

На правах рукописи



Подтуркина Александра Владимировна

**СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И АНАЛОГОВ (4*S*,5*R*,6*R*)-ПАРА-
МЕНТА-1,8-ДИЕН-5,6-ДИОЛА, ПЕРСПЕКТИВНЫХ
ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ АГЕНТОВ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Научный руководитель: **Ардашов Олег Васильевич**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
лаборатории физиологически активных веществ,
НИОХ СО РАН

Официальные оппоненты: **Дьяконов Владимир Анатольевич**

доктор химических наук, доцент, профессор РАН,
руководитель группы «Лаборатория металлоорганического
синтеза и катализа №25» ИОХ РАН, г. Москва

Солдатова Наталья Сергеевна

кандидат химических наук, доцент Исследовательской
школы химических и биомедицинских технологий,
заведующий международной научно-исследовательской
лабораторией "Невалентные взаимодействия в химии
материалов" «Национальный исследовательский Томский
политехнический университет», г. Томск

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт химической биологии и фундаментальной
медицины Сибирского отделения Российской академии
наук, г. Новосибирск

Защита состоится «20» июня 2025 г. в 11:30 на заседании диссертационного совета 24.1.192.02, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.02; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «___» апреля 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук



Патрушев С.С.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Нейродегенеративными заболеваниями называются группа медленно прогрессирующих заболеваний, характеризующихся непрерывным разрушением нервных клеток и тканей, а также дисфункцией нервной системы, связанной со старением. В 2019 году неврологические заболевания стали причиной смерти около 10.6 миллионов человек в мире. Одним из распространенных нейродегенеративных заболеваний является болезнь Паркинсона (БП), которая характеризуется прогрессирующей потерей дофаминовых нейронов в *substantia nigra* мозга. В 2018 году было обнаружено, что за предыдущие 30 лет число пациентов с БП увеличилось в 2.5 раза. В большинстве случаев средний возраст пациентов с диагнозом БП составляет 60–65 лет, однако выявлены случаи раннего (до 50 лет) и юношеского (до 21 года) заболевания. К основным симптомам БП относятся как моторные (тремор, замедленность движения, постулярная неустойчивость, мышечная ригидность), так и немоторные (расстройство сна, психиатрические симптомы, боль и утомление).

В настоящее время не существует лекарства, способного полностью вылечить БП, и терапия в основном направлена на облегчение симптомов болезни. Золотым стандартом купирования симптомов БП является предшественник дофамина – леводопа. Также в современной терапии БП применяются ингибиторы моноаминоксидазы В (МАО-В), снижающие метаболизм дофамина, тем самым повышая его концентрацию, и агонисты дофамина, которые заменяют прямую дофаминергическую стимуляцию за счет стимуляции постсинаптических рецепторов, что позволяет компенсировать дефицит собственного дофамина.

Несмотря на эффективность в отношении многих двигательных симптомов при БП, существующие препараты вызывают побочные эффекты, которые могут быть как легкими, так и серьезными. Например, порядка 40% пациентов, принимающих дофаминовые агонисты перорально (ропинирол, прамипексол), испытывают психиатрические побочные эффекты, в частности галлюцинации и импульсивное расстройство личности. Наиболее распространенный побочный эффект при приеме леводопы на начальной стадии болезни Паркинсона, это тошнота, однако при прогрессировании болезни побочные эффекты увеличиваются (спутанность сознания, нарушение сна, дискинезия, галлюцинации, седативный

эффект, гипертензия). Также у пациентов с течением времени может возникнуть быстрый переход из состояния удовлетворительной двигательной активности к обездвиженности на фоне длительного приема леводопы (синдром «включения-выключения»).

Таким образом, актуальной задачей является поиск новых терапевтических средств медицинской коррекции БП.

Степень разработанности темы

Природные соединения и их аналоги играют ключевую роль в разработке лекарств благодаря широкому спектру биологической активности. Исследования показали их потенциал в лечении нейродегенеративных заболеваний. Особое внимание заслуживают монотерпены и монотерпеноиды, составляющие основную фракцию эфирных масел (>90%). Они проявляют нейропротекторную активность при болезни Альцгеймера и Паркинсона. Например, L-линалоол, (-)-периллиловый спирт, цитронеллол и изоборнеол снижают окислительный стресс и повышают уровень глутатиона, защищающего клетки от свободных радикалов. Некоторые монотерпены (мирцен, D-лимонен, тимол, карвакрол, гераниол) защищают дофаминергические нейроны от нейротоксинов. Кроме того, карвакрол и D-лимонен обладают антидепрессантными и противотревожными свойствами, что делает их перспективными для лечения как моторных, так и немоторных симптомов БП.

Среди монотерпеноидов стоит выделить (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол **10** (зарегистрированное название Проттремин), полученный в Лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН из коммерчески доступного (-)-вербенена. Проттремин показал высокую противопаркинсоническую активность на различных моделях болезни Паркинсона на мышах и крысах в дозе 20 мг/кг. Отметим, что Проттремин (**10**) продемонстрировал низкую острую токсичность на мышах (ЛД₅₀=4250 мг/кг), а также успешно прошел первую фазу клинических исследований.

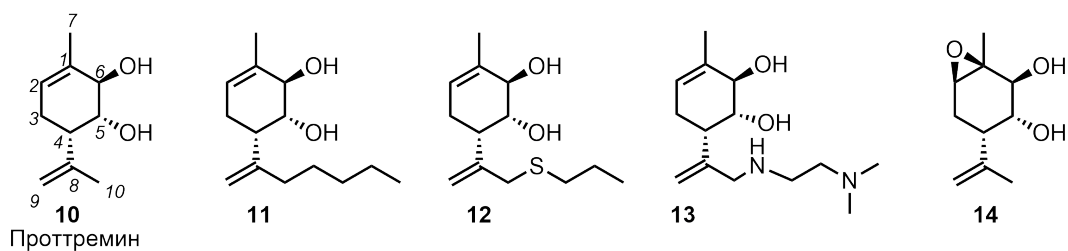


Рисунок 1

Модификация соединения **10** введением *N*-, *S*- и *O*-содержащих заместителей в положение С-10 показала, что производные с бутильной (соединение **11**) и тиопропильной (соединение **12**) группой восстанавливали локомоторную активность на уровне диола **10**, а соединение **13** с 2-(диметиламино)этиламино заместителем частично улучшало двигательную активность. Позднее получен эпоксид **14** — активный метаболит диола **10**. Эпоксид **14** повышал выживаемость дофаминовых нейронов, защищал их от спонтанной и токсин-индуцированной гибели, восстанавливал уровень дофаминергических волокон в полосатом теле мышей с МФТП-индуцированной БП, а также улучшал дистанцию и продолжительность движения. Отметим, что изменение (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурации и удаление какой-либо из функциональных групп в молекуле Проттремина (**10**) приводит к потере противопаркинсонической активности, однако влияние замены одной из гидроксильных групп на другую функциональную группу ранее не изучалось.

Цель работы заключалась в разработке подхода к получению новых аналогов и производных Проттремина **10** для оценки их противопаркинсонической активности. Для достижения поставленной цели были поставлены следующие **задачи**:

- Разработка метода стереоселективной замены гидроксильной группы у шестого атома углерода в Проттремине на различные *N*-, *S*, и *O*-содержащие заместители;
- Разработка подходов к получению аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10;
- Синтез производных эпоксида **14**, с введением различных заместителей в положение С-10;

- Анализ данных, полученных в результате биологического тестирования синтезированных соединений.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Научная новизна исследования состоит в разработке метода получения эпоксида *пара*-мента-1,8-диенового ряда с применением ранее не описанной в литературе реакции диацетата с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, содержащим транс-диаксиально расположенные диацетатные группы в присутствии основания. Подобраны оптимальные условия реакции. Показана возможность получения аналогов Проттренина с заменой гидроксильной группы в положении С-6 на различные *N*-, *S*- и *O*- заместители с помощью реакции нуклеофильного замещения с раскрытием эпоксидного цикла. Осуществлен подход к введению различных заместителей в молекулу Проттренина по положению С-6 и С-10 атомов углерода. Реализован синтез потенциальных противопаркинсонических агентов. Разработан подход к модифицированию эпоксида **14**, активного метаболита Проттренина, оптимизированы условия реакции. Впервые получены производные эпоксида **14**, модифицированные по С-10 положению.

Сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН исследована противопаркинсоническая активность синтезированных в работе соединений в отношении нейротоксина МФТП в тестах «открытое поле» и «вешалке». В ходе исследования среди протестированных соединений аналог Проттренина с 1*H*-1,2,4-триазол-3-илтио заместителем в положении С-6 проявил высокую противопаркинсоническую активность в различных моделях болезни Паркинсона, индуцированных МФТП и галоперидолом. На наиболее перспективные соединения получены патентные свидетельства (Патент РФ на изобретение № 2796729 Бюл. № 16, опубликовано: 29.05.2023 и Патент РФ на изобретение 2812081, Бюл. № 3, опубликовано: 22.01.2024).

Методология и методы исследования В ходе выполнения работы использовались классические и современные методы органического синтеза. Выделение и очистка продуктов осуществлялись методом экстракции и колоночной хроматографии. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений, такие как мультитядерная ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, поляриметрия и ГЖХ-МС.

Положения, выносимые на защиту

- Взаимодействие (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол диацетата при кипячении с *трет*-бутилатом натрия в толуоле или диоксане приводит к образованию эпоксида с (4*S*,5*R*,6*S*) конфигурацией стереоцентров.
- Методика получения аналогов Проттреммина, основанная на замене гидроксильной группы у шестого атома углерода на различные *N*-, *S*-, *O*-содержащие заместители.
- Способ получения аналогов Проттреммина, модифицированных по шестому и десятому положению атома углерода.
- Методы получения производных (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида с введением в десятое положение углерода *S*-содержащие заместителей различного строения.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением физико-химических методов исследования. Строение новых соединений доказано методами ¹H и ¹³C ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа, а также данными рентгеноструктурного анализа. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Личный вклад соискателя

Представленные в работе синтетические результаты получены автором или при его непосредственном участии. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен основной вклад в формирование общего направления в работе и постановку конкретных задач. Автором работы осуществлялись планирование и проведение химических экспериментов, получение и обработка экспериментальных данных, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение и очистка новых продуктов и установление строения на основе комплекса физико-химических данных.

Публикации и апробация работы

По теме работы опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, а также 5 тезисов докладов на российских и международных конференциях, а также получено 2 патента на изобретение. Результаты работы докладывались на

следующих конференциях: 57-я Международная научная студенческая конференция (МНСК) 2019, 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry 2020, Первая всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых 2021, 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry 2022.

Структура диссертации

Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 26 рисунков и 4 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (108 источников) и 10 приложений (стр. 114-124).

Основное содержание работы

Во **«Введении»** обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту. **«Литературный обзор»** включает методы модификации Проттремина и синтеза винильных эпоксидов. **«Обсуждение результатов»** содержит данные по синтезу аналогов Проттремина, их тестированию на противопаркинсоническую активность и анализ результатов. **«Экспериментальная часть»** описывает методики синтеза и характеристики новых соединений.

1. Получение эпоксида с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом

Первая часть работы посвящена разработке метода стереоселективной замены гидроксильной группы у шестого атома углерода в Проттремине **10** на различные *N*-, *S*, и *O*-содержащие заместители.

Для получения Проттремина **10** из (-)-вербенона **15** с энантиомерным избытком 58% был проведен трехстадийный синтез, включающий эпоксидирование двойной связи, восстановлением кетогруппы и кислотнокатализируемая изомеризация на глине К-10. Выход диола **10** (58% *ee*) составил 23% за три стадии (Схема 1).

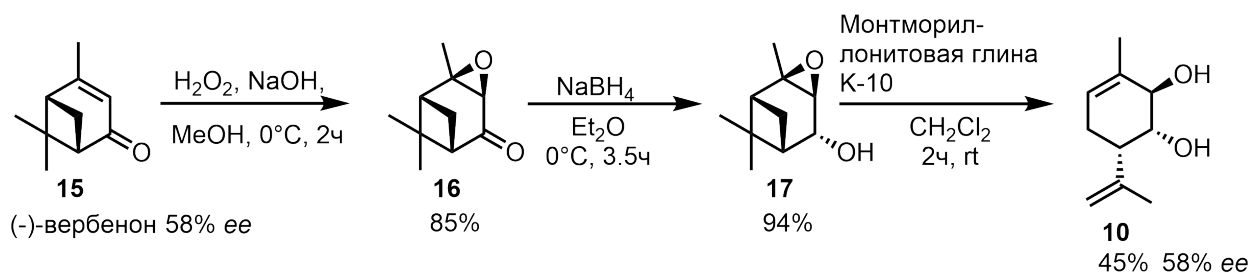


Схема 1

Ранее был разработан подход к образованию эпоксида **132** через хлоргидрин **52** с выходом 63%. В тоже время получение хлоргидрина **52** сопровождается получением побочного хлоргидрина **53**, плохо отделимого от основного хлоргидрина (Схема 2).

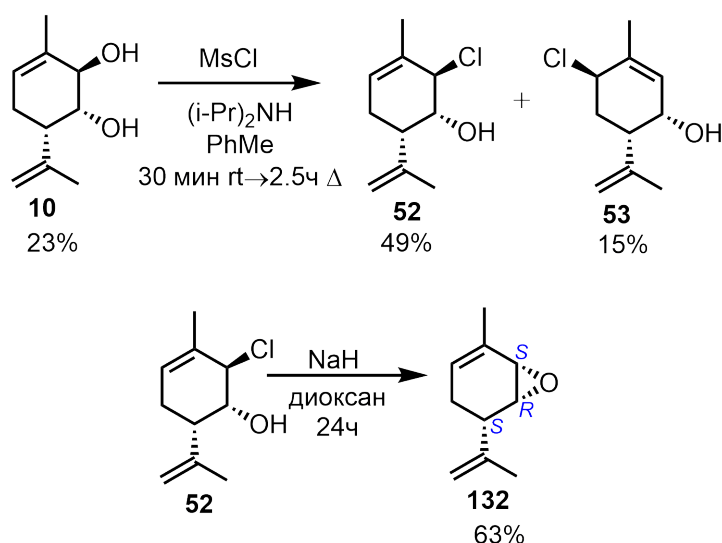


Схема 2

В настоящей работе был обнаружен другой подход к получению эпоксида **132**. Диацетат **24** также может являться исходным соединением и в присутствии основания при кипячении в толуоле или диоксане может превращаться в эпоксид **132** без образования диастереомерного эпоксида **133**, что можно было бы ожидать для такой реакции (Схема 3).

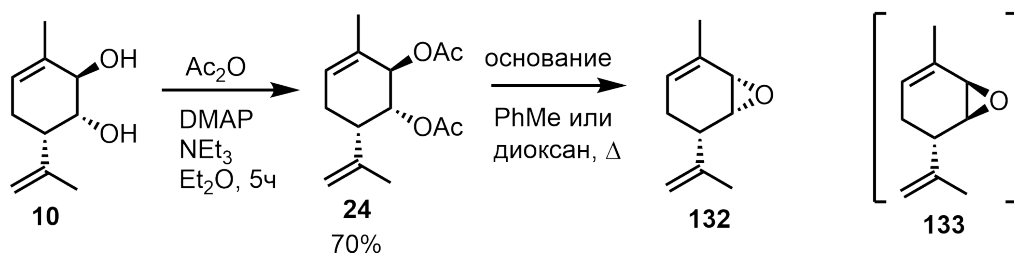


Схема 3

Изначально для реакции с диацетатом **24** использовали гидрид натрия и ТГФ (Схема 4). Эти условия привели к образованию диола **10** и эпоксида **132** в соотношении 1:5 (условие 1, Таблица 1). Замена гидрида натрия на *трет*-бутилат натрия увеличила долю эпоксиды **132** (условие 2, Таблица 1). Переход к диоксану позволил получить эпоксид **132** с выходом 92%, а в толуоле выход снизился до 81% (условие 4, Таблица 1).

