
1.7 Подходы к синтезу аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих биоизостеры карбоксильной группы.

Замена карбоксильной группы на биоизостерный фрагмент позволяет менять фармакокинетический профиль, что может быть использовано при дизайне агонистов [59].

Синтез соединений – агонистов рецептора FFA1, содержащих биоизостеры карбоксильной группы, достаточно широко представлен в тематической литературе. Посылком для разработки методов синтеза таких соединений послужили наблюдаемые негативные эффекты в фармакокинетическом профиле традиционных агонистов, в частности, метаболическая нестабильность, токсичность и пассивная диффузия через биологические мембраны, обусловленные наличием карбоксильной группы. Чтобы избежать некоторых из этих недостатков, сохраняя при этом необходимые свойства карбоксильной группы, были синтезированы биоизостеры, соединения, получающиеся путем замены атома или функциональной группы на другие, похожие атомы или группы, но с "сохранением" биологического свойства. Синтез соединений, содержащих биоизостеры карбоксильной группы возможен как из исходных альдегидов, так и из «готового» фрагмента фенилпропановой кислоты и позволяет дополнительно «подстроить» физико-химические свойства молекулы.

Анализ литературных данных показал, что при синтезе агонистов рецептора FFA1, содержащих биоизостеры карбоксильной группы, введение биоизостерного фрагмента возможно как на начальных, так и на последних стадиях синтеза, путем модификации карбоксильной группы. Так, при реакции ароматического альдегида **255** с 2,4-тиазолидиндионом **256** в присутствии ацетата натрия без растворителя было получено соединение **257**, двойная связь в котором была восстановлена действием боргидрида лития. Последующая обработка образовавшегося соединения бромидом бора в хлористом метиле приводила к образованию фенола **258** (Схема 50) [60,61]. Стоит отметить, что тиазолидиндионы способны рацемизоваться через образование таутомеров, поэтому введение этого биоизостера не позволяет получать энантимерно чистые соединения [62].

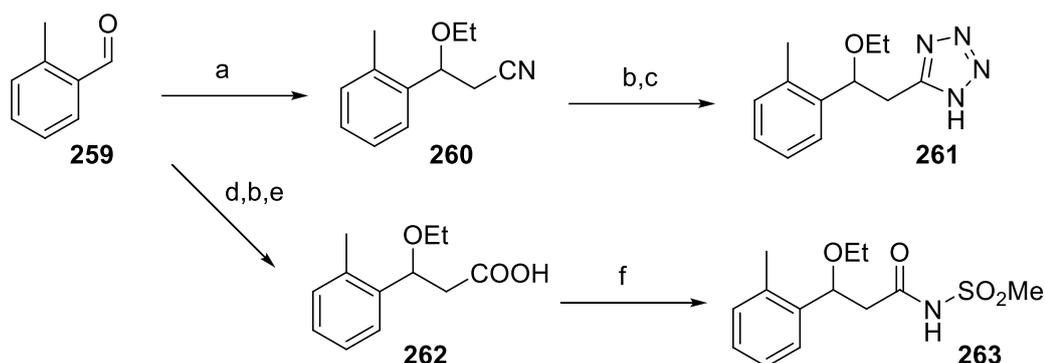
Схема 50



- (a) NaOAc без растворителя, 150 °С;
 (b) LiBH₄ (1.2 экв), ТГФ-пиридин(4:1, v/v), кипячение, 2 ч;
 (c) BBr₃ (1.2 экв), CH₂Cl₂, 0°С - комн.т.

В работе [36] авторы синтезировали соединения, в которых присутствовали другие биоизостеры карбоксильной группы — тетразолы и метилсульфонамиды. Первые получали по реакции альдегида **259** с ацетонитрилом в присутствии бутиллития, в результате был получен гидроксинитрил, который алкилировали этилиодидом в присутствии оксида серебра (I) в толуоле при нагревании, в результате чего образовывался нитрил **260**. Нитрил **260** затем вводили в реакцию с азидом трибутилолова, что приводило к образованию тетразола **261**. Вторые – по реакции альдегида **259** с этилацетатом в присутствии бис(триметилсилил)амида лития (LHMDS), а затем алкилированием β -гидроксильной группы и гидролизом сложноэфирной группы, что приводило к образованию кислоты **262**. Конденсация карбоксильной группы **262** с метансульфонамидом в присутствии HBTU приводила к образованию соединения **263** (Схема 51). Проведение данных реакций требует использования очень сильных оснований, что ограничивает возможности применения методов.

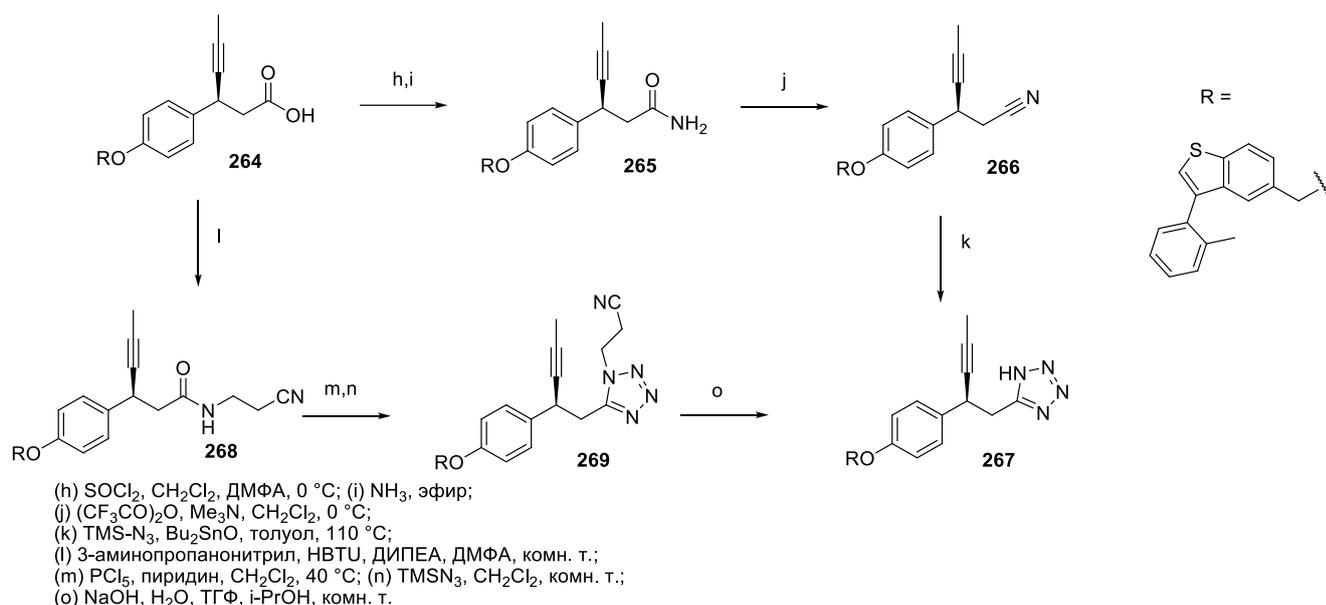
Схема 51



- (a) n-BuLi, CH₃CN, ТГФ, -78°C, 93%;
 (b) Ag₂O, EtI, толуол, 100°C;
 (c) Bu₃SnN₃, 1,4-диоксан, MW 130°C, 37%;
 (d) AcOEt, LHMDS, THF, -78°C - 0°C, 84%;
 (e) NaOH водн., EtOH, комн. т.;
 (f) HBTU, DIPEA, MeSO₂NH₂, NaH, ТГФ, т.комн., 50%.

В работе [63] был получен аналог фенилпропановой кислоты на основе тетразола. Авторы работы использовали два разных подхода к синтезу тетразолов. Первый подход заключался в синтезе нитрила **266** из кислоты **264**, через стадию образования амида **265**, и его последующей реакции с триметилсилилазидом. Второй подход заключался в получении амида **268**, который обрабатывали пентахлоридом фосфора и вводили в реакцию с триметилсилилазидом, что приводило к образованию тетразола **269**. Обработка соединения **269** щелочным раствором давала целевой тетразол **266** (Схема 52).

Схема 52



Таким образом, огромное количество статей, посвященных синтезу агонистов рецептора FFA1, опубликованных за последнее десятилетие, свидетельствует об актуальности данной темы. Анализ доступной литературы показал, что существует ряд удобных и воспроизводимых методик, позволяющих получать замещенные арил(гетарил)пропановые кислоты и их аналоги из доступных соединений без использования дорогостоящих реагентов. Общими для большинства методик стадиями являются постановка и снятие защитных групп с карбоксильной и гидроксильной функциональных групп промежуточных соединений. Несмотря на большое количество подходов к синтезу «головного» фрагмента агониста, большинство исследователей не применяют методики асимметрического синтеза, скорее всего, ввиду труднодоступности соответствующих хиральных реагентов. Этим же можно объяснить популярность незамещенных по алифатической части фенилпропановых кислот. Для того, чтобы осуществить обоснованный выбор методик для синтеза агонистов рецептора FFA1, необходимо также учитывать данные о биологической активности.

Глава 2. Анализ данных о биологической активности агонистов рецептора FFA1

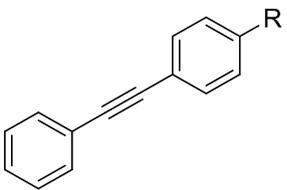
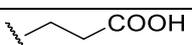
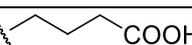
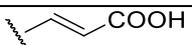
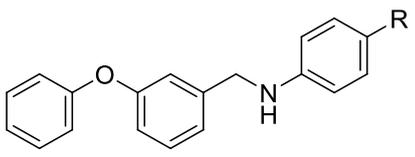
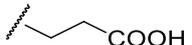
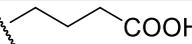
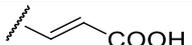
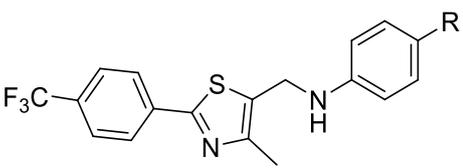
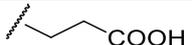
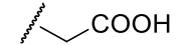
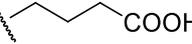
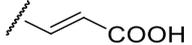
Активация рецептора FFA1 приводит к сложному каскаду химических реакций, результатом которого является глюкозозависимое повышение концентрации инсулина в крови. Поскольку при активации рецептора происходит раскрытие кальциевых каналов и выброс ионов Ca^{2+} из клетки во внеклеточную среду, основным методом исследования веществ на аффинность к рецептору FFA1 является измерение изменения концентрации ионов кальция в растворе, содержащем клеточную культуру, способную экспрессировать ген FFA1 человека в присутствии предполагаемого агониста. Для количественного определения может быть использован флуорометрический метод, в этом случае в раствор добавляют флуоресцентный лиганд, при связывании которого с ионами кальция происходит значительное увеличение его флуоресценции, что позволяет определить концентрацию выделившихся ионов кальция и, как следствие, определить активность агониста. По результатам серии экспериментов строится кривая зависимости сигнала от концентрации и находится полумаксимальная эффективная концентрация агониста. Практически всегда используется положительный контроль – вещество, являющееся полным агонистом рецептора, т.е. обладающим активностью эндогенного лиганда, что позволяет рассчитать эффективность исследуемого вещества. В этой главе будет рассмотрено влияние структуры «головы» молекулы на активность в пределах серий соединений, содержащих одинаковый «хвост». Приведены данные о полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}), которые в некоторых случаях представлены в виде отрицательного десятичного логарифма EC_{50} ($\text{pEC}_{50} = -\lg\text{EC}_{50}$). Также в некоторых случаях представлены данные об эффективности, которая представляет меру относительной (по сравнению с полным агонистом) способности комплекса агониста и рецептора производить максимальный физиологический ответ. Для более полного представления о потенциале агониста, полумаксимальную эффективную концентрацию и эффективность следует рассматривать в совокупности.

2.1 Влияние длины линкера, связывающего карбоксильную группу с ароматическим фрагментом «головы», на аффинность к рецептору FFA1.

Производные фенилпропановой кислоты являются наиболее часто встречаемым фрагментом в структуре синтетических агонистов рецептора FFA1. Существующие экспериментальные данные свидетельствуют о том, что именно такое взаимное расположение карбоксильной группы и ароматического фрагмента является оптимальным. И, действительно, авторами работ [39,64] было показано, что как при удлинении цепи, связывающей ароматическое кольцо с карбоксильной группой (соединения **273**, **278** и **283**), так и при ее

укорочении (соединения **272**, **276**, **277** и **282**) происходит снижение активности агониста в сравнении с активностью производного фенилпропановой кислоты (**271**, **275** и **280**) (Таблица 1). Замена фенилпропановой кислоты в структуре агониста на фенилпропеную кислоту (соединения **274** и **279**) не способствовало увеличению активности. Фенилпропеновые кислоты **274** и **279** оказались менее активны, чем фенилпропановые кислоты **271** и **275** соответственно. Однако, стоит отметить, что агонист **284**, на основе фенилпропеновой кислоты, проявил большую по сравнению с производным фенилпропановой кислоты **280** активность. Таким образом, представленные данные подтверждают правильность выбора в качестве ключевого фрагмента именно фенилпропановой кислоты.

Таблица 1. E – эффективность

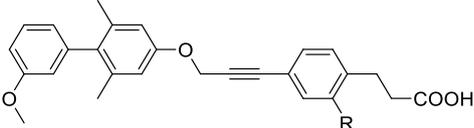
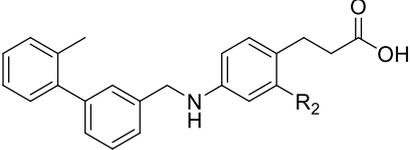
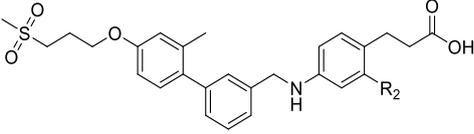
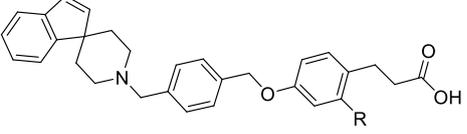
Соединение		R	pEC ₅₀ ± σ	E ± σ, %
271			6.70 (±0.03)	106
272			6.01 (±0.03)	93
273			6.00 (±0.02)	99
274			5.03 (±0.08)	83
275			7.19 ± 0.54	82 ± 24
276			<5	86 ± 18
277			<5	36
278			5.95 ± 0.07	59 ± 6
279			6.84 ± 0.16	76 ± 5
280			7.17 ± 0.13	108 ± 31
281			<5	10
282			<5	18
283			<5	44
284			7.44 ± 0.25	95 ± 3

2.2 Влияние строения ароматического кольца «головы» молекулы на аффинность к рецептору FFA1.

В данном разделе рассматривается влияние строения ароматического фрагмента в арилпропановой кислоте на аффинность агонистов по отношению к рецептору FFA1.

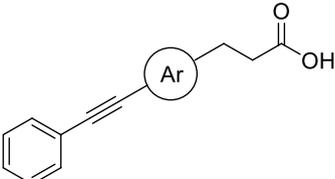
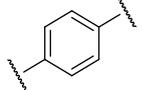
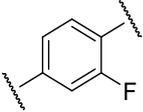
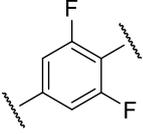
Введение галогена в ароматическое кольцо фенилпропановой кислоты является достаточно популярным способом модификации «головы» агониста, поскольку позволяет варьировать различные аспекты биологической активности. Например, введение фтора способствует улучшению фармакокинетического профиля [17]. Введение фтора в ароматическое кольцо фенилпропановой кислоты (соединение **285б**), согласно работе [65], приводит к снижению EC_{50} в четыре раза по сравнению с соединением **285а**. В то же время, в работе [16] замена водорода на фтор в том же положении приводит к двукратному изменению полумаксимальной эффективной концентрации в случае парсоединений **286а,б** и **287а,б**. При сравнении хлорзамещенного **288б** и фторзамещенного **288а**, описанных в работе [22], можно отметить, что их активность различается незначительно, однако эффективность фторированного производного **288а** выше по сравнению с хлорпроизводным **288б** на 30% (Таблица 2).

Таблица 2

Соединение	R	EC_{50} , μM	Эффективность, %
285 	H	2.60	-
	F	0.95	-
286 	H	0.018	114
	F	0.009	102
287a 	H	0.017	98
	F	0.009	102
288a 	F	0.18	80
	Cl	0.14	59

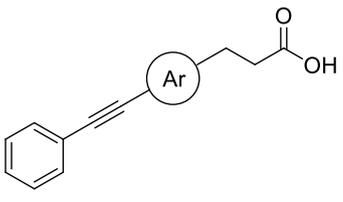
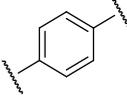
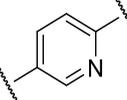
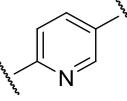
В работе [14] авторами было обнаружено, что 4-замещенные 2-фтор, 3-фтор и 2,6-дифторированные фенилпропановые кислоты **289-291** проявляют лучшую активность по сравнению с фенилпропановой кислотой **271**, не содержащей атомов фтора. При этом лучшую активность среди серии фторированных кислот **289-291** проявила 2-фторзамещенная кислота **290** (Таблица 3).

Таблица 3

Соединение		Ar	pEC ₅₀	Эффективность, %
271			6.70 ± 0.03	106
289			6.84 ± 0.02	100
290			7.48 ± 0.05	100
291			6.85 ± 0.02	108

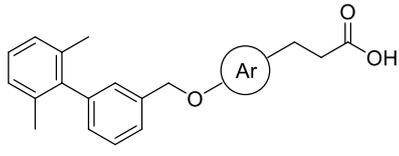
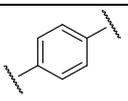
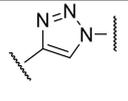
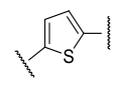
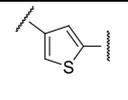
Использование β-гетарилпропановых кислот в качестве «головы» молекулы при синтезе потенциальных агонистов открывает дополнительные возможности при поиске новых эффективных и селективных агонистов. Так в работе [14], помимо агониста на основе фенилпропановой кислоты (соединение **270**), были синтезированы производные пиридинпропановой кислоты **292** и **293**, активность которых, однако, оказалась примерно на порядок ниже, по сравнению с кислотой **270**. При этом данная модификация молекулы практически не повлияла на эффективность агонистов (Таблица 4).

Таблица 4

Соединение		Ar	pEC ₅₀	Эффективность, %
270			6.70 ± 0.03	106
292			5.67 ± 0.03	92
293			5.60 ± 0.03	99

В работе [12] помимо производного фенилпропановой кислоты **294** описаны соединения, содержащие 1,2,3-триазолпропановую (соединение **295**) и тиофенкарбоновые кислоты (соединения **296**, **297**). Активность триазольного производного оказалась значительно ниже агониста на основе фенилпропановой кислоты **294**. Стоит отметить производное на основе тиофенкарбоновой кислоты **296**, которое проявляет активность в несколько более высокой концентрации, по сравнению с соединением **294**, однако, проявляет эффективность, превышающую эффективность полного агониста почти в полтора раза. Эффективность соединения **297** также превышает эффективность полных агонистов более чем на треть, однако его активность на несколько порядков ниже по сравнению с соединениями **294** и **296** (Таблица 5).

Таблица 5

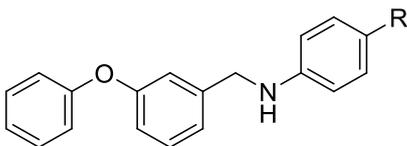
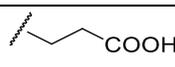
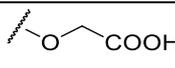
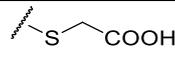
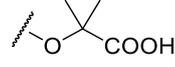
Соединение		Ar	EC ₅₀ , μM	Эффективность, %
294			0.008 ± 0.001	100
295			14.8 ± 1.1	98
296			0.032 ± 0.0006	140
297			2.32 ± 0.095	135

Таким образом, наиболее перспективными фрагментами в данном разделе наряду с 4-замещенной-фенилпропановой кислотой также являются 4-замещенная-*орто*-фторфенилпропановая и 5-замещенная-2-тиофенпропановая кислоты.

2.3 Влияние гетероатома в линкере, связывающем карбоксильную группу и ароматический фрагмент «головы» на аффинность к рецептору FFA1

Авторами работы [39] было показано, что производные феноксиуксусной **299** и фенилтиоуксусной **300** кислот проявляют активность в более высокой концентрации по сравнению с фенилпропановой кислотой **298**. Стоит отметить, что введение дополнительных метильных групп в α -положение феноксиуксусной кислоты (соединение **301**) приводило к практически полной потере активности (Таблица 6).

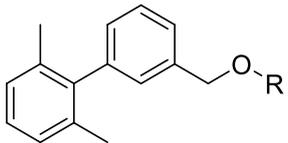
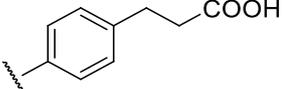
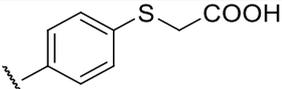
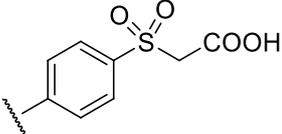
Таблица 6

Соединение			$pEC_{50} \pm \sigma$	Эффективность $\pm \sigma$, %
298			7.19 ± 0.54	82 ± 24
299			5.69 ± 0.26	84 ± 1
300			6.49 ± 0.30	84 ± 2
301			<5	14

Аналогичная картина наблюдалась и в серии соединений, синтезированных в работе [54]. Сульфид **303** и сульфоксид **232** проявляют активность в более высокой концентрации по сравнению с производным фенилпропановой кислоты **302**, причем сульфоксид **232** был немного более активен, чем сульфид **303** (Таблица 7).

Таким образом, анализ литературы позволяет заключить, что использование производных фенилпропановой кислоты является более предпочтительным, по сравнению с производными феноксиуксусной, фенилтиоуксусной и фенилсульфониуксусной кислоты.

Таблица 7

Соединение			$pEC_{50} \pm \sigma$	Эффективность $\pm \sigma$, %
302			7.81 ± 0.02	116
303			6.71 ± 0.07	95
232			7.18 ± 0.02	103

2.4 Влияние аналогов фенилпропановой кислоты, содержащих биоизостеры карбоксильной группы, на аффинность к рецептору FFA1

Среди попыток замены карбоксильной группы на биоизостерный фрагмент только замена карбоксильной группы на 2,4-тиазолидиндион приводила к приемлемым результатам. Так, тиазолидиндион **305**, проявил сопоставимую с тиофенпропановой кислотой **304** активность [12]. По данным авторов этой работы тиазолидиндион **308** проявил активность в концентрации 101 наномоль, в то время как действующая концентрация пирролидиндиона **306** и оксазолидиндиона **307** оказалась выше более чем в 40 раз [61].

Замена карбоксильной группы в структуре соединения **262**, на метилсульфониламидную группу (соединение **263**) или тетразольный (соединение **261**) фрагмент приводила к значительному снижению активности соединений **263** и **261** в 30 и 85 раз соответственно по сравнению с соединением **262** [36].

Таким образом, среди приведенных соединений (Таблица 8), содержащих биоизостерные карбоксильной группе фрагменты, лучшую, но все же меньшую, чем фенилпропановые кислоты, активность проявляют тиазолидиндионы.

Таблица 8

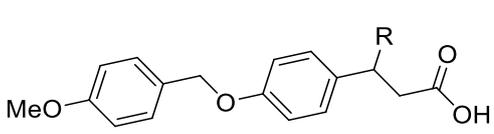
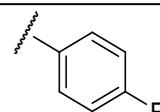
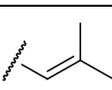
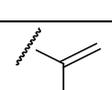
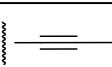
Соединение		R	EC ₅₀ , μM
304		CH ₂ COOH	0.032
305			0.082
306			6.451
307			4.017
308			0.101
262			0.020
263			0.580
261			1.700

2.5 Влияние заместителей в β-положении фенилпропановой кислоты и ее аналогов на аффинность к рецептору.

В литературе представлено достаточное количество работ для того, чтобы оценить влияние заместителя в β-положении фенилпропановой кислоты на активность в отношении рецептора. Так, в работе [20] синтезировали серию соединений **309а-ж** (Таблица 9), в которых β-заместитель варьируется в достаточно широких пределах. По сравнению с незамещенной кислотой **309а**, худшую активность проявило только β-этилзамещенная кислота **309б**, в то время как производные, содержащие винильный (**309в**) и пропенильный (**309е**) фрагменты проявили активность, сопоставимую с производным фенилпропановой кислоты **309а**.

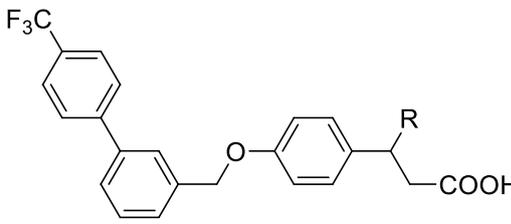
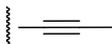
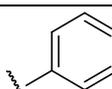
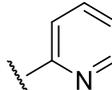
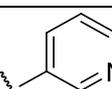
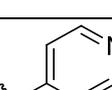
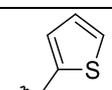
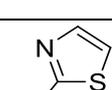
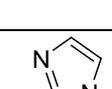
Значительное увеличение активности агониста наблюдалось авторами работы в случае соединений, содержащих *para*-фторфенильный (соединение **309г**), метилпропенильный (соединение **309д**) и пропиновый (соединение **309ж**) фрагменты. Несмотря на то, что лучшую активность проявило соединение, содержащее метилпропенильный заместитель **309д**, в работах, посвященных синтезу агонистов FFA1, гораздо чаще встречаются агонисты, содержащие фрагмент фенилпропановой кислоты с пропиновым заместителем [22,29,31].

Таблица 9

Соединение		R	EC ₅₀ ± σ, μМ	Эффективность ± σ, %
309а			1.1 (±0.09)	94 (±5)
309б			3.2 (±0.1)	97 (±9)
309в			0.90 (±0.7)	110 (±8)
309г			0.58 (±0.2)	105 (±5)
309д			0.12 (±0.05)	105 (±5)
309е			1.2 (±1)	82 (±19)
309ж			0.26 (±0.2)	100

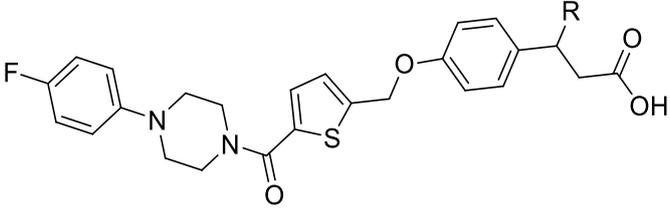
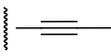
Результаты изучения взаимосвязи «структура-активность» агонистов FFA1, опубликованные в работе [31], отражают аналогичную тенденцию. Соединение **310а**, содержащее пропиновый заместитель в β-положении, оказалось в несколько раз активнее соединений **310е-з**, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент в β-положении фенилпропановой кислоты, и минимум на порядок активнее соединений **310б-д**, содержащих шестичленный (гетеро)ароматический заместитель в β-положении фенилпропановой кислоты (Таблица 10).

Таблица 10

Соединение		R	EC ₅₀ ± σ, μМ
310а			0.025
310б			0.33
310в			0.33
310г			0.40
310д			0.19
310е			0.19
310ж			0.12
310з			0.12

Интересно отметить, что в работе [66] соединение **311в** в виде рацемической смеси, содержащее пропиновый заместитель проявило активность практически на порядок хуже, по сравнению с незамещенной по алифатической части фенилпропановой кислотой **311а** (Таблица 11). В этой же работе описано, что соединение **311б** в виде рацемической смеси, содержащее циклопропильный заместитель в β-положение фенилпропановой кислоты, также обладает худшей активностью, по сравнению с соединением **311а**, что говорит о том, что строение «хвоста» молекулы иногда является более влиятельным фактором, чем строение «головы».

Таблица 11

Соединение		R	EC ₅₀ , нМ
311a		H	610
311б			>1667
311в			>5000

В дальнейшем, в ряде работ было установлено, что в случае пропинового заместителя *S*-энантиомер проявляет активность в более низкой концентрации (Таблица 12). Так, авторами работы [66] было установлено, что, соединение (*S*)-**309** проявляет активность в концентрации на два порядка ниже, по сравнению с рацемической смесью **309**. В некоторых случаях различие между активностью индивидуального *S*-изомера и рацемической смеси не так велико. Например, для соединений **312** [20] активность различается в три с половиной раза. Подобные закономерности наблюдаются и в других сериях соединений (**309** и **313**), в которых эффективная концентрация *S*-изомера практически во всех случаях оказывается ниже минимум на порядок [22,29]. Важно отметить, что, несмотря на более низкие значения EC₅₀ *S*-изомеров, они не являются полными агонистами (за исключением *s*-**309**) и их эффективность находится близко к диапазону 50-60%.

В работе [12] было синтезировано соединение **314**, структура которого практически идентична соединению **313**. Единственное отличие заключалось в том, что роль «головы» в соединении **314** выполняла не фенилпропановая, а тиофенпропановая кислота. Данная модификация привела к полной потере активности, хотя, как было показано в этой же работе, производные тиофенпропановой кислоты (соединение **315**) могут иметь высокую аффинность по отношению к рецептору FFA1.

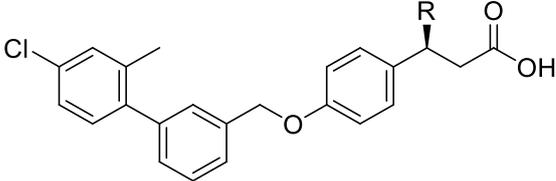
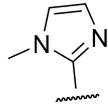
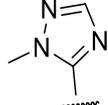
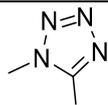
Таблица 12

Соединение		R	EC ₅₀ , μM	Эффективность, %
309			0.26	100
(S)-309			0.064	99
(R)-309			6.7	93
312			2.3	98
(S)-312			0.65	47
(R)-312			4.0	99
(S)-313a		 R ¹ =H	9.1	62
(R)-313a		 R ¹ =H	2800	46
(S)-313b		 R ¹ =F	18	60
(R)-313b		 R ¹ =F	440	61
314		-	-	Не определялось
315		-	0.21	Не определялось
311в			0.047	Не определялось
			>5.0	Не определялось

Данные вышеописанных работ свидетельствуют о том, что S-энантиомеры более активны по отношению к рецептору FFA1. Опираясь на эти результаты, авторы работы [33] провели исследование активности линейки S-энантиомеров **316б-г**, замещенных

фенилпропановых кислот, с азотистым гетероциклом в β -положении. Среди синтезированных соединений можно выделить соединение **316г**, содержащее в β -положении метилтетразольный заместитель, активность которого была в три раза ниже, по сравнению с соединением **316а**, содержащим пропиновый заместитель (Таблица 13).

Таблица 13

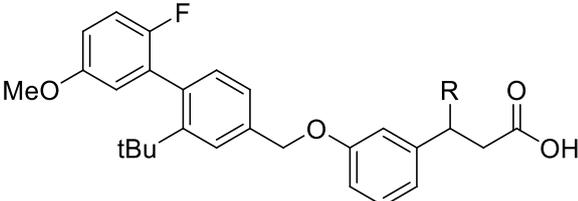
Соединение		R	EC ₅₀ , нМ
316а			36
316б			33 ± 15
316в			33 ± 10
316г			12 ± 3

Несмотря на то, что соединения на основе S-энантиомера β -пропинилфенилпропановой кислоты, проявляют активность в более низкой концентрации, они в подавляющем большинстве случаев являются лишь частичными агонистами. Данный факт сподвиг авторов работы [29] синтезировать серию соединений **317а-л** в виде R-энантиомеров с целью поиска среди них перспективных фрагментов для дизайна агонистов рецептора FFA1.

При анализе данных об аффинности соединений **317а-л** к рецептору FFA1 было обнаружено, что R-энантиомеры замещенных фенилпропановых кислот, содержащие небольшие алифатические заместители в β -положении (соединения **317б-г,е,ж**), проявляют активность в более низкой концентрации, по сравнению с производным фенилпропановой кислотой **317а**, не содержащим заместитель в β -положении, и являются при этом полными агонистами рецептора (Таблица 14). Введение в структуру агониста изопропильного (соединение **317д**), циклогексильного (соединение **317и**) либо трифторметильного (соединение **317л**) заместителя приводило к падению активности по сравнению с производным фенилпропановой кислоты **317а**. Введение фенильного (соединение **317к**) или цикlopентильного (соединение **317з**) заместителя в β -положение фенилпропановой кислоты

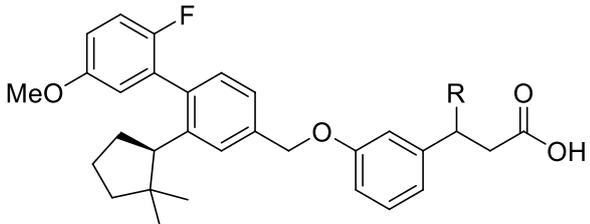
практически не влияло на активность соединений, по сравнению с фенилпропановой кислотой **317а**, однако приводило к снижению эффективности на 20 и 40% соответственно.

Таблица 14

Соединение		R	EC ₅₀ , нМ	Эффективность, %
317а		 -H	900	113
317б		 Me	770	107
317в			680	110
317г			690	94
317д			2200	86
317е			370	103
317ж			420	106
317з			1300	59
317и			2100	41
317к			1200	80
317л		 CF ₃	2100	111

Интересно, что при замене *трет*-бутильного фрагмента на диметилциклопентильный (соединения **210а-г**) влияние заместителей в β-положении фенилпропановой кислоты становится более заметным [21]. Замена водорода в структуре **318а** на метил (соединение **318б**), этил (соединение (*R*)-**318в**), пропил (соединение **318г**), циклопропил (соединение (*R*)-**318д**), циклобутил (соединение **318е**) и циклопропилметил (соединение **318ж**) приводит к снижению полумаксимальной эффективной концентрации в 3-4 раза (Таблица 15).

Таблица 15

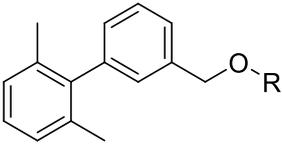
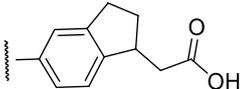
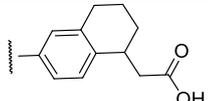
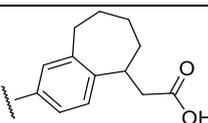
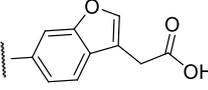
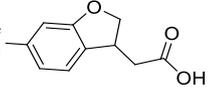
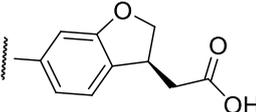
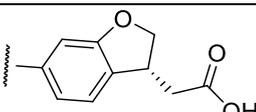
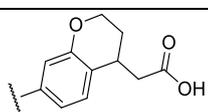
318а		 -H	450	120
318б		 Me	170	106
(R)-318в			80	102
(S)-318в			1960	76
318г			110	100
(R)-318д			80	101
(S)-318д			1830	89
318е			90	100
318ж		100	98	

Таким образом, на основании анализа литературных данных о влиянии структуры заместителя в β -положении фрагмента фенилпропановой кислоты на аффинность к рецептору FFA1 можно сделать несколько заключений. На активность агонистов влияют как структура заместителя, так конфигурация образующегося хирального центра. Производные фенилпропановой кислоты, содержащие (гетеро)ароматический заместитель в β -положении не нашли широкого применения при синтезе агонистов рецептора FFA1. Использование S-энантиомера производного фенилпропановой кислоты, содержащей пропиновый заместитель, также является менее предпочтительным, ввиду меньшей эффективности соединений на основе этого фрагмента. На настоящий момент, среди β -замещенных производных фенилпропановой кислоты наиболее перспективным фрагментом для синтеза агонистов рецептора FFA1 является R-энантиомер фенилпропановой кислоты, содержащей в β -положении циклопропильный заместитель. Другим важным фактором является правильный выбор комбинации «голова» + «хвост».

2.6 Влияние «головы», содержащей конденсированные структуры, на аффинность к рецептору FFA1

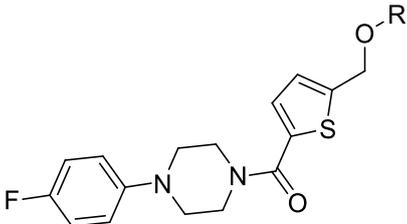
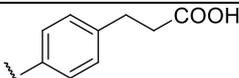
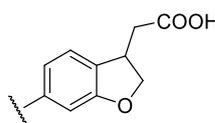
Использование конденсированных структур в качестве «головы» агониста является достаточно распространенной тенденцией. В работе [51] на аффинность к рецептору исследовали молекулы, содержащие в качестве «головы» молекулы конденсированные бициклические системы (Таблица 16). Структуры, содержащие бензольное кольцо, конденсированное с насыщенным пяти- и шестичленным карбоциклическим (соединения **319**, **320**) или кислородсодержащим (соединения **323**, **324**) циклом проявили активность в диапазоне концентраций от 22 до 49 нмоль, причем в случае соединения **323** было определено, что активным является только *S*-изомер. Активность соединения **321**, содержащего семичленный цикл, оказалась ниже примерно на порядок, а активность соединения **322**, содержащего бензофурановый фрагмент, — на два порядка.

Таблица 16

Соединение		R	EC ₅₀ , нМ
319			28
320			23
321			540
322			1700
323			22
<i>(S)</i> - 323			14
<i>(R)</i> - 323			-
324			49

Стоит отметить, что дигидробензофуран **325** оказался заметно менее активным (Таблица 17), чем фенилпропановая кислота **311a** [66].

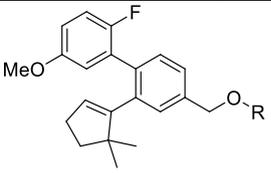
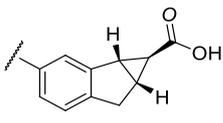
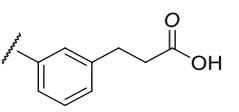
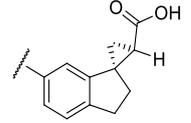
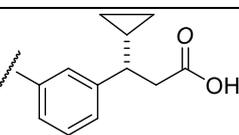
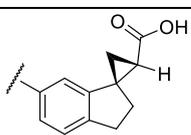
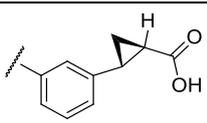
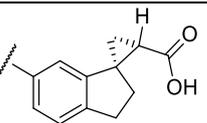
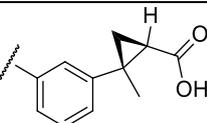
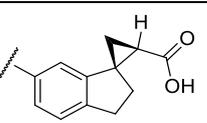
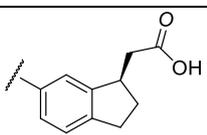
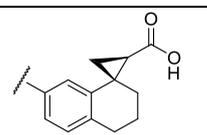
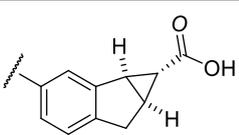
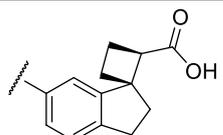
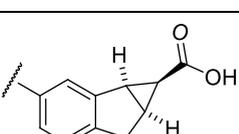
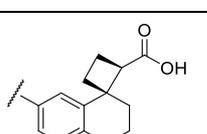
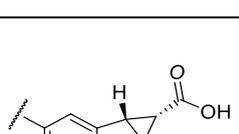
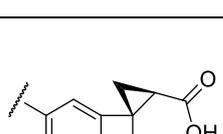
Таблица 17

			нМ
311a			610
325			>1667

В работе [43] исследовалось влияние трициклических конденсированных фрагментов в качестве «головы» молекулы агониста на аффинность к рецептору (Таблица 18). Производные *транс*-циклопропанкарбоновой кислоты **326**, **327** проявили меньшую активность по сравнению с кислотами **318a,e**. Производное с индановым остовом **328** оказалось чуть более активно по сравнению с незамещенной кислотой **318a**, но менее активно по сравнению с циклопропилзамещенной кислотой **318e**. Соединения, содержащие пятичленный цикл, конденсированный и с бензольным кольцом и циклопропанкарбоновой кислотой **329-331**, не проявили активности за исключением соединения **332**. В случае соединений, содержащих пятичленный цикл **333-336**, конденсированный с бензольным кольцом и спиросочлененный с циклопропанкарбоновой кислотой, активность проявили соединения **333** и **336**, однако эффективность **333** составила всего 27%. При исследовании аффинности трициклических структур, имеющих аналогичное соединению **336** расположение циклов, было определено, что и другие комбинации циклов **337-340** будут проявлять сопоставимую по величине активность и эффективность.

Таким образом, при дизайне агонистов рецептора FFA1 используются как бициклические, так и трициклические фрагменты, при этом очень важна стереохимия взаимного расположения циклов.

Таблица 18. Данные о биологической активности соединений **326-340**. E – эффективность

№	R	EC ₅₀ , μM	E, %	№	R	EC ₅₀ , μM	E, %
				332		1.42	99
318a		0.79	126	333		3.78	27
318e		0.16	100	334		>30	5
326		1.38	74	335		>30	12
327		2.13	79	336		0.18	100
328		0.50	101	337		0.15	98
329		>30	15	338		0.52	92
330		>30	10	339		0.35	83
331		>30	17	340		0.82	96

Заключение

Суммируя имеющиеся в литературе данные о структуре и биологической активности агонистов рецептора FFA1, можно заметить, что фенилпропановая кислота и ее аналоги являются популярными структурными мотивами для сборки молекул агонистов рецептора FFA1. Анализ литературы показал, что аффинность к рецептору падает при переходе к гомологам и гетероциклическим аналогам фенилпропановой кислоты. Введение заместителей в *орто*-положение к алифатической части фенилпропановой кислоты может способствовать повышению либо активности, либо биодоступности. Замена карбоксильной группы на биоизостерную редко приводит к агонистам с хорошей аффинностью к рецептору FFA1, сопоставимую с аналогичной по структуре фенилпропановой кислотой. Активность проявили лишь тиазолидиндионы. Перспективным для снижения действующей концентрации способом дериватизации является введение дополнительных заместителей в β -положение алкильной цепи фенилпропановой кислоты. При этом, конфигурация заместителя в β -положении имеет значение, зачастую критическое. Однако показано, что в зависимости от природы заместителя высокое сродство к рецептору могут иметь как (S)-, так и (R)-энантиомеры. Следует отметить, что подавляющее большинство из соединений с фрагментом β -замещенной фенилпропановой кислоты являются лишь частичными агонистами рецептора FFA1. Среди этой группы соединений только производные β -(циклопропил)фенилпропановой кислоты проявляют свой эффект в субмикромольном диапазоне концентраций и являются полными агонистами. Конденсированные би- и трициклические структуры, имитирующие фенилпропановую кислоту, также используются при синтезе агонистов рецептора FFA1, однако в таком случае более влиятельным становится стереохимия системы конденсированных колец. Общая тенденция взаимосвязи «синтетические модификации фрагмента фенилпропановой кислоты - аффинность к рецептору FFA1» показывает, что снижение эффективной концентрации при замене фрагмента фенилпропановой кислоты в структуре агониста на аналогичный модифицированный фрагмент в большинстве случаев не достигает и порядка. При этом синтез модифицированных фрагментов длиннее, сложнее и, зачастую, требует применения дорогостоящих хиральных реагентов, что также приводит к удорожанию конечного продукта. Кроме того, было показано, что скаффолды, проявляющие высокую активность в одном случае, могут быть совершенно неактивны в другом, в то время как производные незамещенной по алифатической части фенилпропановой кислоты работают практически всегда в микромолярном диапазоне. Поэтому на начальных стадиях исследования рациональным является именно синтез агонистов рецептора FFA1 на основе немодифицированной

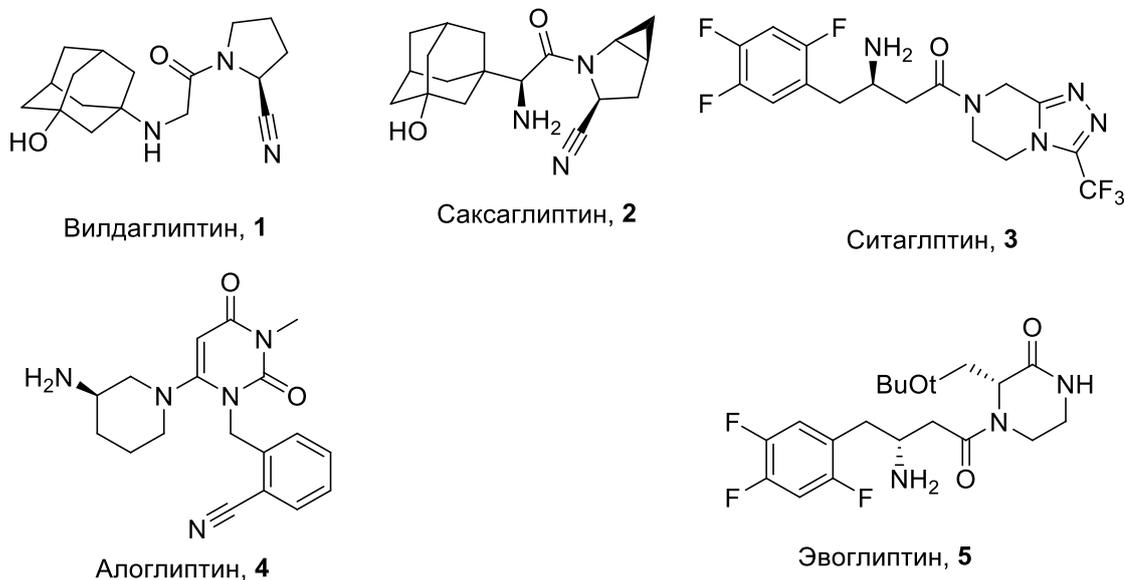
фенилпропановой кислоты. Такой подход позволит нам выявить перспективные соединения для дальнейшей оптимизации структуры агониста.

Глава 3. Синтез потенциальных ингибиторов ДПП-4

Ингибиторы ДПП-4 – класс противодиабетических агентов, используемых в клинической практике с 2006 года. ДПП-4 – фермент, расщепляющий аминокислоты по связи «пептид-пролин» и «пептид-аланин» с N-конца пептида [67]. В частности, ДПП-4 отвечает за деградацию инкретина - глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). ГПП-1 — кишечный гормон, играющий важную роль в поддержании нормального углеводного обмена. Выработка ГПП-1 после приема пищи приводит к глюкозозависимому увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона. Однако, находясь в кровеносном русле, ГПП-1 оказывает свои эффекты недолго вследствие быстрого разрушения его ДПП-4 и выведения из организма. Понимание роли ДПП-4 в метаболизме ГПП-1 дало основание для создания ингибиторов данного фермента, которые позволяют ГПП-1 дольше проявлять свои полезные свойства [68].

К широко используемым ингибиторам ДПП-4 относятся вилдаглиптин **1**¹ (Галвус), саксаглиптин **2** (Онглиз), ситаглиптин **3** (Янувия), зарегистрированные, в том числе и в РФ, алоглиптин **4** (зарегистрирован в Японии), эвоглиптин **5** (зарегистрирован в Южной Корее) (Рисунок 5).

Рисунок 5



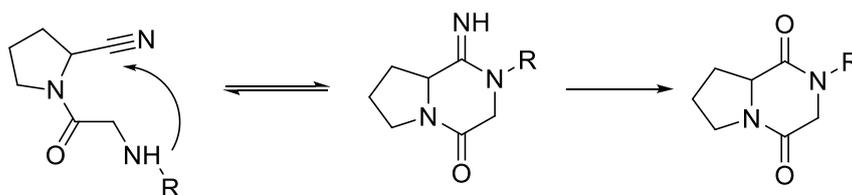
Все коммерчески доступные ингибиторы ДПП-4 обратимо связываются с активным центром фермента, и их можно разделить на два класса: субстратподобные (**1,2**), содержащие в своей структуре фрагмент с пролином, который отвечает за ковалентное связывание с

¹ Обсуждение результатов имеет независимую нумерацию.

ферментом и несубстратподобные (3-5), в которых какой-то другой фрагмент нековалентно связывается с тем же активным сайтом фермента. Среди субстратподобных ингибиторов особую роль играют производные цианопирролидина, которые, как было показано, обладают хорошей аффинностью к ДПП-4, обратимо связываются с ферментом, а также обладают достаточной стабильностью в растворе [69]. Ковалентная связь, обратимо формируемая нитрильной группой ингибитора с ферментом, приводит к формированию стойкого комплекса фермент-ингибитор, характеризующегося низкой скоростью диссоциации, что позволяет ингибитору сохранять активность даже после выведения препарата.

