

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Юсупов Ильдар Рустемович

**Полифункциональные производные спирогетероциклических систем:
синтез и биологические свойства**

1.4.16. Медицинская химия

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Диссертация подготовлена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научный руководитель: Куркин Александр Витальевич

кандидат химических наук, доцент

**Официальные
оппоненты:**

Ферштат Леонид Леонидович

доктор химических наук,

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук, Лаборатория азотсодержащих
соединений, заведующий лабораторией

Волчо Константин Петрович

доктор химических наук, профессор РАН,

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской
академии наук (НИОХ СО РАН), Отдел медицинской химии,
главный научный сотрудник лаборатории физиологически
активных веществ (ЛФАВ)

Ворожцов Николай Игоревич

кандидат химических наук,

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова», химический факультет, доцент
кафедры органической химии

Защита диссертации состоится « 21 » марта 2025 г. в 13 ч. 00 мин. на заседании диссертационного совета МГУ.014.7 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3, МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, аудитория 446.

E-mail: 7422990@mail.ru (ученый секретарь)

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В.Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале <https://dissovet.msu.ru/dissertation/3197>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ.014.7,
кандидат химических наук

Н.А. Синикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Spiroциклические соединения, содержащие в своей структуре различные по своей природе гетероатомы, активно используются в органической и медицинской химии, в катализе и синтезе новых материалов.

Каркасы Spiroциклических производных оксепанов (8-оксаSpiро[5.6]додеканы, 7-оксаSpiро[4.6]ундеканы) и азапанов (8-азаSpiро[5.6]додеканы, 7-оксаSpiро[4.6]ундеканы), несомненно, можно отнести к так называемым «привилегированным соединениям», что объясняется наличием в их структуре общего для карбоциклического и гетероциклического фрагментов sp^3 -гибризованного атома углерода, входящего одновременно в состав обоих циклов. Известно, что наличие четвертичного атома углерода обеспечивает более эффективное и селективное связывание с целевыми белками по сравнению с плоскими соединениями (с высоким числом sp^2 -гибризованных атомов углерода), также показано, что увеличение количества sp^3 -гибризованных атомов углерода в малых молекулах может привести к улучшению растворимости препаратов, снижению токсичности и ингибированию/активации ферментов цитохрома P450 (CYP450), влияющих на метаболизм лекарственных средств.

Ключевыми особенностями производных Spiрооксепанов и Spiроазепанов являются: возможность функционализации каждого цикла, входящего в состав Spiроциклического фрагмента; контролируемое конформационное поведение замещенного Spiрогетероциклического ядра; возможность введения в Spiроциклическую систему различных по своей природе функциональных заместителей.

Несмотря на достигнутые успехи в области противовирусной и противоопухолевой терапии, разработка новых средств остается **актуальной задачей**.

Синтез новых биологически активных соединений и лекарственных препаратов является одной из важнейших задач органической и медицинской химии. Это всегда очень сложный и трудоемкий процесс, требующий глубоких знаний и умений, системного мышления для выбора правильной стратегии и тактики планирования многостадийного синтеза целевых молекул. Реализация подобной задачи зависит от множества факторов, начиная от выбора подхода к синтезу, анализа доступности реагентов, сложности проведения эксперимента, выбора условий проведения реакций, заканчивая анализом зависимости биологической активности от строения синтезируемого соединения, правильным выбором соединения-лидера. Стоит отметить, что данные по противовирусной активности Spiрогетероциклов крайне малочисленны, а данные об использовании Spiрооксепанов и Spiроазепанов в качестве противовирусных агентов отсутствуют.

Таким образом, настоящая работа направлена на получение новых производных Spiроазепанов и Spiрооксепанов, содержащих в Spiроциклах различные по своей природе функциональные заместители, включая фрагменты замещенных аминов, триазолов, 5-арилпирролов и остатки азотистых оснований, и изучение их биологической активности.

Целями работы являлись поиск эффективных подходов к синтезу новых, уникальных насыщенных азот- и кислородсодержащих гетероциклических Spiросоединений, основанных на достижениях современной органической химии, демонстрация возможности функционализации новых Spiрогетероциклических соединений с целью их использования для нужд органической и медицинской химии, а также изучение противовирусной и противоопухолевой активности.

Для достижения поставленных целей решались следующие задачи: 1) разработка универсального подхода к стереоселективному синтезу кислородсодержащих Spiроциклических эпоксидов на основе 8-оксаSpiро[5.6]додекана и 7-оксаSpiро[4.6]ундекана; 2) разработка подхода и синтез азотсодержащих Spiроциклических эпоксидов, являющихся производными 8-азаSpiро[5.6]додекана и 7-азаSpiро[4.6]ундекана; 3) синтез производных 8-

окса(аза)спиро[5.6]додекана и 7-окса(аза)спиро[4.6]ундекана, содержащих в своей структуре различные по своей природе функциональные группы; 4) изучение влияния условия проведения реакций на выход ключевых продуктов циклизации и стереоселективность превращений; 5) анализ результатов тестирования противоопухолевой активности азот- и кислородсодержащих спироциклов в зависимости от природы заместителей в различных положениях спирогетероциклического фрагмента (SAR); 6) анализ взаимосвязи структура-активность (SAR) для спироциклических производных в качестве ингибиторов ДНК- и РНК-содержащих вирусов; 7) исследование цитотоксичности и противовирусной активности серии экспериментальных препаратов в отношении человеческих вирусов семейства Herpesviridae, а именно цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1-го типа, выявление зависимости структура-активность (SAR).

Предметом исследования являются новые производные спироазепанов и спирооксепанов, содержащих в спироциклах различные по своей природе функциональные заместители: фрагменты замещенных аминов, триазола, 5-арилпиррола, аденина, – в качестве новых противовирусных и противоопухолевых агентов.

Научная новизна

Впервые синтезированы производные спирооксепана и спироазепана. Разработана высокоэффективная методология синтеза эпоксидов производных спирооксепана и спироазепана – ключевых соединений, необходимых для синтеза библиотек малых молекул. Важно отметить, что целевые эпоксиды: 6-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гептан-2,3'-оксепин], 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин], 7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан] – удалось получить из коммерчески доступных β-кетоефиров в результате реализации многостадийных превращений (более 7 стадий) с общими выходами более 30%. Разработан синтез граммовых количеств эпоксидов производных спиро[4.6]ундекана и спиро[5.6]додекана. Дальнейшая трансформация полученных эпоксидов с использованием тривиальных химических превращений позволяет получить на их основе не описанные ранее в научной литературе производные 7-оксаспиро[4.6]ундекана, 8-оксаспиро[5.6]додекана и 8-азаспиро[5.6]додекана, содержащие в своей структуре различные функциональные группы с целью изучения их биологической активности.

Впервые проведен анализ данных молекулярного моделирования и составлены фармакофорные модели ингибиторов тимидинкиназы (ТК) вируса простого герпеса (ВПГ-1).

Производные 7-оксаспиро[4.6]ундекана, содержащие в своей структуре 4-(4-фторфенил)-1Н-1,2,3-триазольный и пиперидиновый фрагменты, предложены в качестве ингибиторов цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1-го типа. Установлено, что наличие 4-арилтриазольного фрагмента во 2-м положении 7-оксаспиро[4.6]ундецен-9-ена является важным структурным элементом, отвечающим за активность и селективность ингибиторов.

Проведена оценка цитотоксичности для ряда гетероциклических производных окса(аза)спиро[4.6]ундекана и окса(аза)спиро[5.6]додекана в отношении различных клеточных культур.

Теоретическая и практическая значимость

Получены экспериментальные данные по противовирусной активности новых спирогетероциклических соединений ряда спиро[4.6]ундекана и спиро[5.6]додекана. Предложен препаративный метод синтеза неизвестных ранее производных 6-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а, 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а, 7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а. Для получения диастериомерно чистых целевых спироциклических эпоксидов была использована реакция стереоселективного окисления по Шарплессу. В качестве ключевой стадии синтетической последовательности – создания спироциклического фрагмента – была выбрана реакция метатезиса олефинов, с использованием катализаторов Граббса 1-го и 2-го поколений (G-1 и G-2).

Предложенный подход отличается высокой эффективностью, экспериментальной простотой и масштабируемостью, что предоставляет широкие возможности дальнейшей химической модификации и создания на основе эпоксидов 8-окса Spiro[5.6]додец-10-ена и 8-аза Spiro[5.6]додец-10-ена уникальных библиотек полифункциональных малых молекул. Важно отметить, что разработанный оригинальный метод синтеза (1'RS,2'RS,6'SR)-трет-бутил 4,7-дигидро-7'-окса Spiro[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]-1(2H)-карбоксилата открывает широкие возможности для последующей функционализации аза Spiroцикла по атому азота в азапановом цикле.

Был проведен высокопроизводительный скрининг 25 Spiрогетероциклических соединений в концентрациях 10 мкМ, который привел к идентификации ядра 8-окса Spiro[5.6]додекана как потенциального фрагмента для синтеза на его основе малых молекул-ингибиторов никотинамид N-метилтрансферазы (hNNMT). Для шести соединений, содержащих в своей структуре Spiрооксепановый фрагмент, была обнаружена выраженная активность в нижнем микромолярном диапазоне по отношению к hNNMT.

Для серии гетероциклических производных Spiро[4.6]ундекана и Spiро[5.6]додекана проведено систематическое изучение зависимости биологической активности по отношению к аденовирусу C5 и герпесвирусам от их строения, осуществлено построение SAR, показано, что Spiроциклические производные проявляют активность в нижнем микромолярном диапазоне в отношении аденовируса-C5, в то время как целый ряд производных Spiроциклических оксепинов проявляет активность в отношении герпесвирусов: цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Установлено, что наличие атома кислорода в Spiроциклическом ядре и присутствие аминогруппы (замещенной и незамещенной) являются критически необходимыми условиями для проявления противовирусной активности, наличие кратной связи в оксепановом фрагменте также усиливает противовирусную активность. Важно отметить, что анализ противовирусной активности показал, что Spiроциклы, содержащие в своей структуре фрагмент 8-аза Spiro[5.6]додекана, не проявляют противовирусную активность по отношению к вирусу герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу. Были изучены цитотоксические свойства Spiросоединений, обладающих противовирусной активностью, в отношении различных клеточных культур – все исследуемые соединения оказались нетоксичными.