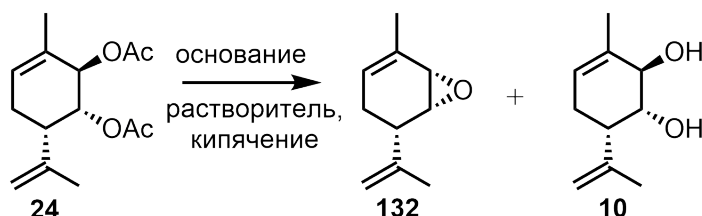


Схема 4

Таблица 1

№	Основание	Растворитель	Продукты
1	NaH	ТГФ	Эпоксид 132 + диол 10 , (1:5)
2	<i>t</i> -BuONa	ТГФ	Эпоксид 132 + диол 10 , (2.5:1)
3	<i>t</i> -BuONa	Диоксан	Эпоксид 132 , 92%
4	<i>t</i> -BuONa	Толуол	Эпоксид 132 , 81%

В качестве основания был выбран *трет*-бутилат натрия, поскольку в случае *трет*-бутилата калия обработка реакционной смеси осложнялась вследствие более высокой растворимости основания.

С целью выделения промежуточных соединений была проведена реакция диацетата **24** с *трет*-бутилатом натрия при комнатной температуре в диоксане и толуоле в течение суток. После водной обработки реакционной смеси были выделены моноацетаты **67** и **68**, а также эпоксид **132** и диол **10**. Подчеркнем, что образование диастереомерного эпоксиды **133** не было зафиксировано в реакционной смеси (Схема 5).

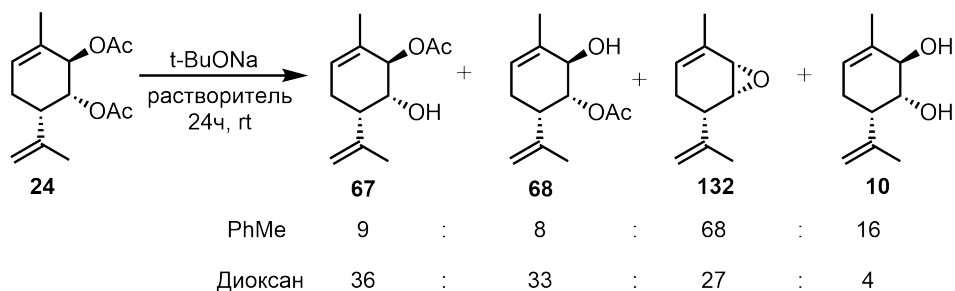


Схема 5

Для изучения механизма реакций моноацетаты **67** и **68** вводили в реакцию с *tert*-бутилатом натрия в диоксане (Схемы 6 и 7). В случае моноацетата **68** ожидалось образование эпоксида **133**, однако наблюдалось образование эпоксида **132** с выходом 34%, что указывает на нестандартный механизм реакции (Схема 6).

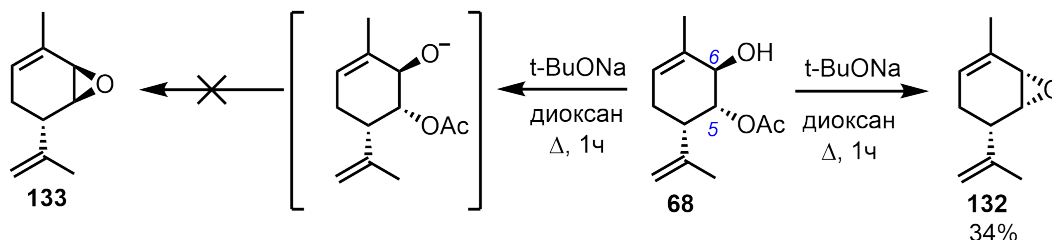


Схема 6

Для моноацетата **67** реакция протекает иначе, чем для соединения **68** (Схема 7). При кипячении с основанием в диоксане в течение часа происходит омыление ацетатной группы с образованием диола **10** (выход 42%). Однако при комнатной температуре в течение суток, помимо диола **10**, образуется эпоксид **132** в соотношении 95:5, согласно данным ^1H ЯМР. По-видимому, образование эпоксида **132** из диацетата **24** протекает по более сложному механизму, требующему дальнейшего изучения.

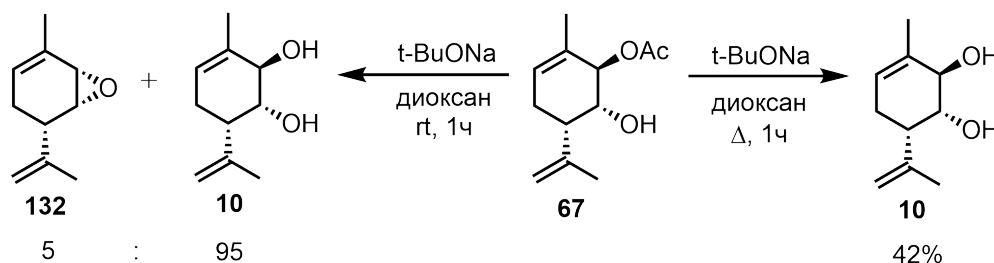


Схема 7

Несмотря на схожие выходы эпоксида **132** в толуоле и диоксане, для дальнейшей наработки выбрали толуол, так как обработка реакции требует меньшего количества гексана по сравнению с диоксаном. Оптимизация условий реакции позволила разработать препаративный метод получения эпоксида **132**. Наилучшие условия приведены в таблице 2.

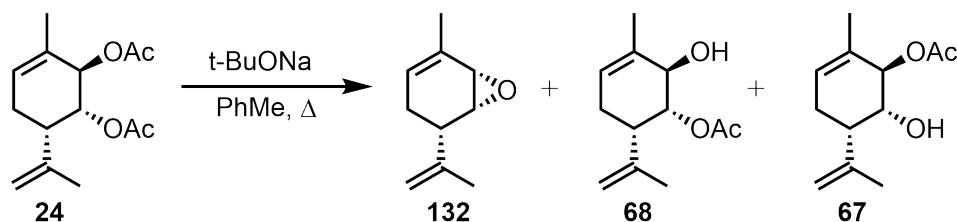


Схема 8

Таблица 2

№	Кол-во <i>t</i> -BuONa	Время, ч	Выход 132 , %	Выход 67, 68 , %
1	2 экв.	1	49*	следы
2	3 экв.	1	71	-
4	4 экв.	1.5	81	-

Таким образом, была разработана и оптимизирована методика получения (4*S*,5*R*,6*S*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-эпоксида **132** из диацетата **24**. Преимущество данной методики по сравнению с получением эпоксида из хлоргидрина **52** заключается в простоте проведения и увеличении общего выхода эпоксида **132** за две стадии: 31% в случае хлоргидрина **52** и 56% для диацетата **24** (Схема 9).

