

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Юсупов Ильдар Рустемович



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

1.4.16. Медицинская химия

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Куркин Александр Витальевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	4
2. Обзор литературы	10
2.1. Методы синтеза спироциклических соединений	15
2.2. Spiro[4.4]нонаны (5,5-спироциклическая система)	18
2.2.1. Синтез соединений, содержащих в своей структуре фрагмент Spiro[4.4]нонана	20
2.2.1.1. Образование спироциклической системы в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	21
2.2.1.2. Образование спироциклической системы в результате нуклеофильного замещения.....	24
2.2.1.3. Образование спироциклической системы в результате окислительной перегруппировки	26
2.2.1.3. Другие подходы к синтезу 5,5-спироциклических систем.....	28
2.3. Spiro[4.5]декананы (5,6-спироциклическая система)	32
2.3.1. Синтез 5,6-спироциклических соединений	34
2.3.1.1. Образование спироциклической системы в результате протекания реакции внутримолекулярной спироциклизации	34
2.3.1.2. Образование спироциклической системы в результате реакции циклизации с участием карбонильных соединений	36
2.3.1.3. Другие подходы к синтезу производных Spiro[4.5]декана	43
2.4. Spiro[5.5]ундекананы (6,6-спироциклическая система).....	45
2.4.1. Синтез 6,6-спироциклических соединений	46
2.4.1.1. Образование 6,6-спироциклической системы в результате протекания внутримолекулярной реакции спироциклизации	46
2.4.1.2. Образование 6,6-спироциклической системы в результате реакции с участием карбонильных соединений.....	51
2.4.1.3. Другие подходы к созданию спироциклической системы	54
2.5. Spiроциклические системы на основе 7-членного цикла	58
2.6. Заключение по обзору литературы	61
3. Обсуждение результатов	62
3.1. Синтез и анализ данных биологической активности производных 8-оксаSpiro[5.6]додекана	62
3.1.1. Синтез 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаSpiro[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина].....	64
3.1.2. Химическая модификация 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаSpiro[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина]	74
3.1.3. Синтез 4',7'-дигидро-2'H-6-оксаSpiro [бицикло[3.1.0]гексан-2,3'- оксепина]	88
3.1.4. Химическая модификация 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаSpiro[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина]	91
3.1.5. Биологические испытания производных 8-оксаSpiro[5.6]додекана и 7-оксаSpiro[4.6]ундекана	93
3.2. Синтез и анализ данных биологической активности производных 8-азасpiro[5.6]додецена	96
3.2.1. Синтез 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксаSpiro[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а	97
3.2.2. Химическая модификация 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксаSpiro[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а	99
3.3. Биологические испытания Spiроаннелированных оксепанов и азепанов, направленные на изучение противоопухолевой цитотоксичности	103
3.4. Биологические испытания Spiроаннелированных оксепанов и азепанов, направленные на поиск противовирусной активности	104

3.5. Исследование противовирусной активности производных 8-оксо(аза)спиро[5.6]додецена в отношении вируса простого герпеса первого типа и цитомегаловируса	109
3.6. Молекулярное моделирование производных 8-оксо(аза)спиро[5.6]додецена.....	115
3.7. Синтез производных 8-азаспиро[5.6]додецена, содержащих 5-арилпиррольный фрагмент.....	119
4. Экспериментальная часть	122
5. Заключение.....	157
6. Список литературы.....	159
7. Приложение.....	181

1. Введение

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 [1–3].

Каркасы Spiroциклических производных оксепанов (8-оксаSpiro[5.6]додеканы, 7-оксаSpiro[4.6]ундеканов) и азепанов (8-азаSpiro[5.6]додеканы, 7-оксаSpiro[4.6]ундеканов), несомненно, можно отнести к так называемым «привилегированным соединениям», что объясняется наличием в их структуре общего для карбоциклического и гетероциклического фрагментов sp^3 -гибридизованного атома углерода, входящего одновременно в состав обоих циклов [4–6]. 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 -гибридизованных атомов углерода), также показано, что увеличение количества sp^3 -гибридизованных 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 [7].

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 спирооксепанов и спироазепанов в качестве противовирусных агентов отсутствуют.

Таким образом, настоящая работа направлена на получение новых производных спироазепанов и спирооксепанов, содержащих в спироциклах 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 спиросоединений, основанных на достижениях современной органической химии, демонстрация возможности функционализации новых спирогетероциклических 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 спироциклических эпоксидов на основе 8-оксаспиро[5.6]додекана и 7-оксаспиро[4.6]ундекана; 2) разработка подхода и синтез азотсодержащих спироциклических эпоксидов, являющихся производными 8-азаспиро[5.6]додекана и 7-азаспиро[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-кетэфиров 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)-1H-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-оксаспиро[5.6]додец-10-ена и 8-азаспиро[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'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]-1(2H)-карбоксилата открывает широкие возможности для последующей функционализации азаспироцикла по атому азота в азепановом цикле.

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.