Методология и методы исследования

В исследовании использовались основные приемы медицинской и органической химии, включая использование классических методов и приемов органического синтеза, установление взаимосвязи структура-активность (SAR), поиск молекул-лидеров, масштабирование и оптимизация методов синтеза ключевых соединений. Для выделения и очистки полученных соединений использовались методы препаративной хроматографии, перегонки и перекристаллизации. Структуру и чистоту полученных соединений устанавливали с помощью комплекса физико-химических методов: ^1H , ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа, ВЭЖХ-МС. Для доказательства относительной конфигурации нескольких целевых Spiрооксепанов и Spiроазепанов была использована двухмерная ядерная магнитно-резонансная спектроскопия (2D NMR), включающая в себя следующие дополнительные эксперименты: COSY (Correlation Spectroscopy) и NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence).

Положения, выносимые на защиту:

1) Синтез новых производных Spiрогетероциклов, объединяющих в своей структуре фрагменты 7-окса Spiро[4.6]ундекана, 7-аза Spiро[4.6]ундекана, 8-окса Spiро[5.6]додекана, 8-аза Spiро[5.6]додекана в качестве центрального каркаса и фрагменты 1,2,3-триазолов, аминов

(замещенных и незамещенных), пирролов, азотистых оснований, аминокислот, может быть успешно осуществлен при помощи разработанной схемы синтеза;

2) Производные спирооксепанов и спироазепанов, содержащие в своей структуре спирофрагмент и фрагменты 2-азидо-оксаспиро[4.6]ундекана или 2-азидо-окса(аза)спиро[5.6]додекана, могут быть использованы в качестве исходных компонентов, используемых в азид-алкиновом циклоприсоединении с использованием медного катализатора;

3) Данные анализа взаимосвязи структура-активность (SAR), полученные в результате проведения высокопроизводительного скрининга нескольких десятков спирогетероциклических соединений, позволили идентифицировать ядро 8-оксаспиро[5.6]додекана как потенциальный фрагмент для синтеза на его основе малых молекул-ингибиторов никотинамид N-метилтрансферазы (hNNMT);

4) Ряд производных спиро[4.6]ундекана и спиро[5.6]додекана демонстрирует биологическую активность по отношению к аденовирусу C5 и герпесвирусам (цитомегаловирусу и ВПГ-1).

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе литературы с последующей систематизацией в обзоре литературы. Автор принимал непосредственное участие в постановке целей и промежуточных задач, синтезе целевых и промежуточных соединений, подготовке соединений к изучению их физико-химических и биологических свойств, регистрации ЯМР спектров. Автор участвовал в обработке и интерпретации экспериментального материала, данных биологических испытаний, в формулировании выводов, в подготовке материалов к публикации в научных журналах и в представлении ключевых результатов на конференциях. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертации вклад автора является основополагающим.

Апробация работы

Основные материалы работы были представлены в виде стендовых и устных докладов на конференциях: Всероссийская научная школа-конференция «Марковниковские чтения» (Московская область, Красновиново, 2024), 5-я Российская конференция «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022), XXVI National Meeting in Medicinal Chemistry (Милан, Италия, 2019), Второй Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии – МедОргБиоХим2015 (Москва, 2015).

Работа выполнена при финансовой поддержке: РФФИ (грант №20-33-90036).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия.

Структура и объем работы

Работа состоит из семи разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы и приложения. Работа изложена на 187 листе машинописного текста, содержит 73 схемы, 38 рисунков, 9 таблиц. Список литературы включает 303 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение

В данном разделе обоснована актуальность работы, ее научная новизна и практическая значимость, сформулированы цель и основные задачи работы.

Обзор литературы посвящен спироциклическим соединениям, описанию подходов к их синтезу и биологической активности.

Результаты и их обсуждение

Структура работы основана на последовательном решении следующих задач:

- (1) Разработка метода и синтез целевого эпоксида с последующим получением библиотеки структур на основе 8-оксаспиро[5.6]додекана.
- (2) Применение разработанного метода для синтеза производных 7-оксаспиро[4.6]ундекана.
- (3) Оценка противоопухолевой активности полученных производных на основе вышеописанных спироциклических каркасов.
- (4) Модификация метода синтеза целевых эпоксидов для получения производных 8-азаспиро[5.6]додекана и 7-азаспиро[4.6]ундекана.
- (5) Анализ и изучение данных противовирусной активности спироциклических производных.
- (6) Оценка и изучение зависимости структура-активность для синтезированных соединений.

1. Синтез целевого спироциклического фрагмента.

За последние десятилетия концепция «привилегированной структуры» зарекомендовала себя как эффективный и универсальный подход к открытию новых биологически активных соединений. Привилегированные структуры представляют собой молекулярные каркасы с разнообразными функциональными группами. Благодаря модификации функциональных групп эти каркасы способны создавать мощные и селективные лиганды для множества биологических мишеней.

Изначально синтез спироциклических производных был связан с поиском новых ингибиторов hNNMT среди малых молекул на основе 8-оксаспиро[5.6]додекана в совместном исследовании с фармацевтической компанией «Эли Лилли» (Eli Lilly and Company) в рамках программы “Open Innovation Drug Discovery” (OIDD).

Никотинамид N-метилтрансфераза (hNNMT) является метаболическим регулятором, который катализирует метилирование никотинамида (NAM) с использованием кофактора S-аденозил-L-метионина с образованием 1-метилникотинамида (MNA). Повышенная экспрессия hNNMT и присутствие активного метаболита MNA связаны с рядом заболеваний. Так, например, hNNMT сверхэкспрессируется при различных видах рака у человека, где она способствует возникновению опухолей с помощью механизма, который до сих пор плохо изучен.

На начальном этапе целью работы являлась разработка пути синтеза производных 8-оксаспиро[5.6]додекана. Для этого в первую очередь был проведен ретросинтетический анализ.

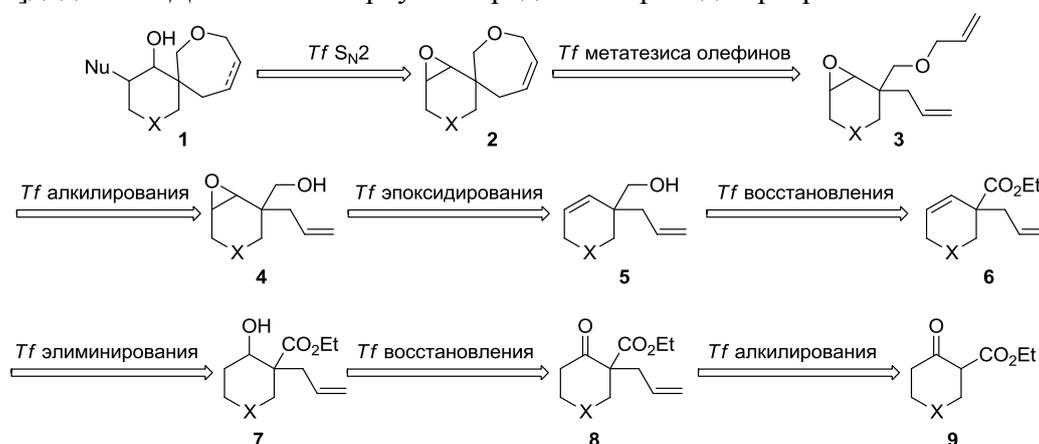


Схема 1. Ретросинтетический анализ синтеза производных 8-оксаспиро[5.6]додекана с общей формулой I.

Исходя из этих данных, был предложен и реализован синтез, приведенный на схеме 2. На первой стадии синтеза коммерчески доступный этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилат (**10**) алкилировали аллилбромидом с использованием избытка K_2CO_3 в качестве основания. На второй

стадии синтеза кетогруппа в **11** была восстановлена NaBH_4 с образованием смеси спиртов **12a** и **12b** (в соотношении 3:1).

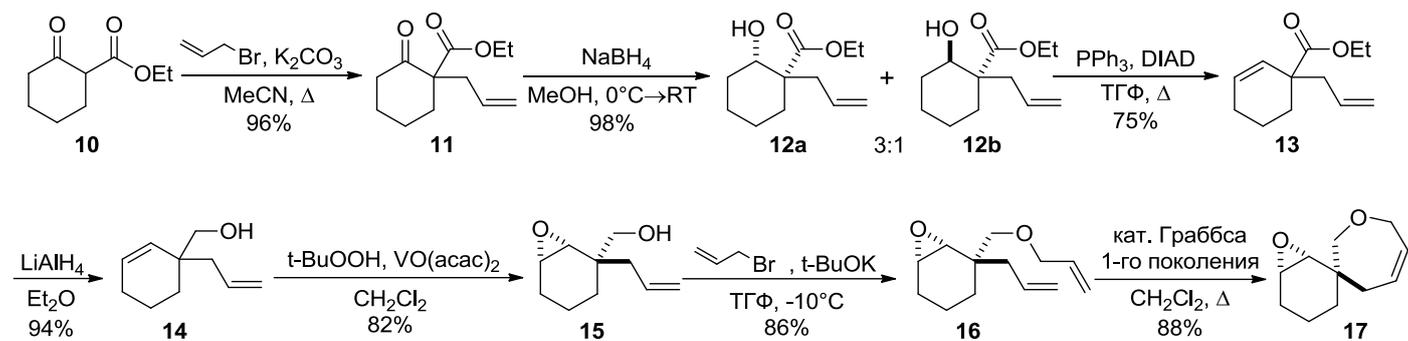


Схема 2. Синтез спироциклического эпоксида **17**.