Некоторые субстратподобные ингибиторы являются неустойчивыми соединениями, что связано с внутримолекулярной циклизацией при реакции аминогруппы с цианогруппой (Схема 53), в результате которой происходит дезактивация соединения как ингибитора ДПП-4 [69].

Схема 53

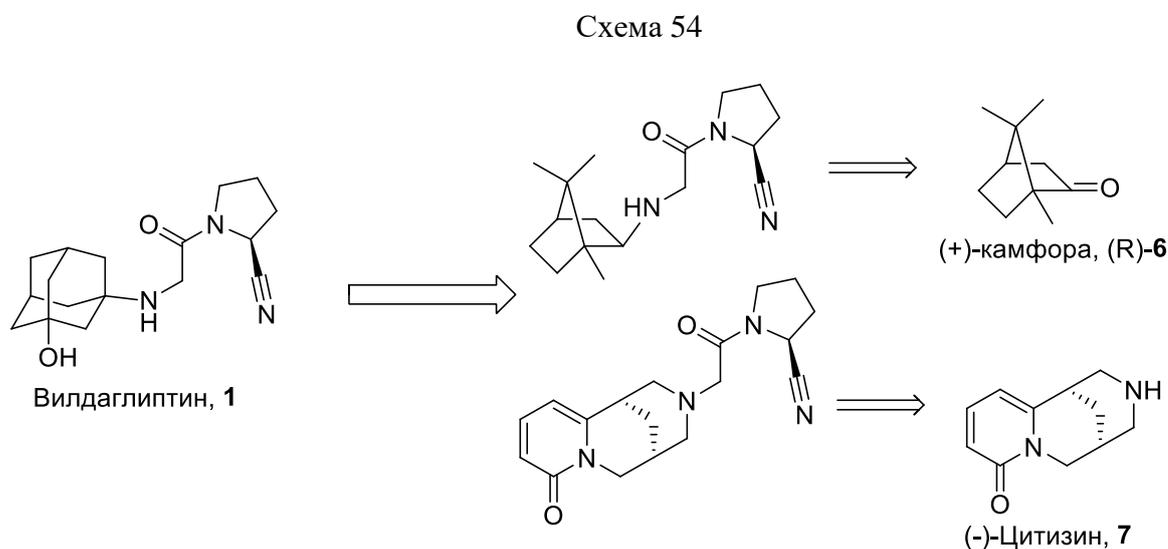


С целью предотвращения этой внутримолекулярной циклизации в структуру молекулы добавляют различные объемные фрагменты. Так в двух коммерчески доступных препаратах вилдаглиптине (1) и саксаглиптине (2) в структуре молекулы содержится адамантановый фрагмент. Нами был предложен подход к синтезу ингибиторов ДПП-4 на основе цианопирролидина, заключающийся в замене адамантанового фрагмента на фрагменты природного происхождения, имеющие объемную структуру, предпочтительно бициклическую. При анализе литературы было выявлено, что данные о синтезе субстратподобных ингибиторов ДПП-4 с фрагментами природных соединений отсутствуют, в то время как тенденция использования такого подхода для синтеза фармакологических агентов хорошо прослеживается и имеет много примеров успешного воплощения. Кроме того, известно, что более половины существующих на рынке лекарств имеют природное происхождение [70], что связывают с хорошей биодоступностью и низкой токсичностью таких соединений и их метаболитов.

3.1 Синтез цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментом

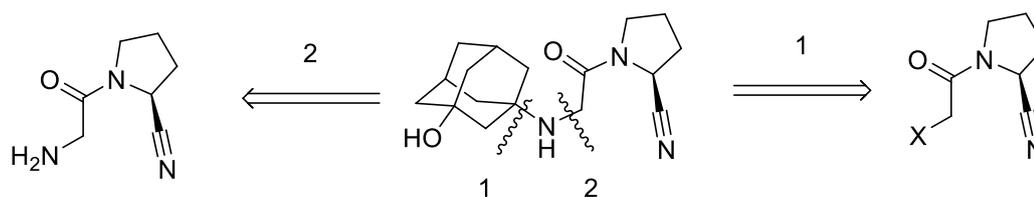
Выбор способа синтеза целевых соединений был осуществлен исходя из анализа предполагаемых трансформаций и с учетом выбора синтетических эквивалентов природного происхождения (Схема 54).

Ранее было показано, что хорошей заменой адамантану служит бициклический борнильный фрагмент, источником которого служит камфора и ее производные [71]. Также камфора является достаточно доступным хиральным соединением. Наличие дополнительного хирального центра в молекуле может способствовать увеличению селективности синтезируемого соединения по отношению к выбранной биологической мишени. Второе, рассматриваемое нами в качестве синтетического эквивалента, соединение – коммерчески доступный биспидиновый алкалоид цитизин. Известно, что цитизин способен проявлять противодиабетическую активность [72] с невыясненным механизмом действия. Это свойство может способствовать мультитаргетному действию целевого противодиабетического агента. К плюсам цитизина можно отнести то, что это вторичный амин природного происхождения, как следствие его не нужно синтезировать, а пиримидиновое кольцо цитизина легко может быть модифицировано.



Синтез ингибиторов ДПП-4 на основе цианопирролидинов, описанный в литературе, как правило, осуществляется с использованием двух подходов: путем конденсации карбонильных соединений с аминоконпонентой цианопирролидинамидного фрагмента и последующим восстановлением иминной связи или путем конденсации аминопроизводного природного соединения с галогенпроизводным цианопирролидинамида (Схема 55). Оба подхода достаточно часто встречаются в литературе.

Схема 55

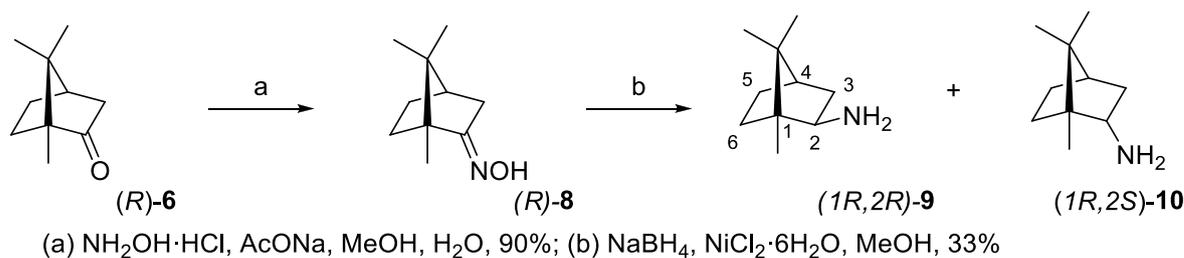


Цианопирролидины с фрагментами камфоры можно получить, как первым, так и вторым способом. Однако, камфора вступает в реакцию с аминами в достаточно жестких условиях [71]. Кроме того, имин, получаемый при реакции камфоры с амином, при восстановлении может образовывать два продукта, разделение которых может представлять определенные сложности. В то же время в литературе описаны методы синтеза борниламинов в виде индивидуальных диастереомеров. Для синтеза конъюгата цианопирролидина с цитизинном возможен только второй путь (Схема 55), поэтому для синтеза целевых соединений был выбран способ, заключающийся в конденсации аминопроизводного природного соединения с галогенпроизводным цианопирролидинамида.

Поскольку наличие функциональных групп может привести к появлению дополнительных участков связывания с ферментом, нами было предложено получить борнильные производные, содержащие кето- или гидроксигруппу, а также получить производные цитизина, содержащие заместители в пиримидиновом кольце.

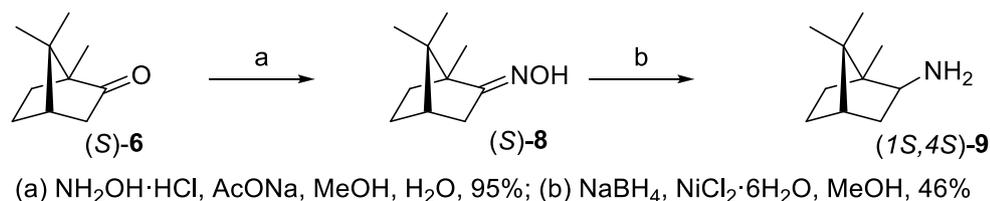
Синтез борниламина описан в литературе. Мы проводили данный синтез по модифицированной методике. (+)-Камфору (*R*)-**6**, гидрохлорид гидроксиламина и тригидрат ацетата натрия кипятили в водном метаноле. После выделения из реакционной смеси оксим камфоры **7a** восстанавливали с помощью бориды никеля, получаемого *in situ* из гексагидрата хлорида никеля и боргидрида натрия, в метаноле. В литературе описан аналогичный синтез [73], при этом реакция проводится при -60°C . Нам удалось достичь приемлемого выхода (40%), сопоставимого с литературным, при проведении реакции при -25°C (Схема 56).

Схема 56



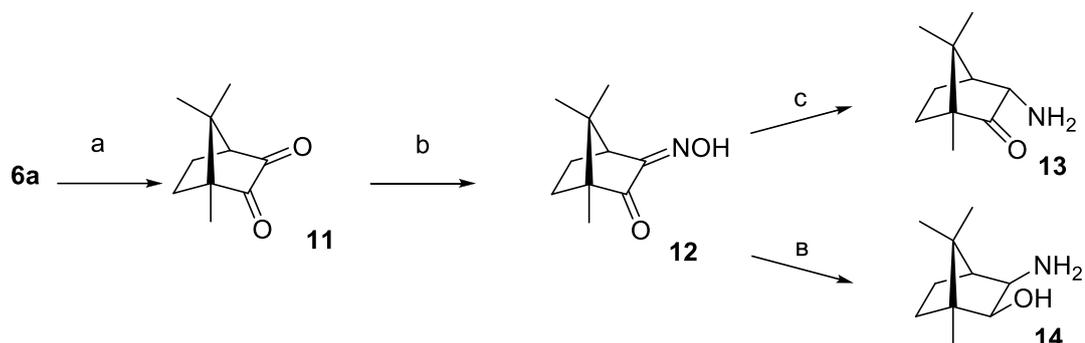
Поскольку в ходе данной реакции может получаться, как экзо- (*1R,2R*)-**9**, так и эндо-борниламин (*1R,2S*)-**10**, требовалось удостовериться в получении единственного изомера. Конфигурация продукта может быть определена при анализе спектра ЯМР ^1H . Согласно литературным данным [74], в спектре экзо-борниламина (*1R,2R*)-**9** протону при С-2 соответствует дублет дублетов на 2.7 м.д., а в случае эндо-продукта (*1R,2S*)-**10** вышеупомянутому протону соответствует сигнал на 3.1 м.д, который имеет вид дублета дублета дублетов, что связано с дополнительной КССВ (константы спин-спинового взаимодействия) протона при С-2 на атоме водорода в экзо-положении при С-6. В спектре синтезированного нами соединения наблюдался только дублет дублетов на 2.7 м.д., что свидетельствует об образовании экзо-борниламина (*1R,2R*)-**9**. По тем же методикам из (-)-камфоры (*S*)-**6** был получен оксим (*S*)-**8**, который был восстановлен в экзо-борниламин (*1S,4S*)-**9** (Схема 57).

Схема 57



Амины **13** и **14**, содержащие кето- или гидроксигруппу в бициклическом борнильном остове, получали по литературным методикам из (+)-камфоры. (+)-Камфора (*R*)-**6** была окислена в камфорохинон **11** при взаимодействии с диоксидом селена в уксусном ангидриде [75]. Полученный камфорохинон **11** кипятили с солянокислым гидроксиламином и тригидратом ацетата натрия в водном метаноле в течение непродолжительного времени, что приводило к образованию монооксима камфорохинона **12** [76]. При восстановлении монооксима **12** с помощью цинка в водной щелочи был получен эндо-аминокетон **13** [77], а при кипячении монооксима **12** с алюмогидридом лития в диэтиловом эфире [78] происходило восстановление до экзо,экзо-аминоспирта **14** в качестве преобладающего продукта (Схема 58). Стоит отметить, что авторы работы [77] указывают на нестабильность аминокетона **13**, поэтому данный синтез производился непосредственно перед получением целевого соединения.

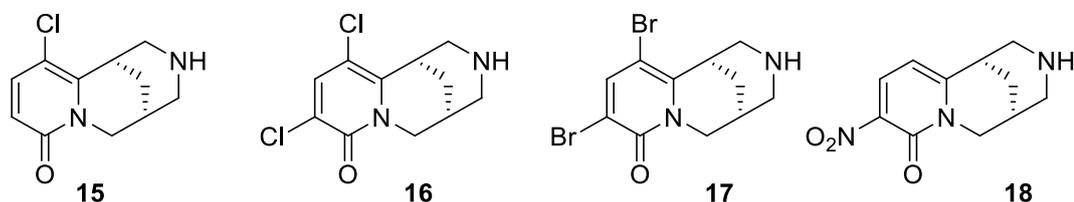
Схема 58



(a) SeO_2 , Ac_2O , кипячение, 85%;
 (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{AcONa}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, MeOH , H_2O , 10 мин, кипячение, 47%;
 (e) Zn , NaOH , H_2O ; (f) LiAlH_4 , Et_2O , кипячение, 60%.

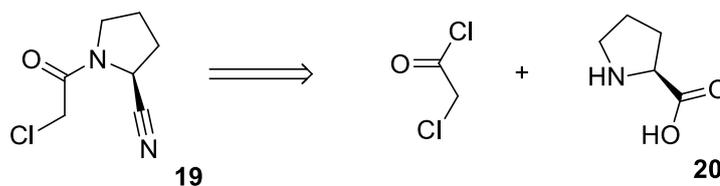
Для расширения круга потенциальных ингибиторов ДПП-4 на основе цитизина, и дальнейшего изучения данных по взаимосвязи «структура-активность» были использованы производные цитизина, полученные модификациями, не затрагивающими аминогруппу. Ряд замещенных производных цитизина по пиримидиновому кольцу (**15-18**) был предоставлен нам сотрудником Уфимского Института Химии РАН к.х.н. Цыпышевой Инной Петровной (Рисунок 6).

Рисунок 6



На основании анализа литературы нами была предложена схема синтеза галогенпроизводного цианопирролидинамида **19** исходя из L-пролина **20** и хлорацетилхлорида (Схема 59).

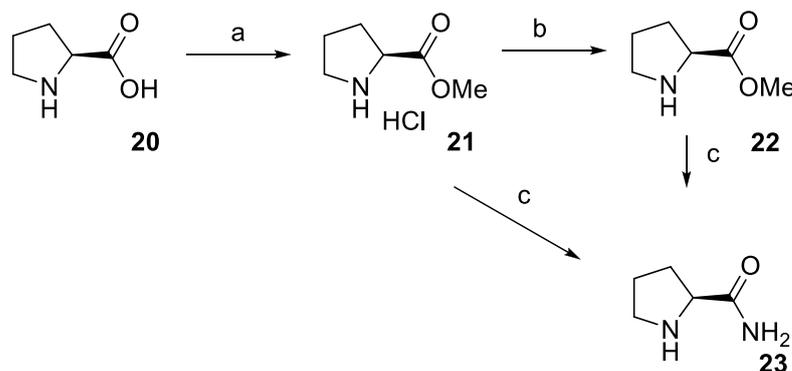
Схема 59



При реакции L-пролина **20** с тионилхлоридом в метаноле при охлаждении был получен гидрохлорид метилового эфира пролина **21**, при обработке которого триэтиламино в этилацетате выделяли метиловый эфир **22** в виде свободного основания [79]. При обработке

метанольного раствора соединения **22** аммиаком происходило образование пролинамида **23** [79]. В дальнейшем пролинамид **23** получали напрямую из гидрохлорида **21**, не выделяя свободное основание **22** (Схема 60). При этом в ходе реакции образовывался осадок хлорида аммония, который по окончании реакции удаляли фильтрованием.

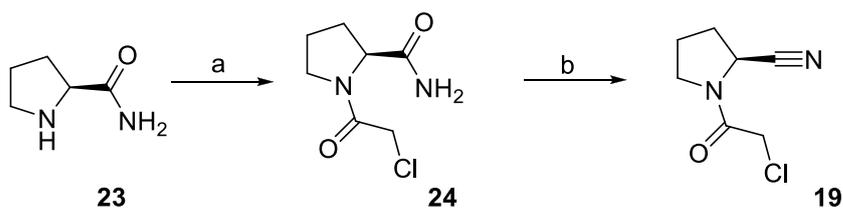
Схема 60



(a) SOCl_2 , MeOH, -5°C \rightarrow кипячение; (b) Et_3N , EtOAc;
 (c) NH_3 , MeOH, -25°C

Пролинамид **23** ацилировали (Схема 61) по литературной методике с помощью хлорацетилхлорида в присутствии 4-диметиламинопиридина (ДМАП) в качестве катализатора и триэтиламина в качестве основания в хлористом метиле при охлаждении [80]. Полученный амид **24** дегидратировали с помощью трифторуксусного ангидрида (TFAA) в хлористом метиле, что приводило к образованию нитрила **19**. Последний очистили с помощью колоночной хроматографии. Выход нитрила **19** в пересчете на пролинамид **23** составил 50%.

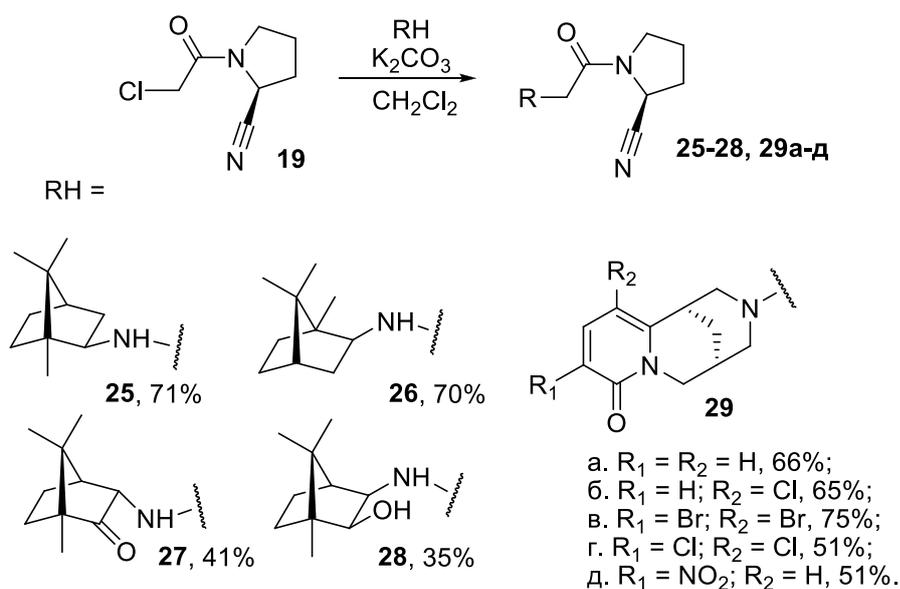
Схема 61



(a) $\text{ClCH}_2\text{C(O)Cl}$, NEt_3 , ДМАП, CH_2Cl_2 ; (b) TFAA, CH_2Cl_2

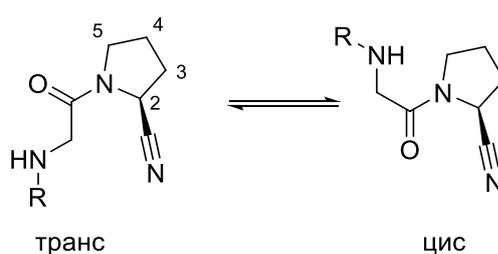
Хлорид **23** вводили в реакцию с борниламинами (*1R,4R*)-**9**, (*1S,4S*)-**9**, **13**, **14** и цитизинами **7**, **15-18** в хлористом метиле в присутствии карбоната калия в качестве основания (Схема 62). Реакцию проводили при комнатной температуре, степень протекания реакции определяли методом ГХ-МС. Для снижения выхода возможных продуктов полиалкилирования был использован избыток амина. При реакции с цитизинами был использован 10% избыток, а в случае борниламинов – двукратный избыток амина. В результате были получены цианопирролидины **25-28**, **29а-д** с выходами 35-75% после хроматографии.

Схема 62



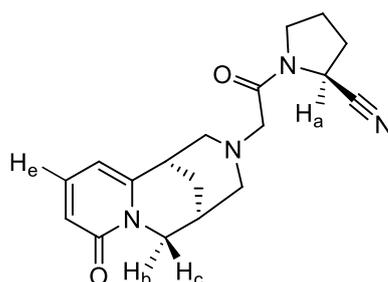
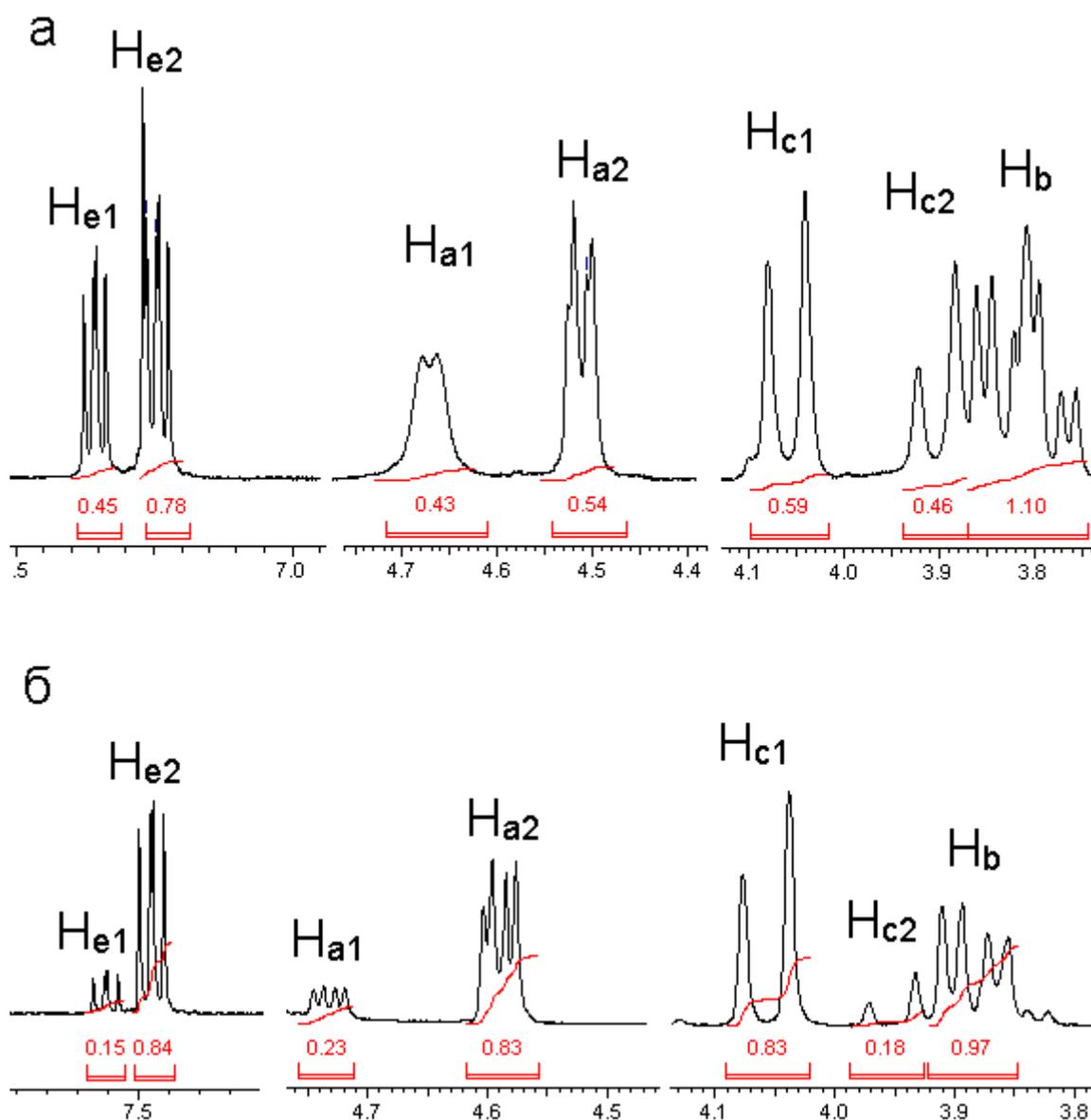
Известно [81], что из-за заторможенного вращения вокруг амидной связи подобные соединения в растворе существуют в виде равновесной смеси ротамеров (Схема 63). Наличие двух ротамеров приводит к удвоению некоторых сигналов в спектрах ЯМР, что наблюдалось и в случае наших соединений при записи спектра в CDCl₃. Согласно литературным данным [80], в спектре ЯМР ¹H сигнал протона при С-2 в пирролидиновом цикле будет находиться в более слабом поле для *цис*-изомера. На основании этих данных нами сделано предположение о преобладании *транс*-ротамера в случае борнильных производных.

Схема 63



Однако при записи спектра ЯМР ¹H производного цитизина **29а** (Рисунок 7) в CDCl₃ наблюдалось два набора сигналов с практически одинаковой интенсивностью (Рисунок 8а), но при записи спектра в CD₃OD в спектре ¹H ЯМР наблюдалось преобладание одного из ротамеров (Рисунок 8б).

Рисунок 7

Рисунок 8. Фрагменты спектра ЯМР ^1H соединения **29a** в CDCl_3 (а) и CD_3OD (б)

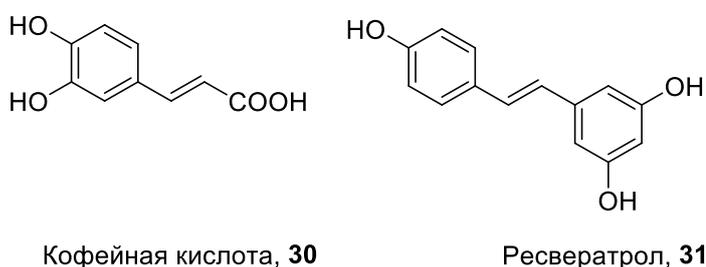
Таким образом, в ходе выполнения данной части работы было синтезировано четыре производных, содержащих борнильный заместитель, а также пять производных, содержащих цитизинный заместитель. Полученные соединения в дальнейшем были протестированы на

способность ингибировать ДПП-4 в тестах *in vitro*, а также на гипогликемическую активность в тестах *in vivo*. Результаты, изложенные в настоящем разделе, опубликованы нами в работе [82].

3.2 Синтез цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот

Как было упомянуто ранее, некоторые природные соединения проявляют ингибирующие ДПП-4 свойства. К таким соединениям (Рисунок 9), в частности, относятся кофейная кислота **30** и ресвератрол **31** [83], ингибирующие ДПП-4 в тестах *in vitro* в наномолярном диапазоне концентраций.

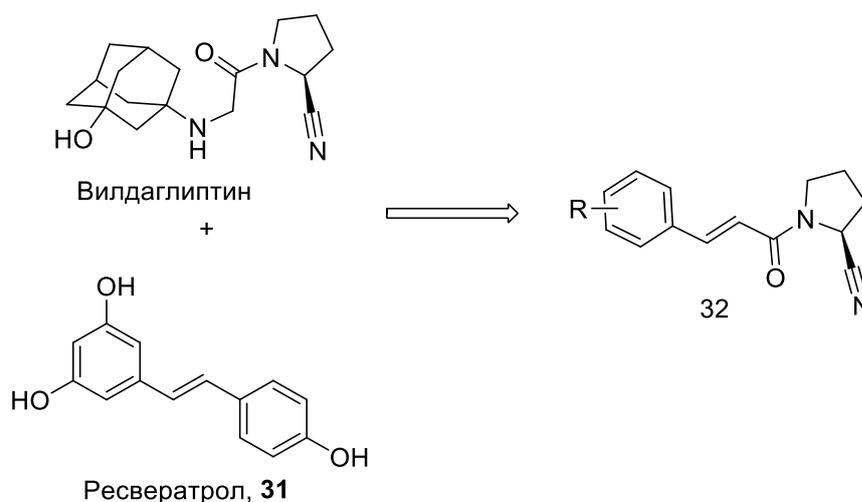
Рисунок 9



Основным недостатком таких соединений является неселективность действия, что затрудняет их целенаправленное использование в качестве гипогликемических агентов. Так, для коричневых кислот, помимо гипогликемических эффектов, описаны также антиоксидантная, антигипоксическая, церебропротекторная, гепатопротекторная, желчегонная, противовоспалительная, цитостатическая, гиполипидемическая, антикоагулянтная, противоаллергическая, антибактериальная, противовирусная, фунгицидная и другие виды активностей [84-87]. Поскольку усложнение структуры молекулы, обладающей широким спектром биологической активности, может привести к желаемому увеличению специфичности ее действия [88], то в нашем случае представляется перспективным комбинирование фрагментов, специфично связывающихся с активным центром ДПП-4, с молекулами, уже обладающими определенным сродством к ферменту.

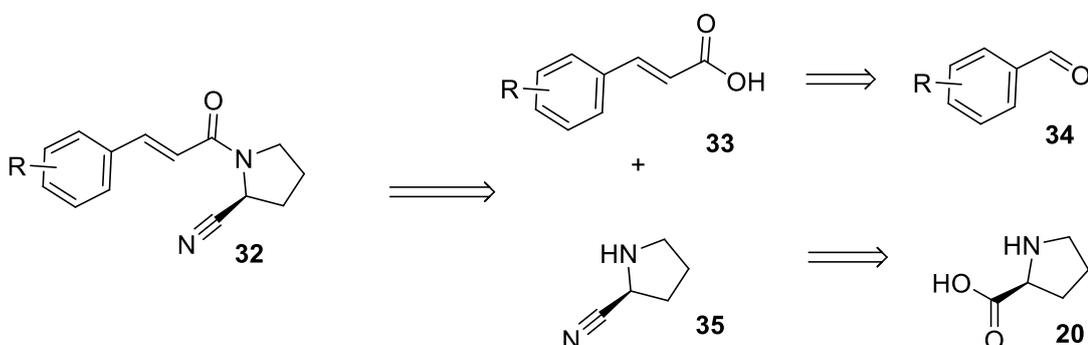
Согласно результатам молекулярного докинга [89] ресвератрол **31** связывается с тем же сайтом ДПП-4, что и коммерчески доступные глиптины. В данном случае одно из его ароматических колец, выполняя роль цианопирролидинового фрагмента, занимает S1-карман фермента, а оставшийся стирольный фрагмент участвует в связывании с белком за счет π - π -стэкинга. Можно предположить, что объединение стирольного фрагмента, присутствующего в кофейной кислоте и ресвератроле, с соответствующим фрагментом цианопирролидинамида будет приводить к соединениям, также проявляющим гипогликемическую активность (Схема 64).

Схема 64



Для синтеза новых соединений, потенциальных ингибиторов ДПП-4, сочетающих фрагмент арил(гетарил)пропена со структурным блоком цианопирролидинамида **32** был предложен синтетический подход (Схема 65), основанный на реакции конденсации цианопирролидина **35** с α,β -ненасыщенными ароматическими кислотами **33**. Коричные кислоты **33** могут быть синтезированы из соответствующих альдегидов **34** по известным методикам. Синтез цианопирролидина **35** из L-пролина **20** также описан в литературе.

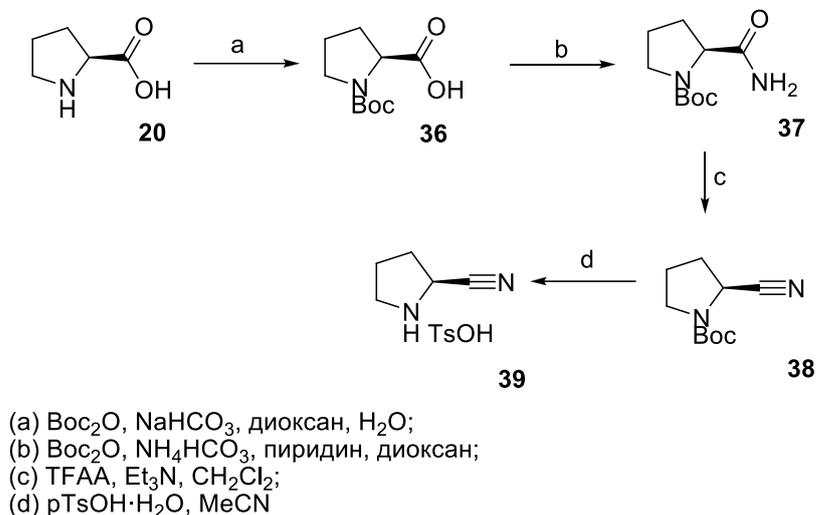
Схема 65



Синтез цианопирролидинового фрагмента (соединение **35**) был осуществлен исходя из коммерчески доступного L-пролина **20** по литературным методикам (Схема 66). Действием ди-*трет*-бутилдикарбоната на L-пролин **20** в водном диоксане в присутствии гидрокарбоната натрия была получена кислота **36** [90], реакция которой с ди-*трет*-бутилдикарбонатом и бикарбонатом аммония в диоксане в присутствии пиридина приводила к амиду **37** [91]. Амид **37** дегидратировали действием ангидрида трифторуксусной кислоты в присутствии триэтиламина в хлористом метиле, что приводило к образованию нитрила **38** [92]. Обработка *пара*-толуолсульфокислотой (ПТСК) в ацетонитриле соединения **38** приводила к удалению

Вос-защиты. (2*S*)-Пирролидинкарбонитрил **35** выделяли из раствора в виде тозилата **39** и использовали в дальнейшем синтезе без выделения свободного основания [93].

Схема 66



Для синтеза серии α,β -ненасыщенных кислот **33а-н** на основе ароматических и гетероароматических альдегидов **34а-н** нами была выбрана методика, описанная в работе [94].

Кипячение смеси соответствующего альдегида **34** с малоновой кислотой в толуоле в присутствии триэтиламина и пиперидина приводило к образованию кислот **33а-г, ж-и** (Схема 67), однако в реакциях с гетероциклическими альдегидами **34к-н** в вышеописанных условиях наблюдалось образование дикарбоновых кислот **40**, а выходы целевых кислот в случае *мета*- и *пара*-гидроксибензальдегидов **34д,е** оказались крайне низкими. Совокупность этих факторов вынудила нас использовать другую методику, описанную в работе [95]. Смесь соответствующего альдегида **34**, малоновой кислоты и каталитических количеств пиперидина в пиридине перемешивали при 65°C в течение нескольких часов, что приводило к образованию кислот **27д,е,к-н** с выходами 76-95%. В результате нами были синтезированы кислоты **33а-н** с выходами 45-95% (Таблица 19).

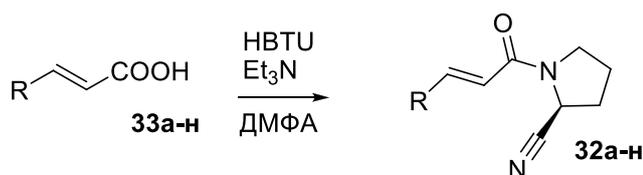
Схема 67



Целевые N-(3-(гет)арилпропеноил)-пирролидин-(2*S*)-карбонитрилы **32а-н** были получены при реакции соответствующих пропеновых кислот **33а-н** с тозилатом пирролидин-2-

карбонитрила **39** (Схема 68) в присутствии (2-(1Н-бензотразол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторофосфата (НВТУ) и триэтиламина в ДМФА. Амиды **32а-н** были выделены с выходами 41-94% (Таблица 19). Аналогично ранее полученным цианопирролидинам **25-29**, соединения **32а-н** в растворе CDCl_3 существуют в виде смеси ротамеров, соотношение которых варьируется в диапазоне от 9:1 до 4:1. Соотношение ротамеров может быть определено при анализе интенсивности характеристического сигнала протона при С-2 пирролидинового цикла в ^1H ЯМР спектре. Интересно, что по данным спектра ЯМР в растворе преобладает соединение с сигналом протона в более слабом поле. Наблюдаемое соотношение сигналов протонов при С-2 пирролидинового цикла можно интерпретировать по-разному. Либо преобладает *транс*-ротамер, а дополнительное дезэкранирование, приводящее к сдвигу сигнала протона при С-2 в более слабое поле, возникает из-за эффекта магнитной анизотропии двойной связи, либо в случае соединений **32а-н** в растворе CDCl_3 преобладающим является *цис*-ротамер.

Схема 68

Таблица 19. Выходы кислот **27** и цианопирролидинов **30**

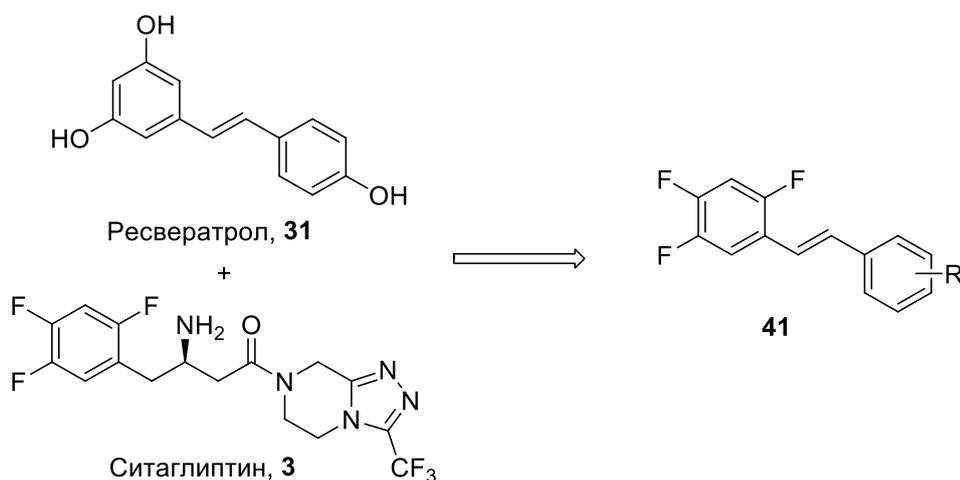
№	R	Выход 33 , %	Выход 32 , %
а	Фенил	45 ^а	43
б	4-метоксифенил	55 ^а	65
в	4-фторфенил	47 ^а	94
г	4-нитрофенил	60 ^а	56
д	3-гидроксифенил	76 ^б	41
е	4-гидроксифенил	81 ^б	44
ж	2,3-диметоксифенил	59 ^а	69
з	3,4-диметоксифенил	72 ^а	48
и	2,3,4-триметоксифенил	65 ^а	66
к	Тиен-2-ил	95 ^б	59
л	5-метил-тиен-2-ил	83 ^б	56
м	Тиофен-3-ил	89 ^б	62
н	4-пиридинил	88 ^б	62

Таким образом, нами была получена серия из тринадцати потенциальных ингибиторов ДПП-4, содержащих фрагменты цианопирролидина и α,β -ненасыщенных кислот. Соединения **32а-н** исследовали на гипогликемическую активность *in vivo* в глюкозотолерантном тесте на мышах. Результаты, изложенные в настоящем разделе, опубликованы нами в работе [96].

3.3 Синтез замещенных 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов

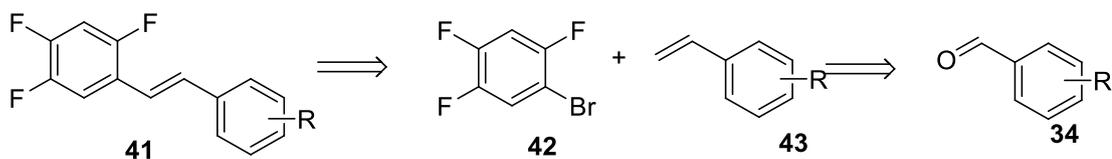
Подход, заключающийся в комбинировании фрагментов природных соединений, проявляющих гипогликемическую активность, и фармакофорных фрагментов глиптинов, мы использовали для синтеза потенциальных ингибиторов на основе 2,4,5-трифторфенильного фрагмента (Схема 69), входящего в структуру в ситаглиптина (**3**) и эвоглиптина (**5**).

Схема 69



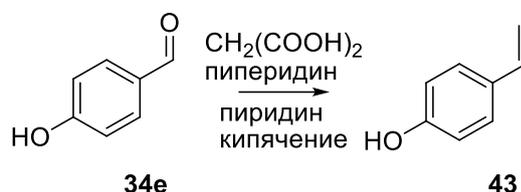
Выбор путей синтеза целевых соединений **41** проводился исходя из данных о коммерческой доступности возможных синтетических эквивалентов, содержащих 2,4,5-трифторфенильный фрагмент, и о доступности других реагентов и катализаторов, необходимых для проведения реакций (Схема 70). Поскольку коммерчески доступным является 2,4,5-трифторбромбензол **42**, для синтеза целевых соединений было предложено использовать палладий-катализируемую реакцию арилбромида **42** с различными (гет)арилэтиленами **43**, которые могут быть получены из соответствующих (гетеро)ароматических альдегидов **34**.

Схема 70



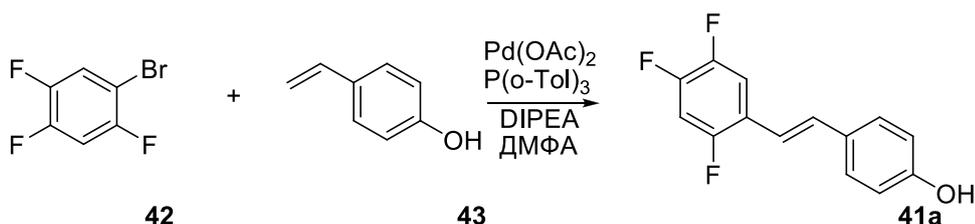
В качестве первого представителя арилэтиленов по литературной методике [97] был получен 4-винилфенол **43**, при кипячении 4-гидроксибензальдегида **34e** и малоновой кислоты в пиридине в присутствии пиперидина с выходом 76% (Схема 71).

Схема 71



Для получения целевого соединения **41**, бромид **42** вводили в реакцию со стиролом **43** в ДМФА в присутствии ацетата палладия и трис-*орто*-толилфосфина. Реакцию выдерживали при 100°C в течение 7 дней. В результате целевое соединение **41a** было получено с выходом 28% после хроматографии (Схема 72).

Схема 72

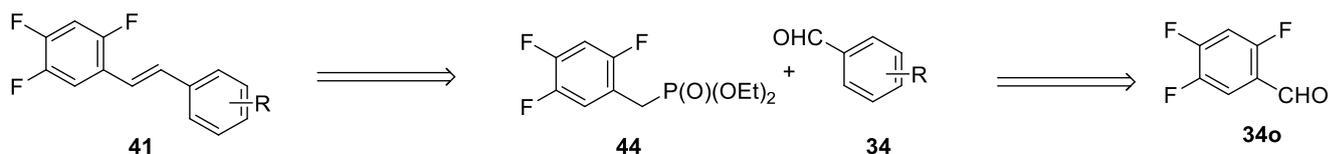


При анализе спектра ^1H ЯМР гидроксипроизводного **35a** было обнаружено, что сигналы протонов двойной связи обладают одинаковым значением химического сдвига. Для подтверждения *транс*-конфигурации двойной связи был проведен рентгеноструктурный анализ, на основании которого была подтверждена *транс*-конфигурация двойной связи в соединении **41a** (см. приложение).

Низкий выход и продолжительное время реакции побудили нас предложить другой путь для синтеза целевых соединений.

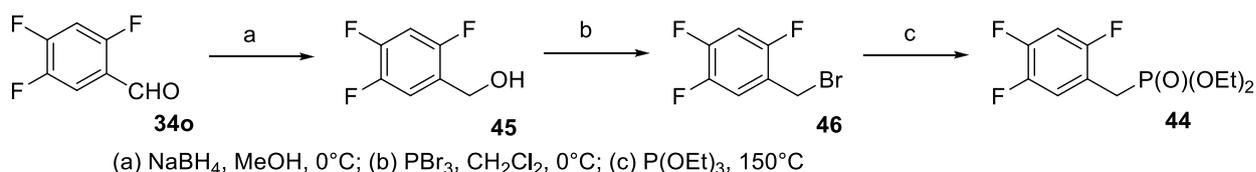
Другим коммерчески доступным источником выбранного фармакофорного фрагмента является 2,4,5-трифторбензальдегид **34o**. Нами была предложена схема синтеза, основанная на реакции ароматического альдегида с диалкилбензилфосфонатом, получаемом из альдегида **34o**, и ароматическим альдегидом в условиях реакции Хорнера-Вадсворда-Эммонса (Схема 73).

Схема 73



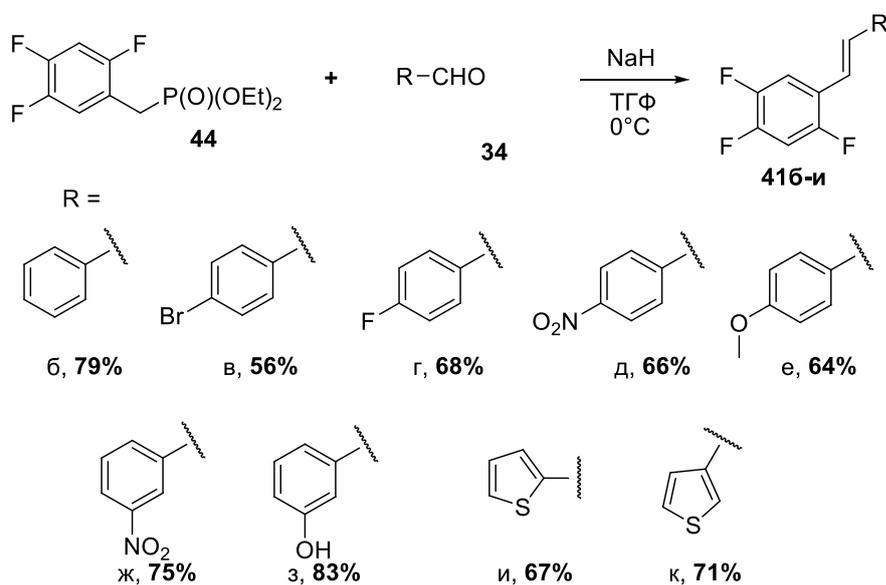
Фосфонат **44** был получен из 2,4,5-трифторбромбензальдегида **34o** по литературным методикам (Схема 74). Альдегид **34o** восстанавливали с помощью боргидрида натрия в этаноле, что приводило к образованию спирта **45** с выходом 98% [98]. При реакции спирта **45** с трибромидом фосфора происходило замещение гидроксильной группы на галоген с образованием бромида **46** с выходом 66%. Нагревание смеси бромида **46** и триэтилфосфита в течение 6 часов (по методике, описаной в [99]) приводило к образованию фосфоната **44** с выходом 90%.

Схема 74



Фосфонат **44** вводили в реакцию с различными ароматическими и гетероароматическими альдегидами в присутствии гидрида натрия в ТГФ при охлаждении. Полученные в результате реакции 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этилены **416-к** были выделены с выходами 56-83% после колоночной хроматографии (Схема 75)

Схема 75



В условиях реакции Хорнера-Вадсворда-Эммонса могут быть получены как *транс*-, так и *цис*-алкены. Конфигурация образуемой двойной связи определяется наличием объемных заместителей около альдегидной группы, природой алкильных групп в фосфонате, природой иона металла, природой растворителя, а также температурой реакции [100]. Согласно литературным данным, при проведении реакции в ТГФ в присутствии гидрида натрия в качестве основания получают *транс*-алкены. *Транс*-конфигурация двойной связи в этиленах **41б-д,ж-и** подтверждается значением КССВ, которые находятся в диапазоне 16.3-16.5 Гц. В случае 4-метоксипроизводного **41е** в спектре ЯМР ¹Н наблюдается уширенный синглет на 6.98 м.д., соответствующий сигналу двух протонов при двойной связи. На основании вышеописанных теоретических данных, а также данных РСА соединения **41а** можно предположить, что соединение **41е** также имеет *транс*-конфигурацию двойной связи.

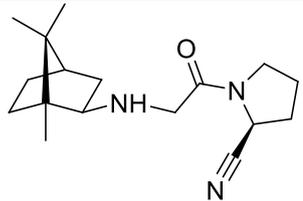
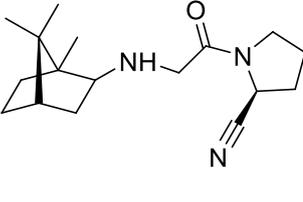
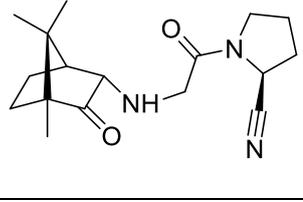
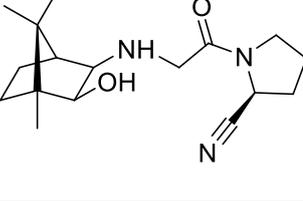
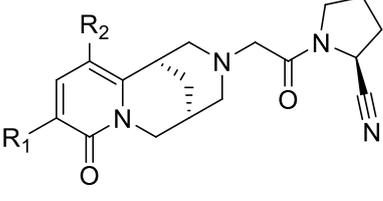
Таким образом, в результате работы были получены десять 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов **41а-к**, являющихся потенциальными ингибиторами ДПП-4, которые были исследованы на гипогликемическую активность *in vivo* в глюкозотолерантом тесте на мышах. Результаты, изложенные в настоящем разделе, опубликованы нами в работе [101].