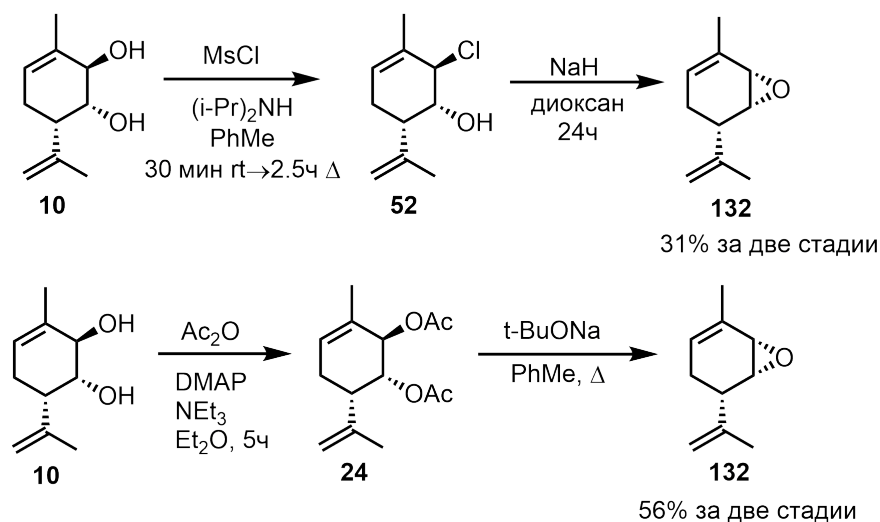


Схема 9

2. Получение аналогов Проттремина введением различных заместителей в положение С-6 атома углерода

Следующей задачей стало получение аналогов Проттремина (**10**) путем нуклеофильного раскрытия эпоксидного цикла в соединении **132** с использованием тиолов, первичных аминов и спиртов. Например, при реакции эпоксида **132** с различными тиолами в присутствии основания образуются соединения **134а-м** с конфигурацией стереоцентров (4*S*,5*R*,6*S*) и выходами 26–82%. (Схема 10). Строение полученных соединений **134а-м** устанавливалось с помощью двумерных спектров ЯМР.

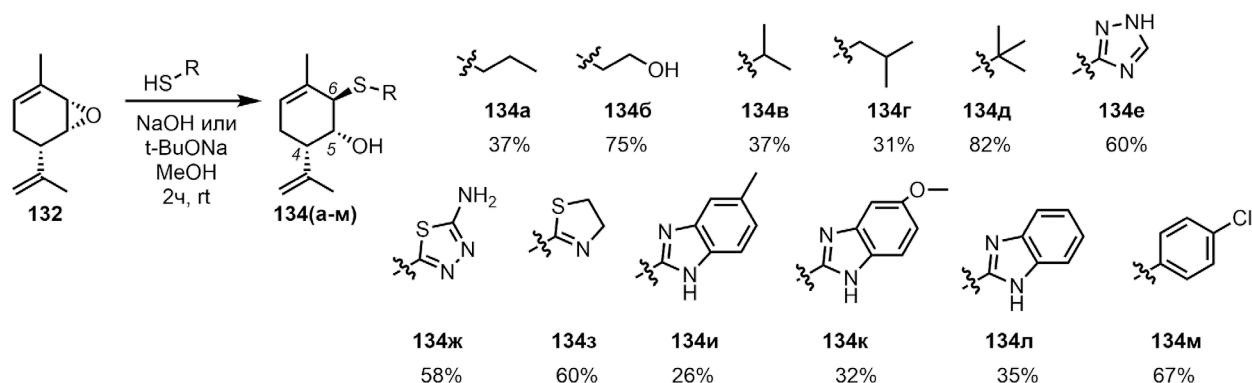


Схема 10

Раскрытие эпоксидного цикла в соединении **132** *N*-нуклеофилами проводили в присутствии *para*-толуолсульфокислоты. Кипячение эпоксида **132** с изобутиламином (1:5) в толуоле в течение 1 часа дало выход **135a** 32%. Увеличение времени реакции до 3 часов без растворителя повысило выход до 45%. В аналогичных условиях с *n*-бутиламином получен **135б** с выходом 40% (Схема 11).

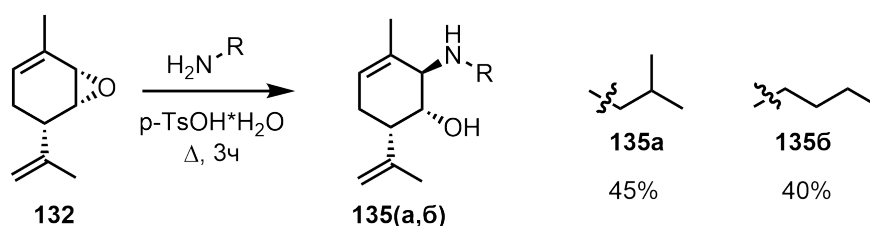


Схема 11

Для раскрытия эпоксидного цикла в качестве *O*-нуклеофила использовали пропаргиловый спирт, содержащий концевую тройную связь, что позволяет проводить дальнейшую модификацию соединения. Реакцию проводили в толуоле с использованием сильнокислотной катионообменной смолы Амберлист-15 в качестве гетерогенного катализатора. В отличие от *para*-толуолсульфокислоты, Амберлист-15 увеличивает выход аналога Проттремина **136** и снижает образование структурного изомера **137**, что было показано на примере реакции с метанолом. (Схема 12).

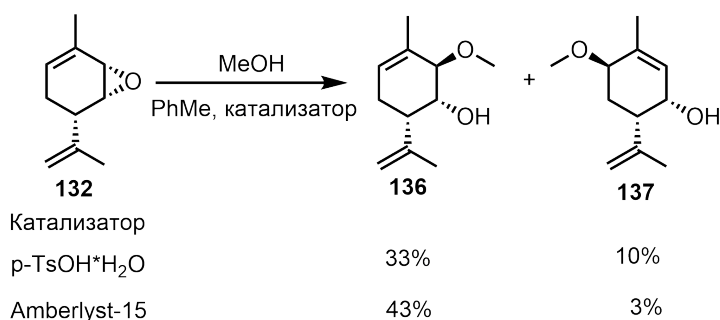


Схема 12

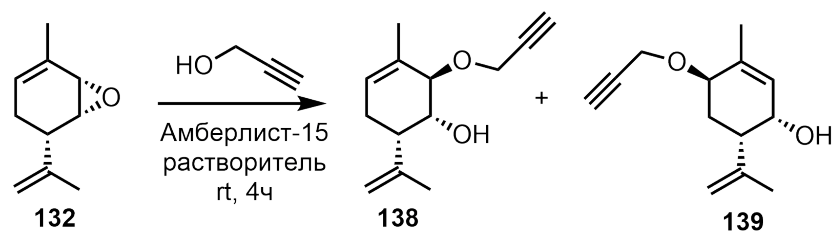


Схема 13

Для оптимизации синтеза соединения **138** (Схема 13) варьировали соотношение реагентов, растворитель и количество кислотного катализатора. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Растворитель	Количество спирта	Выход 138 , %	Выход 139 , %
Толуол	2 экв.	15	-
Толуол	4 экв.	25	3
Толуол	5 экв.	22	10

Минорный продукт **139** в смеси с соединением **138** в соотношении 1:0.6 по данным ^1H ЯМР.

3. Результаты фармакологических испытаний соединений с *пара*-мента-1,8-диен-5-оловым остовом, замещенных по положению С-6 атома углерода

Биологическое тестирование на противопаркинсоническую активность полученных соединений были выполнены сотрудниками ЛФИ НИОХ СО РАН д.б.н. Павловой А.В. и к.х.н. Котляровой А.А. Противопаркинсоническая активность соединений изучалась на модели БП, индуцированной четырехкратным введением МФТП (20 мг/кг) мышам линии C57BL/6 с интервалом 2 часа. Через сутки части мышей вводили исследуемые агенты (20 мг/кг), после чего проводили тестирование в тестах «открытое поле» (измерение дистанции и двигательной активности) и «вешалка» (оценка продолжительности подвижности и эффективности взбирания).