Для элиминирования ОН-группы были выбраны условия реакции Мицунобу, что позволило получить целевой алкен **13**. На четвертой стадии синтеза соединения **14** были использованы стандартные условия для восстановления сложноэфирной группы – алюмогидрид лития в эфире при охлаждении. Одной из ключевых стадий синтеза являлось стереоселективное окисление по Шарплессу. Данный подход применяется для окисления аллильных спиртов, но в определенных условиях реакции может быть расширен для стереоселективного синтеза эпоксидов из гомоаллильных спиртов. Исходя из механизма реакции, структуре **15** была приписана соответствующая стереохимия (схема 2). Для алкилирования аллилбромидом по атому кислорода ОН-группы соединения **15** использовали *t*-BuOK в качестве основания. Полученное диаллильное производное **16** использовали на ключевой стадии синтеза – реакции метатезиса олефинов – для получения целевого эпоксида **17** с применением самого коммерчески доступного катализатора Граббса 1-го поколения.

1.1. Модификация полученного эпоксида **17**.

На следующем этапе работы полученный эпоксид раскрывали различными нуклеофилами. В первую очередь были получены производные **18** и **19** с использованием пиперидина и пирролидина соответственно в мягких условиях (схема 3). Для подобных структур, исходя из данных литературы, а именно содержащих в себе неопентильный фрагмент, свойственно образование одного регио-изомера, что наблюдалось в ЯМР-спектрах полученных соединений.

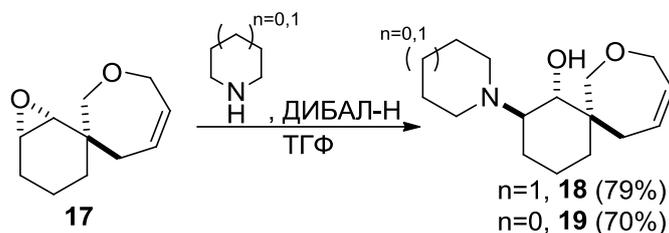


Схема 3. Схема синтеза спироциклов **18** и **19**, содержащих в своей структуре β -аминоэтанольный фрагмент.

Затем эпоксид **17** был раскрыт азидом натрия, продуктом данной реакции стало соединение **20** (схема 4). Синтез азида **20** был необходим для расширения синтетических возможностей разработанного метода. С использованием медь-катализируемой реакции азид-алкинового сочетания с различными по своей структуре ацетиленами и в условиях, приведенных на схеме 4, удалось получить замещенные 1,2,3-триазолы **21-23** и незамещенный 1,2,3-триазол – **24**.

Были получены первичные амины **26** и **27** путем восстановления азида **20** в соответствующих условиях реакции – в первом случае мы использовали алюмогидрид лития, что позволило получить ненасыщенный спироцикл **25**, а для синтеза насыщенного аналога **26** был использован водород в присутствии Pd/C (10%). Также был синтезирован диол **25** – спироциклический аналог сахаров.

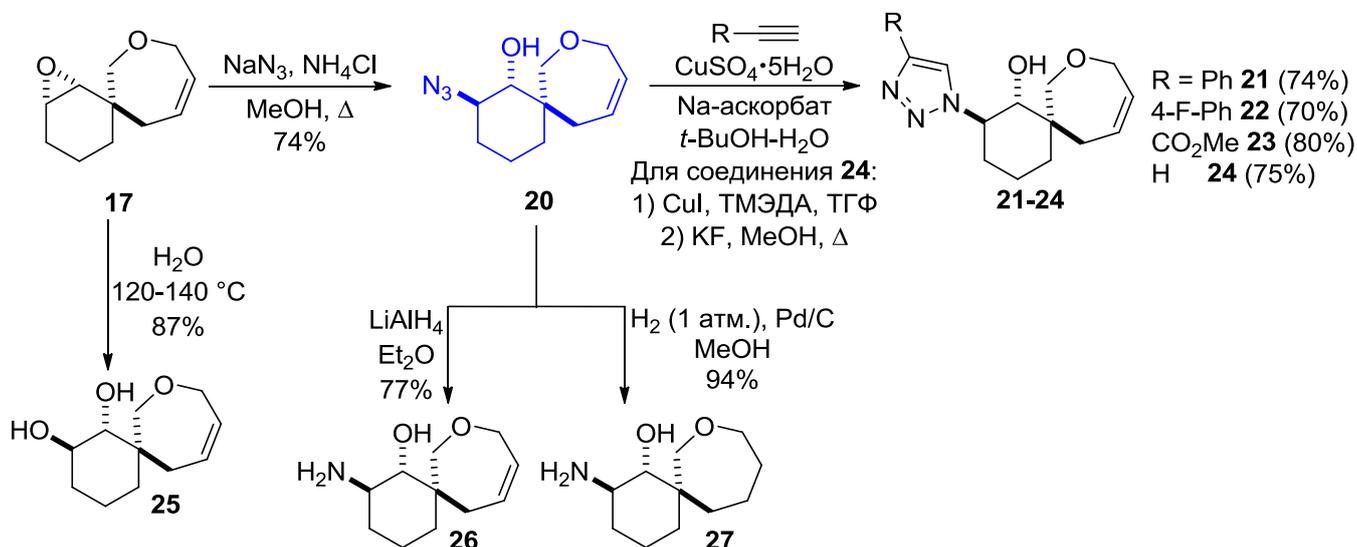


Схема 4. Синтез спирогетероциклического азидоэтанола **20** и его химические модификации.

На основе триазола **22** был получен монокристалл, который был проанализирован методом рентгеноструктурного анализа (РСА), что позволило нам получить данные, которые подтвердили наши предположения о стереоселективности (реакция стереоселективного эпоксицирования с получением продукта **15**) и региоселективности (раскрытие эпоксида **17** различными нуклеофилами) превращений, используемых в синтезе полифункционально замещенной спироциклической системы. Общий вид молекулы изображен на рисунке 1.

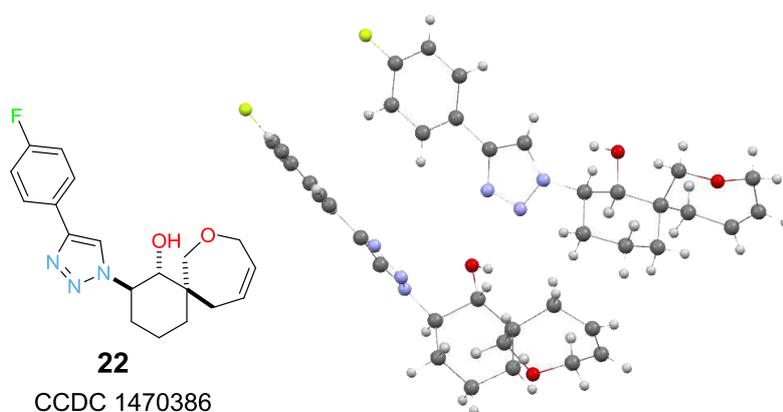


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **22**.

Далее из исходного эпоксида **17** был получен продукт **31** раскрытием аденином в качестве нуклеофила (схема 5).

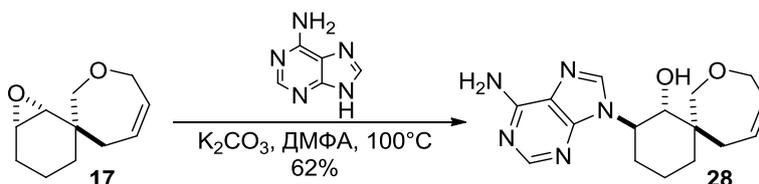


Схема 5. Синтез конъюгата **28**.

Существует другая логическая возможность функционализации спироциклической системы – вариация заместителей при атоме азота, например, получение различных по своему строению амидов карбоновых кислот (схема 6). На примере спирогетероциклического амина **26** нами была показана возможность получения различных амидов глицина, содержащих защитные группы (амиды **29** и **31**). Затем в стандартных условиях удаления защитных групп были получены спироциклические амиды **30** и **32**.

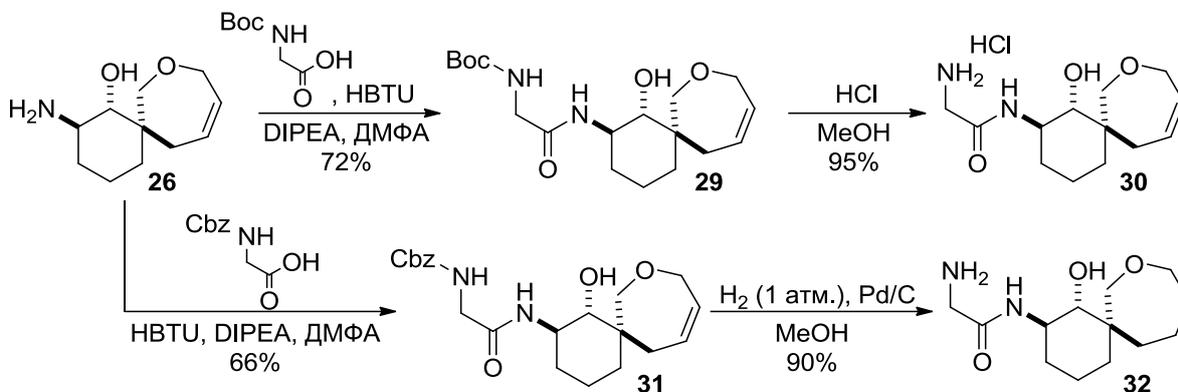


Схема 6. Синтез производных **28** и **30**.

1.2. Синтез насыщенных 6,7-спироциклов.

Процесс разрыва (или создания) химических связей углерод-углерод является основой метаболизма. Поскольку в организме под действием окислительно-восстановительных реакций, катализируемых ферментами, возможен разрыв кратных связей С-С, следующим этапом являлся синтез насыщенных спироциклических производных. Помимо этого, их синтез необходим для сравнения свойств насыщенных и ненасыщенных спироциклов.