3.4 Анализ данных о биологической активности синтезированных соединений

3.4.1 Анализ данных об ингибировании ДПП-4 *in vitro*

Соединения **25-28**, **29а-д** были исследованы сотрудниками НИИ фармакологии имени В.В. Закусова д.б.н. Вахитовой Ю.В и к.б.н. Зайнулиной Л.Ф на способность ингибировать ДПП-4 в тестах *in vitro*. В результате серии экспериментов были определены концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) для соединений **25-28** (Таблица 20). Все борнильные производные **24а-г** проявили активность в микромолярном диапазоне концентраций. Лучшую ингибирующую ДПП-4 активность среди синтезированных соединений проявил (2S)-1-(2-[(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино)ацетил)пирролидин-2-карбонитрил **24а** с IC₅₀ 1.27 μМ. Соединение **24б**, содержащее в своей структуре борниламин, полученный из (-)-камфоры проявило чуть меньшую активность с IC₅₀ 1.78 μМ. Введение в структуру борнанового остова гидроксигруппы (соединение **24г** с IC₅₀ 7.58 μМ) или кетогруппы (соединение **24в** с IC₅₀ 15.78 μМ) приводило к уменьшению активности соединений по сравнению с соединением лидером **24а** в 6 и 12 раз соответственно. Ни одно из синтезированных производных цитизина **24д-и** не проявило ингибирующих ДПП-4 свойств.

Таблица 20. Результаты ингибирования ДПП-4 *in vitro*. Значения представлены в виде доверительного интервала $IC_{50} \pm SE$ ($p = 0.95$) IC_{50} , рассчитанных на основании двух независимых экспериментов с тремя повторами.

Соединение	Структура	IC_{50} , μM
25		1.27 ± 0.14
26		1.78 ± 0.26
27		15.78 ± 2.27
28		7.58 ± 0.10
29а-д		-

3.4.2 Анализ данных о гипогликемической активности соединений *in vivo*

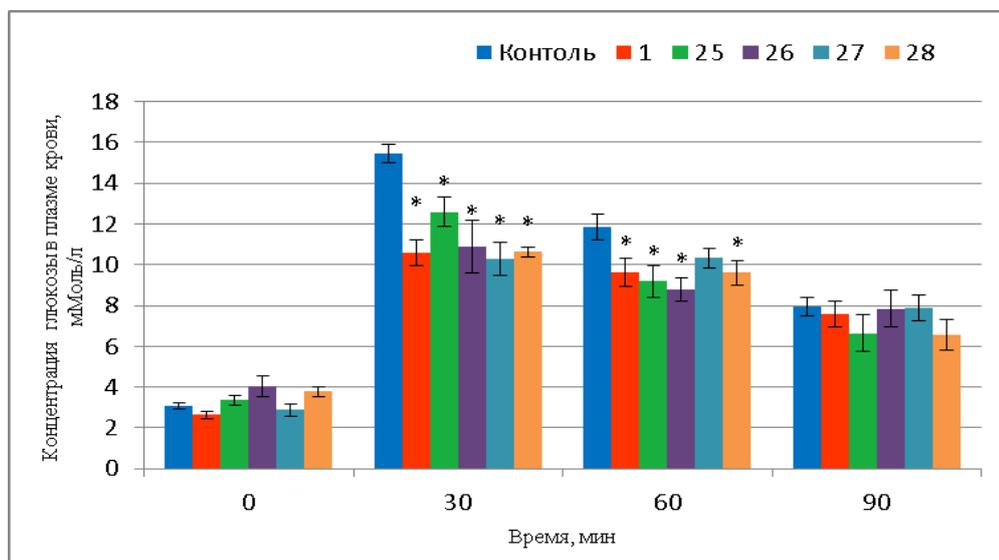
Синтезированные соединения **25-28**, **29а-д**, **24а-и** и **32а-н** были исследованы в глюкозотолерантном тесте (ГТТ) на мышах альбиносах сотрудником лаборатории фармакологических исследований к.б.н. Хвостовым М.В. В качестве положительного контроля был использован вилдаглиптин **1**.

При анализе полученных данных о гипогликемической активности трех серий соединений **24а-и**, **30а-н** и **34а-л** в глюкозотолерантном тесте на мышах было выявлено, что соединения **24а-г** (Рисунок 10), совмещающие в своей структуре фрагменты цианопирролидина

с борнильным фрагментом, и соединения **30а,б** (Рисунок 11), сочетающие в своей структуре цианопирролидиновый фрагмент с фрагментом α,β -ненасыщенных кислот, проявляют гипогликемические свойства. При анализе данных ГТТ остальных синтезированных производных не было выявлено достоверного гипогликемического эффекта.²

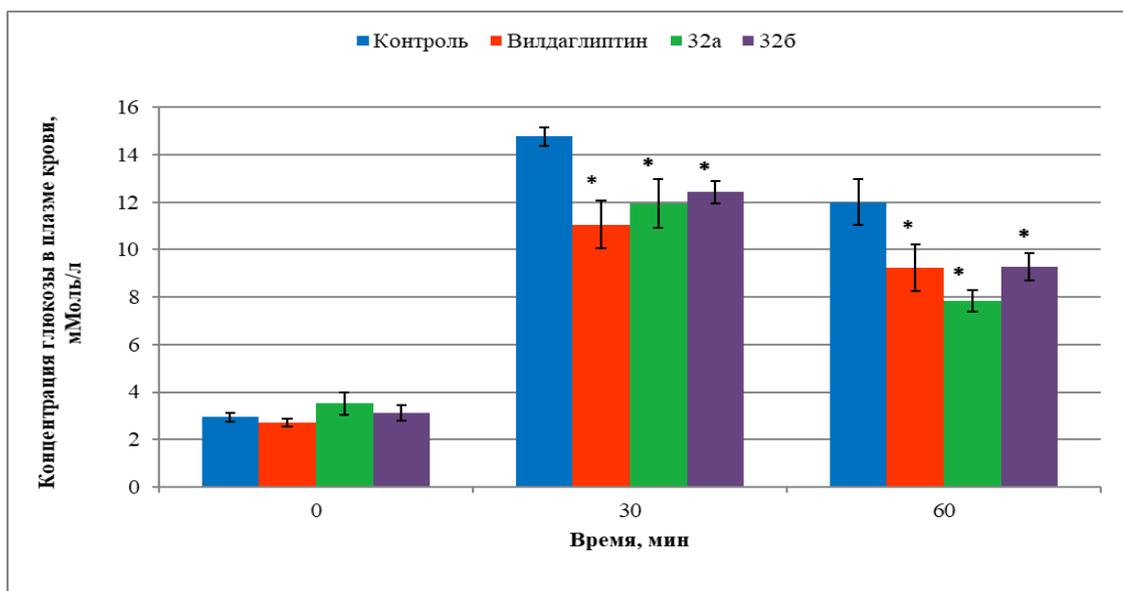
Поскольку соединения **24а-и** также работают на выбранную мишень в тестах *in vitro*, то мы можем предположить, что реализуется заявленный механизм действия. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным оказался подход, заключающийся в замене объемного синтетического фрагмента в структуре уже известного таргетного агента на объемный фрагмент природного происхождения.

Рисунок 10. Результаты ГТТ соединений **25-28**. Концентрация глюкозы в плазме крови в течение глюкозотолерантного теста к глюкозе (10 мг/кг) после голодания в течение 6 часов у мышей. Вилдаглиптин **1** был использован в качестве положительного контроля. Результаты представляют собой среднее значение \pm SE ($n = 5$, $p = 0.05$). Уровень статистической значимости определялся с использованием U-критерия Манна-Уитни по отношению к контролю



² Полные данные ГТТ представлены в приложении.

Рисунок 11. Результаты ГТТ соединений **32а,б**. Концентрация глюкозы в плазме крови в течение глюкозотолерантного теста к глюкозе (10 мг/кг) после голодания в течение 6 часов у мышей. Вилдаглиптин **1** был использован в качестве положительного контроля. Результаты представляют собой среднее значение \pm SE ($n = 5$, $p = 0.05$). Уровень статистической значимости определялся с использованием U-критерия Манна-Уитни по отношению к контролю



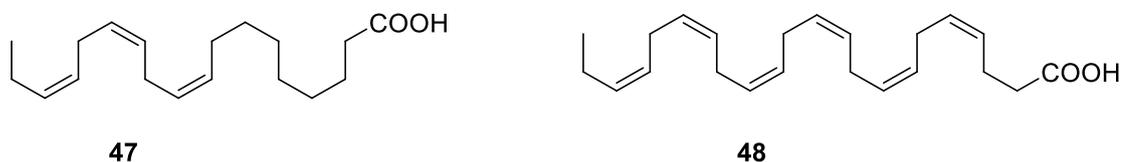
Глава 4. Синтез потенциальных агонистов рецептора FFA1

FFA1r (GPR40) – рецептор на свободные жирные кислоты. Рецептор FFA1, ранее известный как рецептор GPR40, принадлежит к классу семейства рецепторов, сопряженных с G-белком. Он кодируется геном, который в основном экспрессируется в β -клетках поджелудочной железы и энтероэндокринных I, K и L клетках, а также, как сообщается, экспрессируется в мозге [3].

В β -клетках поджелудочной железы активация рецептора приводит к каскаду реакций, в результате которых происходит высвобождение инсулина глюкозозависимым образом, что предотвращает риск возникновения гипогликемии. Активация рецептора в энтероэндокринных клетках также приводит к секреции глюкагонподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП), что также приводит к увеличению секреции инсулина [6].

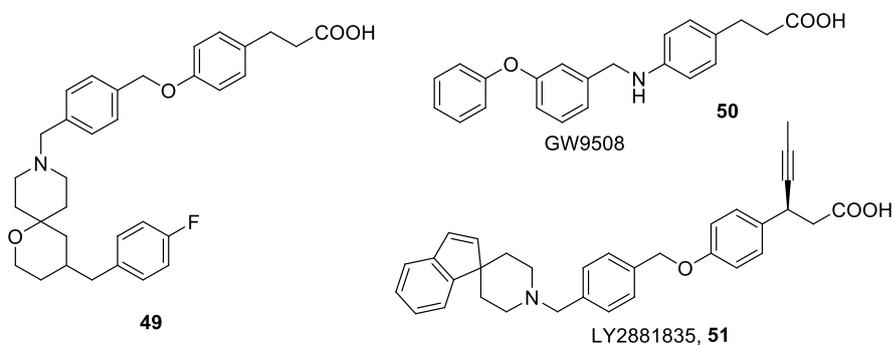
Рецептор FFA1 активируется средними и длинными жирными кислотами [102]. В частности, эндогенными лигандами являются α -линоленовая **1** и докозогексаеновая **2** кислоты (Рисунок 12).

Рисунок 12



Как правило, синтетические агонисты (например, **49-51**) имитируют эндогенные лиганды за счет фрагмента фенилпропановой кислоты, называемого «головой» (Рисунок 13).

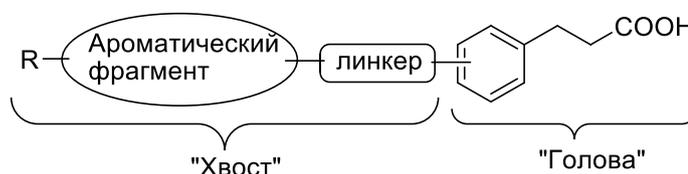
Рисунок 13



Анализ литературы (см. обзор литературы) позволяет выявить общие структурные фрагменты в агентах, обладающих хорошей аффинностью к рецептору. Как правило, это фенилпропановая кислота, в *para*-положении которой находится короткий линкер,

связывающий «голову» с ароматическим фрагментом, в котором также могут находиться дополнительные алифатические или ароматические заместители, позволяющие подстроить физико-химические свойства молекулы (Рисунок 14).

Рисунок 14

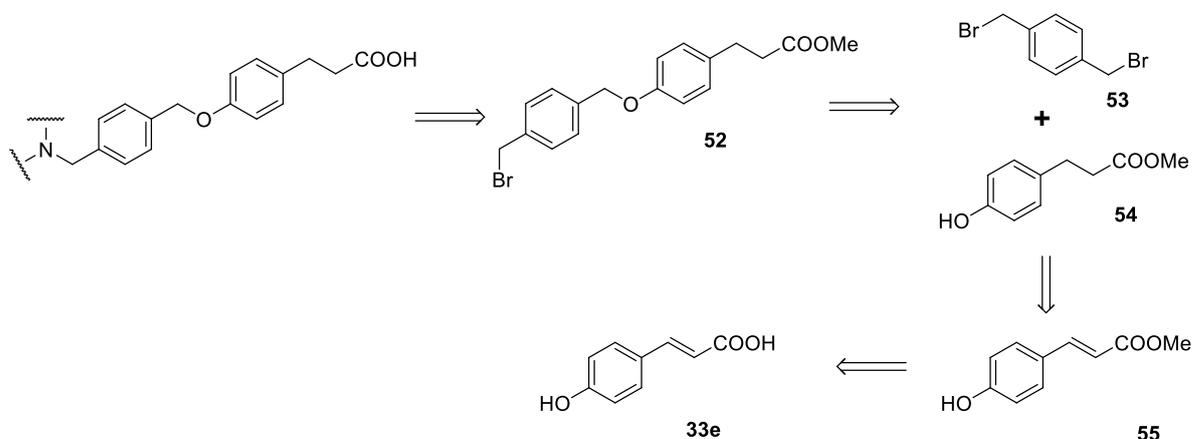


В качестве отправной точки в наших исследованиях были выбраны структуры **50** и **51** (Рисунок 13), обладающие хорошей аффинностью к рецептору. Методологический подход, зарекомендовавший себя ранее при дизайне и синтезе ингибиторов ДПП-4, заключающийся в замене объемных (в данном случае спиросочлененных) фрагментов на фрагменты каркасных природных соединений, был принят нами как основной. Выбор синтетических подходов для конструирования новых агонистов был осуществлен с учетом возможностей создания универсальных скаффолдов, модификация которых возможна природными (и не только) соединениями с различными функциональными группами.

На основании обзора литературы, 4-гидроксифенилпропановая кислота была выбрана в качестве основного фрагмента для синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1.

Предполагаемая схема синтеза целевых соединений включает в себя получения бромидов **52** из фенола **54** и дибромидов **53** и его последующую реакцию с различными аминами (Схема 76).

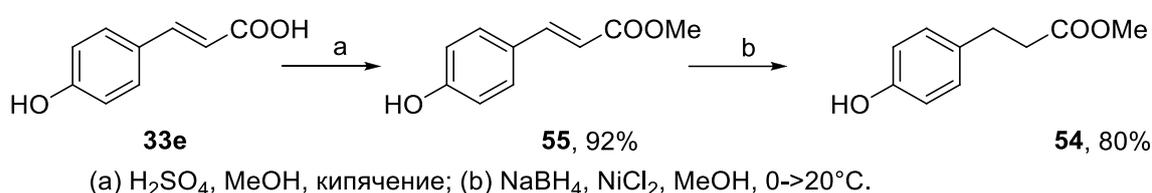
Схема 76



4.1 Синтез метил 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата и потенциальных агонистов рецептора FFA1 на его основе

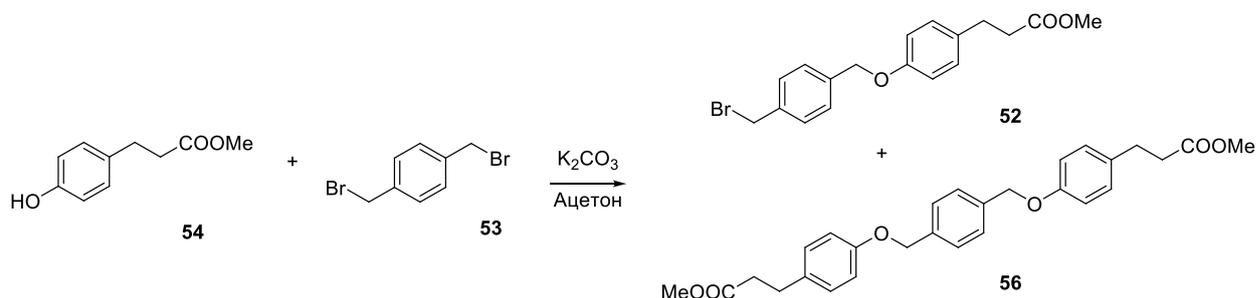
Для осуществления предложенной цепочки превращений на первом этапе 4-гидроксифенилпропеную кислоту **33e** кипятили в метаноле в присутствии каталитических количеств серной кислоты, что приводило к образованию метилового эфира **55** с выходом 92%. Для восстановления сопряженной двойной связи в соединении **54** был использован борид никеля, генерируемый *in situ* из гидрата хлорида никеля и боргидрида натрия в метаноле при охлаждении. Выход соединения **54** составил 80 % (Схема 77).

Схема 77



Способ получения бромида **52** из *para*-дибромксилола **53** и метилового эфира 4-гидроксифенилпропановой кислоты **54** описан в патенте [103] (Схема 78). Реакцию проводят с четырехкратным избытком 1,4-бис(бромометил)бензола **53** в ацетоне в присутствии карбоната калия в качестве основания, однако заявленный выход составляет всего 21%. Основной проблемой при проведении данной реакции является образование продукта дизаменции **56**, доля которого уменьшается при увеличении избытка **53**. Нами предложен ряд модификаций методики реакции, направленных на увеличение выхода целевого бромида.

Схема 78



На первом этапе было предложено предварительно депротонировать фенольный гидроксил и лишь затем прибавлять полученный фенолят к избытку дибромида **53**. Были проведены эксперименты с использованием эквимольного соотношения соединений **54** и **53**, а также с двухкратным и четырехкратным избытком 1,4-бис(бромометил)бензола **53** (Таблица 21). При проведении реакции между эквимольными количествами фенола **54** и бромида **53**,

доля монозамещенного продукта реакции **52** к дизамещенному продукту **56** (определенное при анализе спектра ЯМР ^1H) составило 2 к 1 при выходе целевого продукта равном 44%. При использовании двукратного избытка дибромида **53**, выход продукта монозамещения **52** составил 68% при соотношении соединений **52** к **56** равном 8 к 1. При использовании четырехкратного избытка дибромида **52**, в спектре ^1H ЯМР реакционной смеси не наблюдалось сигналов протонов продукта дизамещения **56**. Таким образом, были определены условия, позволяющие избежать образования соединения **56**, трудноотделимого от бромида **56** хроматографическими методами.

Таблица 21. Результаты оптимизации синтеза бромида **52**

	Соотношение 53 : 54	Соотношение 52 : 56 (по ЯМР ^1H)	Выход 52 , %
1	1 : 1	2 : 1	44
2	2 : 1	8 : 1	68
3	4 : 1	-	84

Непрореагировавший дибромид **53** выделяли осаждением, а оставшееся количество отделяли колоночной хроматографией. В итоге скаффолд **52** с терминальной бромометиленовой группой был синтезирован по модифицированной методике из фенола **54** и дибромида **53** с выходом 84% после хроматографии.

Бромид **47** вводили в реакцию с различными аминами. В качестве природных аминов были использованы борниламмин (*1R,2R*)-**9a**, цитизины **7** и **18** и дигидроабиетиламмин (лиламин) **57**. С целью дальнейшего изучения взаимосвязи «структура-активность», было предложено использовать также амины не природного происхождения, а именно 1- и 2-адамантиламины **58** и **59** (Рисунок 15).

Рисунок 15

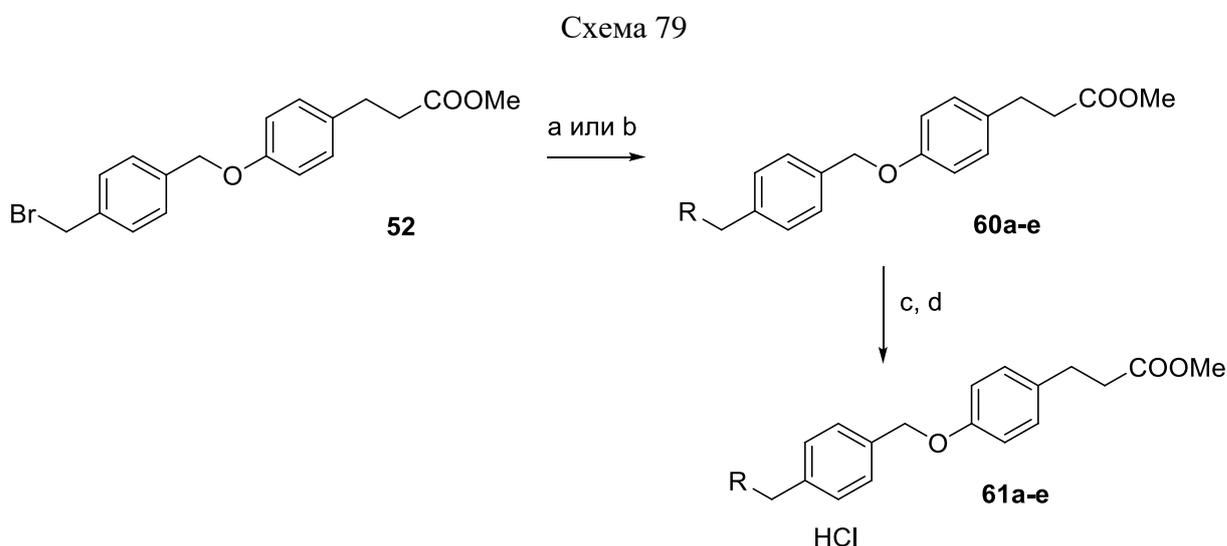


Изначально реакцию проводили в ацетонитриле в присутствии карбоната калия в качестве основания (Схема 79), однако дополнительными экспериментами было установлено, что при использовании в качестве основания *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) значительно

сокращается время реакции, а также увеличивается выход целевых соединений. Сокращение времени реакции может быть объяснено лучшей в сравнении с карбонатом калия растворимостью диизопропилэтиламина в ацетонитриле (Таблица 22). Кроме того, при использовании диизопропилэтиламина происходит подавление образования продуктов полиалкилирования [104].

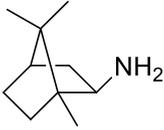
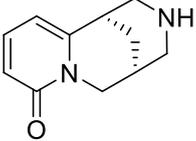
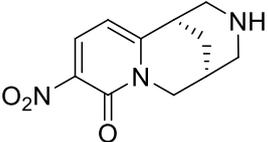
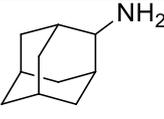
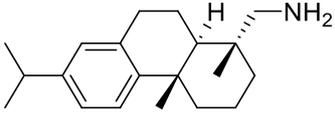
Гидролиз сложноэфирной группы был произведен действием гидроксида лития. Выбор реагента был осуществлен на основании литературных данных [105], свидетельствующих о том, что использование гидроксида лития позволяет производить гидролиз метиловых эфиров в очень мягких условиях. Для гидролиза метиловых эфиров **60a-e** был использован гидроксид лития в смеси метанол-ТГФ-вода в соотношении 2:4:3. После обработки реакционной смеси разбавленной соляной кислотой целевые соединения выделяли в виде гидрохлоридов кислот **61a-e**. Выходы целевых соединений **61a-e** составили 40-72%.

Таким образом, в результате работы были получены шесть производных фенилпропановой кислоты в виде гидрохлоридов **61a-e**, являющихся потенциальными агонистами рецептора FFA1, которые были исследованы *in vitro* на способность активировать рецептор FFA1. Результаты, изложенные в настоящем разделе, опубликованы нами в работе [106].



- (a) RH, K₂CO₃, ацетон, кипячение; (b) RH, DIPEA, ацетон, кипячение;
 (c) LiOH, MeOH-ТГФ-H₂O 2:4:3; (d) HCl, H₂O

Таблица 22. Выходы соединений 60а-е и 61а-е

Соединение	R	Выход 60 , %		Выход 61 , %
		K ₂ CO ₃	DIPEA	
а		60	76	40
б		65	85	72
в		39	82	42
г		40	69	42
д		64	56	40
е		41	57	40

4.2 Анализ результатов биологической активности

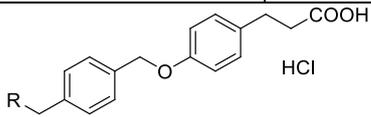
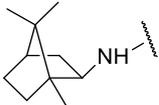
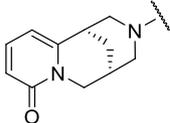
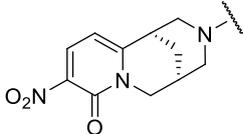
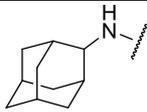
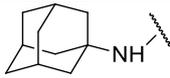
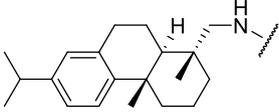
4.2.1 Анализ результатов биологической активности *in vitro*

Соединения **61а-е** были протестированы сотрудниками Киевского Национального Университета имени Тараса Шевченко на аффинность к рецептору FFA1. Все соединения были протестированы дозозависимым образом для определения полумаксимальной эффективной концентрации (EC₅₀). Также была определена максимальная эффективность по отношению к референсному соединению GW950816 **50**, используемому в концентрации 10 μМ и являющемуся полным агонистом (Таблица 23).

Согласно полученным результатам, лучшую аффинность к рецептору проявили соединения, содержащие борнильный (**61а**) и цитизиновый (**61б**) фрагмент с EC₅₀ 0.75 и 0.86 μМ. Их эффективные дозы находятся в субмикромольном диапазоне. Соединения **61в-д**

проявляют свою активность при более высокой концентрации. Интересно, что при замене 2-адамантанового фрагмента (**61г**) на 1-адамантановый (**56д**) полумаксимальная эффективная концентрация уменьшилась примерно в три раза, что говорит о важности стерических факторов хвостовой группы для биологической активности. О том же свидетельствует отсутствие заметной активности **61е** (EC_{50} 50 μ M), структура хвостовой части которого хоть и объемная, но существенно отличается от предыдущих соединений. Также можно отметить, что **56а-г** можно рассматривать в качестве полных агонистов рецептора FFA1, в то время как производное с 1-адамантановым фрагментом **61д**, работая в том же диапазоне концентраций, является лишь частичным агонистом, эффективность которого примерно в два раза ниже по сравнению с **61г**.

Таблица 23. Результаты *in vitro* тестов на аффинность к FFA1. E – эффективность по отношению к GW9508

Соединение	R	FFA1 EC_{50} , μ M	E, %
			
61a		0.75	108
61б		0.86	94
61в		2.74	116
61г		1.72	96
61д		5.26	53
61е		50	12

4.2.2 Анализ результатов биологической активности *in vivo*

Соединения **61a,б** также были исследованы сотрудниками Киевского Национального Университета имени Тараса Шевченко на способность снижать уровень глюкозы в крови мышей линии C57BL/6NCrl в пероральном глюкозотолерантном тесте. Оба соединения проявили гипогликемическую активность в диапазоне доз от 1 до 25 мг/кг (Рисунок 16, Рисунок 17).

Таким образом, предположение о том, что замена спироциклических фрагментов в структурах **49** и **51** на объемные фрагменты природного происхождения является эффективным подходом к синтезу агонистов рецептора FFA1, подтвердилось не только *in vitro*, но и *in vivo* тестами.

Рисунок 16. Результаты ГТТ соединения **61a**. Концентрация глюкозы в плазме крови в течение глюкозотолерантного теста к глюкозе (2 г / кг) после голодания в течение 6 часов у мышей C57BL / 6NCrl. Результаты представляют собой среднее значение \pm SE (n = 5). Уровень статистической значимости определялся с использованием U-критерия Манна-Уитни ($p = 0.05$) по отношению к контролю

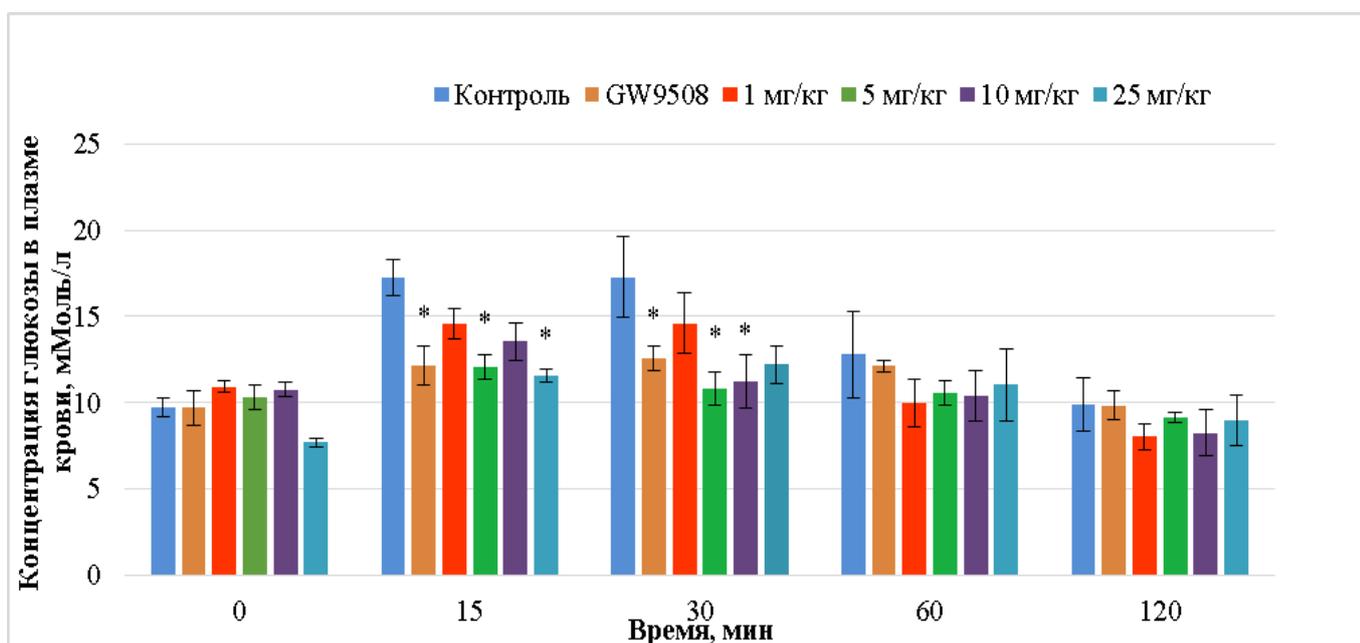
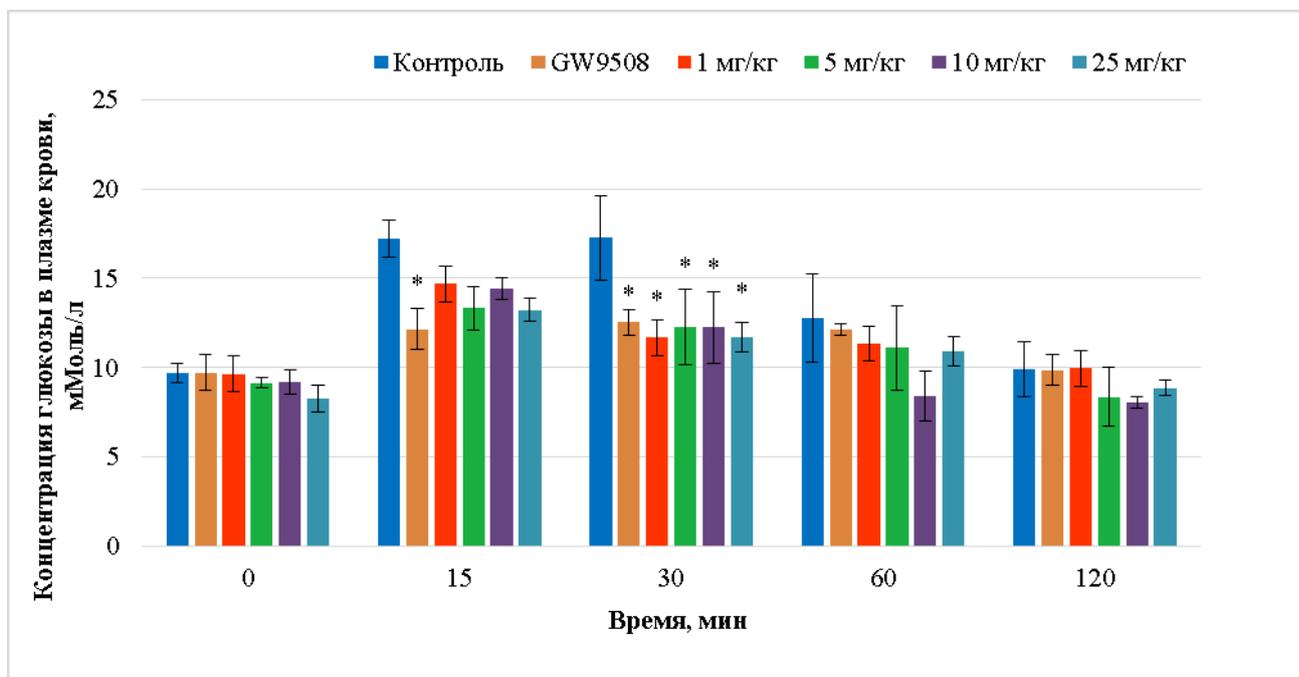


Рисунок 17. Результаты ГТТ соединения **61b**. Концентрация глюкозы в плазме крови в течение глюкозотолерантного теста к глюкозе (2 г / кг) после голодания в течение 6 часов у мышей C57BL / 6NCrl. Результаты представляют собой среднее значение \pm SE (n = 5). Уровень статистической значимости определялся с использованием U-критерия Манна-Уитни ($\rho = 0.05$) по отношению к контролю

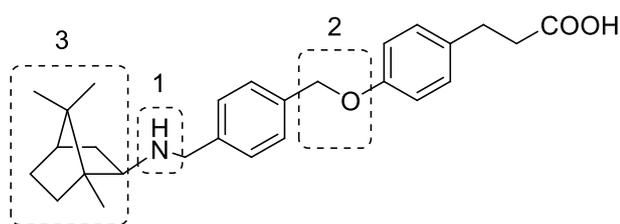


4.3 Разработка подходов к модификации соединения лидера

На основании данных о высокой биологической активности соединения **61a** было выбрано нами на данном этапе исследований в качестве соединения-лидера. Были предложены следующие подходы к оптимизации соединения-лидера (Рисунок 18), основанные на конструировании соединений, обладающих структурным сходством с соединением-лидером, но отличающихся отдельными структурными фрагментами, а именно:

- 1) Замена гетероатома, посредством которого терпеновый остов связывается с фрагментом, несущим фенилпропановую кислоту.
- 2) Замена оксиметиленового фрагмента, связывающего фенилпропановую кислоту с ароматическим линкером.
- 3) Замена борнильного остова на другой терпеновый фрагмент.

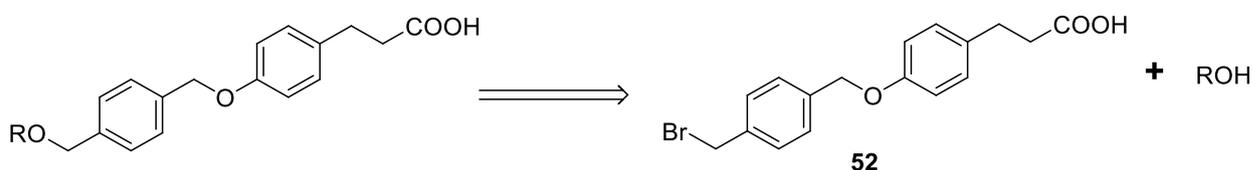
Рисунок 18



4.3.1 Замена гетероатома, связывающего хвост с линкером

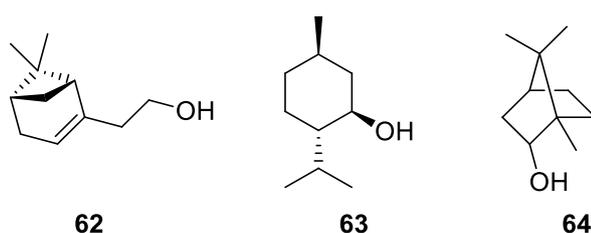
Соединения, в которых терпеновый остов связывается со скаффолдом посредством атома кислорода, а не азота, было предложено получать реакцией ранее синтезированного бромида **52** и различных терпеновых спиртов (Схема 80).

Схема 80



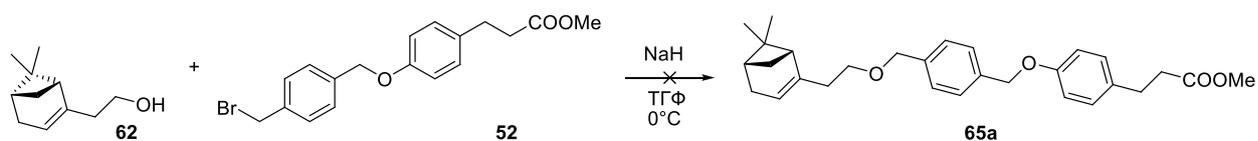
Преимуществом такого подхода является возможность использования для синтеза многочисленных доступных терпеноидов, содержащих гидроксильную группы. В качестве спиртов было предложено использовать спирты, содержащие объемные моно- и бициклические фрагменты, а именно нопол **62**, ментол **63** и борнеол **64** (Рисунок 19).

Рисунок 19



Для начала экспериментов нами был выбран нопол **57**, который содержит бициклический фрагмент, а также стерически доступную первичную гидроксигруппу. Подобранные для этой реакции условия планировалось в дальнейшем адаптировать для проведения реакций с другими спиртами. Несмотря на то, что в литературе описаны примеры взаимодействия нопола **62** с бензилбромидом при использовании гидрида натрия в качестве основания и ТГФ в качестве растворителя [107], при попытке проведения реакции бромида **52** с нополом **62** в этих условиях наблюдалось осомление реакционной массы (Схема 81).

Схема 81



В работе [108] описана методика, позволяющая вводить в реакцию спирты со стерически затрудненной гидроксигруппой. В вышеупомянутой работе было показано, что ментол может реагировать с бензилбромидом при нагревании их смеси в присутствии диизопропилэтиламина и каталитических количеств иодида калия до 150°C в инертной атмосфере. В описанной методике авторы использовали избыток бромпроизводного, однако в нашем случае, ввиду меньшей доступности соединения **47** было необходимо адаптировать методику.

При нагревании до 150°C ментола, 10% избытка бромида **42** и двукратного избытка диизопропилэтиламина (по отношению к ментолу), а также каталитических количеств иодида калия в инертной атмосфере в течение двух часов при анализе смеси методом ТСХ (тонкослойной хроматографии) наблюдалось исчезновение исходного бромида **47** в реакционной среде, однако после обработки реакционной массы выход продукта **656** составил всего 15% (Схема 82).

При проведении реакции в течение 50 минут выход продукта составил 22%. При использовании 35% избытка ментола (по отношению к бромиду) при проведении реакции в течение 40 минут при 150°C соединение **656** было выделено с выходом 36% после колоночной хроматографии. При проведении реакции при более низкой температуре (100°C) скорость образования побочных продуктов была значительно больше скорости образования целевого соединения и в реакционной смеси наблюдались лишь следовые количества продукта при полной конверсии бромида.

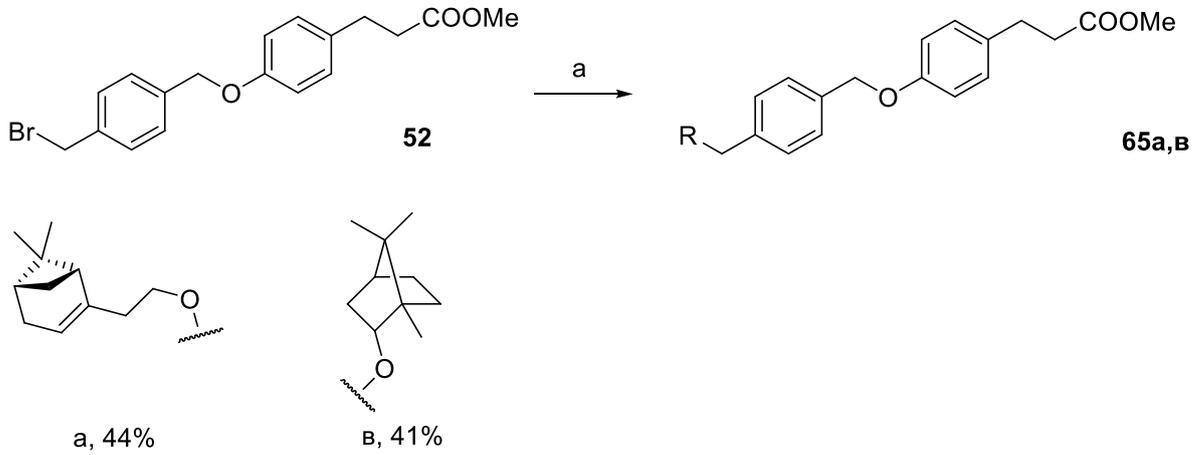
Схема 82



На основании полученных результатов для проведения реакций с другими спиртами были выбраны условия, позволившие получить целевое соединение с большим выходом. Реакцию с 35% избытком нопола (**62**) или борнеола (**64**) проводили при 150°C в течение 40

минут. В результате были получены производные нопола **65b** и борнеола **65c** с выходом 44% и 41% после хроматографии (Схема 83).

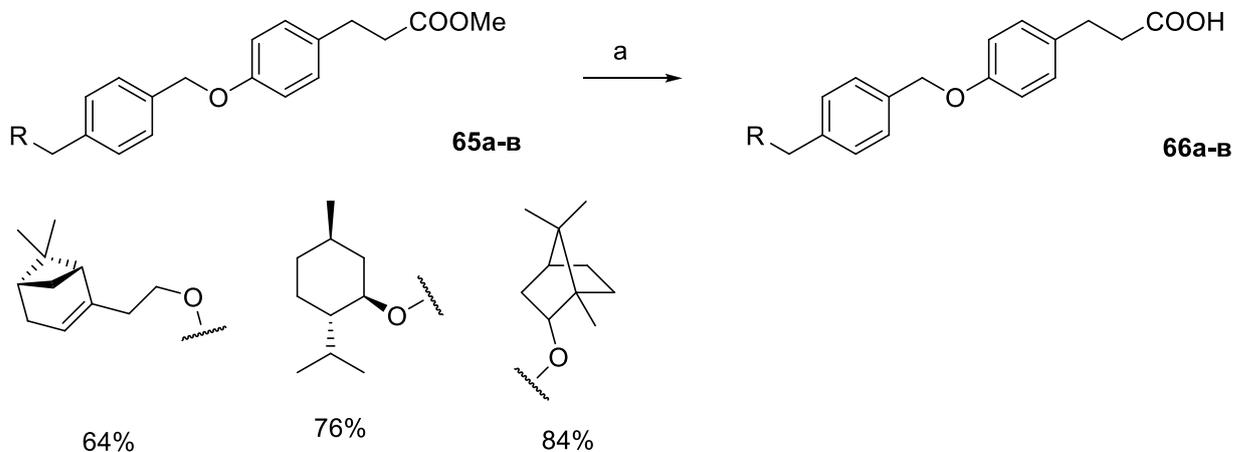
Схема 83



(а) **62** или **64**, DIPEA, KI, 150°C, 40 минут

Для гидролиза метиловых эфиров **65a-в** был использован гидроксид лития в смеси метанол-ТГФ-вода в соотношении 2:4:3. После обработки разбавленной соляной кислотой из реакционной смеси выделяли целевые соединения в виде кислот **61a-в** с выходами 64-84%. Стоит отметить, что соединения **65a-в**, обладают меньшей гидрофильностью по сравнению с ранее синтезированными соединениями **56a-е**, что позволяет использовать экстракцию для их выделения из реакционной смеси (Схема 84).

Схема 84



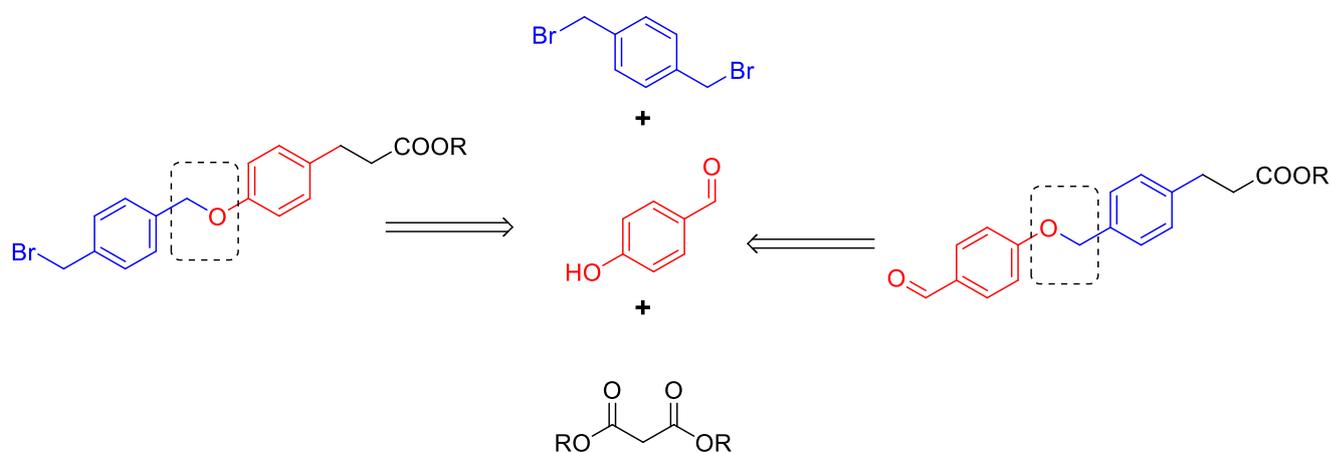
(а) LiOH, MeOH-ТГФ-H₂O 2:4:3; (с) HCl, H₂O

Таким образом, был разработан подход к синтезу потенциальных агонистов рецептора FFA1 на основе бромида **52** и терпеноидов, содержащих первичную (соединение **66a**) или вторичную (соединения **66б,в**) гидроксильные группы. Синтезированы три потенциальных агониста рецептора FFA1, сочетающих структурные фрагменты фенилпропановой кислоты и терпеновых спиртов - борнеола, нопола и ментола. Результаты, изложенные в настоящем разделе, опубликованы нами в работе [109].

4.3.2 Замена оксиметиленового фрагмента, связывающего фенилпропановую кислоту с ароматическим линкером

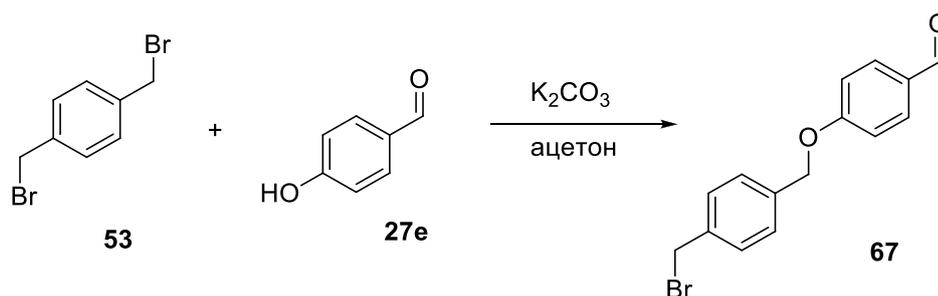
При использовании тех же исходных соединений, а именно 1,4-бис(бромометил)бензола **48**, 4-гидроксибензальдегида, а также малоновой кислоты можно получить скаффолд, имеющий измененное положение связей в оксиметиленовом линкере. В данном варианте сборки *para*-дибромксилол **48** являлся основой для фрагмента фенилпропановой кислоты («головы» молекулы), а 4-гидроксибензальдегид – для «хвоста». Для ранее полученного скаффолда **47** основой для «головы» молекулы являлся 4-гидроксибензальдегид (Схема 85).

Схема 85



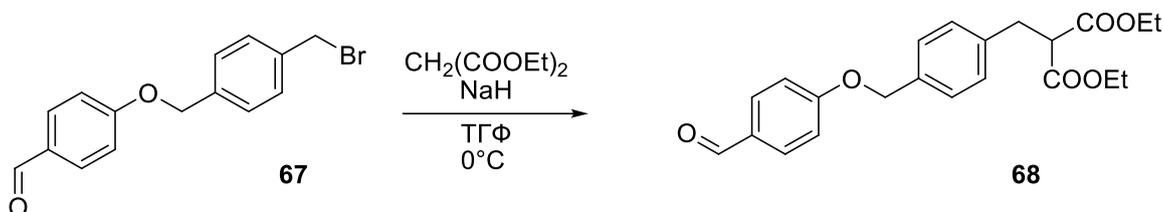
Поскольку синтез бромальдегида **62** из 4-гидроксибензальдегида **27e** и 1,4-бис(бромометил)бензола сопряжен с теми же трудностями, что и синтез **47**, а именно образование побочного продукта дизамещения 1,4-бис(бромометил)бензола **48**, было решено использовать методику, ранее использованную для синтеза бромида **67**, заключающуюся в использовании избытка дибромида **53**, регенерируемого после проведения реакции. Применение методики позволило получить бромальдегид **67** с выходом 62% (Схема 86).