Тестирование аналогов Проттремина, модифицированных по С-6 положению, показало, что соединения **134б,д,ж,л** и **136** не проявили противопаркинсонической активности и даже ухудшили локомоторные параметры в тестах «открытое поле» и «вешалка» по сравнению с группой МФТП.

Соединения **134и** и **134к** не оказали значимого влияния на двигательные характеристики, а **134з** улучшил их, но лишь на уровне тенденции.

Соединение **134е** проявило выраженную противопаркинсоническую активность. У животных, получавших **134е**, наблюдалось увеличение дистанции движения в тесте «открытое поле» (Рисунок 2) и времени в движении в тесте «вешалка» как в дозе 20 мг/кг, так и в дозе 1 мг/кг.

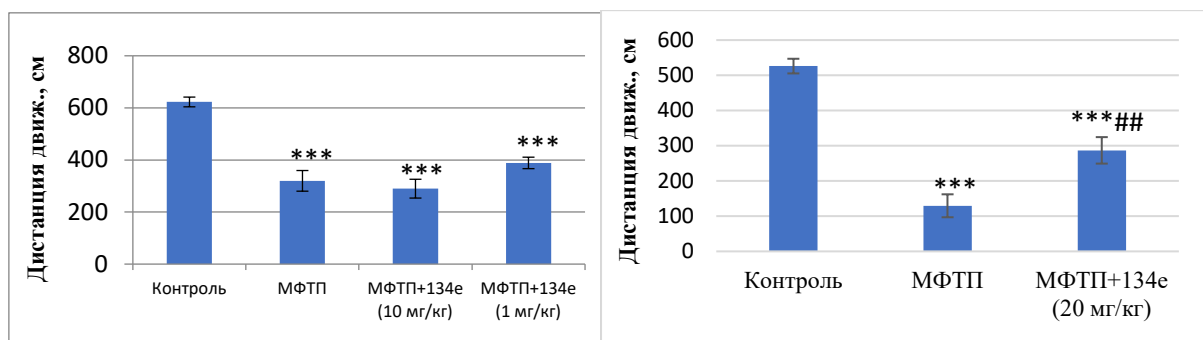


Рисунок 2

Помимо поведенческих тестов, подтвердивших положительное влияние соединения **134е** (1 мг/кг) на локомоторную активность мышей, коллеги из Лаборатории молекулярной нейронауки (Институт биотехнологии, Университет Хельсинки) провели *in vitro* исследование на культивируемых дофаминовых нейронах. В качестве контроля использовали глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Результаты показали, что соединение **134е** (PA96) в дозе 1 нМ повышает выживаемость нейронов как при спонтанной (а, Рисунок 3), так и при токсин-индуцируемой гибели, вызванной МФП⁺ (б, Рисунок 3). Эффективность **134е** (1 нМ) оказалась значительно выше, чем у эпоксида **14**, активного метаболита Проттренина (активная доза 0.1–1 μ M).

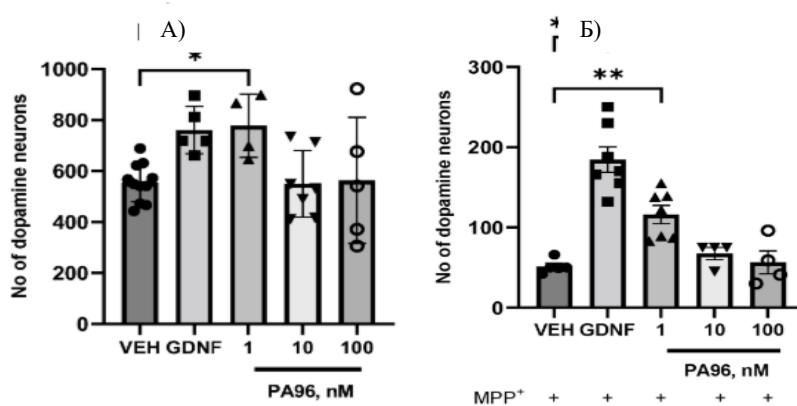


Рисунок 3

Исследование *in vivo* показало, что четырехкратное введение МФТП мышам с индуцированным паркинсонизмом значительно снижало плотность дофаминовых нейронов в черной субстанции. Применение соединения **134e** (РА96) в дозе 1 мг/кг в течение двух недель восстанавливало плотность нейронов на 37% по сравнению с группой, получавшей только нейротоксин (Рисунок 4).



Рисунок 4

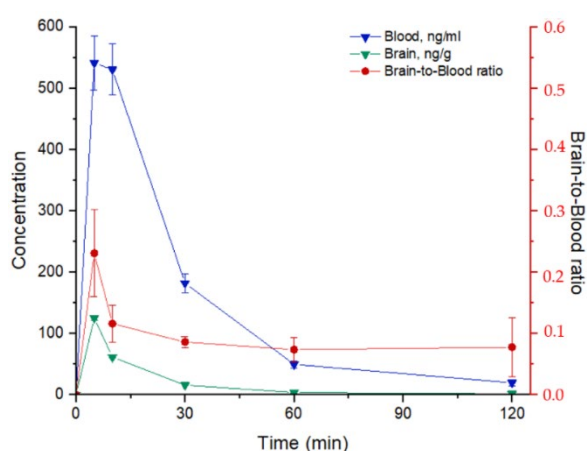


Рисунок 5

Измеренные фармакокинетические параметры н.с. ЛМА, к.х.н. Ластовкой А.В., Гориной Д.С. и с.н.с. ЛФАВ к.х.н. Рогачевым А.Д. показали, что при пероральном введении соединения **134e** в дозе 10 мг/кг максимальная концентрация в крови (синяя кривая) и мозговой ткани (зеленая кривая) достигается через 5–10 минут (Рисунок 5). Это свидетельствует о

быстром всасывании вещества, что может объяснять его быстрое проявление противопаркинсонической активности.

Соединение **134e** в дозе 1 мг/кг восстанавливает двигательные функции и повышает выживаемость дофаминовых нейронов в тесте с нейротоксином МФТП. Это в 20 раз эффективнее, чем доза диола **10** (Проттренина), составляющая 20 мг/кг. Однако LD₅₀ соединения **134e** равна 234 мг/кг (для диола **10** — 4250 мг/кг), что приводит к сопоставимой ширине терапевтического окна у обоих агентов. Соединение **134e** весьма перспективно в качестве противопаркинсонического агента, тем не менее, оно обладает относительно высокой острой токсичностью, что делает важным продолжение поиска новых аналогов Проттренина, которые бы сочетали высокую активность с низкой токсичностью.

4 Введение в молекулу *para*-мента-1,8 -диенового остова гетероциклических фрагментов

Биологическое тестирование показало, что среди аналогов диола **10**, модифицированных по С-6 положению, соединение с 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагментом обладает высокой противопаркинсонической активностью. В данном разделе представлена возможность введения гетероциклов, включая 1,2,4-триазол и 1,2,3-триазол, в *para*-мента-1,8-диеновый остов.

Раскрытие эпоксида **132** NH-гетероциклами проводилось в присутствии карбоната калия в этиловом спирте (Схема 14). В случае взаимодействия эпоксида **132** с 1-(4-изопропилбензил)пиперазином реакционную смесь кипятили в течение 8 часов до полной конверсии соединения **132**. Для соединения **144а**, удалось вырастить монокристалл и подтвердить структуру соединения с помощью РСА.