Для удобства получения насыщенных аналогов был синтезирован эпоксид **33** восстановлением двойной связи исходного соединения **17** (схема 7). Раскрытием эпоксида **33** были синтезированы соединения **34** и **35** по условиям реакции, использованным для ненасыщенных производных (схеме 3).

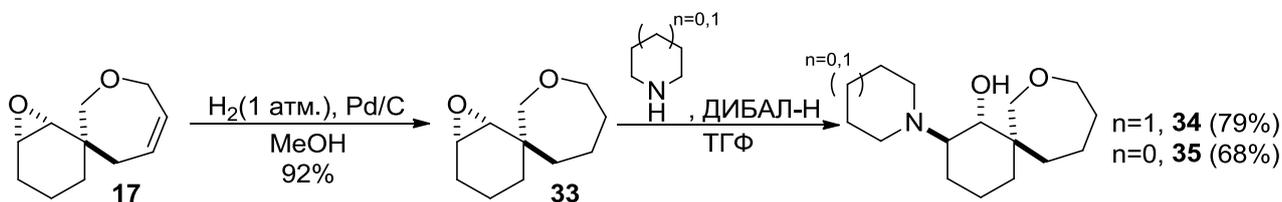


Схема 7. Синтез эпоксида **33** и примеры его химической модификации.

Далее раскрытием эпоксида **33** был получен азид **36**, из которого в свою очередь были получены насыщенные замещенные 1,2,3-триазолы **37-39**, а также незамещенный – **40**. По аналогии с ненасыщенным диолом **32** (схема 6) был синтезирован насыщенный спироцикл **41**.

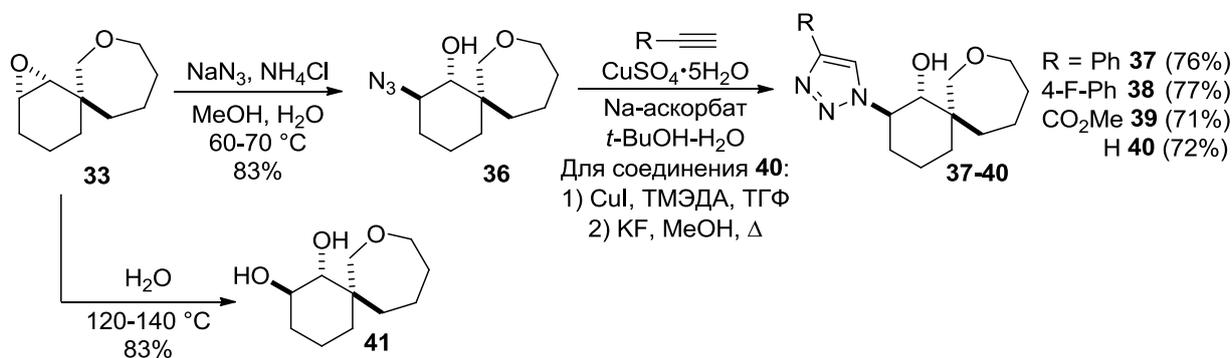


Схема 8. Синтез 1,2,3-триазолов **37-40** и диола **41**.

Показана возможность химической модификации двойной связи в 2,3,4,7-тетрагидрооксепиновом фрагменте спиросистемы путем ее окисления осматом (VI) калия в присутствии N-метилморфолин оксида (NMO) в водном ацетоне (схема 9).

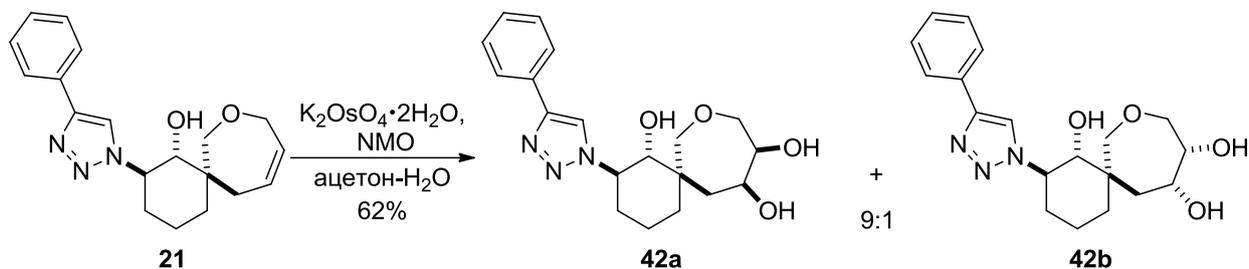


Схема 9. Химические модификации: реакция гидроксилирования двойной связи в спироцикле **21**.

В результате реакции, изображенной на схеме 9, была получена смесь диастереомеров **42a** и **42b** в соотношении 9:1. Смесь диастереомеров была успешно разделена колоночной хроматографией. Относительная конфигурация стереоцентров в соединении **42a** была строго доказана с помощью РСА (рис. 2) и совпала с конфигурацией, предсказанной исходя из механизма реакции. На основании этих данных изомерам на схеме 9 была приписана соответствующая конфигурация.

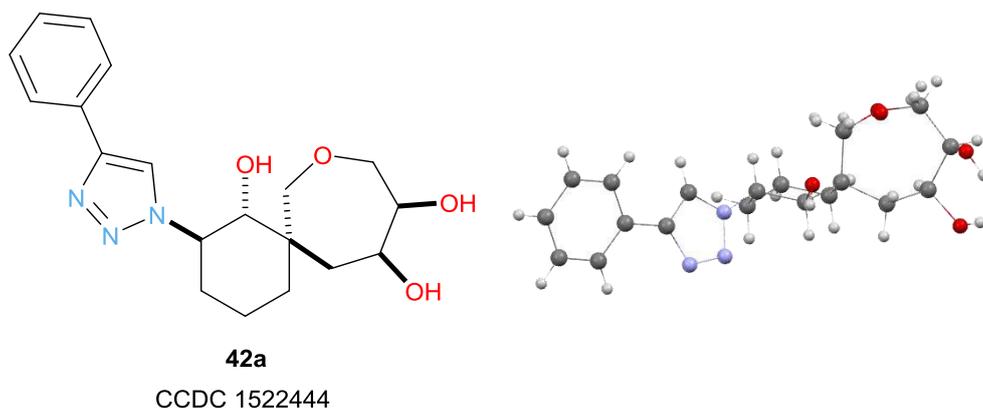


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **42a**.

2. Синтез 5,7-спироциклической системы.

Следующим этапом нашей работы был синтез 5,7-спироциклической системы. Для этого была использована схема синтеза, разработанная для получения эпоксида **17** (схема 2). На первой стадии был использован коммерчески доступный кетозфир **43** (схема 10).

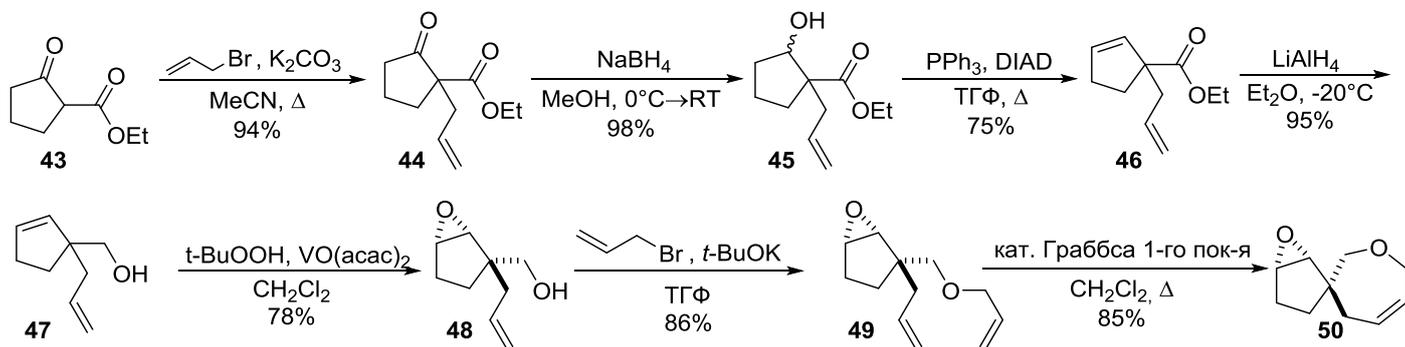


Схема 10. Синтез эпоксида **50**.

Первые две стадии протекали с высокими выходами (94% и 98% соответственно). При элиминировании воды в условиях реакции Мицунобу было обнаружено, что реакция протекает медленнее, чем в случае синтеза алкена **13**, поэтому использовали следующие количества реагентов: Ph_3P (2 экв.) DIAD (2.05 экв.), что позволило получить алкен **46** с выходом 75%. Выходы соединений **47-49** оказались высокими, поэтому внесение изменений в методику синтеза не требовалось. Конечное спироциклическое соединение **50** было получено в тех же условиях реакции, что и эпоксид **17**. Данное соединение так же, как и шестичленный аналог, портится при длительном стоянии, поэтому его следует использовать сразу после получения. Опираясь на эти данные, можно сделать вывод, что

синтетическая схема, разработанная для получения 6,7-спироциклической системы, была успешно реализована для синтеза 5,7-спироциклической системы.

2.1. Модификация эпоксида 50.

Химические модификации спироцикла **50** проводили по аналогии с модификациями спироцикла **17**. Данный подход в дальнейшем должен был предоставить данные о влиянии размера циклов на различные свойства соединений, в том числе на биологическую активность.

Подход к синтезу аминов **18** и **19** был успешно применен для синтеза 5,7-спироциклических соединений **51** и **52** (схема 11). Выходы для раскрытия пиперидином и пирролидином составили 73% и 65% соответственно (схема 12).