Схема 86



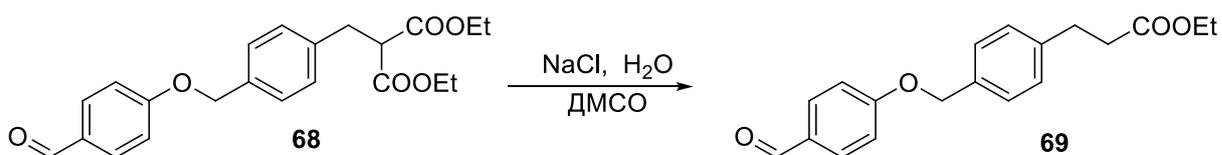
Бромальдегид **67** вводили в реакцию с предварительно депротонированным диэтилмалонатом в ТГФ при охлаждении на ледяной бане, что приводило к образованию соединения **68** с выходом 67% после хроматографии (Схема 87).

Схема 87



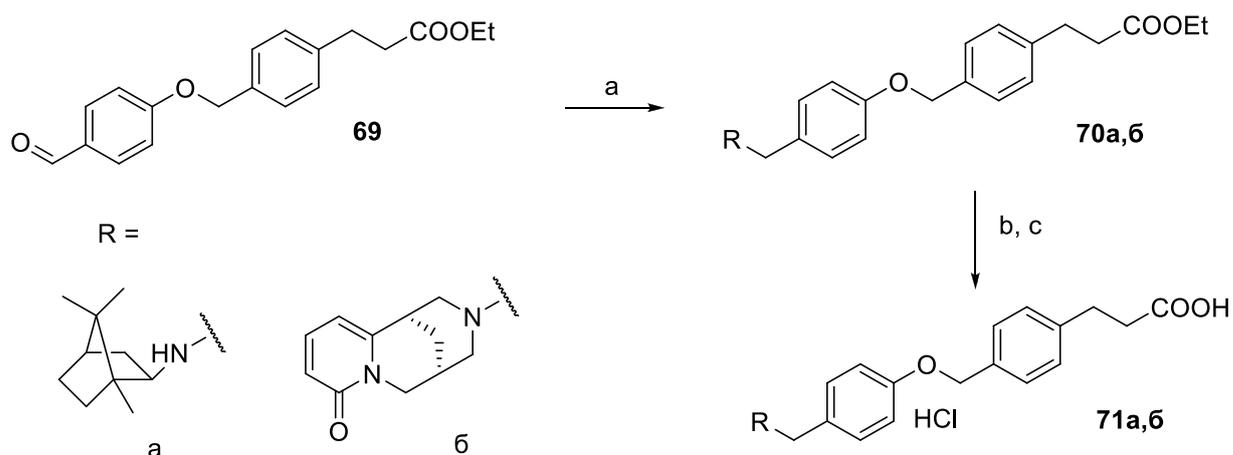
Для удаления одной из сложноэфирных групп соединение **68** кипятили в ДМСО в присутствии эквимольного количества хлорида натрия и воды, что приводило к образованию альдегида **69** с выходом 78% после хроматографии (Схема 88).

Схема 88



Альдегид **69** вводили в реакцию восстановительного аминирования (Схема 89) с первичным и вторичным аминами: борниламином (*1R,4R*)-**9** и цитизином (**7**), использованными ранее для синтеза **55**. Реакцию проводили в присутствии избытка триацетоксиборгидрида натрия (1.8 эквивалента) и эквимольного количества уксусной кислоты в хлористом метиле при комнатной температуре. В результате были получены производные с борнильным **70a** и цитизиновым остовом **70б** с выходами 77 и 82% соответственно. Для гидролиза метиловых эфиров **70a,б** был использован гидроксид лития в смеси метанол-ТГФ-вода 2:4:3. После обработки разбавленной соляной кислотой из реакционной смеси выделяли целевые соединения в виде гидрохлоридов кислот **71a,б** с выходами 44 и 47%.

Схема 89



(а) **7** или **9a**, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_3COOH , CH_2Cl_2 ; (б) LiOH , MeOH -ТГФ- H_2O 2:4:3; (с) HCl , H_2O

Таким образом, нами был предложен подход к созданию универсального скаффолда этил-3-(4-((4-формилфенокси)метил)фенил)пропаноата **69** и синтезу на его основе потенциальных агонистов рецептора FFA1. Показано, что реакция восстановительного аминирования альдегида **69** с первичным (борниламин (*1R,4R*)-**9**) и вторичным (цитизин **7**) аминами приводит к соответствующим аминопроизводным.

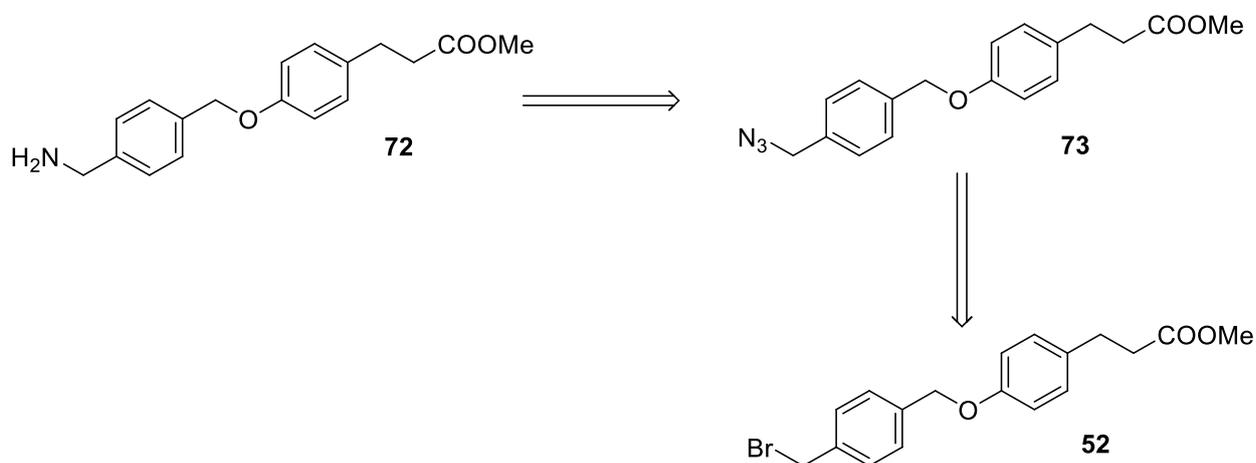
4.3.3 Замена хвостовой части молекулы на другой терпеновый фрагмент

Скаффолды **52** и **69**, содержащие бромометиленовую и альдегидную терминальную функциональную группу, позволяют вводить в реакцию синтеза потенциальных агонистов FFA1, прежде всего, соединения, содержащие аминогруппу. Кроме того, нами было показано (см. раздел 3.3.2), что скаффолд **52** вступает в реакцию со спиртами, в частности спиртами терпенового ряда. Поскольку большая часть доступных терпеноидов являются карбонильными соединениями, то следующим логичным шагом для разработки подхода к синтезу агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты терпеноидов, представляется синтез скаффолда с терминальной функциональной группой, способной вступать в реакцию с карбонильными соединениями. Такой подход позволит создать серию разнообразных потенциальных ингибиторов с варьированием структуры терпенового фрагмента.

Для проведения реакции с карбонильными соединениями было предложено заменить в структуре соединения **52** бром на аминогруппу. В качестве карбонильных компонент для отработки реакции восстановительного аминирования нами были выбраны альдегиды, поскольку использование терпеноидов, содержащих кетогруппу, может привести к образованию трудноразделимых смесей диастереомеров.

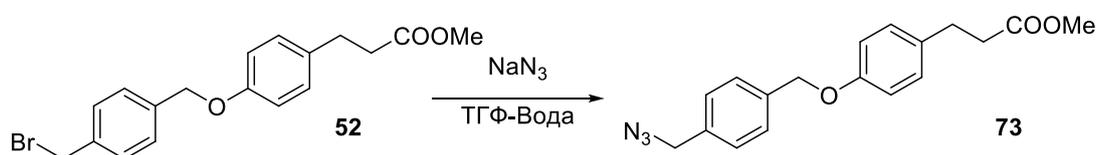
Для синтеза скаффолда **72** с терминальной аминотиленовой группой из бромида **52** нами была предложена схема синтеза, основанная на замене брома на азидную группу и ее последующем восстановлении (Схема 90).

Схема 90



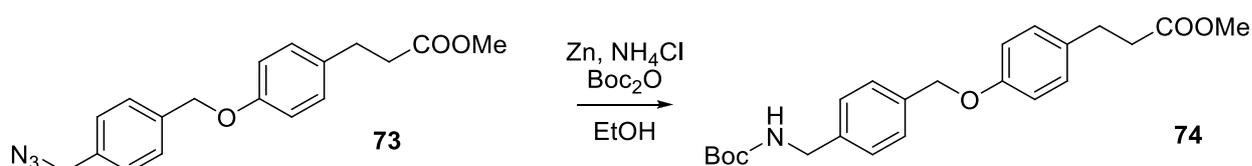
Для осуществления запланированных трансформаций, бромид **52** выдерживали с азидом натрия в смеси ТГФ-вода (4:1) при кипячении в течение 4-5 часов (Схема 91). Выход азиды **73** после хроматографии составил 80%.

Схема 91



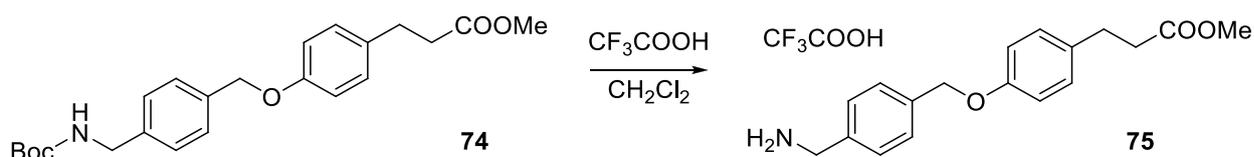
Поскольку аминогруппа, образующаяся при восстановлении азидогруппы, может реагировать со сложноэфирной группой, также присутствующей в реакционной смеси, восстановление было проведено вместе с одновременной защитой аминогруппы. Кроме того, при восстановлении азидогруппы также может произойти дебензилирование, поэтому для восстановления была выбрана система, позволяющая проводить реакцию в мягких условиях: цинк-хлорид аммония в этаноле. Восстановление проводили, контролируя степень протекания реакции по ТСХ за минимальное возможное время. Таким образом, при нагревании смеси азиды **73**, цинка, Wos_2O и хлорида аммония в этаноле был получен амин **74** с выходом 64% после хроматографии (Схема 92).

Схема 92



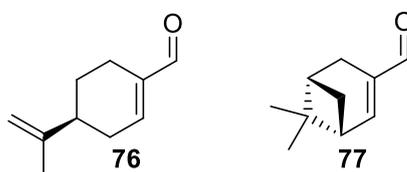
Обработка Boc-защищенного амина **74** трифторуксусной кислотой в хлористом метиле приводит к удалению Boc-защиты (Схема 93). Реакцию проводили при комнатной температуре, регулярно контролируя степень протекания реакции по ТСХ, поскольку увеличение времени реакции может приводить к увеличению доли продукта дебензилирования. После окончания реакции, раствор разбавляли этилацетатом и из реакционной смеси отогнали под вакуумом растворители и избыток трифторуксусной кислоты, к остатку добавляли диэтиловый эфир, что приводило к осаждению амина **75** в виде трифторацетатной соли с выходом 52%.

Схема 93



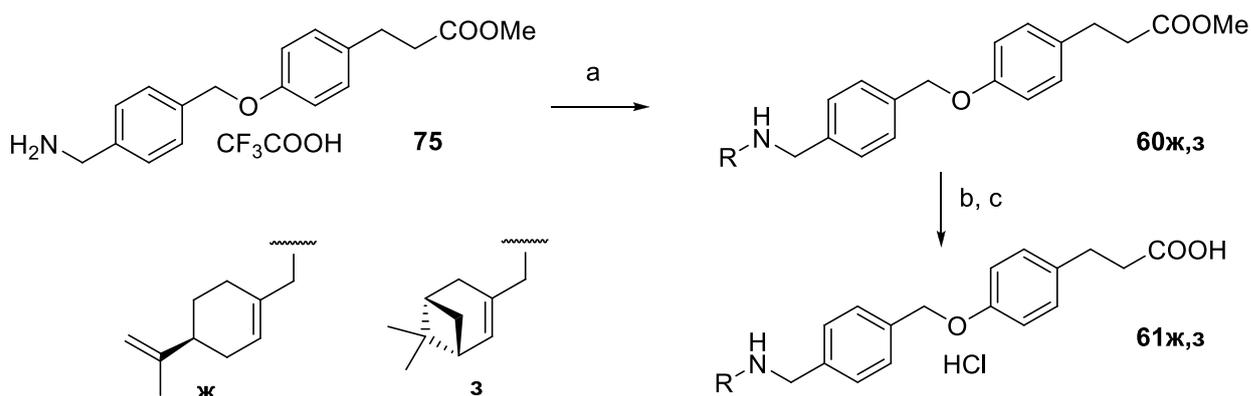
Полученный трифторацетат амина **75** вводили в реакцию (Схема 94) с моноциклическим перилловым альдегидом **76** и бициклическим миртеналем **77** (Рисунок 20). Реакцию проводили в присутствии триацетоксиборгидрида натрия, в качестве растворителя был использован хлористый метилен. При реакции с перилловым альдегидом **76** было получено соединение **60ж** с выходом 52%, а при реакции с миртеналем **71** - соединение **60з** с выходом 67%.

Рисунок 20



Для гидролиза метиловых эфиров **60ж,з** был использован гидроксид лития в смеси метанол-ТГФ-вода (2:4:3). После обработки разбавленной соляной кислотой из реакционной смеси выделяли целевые соединения в виде гидрохлоридов кислот **61ж** и **61з** с выходами 38 и 62% соответственно.

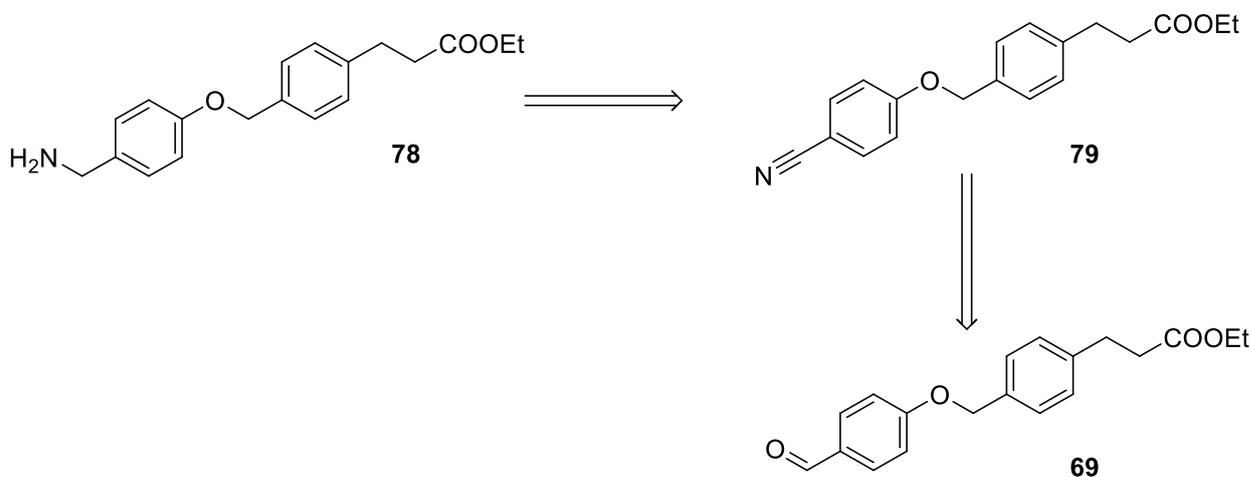
Схема 94



(a) RCHO, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂; (b) LiOH, MeOH-ТГФ-H₂O 2:4:3; (c) HCl, H₂O

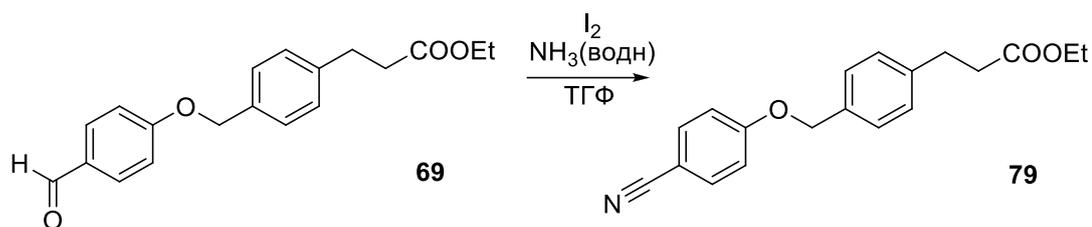
Аналогичный скэффолд, содержащий аминогруппу, которая позволяет проводить реакции восстановительного аминирования, ведущие к целевым продуктам, может быть получен и из альдегида **64** (Схема 95). Для этого была предложена схема синтеза, включающая окисление альдегида **64** в нитрил **79** и последующее восстановление нитрила до амина.

Схема 95



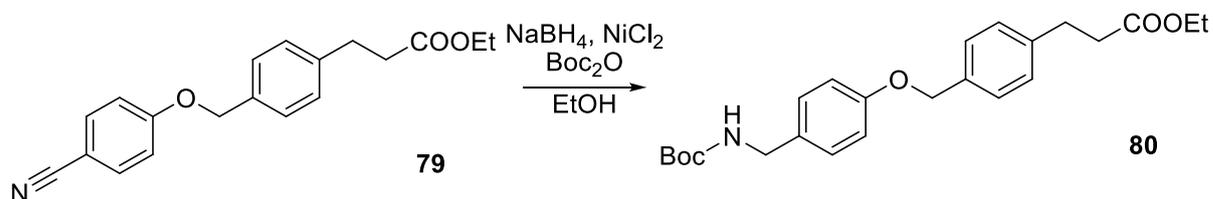
Нитрил **79** был получен из альдегида **69** по методике, описанной в работе [110], и заключающейся во взаимодействии альдегида **69** с иодом и водным аммиаком в ТГФ. Выход соединения **79** после хроматографии составил 77% (Схема 96).

Схема 96



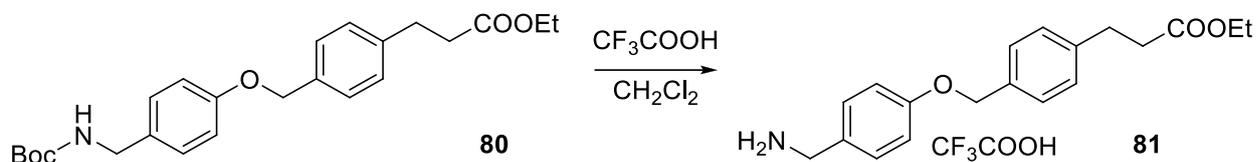
Полученный нитрил **79** восстанавливали смесью боргидрида натрия и хлорида никеля в метаноле в присутствии дитретбутилдикарбоната при охлаждении реакционной смеси до -5°C (Схема 97). В результате был получен Вос-защищенный амин **80** с выходом 85% после хроматографии.

Схема 97



Обработка Вос-защищенного амина **80** трифторуксусной кислотой в хлористом метиле приводит к удалению Вос-защиты. После окончания реакции раствор разбавляли этилацетатом и из реакционной смеси отогнали под вакуумом растворители и избыток трифторуксусной кислоты. К остатку добавляли диэтиловый эфир, что приводило к осаждению амина **81** в виде трифторацетатной соли с выходом 72% (Схема 98).

Схема 98

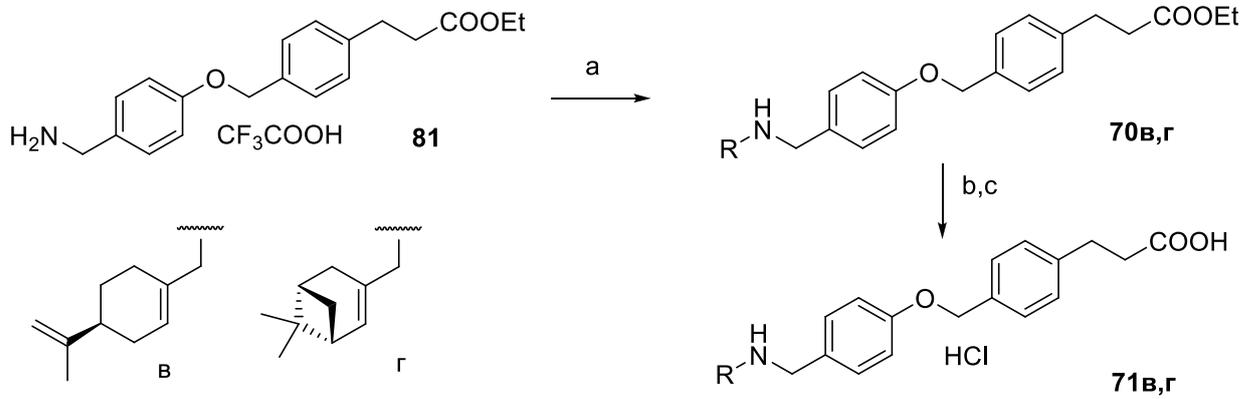


Полученный трифторацетат амина **81** вводили в реакцию с терпеноидами, использованными нами ранее для синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1, а именно с моноциклическим перилловым альдегидом **70** и бициклическим миртеналем **71** (Схема 99).

Реакцию восстановительного аминирования проводили в присутствии триацетоксиборгидрида натрия, в качестве растворителя был использован хлористый метилен. При реакции с перилловым альдегидом **70** было получено соединение **70в** с выходом 52%, а при реакции с миртеналем **71** – соединение **70г** с выходом 62%.

Для гидролиза этиловых эфиров **70в,г** был использован гидроксид лития в смеси метанол-ТГФ-вода (2:4:3). После обработки разбавленной соляной кислотой из реакционной смеси выделяли целевые соединения в виде гидрохлоридов кислот **71в,г** с выходом 37 и 40%.

Схема 99



(a) **76** или **77**, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂; (b) LiOH, MeOH-ТГФ-H₂O 2:4:3; (c) HCl, H₂O

Таким образом, нами были синтезированы скаффолды с терминальной аминотиленовой группой - метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокси)фенил)пропаноат (**75**) и этил 3-(4-((4-(аминометил)фенокси)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетат (**81**) в виде трифторацетатных солей. На их основе реакцией с перилловым альдегидом и миртеналем получены 4 новых соединения, потенциальных агониста рецептора FFA1.

Глава 5. Экспериментальная часть

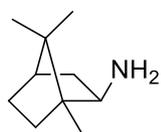
Спектральные и аналитические измерения проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования СО РАН. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 (рабочая частота на ядрах ^1H – 300.13 МГц, на ядрах ^{13}C – 75.47 МГц), AV-400 (рабочая частота на ядрах ^1H – 400.13 МГц, на ядрах ^{13}C – 100.61 МГц), DRX-500 (рабочая частота на ядрах ^1H – 500.13 МГц, на ядрах ^{13}C – 125.76 МГц), AV-600 (рабочая частота на ядрах ^1H – 600.30 МГц, на ядрах ^{13}C – 150.95 МГц). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы CDCl_3 (H 7.26, C 77.00 м.д.), DMCO-d_6 (H 2.50, C 39.51 м.д.), CD_3OD (H 3.31, C 49.00 м.д.). Химические сдвиги сигналов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант взаимодействия (J) в герцах (Гц). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Кофлера (производство ГДР) или приборе METTLER TOLEDO FP900 и не корректировали. Элементный состав определяли на приборе EURO EA3000 с автоматическим CHNS-анализатором. Содержание фтора определялось спектрофотометически. Содержание хлора определялось титриметрическим методом. Точные значения масс молекулярных ионов определены на масс-спектрометре высокого разрешения с двойной фокусировкой «DFS» (Double Focusing Sector Mass Spectrometer, DFS High Resolution GC/MS) Thermo Scientific. Оптические вращения измерялись с помощью поляриметра PolAaг 3005. Удельное вращение выражено в $(\text{град}\cdot\text{мл}) \times (\text{г}\cdot\text{дм})^{-1}$, концентрация раствора $(\text{г}) \times (100\text{мл})^{-1}$. Ход реакций и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Merck Silica gel 60 F254с. Для колоночной хроматографии использовали силикагель (Merck, 60-200 mesh, или 60-200 мкм, Masherey-Nagel GmbH & Co. KG). Растворители, используемые в реакциях и хроматографическом разделении, предварительно перегоняли и сушили в соответствии с [111].

(1R)-N-гидрокси-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин ((R)-8)

К раствору (+)-камфоры (3.04 г, 20 ммоль) в 7 мл этанола добавили раствор $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2.09 г, 30 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (24 ммоль) в 18 мл воды. Раствор кипятили в течение 16 часов, вылили в 50 мл воды, охладили до 5°C и отфильтровали выпавшие кристаллы, которые использовались без дальнейшей очистки. Получено 2.84 г (85%) в виде белого порошка. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [73].

(1s)-N-гидрокси-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-имин ((S)-8)

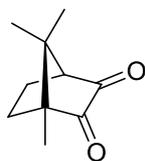
Был получен по методике, использованной для синтеза соединения **(R)-8**. Белый порошок, выход 90%. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [73].

(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин ((1R,4R)-9)

К охлажденному до -25°C раствору оксима **(R)-8** (0.390 г, 2.3 ммоль) и $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.100 г, 4.7 ммоль) в 20 мл абсолютного метанола в течение часа прибавили NaBH_4 (0.869 г 23 ммоль) маленькими порциями. Смесь перемешивали два часа при -25°C , а затем 4 часа при комнатной температуре. Упарили растворитель, к остатку добавили 10 мл воды, 20 мл водного аммиака и проэкстрагировали продукт этилацетатом (3x20 мл). Органическую фазу сушили сульфатом магния. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент хлороформ–метанол 50:1). Получено 123 мг (35%) в виде белого масла. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [73].

(1S,2S,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин ((1S,4S)-9)

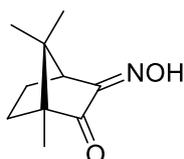
Был получен по методике, использованной для синтеза **(1R,4R)-9**. Белый порошок, выход 46%. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [73].

(1R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2,3-дион (11)

Смесь (+)-камфоры (20.0 г, 200 ммоль), SeO_2 (8.0 г, 70 ммоль) в 14 мл уксусного ангидрида перемешивали при кипячении в течение 1 часа. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили еще SeO_2 (8.0 г, 70 ммоль). Реакционную массу снова нагрели до кипения. Аналогичным образом было добавлено еще две порции SeO_2 (8.0 г, 70 ммоль) через 2.5 и 6 ч. Реакционную смесь охладили

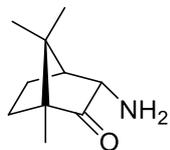
и добавили 200 мл этилацетата. Серый осадок удалили фильтрованием и прибавили к фильтрату 100 мл толуола. Полученный раствор упарили, к остатку прибавили 200 мл этилацетата и промыли полученный раствор 200 мл 10% раствора гидроксида натрия и 100 мл рассола. Органическую фазу сушили над сульфатом магния. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Оранжевые игольчатые кристаллы, выход 85%. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [75].

(1R,4S)-3-(гидроксиимино)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он (12)



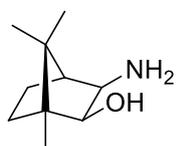
К раствору гидрохлорида NH_2OH (0.81 г, 11.8 ммоль) и тригидрата AcONa (2.39 г, 17.6 ммоль) в 5 мл воды прибавили камфарохинон **11** (0.97 г, 5.9 ммоль) в 10 мл абсолютного этанола. Раствор кипятили в течение 10 минут, охладили и отогнали спирт при пониженном давлении. К остатку добавили 5 мл воды, отфильтровали осадок и промыли его 2 мл воды. Светло-бежевый порошок, 50% выход. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [76].

(1R,3S,4S)-3-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-он (13)



К монооксиму **12** (480 мг, 2.7 ммоль) при перемешивании прибавили 3 мл 30% водного раствора гидроксида натрия и порошок цинка (520 мг, 8.0 миллиграмм-атом). Через 2 минуты прибавили 10 мл диэтилового эфира и перемешивали полученную смесь в течение 1 минуты. Эфирный слой отделили и промыли 3 мл воды, 3 мл рассола и сушили над сульфатом магния. Осушитель отфильтровали и растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток сразу использовали в следующей стадии. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [77].

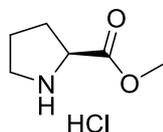
(1R,2S,3R,4S)-3-амино-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ол (14)



К перемешиваемому раствору монооксима **12** (490 мг, 2.7 ммоль) в 5 мл диэтилового эфира прибавили по каплям раствор LiAlH_4 (510 мг, 13.5 ммоль) в 4 мл диэтилового эфира при 0°C . Полученный раствор кипятили в течение 24 часов. Реакционную смесь охладили на ледяной бане и прибавили 5 мл этилацетата небольшими порциями при интенсивном перемешивании. Через 1 час аналогичным образом прибавили 4 мл воды и 4 мл 10% раствора гидроксида натрия. Через 30 мин к реакционной массе прибавили 20 мл диэтилового эфира и полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные вытяжки промыли 5 мл воды, 5 мл рассола и сушили над сульфатом магния. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Остаток

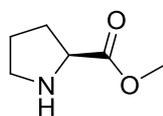
очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент гексан–этилацетат 1:1). Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [78].

Метил (2S)-пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (21)



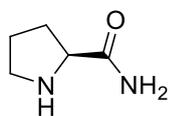
К перемешиваемой суспензии *L*-пролина (5.3 г, 46.0 ммоль) в 25 мл абсолютном метанола при -5°C порциями прибавили SOCl_2 (5.2 мл, 71.0 ммоль) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -5°C , час при комнатной температуре и 2 часа при кипячении. Метанол и избыток SOCl_2 отогнали под вакуумом. Желтое масло, выход 97%.

Метил (2S)-пирролидин-2-карбоксилат (22)



К гидрохлориду **21** (46 ммоль) при перемешивании добавили 20 мл этилацетата, Et_3N (7.7 мл, 55 ммоль). Отфильтровали выпавший осадок и промыли его 20 мл этилацетата. Этилацетат отогнали под вакуумом и остаток использовали без дальнейшей очистки. Выход 75%.

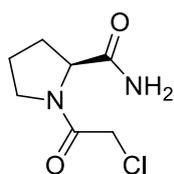
Синтез (2S)-пирролидин-2-карбоксамид (23)



Синтез из эфира **22** Раствор (8.0 ммоль) в 25 мл метанола при -25°C насытили аммиаком, закупорили и нагрели до комнатной температуры. Через 4 дня растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток очистили перекристаллизацией из этилацетата с добавлением метанола.

Синтез из гидрохлорида **21**. Перемешиваемый раствор **21** (1.01 г, 7.8 ммоль) в 25 мл метанола при -25°C насытили аммиаком, закупорили и нагрели до комнатной температуры. Через 4 дня осадок отфильтровали и промыли 25 мл метанола. Полученные растворы объединили, метанол отогнали при пониженном давлении, остаток очистили перекристаллизацией из этилацетата с добавлением метанола. Получено 2.9 г (55%) соединения в виде белого порошка. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [79].

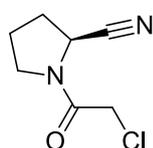
(2S)-1-(2-хлороацетил)пирролидин-2-карбоксамид (24)



К перемешиваемому раствору *L*-пролинамида (0.300 г 2.6 ммоль) в 3 мл абсолютного хлористого метилена добавили триэтиламин (0.390 мл, 2.8 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (5 мг). Полученный раствор прибавили в течение 30 минут к охлажденному до -7°C раствору хлороацетил хлорида (0.230 мл, 2.9 ммоль) в 3 мл хлористом метилене. После окончания прибавления смесь оставили перемешиваться при -10°C на два часа, а затем 4 часа при 0°C . Смесь вылили в 25 мл

этилацетата, отфильтровали выпавший осадок и промыли его 10 мл этилацетата. Этилацетат упарили и осадок использовали в следующей стадии без дальнейшей обработки. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе.

(2S)-1-(2-хлороацетил)пирролидин-2-карбонитрил (19)

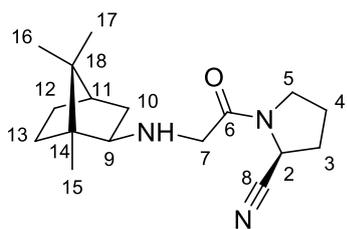


К перемешиваемому раствору амида **24** (2.6 ммоль) в 10 мл хлористого метилена прибавили трифторуксусный ангидрид (0.9 мл, 6.4 ммоль) при 0°C и оставили реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 4 часа. Смесь вылили в 20 мл воды, добавили 5% водный раствор гидрокарбоната натрия до pH раствора 9-10 и проэкстрагировали продукт хлороформом (3x10 мл). Объединенные вытяжки сушили над безводным Na_2SO_4 . После отгонки растворителя затвердевший остаток очистили растиранием в диэтиловом эфире. Получено 220 мг (50%) в виде оранжевого масла. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [112].

Общая методика синтеза (2S)-1-(2-замещенныхамино)ацетилпирролидин-2-карбонитрилов (25-28, 29а-д)

К охлажденной на ледяной бане суспензии первичного (2.0 экв) или вторичного (1.2 экв) амина и прокаленного K_2CO_3 (3 экв) в хлористом метилене, при перемешивании добавили раствор соединения **19** (1.0 экв) в хлористом метилене. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Удалили растворитель под вакуумом, добавили дистиллированной воды, разбавленным раствором 5% соляной кислоты довели pH раствора до 1-2 и промыли водный слой этилацетатом. Насыщенным раствором NaHCO_3 довели pH водной фазы до 9-10, продукт экстрагировали хлористым метиленом, экстракты объединили и сушили над безводным сульфатом магния. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование: CHCl_3 -MeOH 100:1 \rightarrow CHCl_3 -MeOH 10:1).

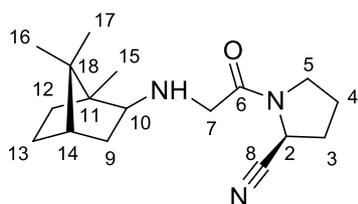
(2S)-1-(2-([(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино)ацетил)-пирролидин-2-карбонитрил (25)



Бесцветные игольчатые кристаллы, выход 71%. Т.пл. 54.2°C . $[\alpha]_D^{27}$ -136 (с 0.140, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 1412, 1662, 2239. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3): 0.80 (3H, с, H-16), 0.91 (3H, с, H-15), 1.02 - 1.06 (5H, м, H-12_{эндо}, 13_{эндо}, 17), 1.45 - 1.72 (7H, м, H-10, 11, 12_{экзо}, 13_{экзо}), 1.91 (1H, уш.с., NH), 2.04 - 2.31 (4H, м, H-3, 4), 2.49 (1H, д.д., $J = 7.5, 5.6$, H-9), 3.23 - 3.71 (4H, м, H-5, 7), 4.74 (0.8H, д.д., $J = 7.9, 2.2$, H-2_{транс}), 4.82 -

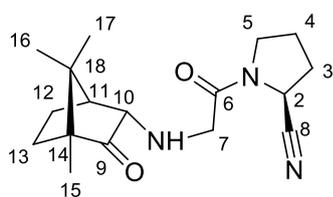
4.89 (0.2H, д.д., $J = 7.8, 1.6$, H-2_{цис}). Спектр ЯМР ^{13}C (151 МГц, CDCl_3): 12.1 (C15), 20.4 (C17), 20.5 (C16), 25.0 (C4), 27.2 (C12), 29.8 (C3), 36.7 (C13), 38.4 (C10), 45.1 (C11), 45.4 (C5), 46.3 (C2), 46.7 (C18), 48.5 (C14), 50.6 (C7), 67.0 (C9), 118.3 (C8), 170.7 (C6). Найдено: m/z 289.2145 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ON}_3$. Вычислено: $M = 289.2149$.

(2S)-1-(2-[[[(1S,2S,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино]ацетил]пирролидин-2-карбонитрил (26)



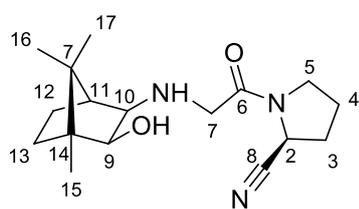
Желтое масло, выход 70%. $[\alpha]_D^{26} -26$ (с 0.200, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 1408, 1662, 2239. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 0.80 (3H, с, H-16), 0.92 (3H, с, H-15), 1.02 - 1.06 (5H, м, H-12_{эндо}, 13_{эндо}, 17), 1.45 - 1.72 (7H, м, H-9, 12_{экзо}, 13_{экзо}, 14), 1.84 (1H, уш.с., NH), 2.05 - 2.35 (4H, м, H-3,4), 2.49 (1H, м, H-10), 3.23 - 3.71 (4H, м, H-5,7), 4.74 (0.8H, д.д., $J = 8.1, 2.2$, H-2_{транс}), 4.82 - 4.89 (0.2H, д.д., $J = 7.5, 1.8$, H-2_{цис}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 12.1 (C15), 20.4 (C17), 20.5 (C16), 25.0 (C4), 27.2 (C13), 29.8 (C3), 36.7 (C12), 38.4 (C9), 45.1 (C14), 45.4 (C5), 46.3 (C2), 46.7 (C18), 48.5 (C11), 50.8 (C7), 67.1 (C10), 118.3 (C8), 170.7 (C6). Найдено: m/z 289.2145 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ON}_3$. Вычислено: $M = 289.2149$.

(2S)-1-(2-[[[(1S,2S,4R)-4,7,7-триметил-3-оксобицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино]ацетил]пирролидин-2-карбонитрил (27)



Желтое масло, выход 41%. $[\alpha]_D^{31} -74$ (с 0.140, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 1412, 1664, 1742, 2243. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 0.86 - 0.99 (10H, м), 1.33 - 1.39 (1H, м), 1.62 - 1.88 (3H, м), 2.05-2.30 (4H, м, H-3,4), 3.28 (1H, д, $J = 4.6$, H-10), 3.37 - 3.75 (4H, м, H-5,7), 4.75 (0.85H, дд, $J = 7.99, 2.08$, H-2_{транс}), 4.83 (0.15H, д.д., $J = 7.72, 1.81$, H-2_{цис}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 9.3 (C16), 19.0 (C12), 19.2 (C17), 19.8 (C15), 25.0 (C4), 29.8 (C3), 31.7 (C13), 44.1 (C14), 45.4 (C18), 46.3 (C11), 47.4 (C2), 50.3 (C5), 58.5 (C7), 64.1 (C10), 118.2 (C8), 170.0 (C6), 219.0 (C9). Найдено: m/z 303.1947 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_3$. Вычислено: $M = 303.1941$.

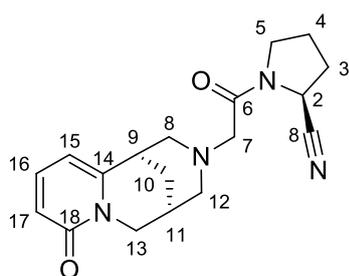
(2S)-1-(2-[[[(1S,2R,3S,4R)-3-гидрокси-4,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино]ацетил]пирролидин-2-карбонитрил (28)



Желтое масло, выход 35%. $[\alpha]_D^{29} -38$ (с 0.178, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 1410, 1661, 2241. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3): 0.78 - 1.07 (11H, м, H-12_{эндо}, 13_{эндо}, 15,16,17), 1.37 - 1.52 (1H, м, H-13_{экзо}), 1.64 - 1.83 (2H, м, H-11,12_{экзо}), 2.09 - 2.34 (4H, м, H-3,4),

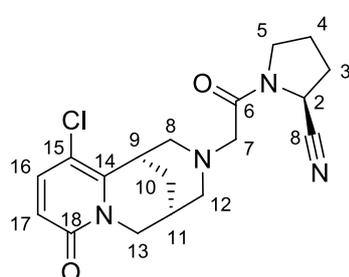
2.63 (1H, д, $J = 7.3$, H-9), 3.27 - 3.60 (5H, м, H-5,7,10), 4.56 - 4.77 (1H, м, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 11.4 (C16), 21.3 (C15), 21.9 (C17), 25.1 (C4), 27.1, 29.8 (C3), 32.9, 45.4 (C5), 46.5 (C2), 49.0 (C7), 52.0 (C11), 52.7, 67.4 (C10), 79.0 (C9), 118.2 (C8), 170.1 (C6). Найдено: m/z 287.1995 $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ON}_3$. Вычислено: $\text{M}-\text{H}_2\text{O} = 287.1998$.

(2S)-1-{2-[(1R,9R)-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]ацетил}-пирролидин-2-карбонитрил (29a)



Белый порошок, выход 66%. Т.пл. 209.5-211.2°C. $[\alpha]_D^{26} -268$ (с 0.138, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1425, 1547, 1568, 1645, 2233. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 1.71 - 2.19 (6H, м), 2.35 - 2.67 (3H, м), 2.74 (0.5H, д.т, $J = 10.8$, 1.6), 2.78 - 2.94 (1.5H, м), 2.92 - 3.10 (2.5H, м), 3.15 (0.5H, д, $J = 13.2$), 3.25 - 3.41 (1.5H, м), 3.54 (0.5H, д.д, $J = 11.7$, 7.5, 4.2), 3.74 - 3.95 (1.5H, м), 4.06 (0.5H, д, $J = 15.6$), 4.46 - 4.55 (0.5H, м, H-2), 4.66 (0.5H, д.д, $J = 7.5$, 2.7, H-2), 5.93 (0.5H, д.д, $J = 6.9$, 1.1), 6.09 (0.5H, д.д, $J = 6.9$, 1.1), 6.41 (1H, д.д.д, $J = 13.8$, 9.0, 1.3), 7.16 - 7.29 (0.5H, м), 7.36 (0.5H, д.д, $J = 9.1$, 6.9). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): 22.6 (C10), 24.9 (C10), 25.0 (C4), 25.1 (C4), 27.3 (C11), 27.7 (C11), 29.7 (C3), 31.7 (C3), 35.0 (C9), 35.3 (C9), 45.1 (C2), 45.6 (C5), 46.2 (C5), 46.4 (C2), 50.0 (C13), 59.0 (C7), 59.9 (C8), 60.0 (C8), 61.7 (C12), 61.8 (C12), 62.4 (C7), 104.3 (C15), 105.0 (C15), 116.4 (C17), 116.6 (C17), 118.1 (C8), 118.2 (C8), 138.5 (C16), 139.2 (C16), 150.7 (C14), 151.2 (C14), 163.1 (C18), 163.2 (C18), 167.6 (C6), 168.2 (C6). Найдено: m/z 326.1735 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4$. Вычислено: $\text{M} = 326.1737$.

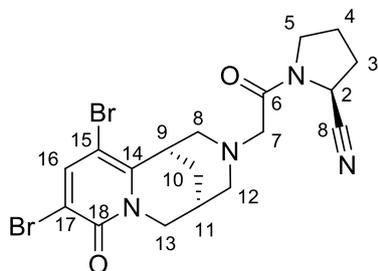
(2S)-1-{2-[(1R,9R)-хлор-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]-ацетил}пирролидин-2-карбонитрил (29b)



Белый порошок, выход 65%. Т.разл. 171.6°C. $[\alpha]_D^{30} -144$ (с 0.214, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1425, 1529, 1568, 1653, 1745, 2239. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 1.88-2.21 (5H, м), 2.43 - 2.70 (3H, м), 2.80 - 3.22 (4H, м), 3.28 - 3.61 (3H, м), 3.79 - 4.09 (2H, м), 4.58 (0.65H, д, $J = 9.5$, H-2), 4.64 (0.35H, д, $J = 10.1$, H-2), 6.40 - 6.45 (1H, м, H-17), 7.29 (0.65H, д, $J = 9.5$, H-16), 7.41 (0.35H, д, $J = 9.5$, H-16). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3): 22.6 (C10), 25.0 (C4), 25.0 (C10), 25.1 (C4), 27.0 (C11), 27.4 (C11), 29.7 (C3), 31.8 (C3), 32.2 (C9), 32.4 (C9), 45.2 (C2), 45.6 (C5), 46.3 (C5), 46.4 (C2), 51.0 (C13), 51.0 (C13), 56.4 (C7), 58.0 (C8), 58.8 (C8), 59.3 (C7), 61.5 (C12), 62.4 (C12), 109.6 (C15), 110.5 (C15), 117.2 (C17), 117.3 (C17), 117.9 (C8), 118.1 (C8), 139.8 (C16), 140.5 (C16), 146.7 (C14), 147.2 (C14), 161.8 (C18),

161.8 (C18), 167.6 (C6), 168.3 (C6). Найдено: m/z 360.1349 $[M]^+$. $C_{18}H_{21}O_2N_4^{35}Cl$. Вычислено: $M = 360.1348$.

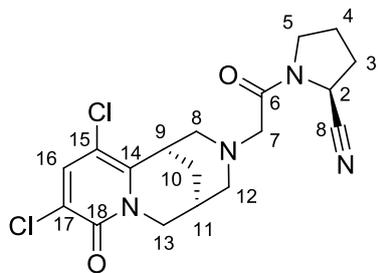
(2S)-1-{2-[(1R,9R)-3,5-дибромо-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил (29в)



Белый порошок, выход 75%. Т.разл. 204.6°C. $[\alpha]_D^{30} -119$ (с 0.178, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1429, 1520, 1570, 1651, 2233. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.84-2.24 (6H, м), 2.43 - 2.73 (3H, м), 2.81 - 3.20 (4H, м), 3.27 - 3.61 (2H, м), 3.85-4.13 (2H, м), 4.52 (0.3H, м, H-2), 4.60 (0.7H, м, H-2), 7.84 (0.7H, с, H-16), 7.95 (0.3H, с, H-16).

Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): 22.7 (C10), 25.0 (C4), 25.1 (C10), 25.1 (C4), 27.2 (C11), 27.5 (C11), 29.8 (C3), 31.7 (C3), 34.6 (C9), 34.8 (C9), 45.3 (C2), 45.6 (C5), 46.3 (C5), 46.4 (C2), 52.6 (C13), 56.3 (C7), 57.9 (C8), 58.7 (C8), 59.1 (C12), 61.2 (C12), 62.3 (C7), 96.7 (C15), 97.5 (C15), 112.5 (C17), 112.7 (C17), 117.9 (C8), 118.1 (C8), 143.4 (C16), 144.0 (C16), 147.5 (C14), 148.0 (C14), 158.4 (C18), 167.5 (C6), 168.3 (C6). Найдено: m/z 481.9945 $[M]^+$. $C_{18}H_{20}O_2N_4^{79}Br_2$. Вычислено: $M = 481.9948$.

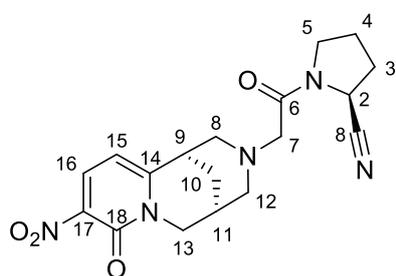
(2S)-1-{2-[(1R,9R)-3,5-дихлоро-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил (29г)



Белый порошок, выход 51%. Т.пл. 192.9°C. $[\alpha]_D^{30} -172$ (с 0.138, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1146, 1433, 1529, 1581, 1649. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.81 - 2.27 (6H, м), 2.45 - 2.98 (5H, м), 3.15 (2H, м), 3.29 - 3.67 (2H, м), 3.89 - 4.18 (2H, м), 4.53 - 4.57 (0.35H, м, H-2), 4.57 - 4.62 (0.65H, м, H-2), 7.55 (0.65H, с, H-16), 7.66 (0.35H, с, H-16). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 22.7

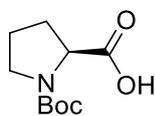
(C10), 24.9 (C4), 24.9 (C4), 27.0 (C11), 27.3 (C11), 29.7 (C3), 31.6 (C3), 32.1 (C9), 32.4 (C9), 45.3 (C2), 45.6 (C5), 46.3 (C5), 46.4 (C2), 52.1 (C13), 56.3 (C7), 57.9 (C12), 58.7 (C12), 59.0 (C8), 61.0 (C8), 62.2 (C7), 108.4 (C15), 109.3 (C15), 117.9 (C8), 118.1 (C8), 122.5 (C17), 122.6 (C17), 137.5 (C16), 138.1 (C16), 145.6 (C14), 146.1 (C14), 158.1 (C18), 158.1 (C18), 167.5 (C6), 168.3 (C6). Найдено: m/z 394.0962 $[M]^+$. $C_{18}H_{20}O_2N_4Cl_2$. Вычислено: $M = 394.0958$.