Для серии гетероциклических производных спиро[4.6]ундекана и спиро[5.6]додекана проведено систематическое изучение зависимости биологической активности по отношению к аденовирусу C5 и герпесвирусам от их строения, осуществлено построение SAR, показано, что спироциклические производные проявляют активность в нижнем микромолярном диапазоне в отношении аденовируса-C5, в то время как целый ряд производных спироциклических оксепинов проявляет активность в отношении герпесвирусов: цитомегаловируса и вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1). Установлено, что наличие атома кислорода в спироциклическом 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 спироциклы, содержащие в своей структуре фрагмент 8-азаспиро[5.6]додекана, не проявляют противовирусную активность по отношению к вирусу герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу. Были изучены цитотоксические свойства спиросоединений, 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 спирооксепанов и спироазепанов 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 спирогетероциклов, объединяющих в своей структуре фрагменты 7-оксаспиро[4.6]ундекана, 7-азааспиро[4.6]ундекана, 8-оксаспиро[5.6]додекана, 8-азааспиро[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.

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. Зефиновой 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.

2. Обзор литературы

Фрагменты спироциклических гетероциклов часто встречаются в структурах различных биологически активных соединений, причем наличие спирофрагмента является критически важным фактором, обуславливающим биологическую активность [1, 8, 9]. Более того, эти каркасы могут рассматриваться как важные строительные блоки, которые используются в неорганическом синтезе, материаловедении, нанотехнологиях для создания сложных пространственных структур [10–14]. Среди известных спироциклических каркасов особое внимание уделяют гетероциклическим производным спиро[4.5]декана [15, 16, 25, 17–24]: азаспиро[4,5]деканам [26–30] и оксаспиро[4,5]деканам [31–34], которые встречаются в различных природных молекулах и представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств (рис.1). Соединения, содержащие в себе азот(кислород)содержащий спироциклический фрагмент в одном или обоих циклах, широко распространены в медицинской химии, поскольку включение в спирокаркас гетероатома является важным элементом успеха в синтезе потенциальных лекарств.

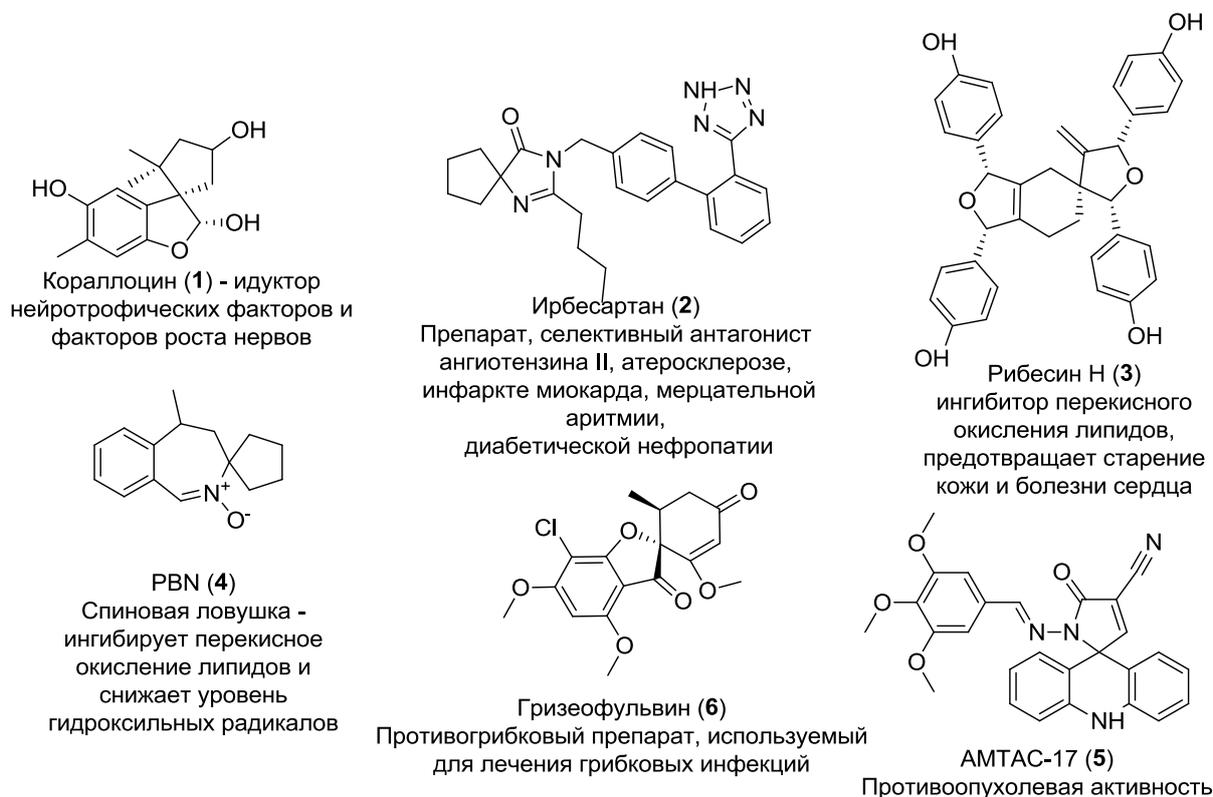


Рисунок 1. Структуры спирогетероциклических соединений (1-6), обладающих биологической активностью.