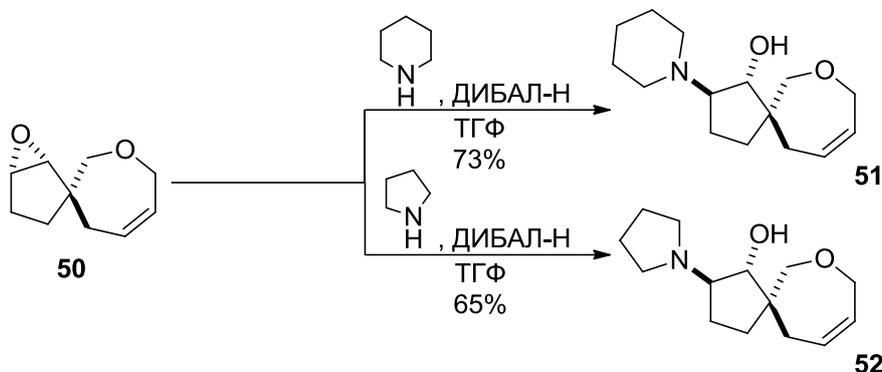


Схема 11. Получение соединений **51** и **52** из эпоксида **50**.

Раскрытие эпоксидного фрагмента соединения **50** азидом натрия осуществлялось по ранее отработанной методике для соединения **36** с использованием смеси растворителей метанол-вода. Целевой продукт **53** был синтезирован с выходом 74% (схема 12). Азид **53** в отличие от азида **20** менее устойчив и его следует использовать в дальнейших трансформациях сразу после получения.



Схема 12. Синтез азида **53** и 1,2,3-триазолов **54-58**.

Для 5,7-спироциклической системы были получены замещенные триазолы **54-56**, которые являются гомологами триазолов **21-23**. Кроме этих соединений, был также получен диметилловый эфир **57** (схема 12). Все реакции протекали с высокими выходами (77-96%) в условиях, аналогичных синтезу 6,7-спироциклических аналогов. Spiroцикл **58** с триазольным фрагментом ($\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$) был получен с выходом 70%, что сопоставимо с выходом для производного 1-(8-оксаспиро[5.6]додекан-2-ил)-1H-1,2,3-триазола **24** (схема 12).

3. Оценка противоопухолевой активности.

В нашем совместном исследовании с фармацевтической компанией «Эли Лилли» (Eli Lilly and Company) в рамках исследовательской программы “Open Innovation Drug Discovery” (OIDD) был проведен высокопроизводительный скрининг 25 спирогетероциклических (рис. 3) соединений в концентрациях 10 мкМ, который привел к идентификации ядра 8-оксаспиро[5.6]додекана как потенциального фрагмента для синтеза на его основе малых молекул-ингибиторов hNNMT. Для шести соединений, содержащих в своей структуре спирооксепановый фрагмент, была обнаружена выраженная активность в нижнем микромолярном диапазоне по отношению к hNNMT.

Интересно отметить, что все шесть соединений, несмотря на их скромные значения ингибирования, имеют низкую молекулярную массу (200–256 Да) и малое число тяжелых атомов (НАС – от 14 до 18), сопоставимое с фрагментами, используемыми в Fragment-based подходе к разработке лекарств (Fragment-Based Drug Discovery, FBDD) для FBDD, для которых эффективность лиганда (LE) считается более ценным параметром, чем IC₅₀ (обычно фрагменты с LE ≥ 0,3 считаются ценными для дальнейших стратегий синтеза соединения-лидера, направленных на увеличение молекулярной массы фрагмента). Критически важным является наличие в спирооксепановом фрагменте аминоэтанольного фрагмента (образуется в результате раскрытия эпоксидного ядра). Однако полученных экспериментальных данных оказалось недостаточно для построения полноценной модели SAR. Факт наличия ингибирующей активности в отношении hNNMT у двух спироциклических соединений сделал перспективным дальнейшее исследование по синтезу библиотек малых молекул на основе спироаннелированных оксепанов и изучение их биологических свойств.

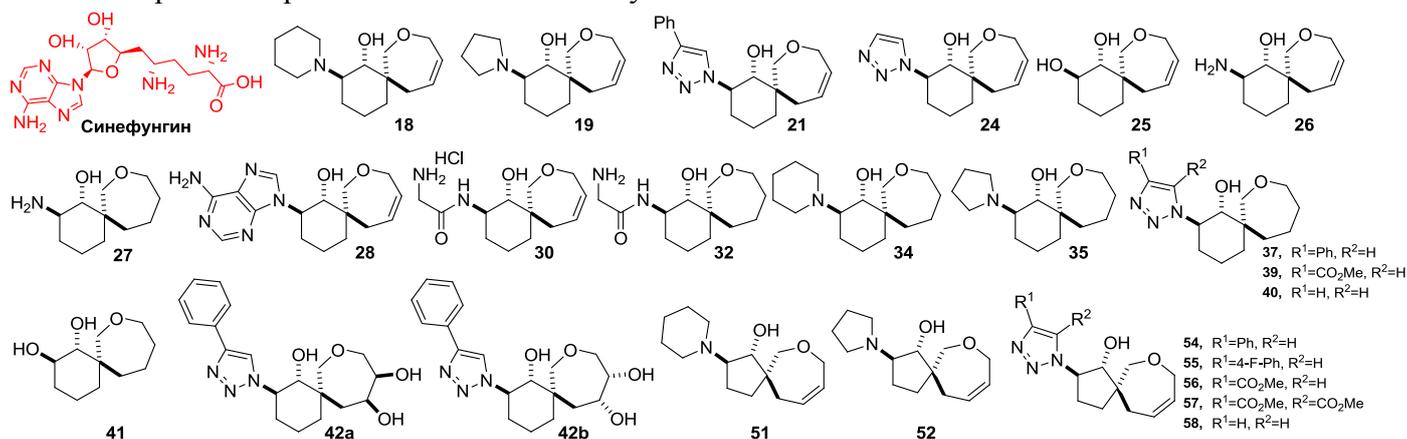


Рисунок 3. Структуры соединений, выбранных компанией Eli Lilly для скрининга.

Соединения, проявившие активность, приведены в таблице 1. В качестве стандарта использовалось соединение Синефунгин (Sinefungin).

Таблица 1. Ингибирование производными 8-оксаспиро[5.6]додекана фермента hNNMT (в %).

Стандарт (Синефунгин)	100.0
26	12.5
30	10.2
32	9.5
34	8.4
35	7.0
40	6.7

При финальном анализе результатов биологических испытаний ряда производных 8-оксаспиро[5.6]додекана стала очевидна ключевая роль аминоэтанольного фрагмента в спирооксепановой системе, причем для первичных и вторичных аминов (спироциклы **26**, **30** и **32**) процент ингибирующей активности оказался выше, чем для третичных аминов (спироциклы **34** и **35**). Важным параметром, определяющим активность, оказался также размер карбоцикла в спироциклической системе – так соединения с циклопентановым фрагментом не проявили значимой активности в отличие от спироциклов с циклогексановым кольцом. Следует также отметить, что наличие двойной связи в спирооксепановом кольце чаще приводит к потере активности, этот вывод можно сделать на основании того, что спироциклические соединения с оксепановым фрагментом (**34** и **35**) проявляют незначительный процент ингибирующей активности, в то время как спироциклические соединения с оксепиновым фрагментом (**18** и **19**) полностью неактивны. Учитывая

совокупность полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод о том, что хемотип 8-оксаспиро[5.6]додекана несомненно заслуживает повышенного интереса и требуется дальнейшая проработка методик синтеза спироциклических соединений с целью расширения химического пространства и синтеза новых скрининговых соединений, обладающих биологической активностью.

4. Синтез 5,7- и 6,7-спироциклических систем, содержащих азапановый фрагмент.

Важной целью настоящей работы являлся синтез полифункциональных гетероциклических спирособъединений, содержащих в своей структуре фармакофорные фрагменты, которые могут быть легко модифицированы в результате простых химических превращений. Поэтому одним из логичных вариантов развития синтетических возможностей стала попытка замены атома кислорода на атом азота в 7-членном фрагменте спироциклической системы, что открывает возможность синтеза новых аза-спирогетероциклов и изучения их биологических свойств.

Ключевой стадией синтеза производных 8-азаспиро[5.6]додекана **59** является реакция метатезиса олефинов (схема 13). Стоит отметить, что проведение этого превращения может быть осложнено наличием нуклеофильного центра (атома азота), поэтому дополнительно необходимо было использовать стратегию с использованием защитных групп для делокализации неподеленной пары электронов атома азота.

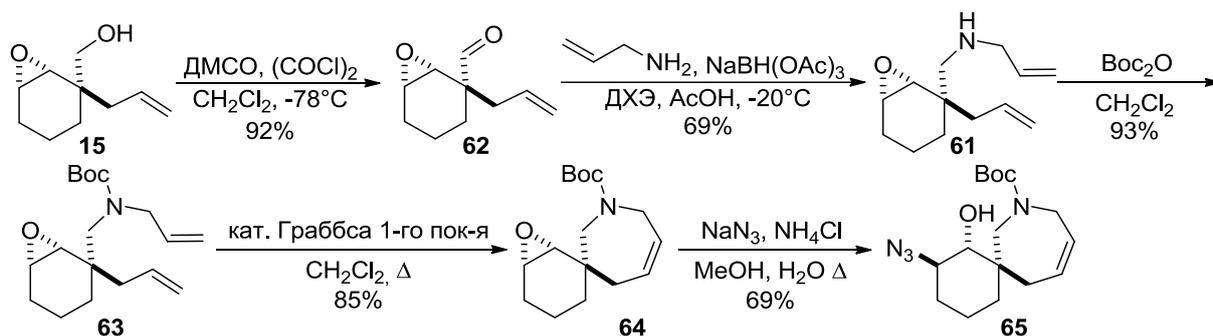


Схема 13. Синтез целевого эпоксида **64** и азиды **65**.