(2S)-1-{2-[(1R,9R)-5-нитро-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]ацетил}пирролидин-2-карбонитрил (29д)



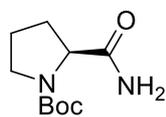
Оранжевый порошок, выход 74 %. Т.пл. 204.6°C. $[\alpha]_D^{30}$ -178 (с 0.138, CHCl₃). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1298, 1315, 1427, 1472, 1500, 1556, 1656, 1657, 2239. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 1.83 - 2.27 (6H, м), 2.50 - 2.65 (1.3H, м), 2.72 - 3.03 (3.7H, м), 3.03 - 3.26 (3.4H, м), 3.32 - 3.46 (1.3H, м), 3.51 - 3.62 (0.3H, м), 3.87 - 4.23 (2H, м), 4.52 (0.3H, д, $J = 10.5$, H-2), 4.55 - 4.60 (0.7H, м, H-2), 6.12 (0.7H, д, $J = 8.1$, H-15), 6.23 (0.3H, д, $J = 8.1$, H-15), 8.29 (0.7H, д, $J = 8.1$, H-16), 8.34 (0.3H, д, $J = 8.1$, H-16). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 22.7 (C10), 24.5 (C4), 25.0 (C4), 27.1 (C11), 27.4 (C11), 29.7 (C3), 31.7 (C3), 36.2 (C9), 36.3 (C9), 45.5 (C2), 45.7 (C5), 46.3 (C2), 51.3 (C13), 58.9 (C7), 59.1 (C8), 59.2 (C8), 60.3 (C12), 60.6 (C12), 61.8 (C7), 102.6 (C15), 103.1 (C15), 117.9 (C8), 118.1 (C8), 134.8 (C17), 135.1 (C17), 137.5 (C16), 137.7 (C16), 154.8 (C14), 154.9 (C14), 159.4 (C18), 160.1 (C18), 167.4 (C6), 168.1 (C6). Найдено: m/z 371.1590 [M]⁺. C₁₈H₂₁O₄N₅. Вычислено: M = 371.1588.

(2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновая кислота (36)

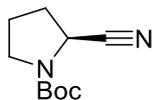


К L-пролину (1.00 г, 8.7 ммоль) в 4 мл диоксана при интенсивном перемешивании прибавили NaHCO₃ (1.82 г, 22 ммоль) и 8 мл воды. Через 40 минут к полученному раствору, охлажденному на ледяной бане, при перемешивании прибавили ди-*трет*-бутилдикарбоната (2.24 г, 10.3 ммоль) и оставили реакцию в холоде на 16 часов. Добавили 2М соляной кислоты до pH 3-4 и экстрагировали продукт этилацетатом (3x20 мл). Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Получили 1.77 г (95%) белого порошка.

трет-Бутил-(2S)-карбамоилпирролидин-1-карбоксилат (37)

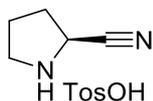


К кислоте **36** (1.05 г, 4.9 ммоль) в 20 мл диоксана при перемешивании добавили последовательно ди-*трет*-бутилдикарбоната (1.52 г, 7.0 ммоль), NH₄HCO₃ (0.55 г, 7.0 ммоль) и пиридин (1.00 мл, 12.4 ммоль). Через 24 часа добавили 20 мл воды и проэкстрагировали продукт хлористым метиленом (3x30 мл). Объединенные органические вытяжки промыли 15 мл 2М соляной кислоты и сушили над MgSO₄. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Получили 0.90 г (85%) желтого масла.

трет-Бутил (2S)-2-цианопирролидин-1-карбоксилат (38)

К перемешиваемому раствору амида **37** (1.99 г, 9.3 ммоль) и Et₃N (4.2 мл, 30.1 ммоль) в 30 мл хлористого метилена в инертной атмосфере добавили трифторуксусный ангидрид (2.6 мл, 18.6 ммоль) при охлаждении на ледяной бане.

Смесь нагрели до комнатной температуры и через 10 часов промыли 10 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия, 10 мл водного насыщенного раствора хлорида натрия и сушили органическую фазу над MgSO₄. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (элюент — хлороформ). Выделили 1.8 г (97%) светло-желтого маслообразного вещества.

(2S)-Пирролидин-2-карбонитрил 4-метилбензосульфонат (39)

К раствору 1 г нитрила **38** (5.1 ммоль) в 5 мл ацетонитрила добавили 1.5 г гидрата паратолуолсульфокислоты (7.9 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель упаривали, к остатку

добавили 10 мл этилацетата и охладили. Отфильтровали 1.0 г (75%) белых кристаллов.

Методика синтеза кислот 33. Метод А.

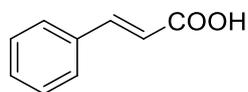
К смеси 0.49 г малоновой кислоты (4.7 ммоль) и 0.85 мл триэтиламина (6.1 ммоль) в 5 мл толуола медленно прибавили соответствующий альдегид (4.7 ммоль) и пиперидин (0.8 ммоль) при интенсивном перемешивании. Смесь кипятили несколько часов (контроль по ТСХ, элюент — хлористый метилен-этилацетат, 4:1). После окончания реакции толуол отогнали и к остатку медленно добавили 10 мл 5% раствора бикарбоната натрия. Промыли полученный раствор этилацетатом (2x5 мл). К охлажденному водному слою добавили концентрированную соляную кислоту до pH 2-3. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли холодной водой, сушили и использовали без дальнейшей очистки.

Методика синтеза кислот 33. Метод Б.

В круглодонной колбе на 10 мл растворили 8 ммоль соответствующего альдегида **34** в 4 мл пиридина. Затем при перемешивании при комнатной температуре добавили 17 ммоль малоновой кислоты. После полного растворения кислоты и альдегида, прикапали 1 ммоль пиперидина. Далее оставили реакционную смесь кипятиться при перемешивании в течение 8 часов. Контроль реакции проводился методом ТСХ в системе хлороформ : метанол – 10:1. После завершения реакции колбу охладили до комнатной температуры, реакционную смесь перенесли в колбу на 200 мл, добавили 50 мл воды при перемешивании. Далее подкислили 10%

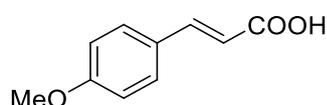
раствором соляной кислоты до выпадения осадка (pH~2). Осадок отфильтровали на фильтре Шотта и промыли холодной водой. Осадок очистили перекристаллизацией из горячей воды.

3-фенилпропеновая кислота (33а)



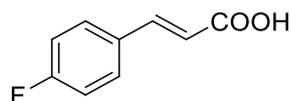
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [113].

3-(4-метоксифенил)пропеновая кислота (33б)



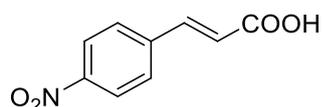
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [114].

3-(4-фторфенил)пропеновая кислота (33в)



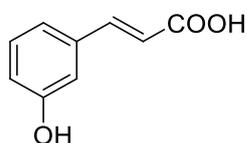
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [115].

3-(4-нитрофенил)пропеновая кислота (33г)



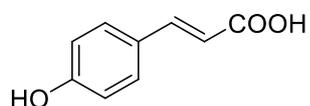
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [114].

3-(3-гидроксифенил)пропеновая кислота (33д)

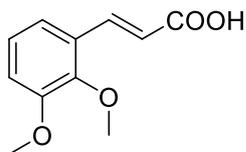


Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [116].

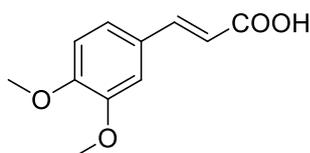
3-(4-гидроксифенил)пропеновая кислота (33е)



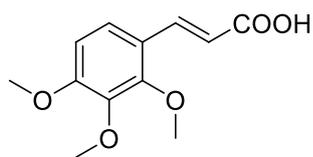
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [117].

3-(2,3-диметоксифенил)пропеновая кислота (33ж)

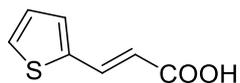
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [118].

3-(3,4-диметоксифенил)пропеновая кислота (33з)

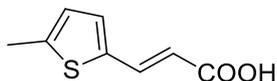
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [119].

3-(2,3,4-триметоксифенил)пропеновая кислота (33и)

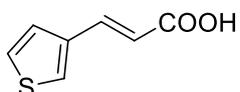
Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [120].

3-(тиен-2-ил)пропеновая кислота (33к)

Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [118].

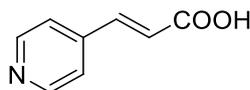
3-(5-метилтиен-2-ил)пропеновая кислота (33л)

Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [121].

3-(тиен-3-ил)пропеновая кислота (33м)

Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [122].

3-(пирид-4-ил)пропеновая кислота (33н)

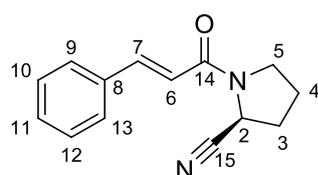


Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [123].

Общая методика синтеза амидов 32

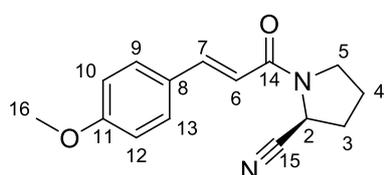
Смесь кислоты **33** (1 ммоль), тозилата цианопирролидина **29** (270 мг, 1 ммоль) и Et_3N (280 мкл, 2 ммоль) в 10 мл ДМФА перемешивали в инертной атмосфере при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную массу вылили в 40 мл воды и экстрагировали продукт этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические вытяжки последовательно промыли 10 мл воды, 10 мл рассола и сушили над сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол 50:1).

(2S)-Цианопирролидинамид (E)-3-фенил-2-пропеновой кислоты (32а)



Белый порошок, выход 43%. Т.разл. 131.8°C. $[\alpha]_D^{27}$ -129 (с 0.240, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 2241. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2.10 - 2.49 (4H, м, H-3,4), 3.57 - 3.88 (2H, м, H-5), 4.79 (0.2H, д, $J = 6.9$, H-2), 4.87 (0.8 H, д, $J = 5.9$, H-2), 6.66 (0.8H, д, $J = 15.4$, H-6), 6.77 (0.2H, д, $J = 15.6$, H-6), 7.35 - 7.44 (3H, м, H-10,11,12), 7.50 - 7.60 (2H, м, H-9,3), 7.79 (1H, д, $J = 15.4$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 25.1 (C4), 30.0 (C3), 46.3 (C5), 46.6 (C2), 116.8 (C6), 118.4 (C15), 128.0 (Ph-3,5), 128.8 (C9,13), 130.2 (C11), 134.6 (C8), 144.3 (C7), 164.9 (C14). Найдено: m/z 226.1109 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: М 226.1106. Найдено, %: С 74.46; Н 6.27; N 12.35. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 74.31; Н 6.24; N 12.38.

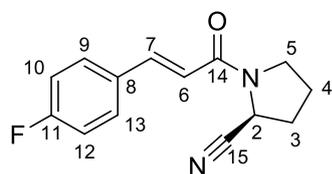
(2S)- Цианопирролидинамид (E)-3-(4-метоксифенил)-2-пропеновой кислоты (32б)



Белый порошок, выход 65%. Т.разл. 107.2°C. $[\alpha]_D^{27}$ -114 (с 0.180, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 2235. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 2.09 - 2.45 (4H, м, H-3,4), 3.57 - 3.65 (1H, м, H-5_a), 3.77 - 3.85 (4H, м, H-5_b, H-16), 4.85 (1H, д, $J = 5.6$, H-2), 6.51 (1H, д, $J = 15.4$, H-6), 6.62 (1H, д, $J = 14.9$, H-6), 6.89 (2H, д, $J = 8.7$, H-10,13), 7.48 (2H, д, $J = 8.6$, H-9,13), 7.73 (1H, д, $J = 15.4$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 25.1 (C4), 29.9 (C3), 46.2 (C5), 46.6 (C2), 55.3 (C16), 114.2 (C10,12), 114.3 (C6), 118.5 (C15), 127.3 (C8), 129.7 (C9,13), 143.8 (C7),

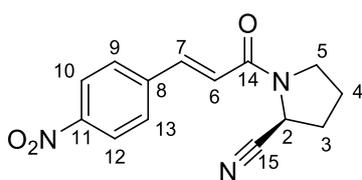
161.2 (C11), 165.2 (C14). Найдено: m/z 256.1217 $[M]^+$. $C_{15}H_{16}N_2O_2$. Вычислено: M 256.1212. Найдено, %: C 70.27; H 6.31; N 10.95. $C_{15}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: C 70.29; H 6.29; N 10.93.

(2S)-Цианопирролидинамид (E)-3-(4-фторфенил)-2-пропеновой кислоты (32в)



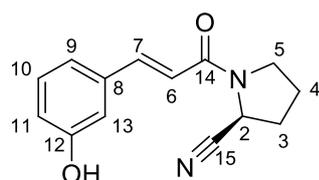
Белый порошок. Выход 94%. Т.разл. 125.0°C. $[\alpha]_D^{27}$ -111 (с 0.190, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 2237. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.05 - 2.53 (4H, м, H-3,4), 3.54 - 3.92 (2H, м, H-5), 4.79 (0.2H, д, $J = 6.4$, H-2_a), 4.87 (0.8H, д, $J = 5.6$, H-2_b), 6.58 (0.8H, д, $J = 15.4$, H-6_b), 6.64 - 6.74 (0.2H, м, H-6_a), 7.07 (2H, т, $J = 8.5$, H-10,12), 7.46 - 7.61 (2H, м, H-9,13), 7.75 (1H, д, $J = 15.4$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): 25.0 (C4), 29.9 (C3), 46.2 (C5), 46.6 (C2), 115.9 (C10,12), 116.6 (C6), 118.4 (C15), 129.8 (C9,13), 130.8 (C8), 142.8 (C7), 163.7 (C11), 164.7 (C14). Найдено: m/z 244.1008 $[M]^+$. $C_{14}H_{14}FN_2O$. Вычислено: M 244.1012. Найдено, %: C 68.90; H 5.37; N 11.49. $C_{14}H_{13}N_2OF$. Вычислено, %: C 68.84; H 5.36; N 11.47.

(2S)-[(2E)-3-(4-нитрофенил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32г)



Светло-желтый порошок. Выход 56%. Т.разл. 166.9°C. $[\alpha]_D^{24}$ -129 (с 0.400, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1400, 1537, 1685, 2239. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.00 - 2.51 (4H, м, H-3,4), 3.56 - 3.94 (2H, м, H-5), 4.82 (0.2H, д, $J = 7.3$, H-2_a), 4.88 (0.8H, д, $J = 6.4$, H-2_b), 6.79 (0.8H, д, $J = 15.6$, H-6_b), 6.89 (0.2H, д, $J = 15.2$, H-6_a), 7.68 (2H, д, $J = 8.7$, H-9,13), 7.81 (1H, д, $J = 15.6$, H-7), 8.24 (2H, д, $J = 8.7$, H=10,12). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 25.1 (C3), 30.0 (C4), 46.4 (C5), 46.8 (C2), 118.1 (C15), 121.0 (C6), 124.1 (C9,13), 128.6 (C10,12), 140.7 (C8), 141.4 (C7), 148.3 (C11), 163.9 (C14). Найдено: m/z 271.0957 $[M]^+$. $C_{14}H_{13}N_3O_3$. Вычислено: M 271.0955. Найдено, %: C 62.11; H 4.84; N 15.50. $C_{14}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 61.99; H 4.83; N 15.49.

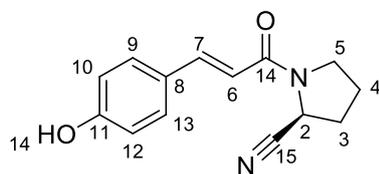
(2S)-1-[(2E)-3-(3-гидроксифенил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32д)



Светло-бежевый порошок, выход: 41%. Т.пл. 143.1-145.8°C. $[\alpha]_D^{27}$ -85 (с 0.190, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1680, 2239. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3/DMCO-d_6$:1/2): 2.01 - 2.34 (4H, м, H-3,4), 3.57 - 3.85 (2H, м, H-5), 4.77 (1H, т, $J = 5.2$, H-2), 6.68 (1H, д, $J = 15.4$, H-6), 6.74 - 6.79 (1H, м, H-11), 6.93 - 7.00 (2H, м, H-9,13), 7.09 - 7.16 (1H, м, H-10), 7.49 (1H, д, $J = 15.4$, H-7), 9.25 (1H, с, OH). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, $CDCl_3/DMCO-d_6$:1/2): 24.9 (C4), 29.6 (C3), 45.8 (C5), 46.4 (C2), 114.7 (C9), 117.3 (C6), 118.4 (C11), 119.3 (C13), 119.4 (C15), 129.9 (C12), 136.0 (C10), 142.5

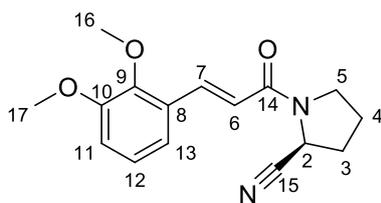
(C8), 157.8 (C7), 164.3 (C14). Найдено: m/z 242.1053 $[M]^+$. $C_{14}H_{14}N_2O_2$. Вычислено: M 242.1055. Найдено, %: C 69.63; H 5.85; N 11.58. $C_{14}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 69.41; H 5.82; N 11.56.

(2S)-1-[(2E)-3-(4-гидроксифенил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32е)



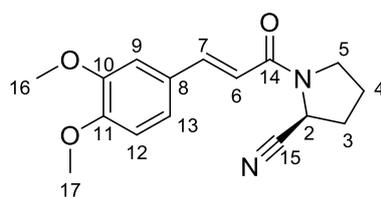
Белый порошок, выход: 44%. Т.пл. 137.3-139.0°C. $[\alpha]_D^{27}$ -72 (с 0.200, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1683, 2240. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.05 - 2.42 (4H, м, H-3,4), 3.51 - 3.76 (2H, д т, $J = 7.9$, H-5), 4.76 - 4.87 (1H, м, H-2), 6.44 (0.8H, д, $J = 15.4$, H-6), 6.57 (0.2H, д, $J = 15.2$, H-6), 6.90 (2H, д, $J = 8.5$, H-10,12), 7.36 (2H, д, $J = 8.5$, H-9,13), 7.66 (1H, д, $J = 15.3$, H-7), 8.67 (1H, уш.с, - OH). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): 24.8 (C4), 29.6 (C3), 46.1 (C5), 46.3 (C2), 114.8 (C6), 115.7 (C10,12), 119.5 (C15), 125.7 (C8), 130.1 (C9,13), 142.4 (C7), 159.4 (C11), 164.6 (C14). Найдено: m/z 242.1051 $[M]^+$. $C_{14}H_{14}N_2O_2$. Вычислено: M 242.1055. Найдено, %: C 69.50; H 5.84; N 11.58. $C_{14}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 69.41; H 5.82; N 11.56.

(2S)- Цианопирролидинамид (E)-3-(2,3-диметоксифенил)-2-пропеновой кислоты (32ж)



Белый порошок. Выход 69%. Т.пл. 134 - 136°C. $[\alpha]_D^{24}$ -31 (с 0.260, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 2237. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.10 - 2.44 (4H, м, H-3,4), 3.58 - 3.67 (1H, м, H-5), 3.78 - 3.90 (7H, м, H-5',16,17), 4.77 (0.2H, д, $J = 7.7$, H-2_a), 4.87 (0.8H, д, $J = 5.9$, H-2_b), 6.77 (0.8H, д, $J = 15.7$, H-6_b), 6.93 (1.2H, м, H-6_a,13), 7.03 - 7.09 (1H, м, H-12), 7.12 (1H, д, $J = 7.1$, H-11), 8.02 (1H, д, $J = 15.7$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): 25.1 (C4), 30.0 (C3), 46.3 (C5), 46.6 (C2), 55.8 (C17), 61.1 (C16), 113.7 (C6), 118.5 (C15), 118.6 (C11), 119.8 (C12), 124.1 (C13), 128.8 (C8), 139.2 (C7), 148.5 (C10), 153.2 (C9), 165.2 (C14). Найдено: m/z 286.1315 $[M]^+$. $C_{17}H_{20}N_2O_4$. Вычислено: M 286.1317.

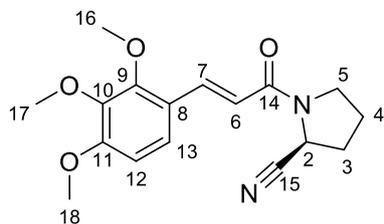
(2S)- Цианопирролидинамид (E)-3-(3,4-диметоксифенил)-2-пропеновой кислоты (32з)



Белый порошок, выход 48%. Т.пл. 139-140°C. $[\alpha]_D^{27}$ -98 (с 0.220, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2238. Спектр 1H ЯМР (400 МГц): 2.10 - 2.47 (4H, м, H-3,4), 3.57 - 3.71 (1H, м, H-5), 3.79 - 3.98 (7H, м, H-5,16,17), 4.76 - 4.83 (0.2H, м, H-2), 4.87 (0.8H, д, $J = 5.5$, H-2), 6.50 (0.8H, д, $J = 15.4$, H-6), 6.55 - 6.63 (0.2H, м, H-6), 6.86 (1H, д, $J = 8.3$, H-12), 7.02 (1H, с, H-9), 7.13 (1H, д, $J = 7.9$, H-13), 7.72 (1H, д, $J = 15.4$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): 25.1 (C4), 30.0 (C3), 46.2 (C5), 46.6 (C2), 55.9 (C16,17), 110.1 (C6), 111.1 (C12), 114.5 (C9), 118.5

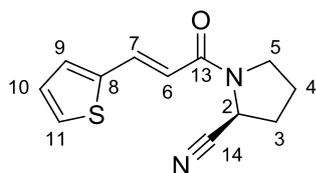
(C15), 122.3 (C13), 127.6 (C8), 144.2 (C7), 149.1 (C10), 151.0 (C11), 165.1 (C14). Найдено: m/z 286.1320 $[M]^+$. $C_{17}H_{20}N_2O_4$. Вычислено: M 286.1317.

(2S)- Цианопирролидинамид (E)-3-(2,3,4-триметоксифенил)-2-пропеновой кислоты (32и)



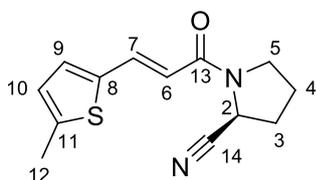
Светло-желтое масло, выход 66%. Т.разл. 87°C. $[\alpha]_D^{27}$ -23 (с 0.240, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2243. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.11 - 2.45 (4 H, м, H-3,4), 3.55 - 3.67 (1H, м, H-5_a), 3.75 - 3.95 (10H, м, H-5_b, 16,17,18), 4.77 (0.2H, д, $J = 7.4$, H-2), 4.88 (0.8H, д, $J = 5.4$, H-2), 6.63 - 6.76 (1.8H, м, H-6,12), 6.89 (0.2H, д, $J = 15.3$, H-6), 7.21 (1H, д, $J = 8.7$, H-13Ph-6), 7.88 (1H, д, $J = 15.6$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): 25.1 (C4), 30.0 (C3), 46.2 (C5), 46.6 (C2), 56.0 (C16), 60.8 (C17), 61.1 (C18), 107.4 (C6), 116.1 (C12), 118.5 (C15), 121.6 (C8), 124.1 (C13), 139.6 (C7), 142.4 (C10), 153.4 (C11), 155.3 (C9), 165.6 (C14). Найдено: m/z 316.1424 $[M]^+$. $C_{17}H_{20}N_2O_4$. Вычислено: M 316.1423.

(2S)-1-[(2E)-3-(тиофен-2-ил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32к)



Бежевый порошок, выход 59%. Т.пл. 123.2°C с разложением. $[\alpha]_D^{27}$ -160 (с 0.210, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 1679, 2236. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.09 - 2.45 (4H, м, H-3,4), 3.55 - 3.85 (2H, м, H-5), 4.77 (0.8H, д, $J = 6.3$, H-2), 4.85 (0.2H, д, $J = 5.4$, H-2), 6.43 (0.8H, д, $J = 15.0$, H-6), 6.53 (0.2H, д, $J = 14.6$, H-6), 7.04 (1H, д,д, $J = 5.0, 3.6$, H-10), 7.25 (1H, м, H-9), 7.35 (1H, д, $J = 5.0$, H-11), 7.88 (1H, д, $J = 15.0$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 25.2 (C3), 30.3 (C4), 46.1 (C5), 46.4 (C2), 113.9 (C6), 118.2 (C14), 128.5 (C10), 129.0 (C9), 137.2 (C7), 130.5 (C11), 140.3 (C8), 164.8 (C13). Найдено: m/z 232.0674 $[M]^+$. $C_{12}H_{12}N_2OS$. Вычислено: M 232.0670.

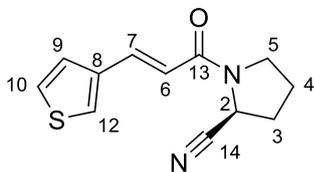
(2S)-1-[(2E)-3-(5-метилтиофен-2-ил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32л)



Желтый порошок, выход 56%. Т.разл. 137.1°C. $[\alpha]_D^{27}$ -195 (с 0.170, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2237, 1680. Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 2.09 - 2.42 (4H, м, H-3,4), 2.49 (3H, с, H-12), 3.53 - 3.84 (2H, м, H-5), 4.85 (1H, д, $J = 7.3$, H-2), 6.29 (0.8H, д, $J = 15.0$, H-6), 6.38 (0.2H, д, $J = 15.4$, H-6), 6.67 - 6.75 (1H, м, H-10), 7.06 (1H, д, $J = 3.5$, H-9), 7.80 (1H, д, $J = 15.0$, H-7). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 15.8 (C12), 25.0 (C3), 30.0 (C4), 46.2 (C5), 46.6 (C2), 114.1 (C6), 118.5 (C14), 126.5 (C10), 132.0 (C9), 137.0 (C7), 137.7 (C11), 143.6 (C8), 164.9 (C13). Найдено: m/z 246.0831 $[M]^+$.

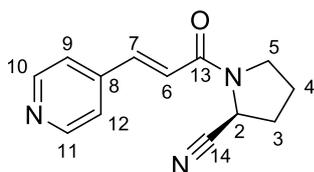
$C_{13}H_{14}N_2OS$. Вычислено: М 246.0827. Найдено, %: С 63.38; Н 5.73; N 11.39. $C_{13}H_{14}N_2OS$.
Вычислено, %: С 63.39; Н 5.73; N 11.37.

(2S)-1-[(2E)-3-(тиофен-3-ил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32м)



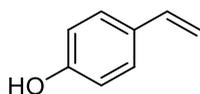
Серый порошок, выход 62%. Т.разл. 151.2°C. $[a]_D^{27}$ -250 (с 0.190, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr), ν/cm^{-1} : 2240, 1681. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 2.04 - 2.45 (4H, м, Н-3,4), 3.50 - 3.85 (2H, м, Н-5), 4.74 - 4.90 (1H, м, Н-2), 6.46 (0.2H, д, $J = 15.4$, Н-6), 6.58 (0.8H, д, $J = 15.2$, Н-6), 7.22 - 7.37 (2H, м, Н-10,12), 7.48 (1H, д, $J = 1.5$, Н-9), 7.73 (1H, д, $J = 15.3$, Н-7). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 25.0 (C4), 29.9 (C3), 46.2 (C5), 46.5 (C2), 116.5 (C6), 118.4 (C14), 125.0 (C9), 126.8 (C10), 128.0 (C12), 137.5 (C7), 137.6 (C8), 165.0 (C13). Найдено: m/z 232.0673 $[M]^+$. $C_{12}H_{12}N_2OS$. Вычислено: М 232.0670. Найдено, %: С 62.08; Н 5.23; N 12.07. $C_{12}H_{12}N_2OS$. Вычислено, %: С 62.04; Н 5.21; N 12.06.

(2S)-[(2E)-3-(пиридин-4-ил) проп-2-еноил] пирролидин-2-карбонитрил (32н)

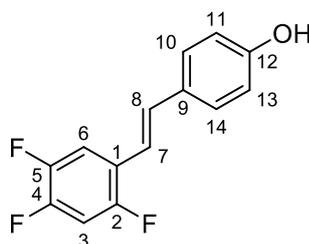


Серый порошок, выход 62%. Т.разл. 158.7°C. $[a]_D^{27}$ -93 (с 0.210, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 2238, 1684. Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 2.06 - 2.50 (4H, м, Н-3,4), 3.53 - 3.89 (2H, м, Н-5), 4.77 - 4.89 (1H, м, Н-2), 6.80 (0.2H, д, $J = 15.4$, Н-6), 6.92 (0.8H, д, $J = 15.4$, Н-6), 7.34 (2H, д, $J = 6.0$, Н-10,11), 7.66 (1H, д, $J = 15.5$, Н-7), 8.62 (2H, д, $J = 6.0$, Н-9,12). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): 24.9 (C3), 29.7 (C4), 46.2 (C5), 46.5 (C2), 118.0 (C14), 121.2 (C6), 121.6 (C10,11), 141.0 (C7), 150.3 (C9,12), 163.7 (C13). Найдено: m/z 227.1055 $[M]^+$. $C_{13}H_{13}N_3O$. Вычислено: М 227.1059. Найдено, %: С 68.74; Н 5.75; N 18.54. $C_{13}H_{13}N_3O$. Вычислено, %: С 68.70; Н 5.77; N 18.49.

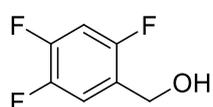
4-этилфенол (43)



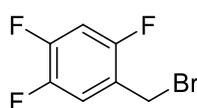
К 4-гидроксибензальдегиду (491 мг, 4.0 ммоль) прибавили малоновую кислоту (1.67 г, 16.1 ммоль), пиперидин (603 мкл, 6 ммоль) и 17 мл пиридина. Полученный раствор кипятили при перемешивании в течение 5 часов. Реакционную массу охладили до комнатной температуры, и отогнали пиридин. Очистка производилась методом колоночной хроматографии (элюент: гексан – этилацетат 20:1). Получено 367 мг в виде светло-желтых кристаллов. Выход 77%. Данные 1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [97].

(E)-1-(4-метоксистирил)-2,4,5-трифторбензол (41a)

Винилфенол **43** (333 мг, 2.8 ммоль) растворили в 1 мл свежеперегнанного ДМФА. Прибавили трис-*o*-толилфосфин (48 мг, 0.16 ммоль), 2,4,5-трифторбромбензол (0.2 мл, 2.0 ммоль), триэтиламин (0.653 мл, 4.7 ммоль) и Pd(OAc)₂ (15 мг, 0.07 ммоль). Полученный раствор перемешивали в инертной атмосфере при 110°C в течение 7 дней. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, вылили в 5 мл воды и проэкстрагировали 3x5 мл этилацетата. Объединенные экстракты промыли 3 мл 2Н соляной кислоты, 3 мл воды и 3 мл рассола. Органическую фазу сушили сульфатом магния. Растворитель отогнали при пониженном давлении, и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (гексан-этилацетат 20:1). Получено 136 мг в виде бесцветных игольчатых кристаллов. Выход 28%. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 5.05 (1H, с, OH), 6.81 - 6.98 (3H, м, H-3,11,13), 7.00 (2H, с, H-7,8), 7.32 - 7.46 (3H, м, H-6,10,14). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃) 105.8 (C3, *J* = 147.0), 113. (C6, *J* = 144.5), 115.75 (C11,13, *J* = 133.2), 122.2 (C1), 128.3 (C8), 128.3 (C7), 129.57 (C9), 131.1 (C10,14), 147.1 (C5, *J* = 240.5), 148.9 (C4, *J* = 249.0), 155.1 (C2, *J* = 245.7), 155.9 (C12). Найдено: *m/z* 250.0597 [M]⁺. C₁₄H₉F₃O. Вычислено: M 250.0600

2,4,5-трифторфенил метанол (45)

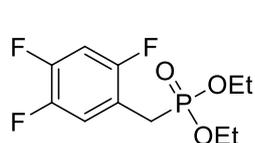
К охлажденному раствору 2,4,5-трифторбензальдегида **9** (360 мкл, 5.0 ммоль) в 10 мл метанола добавили порциями борогидрид натрия (380 мг, 10.0 ммоль) в течение 20 минут при постоянном перемешивании. Оставили реакцию на 1 час. Контроль реакции по ТСХ (элюент: гексан-этилацетат 4:1). Далее добавили 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 4x10 мл хлористым метиленом. Органические вытяжки промыли концентрированным раствором хлорида натрия. Сушили над MgSO₄. Осадок отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Получили 0.795 г прозрачного масла с выходом 98%. Данные ¹H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [98].

1-бромометил-2,4,5-трифторбензол (46)

Растворили бромид фосфора (1.266 г, 4.7 ммоль) в 7 мл хлористого метилена при охлаждении. Затем этот раствор добавили к раствору 2,4,5-трифторфенил метанол **45** (0.757 г, 4.7 ммоль) в 5 мл хлористого метилена и оставили реакцию на 2 часа. Контроль реакции по ТСХ (элюент: гексан-этилацетат 4:1). Далее прилили 20 мл воды, и проэкстрагировали хлористым метиленом (3x15 мл). Органические вытяжки промыли концентрированным раствором хлорида натрия. Сушили над MgSO₄. Осадок

отфильтровали и упарили растворитель при пониженном давлении. Получили 0.625 г прозрачного масла с выходом 60%.

Диэтил 2,4,5-трифторбензилфосфонат (47)



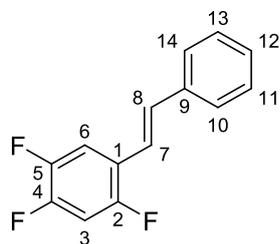
К 1-бромометил-2,4,5-трифторбензолу **46** (0.623 г, 2.8 ммоль) добавили триэтилфосфит (0.950 мкл, 5.6 ммоль) и оставили перемешиваться при кипячении на 5 часов. Реакцию проводили в инертной атмосфере. Далее отогнали из реакции триэтилфосфит под вакуумом при нагревании. Получили 0.703 г желтого масла с выходом 90%.

Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [124].

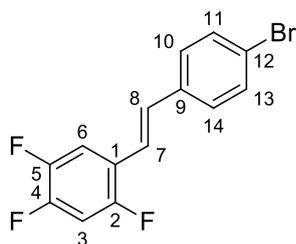
Общая методика получения производных (E)-1-(2,4,5-трифторфенил)-2-(гет)арил-этиленов **41**

К раствору диэтил-2,4,5-трифторбензилфосфоната **47** (1.2 ммоль) в 2 мл ТГФ добавили 60% суспензии гидрида натрия (70 мг, 1.8 ммоль) в масле и перемешивали 15 минут. Затем добавили альдегид (1.1 ммоль) в 3 мл ТГФ. Полученный раствор оставили перемешиваться 4 часа. Реакцию проводили в инертной атмосфере. Контроль реакции по ТСХ в системе гексан:этилацетат:метанол – 20:4:1. Далее приливали воды, 2 мл 10% раствора соляной кислоты и экстрагировали 3x10 этилацетатом, после промывая насыщенным раствором хлорида натрия. Сушили над сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Очистка производилась методом колоночной хроматографии (элюент: гексан – этилацетат 20:1). Выходы и спектральные данные полученных соединений приведены ниже.

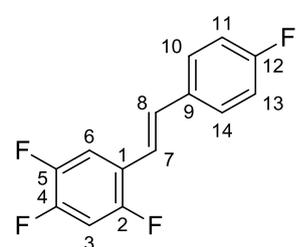
(E)-1-стирил-2,4,5-трифторбензол (41б)



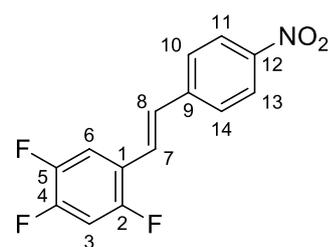
Белый порошок. Выход 79%. Т.пл. 81.7-85.9 °С. Спектральные данные совпадают с литературными [125].

(E)-1-(4-бромстирил)-2,4,5-трифторбензол (41в)

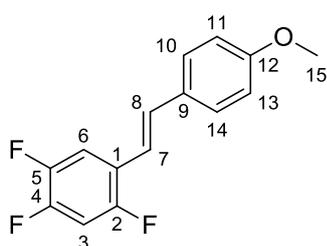
Белый порошок. Выход 56%. Т.пл. 67.5°C с разложением. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1621, 1513. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6.87 - 7.01 (2H, м., H-3,8), 7.06 - 7.15 (1H, д, $J = 16.5$, H-7), 7.31 - 7.42 (3H, д, $J = 16.5$, H-6,11,13), 7.45 - 7.51 (2H, д., $J = 8.6$, H-10,14). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 105.9 (C3), 114.2 (C6), 119.7 (C12), 121.7 (C1), 122.2 (C8), 128.2 (C11,13), 130.5 (C7), 131.9 (C10,14), 135.54 (C9), 146.3 (C5, $J = 244.8$), 149.5 (C4, $J = 252.9$), 155.7 (C2, $J = 249.0$). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): 19.26 (1F, м.) 27.91 (1F, м.), 42.34 (1F, м.). Найдено: m/z 311.9808 $[M]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{Br}$. Вычислено: М 311.9812.

(E)-1-(4-фторстирил)-2,4,5-трифторбензол (41г)

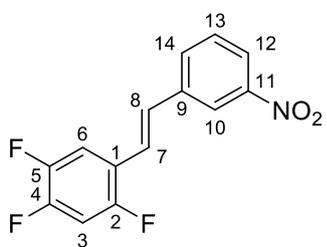
Белый порошок. Выход 68%. Т.пл. 73.3-73.9°C. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1621, 1600, 1515. Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6.86 - 6.98 (1H, м., $J = 6.6$, 9.9, H-3), 6.99 - 7.11 (4H, м., H-7,8,11,13), 7.29 - 7.42 (1H, м., H-6), 7.42 - 7.52 (2H, м., H-10,14). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 105.7 (C3), 114.0 (C6), 115.8 (C11,13), 118.6 (C8), 121.6 (C1), 128.2 (C10,14), 130.4 (C7), 132.7 (C9), 146.8 (C5, $J = 234.7$), 152.3 (C4, $J = 250.3$), 154.3 (C2, $J = 237.2$), 162.5 (C12, $J = 248.0$). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): 19.12 (1F, м) 27.39 (1F, м), 42.05 (1 F, м), 48.81 (1F, м). Найдено: m/z 252.0613 $[M]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_4$. Вычислено: М 252.0616.

(E)-1-(4-нитростирил)-2,4,5-трифторбензол (41д)

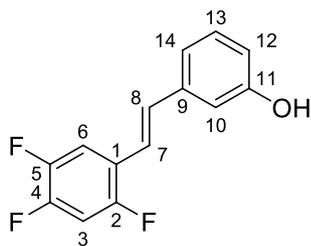
Оранжевый порошок. Выход 66%. Т.пл. 155.0-158.3°C. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1593, 1513. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6.96 (1H, т.д., $J = 6.6$, 9.9, H-3), 7.04 - 7.15 (1H, д, $J = 16.5$, H-7), 7.24 - 7.33 (1H, д, $J = 16.5$, H-7), 7.41 (1H, д.д.д., $J = 6.9$, 8.6, 10.7, H-6), 7.62 (2H, д., $J = 8.8$, H-11,13), 8.17 - 8.27 (2H, д., $J = 8.8$, H-10,14). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 106.1 (C3), 114.5 (C6), 120.8 (C1), 123.5 (C7), 124.2 (C11,13), 127.2 (C10,14), 129.3 (C8), 142.9 (C9), 147.10 (C5, $J = 236.0$), 147.4 (C12), 149.9 (C4, $J = 254.5$), 155.7 (C2, $J = 243.6$). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): 19.26 (1F, м) 27.91 (1F, м), 42.34 (1F, м). Найдено: m/z 279.0504 $[M]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено: М 279.0508.

(E)-1-(4-метоксистирил)-2,4,5-трифторбензол (41е)

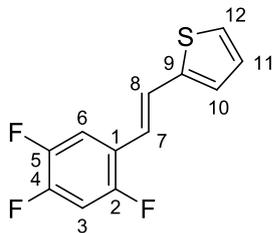
Серый порошок. Выход 64%. Т.пл. 103.8-104.3°C. ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1604, 1516. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 3.82 (3H, с., Н-15), 6.85 – 6.95 (3H, м., 3,14,10), 6.98 (2H, с., Н-7,8), 7.30 - 7.40 (1H, м, Н-6), 7.45 (2H, д., $J = 8.6$, Н-11,13). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 55.2 (C15), 105.6 (C3), 113.8 (C6), 114.2 (C11,13), 116.7 (C8), 122.2 (C1), 128.0 (C10,14), 129.4 (C7), 131.2 (C9), 146.0 (C5, $J = 234.4$), 148.3 (C4, $J = 248.9$), 155.6 (C2, $J = 239.0$), 159.9 (C12). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): 18.87 (1F, м) 26.46 (1F, м), 41.57 (1F, м). Найдено: m/z 264.2400 $[M]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}$. Вычислено: М 264.2403.

(E)-1-(3-нитростирил)-2,4,5-трифторбензол (41ж)

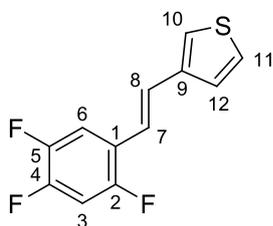
Серый порошок. Выход 75%. Т.пл. 140.4-140.7°C. ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1615, 1606, 1529. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 6.96 (1H, т.д., $J = 6.6, 9.9$, Н-3), 7.04 - 7.16 (1H, д., $J = 16.5$, Н-7), 7.23 (1H, д, $J = 16.5$, Н-8), 7.32 - 7.45 (1H, д.д., Н-6), 7.53 (1H, м, $J = 8.0$, Н-13), 7.79 (1H, д., $J = 7.7$, Н-14), 8.12 (1H, д., $J = 7.3$, Н-12), 8.34 (1H, с., Н-10). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 105.4 (C3), 114.7 (C6), 120.8 (C1), 121.9 (C10), 122.4 (C8), 127.4 (C12), 128.5 (C7), 129.8 (C7), 131.9 (C14), 138.4 (C13), 147.1 (C5, $J = 245.0$), 149.7 (C4, $J = 253.8$), 155.6 (C2, $J = 249.7$). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): 19.69 (1F, м) 29.16 (1F, м), 43.17 (1F, м). Найдено: m/z 279.0502 $[M]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$. Вычислено: М 279.0508

(E)-1-(3-гидроксистирил)-2,4,5-трифторбензол (41з)

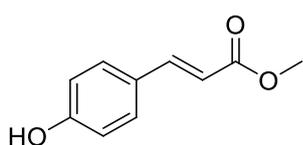
Светло-желтый порошок. Выход 83%. Т.пл. 105.5 °С с разложением. ИК-спектр: 3297, 1623, 1594, 1513 см^{-1} . ^1H -ЯМР (400 МГц): 6.73 (1H, д.д., $J = 8.0, 1.7$, Н-3), 6.98 (1H, с., Н-10), 7.05 - 7.14 (1H, д., Н-12), 7.14 - 7.23 (1H, т., Н-13), 7.23 - 7.35 (2H, м, Н-7,8), 7.56 (1H, д., $J = 8.$, Н-14), 7.87 - 8.03 (1H, м, Н-6), 9.50 (1H, с., ОН). ^{13}C -ЯМР (126 МГц): 106.04 (C3), 113.18 (C10), 114.78 (C6), 115.57 (C12), 117.69 (C14), 117.80 (C8), 121.72 - 122.10 (1), 129.68 (C13), 132.45 (C7), 137.57 (C9), 147.46 (C5, $J = 234.9$), 149.26 (C4, $J = 249.4$), 153.52 - 155.97 (C2, $J = 246.9$), 157.61 (C11). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц): 19.73 (1F, м.) 29.21 (1F, м.), 43.05 (1F, м.). Найдено: m/z 250.0603 $[M]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}$. Вычислено: М 250.0608.

(E)-2-(2,4,5-трифторстирил)тиофен (41и)

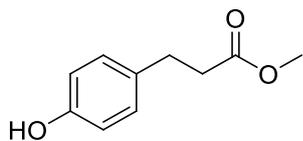
Белый порошок. Выход 67%. Т.пл. 143.7°C. Т.пл. 43.7-45.3 °С. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1627, 1602, 1521. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц): 6.85 - 6.96 (2H, м., H,11), 7.00 (1H, д.д., $J = 3.6, 5.0$, H-3), 7.05 - 7.13 (1H, м., H-10), 7.14 - 7.18 (2H, м., H-7,12), 7.20 - 7.23 (1H, м., H-6). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц): 105.8 (C3), 114.2 (C6), 118.6 (C1), 124.9 (C11), 125.4 (C10), 127.1 (C12), 127.7 (C C7,8), 142.1 (C9), 146.2 (C5, $J = 235.6$), 150.1 (C4, $J = 252.7$), 155.1 (C2, $J = 241.1$). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц): 19.09 (1F, м) 27.31 (1F, м), 42.50 (1F, м). Найдено: m/z 240.2415 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{S}$. Вычислено: М 240.2410.

(E)-3-(2,4,5-трифторстирил)тиофен (41к)

Бежевый порошок. Выход 71%. Т.пл. 48.6-49.9 °С. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1627, 1600, 1523. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 6.85 - 7.00 (2H, м., H-3,11), 7.02 - 7.11 (1H, м., H-8), 7.28 - 7.39 (4H, м., H-6,10,12,7). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 105.8 (C3), 114.9 (C6), 118.9 (C8), 120.5 (C1), 123.6 (C11), 124.8 (C12), 125.9 (C10), 126.5 (C7), 137.5 (C9), 146.2 (C5, $J = 231.6$), 149.7 (C4, $J = 252.7$), 155.4 (C2, $J = 246.0$). Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): 19.09 (1F, м.) 27.31 (1F, м.), 42.50 (1F, м.). Найдено: m/z 240.2415 $[M]^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_3\text{S}$. Вычислено: М 240.2410.

Метил 3-(4-гидроксифенил)пропеноат (55)

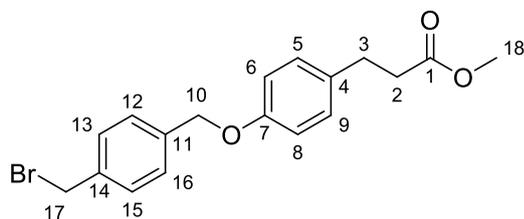
Раствор кислоты **27e** (1.69 г, 10.3 ммоль) в 25 мл сухого метанола прибавили 3 капли концентрированной серной кислоты. Полученный раствор перемешивали при кипячении в течение 2 дней. По окончании реакции метанол отогнали под вакуумом. Остаток растворили в мл этилацетата, промыли органическую водой, рассолом и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель отогнали под вакуумом, и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 4:1). Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [126].

Метил 3-(4-гидроксифенил)пропаноат (54)

К охлажденному до 0°C раствору эфира **55** (451 мг, 2.5 ммоль) и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (64 мг, 0.3 ммоль) в абсолютном метаноле (10 мл) в течение 20 минут при перемешивании прибавили NaBH_4 (0.267 г, 7.1 ммоль). Через 4 часа прибавили 3 мл насыщенного раствора водного аммиака и отогнали метанол под вакуумом. Остаток растворили в 20 мл этилацетата, промыли органическую фазу водой (5 мл), рассолом (5 мл) и сушили над безводным сульфатом магния.

Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент гексан-этилацетат 4:1). Выход 88% в виде бесцветного масла. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [127].

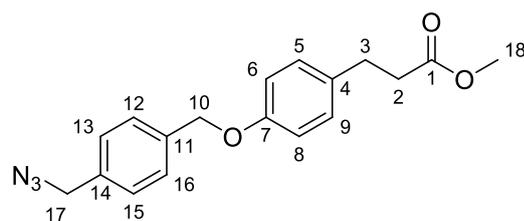
Метил 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноат (52)



Раствор **54** (620 мг 3.4 ммоль) и карбоната калия (1.30 г, 9.4 ммоль) в 10 мл ацетона при перемешивании кипятили в течение 1 часа. Охладили полученный раствор и убрали перемешивание. Декантировали полученный раствор в капельную воронку и довели

объем раствор до 40 мл. К остатку добавили парадибромксилол 1,4-бис(бромометил)бензол (3.58 г, 13.6 ммоль) в 150 мл ацетона. При перемешивании к кипящему раствору 1,4-бис(бромометил)бензол прикапывали ранее полученный раствор соединения **54** в ацетоне в течение 2 часов. После прибавления всего раствора, реакционную смесь кипятили еще 2 часа. Раствор охладили до комнатной температуры и отфильтровали осадок. Осадок промыли хлороформом 2x20 мл. Объединенные фильтраты упарили на роторном испарителе, остаток перекристаллизовывали из ацетона для выделения 1,4-бис(бромометил)бензол. Маточный раствор упарили и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (гексан-этилацетат 20:1 -> 9:1). Получено 1.50 г белого порошка. Выход 81%. Данные ^1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [103].