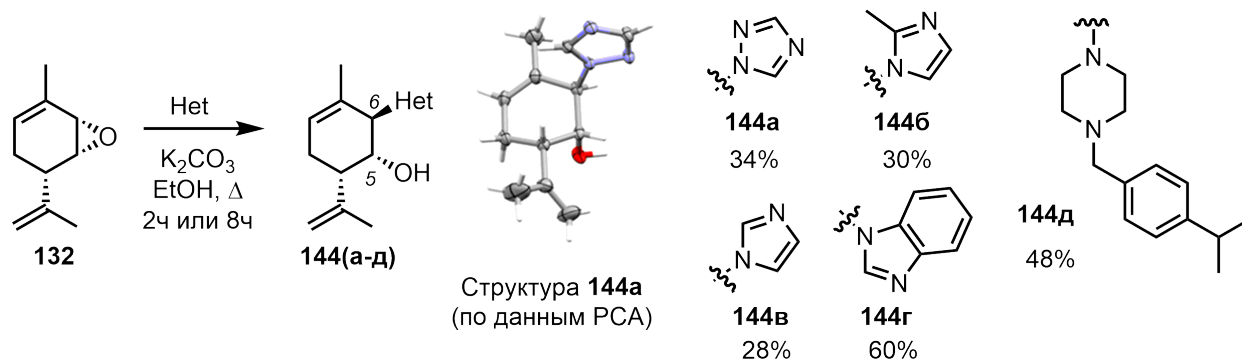


Схема 14

При взаимодействии эпоксида **132** с тетразолом в аналогичных условиях получены структурные изомеры **145** и **146** с выходами 43% и 35% соответственно (Схема 15). Структура соединения **145** подтверждена методом РСА на основе монокристалла.

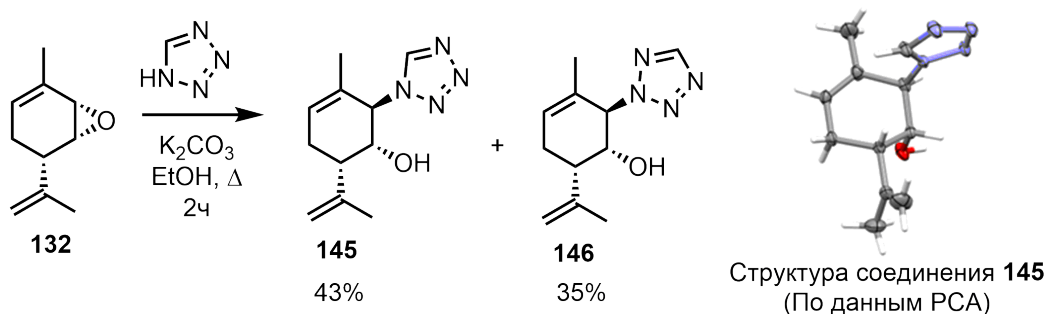


Схема 15

Медь-катализируемая реакция азид-алкинового циклоприсоединения между пропаргиловым эфиром **138** и различными азидами с алкильным и бензиловыми

заместителями в присутствии сульфата меди (II) и аскорбата натрия приводила к образованию 1,2,3-триазолов **147(a-e)** с выходами 45-81% (Схема 16).

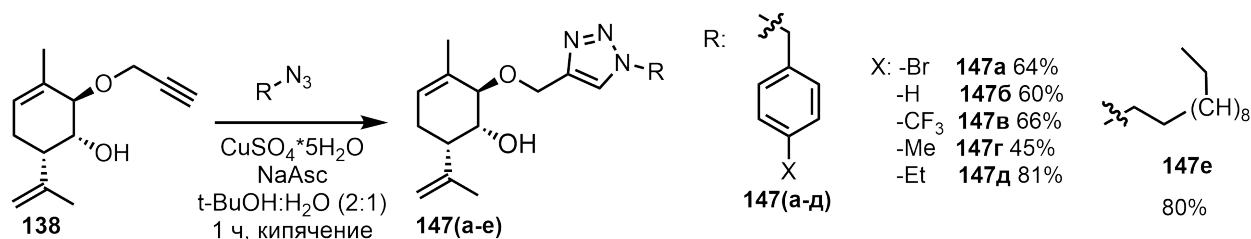


Схема 16

Ранее было показано, что введение алифатического (соединение **11**) или тиопропильного заместителя (соединение **12**) в положение С-10 диола **10** придает высокую противопаркинсоническую активность. В данной работе получено производное диола **10**, модифицированное 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагментом в положение С-10. Для этого проведено радикальное бромирование с получением бромида **54** (выход 60%), который затем взаимодействовал с 1,2,4-триазол-3-тиолом в присутствии *трет*-бутилата калия, что привело к получению соединения **151** с выходом 42% (Схема 17).

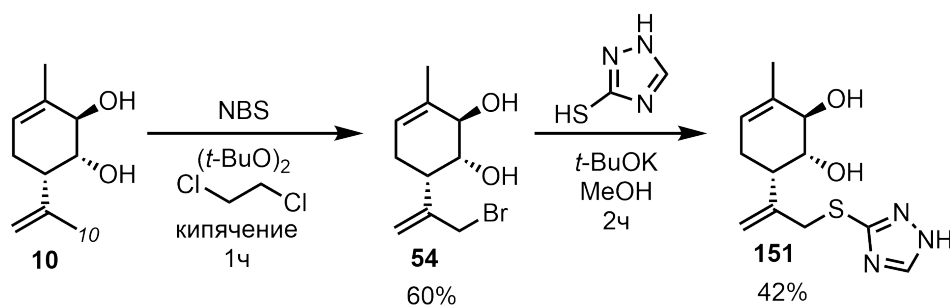


Схема 17

Кроме того, соединение **13** с 2-(диметиламино)этиламино фрагментом частично восстанавливало двигательную активность у животных. В данной работе решено получить производное диола **10** с пиперазиновым фрагментом. Для модификации Проттренина использовали 1-(4-изопропилбензил)пиперазин, содержащий фрагмент *пара*-цимола, известного своими нейропротекторными свойствами. бромид **54** вводился в реакцию с 1-(4-изопропилбензил)пиперазином в присутствии *трет*-бутилата калия (Схема 18). Выход соединения **152** составил 61%.

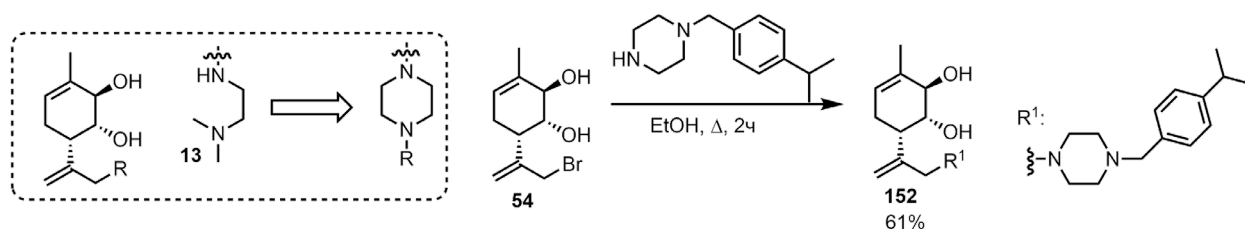


Схема 18

5. Получение аналогов Проттренина, модифицированных по положениям С-6 и С-10 атомов углерода

Аллильное бромирование диацетата **24** *N*-бромсукцинимидом в присутствии ди-*трет*-бутил пероксида при кипячении в CCl_4 или 1,2-дихлорэтано приводило к образованию сложной смеси продуктов, трудно поддающейся разделению. Поэтому для получения аналогов соединения **10**, модифицированных по положениям С-10 и С-6, сначала вводили заместитель по С-10, а затем через соответствующий эпексид проводили реакции по С-6. Бромид **54** вводили в реакцию с пропантиолом в присутствии *трет*-бутилата калия с получением производного диола **12**, модифицированным по С-10 положению атома углерода (Схема 19). После получения диацетат **153** вводился в реакцию с *трет*-бутилатом натрия в мольном соотношении реагентов 1:4, как и для получения эпексида **132**. При кипячении в течение двух часов выход соединения **154** составил 95%.