Мы решили остановить свой выбор на использовании *tert*-бутоксикарбонильной защиты, простота проведения реакции с Boc_2O и доступность этого реагента позволяют получать карбаматы с высоким выходом в мягких условиях (соединение **60**) из вторичных аминов (соединение **61**). В свою очередь, вторичный амин **61** может быть получен в две стадии (окисление и восстановительное аминирование с аллиламином) из синтезированного нами ранее спирта **15**. Для проведения окисления гидроксиметильной группы в циклогексеноне **15** мы использовали реакцию Сверна, которая, как хорошо известно, проходит селективно и не затрагивает ни эпоксидный цикл, ни аллильную группу. Окисление проводили в стандартных условиях: в хлористом метиле при -78°C , добавляя спирт **15** к смеси ДМСО и оксалилхлорида и последующим добавлением Et_3N . Выход продукта окисления составил 92% (схема 13). Альдегид **62** был использован в реакции восстановительного аминирования, что привело к образованию вторичного амина **61**, реакцию проводили в 1,2-дихлорэтане при комнатной температуре, что позволило получить требуемый вторичный амин с выходом 69% (схема 13). N-Ацилирование амина **61** ди-*tert*-бутилдикарбонатом привело к получению карбамата **63** с выходом 93%.

Низкий выход продукта **64**, который мы попытались получить с использованием реакции метатезиса в отработанных ранее условиях синтеза спироцикла **17**, заставил нас пересмотреть условия проведения реакции. В модифицируемом подходе, который привел к положительному результату, использовали 0.4 мол. % катализатора и увеличили концентрацию раствора с 0.1М до 0.2М, в результате был получен целевой спироцикл **64** с выходом 85%.

Дополнительная функционализация азотсодержащих спироциклов была продемонстрирована на примере 6,7-спироциклической системы. В рамках этой части работы были использованы подходы, которые успешно себя зарекомендовали в синтезе спироаннелированных оксепанов.

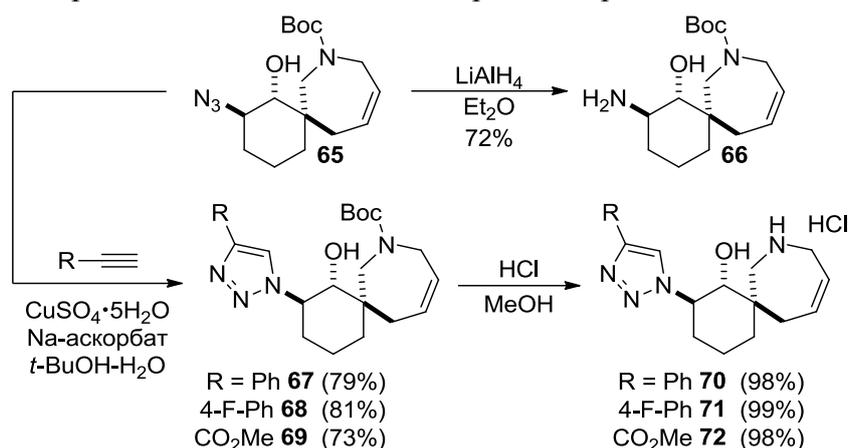


Схема 14. Синтез амина **66** и 1,2,3-триазолов **70-72**.

Из производного **65** восстановлением азидо-группы алюмогидридом лития был получен аминэтанол **66** (схема 14), реакцию проводили в условиях, аналогичных синтезу соединения **26**. В выбранных условиях нам удалось сохранить не только двойную связь в азепиновом кольце, но и карбаматную функцию. Азидоспирт **65** также был задействован в цепочках превращений, аналогичных химическим модификациям спироцикла **17**, в которых из азидоспирта **20** были успешно получены аминэтанол **26** и триазолы **21-24** (схема 14). В качестве демонстрации возможностей химической модификации спироциклов, содержащих 7-членный фрагмент с атомом азота, мы осуществили синтез гидрохлоридов спироаннелированных азепинов **70-72** (схеме 14). Гидрохлориды были получены с количественными выходами.

Нам также удалось осуществить синтез конъюгатов с аденином – **73** и **74** (схема 15). Раскрытие спироциклического эпоксида **64** проводили аденином в ДМФА, продукт **73** был выделен с выходом 42%. Далее карбамат **73** растворяли в метаноле и при комнатной температуре обрабатывали раствором метанола насыщенного HCl, что привело к образованию гидрата дигидрохлорида спироцикла **74** с выходом 98%.

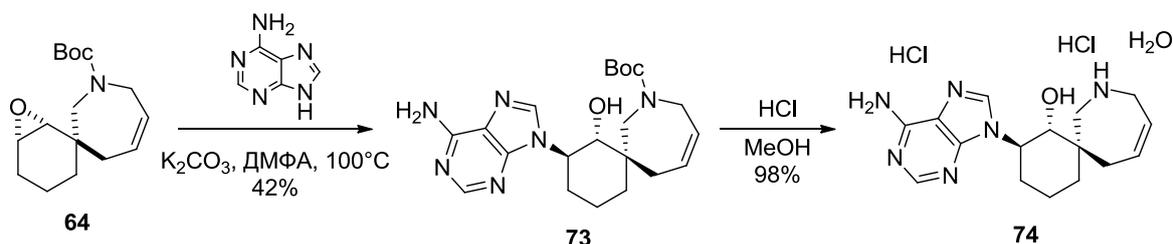


Схема 15. Синтез спироциклических конъюгатов **73** и **74**.

Синтез 7-азаспиро[4.6]ундец-9-ена **79**, содержащего в своей структуре азидоэтанольный фрагмент, завершил синтез спироциклических производных азепина. Азидоспирт **79** был получен в пять стадий из циклопентеноксида **48** с общим выходом 35% (схема 16). Несмотря на схожесть всей цепочки химических превращений, наблюдался ряд отличий от метода синтеза, который мы использовали при получении азидоспирта **65**. Так, при проведении реакции метатезиса для полной конверсии диена **77** в спироцикл **78** нам пришлось использовать большее количество катализатора

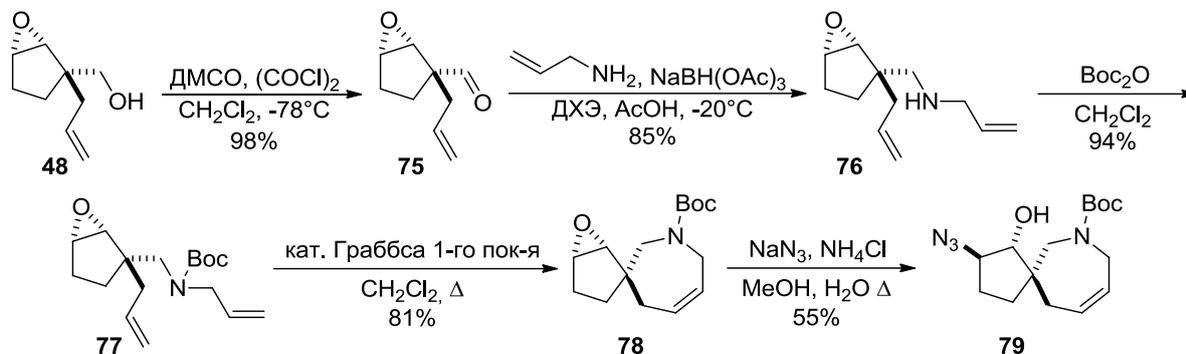


Схема 16. Синтез 5,7-спироциклической системы с атомом азота в 7-членном цикле.

Граббса 1-го поколения, реакцию удалось осуществить в присутствии 0.5 мол. % катализатора и кипячении реакционной смеси в течение 20 часов. Также необходимо отметить то обстоятельство, что раскрытие спироциклического эпоксида **78** под действием азидов натрия в водном метаноле протекало медленно, из-за этого мы наблюдали образование побочных продуктов, а выход азидоспирта составил 55%.

5. Оценка противовирусной активности.

В рамках исследования биологической активности полученных спироциклических производных были проведены несколько фенотипических скринингов. Поиск новых противовирусных средств оправдан повсеместностью вирусов и их постоянно меняющейся природой. Новые вирусные заболевания с угрозой пандемии, такие как COVID-19, могут возникнуть в любое время из-за продолжающейся эволюции вирусов, поэтому важной задачей медицинской и органической химии, несомненно, является поиск новых соединений, обладающих противовирусной активностью. Разработка высокоэффективных путей синтеза спироциклических скелетов должна облегчить внедрение спироструктурных фрагментов в состав противовирусных препаратов нового поколения, поскольку спироциклические системы имеют требуемую молекулярную сложность и обладают необходимой структурной новизной.

Фенотипический скрининг противовирусной активности синтезированных малых спироциклических молекул был проведен на большой группе вирусов с различными геномами, структурами вирионов и схемами реализации генома: ортофлавирус (вирус клещевого энцефалита, TBEV), энтеровирусы (полиовирус, энтеровирус A71, эховирус 30), аденовирус (мастаденовирус C5), хантавирус (вирус Пуумала).

В рамках работы были исследованы 15 соединений на основе производных спироаннелированных оксепанов и азепанов (рисунок 4).

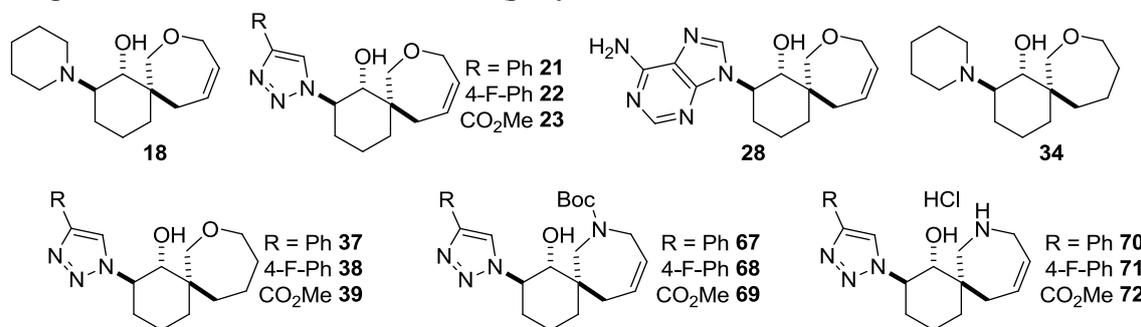


Рисунок 4. Структуры соединений, прошедших биологическую оценку.