Метил 3-(4-(4-(азидометил)бензилокси)фенил)пропаноат (73)

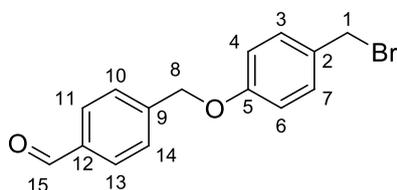


Смесь бромида **47** (292 мг, 0.8 ммоль), азиды натрия (156 мг, 1.9 ммоль) в 2 мл ТГФ и 0.5 мл воды кипятили в течение 4 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 12 мл этилацетата.

Последовательно промыли полученный раствор 2x5 мл воды, 3 мл рассола и сушили над безводным сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 4:1). Белый порошок, выход 80%. Т.пл. 51.5-52.9°C. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1170, 1253, 1514, 1742, 2131. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 2.61 (2H, т, $J = 7.6$, H-2), 2.90 (2H, т, $J = 7.6$, H-3), 3.67 (3H, с, H-18), 4.35 (2H, с, H-17), 5.05 (2H, с, H-10), 6.90 (2H, д, $J = 8.5$, H-6,8), 7.13 (2H, д, $J = 8.5$, H-5,9), 7.34 (2H, д, $J = 7.9$, H-13,15), 7.45 (2H, д, $J = 8.0$, H-12,16). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц): 30.0 (C2), 35.9 (C3), 51.5 (C18), 54.4 (C17), 69.5 (C10), 114.8 (C6,8), 127.8 (C12,16), 128.4 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.9 (C4), 135.0

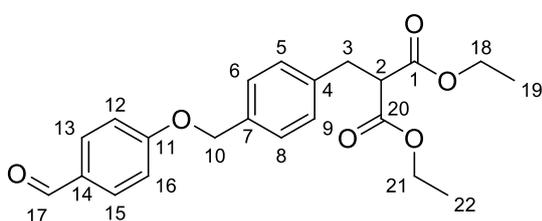
(C11), 137.3 (C14), 157.1 (C7), 173.3 (C1). Найдено: m/z 325.1420 $[M]^+$. $C_{18}H_{19}O_3N_3$. Вычислено: $M = 325.1421$.

4-(4-(бромометил)бензилокси)бензальдегид (67)



Был получен по методике, использованной для синтеза бромида **52**. Данные 1H ЯМР спектра аналогичны приведенным в работе [128].

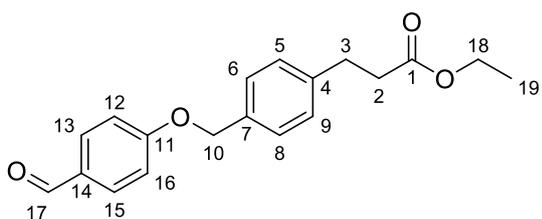
Диэтил 2-(4-((4-формилфенокси)метил)бензил)малонат (68)



К охлажденной на ледяной бане суспензии гидроксида натрия (76 мг, 1.9 ммоль) в 5 мл ТГФ при перемешивании прибавили диэтилмалонат (500 мкл, 3.3 ммоль). Через 1 час к полученному раствору прикапывали раствор **62** (477 мг, 1.6 ммоль) в 2 мл

ТГФ. Через 2 часа смесь вылили в 30 мл этилацетата и промыли последовательно 10 мл 2М соляной кислоты, 10 мл воды и 10 мл рассола. Органическую фазу сушили сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (гексан-этилацетат 4:1). Получено 400 мг в виде бесцветной жидкости. Выход 67%. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 1159, 1228, 1254, 1601, 1693, 1732, 1747. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$): 1.20 (6H, т, $J = 7.1$, H-19,22), 3.23 (2H, д, $J = 7.7$, H-3), 3.64 (1H, т, $J = 7.9$, H-2), 4.10 - 4.21 (4H, м, H-18,21), 5.11 (2H, с, H-10), 7.06 (2H, д, $J = 8.7$, H-12,16), 7.24 (2H, д, $J = 8.0$, H-6,8), 7.34 (2H, д, $J = 8.0$, H-5,9), 7.83 (2H, д, $J = 8.7$, H-13,15), 9.88 (1H, с, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$): 14.0 (C19,22), 34.3 (C3), 53.7 (C2), 61.5 (C18,21), 70.0 (C10), 115.1 (C12,16), 127.7 (C6,8), 129.2 (C5,9), 130.1 (C12), 131.9 (C13,15), 134.4 (C7), 138.2 (C4), 163.7 (C11), 168.7 (C1,20), 190.7 (C17). Найдено: m/z 384.1564 $[M]^+$. $C_{22}H_{24}O_6$. Вычислено: $M = 384.1567$.

Этил 3-(4-((4-формилфенокси)метил)фенил)пропаноат (69)

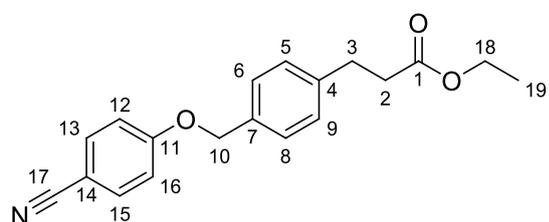


Раствор **63** (1.67 г, 4.3 ммоль), хлорида натрия (0.38 г, 6.5 ммоль) и воды (0.12 мл, 6.5 ммоль) в 5 мл ДМСО кипятили в течение 4 часов. По окончании реакции, смесь выливали в 40 мл этилацетата и промыли последовательно 2x10 мл воды и 10 мл рассола.

Органическую фазу сушили сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили

при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: гексан-этилацетат 4:1). Получено 1.06 г в виде белого порошка. Выход 78%. Т.пл. 36.1-36.4°C. ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 835, 1163, 1255, 1578, 1603, 1689, 1718, 1728. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3): 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, H-19), 2.62 (2H, т, $J = 7.8$, H-2), 2.96 (2H, т, $J = 7.7$, H-3), 4.12 (2H, кв, $J = 7.1$, H-18), 5.10 (2H, с, H-10), 7.06 (2H, д, $J = 8.7$, H-12,16), 7.24 (2H, д, $J = 8.1$, H-6,8), 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, H-5,9), 7.79 - 7.86 (2H, м, H-13,15), 9.87 (1H, с, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3): 14.2 (C19), 30.6 (C3), 35.7 (C2), 60.4 (C18), 70.1 (C10), 115.1 (C12,16), 127.8 (C6,8), 128.7 (C5,9), 130.1 (C14), 131.9 (C13,15), 133.8 (C7), 140.8 (C4), 163.7 (C11), 172.7 (C1), 190.7 (C17). Найдено: m/z 312.1360 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 312.1356$.

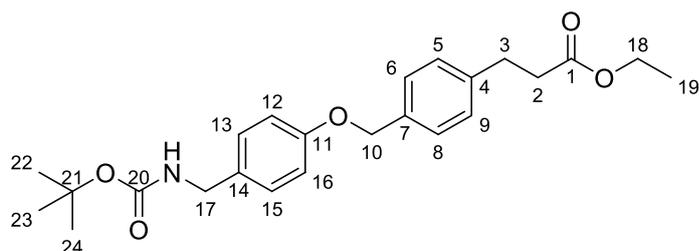
Этил 3-(4-((4-цианофенокси)метил)фенил)пропаноат (79)



Смесь альдегида **69** (236 мг, 0.8 ммоль) и иода (344 мг, 1.4 ммоль) в 2.4 мл ТГФ и 4 мл водного аммиака перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Добавили 12 мл этилацетата и промыли полученный раствор последовательно 4 мл 10%

раствора тиосульфата натрия, 4 мл воды и 4 мл рассола. Органическую фазу сушили сульфатом магния. Растворитель отогнали при пониженном давлении и остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (гексан-этилацетат 4:1). Белый порошок, выход 77%. Т.пл. 61.7-65.1 °С. ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1259, 1306, 1504, 1605, 1726, 2220. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3): 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, H-19), 2.62 (2H, т, $J = 7.7$, H-2), 2.96 (2H, т, $J = 7.8$, H-3), 4.12 (2H, кв, $J = 7.1$, H-19), 5.07 (2H, с, H-10), 6.99 - 7.03 (2H, м, H-11,13), 7.24 (2H, д, $J = 7.9$, H-12,16), 7.33 (2H, д, $J = 7.9$, H-6,8), 7.56 - 7.60 (2H, м, H-13,15). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3): 14.2 (C19), 30.6 (C3), 35.7 (C2), 60.4 (C18), 70.1 (C10), 104.1 (C14), 115.5 (C12,16), 119.1 (C17), 127.7 (C6,8), 128.7 (C5,9), 133.5 (C7), 134.0 (C13,15), 140.9 (C4), 161.9 (C11), 172.7 (C1). Найдено: m/z 309.1363 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 309.1360$.

Этил 3-(4-((4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)фенокси)метил)фенил)пропаноат (80)

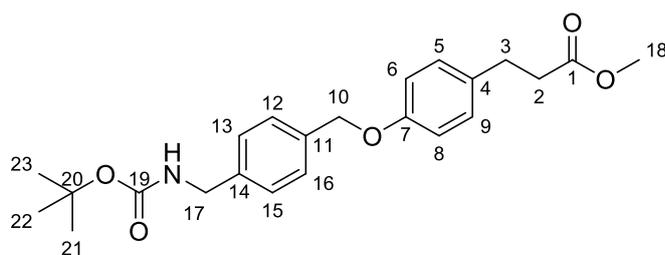


К охлажденному до -5°C раствору **72** (35 мг, 0.1 ммоль), Woc_2O (50 мг, 0.2 ммоль) и гексагидрата хлорида никеля (30 мг, 0.1 ммоль) в 2 мл этанола порциями прибавили боргидрид натрия при перемешивании

боргидрид натрия (21 мг, 0.6 ммоль). Через 1 час добавили 2 мл водного аммиака и проэкстрагировали раствор этилацетатом 3x5 мл. Объединенные органические вытяжки

промыли 5 мл воды и 5 мл рассола, сушили сульфатом натрия. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Осадок очистили с помощью колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH 100:1). Получено 40 мг игольчатых кристаллов. Выход 85%. Т.пл. 76.4-79.1°C. ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1176, 1252, 1516, 1687, 1726. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, H-19), 1.44 (9H, с, H-22,23,24), 2.62 (2H, т, $J = 8.2$, H-2), 2.95 (2H, т, $J = 8.2$, H-3), 4.12 (2H, кв, $J = 7.1$, H-18), 4.23 (2H, с, H-17), 5.00 (2H, с, H-10), 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, H-12,16), 7.17 - 7.24 (4H, м, H-5,6,8,9), 7.34 (2H, д, $J = 8.1$, H-13,15). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): 14.2 (C19), 28.4 (C22,23,24), 30.6 (C3), 35.8 (C2), 44.1 (C17), 60.4 (C18), 69.8 (C10), 79.4 (C21), 114.9 (C12,16), 127.7 (C6,8), 128.5 (C5,9), 128.8 (C13,15), 131.3 (C14), 134.8 (C7), 140.4 (C4), 155.8 (C11), 158.1 (C20), 172.8 (C1). Найдено: m/z 413.2203 [M]⁺. C₂₄H₃₁O₅N₁. Вычислено: M = 413.2197.

Метил 3-(4-(4-((трет-бутоксикарбониламино)метил)бензилокси)фенил)пропаноат (74)



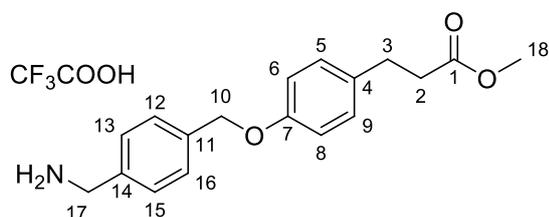
К смеси азида **67** (388 мг, 1.2 ммоль), Вос₂О (0.309, 1.8 ммоль) и хлорида аммония (256 мг, 4.8 ммоль) в 30 мл этанола прибавили порошок цинка (312 мг, 4.8 миллиграмм-атом). При перемешивании реакционную смесь выдерживали при 60°C в течение 2.5

часов. Раствор охладили, отфильтровали нерастворимые примеси и промыли их 10 мл хлороформа. Спирт и хлороформ отогнали при пониженном давлении и к остатку добавили 15 мл этилацетата. Промыли полученный раствор 4 мл 2М соляной кислоты, 4 мл воды и 4 мл рассола. Органическую фазу сушили сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (гексан-этилацетат 4:1). Белый порошок, выход 58%. Т.пл. 85.1 - 86.4°C. ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 812, 830, 1053, 1176, 1250, 1271, 1514, 1533, 1868, 1734. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц): 1.46 (9H, уш. с, H-21,22,23), 2.59 (2H, т, $J = 7.4$, H-2), 2.84 - 2.94 (2H, м, H-3), 3.66 (3H, с, H-18), 4.31 (2H, уш. с, H-17), 4.87 (1H, уш. с, NH), 5.01 (2H, с, H-10), 6.88 (2H, д, $J = 7.8$, H-6,8), 7.11 (2H, д, $J = 7.8$, H-5,9), 7.29 (2H, д, $J = 7.0$, H-13,15), 7.38 (2H, д, $J = 7.3$, H-12,16). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃): 28.4 (C18), 30.1 (C3), 35.9 (C2), 44.4 (C17), 51.5 (C21,22,23), 69.7 (C10), 79.5 (C20), 114.9 (C6,8), 127.7 (C13,15), 127.7 (C12,16), 129.2 (C5,9), 132.9 (C4), 136.2 (C11), 138.7 (C14), 155.8 (C7), 157.2 (C19), 173.4 (C1). Найдено: m/z 399.2039 [M]⁺. C₂₃H₂₉O₅N. Вычислено: M = 399.2040.

Общая методика удаления Вос-защиты трифторуксусной кислотой

К перемешиваемому раствору вещества (1.4 ммоль) в 2 мл хлористого метилена прибавили раствор CF_3COOH (5.3 ммоль) в 2 мл хлористого метилена. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Прибавили к реакционной смеси 15 мл этилацетата и отогнали растворитель и избыток CF_3COOH под вакуумом. Полученное масло растирали в диэтиловом эфире. Образовавшийся порошок отфильтровали и промыли холодным диэтиловым эфиром.

Метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокси)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетат (75)

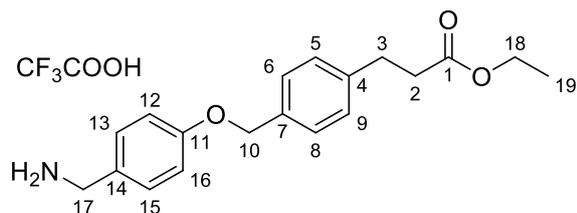


Белый порошок, выход 67%. Т.пл. 143.3 - 143.4°C.

ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 721, 798, 835, 1146, 1180, 1207, 1244, 1514, 1686, 1736. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц): 2.57 (2H, т, $J = 7.4$, H-2), 2.72 - 2.84 (2H, м, H-3), 3.56 (3H, с, H-18), 4.04 (2H, уш. с, H-17), 5.09 (2H, с,

H-10), 6.90 (2H, д, $J = 8.1$, H-6,8), 7.12 (2H, д, $J = 7.9$, H-5,9), 7.47 (4H, с, H-12,13,15,16), 8.29 (3H, уш. с, NH_3^+). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3): 29.4 (C3), 35.1 (C2), 42.0 (C17), 51.2 (C18), 68.6 (C10), 114.7 (C6,8), 117.1 (CF_3COOH), 127.7 (C12,16), 128.9 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.7 (C14), 133.5 (C4), 137.6 (C11), 156.5 (C7), 158.0 (CF_3COOH), 172.7 (C1). Найдено: m/z 299.1514 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 299.1516$. Найдено, %: F 13.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено, %: F 13.79.

Этил 3-(4-((4-(аминометил)фенокси)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетат (81)



Белый порошок, выход 72%. Т. пл. 101.7-103.7 °C.

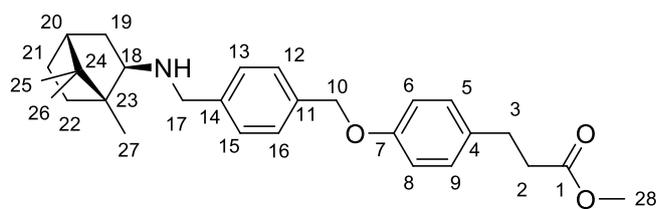
ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1148, 1184, 1209, 1518, 1687, 1724. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): 1.14 (3H, т, $J = 7.1$, H-19), 2.55 - 2.67 (2H, т, $J = 7.4$,

H-2), 2.77 - 2.93 (2H, т, $J = 7.4$, H-2), 3.95 (2H, с, H-17), 4.03 (2H, к, $J = 7.1$, H-18), 5.08 (2H, с, H-10), 7.03 (2H, д, $J = 8.6$, H-12,16), 7.13 - 7.28 (2H, м, H-5,9), 7.35 (4H, м, H-6,8,13,15). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц DMSO-d_6): 14.0 (C19), 29.9 (C3), 34.9 (C2), 41.7 (C17), 59.7 (C18), 69.0 (C10), 114.8 (C12,16), 117.2 (кв, $J = 299.9$, CF_3COO^-), 126.1 (C14), 127.7 (C6,8), 128.2 (C5,9), 130.3 (C13,15), 134.6 (C7), 140.1 (C4), 158.2 (кв, $J = 31.0$, CF_3COO^-), 158.4 (C11), 172.1 (C1). Найдено: m/z 313.1671 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 313.1673$. Найдено, %: F 13.40. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено, %: F 13.82.

Общая методика реакции бромида **52** с аминами

Бромид **52** (220 мг, 0.6 ммоль), амин (107 мг, 0.7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (175 мкл, 1.0 ммоль) в 4 мл ацетонитрила при перемешивании кипятили в течение 2 часов. По окончании реакции, смесь охладили до комнатной температуры и добавили 4 мл 5% водный гидроксид натрия и проэкстрагировали этилацетатом 4x7 мл. Объединенные органические вытяжки последовательно промыли 4 мл воды, 4 мл рассола и сушили над безводным сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ или хлороформ-метанол 50:1).

Метил 3-(4-(4-(((1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-иламино)метил)-бензилокси)фенил)пропаноат (**60a**)

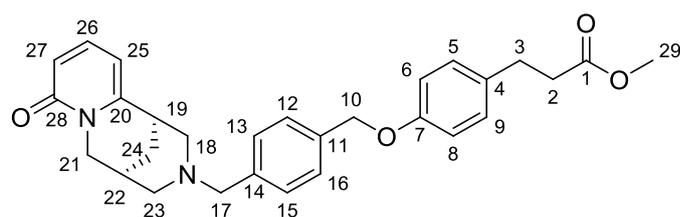


Белый порошок, 76% выход. Т. пл. 89.7-90.0°C. $[\alpha]_{589}^{24}$ -46 (с 0.140, CHCl₃).

ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 831, 1012, 1178, 1232, 1516, 1729. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): 0.82 (3H, с, H-25), 0.90 (3H, с, H-27), 1.01 - 1.12

(5H, м, H-21a,22a), 1.44 - 1.76 (6H, м, H-19,20,21b,22b,NH), 2.56 - 2.66 (3H, м, H-2,18), 2.90 (2H, т, $J = 7.8$, H-3), 3.62 (1H, д, $J = 13.4$, H-17a), 3.67 (3H, с, H-28), 3.79 (1H, д, $J = 13.4$, H-17b), 5.02 (2H, с, H-10), 6.90 (2H, д, $J = 8.5$, H-6,8), 7.12 (2H, д, $J = 8.5$, H-5,9), 7.31 - 7.41 (4H, м, H-12,13,15,16). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) : 12.2 (C25), 20.5 (C27), 20.6 (C26), 27.3 (C21), 30.1 (C3), 36.0 (C2), 36.8 (C22), 38.7 (C19), 45.3 (C20), 46.7 (C23), 48.4 (C24), 51.6 (C31), 52.2 (C17), 66.1 (C18), 69.9 (C10), 114.8 (C6,8), 127.5 (C12,16), 128.3 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.8 (C4), 135.4 (C11), 141.1 (C14), 157.3 (C7), 173.4 (C1). Найдено: m/z 435.2760 [M]⁺. C₂₈H₃₇O₃N₁. Вычислено: M = 435.2768.

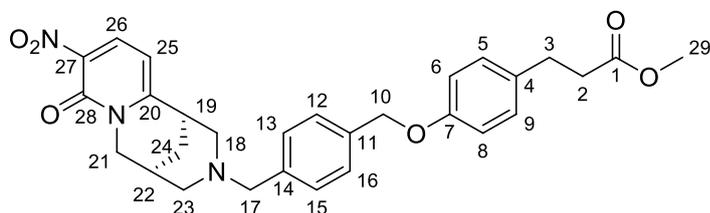
Метил 3-{4-[4-[[[1S,9R)-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]метил}фенил)метокси}фенил}пропаноат (**60b**)



Бесцветное масло, 85% выход. $[\alpha]_{589}^{24}$ -168 (с 0.140, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 798 1142, 1153, 1240, 1512, 1547, 1568, 1543, 1734. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 1.73 - 1.97 (2H, м, H-24), 2.28 - 2.48 (3H, м, H-18a,19,22), 2.54 - 2.64 (2H, м, H-2), 2.80 - 3.00 (5H, м, H-3,18b,23a,32b), 3.34 - 3.53 (2H, м, H-17), 3.65 (3H, с, H-29), 3.81 - 3.95 (1H, м, H-

21_a), 4.04 - 4.16 (1H, м, Н-21_b), 4.95 (2H, с, Н-10), 5.91 (1H, д.д., $J = 6.9, 1.2$, Н-25), 6.48 (1H, д.д., $J = 9.0, 1.4$, Н-27), 6.83 - 6.91 (2H, м, Н-6,8), 7.00 (2H, д, $J = 8.0$, Н-5,9), 7.07 - 7.14 (2H, м, Н-13,15), 7.22 - 7.31 (3H, м, Н-12,16,26). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 25.9 (C24), 28.0 (C22), 30.0 (C3), 35.4 (C19), 35.9 (C2), 49.9 (C21), 51.5 (C29), 59.9 (C18,23), 61.6 (C17), 69.8 (C10), 104.7 (C25), 114.8 (C6,8), 116.5 (C27), 127.4 (C12,16), 128.4 (C5,9), 129.2 (C13,15), 132.8 (C4), 135.7 (C11), 137.7 (C14), 138.6 (C26), 151.2 (C20), 157.2 (C7), 163.6 (C28), 173.3 (C1). Найдено: m/z 472.2362 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M = 472.2357$.

Метил 3-{4-[(4-[(1S,9R)-5-нитро-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]метил}фенил)метокси]фенил}пропаноат (60в)

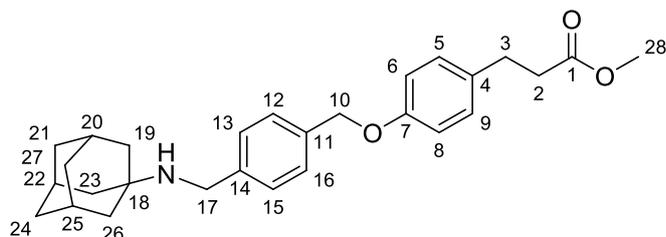


Оранжевое масло, 82% выход. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -186$

(с 0.140, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1155, 1238, 1300, 1317, 1511, 1550, 1677, 1733. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.82 - 1.96 (2H, м, Н-24), 2.39

(2H, д, $J = 8.5$), 2.51 (1H, уш. с), 2.59 (2H, т, $J = 7.8$, Н-2), 2.85 - 3.00 (4H, м), 3.08 (1H, уш. с), 3.43 (2H, д, $J = 12.0$, Н-17), 3.66 (3H, с, Н-29), 3.98 (1H, д.д., $J = 15.8, 6.4$, Н-21_a), 4.19 (1H, д, $J = 15.7$, Н-21_b), 4.96 (2H, с, Н-10), 6.04 (1H, д, $J = 8.1$, Н-25), 6.88 (2H, д, $J = 8.60$, Н-6,8), 6.99 (2H, д, $J = 5.4$, Н-5,9), 7.11 (2H, д, $J = 8.6$, Н-13,15), 7.24 - 7.32 (2H, м, Н-12,16), 8.33 (1H, д, $J = 8.1$, Н-26). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 25.1 (C24), 27.6 (C22), 30.0 (C3), 35.8 (C2), 36.3 (C19), 51.1 (C21), 51.4 (C29), 59.0 (C18), 59.5 (C23), 61.5 (C17), 69.6 (C10), 102.6 (C25), 114.8 (C6,8), 127.4 (C12,16), 128.3 (C5,9), 129.1 (C13,15), 132.8 (C4), 134.4 (C27), 136.1 (C11), 137.1 (C14), 137.6 (C26), 155.1 (C20), 157.2 (C7), 160.5 (C28), 173.2 (C1). Найдено: m/z 517.2222 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}_3$. Вычислено: $M = 517.2207$.

Метил 3-{4-[(4-[(адамантан-1-ил)амино]метил}фенил)метокси]фенил}пропаноат (60г)



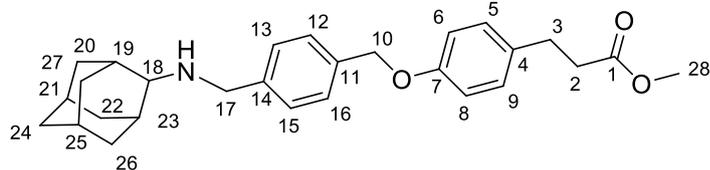
Белый порошок, 56% выход. Т. разл. 108.5°C.

ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1169, 1178, 1250, 1271, 1516, 1732. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.57 - 1.78 (13H, м, Н-19,21,23, 24,26,27,NH), 2.10 (3H, м, Н-20,22,25), 2.59

(2H, т, $J = 7.7$, Н-2), 2.89 (2H, т, $J = 7.7$, Н-3), 3.66 (3H, с, Н-28), 3.76 (2H, с, Н-17), 5.01 (2H, с, Н-10), 6.89 (2H, д, $J = 8.5$, Н-6,8), 7.10 (2H, д, $J = 8.5$, Н-5,9), 7.36 (4H, с, Н-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): 29.6 (C20,22,25), 30.0 (C3), 35.9 (C2), 36.7 (C21,24,27), 42.7 (C19,23,26), 44.8 (C18), 50.9 (C17), 51.5 (C28), 69.8 (C10), 114.8 (C6,8), 127.5 (C13,15), 128.5 (C12,16), 129.2

(C5,9), 132.7 (C4), 135.5 (C11), 141.2 (C14), 157.2 (C7), 173.4 (C1). Найдено: m/z 433.2610 $[M]^+$. $C_{28}H_{35}O_3N_1$. Вычислено: $M = 433.2612$.

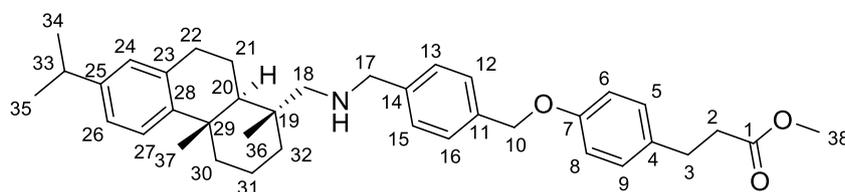
Метил 3-{4-[4-{{(адамантан-2-ил)амино}метил}фенил)метокси}фенил}пропаноат (60д)



Белый порошок, 69% выход. Т.пл. 86.3-86.9°C. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1178, 1244, 1514, 1726. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 1.47 - 2.09 (15H, м, H-

19,20,21,22,23,24,25,26,27,NH), 2.60 (2H, т, $J = 7.8$, H-2), 2.79 (1H, м, H-18), 2.90 (2H, т, $J = 7.8$, H-3), 3.67 (3H, с, H-28), 3.79 (2H, с, H-17), 5.02 (2H, с, H-10), 6.86 - 6.94 (2H, м, H-6,8), 7.11 (2H, д, $J = 8.6$, H-5,9), 7.38 (4H, с, H-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): 27.6 (C21), 27.8 (C25), 30.1 (C3), 31.3 (C20,22), 32.0 (C19,23), 35.9 (C2), 37.5 (C26,27), 37.9 (C24), 50.7 (C17), 51.6 (C28), 61.1 (C18), 69.9 (C10), 114.8 (C6,8), 127.5 (C13,15), 128.3 (C12,16), 129.2 (C5,9), 132.8 (C4), 135.4 (C11), 141.1 (C14), 157.3 (C7), 173.4 (C1). Найдено: m/z 433.2604 $[M]^+$. $C_{28}H_{35}O_3N_1$. Вычислено: $M = 433.2612$.

Метил 3-(4-{4-{{(1R,4aS)-1,4a-диметил-7-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен -1-ил}амино}метил}фенил)метокси}фенил)пропаноат (60е)



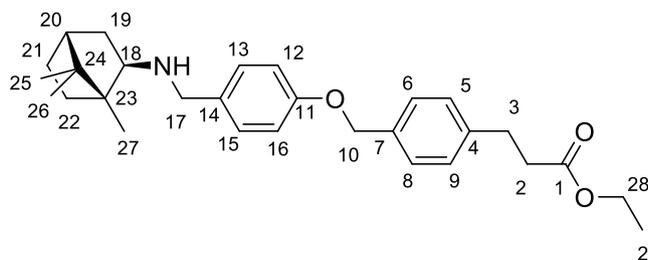
Бесцветный порошок, 57%. Т. разл. 67.7°C. $[\alpha]_{589}^{26} +21$ (с 0.048, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 822, 1014, 1178,

1242, 1514, 1728. Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 0.92 (3H, с, H-36), 1.20 - 1.28 (9H, м, H-34,35,37), 1.36 - 1.53 (4H, м, H-20,30a,32), 1.61 - 1.87 (5H, м, H-21,31,NH), 2.24 - 2.33 (2H, м, H-18a,30b), 2.54 (1H, д, $J = 11.8$, H-18b), 2.62 (2H, т, $J = 7.5$, H-2), 2.78 - 2.95 (5H, м, H-3,22,33), 3.68 (3H, с, H-38), 3.73 - 3.84 (2H, м, H-17), 5.03 (2H, с, H-10), 6.88 - 6.95 (3H, м, H-6,8,24), 7.00 (1H, д,д, $J = 8.1, 1.6$, H-26), 7.13 (2H, д, $J = 8.6$, H-5,9), 7.19 (1H, м, $J = 8.2$, H-27), 7.31 - 7.42 (4H, м, H-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 18.8 (C31), 18.9 (C21), 19.3 (C36), 24.0 (C34,35), 25.4 (C37), 30.1 (C3), 30.3 (C22), 33.4 (C33), 35.9 (C2), 36.2 (C32), 37.1 (C29), 37.4 (C19), 38.5 (C30), 45.2 (C20), 51.5 (C38), 54.6 (C18), 61.0 (C17), 69.9 (C10), 114.9 (C6,8), 123.7 (C26), 124.3 (C27), 126.8 (C24), 127.5 (C12,16), 128.1 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.8 (C4), 134.8 (C23), 135.5 (C11), 140.9 (C14), 145.4 (C25), 147.6 (C28), 157.4 (C7), 173.4 (C1). Найдено: m/z 567.3710 $[M]^+$. $C_{38}H_{49}O_3N_1$. Вычислено: $M = 567.3707$.

Общая методика восстановительного аминирования при использовании альдегида 69

К смеси альдегида **69** (325 мг, 1.0 ммоль), амина (1.3 ммоль) и уксусной кислоты (58 мкл, 1.0 ммоль) в 10 мл хлористом метиле добавили триацетоксиборгидрид натрия (406 мг, 1.92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавили 10 мл хлороформа и промыли полученный раствор последовательно 5 мл 5% гидроксидом натрия, 5 мл воды, 5 мл рассола и сушили над безводным сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ-метанол 20:1).

Этил 3-(4-{[4-({[(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино}метил)фенокси]метил}фенил)пропаноат (70a)

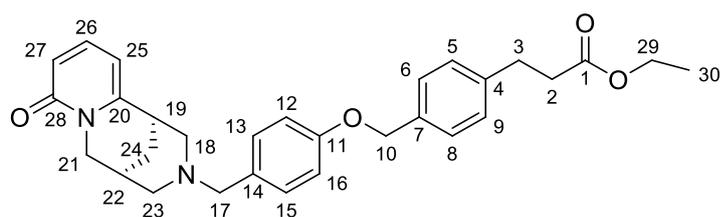


Бесцветное масло, выход 77%.

$[\alpha]_D^{25}$ -52 (с 0.137, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 822, 1173, 1240, 1510, 1736. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 0.87 (3H, уш. с., H-25), 0.93 (3H, уш. с., H-27), 1.08

- 1.15 (5H, м), 1.17 - 1.22 (1H, м, NH), 1.25 - 1.30 (3H, м), 1.50 - 1.78 (5H, м, M01), 2.65 (3H, кв, $J = 7.6$, H-2,18), 2.99 (2H, т, $J = 7.7$, H-3), 3.59 (1H, д, $J = 13.1$, H-17a), 3.75 (1H, д, $J = 13.1$, H-17b), 4.17 (2H, кв, $J = 7.2$, H-28), 5.04 (2H, с, H-10), 6.95 (2H, д, $J = 7.0$, H-12,16), 7.23 - 7.29 (4H, м, H-5,6,8,9), 7.38 (2H, д, $J = 7.5$, H-13,15). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 12.1 (C25), 14.1 (C29), 20.5 (C27), 20.5 (C26), 27.3 (C21), 30.6 (C3), 35.7 (C2), 36.8 (C19), 38.8 (C22), 45.3 (C20), 46.6 (C23), 48.3 (C24), 52.0 (17), 60.2 (C28), 66.2 (C18), 69.8 (C10), 114.5 (C12,16), 127.6 (C6,8), 128.4 (C5,9), 129.0 (C13,15), 133.8 (C14), 135.1 (C7), 140.2 (C4), 157.6 (C11), 172.6 (C1). Найдено: m/z 449.2926 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 449.2925$.

Этил 3-{4-[(4-({[(1S,9S)-6-оксо-7,11-дiazотрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]метил}фенокси)метил]фенил}пропаноат (70b)



Бесцветное масло. Выход 82%. $[\alpha]_D^{25}$ -144

(с 0.183, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 798, 1142, 1236, 1547, 1657, 1732. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3):

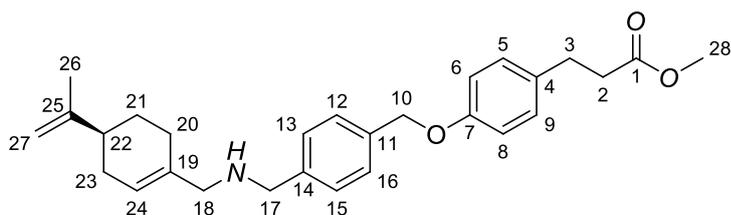
1.23 (3H, т, $J = 7.2$, H-30), 1.74 - 1.82 (1H, м, H-24_a), 1.86 - 1.94 (1H, м, H-24_b), 2.30 (2H, м, H-18_a,22), 2.42 (1H, м, H-19), 2.61 (2H, т, $J = 7.9$, H-2), 2.83 (1H, д, $J = 10.6$, H-23_a), 2.89 - 2.99 (4H,

м, Н-3,18_b,23_b), 3.29 - 3.41 (2Н, м, Н-17), 3.87 (1Н, д.д, $J = 15.3, 6.6$, Н-21_a), 4.04 - 4.16 (3Н, м, Н-21_b,29), 4.95 (2Н, с, Н-10), 5.91 (1Н, д, $J = 6.3$, Н-25), 6.48 (1Н, д.д, $J = 8.9, 0.9$, Н-27), 6.79 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-12,16), 6.90 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-13,15), 7.21 (5Н, м, Н-5,6,8,9,26). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 14.2 (C30), 26.0 (C24), 28.2 (C22), 30.7 (C3), 35.6 (C19), 35.8 (C2), 50.0 (C21), 59.9 (C18), 60.0 (C23), 60.4 (C17), 61.4 (C29), 69.8 (C10), 104.5 (C25), 114.5 (C12,16), 116.5 (C27), 127.7 (C6,8), 128.5 (C5,9), 129.3 (C13,15), 130.4 (C14), 135.0 (C7), 138.5 (C26), 140.3 (C4), 151.5 (C20), 157.9 (C11), 163.6 (C28), 172.8 (C1). Найдено: m/z 486.2515 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M = 486.2513$.

Общая методика восстановительного аминирования при использовании трифторацетатов аминов 75 и 81

К смеси альдегида (1.0 ммоль), трифторацетата амина (1.1 ммоль) в 2 мл хлористого метилена добавили триацетоксиборгидрид натрия (1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток в атмосфере аргона. К реакционной смеси добавили 8 мл хлороформа, и промыли полученный раствор последовательно 2 мл 5% гидроксида натрия, 2 мл воды, 2 мл рассола и сушили над безводным сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (хлороформ-МеОН 100:1).

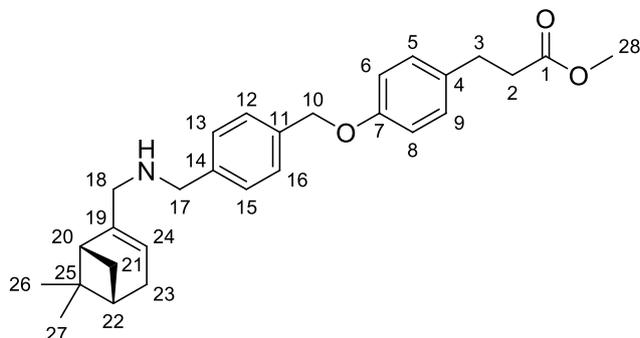
Этил (S)-3-(4-(4-(((4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)метиламино)метил)бензилокси)-фенил)пропаноат (60ж)



Светло-желтое масло, выход 38%. $[\alpha]_D^{25} +43$ (с 0.127, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 831, 1016, 1176, 1240, 1439, 1514, 1728. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3):

1.41 - 1.56 (1Н, м, Н-21_a), 1.73 (3Н, с, Н-26), 1.80 - 2.21 (8Н, м, Н-20,21_b,22,23), 2.56 - 2.64 (2Н, м, Н-2), 2.89 (2Н, т, $J = 7.7$, Н-3), 3.20 (2Н, с, Н-18), 3.66 (3Н, с, Н-28), 3.80 (2Н, с, Н-17), 4.71 (2Н, д, $J = 7.4$, Н-27), 4.99 (2Н, с, Н-10), 5.64 - 5.70 (1Н, м, Н-24), 6.88 (2Н, д, $J = 8.6$, Н-6,8), 7.11 (2Н, д, $J = 8.5$, Н-5,9), 7.40 (4Н, с, Н-12,13,15,16). Спектр ^{13}C (101 МГц, CDCl_3): 20.8 (C26), 27.3 (C20), 27.6 (C21), 29.7 (C3), 30.1 (C23), 35.9 (C2), 41.1 (C22), 51.6 (C28), 52.6 (C18), 54.9 (C17), 69.8 (C10), 108.5 (C27), 114.8 (C6,8), 122.6 (C24), 127.6 (C12,16), 128.4 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.8 (C4), 135.5 (C11), 135.7 (C14), 140.0 (C19), 149.9 (C25), 157.3 (C7), 173.4 (C1). Найдено: m/z 433.2613 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 433.2612$.

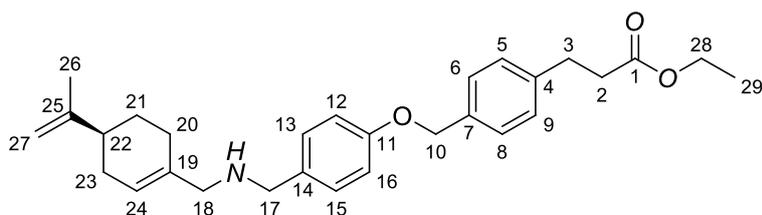
Метил 3-(4-(4-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метиламино)метил)-бензилокси)фенил)пропаноат (60з)



Светло-желтое масло, выход 67%. Т.разл. 68.3°C. $[\alpha]_{589}^{25} -11$ (с 0.057, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 820, 1174, 1240, 1510, 1734. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.86 (3H, с, Н-26), 1.18 (1H, д, $J = 8.5$, Н-21_a), 1.29 (3H, с, Н-27), 1.39 (1H, уш.с, NH), 2.09 - 2.16 (2H, м, Н-20,22), 2.18 - 2.34 (2H, м, Н-23), 2.40 (1H, д.т,

$J = 8.5$, 5.6, Н-21_b), 2.60 (2H, т, $J = 7.5$, Н-2), 2.89 (2H, т, $J = 7.5$, Н-3), 3.14 (2H, кв, $J = 1.6$, Н-18), 3.67 (3H, с, Н-28), 3.77 (2H, с, Н-17), 5.02 (2H, с, Н-10), 5.39 (1H, т.т, $J = 2.9$, 1.4, Н-24), 6.87 - 6.94 (2H, м, Н-6,8), 7.08 - 7.14 (2H, м, Н-5,9), 7.30 - 7.41 (4H, м, Н-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 21.1 (C26), 26.2 (C27), 30.1 (C3), 31.2 (C23), 31.7 (C21), 35.9 (C2), 38.0 (C25), 41.0 (C22), 44.5 (C20), 51.5 (C28), 52.9 (C18), 54.2 (C17), 69.9 (C10), 114.9 (C6,8), 117.8 (C24), 127.5 (C12,16), 128.3 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.8 (C4), 135.6 (C11), 140.5 (C14), 146.7 (C19), 157.4 (C7), 173.3 (C1). Найдено: m/z 433.2612 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 433.2617$.

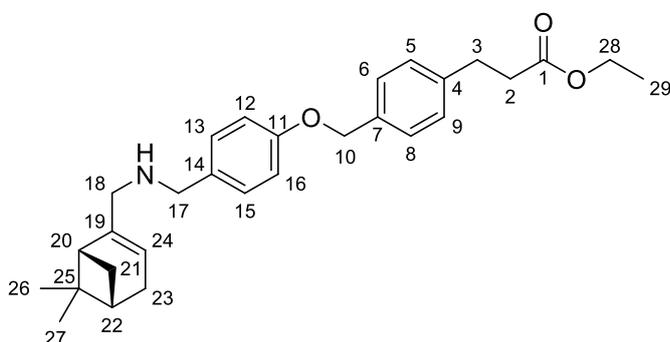
Этил (S)-3-(4-(((4-((проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)метиламино)метил)фенокси)-метил)фенил)пропаноат (70в)



Светло-желтое масло, выход 37%. $[\alpha]_D^{27} -19$ (0.103, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 818, 1180, 1250, 1512, 1732. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 1.20 - 1.29 (3H, т, Н-29), 1.41 -

1.54 (1H, м), 1.74 (3H, с, Н-26), 1.80 - 2.01 (2H, м), 2.05 - 2.20 (4H, м), 2.62 (2H, т, $J = 7.8$, Н-2), 2.96 (2H, т, $J = 7.8$, Н-3), 3.16 (2H, с, Н-18), 3.71 (2H, с, Н-17), 3.84 - 4.01 (1H, м, NH), 4.13 (2H, к, $J = 7.1$, Н-28), 4.68 - 4.77 (2H, м, Н-27), 5.00 (2H, с, Н-10), 5.64 (1H, уш.с, Н-24), 6.92 (2H, д, $J = 8.6$, Н-12,16), 7.20 - 7.28 (4H, м, Н-5,6,8,9), 7.35 (2H, д, $J = 7.9$, Н-13,15). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (C29), 20.7 (C26), 27.4 (C21), 27.6 (C20), 30.6 (C7), 30.7 (C23), 35.8 (C2), 41.1 (C22), 51.9 (C18), 54.5 (C17), 60.4 (C28), 69.9 (C10), 108.6 (C27), 114.8 (C12,16), 123.3 (C24), 127.7 (C6,8), 128.5 (C5,9), 129.6 (C13,15), 131.8 (C14), 134.9 (C19), 135.0 (C7), 140.4 (C4), 149.8 (C25), 158.0 (C11), 172.8 (C1). Найдено: m/z 447.2763 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 447.2768$.

Этил 3-(4-(((4-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метиламино)метил)-фенокси)метил)фенил)пропаноат (70г)



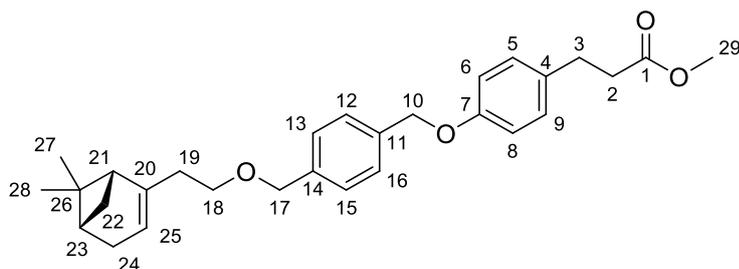
Желтое масло, выход 62%.

$[\alpha]_D^{27}$ -20 (с 0.170, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 820, 1175, 1240, 1510, 1734. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.85 (3H, с, H-26), 1.17 (1H, д, $J = 8.5$, H-21_a), 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, H-29), 1.28 (3H, с, H-27), 1.96 - 2.07 (2H, м, NH), 2.11 (2H, д, $J = 5.0$, M13), 2.18 - 2.34 (2H, м, M12), 2.39 (1H, д.т, $J = 8.4$, 5.6, M11), 2.62 (2H, т, $J = 7.8$, H-2), 2.96 (2H, т, $J = 7.7$, H-3), 3.13 (2H, с, H-18), 3.65 - 3.75 (2H, м, H-14), 4.13 (2H, к, $J = 7.1$, H-28), 5.01 (2H, с, H-10), 5.39 (1H, уш.с, H-24), 6.92 (2H, д, $J = 8.5$, H-12,16), 7.23 (4H, т, $J = 6.8$, H-5,6,8,9), 7.35 (2H, д, $J = 7.9$, H-13,15). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (C29), 21.1 (C26), 26.2 (C27), 30.6 (C3), 31.2 (C23), 31.6 (C21), 35.8 (C2), 38.0 (C25), 40.9 (C20), 44.3 (C22), 52.4 (C17), 53.8 (C18), 60.4 (C28), 69.8 (C10), 114.6 (C12,16), 118.1 (C24), 127.8 (C6,8), 128.5 (C5,9), 129.4 (C13,15), 132.5 (C14), 134.9 (C7), 140.4 (C4), 146.2 (C19), 157.8 (C11), 172.8 (C1). Найдено: m/z 447.2761 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 447.2768$.

Общая методика синтеза соединений 65

Смесь спирта (1.2 ммоль), бромида **47** (242 мг, 0.8 ммоль), диизопропилэтиламина (490 мкл, 2.4 ммоль) и иодида калия (1 мг, 0.03 ммоль) в инертной атмосфере перемешивали при 150°C в течение 1 часа. Смесь охладили, к остатку добавили 10 мл этилацетата и промыли последовательно 2 мл воды и 2 мл рассола. Органическую фазу отделяли и сушили над сульфатом магния. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью колоночной хроматографии (элюент: хлороформ).