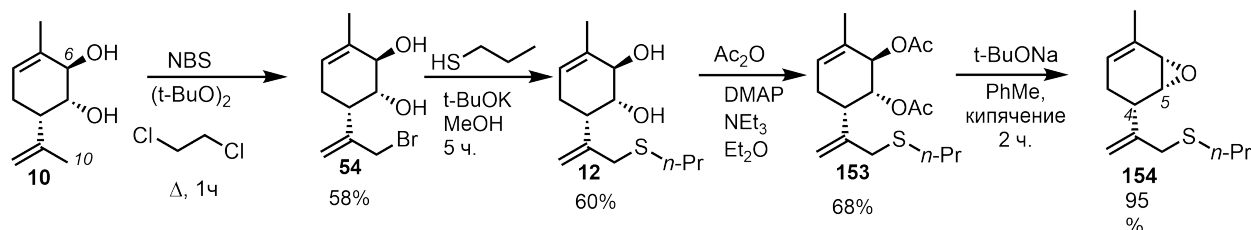


Схема 19

При взаимодействии эпексида **154** с натриевой солью 4,5-дигидротиазол-2-тиола в метиловом спирте было получено соединение **155** с выходом 70% (Схема 20). В случае раскрытия эпексида **154** с *R*-(+)-1-фенилэтиламино была выделена смесь диастереомеров **156a** и **156b** в соотношении 2.6:1, поскольку исходный диол **10** представляет собой смесь энантиомеров с 58% *ee* (Схема 20).

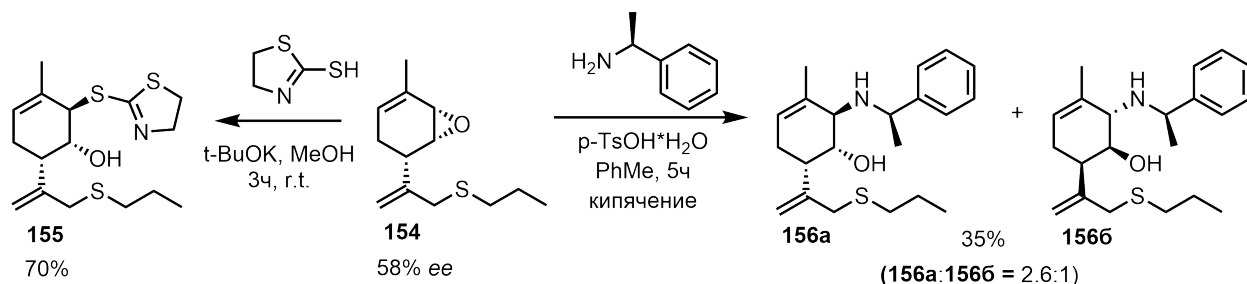


Схема 20

Вышеописанная стратегия была применена и для получения другого производного диола **160**. Для модифицирования С-10 положения был взят бутантиол. Выходы полученных промежуточных соединений представлены на схеме 21. Общий выход соединения **160** по четырем стадиям составил 13% (Схема 21).

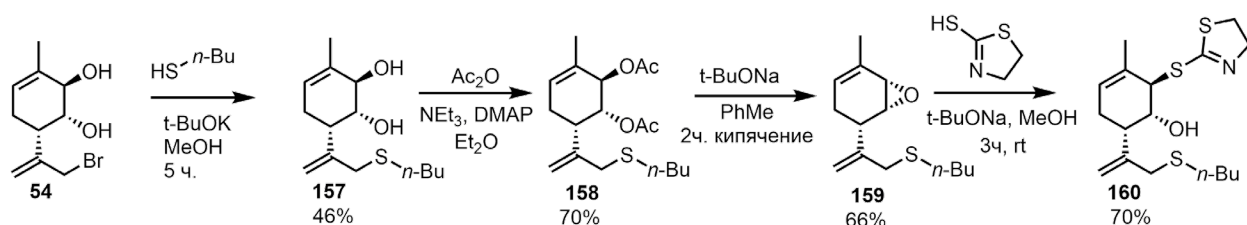


Схема 21

2.6 Получение производных эпоксида диола

Ранее было показано, что производные соединения **10**, модифицированные по С-10, проявляют противопаркинсоническую активность, сравнимую с активностью диола **10**. Перспективным направлением является синтез производных эпоксида диола **14**. На первой стадии была проведена наработка эпоксида диола **14** из диола **10** окислением *мета*-хлорнадбензойной кислотой (*m*-CPBA) с выходом 33% (Схема 22). Отметим, что в рамках данной работы нам удалось впервые вырастить монокристалл соединения **14** и дополнительно подтвердить его пространственное строение данной молекулы с помощью РСА.

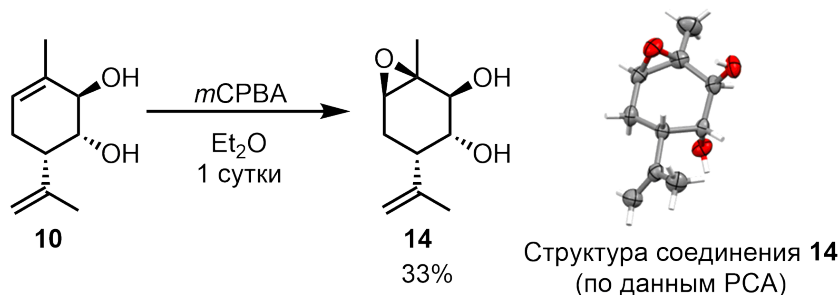


Схема 22

Изначально для аллильного бромирования эпоксида диола **14** использовали опубликованные условия для диола **10** (Таблица 4, № 1) в 1,2-дихлорэтано. Оптимизация условий реакции (количество NBS и время кипячения) позволило получить бромид **161** с выходом 60% (Схема 23). Во всех экспериментах ди-*трет*-бутилпероксид использовали в соотношении 1:1 к NBS.

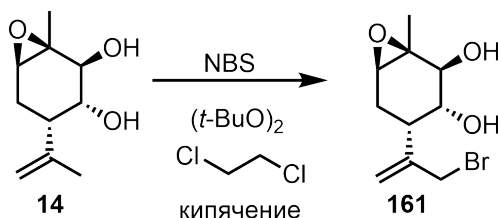


Схема 23

Таблица 4

3	Кол-во NBS	Время реакции	Эпоксид 14 , %	Бромид 161 , %
1	1 экв.	30 мин	66	34
2	1 экв.	1 час	51	42
3	1.5 экв.	1 час	-	100

Бромид **161** вводился в реакцию замещения с различными тиогетероциклическими соединениями в присутствии *трет*-бутилата калия (Схема 24).

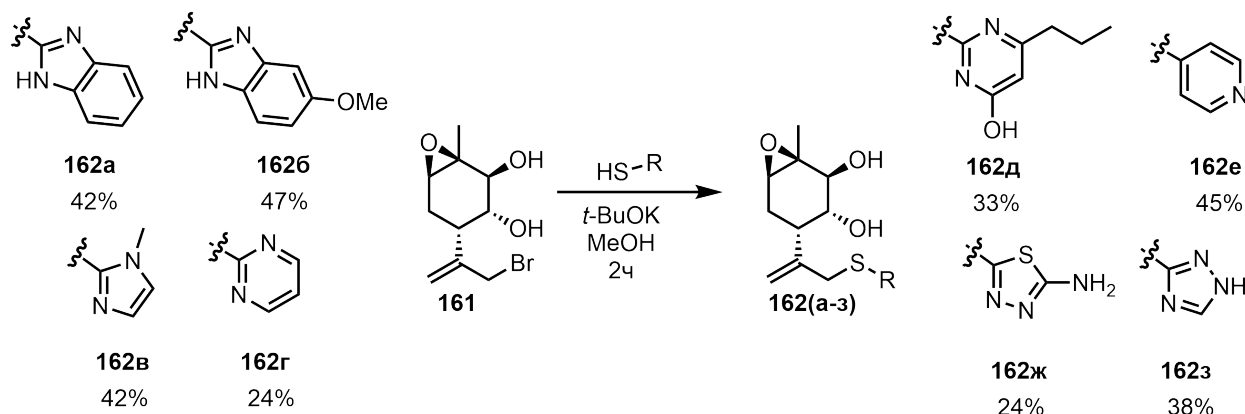


Схема 24

6. Результаты фармакологических испытаний соединений с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, замещенных по положению С-6 или С-10 атома углерода