Осуществлённый анализ литературных данных показал, что производные спироциклических соединений, содержащих в своей структуре оксепановый или азепановый каркас, можно рассматривать как конформационно ограниченные биоизостеры сахарных остатков нуклеозидов, в целом аналогичные фрагментам в нуклеозидных ингибиторах обратной транскриптазы, таких, например, как Ставудин (Stavudine) или Зальцитабин (Zalcitabine).

На первом этапе оценивалась острая (24 часа) и хроническая (7 дней) клеточная токсичность синтезированных соединений в клеточных линиях, используемых для культивирования изучаемых вирусов. Наличие признаков гибели клеток или любых других изменений в клеточной морфологии использовалось в качестве критериев токсичности в проводимом эксперименте. Клетки, обработанные ДМСО, использовались в качестве отрицательного контроля для оценки влияния растворителя на жизнеспособность клеток. Токсичность нескольких соединений также изучалась в более высоких концентрациях или в серийных разведениях. Как оказалось, большинство соединений были нетоксичны при концентрации 50 мкМ или выше.

На втором этапе скрининга первичная оценка противовирусной активности соединений против различных вирусов проводилась в серийных разведениях, начиная с 50–200 мкМ. Было использовано несколько подходов для оценки и сравнения выходов вирусов, полученных в культуре клеток с соединением и без него. Аденовирусы не давали четко видимых признаков цитопатического эффекта (ЦПЭ) в клетках HEp-2c, поэтому для первоначального выявления противовирусного эффекта использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени.

Соединения **23**, **28**, **28×2HCl**, **69**, **71** и **72** не показали никакой значительной противовирусной активности, только азепиновый спироцикл **70** был незначительно активен ($EC_{50} = 80 \pm 15$ мкМ) против TBEV в условиях скрининга. Аденовирусы оказались наиболее восприимчивыми к ряду исследуемых соединений, содержащих в структуре спироциклической системы оксепиновый (**18**, **21**, **22**) и оксепановый фрагменты (**34**, **37-39**) (табл. 2).

Таблица 2. Результаты тестирования соединений против аденовируса C5.

Соединение	EC_{50} , мкМ	CC_{50} , мкМ	SI	Соединение	EC_{50} , мкМ	CC_{50} , мкМ	SI
18	49 ± 20	> 62.5	> 1.28	39	> 100	> 62.5	–
	22 ± 2	> 62.5	> 2.84	67	78 ± 2	> 100	> 1.28
2	78 ± 45	> 100	> 1.28	68	58 ± 19	> 100	> 1.72
23	> 100	> 62.5	–	69	> 100	> 100	–
28	> 100	> 100	–	70	> 100	> 100	–
34	40.5 ± 0.1	> 62.5	> 1.54	71	> 100	> 100	–
37	63 ± 2	> 100	> 1.59	72	> 100	> 100	–
38	36 ± 2	> 62.5	> 1.74				

Исходя из полученных данных, можно провести некоторые корреляции в зависимости структура-активность. Кислородные спироциклы **18**, **21-23**, **28**, **37-39** (всего 9 соединений), содержащие в своей структуре оксепиновый и оксепановый фрагменты, показали активность против аденовируса HAdV-C5, в то время как азотсодержащие производные спироциклов **67-72**, содержащие в своей структуре азепиновый фрагмент, оказались практически неактивны. Также стоит отметить, что удаление *трет*-бутоксикарбонильной защиты с атома азота азепинового кольца спироцикла (соединения **71** и **72**) приводит к полной потере активности. Молекулы с заместителями пиперидина (**18**, **34**) показали умеренную активность против аденовируса, что соотносится с данными о распространенности пиперидинового фрагмента в одобренных препаратах. Самую высокую активность продемонстрировали молекулы с триазольным кольцом, содержащим в 4-м положении фенильный радикал (соединения на основе оксепина **21**, **22**, **37**, **38** и соединения на основе азепина **67** и **68**), в то время как соединения триазола со сложноэфирной группой (соединения **23**, **39** и **69**) были фактически неактивны. Эффект влияния заместителя в *пара*-положении фенильного кольца в парах соединений **21-22**, **37-38**, **67-68** установить не удалось из-за высокого стандартного отклонения EC_{50} для соединения **22**.

Соединение **70** оказалось единственным, показавшим активность против TBEV. Хотя эта активность и невысокая, но, тем не менее, это может быть полезным в качестве отправной точки в поиске совершенно новой серии ингибиторов размножения TBEV. Стоит также отметить, что

соединения, проявившие активность, подавляли размножение аденовируса C5, единственного ДНК-содержащего вируса в исследуемом наборе, и не подавляли размножение РНК-содержащих вирусов.

Герпесвирусы

В данном разделе диссертационной работы, выполненной совместно с ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, с учетом данных молекулярного моделирования и данных первичного фенотипического скрининга противовирусной активности спироаннелированных оксепанов и азепанов была изучена биологическая активность 20 спиро соединений по отношению к герпесвирусам: вирусу простого герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу (рис.5).

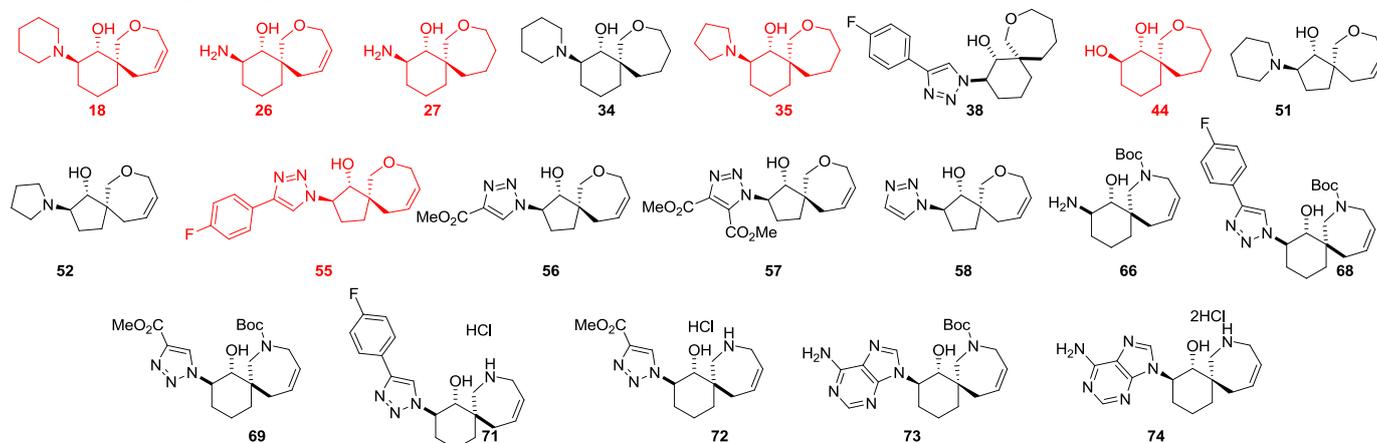


Рисунок 5. Структуры соединений, изученных на противовирусную активность.

На первом этапе осуществлялась оценка цитотоксичности исследуемых веществ в отношении двух клеточных линий – MRC-5 (клетки-хозяева для цитомегаловируса) и Vero (клетки-хозяева для вируса простого герпеса 1-го типа) (табл.3). На следующем этапе оценивалась противовирусная активность исследуемых спироциклов. Критерием активности спироциклов служил химиотерапевтический индекс (ХТИ), представляющий собой отношение ЦТД₅₀ (50% цитотоксическая доза) к ЭД₅₀ (50% эффективная доза – доза исследуемого соединения, при которой титр вируса снижается вдвое) (табл.3).

Таблица 3. Результаты тестирования противовирусной активности препаратов в отношении цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1-го типа.

Шифр работы	Цитомегаловирус			Вирус простого герпеса		
	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ мкг/мл	ХТИ	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ мкг/мл	ХТИ
18	83.3	0.97	85.87±9.88	513.1	12.5	41.05±6
26	152.8	93.3	1.64	473.5	19.9	22.02±2.11
27	96.5	27.1	3.56	346.7	>346.7	1
35	108.9	3.04	44.75±10	299.4	>299.4	1
44	90.9	82.9	1.1	570.2	40	14.25±2.32
55	606,3	47.3	12.82±0.8	749.5	12.8	59.2±5.63

Выраженную активность в отношении цитомегаловируса проявили три спироциклических производных – **18**, **35** и **55**, в отношении вируса простого герпеса четыре соединения – **18**, **26**, **44** и **55**, при этом необходимо отметить, что всего два соединения – **18** и **55** – проявляли активность в отношении обоих вирусов. При анализе зависимости структура-активность необходимо отметить, что производные спироаннелированного азепина (**66**, **68**, **69**, **71-74**) оказались неактивны, как и в случае изучения их биологической активности по отношению к аденовирусу C5, также неактивны оказались спироциклы, содержащие в структуре триазольного фрагмента сложноэфирную функцию (**56** и **57**). Анализ взаимоотношения «структура-активность» (SAR) спироаннелированных производных

оксепанов и азепанов показал, что существует заметная корреляция между биологической активностью соединений и природой гетероатома, наличием двойной связи в 7-членном гетероцикле. Так, спироциклы, содержащие в своей структуре фрагмент азепина (соединения **66, 68, 69, 71-74**), не проявляют противовирусную активность по отношению к вирусу герпеса и цитомегаловирусу, но их спироаннелированные аналоги с атомом кислорода в 7-членном цикле (соединения **18, 26, 44** и **55**) проявляли активность в отношении обоих вирусов (ХТИ больше 10). Анализ соответствия структур спироаннелированных оксепинов с разработанной фармакофорной моделью показал, что существует заметная корреляция между биологической активностью соединений и наличием в их структуре фрагментов 7-членного гетероцикла. Производные спирооксепанов с транс-аминоэтанольным фрагментом (**18, 26, 35** и **55**) можно охарактеризовать как «умеренно активные» и сделать вывод о том, что модификация аминогруппы повышает противовирусную активность производных спирооксепанов, при увеличении пространственного объема азотсодержащего гетероцикла активность усиливается. Самое активное соединение **18** (ХТИ (ВПГ-1) = 41.05±6. ХТИ (ЦМВ) = 85.87±9,88) содержит в своей структуре транс-пиперидинциклогексанольный фрагмент.