Метил 3-(4-(4-((2-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этокс)метил)-бензилокси)фенил)пропаноат (65a)

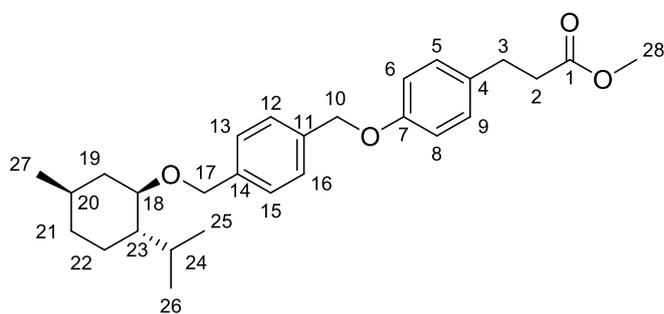


Белый порошок, выход: 44%. $[\alpha]_D^{27}$ -15

(с 0.133, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 829, 1173, 1244, 1512, 1738. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): 0.83 (3H, с, H-27), 1.16 (1H, д, $J = 8.5$, H-22_a), 1.24 - 1.31 (3H, м, H-28), 2.02 - 2.39 (7H, м, H-21,22_b,23,24), 2.60 (2H, т, $J = 7.8$, H-2), 2.89 (2H, т, $J = 7.8$, H-3), 3.49 (2H, т, $J = 7.1$, H-18), 3.67 (3H, с, H-29), 4.46 - 4.55 (2H, м, H-17), 5.03 (2H, с, H-

10), 5.28 (1H, уш.с, H-25), 6.90 (2H, д, $J = 8.6$, H-6,8), 7.11 (2H, д, $J = 8.5$, H-5,9), 7.32 - 7.44 (4H, м, H-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 21.1 (C28), 26.3 (C27), 30.1 (C3), 31.3 (C26), 31.6 (C24), 35.9 (C2), 37.1 (C19), 37.9 (C22), 40.7 (C23), 45.8 (C21), 51.5 (C29), 68.8 (C18), 69.8 (C17), 72.5 (C10), 114.8 (C6,8), 117.8 (C25), 127.4 (C12,16), 127.8 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.8 (C4), 136.3 (C11), 138.3 (C14), 145.1 (C20), 157.2 (C7), 173.3 (C1). Найдено: m/z 448.2613 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 448.2608$.

Метил 3-(4-(4-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси)метил)бензилокси)-фенил)пропаноат (65б)



Белый порошок, выход 36%. Т. разл. 44.6°C.

$[\alpha]_D^{24} -53$ (с 0.110, CHCl_3). ИК-спектр (KBr)

ν/cm^{-1} : 831, 1109, 1178, 1242, 1514, 1732.

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.72 (3H,

д, $J = 6.9$, H-26), 0.83 - 1.07 (9H, м,

H-21_a,22_a,27,25,19_a), 1.23 - 1.46 (2H, м,

H-20,23), 1.57 - 1.72 (2H, м, H-21_b,22_b), 2.14 - 2.36 (2H, м, H-19_b,24), 2.55 - 2.69 (2H, м, H-2), 2.89

(2H, т, $J = 7.7$, H-3), 3.18 (1H, т.д, $J = 10.5$, 4.1, H-18), 3.67 (3H, с, H-28), 4.40 (1H, д, $J = 11.5$,

H17_a), 4.67 (1H, д, $J = 11.5$, H-17_b), 5.04 (2H, с, H-10), 6.89 (2H, д, $J = 8.6$, H-6,8), 7.11 (2H, д, $J =$

8.5, H-5,9), 7.31 - 7.45 (4H, м, H-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 16.1 (C26), 21.0

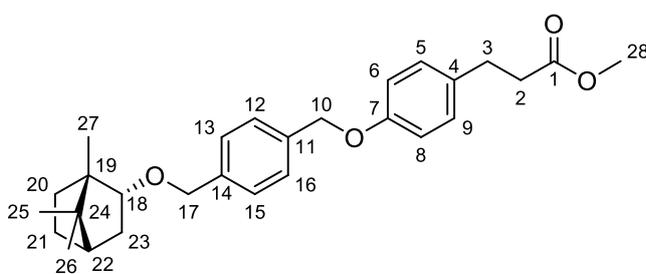
(C27), 22.3 (C25), 23.3 (C22), 25.6 (C24), 30.1 (C3), 31.6 (C20), 34.6 (C2), 35.9 (C21), 40.3 (C19),

48.4 (C23), 51.5 (C28), 69.9, 70.1 (C10,17), 78.9 (C18), 115.0 (C6,8), 127.3 (C13,15), 128.0 (C12,16),

129.2 (C5,9), 132.9 (C4), 136.3 (C11), 138.9 (14), 157.3 (C7), 173.3 (C1). Найдено: m/z 438.2756

$[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 438.2756$.

Метил 3-(4-(4-(((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)метил)-бензилокси)фенил)пропаноат (65в)



Белый порошок, выход 41%. Т. пл. 66.5-68.4°C

$[\alpha]_D^{24} +32$ (с 0.137, CHCl_3). ИК-спектр (KBr)

ν/cm^{-1} : 829, 1171, 1514, 1732. Спектр ^1H ЯМР

(400 МГц, CDCl_3): 0.84 (3H, с, H-27), 0.86 (3H,

с, H-28), 0.89 - 0.94 (3H, с, H-26), 1.10 (1H, д.д,

$J = 13.0$, 3.2, H-23_{эндо}), 1.20 - 1.31 (2H, м, H-20_{экзо},21_{эндо}), 1.63 - 1.78 (2H, м, H-21_{экзо},22), 2.07 -

2.19 (2H, м, H-20_{эндо},23_{экзо}), 2.60 (2H, т, $J = 7.7$, H-2), 2.90 (2H, т, $J = 7.7$, H-3), 3.66 - 3.73 (4H, м,

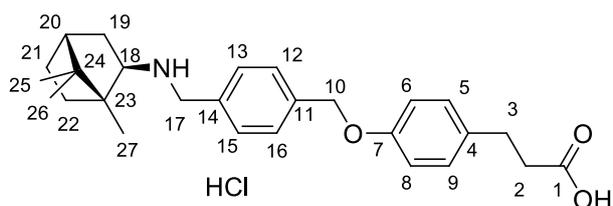
H-18,19), 4.46 (1H, д, $J = 12.2$, H-17_a), 4.58 (1H, д, $J = 12.2$, H-17_b), 5.03 (2H, с, H-10), 6.90 (2H, д,

$J = 8.6$, H-12,16), 7.11 (2H, д, $J = 8.5$, H-13,15), 7.34 - 7.42 (4H, м, H-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): 14.0 (C25), 18.9, 19.8 (C26,C27), 26.8 (C20), 28.3 (C21), 30.1 (C3), 35.9 (C2), 36.1 (C23), 45.1 (C22), 47.9 (C24), 49.3 (C19), 51.5 (C28), 69.9 (C10), 71.3 (C17), 84.4 (C18), 114.9 (C6,8), 127.4 (C13,15), 127.4 (C12,16), 129.2 (C5,9), 132.9 (C4), 136.0 (C11), 139.4 (C14), 157.4 (C7), 173.3 (C1). Найдено: m/z 436.2620 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 436.2608$.

Общая методика гидролиза

К перемешиваемому раствору эфира (1.0 ммоль) в 0.5 мл метанола и 1.0 мл ТГФ добавили раствор моногидрата LiOH (2.2 ммоль) в 1.0 мл воды при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Метанол и ТГФ отогнали под вакуумом, к остатку добавили 2 мл воды и при охлаждении прибавили 2М соляную кислоту до pH 2-3. Осадок отфильтровали и промыли дистиллированной водой.

Гидрохлорид 3-(4-{4-({(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил}амино)-метил}фенил)метокси}фенил)пропановой кислоты (61a)



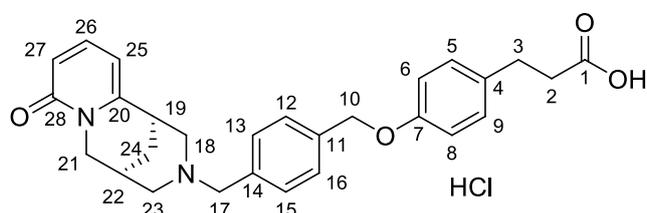
Белый порошок, 65% выход. Т.разл. 153.2°C .

$[\alpha]_{589}^{26} -35$ (с 0.052, EtOH). ИК-спектр (KBr) v/cm^{-1} :

827, 1244, 1383, 1423, 1512, 1709. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): 0.72 - 0.82 (3H, м, H-25),

0.85 - 1.04 (8H, м), 1.41 - 1.54 (2H, м), 1.55 - 1.65 (1H, м), 1.71 (1H, т, $J = 4.1$), 2.06 - 2.18 (1H, м), 2.42 - 2.53 (2H, м, H-2), 2.67 - 2.79 (2H, м, H-3), 2.91 (1H, дд, $J = 8.5, 5.4$, H-18), 4.05 - 4.21 (2H, м, H-17), 5.09 (2H, с, H-10), 6.89 (2H, д, $J = 8.5$, H-6,8), 7.12 (2H, д, $J = 8.4$, H-5,9), 7.47 (2H, д, $J = 7.9$, H13,15), 7.67 (2H, д, $J = 7.9$, H-12,16), 8.7 (2H, уш.с, NH_2^+), 12.05 (1H, уш.с, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO-d_6): 11.8 (C25), 19.9 (C27), 20.4 (C26), 26.3 (C21), 29.6 (C3), 34.7 (C22), 35.7 (C2), 36.3 (C19), 44.3 (C20), 47.0 (C23), 48.6 (C24), 50.1 (C17), 64.2 (C18), 68.8 (C10), 114.8 (C6,8), 127.8 (C13,15), 129.3 (12,16), 131.0 (C5,9), 133.2 (C11), 138.2 (C4), 156.6 (C7), 173.9 (C1). Найдено: m/z 421.2610 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 421.2615$. Найдено, %: Cl 8.06. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: Cl 7.74.

Гидрохлорид 3-{4-[(4-({(1S,9R)-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил)метил}фенил)метокси}фенил}пропановой кислоты (61b)



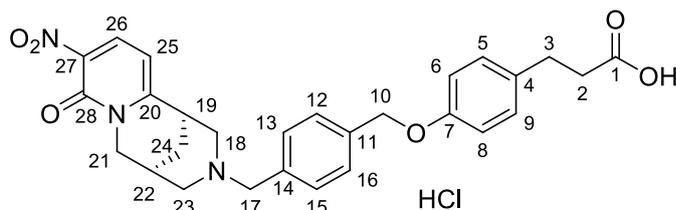
Белый порошок, 42% выход. Т.разл. 184.5°C .

$[\alpha]_{589}^{26} -123$ (с 0.132, EtOH). ИК-спектр (KBr) v/cm^{-1} :

1236, 1510, 1549, 1647, 1724. Спектр ^1H

ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1.79 - 1.95 (2H, м, Н-24), 2.42 - 2.51 (2H, м), 2.69 - 2.81 (3H, м), 3.09 - 3.54 (5H, м), 3.77 - 3.89 (1H, м, Н-21_а), 3.92 - 4.04 (1H, м, Н-21_б), 4.19 - 4.42 (2H, м, Н-17), 5.08 (2H, с, Н-10), 6.28 (1H, д, $J = 6.6$, Н-25), 6.42 (1H, д, $J = 8.6$, Н-27), 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, Н-6,8), 7.13 (2H, д, $J = 8.5$, Н-5,9), 7.43 (1H, д,д, $J = 8.8$, 7.1, Н-26), 7.49 (2H, д, $J = 7.9$, Н-13,15), 7.58 (2H, д, $J = 7.9$, Н-12,16), 10.06 (1H, уш.с, NH⁺). Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): 22.5 (C24), 25.8 (C22), 29.5 (C3), 31.9 (C19), 35.6 (C2), 48.0 (C21), 55.8 (C18), 56.1 (C23), 59.7 (C17), 68.7 (C10), 106.5 (C25), 114.6 (C6,8), 116.9 (C27), 127.8 (C12,16), 128.5 (C4), 129.3 (C5,9), 132.1 (C13,15), 133.2 (C11), 138.8 (C14), 139.6 (C26), 147.5 (C20), 156.6 (C7), 162.3 (C28), 173.8 (C1). Найдено: m/z 458.2195 [M]⁺. C₂₈H₃₀O₄N₂. Вычислено: M = 458.2200. Найдено, %: Cl 7.37. C₂₇H₃₆ClNO₃. Вычислено, %: Cl 7.16.

Гидрохлорид 3-{4-[(4-[(1S,9R)-5-нитро-6-оксо-7,11-дiazатрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]метид}фенил)метокси]фенил}пропановой кислоты (61в)

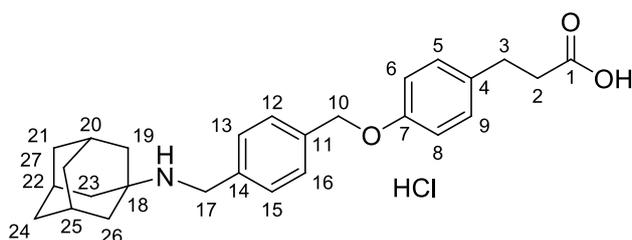


Оранжевый порошок, 40% выход. Т.разл. 115.5°C. $[\alpha]_{589}^{26}$ -173 (с 0.060, EtOH).

ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 1304, 1321, 1510, 1552, 1680, 1730. Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): 1.90 (2H, м, Н-24), 2.43 - 2.52

(2H, м, Н-2), 2.70 - 2.86 (3H, м), 3.16 - 3.55 (5H, м), 3.84 - 4.09 (2H, м, Н-21), 4.30 (2H, м, Н-17), 5.07 (2H, с, Н-10), 6.40 (1H, д, $J = 7.8$, Н-25), 6.91 (2H, д, $J = 8.6$, Н-6,8), 7.14 (2H, д, $J = 8.6$, Н-5,9), 7.51 (4H, м, Н-12,13,15,16), 8.39 (1H, д, $J = 8.07$, Н-26), 9.99 - 10.19 (1H, м, NH⁺), 11.46 - 12.63 (1H, м, COOH). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆): 21.8 (C24), 25.5 (C22), 29.5 (C3), 32.6 (C19), 35.6 (C2), 49.1 (C21), 54.9 (C23), 55.7 (C18), 59.7 (C17), 68.7 (C10), 104.1 (C25), 114.6 (C6,8), 127.8 (C12,16), 128.3 (C4), 129.3 (C5,9), 132.1 (C13,15), 133.2 (C11), 135.4 (C27), 138.0 (C26), 138.9 (C14), 154.6 (C20), 156.3 (C7), 156.6 (C28), 173.8 (C1). Найдено, %: C 62.20; H 5.64; N 7.77; Cl 6.61. C₂₈H₃₀NO₃Cl. Вычислено, %: C 62.28; H 5.60; N 7.78; Cl 6.57.

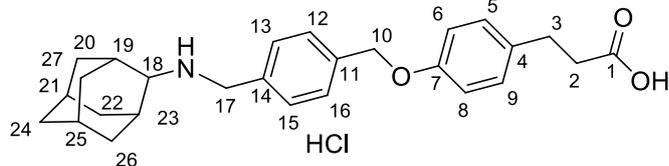
Гидрохлорид 3-{4-[(4-[(адамантан-1-ил)амино]метил}фенил)метокси]фенил}пропановой кислоты (61г)



Белый порошок, 42% выход. Т.пл. 265.7-268.1°C. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 827, 1250, 1514, 1697. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 1.56 - 1.72 (6H, м), 1.99 (6H, м), 2.13 (3H, м, Н-20,22,25), 2.43 - 2.53 (2H, м, Н-2), 2.70 - 2.78 (2H, м, Н-3), 4.07 (2H, с, Н-17), 5.10 (2H, с, Н-10), 6.90 (2H, д, $J = 8.5$, Н-6,8), 7.12 (2H, д, J

= 8.6, H-12,16), 7.47 (2H, д, $J = 7.9$, H-13,15), 7.62 (2H, д, $J = 8.2$, H-5,9), 9.18 (2H, уш.с, NH_2^+), 12.12 (1H, уш.с, COOH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMCO-d_6): 28.5 (C20,22,25), 29.5 (C3), 35.3 (C21,24,27), 35.6 (C2), 37.4 (C19,23,26), 42.3 (C18), 57.0 (C17), 68.6 (C10), 114.7 (C6,8), 127.7 (C13,15), 129.3 (C12,16), 130.5 (C5,9), 132.2 (C4), 133.1 (C11), 138.0 (C14), 156.5 (C7), 173.8 (C1). Найдено: m/z 419.2447 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 419.2455$. Найдено, %: Cl 8.02. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: Cl 7.77.

Гидрохлорид 3-{4-[(4-{[(адамантан-2-ил)амино]метил}фенил)метокси]фенил}пропановой кислоты (61д)

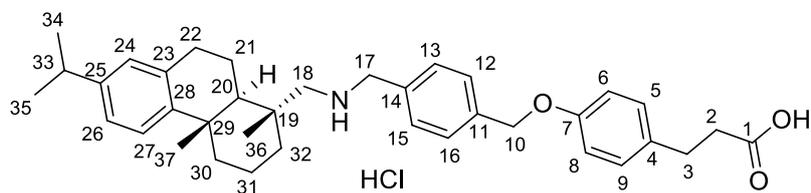


Белый порошок, 42% выход. Т.разл. 160.6°C.

ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 825, 1244, 1290, 1418, 1462, 1512, 1585, 1705. Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 1.46 - 1.64 (4H, м), 1.68 (2H,

уш.с), 1.81 (4H, м), 2.09 - 2.29 (4H, м), 2.40 - 2.58 (2H, м, H-2), 2.74 (2H, т, $J = 7.5$, H-3), 3.13 (1H, уш.с, H-18), 4.17 (2H, с, H-17), 5.09 (2H, с, H-10), 6.90 (2H, д, $J = 8.5$, H-6,8), 7.12 (2H, д, $J = 8.5$, H-12,16), 7.47 (2H, д, $J = 7.9$, H-13,15), 7.66 (2H, д, $J = 7.9$, H-5,9), 9.31 (2H, уш.с, NH_2^+), 11.63 - 12.33 (1H, уш.с, COOH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMCO-d_6): 26.2 (C25), 26.4 (C21), 28.2 (C19,23), 29.5 (C3), 29.6 (C20,22), 35.6 (C2), 36.3 (C26,27), 36.7 (C24), 47.4 (C17), 60.7 (C18), 68.7 (C10), 114.7 (C8), 127.7 (C12,16), 129.2 (C13,15), 130.6 (C5,9), 131.3 (C4), 133.1 (C14), 138.0 (C11), 156.5 (C7), 173.8 (C1). Найдено: m/z 419.2447 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_1$. Вычислено: $M = 419.2455$. Найдено, %: Cl 8.07. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: Cl 7.77.

Гидрохлорид 3-(4-{[4-({[(1R,4aS)-1,4a-диметил-7-(пропан-2-ил)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил]амино}метил)фенил]метокси}фенил)пропановой кислоты (61е)



Белый порошок, 58% выход. Т.пл.

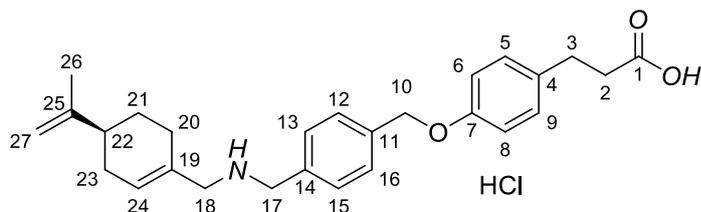
187.3-189.2°C. $[\alpha]_{589}^{24} +33$ (с 0.157,

EtOH). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 825, 1182, 1244, 1261, 1423, 1448, 1512,

1715. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 0.90 (3H, с, H-36), 1.05 - 1.19 (9H, м, H-34,35,37), 1.21 - 1.76 (8H, м, 20,21,30a,31,32), 2.24 (1H, д, $J = 12.5$, H-18a), 2.42 - 2.50 (2H, м, H-2), 2.53 - 2.92 (7H, м, H-3,18,22,33), 4.04 - 4.16 (2H, м, H-17), 5.10 (2H, с, H-10), 6.81 - 6.86 (1H, м, H-24), 6.87 - 6.98 (3H, м, H-6,8,26), 7.08 - 7.16 (3H, м, H-5,9,27), 7.48 (2H, д, $J = 7.9$, H-12,16), 7.62 (2H, д, $J = 7.8$, H-13,15), 8.74 - 9.30 (2H, м, NH_2^+), 11.88 (1H, уш.с, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, DMCO-d_6): 17.9 (C31), 18.1 (C21), 18.3 (C36), 23.9 (C34,35), 24.9 (C25), 28.7 (C37), 29.5 (C8), 32.9 (C26), 35.2 (C19), 35.5 (M11), 35.9 (C2), 36.9 (C30), 37.3 (C29), 43.8 (C20), 50.6 (C18), 56.1 (C17),

68.7 (C10), 114.7 (C6,8), 123.5 (C26), 123.8 (C27), 126.3 (C24), 127.7 (C12,16), 129.2 (C13,15), 130.6 (C5,9), 132.7 (C4), 133.1 (C23), 134.3 (C11), 138.1 (C14), 145.1 (C25), 146.7 (C28), 156.5 (C7), 173.8 (C1). Найдено: m/z 553.3550 $[M]^+$. $C_{27}H_{36}O_3NCl$. Вычислено: $M = 553.3551$. Найдено, %: Cl 6.16. $C_{27}H_{36}O_3NCl$. Вычислено, %: Cl 6.01.

Гидрохлорид (S)-3-(4-(4-(((4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)метиламино)метил)-бензилокси)фенил)пропановой кислоты (61ж)

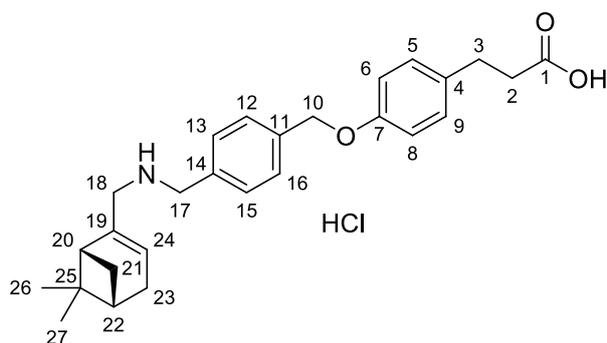


Белый порошок, выход 52%. Т.пл. 215.7-217.7°C. $[\alpha]_D^{27} -17$ (с 0.103, EtOH).

ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 820, 1209, 1254, 1431, 1516, 1707. Спектр 1H ЯМР (300

МГц, $DMCO-d_6$): 1.32 - 1.47 (1H, м, H-21_a), 1.71 (3H, с, H-26), 1.74 - 2.24 (6H, м, H-20,21_b,22,23), 2.40 - 2.49 (2H, м, H-2), 2.69 - 2.79 (2H, м, H-3), 3.43 (2H, уш.с, H-18), 4.05 (2H, уш.с, H-17), 4.71 (2H, уш.с, H-27), 5.09 (2H, с, H-10), 5.87 (1H, м, H-24), 6.90 (2H, д, $J = 8.6$, H-6,8), 7.13 (2H, д, $J = 8.5$, H-5,9), 7.43 - 7.52 (2H, м, H-13,15), 7.52 - 7.60 (2H, м, H-12,16), 9.37 (2H, уш.с, NH_2^+), 12.11 (1H, уш.с, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$): 20.6 (C26), 26.7 (C20), 26.8 (C21), 29.5 (C3), 30.0 (C23), 35.6 (C2), 49.1 (C18), 51.5 (C17), 68.6 (C10), 109.1 (C27), 114.7 (C6,8), 127.7 (C12,16), 128.9 (C4), 129.2 (C24), 129.2 (C13,15), 130.3 (C5,9), 131.4 (C11), 133.1 (C14), 138.1 (C19), 148.9 (C25), 156.5 (C7), 173.8 (C1). Найдено: m/z 419.2457 $[M]^+$. $C_{27}H_{33}O_3N_1$. Вычислено: $M = 419.2455$. Найдено, %: Cl 7.90. $C_{27}H_{34}O_4N_1Cl$. Вычислено, %: Cl 7.77.

Гидрохлорид 3-(4-(4-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метиламино)метил)бензилокси)фенил)пропановой кислоты (61з)



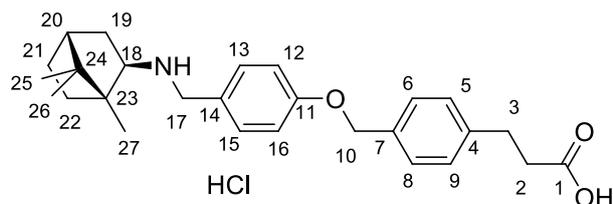
Белый порошок, выход 48%. Т.разл. 193.3°C. $[\alpha]_D^{27} +3$ (с 0.120, EtOH). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} :

823, 1248, 1383, 1427, 1383, 1427, 1514, 1643, 1711. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 0.82 (3H, с, H-26), 1.10 - 1.16 (1H, м, H-21_a), 1.26 (3H, с, 27), 2.01 - 2.11 (1H, м, H-22), 2.17 - 2.42 (4H, м, H-20,21_b,23), 2.47 (2H, м, H-2), 2.73 (2H, м, H-3),

3.41 (2H, с, H-18), 4.03 (2H, с, H-17), 5.09 (2H, с, H-10), 5.70 - 5.76 (1H, м, H-24), 6.90 (2H, д, $J = 8.3$, H-6,8), 7.12 (2H, д, $J = 8.3$, H-5,9), 7.47 (2H, д, $J = 7.7$, H-13,15), 7.57 (2H, д, $J = 7.9$, H-12,16), 9.41 - 9.73 (2H, м, NH_2^+), 11.70 - 12.25 (1H, м, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$): 21.0 (C26), 25.8 (C27), 29.5 (C3), 31.1 (C23,25), 35.6 (C2), 37.7 (C21), 43.4 (C22), 49.1 (C18), 50.4

(C17), 68.6 (C10), 114.7 (C6,8), 125.1 (C24), 127.7 (C12,16), 129.3 (C13,15), 130.4 (C5,9), 131.4 (C14), 133.1 (C19), 138.0 (C4), 139.2 (C11), 156.5 (C7), 173.8 (C1). Найдено: m/z 419.2462 $[M]^+$. $C_{27}H_{34}O_4NCl$. Вычислено: $M = 419.2455$. Найдено, %: Cl 7.89. $C_{27}H_{34}O_4NCl$. Вычислено, %: Cl 7.77.

Гидрохлорид 3-(4-{4-([(1R,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ил]амино)-метил}фенокси)метил}фенил)пропановой кислоты (71a)



Белый порошок, выход 44%. Т. разл. 154.2°C.

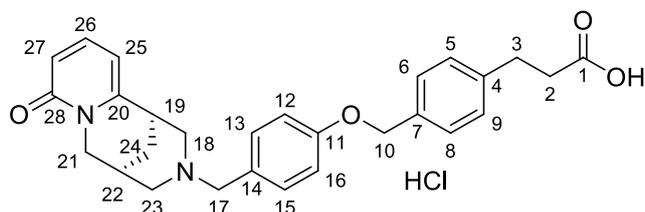
$[\alpha]_D^{27} -41$ (с 0.147, EtOH). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} :

833, 1012, 1250, 1383, 1419, 1516, 1612, 1707.

Спектр 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): 0.77 (3H, с,

H-26), 0.85 - 1.07 (8H, м, H-21_a, 22_a, 25, 27), 1.39 - 1.76 (4H, м, H-19, 21_b, 22_b), 2.04 (2H, d, $J = 9.5$, H-20), 2.50 - 2.60 (2H, т, $J = 7.5$, H-2), 2.77 - 2.91 (3H, м, H-3, 18), 3.90 - 4.09 (2H, д, H-17), 5.02 - 5.12 (2H, с, H-10), 7.02 (2H, д, $J = 8.3$, H-12, 16), 7.19 - 7.28 (2H, д, H-5, 9), 7.34 (2H, д, $J = 7.9$, H-6, 8), 7.55 (2H, д, $J = 7.8$, H-13, 15), 8.35 - 9.98 (2H, уш.с, NH_2^+). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6): 11.9 (C25), 20.1 (C26), 20.4 (C27), 26.5 (C21), 30.1 (C3), 33.7 (C19), 35.2 (C2), 36.3 (C22), 44.4 (C20), 46.7 (C24), 48.4 (C23), 50.3 (C17), 64.2 (C18), 69.0 (C10), 114.7 (C6,8), 127.9 (C12,16), 128.3 (C5,9), 131.5 (C13,15), 134.6 (C11), 140.6 (C4), 158.1 (C7), 173.8 (C1). Найдено: m/z 421.2617 $[M]^+$. $C_{27}H_{35}O_3N$. Вычислено: $M = 421.2612$. Найдено, %: Cl 7.82. $C_{27}H_{36}O_3NCl$. Вычислено, %: Cl 7.74.

Гидрохлорид 3-{4-[(4-[(1S,9S)-6-оксо-7,11-дiazотрицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридека-2,4-диен-11-ил]метил}фенокси)метил}фенил}пропановой кислоты (71б)



Белый порошок, выход 47%. $[\alpha]_D^{27} -156$ (с 0.117,

EtOH). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 802, 1182, 1250,

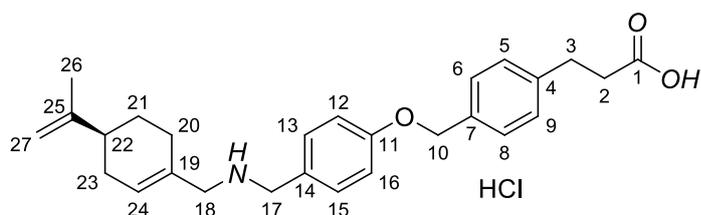
1514, 1549, 1649, 1720. Спектр 1H ЯМР (400

МГц, ДМСО- d_6): 1.78 - 1.92 (2H, м, H-24), 2.52 -

2.57 (2H, м, H-2), 2.73 (1H, м, H-22), 2.82 (2H, т, $J = 7.4$, H-3), 3.08 - 3.58 (м, 5H, H-18, 19, 23), 3.77 (1H, д, д, $J = 15.6, 6.5$, H-21_{экзо}), 3.85 - 3.97 (1H, м, H-21_{эндо}), 4.11 - 4.35 (2H, м, H-17), 5.06 (с, 2H, H-10), 6.14 (1H, д, $J = 6.4$, H-25), 6.28 (1H, д, $J = 9.1$, H-27), 7.05 (2H, д, $J = 7.8$, H-12, 16), 7.24 (2H, д, $J = 7.4$, H-5, 9), 7.29 - 7.38 (3H, м, H-6, 8, 26), 7.45 (2H, д, $J = 7.7$, H-13, 15), 9.63 (1H, уш.с, NH^+), 11.99 - 12.43 (1H, уш.с, $COOH$). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6): 22.6 (C24), 25.8 (C22), 30.0 (C3), 31.9 (C19), 35.1 (C2), 47.5 (C21), 55.6 (C18), 55.8 (C23), 59.7 (C17), 69.1 (C10), 105.2 (C25), 114.8 (C12,16), 117.3 (C27), 120.8 (C14), 127.8 (C6,8), 128.2 (C5,9), 133.4 (C26), 134.3

(C7), 138.8 (C13,15), 140.6 (C4), 147.1 (C11), 159.3 (C20), 162.3 (C28), 173.5 (C1). Найдено: m/z 458.2199 $[M]^+$. $C_{28}H_{30}O_4NCl$. Вычислено: $M = 458.2200$. Найдено, %: Cl 7.21. $C_{28}H_{31}O_4N_2Cl$. Вычислено, %: Cl 7.16.

Гидрохлорид (S)-3-(4-(((4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-енил)метиламино)метил)фенокси)метил)фенил)пропановой кислоты (71в)

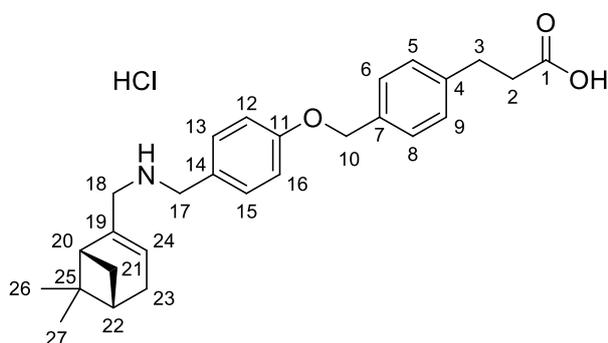


Белый порошок, выход 37%. Т.разл. 210.5°C. $[a]_D^{27} -32$ (с 0.130, EtOH).

ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 822, 885, 1012, 1244, 1514, 1693. Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 1.31 - 1.46 (1H, м,

H-21_{экв}), 1.70 (3H, с, H-26), 2.11 (6H, м, H-20,21_{акс},22,23), 2.55 (2H, м, H-2), 2.77 - 2.86 (2H, м, H-3), 3.41 - 3.46 (2H, м, H-18), 3.97 (2H, уш.с, H-17), 4.71 (2H, уш.с, H-27), 5.07 (2H, с, H-10), 5.80 - 5.87 (1H, м, H-24), 7.03 (2H, д, $J = 8.5$, H-12,16), 7.20 - 7.27 (2H, м, H-5,9), 7.31 - 7.38 (2H, м, H-6,8), 7.47 (2H, д, $J = 8.4$, H-13,15), 9.20 - 9.37 (2H, м, NH_2^+), 12.08 (1H, уш.с, COOH). Спектр ^{13}C NMR (75 МГц, $DMCO-d_6$): 20.6 (C26), 26.7 (C20), 26.9 (C21), 30.0 (C23), 30.1 (C3), 35.2 (C2), 43.8 (C22), 48.8 (C18), 51.2 (C17), 69.1 (C10), 109.1 (C27), 114.8 (C12,16), 123.9 (C14), 127.9 (C6,8), 128.4 (C5,9), 129.0 (C4), 129.0 (C24), 131.8 (C13,15), 134.5 (C7), 140.7 (C19), 148.9 (C25), 158.7 (C11), 173.7 (C1). Найдено: m/z 419.2452. $[M]^+$. $C_{27}H_{34}O_4NCl$. Вычислено: $M = 419.2455$. Найдено, %: Cl 7.90. $C_{27}H_{34}O_4NCl$. Вычислено, %: Cl 7.77.

Гидрохлорид 3-(4-(((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метиламино)метил)фенокси)метил)фенил)пропановой кислоты (71г)

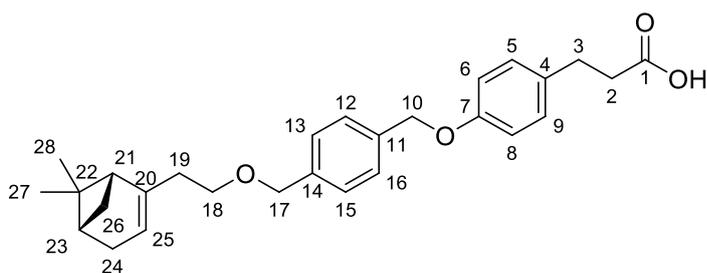


Белый порошок, выход 40%. Т.разл. 143.3°C. $[a]_D^{27} -15$ (с 0.110, EtOH). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 829, 1012, 1250, 1518, 1747. Спектр 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 0.82 (3H, с, H-27), 1.12 (1H, д, $J = 8.6$, H-21_{эндо}), 1.27 (3H, с, H-26), 2.04 - 2.13 (1H, м, H-22), 2.20 - 2.32 (3H, м, H-20,23), 2.35 - 2.44 (1H, м, H-21_{экзо}), 2.52 - 2.57 (2H, м, H-2), 2.81 (2H, т, $J =$

7.6, H-3), 3.40 (2H, уш.с, H-18), 3.98 (2H, уш.с, H-17), 5.08 (2H, с, H-10), 5.71 (1H, м, H-24), 7.04 (2H, д, $J = 8.8$, H-12,16), 7.20 - 7.27 (2H, м, H-5,9), 7.31 - 7.38 (2H, м, H-6,8), 7.44 (2H, д, $J = 8.7$, H-13,15), 9.14 (2H, уш.с, NH_2^+), 12.14 (1H, уш.с, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $DMCO-d_6$): 20.9 (C26), 25.8 (C27), 30.0 (C3), 31.0 (C25), 31.0 (C23), 35.1 (C2), 37.6 (C21), 39.7 (C20), 43.3

(C22), 49.0 (C18), 50.3 (C17), 69.0 (C10), 114.8 (C12,16), 123.7 (C24), 124.9 (C19), 127.8 (C6,8), 128.3 (C5,9), 131.8 (C13,15), 134.5 (C14), 139.1 (C7), 140.6 (C4), 158.7 (C11), 173.7 (C1). Найдено: m/z 419.2450 $[M]^+$. $C_{27}H_{34}O_4NCl$. Вычислено: $M = 419.2460$. Найдено, %: Cl 7.89. $C_{27}H_{34}O_4NCl$. Вычислено, %: Cl 7.77.

3-(4-(4-((2-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этокси)метил)бензилокси)-фенил)пропановая кислота (66a)



Белый порошок, выход 64%. Т.разл. 90.9°C.

$[\alpha]_D^{27} -14$ (с 0.117, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr)

ν/cm^{-1} : 796, 818, 1018, 1109, 1234, 1514,

1699. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$):

0.83 (3H, с, H-27), 1.16 (1H, д, $J = 8.5$,

H-26_a), 1.22 - 1.32 (3H, м, H-28), 1.97 - 2.42 (7H, м, H-21,22,23,24,26_b), 2.58 - 2.71 (2H, м, H-2),

2.90 (2H, т, $J = 7.6$, H-3), 3.49 (2H, т, $J = 7.1$, H-18), 4.43 - 4.56 (2H, м, H-17), 5.03 (2H, с, H-10),

5.28 (1H, м, H-25), 6.90 (2H, д, $J = 8.5$, H-6,8), 7.13 (2H, д, $J = 8.3$, H-5,9), 7.31 - 7.44 (4H, м, H-

12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$): 21.2 (C27), 26.3 (C28), 29.8 (C3), 31.4 (C24),

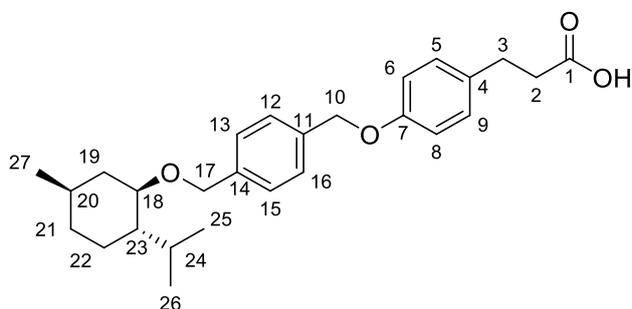
31.7 (C26), 35.7 (C2), 37.2 (C19), 38.0 (C22), 40.9 (C23), 46.0 (C21), 68.9, 69.9 (C10,18), 72.5

(C17), 115.0 (C6,8), 117.9 (C25), 127.5 (C12,16), 127.8 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.6 (C4), 136.4

(C11), 138.4 (C14), 145.1 (C20), 157.4 (C7), 178.2 (C1). Найдено: m/z 434.2460 $[M]^+$. $C_{28}H_{34}O_4$.

Вычислено: $M = 434.2452$.

3-(4-(4-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси)метил)бензилокси)фенил)-пропановая кислота (66b)



Белый порошок, выход 76%. Т.пл. 90.2–92.9°C.

$[\alpha]_D^{27} -61$ (с 0.153, $CHCl$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1}

1 : 818, 829, 1012, 1107, 1236, 1512, 1699. Спектр

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.70 (3H, д, $J = 7.0$,

H-26), 0.86 - 0.97 (9H, м, H-19_a,21_a,22_a,27,25_a),

1.29 - 1.42 (2H, м, H-20,23), 1.58 - 1.70 (2H, м,

H-21_b,22_b), 2.19 (1H, д, $J = 11.0$, H-19_b), 2.29 (1H,

м, H-24), 2.60 - 2.69 (2H, м, H-2), 2.90 (2H, т, $J = 7.7$, H-3), 3.17 (1H, т.д, $J = 10.5$, 4.1, H-18), 4.40

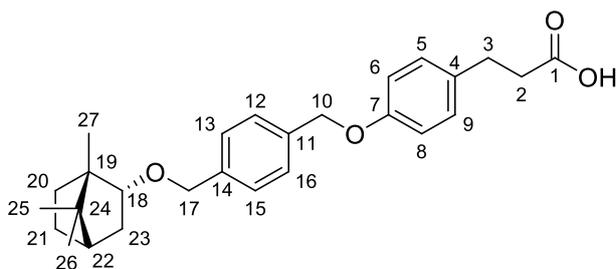
(1H, д, $J = 11.6$, H-17_a), 4.66 (1H, д, $J = 11.4$, H-17_b), 5.04 (2H, с, H-10), 6.89 (2H, д, $J = 8.6$, H-6,8),

7.11 (2H, д, $J = 8.6$, H-5,9), 7.33 - 7.42 (4H, м, H-12,13,15,16). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$):

16.0 (C26), 21.0 (C27), 22.4 (C25), 23.2 (C22), 25.5 (C24), 29.7 (C3), 31.5 (C20), 34.5 (C21), 35.8

(C2), 40.2 (C19), 48.3 (C23), 69.8, 70.1 (C10,17), 78.8 (C18), 114.9 (C6,8), 127.4 (C12,16), 128.0 (C13,15), 129.2 (C5,9), 132.4 (C4), 136.2 (C11), 138.8 (C14), 157.3 (C7), 178.8 (C1). Найдено: m/z 424.2616 $[M]^+$. $C_{27}H_{36}O_4$. Вычислено: $M = 424.2608$.

3-(4-(4-(((1S,2R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси)метил)бензилокси)-фенил)пропановая кислота (66в)



Выход 65%. Белый порошок. Т.разл. 136.7°C.

$[\alpha]_D^{27}$ -25 (с 0.130, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr)

ν/cm^{-1} : 810, 827, 1124, 1248, 1514, 1707. Спектр

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 0.81 - 0.94 (9H, м, Н-25,26,27), 1.10 (1H, д.д, $J = 13.0, 3.2$, Н-23_{эндо}),

1.19 - 1.31 (2H, м, Н-20_{экзо},21_{эндо}), 1.62 - 1.77 (2H,

м, Н-21_{экзо},22), 2.04 - 2.19 (2H, м, Н-20_{эндо},23_{экзо}), 2.61 - 2.69 (2H, т, $J = 7.6$, Н-2), 2.90 (2H, т, $J =$

7.7, Н-3), 3.66 - 3.74 (1H, м, Н-18), 4.42 - 4.49 (1H, м, Н-17_а), 4.55 - 4.62 (1H, м, Н-17_б), 5.03 (2H,

с, Н-10), 6.91 (2H, д, $J = 8.5$, Н-6,8), 7.13 (2H, д, $J = 8.5$, Н-5,9), 7.33 - 7.43 (4H, м, Н-12,13,15,16).

Спектр ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): 14.0 (C25), 18.9, 19.8 (C26,27), 26.8 (C20), 28.3 (C21), 29.7

(C3), 35.7 (C2), 36.1 (C23), 45.0 (C22), 47.9 (C24), 49.3 (C19), 69.9 (C10), 71.2 (C17), 84.4 (C18),

114.9 (C6,8), 127.4 (C13,15), 127.4 (C12,16), 129.2 (C5,9), 132.5 (C4), 135.9 (C11), 139.3 (C14),

157.4 (C7), 178.4 (C1). Найдено: m/z 422.2456 $[M]^+$. $C_{27}H_{34}O_4$. Вычислено: $M = 422.2452$.

Выводы

1. Предложен дизайн и осуществлен синтез трех серий потенциальных ингибиторов ДПП-4 конъюгатов цианопирролидина с замещенным борнильным или цитизиновым остовом; цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот; 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)-этиленов.

2. Показано, что соединения, сочетающие в своей структуре цианопирролидиновый фрагмент с замещенными борнильными фрагментами, обладают способностью ингибировать ДПП-4 в тестах *in vitro*, а также проявляют гипогликемическую активность в глюкозотолерантном тесте на мышах.

3. Разработан универсальный подход к синтезу скаффолдов на основе 3-(4-(феноксиметил)фенил)пропановой кислоты и 3-(4-(бензилокси)-фенил)пропановой кислоты, содержащих в своей структуре бромометиленовый, аминометиленовый фрагменты или альдегидную группу для дальнейшей дериватизации и синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1.

4. Осуществлен синтез потенциальных агонистов на основе метил 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата, этил 3-(4-((4-формил-феноксиметил)фенил)пропаноата, этил 3-(4-((4-(аминометил)-феноксиметил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата и метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокси)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата.

5. Показано, что соединения на основе борниламина и цитизина с 3-(4-(бензилокси)фенил)пропановой кислотой являются полными агонистами FFA1, а также проявляют гипогликемический эффект в глюкозотолерантном тесте на крысах.

Список сокращений

1. СД2 – сахарный диабет второго типа;
2. ГПП-1 – глюкагонподобногопептид-1;
3. ДПП-4 –дипептидилпептидаза-4;
4. FFA1r (GPR40r) – Free fatty acid receptor 1, рецептор, на свободные жирные кислоты;
5. ГИП – глюкозозависимый инсулиотропный полипептид;
6. EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид;
7. ТГФ – тетрагидрофуран
8. TMS – триметилсилил
9. PCC – хлорохромат пиридиния
10. ТБАБ – тетрабутиламмоний бромид
11. ТБАА – тетрабутиламмоний ацетат
12. ТЕМПО – 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
13. TBS – *трет*-бутилдиметилсилил
14. ЛДА – диизопропиламид лития
15. ТБАФ – тетра-н-бутиламмонийфторид
16. ПТСК – *пара*-толуолсульфокислоты
17. NBS – N-бромсукцинимид
18. ДМФА – N,N-диметилформаид
19. mCPBA – *мета*-хлорнадбензойная кислота
20. LHMDS – бис(триметилсилил)амид лития
21. KHMDS – бис(триметилсилил)амид калия
22. NMM – N-метилморфолина
23. NBUTU – гексафторфосфат (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
24. EC₅₀ – полумаксимальная эффективная концентрация
25. σ – среднеквадратическое отклонение
26. KCCB – константа спин-спинового взаимодействия
27. IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования
28. DIPEA – N,N-диизопропилэтиламин
29. SE – стандартная ошибка среднего
30. ТСХ – тонкослойная хроматография
31. ДМСО – диметилсульфоксид
32. ADDP – 1,1'-(азодикарбонил)диперидин
33. CDI – карбонилдиимидазол

34. ДМАП – 4-диметиламинопиридин

35. ТФАА – ангидрид трифторуксусной кислоты

Список литературы

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // *Diabetes Care*. – 2004. – V. 27. – N 5. – P. 1047–1053.
2. Doupis J., Veves A. DPP4 inhibitors: A new approach in diabetes treatment // *Advances in Therapy*. – 2008. – V. 25. – N 7. – P. 627–643.
3. Christensen L.W., Kuhre R.E., Janus C., Svendsen B., Holst J.J. Vascular, but not luminal, activation of FFAR1 (GPR40) stimulates GLP-1 secretion from isolated perfused rat small intestine // *Physiol. Rep.* – 2015. – V. 3. – N 9. – P. 12551.
4. Zhou Y.J., Song Y.L., Zhou H., Li Y. Linoleic acid activates GPR40/FFA1 and phospholipase C to increase $[Ca^{2+}]_i$ release and insulin secretion in islet beta-cells // *Chinese Med. Sci. J.* – 2012. – V. 27. – N 1. – P. 18–23.
5. Sola D., Rossi L., Schianca G.P.C., Maffioli P., Bigliocca M., Mella R., Corliano F., Fra G.P., Bartoli E., Derosa G. Sulfonylureas and their use in clinical practice // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – V. 11. – N 4. – P. 840–848.
6. Seino Y., Fukushima M., Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences // *J. Diabetes Investig.* – 2010. – V. 1. – N 1–2. – P. 8–23.
7. Hauge M., Vestmar M.A., Husted A.S., Ekberg J.P., Wright M.J., Di Salvo J., Weinglass A.B., Engelstoft M.S., Madsen A.N., Lückmann M., Miller M.W., Trujillo M.E., Frimurer T.M., Holst B., Howard A.D., Schwartz T.W. GPR40 (FFAR1) - Combined Gs and Gq signaling invitro is associated with robust incretin secretagogue action ex vivo and in vivo // *Mol. Metab.* – 2015. – V. 4. – N 1. – P. 3–14.
8. Defossa E., Wagner M. Recent developments in the discovery of FFA1 receptor agonists as novel oral treatment for type 2 diabetes mellitus // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – N 14. – P. 2991–3000.
9. Yang L., Zhang J., Si L., Han L., Zhang B., Ma H., Xing J., Zhao L., Zhou J., Zhang H. Synthesis and biological evaluation of GPR40/FFAR1 agonists containing 3,5-dimethylisoxazole // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 116. – P. 46–58.
10. Krasavin M., Lukin A., Bagnyukova D., Zhurilo N., Golovanov A., Zozulya S., Zahanich I., Moore D., Tikhonova I.G. Polar aromatic periphery increases agonist potency of spirocyclic free fatty acid receptor (GPR40) agonists inspired by LY2881835 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 127. – P. 357–368.