Некоторые из соединений, были протестированы на модели БП с нейротоксином МФТП на мышах в тесте «открытое поле» и «вешалка» (процедура описана в разделе 3) в ЛФИ НИОХ СО РАН. Все агенты вводились мышам в дозе 20 мг/кг. Интересно, что введение 1,2,4-триазола без тио-линкера в С-6 положение

пара-мента-1,8-диен-5-ола ухудшило двигательные параметры в тестах по сравнению с группой МФТП (дистанция движения: 64.6 ± 26.8 см против 149.4 ± 36.4 см). В то же время тетразольные производные (**145** и **146**) улучшили двигательные параметры. Среди 1,2,3-триазолов активность проявили соединения с бензильным заместителем. Пропаргиловый эфир **138** увеличил дистанцию движения (225.6 ± 27.7 см против 132.4 ± 34.9 см) и двигательную активность (53.8 ± 5.2 с против 33.7 ± 7.8 с). Замена тройной связи на 1,2,3-триазольный фрагмент с 4-метилбензильным заместителем повысила активность по сравнению с соединениями **138** и **147в** (X: $-\text{CF}_3$).

Выводы

Показано, что при взаимодействии (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диацетата, содержащего 5,6-транс-диаксиальные ацетатные группы, с *трет*-бутилатом натрия при кипячении в толуоле или диоксане происходит внутримолекулярное замещение с образованием эпоксидного цикла. Обнаружено, что реакция протекает стереоспецифично, при этом наблюдается нестандартный стереохимический результат – образование эпоксида с (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурацией, которая соответствует замыканию эпоксида с предшествующим омылением ацетатной группы, расположенной в пятом положении (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диацетата.

Показано, что (4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен 5,6-эпоксид проявляет характерную для винильных эпоксидов региоселективность в реакциях с нуклеофилами, таким образом, являясь подходящим промежуточным соединением в синтезе С-6 производных. Благодаря этому подходу, впервые получено 24 аналога Проттремина, включая *S*-, *N*- и *O*-содержащие производные. Отметим, что для *O*-производных побочным процессом является раскрытие (4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-эпоксида по механизму $\text{S}_{\text{N}}2'$.

Разработан и осуществлен синтез аналогов Проттремина, модифицированных по положениям С-6 и С-10, включающий стадию радикального бромирования (4*S*,5*R*,6*R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола с последующим введением в реакцию нуклеофильного замещения по 10-му положению атома углерода, ацилированием гидроксигрупп, с последующей реакцией с *трет*-бутилатом натрия и дальнейшим нуклеофильным замещением с раскрытием

эпоксидного цикла. По аналогичному двухстадийному синтезу впервые были получены восемь производных (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол-1,2-эпоксида, активного метаболита Проттренина, модифицированных по 10-му атому углерода.

Изучение противопаркинсонической активности синтезированных производных и аналогов Проттренина и (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН показало, что ряд соединений проявляет существенную противопаркинсоническую активность. В частности, аналог Проттренина, полученный заменой гидроксильной группы в положении С-6 атома углерода в молекуле Проттренина на 1*H*-1,2,4-триазол-3-тио фрагмент, в дозе 1 мг/кг (активная доза Проттренина 20 мг/кг) способен не только увеличить двигательную активность, выраженную в увеличении дистанции движения, времени двигательной активности и скорости движения у мышей, которым вводили нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиразин (МФТП), но и способствовать восстановлению дофаминовых нейронов, поврежденных нейротоксином.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Список статей в рецензируемых журналах:

1. Kotlyarova, A.A, **Podturkina, A.V.**, Pavlova, A.V., Gorina, D.S., Lastovka, A.V., Ardashov, O.V., Rogachev, A.D., Izyurov, A.E., Arefieva, A.B., Kulikov, A.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Sidorova, Yu. A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity In Vivo // *Molecules*. – 2022. – V.27, №23. – P.8286.
2. **Podturkina, A.V.**, Ardashov, O.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. A New Stereoselective Approach to the Substitution of Allyl Hydroxy Group in *para*-Mentha-1,2-diol in the Search for New Antiparkinsonian Agents // *Molecules*. – 2023. – V.28, №21. – P. 7303.
3. **Podturkina, A.V.**, Li-Zhulanov, N.S., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. (1*R*,2*R*,6*S*)-2(4-(4-Isopropylbenzyl)piperazin-1-yl)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-enol // *Molbank*. – 2023. – V.2023, №1. – P. M1546.
4. **Podturkina, A.V.**, Ardashov, O.V., Soldatova, Yu.V., Poletaeva, D.A., Smolina, A.V., Vasyuchenko, E.P., Vyatkin, Yu.V., Li-Zhulanov, N.S., Faingold, I.I., Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P. Inhibitory Activity of N- and S-Functionalized Monoterpene Diols Towards Monoamine Oxidases A and B // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – V.26(1). – 97.

5. Gorina, D.S., Lastovka, A.V., Rogachev, A.D., **Podturkina**, A.V., Pavlova, A.V., Ardashov, O.V., Li-Zhulanov, N.S., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Pharmacokinetics and Dose Proportionality Study of a Novel Antiparkinsonian Agent, a 1H-1,2,4-Triazol-3-ylthio-conjugate of Prottremine // *Molecules*. – 2024. –V.29(18). – 4498.

Патенты, опубликованные по теме диссертации:

1. **А.В. Подтуркина**, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. 2-((1-(4R-Бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства. Патент 2 812 081. Бюл. № 3, 2024 опубликовано: 22.01.2024

2. **А.В. Подтуркина**, А.А. Котлярова, А.В. Павлова, Ю. Сидорова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. 2-((1H-1,2,4-Триазо-3-ил)тио)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ол в качестве противопаркинсонического средства. Патент 2 798 171. Бюл. № 16, 2023 опубликовано: 29.05.2023

Конференции, на которых представлены материалы диссертации:

1. **A. Podturkina**, O. Ardashov, A. Kotliarova, A. Pavlova. (1R,2R,6S)-2-(1H-1,2,4-Triazol-3-ylthio)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-enol as promising molecule able to support the survival of primary cultured dopamine neurons. 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. 1-30 November 2022, sciforum-066057.

2. **А.В. Подтуркина**, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. Производные (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола в качестве перспективных веществ с противопаркинсонической активностью. Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», Волгоград, 16-19 мая, 2022. С. 302. (стендовый доклад)

3. **А.В. Подтуркина**, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов. Производные (1R,2R,6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диола в качестве перспективных веществ с противопаркинсонической активностью. Сборник тезисов Первой всероссийской школы по медицинской химии для молодых ученых г. Новосибирск, 4-9 июля 2021 г., Стр.187. (стендовый доклад)

4. **А.В. Подтуркина**. Разработка подходов к модификации пара-мент-1,8-диен-2,3-диола по положению 2. Сборник тезисов в книге: Химия материалы 57-й Международной научной студенческой конференции. Новосибирск, 2019. С. 55. (устный доклад)

5. **A. Podturkina**, Oleg Ardashov, Alla Pavlova, Tatyana Tolstikova. (1R,2R,6S)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol derivatives as promising compounds for anti-Parkinsonian activity. 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. 1-30 November 2020, sciforum-040283.