Важно также отметить, что наличие кратной связи в оксепиновом фрагменте усиливает противовирусную активность, как, например, для соединения **26** ХТИ (ВПГ-1) = 22.02 ± 2.11, в то время как его насыщенный аналог **27** оказался полностью неактивным (ХТИ (ВПГ-1) = 1), хотя величины токсичности препаратов **26** и **27** были близки по своим значениям (ЦТД₅₀ (Vero) = 473.5 и 346.7 соответственно). Аналогичный результат наблюдается у пары соединений **18** (с двойной связью в 7-членном цикле) и **34** (насыщенный аналог), противовирусная активность была обнаружена только у **18**, значения цитотоксичности (ЦТД₅₀ (клеточная линия Vero)) равны 513.1 и 467.8 соответственно.

Как видно из результатов анализа SAR, новые производные спироаннелированных производных оксепинов обладают противовирусной активностью. При анализе всей группы производных спироциклических оксепинов можно сделать вывод, что спироциклы, обладающие противовирусной активностью, содержат в ядре 7-членного гетероцикла с атомом кислорода двойную связь, а в ядре циклогексана они содержат транс-аминоэтанольный фрагмент. В целом, производные 2-амино-8-оксаспиро[5.6]додек-10-ен-1-ола (**18, 26** и **44**) оказываются более активными по сравнению с производными 2-амино-7-оксаспиро[4.6]ундек-9-ен-1-ола (**51, 52, 56 – 58**), однако встречаются исключения, например, спироцикл **55**.

Заключение

Таким образом, в данной диссертационной работе экспериментальными и теоретическими методами исследования продемонстрированы возможности спирогетероциклических производных спиро[5.6]додекана и спиро[4.6]ундекана как универсальной платформы для создания новых биологически активных молекул.

Перспективы развития темы работы включают: в области медицинской химии – продолжение работ над созданием новых противовирусных агентов на основе дизайна замещенных азаспиро[5.6]додекана, оксаспиро[5.6]додекана и оксаспиро[4.6]ундекана; в области органической химии – разработка методов синтеза энантиомерно чистых производных спиро[5.6]додекана и спиро[4.6]ундекана; использование замещенных спирогетероциклов в каскадных реакциях; изучение возможности синтеза производных диазаспиро[5.6]додекана и оксаазаспиро[5.6]додекана с целью расширения синтетических возможностей для модификаций спироциклов.

В рамках данной работы были сделаны следующие выводы:

1. Предложен препаративный метод синтеза неизвестных ранее производных 6-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а, 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а, 7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а. Для получения диастериомерно чистых целевых спироциклических эпоксидов была использована реакция стереоселективного окисления по Шарплессу. В качестве ключевой стадии синтетической последовательности – создания спироциклического фрагмента – была выбрана реакция метатезиса олефинов с использованием катализаторов Граббса 1-го и 2-го поколений (G-1 и G-2). Предложенный подход отличается высокой эффективностью, экспериментальной простотой и масштабируемостью.
2. Показаны широкие возможности химической модификации и создания на основе эпоксидов 8-оксаспиро[5.6]додец-10-ена и 8-азаспиро[5.6]додец-10-ена уникальных библиотек полифункциональных спирогетероциклических малых молекул. Важно отметить, что разработанный оригинальный метод синтеза (1'RS,2'RS,6'SR)-*трет*-бутил 4,7-дигидро-7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]-1(2H)-карбоксилата открывает широкие возможности для последующей функционализации азаспирогетероцикла по атому азота в азепановом цикле.
3. Синтезированы производные 7-оксаспиро[4.6]ундекана, 8-оксаспиро[5.6]додекана, 7-азаспиро[4.6]ундекана и 8-азаспиро[5.6]додекана, объединяющие в своей структуре фрагменты 7-членных гетероциклов (оксапана или азепана) в качестве центрального каркаса и циклических аминов, триазолов, пирролов, аденина, аминокислотных групп, связанных с циклоалкановым ядром спиросистемы; при этом получены как насыщенные, так и ненасыщенные спирогетероциклические соединения.
4. Был проведен высокопроизводительный скрининг 25 спирогетероциклических соединений в концентрациях 10 мкМ, который привел к идентификации ядра 8-оксаспиро[5.6]додекана как потенциального фрагмента для синтеза на его основе малых молекул-ингибиторов никотинамид N-метилтрансферазы (hNNMT.) Для шести соединений, содержащих в своей структуре спирооксепановый фрагмент, была обнаружена выраженная активность в нижнем микромолярном диапазоне по отношению к hNNMT.
5. Для производного 8-азаспиро[5.6]додекана была найдена микромолярная цитотоксическая активность по отношению к клеткам рака толстого кишечника (HCT116).
6. Для серии гетероциклических производных спиро[5.6]додекана и 8-азаспиро[5.6]додекана проведено систематическое изучение биологической активности по отношению к группе вирусов. Осуществлено построение SAR, показано, что производное спироциклического

азепина проявляет выраженную активность в нижнем микромолярном диапазоне в отношении вируса клещевого энцефалита, в то время как целый ряд производных спироциклических оксепинов проявляет активность в отношении человеческого аденовируса С5. Установлено, что наличие в спироциклической системе 4-арилтриазольного фрагмента является необходимым условием для проявления противовирусной активности.

7. Изучены цитотоксические свойства спирогетероциклических соединений, обладающих противовирусной активностью, в отношении различных клеточных культур – все исследуемые соединения оказались нетоксичными для указанных клеточных линий.
8. Изучена биологическая активность большого ряда производных оксаспиро[5.6]додекана, оксаспиро[4.6]ундекана и 8-азаспиро[5.6]додекана (20 соединений) по отношению к герпесвирусам. Были найдены перспективные спироциклические соединения, обладающие микромолярной активностью. Производные оксаспиро[5.6]додекана и оксаспиро[4.6]ундекана были впервые определены в качестве хемотипа, проявляющего противовирусную активность по отношению к вирусу простого герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу. Осуществлено построение SAR, установлено, что наличие аминогруппы (замещенной и незамещенной) во 2-м положении спирогетероцикла и атома кислорода в 7-членном цикле является важным структурным элементом, отвечающим за активность ингибиторов.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

Научные статьи, опубликованные в журналах Scopus, Web of Science, RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ

по специальностям 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.3. Органическая химия:

1. **Iusupov I.R.**, Lukyanenko E.R., Altieri A., Kurkin A.V. Design and Synthesis of Fsp³-Enriched Spirocyclic-Based Biological Screening Compound Arrays via DOS Strategies and Their NNMT Inhibition Profiling // *ChemMedChem*. – 2022. – V.17, № 24. – P. e202200394. **JIF (WoS) = 3.4, 0.44 п.л., доля вклада 50%.**

2. **Iusupov I.R.**, Lyssenko K.A., Altieri A., Kurkin A.V. (1RS,2RS,6RS)-2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-8-azaspiro[5.6]dodec-10-en-1-ol Dihydrochloride // *Molbank*. – 2022. – V. 2022, № 4. – P. M1495. **JIF (WoS) = 0.6, 1.69 п.л., доля вклада 50%.**

3. **Iusupov I.R.**, Tafeenko V.A., Altieri A., Kurkin A.V. Synthesis of Substituted Pyrrole Derivatives Based on 8-Azaspiro[5.6]dodec-10-ene Scaffold // *MolBank*. – 2024. – V. 2024, № 1. – P. M1765. **JIF (WoS) = 0.6, 0.38 п.л., доля вклада 50%.**

4. **Iusupov I.R.**, Kurkin A.V. Stereoselective synthesis of spirocyclic derivatives of functionalized 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepines // *Mendeleev Communications*. – 2024. – V.34, № 2. – P. 209–211. **JIF (WoS) = 1.9, 0.44 п.л., доля вклада 50%.**

5. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., **Iusupov I.R.**, Kurkin A.V., Shustova E.Y., Orlov A.A., Khvatov E.V., Mutnykh E.S., Kurashova S.S., Vetrova A.N., Yatsenko D.O., Goryashchenko A.S., Ivanov V.N., Lukyanenko E.R., Karpova E.V., Stepanova D.A., Volok V.P., Sotskova S.E., Dzagurova T.K., Karganova G.G., Lukashev A.N., Ishmukhametov A.A. Phenotypic assessment of antiviral activity for spiroannulated oxepanes and azepenes // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – V.103, № 5. – P. e14553. **JIF (WoS) = 3.0, 0.44 п.л., доля вклада 50%.**

Благодарности

Автор выражает благодарности сотрудникам МГУ имени М.В. Ломоносова: м.н.с. Новоселову А.М., технику 1 категории Калугину Д.А., н.с. Алтиери А., профессору, д.х.н. Лысенко К.А., профессору д.х.н. Зефировой О.Н.; ФГБУН ИОХ им. Н.Д. Зелинского: инженеру-исследователю Фахрутдинову А.Н.; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России: н.с. Иванову В.Н.; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательского института канцерогенеза: профессору, д.м.н. Штилю А.А.