11. Krasavin M., Lukin A., Bagnyukova D., Zhurilo N., Zahanich I., Zozulya S., Ihalainen J., Forsberg M.M., Lehtonen M., Rautio J., Moore D., Tikhonova I.G. Free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists containing spirocyclic periphery inspired by LY2881835 // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 21. – P. 5481–5494.
12. Li H., Huang Q., Chen C., Xu B., Wang H.Y., Long Y.Q. Discovery of Potent and Orally Bioavailable GPR40 Full Agonists Bearing Thiophen-2-ylpropanoic Acid Scaffold // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – N 7. – P. 2697–2717.
13. Sasaki S., Kitamura S., Negoro N., Suzuki M., Tsujihata Y., Suzuki N., Santou T., Kanzaki N., Harada M., Tanaka Y., Kobayashi M., Tada N., Funami M., Tanaka T., Yamamoto Y., Fukatsu K., Yasuma T., Momose Y. Design, synthesis, and biological activity of potent and orally available G protein-coupled receptor 40 agonists // *J Med Chem.* – 2011. – V. 54. – N 5. – P. 1365–1378.
14. Christiansen E., Hansen S.V.F., Urban C., Hudson B.D., Wargent E.T., Grundmann M., Jenkins L., Zaibi M., Stocker C.J., Ullrich S., Kostenis E., Kassack M.U., Milligan G., Cawthorne M.A., Ulven T. Discovery of TUG-770: A Highly Potent Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA1/GPR40) Agonist for Treatment of Type 2 Diabetes // *Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 4. – N 5. – P. 441–445.
15. Guo D.Y., Li D.W., Ning M.M., Dang X.Y., Zhang L.N., Zeng L.M., Hu Y.H., Leng Y. Yhhu4488, a novel GPR40 agonist, promotes GLP-1 secretion and exerts anti-diabetic effect in rodent models // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2015. – V. 466. – N 4. – P. 740–747.
16. Christiansen E., Due-Hansen M.E., Urban C., Grundmann M., Schröder R., Hudson B.D., Milligan G., Cawthorne M.A., Kostenis E., Kassack M.U., Ulven T. Free fatty acid receptor 1 (FFA1/GPR40) agonists: Mesylpropoxy appendage lowers lipophilicity and improves ADME properties // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N 14. – P. 6624–6628.
17. Mikami S., Kitamura S., Negoro N., Sasaki S., Suzuki M., Tsujihata Y., Miyazaki T., Ito R., Suzuki N., Miyazaki J., Santou T., Kanzaki N., Funami M., Tanaka T., Yasuma T., Momose Y. Discovery of phenylpropanoic acid derivatives containing polar functionalities as potent and orally bioavailable G protein-coupled receptor 40 agonists for the treatment of type 2 diabetes // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N 8. – P. 3756–3776.
18. Takano R., Yoshida M., Inoue M., Honda T., Nakashima R., Matsumoto K., Yano T., Ogata T., Watanabe N., Toda N. Discovery of 3-aryl-3-ethoxypropanoic acids as orally active GPR40 agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – N 13. – P. 2949–2953.

19. Krasavin M., Lukin A., Zhurilo N., Kovalenko A., Zahanich I., Zozulya S., Moore D., Tikhonova I.G. Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 13. – P. 2954–2963.
20. Houze J.B., Zhu L., Sun Y., Akerman M., Qiu W., Zhang A.J., Sharma R., Schmitt M., Wang Y., Liu J., Liu J., Medina J.C., Reagan J.D., Luo J., Tonn G., Zhang J., Lu J.Y., Chen M., Lopez E., Nguyen K., Yang L., Tang L., Tian H., Shuttleworth S.J., Lin D.C. AMG 837: A potent, orally bioavailable GPR40 agonist // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – N 2. – P. 1267–1270.
21. Brown S.P., Dransfield P., Vimolratana M., Zhu L., Luo J., Zhang J., Jiao X., Pattaropong V., Wong S., Zhuang R., Swaminath G., Houze J.B., Lin D.C.H. Discovery of AM-6226: A Potent and Orally Bioavailable GPR40 Full Agonist That Displays Efficacy in Nonhuman Primates // *Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 9. – N 7. – P. 757–760.
22. Hamdouchi C., Kahl S.D., Patel L.A., Cardona G.R., Zink R.W., Chen K., Eessalu T.E., Ficorilli J.V., Marcelo M.C., Otto K.A., Wilbur K.L., Lineswala J.P., Piper J.L., Coffey D.S., Sweetana S.A., Haas J.V., Brooks D.A., Pratt E.J., Belin R.M., Deeg M.A., Ma X., Cannady E.A., Johnson J.T., Yumibe N.P., Chen Q., Maiti P., Montrose-Rafizadeh C., Chen Y., Reifel M.A. The Discovery, Preclinical, and Early Clinical Development of Potent and Selective GPR40 Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus (LY2881835, LY2922083, and LY2922470) // *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – N 24. – P. 10891–10916.
23. Hamdouchi C., Maiti P., Warshawsky A.M., DeBaillie A.C., Otto K.A., Wilbur K.L., Kahl S.D., Patel L.A., Cardona G.R., Zink R.W., Chen K., Cr S., Lineswala J.P., Neathery G.L., Bouaichi C., Diserod B.A., Campbell A.N., Sweetana S.A., Adams L.A., Cabrera O., Ma X., Yumibe N.P., Montrose-Rafizadeh C., Chen Y., Miller A.R. Discovery of LY3104607: A Potent and Selective G Protein-Coupled Receptor 40 (GPR40) Agonist with Optimized Pharmacokinetic Properties to Support Once Daily Oral Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61. – N 3. – P. 934–945.
24. Agarwal S., Sasane S., Deshmukh P., Rami B., Bandyopadhyay D., Giri P., Giri S., Jain M., Desai R.C. Identification of an Orally Efficacious GPR40/FFAR1 Receptor Agonist // *Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 7. – N 12. – P. 1134–1138.
25. Walker S.D., Borths C.J., Divirgilio E., Huang L., Liu P., Morrison H., Sugi K., Tanaka M., Woo J.C.S., Faul M.M. Development of a scalable synthesis of a GPR40 receptor agonist // *Org. Process Res. Dev.* – 2011. – V. 15. – N 3. – P. 570–580.

26. Woo J.C.S., Cui S., Walker S.D., Faul M.M. Asymmetric syntheses of a GPR40 receptor agonist via diastereoselective and enantioselective conjugate alkynylation // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66. – N 26. – P. 4730–4737.
27. Yazaki R., Kumagai N., Shibasaki M. Enantioselective synthesis of a GPR40 agonist AMG 837 via catalytic asymmetric conjugate addition of terminal alkyne to α,β -unsaturated thioamide // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N 5. – P. 952–955.
28. Sun Z., Zhou T., Pan X., Yang Y., Huan Y., Xiao Z., Shen Z., Liu Z. Design, synthesis and biological evaluation of a series of novel GPR40 agonists containing nitrogen heterocyclic rings // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N 18. – P. 3050–3056.
29. Brown S.P., Dransfield P.J., Vimolratana M., Jiao X., Zhu L., Pattaropong V., Sun Y., Liu J., Luo J., Zhang J., Wong S., Zhuang R., Guo Q., Li F., Medina J.C., Swaminath G., Lin D.C.H., Houze J.B. Discovery of AM-1638: A potent and orally bioavailable GPR40/FFA1 full agonist // *Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 3. – N 9. – P. 726–730.
30. Song F., Lu S., Gunnet J., Xu J.Z., Wines P., Proost J., Liang Y., Baumann C., Lenhard J., Murray W. V., Demarest K.T., Kuo G.H. Synthesis and biological evaluation of 3-aryl-3-(4-phenoxy)-propionic acid as a novel series of G protein-coupled receptor 40 agonists // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – N 12. – P. 2807–2817.
31. Ma Z., Lin D.C.H., Sharma R., Liu J., Zhu L., Li A.R., Kohn T., Wang Y., Liu J., Bartberger M.D., Medina J.C., Zhuang R., Li F., Zhang J., Luo J., Wong S., Tonn G.R., Houze J.B. Discovery of the imidazole-derived GPR40 agonist AM-3189 // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – N 1. – P. 15–20.
32. Ge L., Lu X., Cheng C., Chen J., Cao W., Wu X., Zhao G. Amide-Phosphonium Salt as Bifunctional Phase Transfer Catalyst for Asymmetric 1,6-Addition of Malonate Esters to para-Quinone Methides // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – N 19. – P. 9315–9325.
33. Liu J., Wang Y., Ma Z., Schmitt M., Zhu L., Brown S.P., Dransfield P.J., Sun Y., Sharma R., Guo Q., Zhuang R., Zhang J., Luo J., Tonn G.R., Wong S., Swaminath G., Medina J.C., Lin D. C.-H., Houze J.B. Optimization of GPR40 agonists for type 2 diabetes // *Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 5. – N 5. – P. 517–521.
34. Gopula B., Tsai Y.F., Kuo T.S., Wu P.Y., Henschke J.P., Wu H.L. Rhodium/chiral diene complexes in the catalytic asymmetric arylation of β -pyrazol-1-yl acrylates // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N 5. – P. 1142–1145.

35. Takano R., Yoshida M., Inoue M., Honda T., Nakashima R., Matsumoto K., Yano T., Ogata T., Watanabe N., Hirouchi M., Yoneyama T., Ito S., Toda N. Discovery of DS-1558: A potent and orally bioavailable GPR40 agonist // *Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 6. – N 3. – P. 266–270.
36. Takano R., Yoshida M., Inoue M., Honda T., Nakashima R., Matsumoto K., Yano T., Ogata T., Watanabe N., Hirouchi M., Kimura T., Toda N. Optimization of 3-aryl-3-ethoxypropanoic acids and discovery of the potent GPR40 agonist DS-1558 // *Bioorganic Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N 17. – P. 5546–5565.
37. Plummer C.W., Clements M.J., Chen H., Rajagopalan M., Josien H., Hagmann W.K., Miller M., Trujillo M.E., Kirkland M., Kosinski D., Mane J., Pachanski M., Cheewatrakoolpong B., Nolting A.F., Orr R., Christensen M., Campeau L.C., Wright M.J., Bugianesi R., Souza S., Zhang X., Di Salvo J., Weinglass A.B., Tschirret-Guth R., Nargund R., Howard A.D., Colletti S.L. Design and Synthesis of Novel, Selective GPR40 AgoPAMs // *Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 8. – N 2. – P. 221–226.
38. Davi M., Lebel H. One-pot approach for the synthesis of trans-cyclopropyl compounds from aldehydes. Application to the synthesis of GPR40 receptor agonists // *Chem. Commun.* – 2008. – N 40. – P. 4974–4976.
39. Garrido D.M., Corbett D.F., Dwornik K.A., Goetz A.S., Littleton T.R., McKeown S.C., Mills W.Y., Smalley T.L., Briscoe C.P., Peat A.J. Synthesis and activity of small molecule GPR40 agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – N 7. – P. 1840–1845.
40. Walsh S.P., Severino A., Zhou C., He J., Liang G.B., Tan C.P., Cao J., Eiermann G.J., Xu L., Salituro G., Howard A.D., Mills S.G., Yang L. 3-Substituted 3-(4-aryloxyaryl)-propanoic acids as GPR40 agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 21. – N 11. – P. 3390–3394.
41. Humphries P.S., Benbow J.W., Bonin P.D., Boyer D., Doran S.D., Frisbie R.K., Piotrowski D.W., Balan G., Bechle B.M., Conn E.L., Dirico K.J., Oliver R.M., Soeller W.C., Southers J.A., Yang X. Synthesis and SAR of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ones as novel G-protein-coupled receptor 40 (GPR40) antagonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – N 9. – P. 2400–2403.
42. Negoro N., Sasaki S., Ito M., Kitamura S., Tsujihata Y. Identification of Fused-Ring Alkanoic Acids with Improved Pharmacokinetic Profiles that Act as G protein-Coupled Receptor 40 / Free Fatty Acid Receptor 1 Agonists // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N 4. – P. 1538–1552.
43. Wang Y., Liu J.J., Dransfield P.J., Zhu L., Wang Z., Du X., Jiao X., Su Y., Li A.R., Brown S.P., Kasparian A., Vimolratana M., Yu M., Pattaropong V., Houze J.B., Swaminath G., Tran T., Nguyen K., Guo Q., Zhang J., Zhuang R., Li F., Miao L., Bartberger M.D., Correll T.L., Chow D.,

- Wong S., Luo J., Lin D.C., Medina J.C. Discovery and optimization of potent GPR40 full agonists containing tricyclic spirocycles // *Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 4. – N 6. – P. 551–555.
44. Hyde A.M., Liu Z., Kosjek B., Tan L., Klapars A., Ashley E.R., Zhong Y.L., Alvizo O., Agard N.J., Liu G., Gu X., Yasuda N., Limanto J., Huffman M.A., Tschaen D.M. Synthesis of the GPR40 partial agonist MK-8666 through a kinetically controlled dynamic enzymatic ketone reduction // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N 22. – P. 5888–5891.
45. Li Z., Yang J., Wang X., Li H., Liu C., Wang N., Huang W., Qian H. Discovery of novel free fatty acid receptor 1 agonists bearing triazole core via click chemistry // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 21. – P. 5449–5454.
46. Lu H., Fei H., Yang F., Zheng S., Hu Q., Zhang L., Yuan J., Feng J., Sun P., Dong Q. Discovery of novel orally bioavailable GPR40 agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – N 10. – P. 2920–2924.
47. Li Z., Pan M., Su X., Dai Y., Fu M., Cai X., Shi W., Huang W., Qian H. Discovery of novel pyrrole-based scaffold as potent and orally bioavailable free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes // *Bioorganic Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 9. – P. 1981–1987.
48. Li Z., Chen Y., Zhang Y., Jiang H., Liu Y., Chen Y., Zhang L., Qian H. Structure-based design of free fatty acid receptor 1 agonists bearing non-biphenyl scaffold // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 80. – P. 296–302.
49. Li Z., Yang J., Gu W., Cao G., Fu X., Sun X., Zhang Y., Jin H., Huang W., Qian H. Discovery of a novel oxime ether scaffold as potent and orally bioavailable free fatty acid receptor 1 agonists // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. – N 52. – P. 46356–46365.
50. Li Z., Qiu Q., Xu X., Wang X., Jiao L., Su X., Pan M., Huang W., Qian H. Design, synthesis and Structure-activity relationship studies of new thiazole-based free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 113. – P. 246–257.
51. Negoro N., Sasaki S., Mikami S., Ito M., Suzuki M., Tsujihata Y., Ito R., Harada A., Takeuchi K., Suzuki N., Miyazaki J., Santou T., Odani T., Kanzaki N., Funami M., Tanaka T., Kogame A., Matsunaga S., Yasuma T., Momose Y. Discovery of TAK-875: A potent, selective, and orally bioavailable GPR40 agonist // *Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 1. – N 6. – P. 290–294.
52. Negoro N., Sasaki S., Mikami S., Ito M., Tsujihata Y., Ito R., Suzuki M., Takeuchi K., Suzuki N., Miyazaki J., Santou T., Odani T., Kanzaki N., Funami M., Morohashi A., Nonaka M., Matsunaga S., Yasuma T., Momose Y. Optimization of (2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)acetic acids: Discovery of

a non-free fatty acid-like, highly bioavailable G protein-coupled receptor 40/free fatty acid receptor 1 agonist as a glucose-dependent insulinotropic agent // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N 8. – P. 3960–3974.

53. Sun Z., Zhou T., Pan X., Yang Y., Huan Y., Xiao Z., Shen Z., Liu Z. Design, synthesis and biological evaluation of a series of novel GPR40 agonists containing nitrogen heterocyclic rings // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N 18. – P. 3050–3056.

54. Li Z., Liu C., Xu X., Qiu Q., Su X., Dai Y., Yang J., Li H., Shi W., Liao C., Pan M., Huang W., Qian H. Discovery of phenylsulfonyl acetic acid derivatives with improved efficacy and safety as potent free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 138. – P. 458–479.

55. Christiansen E., Urban C., Merten N., Liebscher K., Karlsen K.K., Hamacher A., Spinrath A., Bond A.D., Drewke C., Ullrich S., Kassack M.U., Kostenis E., Ulven T. Discovery of Potent and Selective Agonists for the Free Fatty Acid Receptor 1 (FFA 1 / GPR40), a Potential Target for the Treatment of Type II Diabetes. *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 1. – P. 7061–7064.

56. Wang X., Zhao T., Yang B., Li Z., Cui J., Dai Y., Qiu Q., Qiang H., Huang W., Qian H. Synthesis and biological evaluation of phenoxyacetic acid derivatives as novel free fatty acid receptor 1 agonists // *Bioorganic Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N 1. – P. 132–140.

57. Jurica E.A., Wu X., Williams K.N., Hernandez A.S., Nirschl D.S., Rampulla R.A., Mathur A., Zhou M., Cao G., Xie C., Jacob B., Cai H., Wang T., Murphy B.J., Liu H., Xu C., Kunselman L.K., Hicks M.B., Sun Q., Schnur D.M., Sitkoff D.F., Dierks E.A., Apedo A., Moore D.B., Foster K.A., Cvijic M.E., Panemangalore R., Flynn N.A., Maxwell B.D., Hong Y., Tian Y., Wilkes J.J., Zinker B.A., Whaley J.M., Barrish J.C., Robl J.A., Ewing W.R., Ellsworth B.A. Discovery of Pyrrolidine-Containing GPR40 Agonists: Stereochemistry Effects a Change in Binding Mode // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – N 4. – P. 1417–1431.

58. Shi J., Gu Z., Jurica E.A., Wu X., Haque L.E., Williams K.N., Hernandez A.S., Hong Z., Gao Q., Dabros M., Davulcu A.H., Mathur A., Rampulla R.A., Gupta A.K., Jayaram R., Apedo A., Moore D.B., Liu H., Kunselman L.K., Brady E.J., Wilkes J.J., Zinker B.A., Cai H., Shu Y.Z., Sun Q., Dierks E.A., Foster K.A., Xu C., Wang T., Panemangalore R., Cvijic M.E., Xie C., Cao G.G., Zhou M., Krupinski J., Whaley J.M., Robl J.A., Ewing W.R., Ellsworth B.A. Discovery of Potent and Orally Bioavailable Dihydropyrazole GPR40 Agonists // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61. – N 3. – P. 681–694.

59. Ballatore C., Huryn D.M., Smith A.B. Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design // *ChemMedChem.* – 2013. – V. 8. – N 3. – P. 385–395.

60. Darwish K.M., Salama I., Mostafa S., Gomaa M.S., Helal M.A. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinediones as PPAR3/FFAR1 dual agonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 109. – P. 157–172.
61. Zhou C., Tang C., Chang E., Ge M., Lin S., Cline E., Tan C.P., Feng Y., Zhou Y.P., Eiermann G.J., Petrov A., Salituro G., Meinke P., Mosley R., Akiyama T.E., Einstein M., Kumar S., Berger J., Howard A.D., Thornberry N., Mills S.G., Yang L. Discovery of 5-aryloxy-2,4-thiazolidinediones as potent GPR40 agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – N 3. – P. 1298–1301.
62. Ortiz A., Sansinenea E. Synthetic Thiazolidinediones: Potential Antidiabetic Compounds // *Current Organic Chemistry.* – 2011. – V. 15. – N 1. – P. 108–127.
63. Huang H., Winters M.P., Meegalla S.K., Arnoult E., Paul Lee S., Zhao S., Martin T., Rady B., Liu J., Towers M., Otieno M., Xu F., Lim H.K., Silva J., Pocai A., Player M.R. Discovery of novel benzo[b]thiophene tetrazoles as non-carboxylate GPR40 agonists // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N 3. – P. 429–436.
64. Christiansen E., Due-Hansen M.E., Urban C., Grundmann M., Schmidt J., Hansen S.V.F., Hudson B.D., Zaibi M., Markussen S.B., Hagesaether E., Milligan G., Cawthorne M.A., Kostenis E., Kassack M.U., Ulven T. Discovery of a potent and selective free fatty acid receptor 1 agonist with low lipophilicity and high oral bioavailability // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – N 3. – P. 982–992.
65. Huang J., Guo B., Chu W.J., Xie X., Yang Y.S., Zhou X.L. Design, synthesis and evaluation of potent G-protein coupled receptor 40 agonists // *Chinese Chem. Lett.* – 2016. – V. 27. – N 1. – P. 159-162.
66. Chen T., Ning M., Ye Y., Wang K., Leng Y., Shen J. Design, synthesis and structure–activity relationship studies of GPR40 agonists containing amide linker // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 152. – P. 175–194.
67. Deacon C.F., Nauck M.A., Toft-Nielsen M., Pridal L., Willms B., Holst J.J. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects // *Diabetes.* – 1995. – V. 44. – N 9. – P. 1126–1131.
68. Vella A. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors - New insights // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2012. – V. 97. – N 8. – P. 2626–2628.
69. Magnin D.R. et al. Synthesis of Novel Potent Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors with Enhanced Chemical Stability: Interplay between the N-Terminal Amino Acid Alkyl Side Chain and the

Cyclopropyl Group of α -Aminoacyl-L-cis-4,5-methanoproline nitrile-Based Inhibitors // *J. Med. Chem.*, – 2004. – V. 47. – N 10. – P. 2587–2598.

70. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014 // *J. Nat. Prod.* – 2016. – V. 79. – N 3. – P. 629–661.

71. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Shernyukov A. V., Gatilov Y. V., Razumova Y. V., Zarubaev V. V., Tretiak T.S., Pokrovsky A.G., Kiselev O.I., Salakhutdinov N.F. Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 105. – P. 263–273.

72. Tsypysheva I.P., Koval'Skaya A. V., Khalilova I.U., Bakhtina Y., Khisamutdinova R.Y., Gabdrakhmanova S.F., Lobov A.N., Zarudii F.S., Yunusov M.S. New 12-N- β -hydroxyethylcytosine derivatives with potential antiarrhythmic activity // *Chem. Nat. Compd.* – 2014. – V. 50. – N 2. – P. 333–336.

73. Rao M.N., Haridas M., Gangwar M.K., Rajakannu P., Kalita A.C., Ghosh P. Asymmetric base-free Michael addition at room temperature with nickel-based bifunctional amido-functionalized N-heterocyclic carbene catalysts // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2015. – V. 2015. – N 9. – P. 1604–1615.

74. Carman R.M., Greenfield K.L. The endo- and exo-1, 7, 7-Trimethylbicyclo- [2.2.1]heptan-2-amines (Bornan-2-amines) and Their Acetamides // *Aust. J. Chem.* – 1984. – V. 37. – N 8. – P. 1785–1790.

75. White J.D., Wardrop D.J., Sundermann K.F. Camphorquinone and Camphorquinone Monoxime // *Organic Syntheses*. – 2003. – V. 79. – N 79. – P. 125–125.

76. Davies S.R., C. Mitchell M., Cain C.P., Devitt P.G., Taylor R.J., Kee T.P. Phospho-transfer catalysis // *J. Organomet. Chem.* – 2002. – V. 550. – N 1–2. – P. 29–57.

77. Bosiak M.J., Pakulski M.M. Asymmetric Reduction of α -Keto Aldoxime O-Ethers // *Synthesis (Stuttg)*. 07.12.2010. – 2011. – V. 2011. – N 02. – P. 316–324.

78. Bosiak M.J., Krzemiński M.P., Jaisankar P., Zaidlewicz M. Asymmetric synthesis of N-1-(heteroaryl)ethyl-N-hydroxyureas // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2008. – V. 19. – N 8. – P. 956–963.

79. Herold F., Dawidowski M., Wolska I., Chodkowski A., Kleps J., Turło J., Zimniak A. The synthesis of new diastereomers of (4S,8aS)- and (4R,8aS)-4-phenyl-perhydropyrrole[1,2-a]pyrazine-1,3-dione // *Tetrahedron Asymmetry*. – 2007. – V. 18. – N 17. – P. 2091–2098.

80. Villhauer E.B., Brinkman J.A., Naderi G.B., Burkey B.F., Dunning B.E., Prasad K., Mangold B.L., Russell M.E., Hughes T.E. 1-[[[(3-Hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine:

A potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. – N 13. – P. 2774–2789.

81. Aitken R.A., Smith M.H., Wilson H.S. Variable temperature ¹H and ¹³C NMR study of restricted rotation in N,N-bis(2-hydroxyethyl)acetamide // *J. Mol. Struct.* – 2016. – V. 1113. – P. 171–173.

82. Kuranov S.O., Tsypysheva I.P., Khvostov M. V., Zainullina L.F., Borisevich S.S., Vakhitova Y. V., 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 Med. Chem.* – 2018. – V. 26. – N 15. – P. 4402–4409.

83. Gao Y., Zhang Y., Zhu J., Li B., Li Z., Zhu W., Shi J., Jia Q., Li Y. Recent progress in natural products as DPP-4 inhibitors // *Future Medicinal Chemistry.* – 2015. – V. 7. – N 8. – P. 1079–1089.

84. Sova M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2012. – V. 12. – N 8. – P. 749–767.

85. Kępa M., Mikłasińska-Majdanik M., Wojtyczka R.D., Idzik D., Korzeniowski K., Smoleń-Dzirba J., Wasik T.J. Antimicrobial potential of caffeic acid against staphylococcus aureus clinical strains // *Biomed Res. Int.* – 2018. – V. 2018. – P. 1–9.

86. da Cunha F.M., Duma D., Assreuy J., Buzzi F.C., Niero R., Campos M.M., Calixto J.B. Caffeic Acid Derivatives: In Vitro and In Vivo Anti-inflammatory Properties // *Free Radic. Res.* – 2004. – V. 38. – N 11. – P. 1241–1253.

87. Avanesyan A.A., Pashkov A.N., Simonyan N.A., Simonyan A. V., Myachina O. V. Antiradical activity of cinnamic acid derivatives // *Pharm. Chem. J.* – 2009. – V. 43. – N 5. – P. 249–250.

88. Huggins D.J., Sherman W., Tidor B. Rational Approaches to Improving Selectivity in Drug Design // *J. Med. Chem.* – 2012. – V. 55. – N 4. – P. 1424–1444.

89. Jha V., Bhadoriya K.S. Synthesis, pharmacological evaluation and molecular docking studies of pyrimidinedione based DPP-4 inhibitors as antidiabetic agents // *J. Mol. Struct.* – 2018. – V. 1158. – P. 96–105.

90. Pat. 2014105926 A1 WO. Novel Betulinic Acid Proline Derivatives As Hiv Inhibitors / Panduranga R.A., Parthasaradhi R.B., Rathnakar R.K. Subrahmanyam L., Krupadanam D.G.L., Venkati M., Sudhakar N., Srinivas R.K. – 2014.07.03.

91. Pace P., Di Francesco M.E., Gardelli C., Harper S., Muraglia E., Nizi E., Orvieto F., Petrocchi A., Poma M., Rowley M., Scarpelli R., Laufer R., Paz O.G., Monteagudo E., Bonelli F., Hazuda D.,

- Stillmock K.A., Summa V. Dihydroxypyrimidine-4-carboxamides as novel potent and selective HIV integrase inhibitors // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – N 9. – P. 2225–2239.
92. Wang Z., Wei P., Xizhi X., Liu Y., Wang L., Wang Q. Design, Synthesis, and Antiviral Activity Evaluation of Phenanthrene-Based Antofine Derivatives // *J. Agric. Food Chem.* – 2012. – V. 60. – N 35. – P. 8544–8551.
93. Wang J., Feng Y., Ji X., Deng G., Leng Y., Liu H. Synthesis and biological evaluation of pyrrolidine-2-carbonitrile and 4-fluoropyrrolidine-2-carbonitrile derivatives as dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes // *Bioorganic Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – N 23. – P. 7418–7429.
94. Pawar H.S., Wagh A.S., Lali A.M. Triethylamine: A potential N-base surrogate for pyridine in Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes and malonic acid // *New J. Chem.* – 2016. – V. 40. – N 6. – P. 4962–4968.
95. Robbins R.J., Schmidt W.F. Optimized synthesis of four isotopically labeled(¹³C-enriched) phenolic acids via a malonic acid condensation // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2004. – V. 47. – N 11. – P. 797–806.
96. Kuranov S.O., Blokhin M.E., Borisov S.A., Khvostov M.V., Luzina O.A., Salakhutdinov N.F. Synthesis and Hypoglycemic Activity Evaluation of Aryl(hetaryl)propenoic Cyanopyrrolidineamides // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 45. – №5, – P.534-541. [Биоорганическая химия. 2019. – № 45(5). – С.534-541].
97. Simpson C.J., Fitzhenry M.J., Stamford N.P.J. Preparation of vinylphenols from 2- and 4-hydroxybenzaldehydes // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – N 40. – P. 6893–6896.
98. Magoulas G.E., Bariamis S.E., Athanassopoulos C.M., Haskopoulos A., Dedes P.G., Krokidis M.G., Karamanos N.K., Kletsas D., Papaioannou D., Maroulis G. Syntheses, antiproliferative activity and theoretical characterization of acitretin-type retinoids with changes in the lipophilic part // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – N 2. – P. 721–737.
99. Degnan A.P., Maxwell D., Balakrishnan A., Brown J.M., Easton A., Gulianello M., Hanumegowda U., Hill Drzewi M., Miller R., Santone K.S., Senapati A., Shields E.E., Sivarao D.V., Westphal R., Whiterock V.J., Zhuo X., Bronson J.J., Macor J.E. Difluorocyclobutylacetylenes as positive allosteric modulators of mGluR5 with reduced bioactivation potential // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2016. – V. 26. – N 24. – P. 5871–5876.

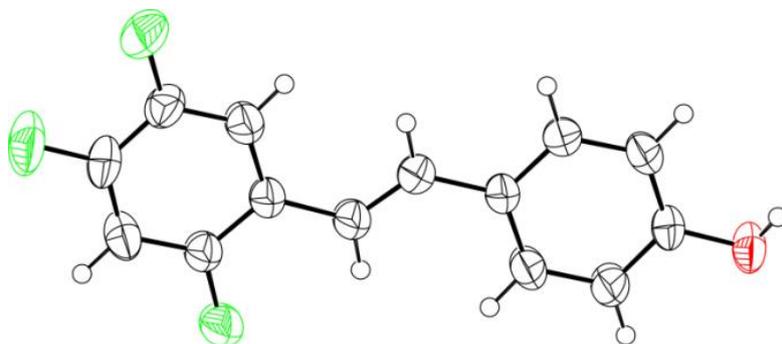
100. Thompson S.K., Heathcock C.H. Effect of Cation, Temperature, and Solvent on the Stereoselectivity of the Horner—Emmons Reaction of Trimethyl Phosphonoacetate with Aldehydes // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – N 10. – P. 3386–3388.
101. Blokhin M.E., Kuranov S.O., Luzina O.A., Khvostov M.V., Salakhutdinov N.F. Synthesis and hypoglycemic activity of 2,4,5-trifluorostilbene derivatives. 4-я Российская Конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019» (Россия, г. Екатеринбург, 2019). – Book of abstracts, Екатеринбург, 2019. P. 161.
102. Hauge M., Vestmar M.A., Husted A.S., Ekberg J.P., Wright M.J., Di Salvo J., Weinglass A.B., Engelstoft M.S., Madsen A.N., Lückmann M., Miller M.W., Trujillo M.E., Frimurer T.M., Holst B., Howard A.D., Schwartz T.W. GPR40 (FFAR1) - Combined Gs and Gq signaling invitro is associated with robust incretin secretagogue action ex vivo and in vivo // *Mol. Metab.* – 2015. – V. 4. – N 1. – P. 3–14.
103. Pat. 1559422 A1 EP. Receptor function controlling agent / Fukatsu K., Sasaki S., Hinuma S., Ito Y., Suzuki N., Harada M., Yasuma T., Takeda Pharmaceutical Company Limited. – 2015.08.03.
104. Soloshonok J.L.M.S.M.T.V.A., Taylor S.M., Soloshonok V.A. An efficient and operationally convenient general synthesis of tertiary amines by direct alkylation of secondary amines with alkyl halides in the presence of Huenig's base // *Arkivoc.* – 2005. – V. 2005. – N 6. – P. 287.
105. Dayal B., Salen G., Toome B., Tint G.S., Shefer S., Padia J. Lithium hydroxide/aqueous methanol: mild reagent for the hydrolysis of bile acid methyl esters // *Steroids.* – 1990. – V. 55. – N 5. – P. 233–237.
106. Куранов С., Лузина О., Онопченко О., Бориско П., Зозуля С., Красавин М., Салахутдинов Н. Синтез новых агонистов рецептора FFA1 в качестве потенциальных гипогликемических агентов. Всероссийская молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (пос. Шерегеш, Кемеровская обл., 2018). – Сборник тезисов, Новосибирск, 2018. – С. 63.
107. Karat A., König A., Montermini F., Renaud P. A radical procedure for the anti-markovnikov hydroazidation of alkenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – N 35. – P. 13890–13893.
108. Gathirwa J.W., Maki T. Benzylolation of hydroxy groups with tertiary amine as a base // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – N 1. – P. 370–375.

109. Kuranov S., Luzina O., Salakhutdinov N. Conjugates of phenylpropanoic acid and terpenoids as potential FFA1 agonists. 4-я Российская Конференция по Медицинской Химии «МедХим-Россия 2019» (Россия, г. Екатеринбург, 2019). – Book of abstracts, Екатеринбург, 2019. P. 218.
110. Talukdar S., Hsu J.L., Chou T.C., Fang J.M. Direct transformation of aldehydes to nitriles using iodine in ammonia water // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N 6. – P. 1103–1105.
111. Armarego W.L.F. Purification of laboratory chemicals / Armarego W.L.F., Perrin D.D. – Oxford : Butterworth Heinemann, 1997. – 529 p.
112. Villhauer E.B., Brinkman J.A., Naderi G.B., Dunning B.E., Mangold B.L., Mone M.D., Russell M.E., Weldon S.C., Hughes T.E. 1-[2-[(5-Cyanopyridin-2-yl)amino]-ethylamino]acetyl-2-(S)-pyrrolidine -carbonitrile: A potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties // *J. Med. Chem.* – 2002. – V. 45. – N 12. – P. 2362–2365.
113. Kalinowska M., Świsłocka R., Lewandowski W. The spectroscopic (FT-IR, FT-Raman and ¹H, ¹³C NMR) and theoretical studies of cinnamic acid and alkali metal cinnamates // *J. Mol. Struct.* – 2007. – V. 834–836. – N SPEC. ISS. – P. 572–580.
114. Rao G.K., Kumar A., Singh M.P., Kumar A., Biradar A.M., Singh A.K. Influence of pendent alkyl chains on Heck and Sonogashira C–C coupling catalyzed with palladium(II) complexes of selenated Schiff bases having liquid crystalline properties // *J. Organomet. Chem.* – 2014. – V. 753. – P. 42–47.
115. Würtenberger I., Angermaier B., Kircher B., Gust R. Synthesis and In Vitro Pharmacological Behavior of Platinum(II) Complexes Containing 1,2-Diamino-1-(4-fluorophenyl)-2-alkanol Ligands // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – N 20. – P. 7951–7964.
116. Zhang L., Yang D.-H., Zhao X., Xu F., Liang J., Zhou Q.-L., Yang X.-Y., Yang X.-W. Metabolism of Chuanxiong Rhizoma decoction: Identification of the metabolites in WZS-miniature pig urine // *Fitoterapia.* – 2015. – V. 105. – P. 177–186.
117. Sun J., He X.-M., Zhao M.-M., Li L., Li C.-B., Dong Y., Sun J., He X.-M., Zhao M.-M., Li L., Li C.-B., Dong Y. Antioxidant and Nitrite-Scavenging Capacities of Phenolic Compounds from Sugarcane (*Saccharum officinarum* L.) Tops // *Molecules.* – 2014. – V. 19. – N 9. – P. 13147–13160.
118. Sathyanarayana P., Ravi O., Muktapuram P.R., Bathula S.R. Copper catalyzed oxygen assisted C(CNOH)-C(alkyl) bond cleavage: A facile conversion of aryl/aralkyl/vinyl ketones to aromatic acids // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N 37. – P. 9681–9685.

119. Pat. 2008003141 WO. Therapeutic compounds / Williams S.J., Stapleton D., Zammit S., Kelly D.J., Gilbert R.E., Krum H. Fibrotech Therapeutics PTY LTD – 2008.01.10.
120. Srivastava, V., Darokar M.P., Fatima, A., Kumar C.C., Saxena, H.O., Dwivedi G.R., Shrivastava K., Gupta V., Chattopadhyay S.K., Luqman S., Gupta M.M., Negi A.S., Khanuja S.P.S. Synthesis of diverse analogues of Oenostacin and their antibacterial activities // *Bioorganic Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – N 1. – P. 518–525.
121. Pat. 2006106326 WO. Substituted heterocycles and their use as chk1, pdk1 and pak inhibitors / Daly K., Heron N., Hird A., Ioannidis S., Janetka J., W., Lyne P., Scott, J., Toader D., Vasbinder M., YU, D., YU, Y. Astrazeneca UK limited – 2006.10.12.
122. Freeman F., Chang L.Y., Kappos J.C., Sumarta L. Permanganate ion oxidations. 18. Kinetics and mechanism of the oxidation of (E)-3-(2-pyridinyl)-, (E)-3-(3-pyridinyl)-, and (E)-3-(4-pyridinyl)-2-propenoates // *J. Org. Chem.* – 1987. – V. 52. – N 8. – P. 1460–1464..
123. Kole G.K., Tan G.K., Vittal J.J. Anion-controlled stereoselective synthesis of cyclobutane derivatives by solid-state [2 + 2] cycloaddition reaction of the salts of trans-3-(4-Pyridyl) acrylic acid // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N 1. – P. 128–131.
124. Pat. 2015054103 WO. Oxazolidinones as modulators of MGLUR5 / Degnan A.P., Maxwell D., Hill M.D., Fang H., Parker M.F., Yang F., Bronson J.J., Macor J.E. Bristol-Myers SQUIBB COMPANY – 2015.04.16.
125. Zhang X., Fan S., He C.-Y., Wan X., Min Q.-Q., Yang J., Jiang Z.-X. Pd(OAc)₂ catalyzed olefination of highly electron-deficient perfluoroarenes. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – N 13. – P. 4506–4507.
126. Avó J., Cunha-Silva L., Lima J.C., Jorge Parola A. Design and synthesis of photoactive ionic liquids // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – N 10. – P. 2582–2585.
127. Tung C.L., Wong C.T.T., Fung E.Y.M., Li X. Traceless and Chemoselective Amine Bioconjugation via Phthalimidine Formation in Native Protein Modification // *Org. Lett.* – 2016. – V. 18. – N 11. – P. 2600–2603.
128. Pat. 109251155 CN. Alpha-aminoamide derivative and application thereof / Chen K., Jin C., Zhang Y. Guangdong HEC Pharmaceutical CO., LTD – 2018.07.06.

Приложение

Кристаллографические данные для соединения 41a



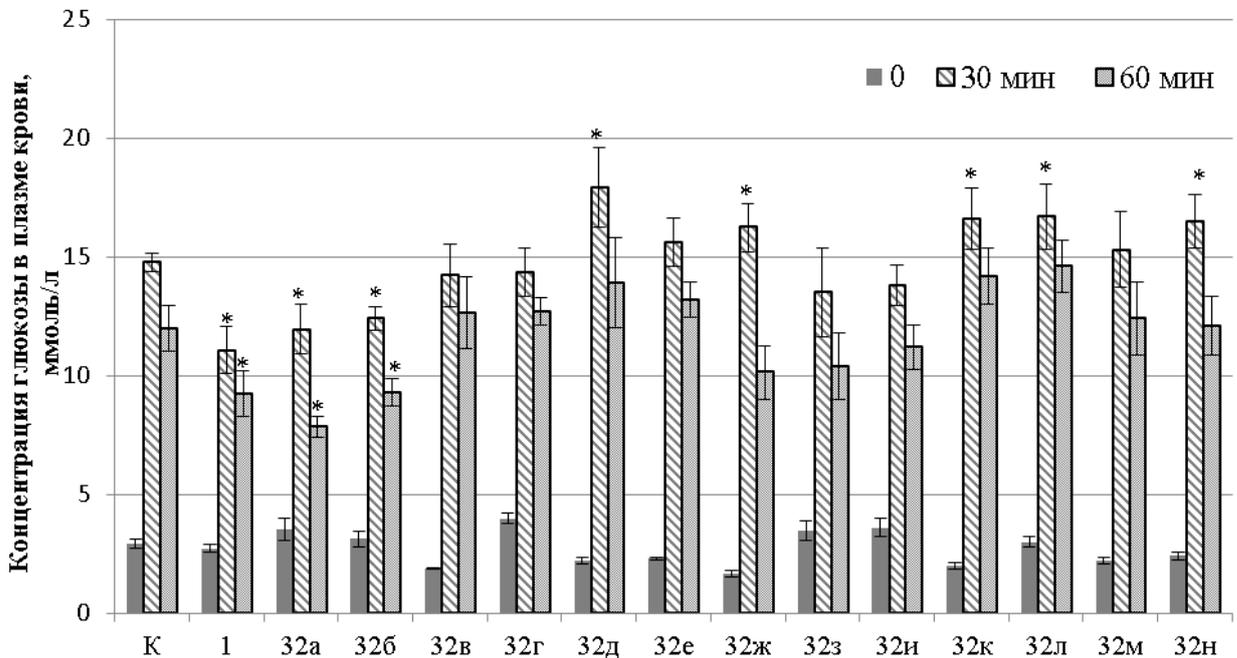
Монокристаллы соединения **41a** выращены из раствора с гексаном. Кристаллы моноклинные: a 11.5492(19), b 4.7092(5), c 21.388(4) Å, α 90.00°, β 104.419(6)°, γ 90.00°, V 1126.6 (7) Å³, пространственная группа $P2_1/C$, Z 4, $d_{\text{ввч.}}$ 1.475 г/см³, μ

0.126 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.04×0.09×0.63 мм³. Измерили интенсивности 2454 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1917$, $S = 0.946$, уточняли 164 параметра ($R = 0.0468$ для $F > 2\sigma(F)$).

Методика проведения глюкозотолерантного теста на мышах

В эксперименте использовали самцов мышей линии CD-1 массой 25–30 г. Животные были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН и содержались в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде. Все эксперименты проводились в соответствии с «Европейской конвенцией о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», 1986 г. После карантина животные были рандомизированы по весу и разделены на группы по 5 мышей в каждой. Все тестируемые соединения смешивали с несколькими каплями Tween 80 или DMSO и растворяли в дистиллированной воде. Затем перорально натощак (голод 12 ч) вводили животным за 0,5 ч до пероральной нагрузки глюкозой (2.5 г / кг). Животные контрольной группы получали только носитель (вода с Tween 80 или DMSO). Значения глюкозы в крови измеряли с помощью ONE TOUCH Select глюкометра (LIFESCAN Inc., США) перед дозированием (0) и через 30, 60, 90 мин после введения глюкозы. Вилдаглиптин (Галвус, Новартис) использовали в качестве положительного контроля. Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна – Уитни. $P < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты ГТТ на мышах соединений 32а-н. К - контроль



Результаты ГТТ на мышцах соединений 61а,б (часть 1)

В таблице приведены значения концентрации (ммоль/л) глюкозы в крови. М – среднее; SD – среднеквадратическое отклонение; SE – стандартная ошибка среднего.

Соединение	Время, мин					
	-30	0	15	30	60	120
GW9508	8.9	12.5	10.7	13.4	11.1	8.4
GW9508	11.6	11.1	14.8	14.8	12.4	9.5
GW9508	7.8	9.9	11.3	11.8	11.9	9.8
GW9508	7.7	8.1	14.8	12.1	12.1	13.1
GW9508	6.7	6.9	9.1	10.6	13.1	8.4
М	8.54	9.70	12.14	12.54	12.12	9.84
SE	0.84	1.01	1.14	0.72	0.33	0.86
61б, 5 мг/кг	7.2	14.7	22.9	23.6	18.8	13.6
61б, 5 мг/кг	6.3	9.4	12.2	11.7	11.3	7.9
61б, 5 мг/кг	6.5	6.9	14.8	11.7	10.1	7.7
61б, 5 мг/кг	5.6	6.2	8.2	7.6	7.4	6.2
61б, 5 мг/кг	6.4	9.3	9.8	9.3	10.2	6.5
61б, 5 мг/кг	7.5	8.3	12.1	9.8	8.8	8.2
М	6.58	9.13	13.33	12.28	11.10	8.35
SE	0.28	1.23	2.12	2.35	1.63	1.10
61б, 10 мг/кг	6.5	7.2	9.9	9.8	7.4	7.3
61б, 10 мг/кг	10.8	10.8	11.3	10.6	8.3	8.9
61б, 10 мг/кг	8.5	9.4	21	17.8	9.5	8.9
61б, 10 мг/кг	8.3	9.9	13.1	11.2	8.4	7.3
61б, 10 мг/кг	8.1	8.7	16.7	11.9	8.4	7.8
М	8.44	9.20	14.40	12.26	8.40	8.04
SE	0.69	0.61	2.00	1.43	0.33	0.36
61б, 25 мг/кг	8.7	10.6	14.8	12.6	9.7	8.9
61б, 25 мг/кг	7.7	7.2	10.4	9.2	11.3	9.4
61б, 25 мг/кг	6.9	7.7	14.4	12.6	12.4	9.9
61б, 25 мг/кг	7.2	8.3	12.7	10.4	10.7	9.8
61б, 25 мг/кг	4.1	7.4	13.9	13.7	10.6	6.3
М	6.92	8.24	13.24	11.70	10.94	8.86
SE	0.77	0.62	0.79	0.82	0.45	0.66
Контроль	9.1	13.7	17	17.6	11.9	10.8
Контроль	7.8	8	11.7	15.4	11.5	9.8
Контроль	9.2	9.4	23.5	26.7	18.7	12.6
Контроль	9.4	9.5	12.5	14	12	9.3
Контроль	6.6	8	21.4	12.6	9.8	7.1
М	8.42	9.72	17.22	17.26	12.78	9.92
SE	0.54	1.05	2.34	2.50	1.53	0.90

Результаты ГТТ на мышцах соединений 61а,б (часть 2)

Соединение	Время, мин					
	-30	0	15	30	60	120
61а, 5 мг/кг	10.7	10.8	13.1	10.5	11.5	9.3
61а, 5 мг/кг	9.6	9.8	10.9	13.4	9.7	12.9
61а, 5 мг/кг	8.7	12.7	15.5	10.9	10.3	8.4
61а, 5 мг/кг	6.4	8.5	10.2	9.1	10.5	6.8
61а, 5 мг/кг	8.6	9.7	10.7	10.2	10.9	8.3
M	8.80	10.30	12.08	10.82	10.58	9.14
SE	0.71	0.70	0.99	0.71	0.30	1.02
61а, 10 мг/кг	6.6	14.3	13.7	15.3	13.2	8.8
61а, 10 мг/кг	7.7	11.4	10.3	11.9	8.6	6.9
61а, 10 мг/кг	8.3	11.3	18.9	12.8	11.3	11.6
61а, 10 мг/кг	6	8.5	14.3	6.9	6.2	7.6
61а, 10 мг/кг	6.8	8.3	10.5	9.3	12.6	6.4
M	7.08	10.76	13.54	11.24	10.38	8.26
SE	0.41	1.10	1.57	1.45	1.31	0.93
61а, 25 мг/кг	7.4	7.7	9.8	9.7	8.8	8.1
61а, 25 мг/кг	6.6	7.1	11.6	10.4	11	7.3
61а, 25 мг/кг	6.3	6.6	12.6	22.7	17.6	11.6
61а, 25 мг/кг	8.2	8.3	9.3	9.1	10.3	9.7
61а, 25 мг/кг	6.9	7.4	15.2	17.1	14.7	12.3
61а, 25 мг/кг	7.4	9.4	14.7	9	7.4	7.6
61а, 25 мг/кг	6.4	7.4	7.8	7.4	7.4	6.3
M	7.03	7.70	11.57	12.20	11.03	8.99
SE	0.26	0.37	1.14	2.28	1.57	0.93
61а, 1 мг/кг	7.9	10.7	17.1	14.1	10.2	7.8
61а, 1 мг/кг	7.1	9.4	10.4	13	8.1	6.8
61а, 1 мг/кг	8.6	13	20.1	17.9	12.5	8.5
61а, 1 мг/кг	8.6	12.8	13	17.5	10	9.4
61а, 1 мг/кг	8.8	8.7	12.2	10.5	9.2	7.6
M	8.20	10.92	14.56	14.60	10.00	8.02
SE	0.31	0.87	1.77	1.39	0.73	0.44
61б, 1 мг/кг	7.2	9.2	14.5	11.2	10.4	7.9
61б, 1 мг/кг	7.8	9.2	11.1	11.7	11.3	7.9
61б, 1 мг/кг	9.9	11.7	14.7	14.8	17.6	14.6
61б, 1 мг/кг	9.5	7.7	12.9	10	8.3	8.5
61б, 1 мг/кг	8.3	10.4	20.2	10.7	9.1	10.9
M	8.54	9.64	14.68	11.68	11.34	9.96
SE	0.51	0.67	1.52	0.83	1.65	1.29