Например, в 2024 году общий доход от продаж только пяти низкомолекулярных лекарственных препаратов (из ТОП-25 мирового рынка лекарств), содержащих в своей структуре гетероциклический фрагмент, составил более 50 миллиардов долларов США (рис. 2) [35].

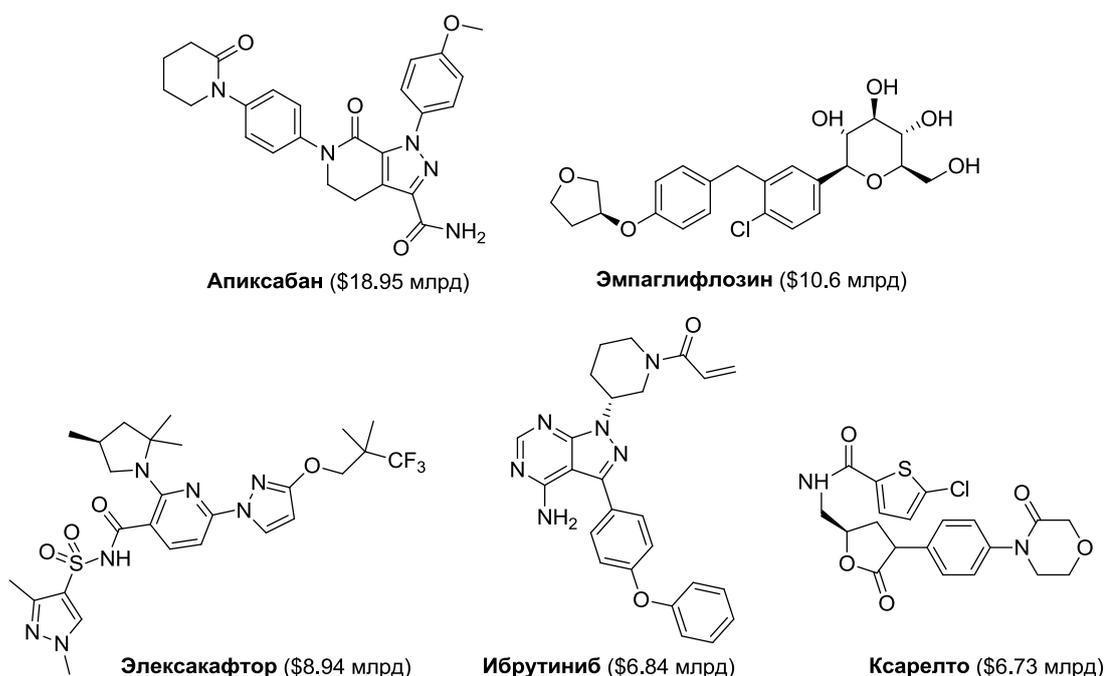


Рисунок 2. Примеры лекарственных препаратов с гетероциклическими фрагментами (из ТОП-25 мирового рынка лекарств).

Фрагменты спирогетероциклов встречаются в большом числе алкалоидов [36], в структурах биологически активных соединений, в лекарственных препаратах, и обладают широким спектром биологической активности [3, 37]. Так, например, один из самых распространенных и интенсивно изучаемый спирогетероциклический фрагмент 7-азаспиро[4.5]декана встречается среди биоактивных соединений: антагонистов связывания тахикинина с рецепторами тахикинина – одними из крупнейших групп нейропептидов [38], стимуляторов секреции гормона роста [39], ингибиторов аргинин-метил-трансферазы PRMT5 (Protein arginine methyltransferase 5) [40], отвечающей за альтернативный сплайсинг ряда критически важных генов и его подавление, что приводит к гибели раковых клеток.

Синтез первых молекул, содержащих в своей структуре спироцикл, датируется концом 1890-х годов [41], а название «спироциклан» для бициклических углеводородов, имеющих два цикла с одним общим атомом углерода (спироатом), было предложено в далеком 1900 году [41] лауреатом Нобелевской премии по химии (1905 г.) Адольфом Баером. Изначально природные соединения, содержащие в своей структуре спироциклический фрагмент, были выделены из различных природных источников: растений, лягушек, морских губок, – но в настоящий момент успехи и достижения современной органической химии сделали доступными методы синтеза самых разнообразных по своему строению спирогетероциклов, что позволяет их рассматривать в качестве отправных точек для построения библиотек малых молекул, изучению их

биологической активности и разработки на их основе лекарственных препаратов нового поколения [1].

Рост интереса к данному классу соединений произошел в начале 2000-х годов, так, буквально за несколько лет – с 1996 г по 1998 г – число публикаций по этой теме в основных высокорейтинговых журналах по медицинской химии выросло в два раза, а еще через 10 лет количество публикаций выросло примерно в пять раз и продолжает оставаться на высоком уровне до настоящего времени (рис. 3) [41].

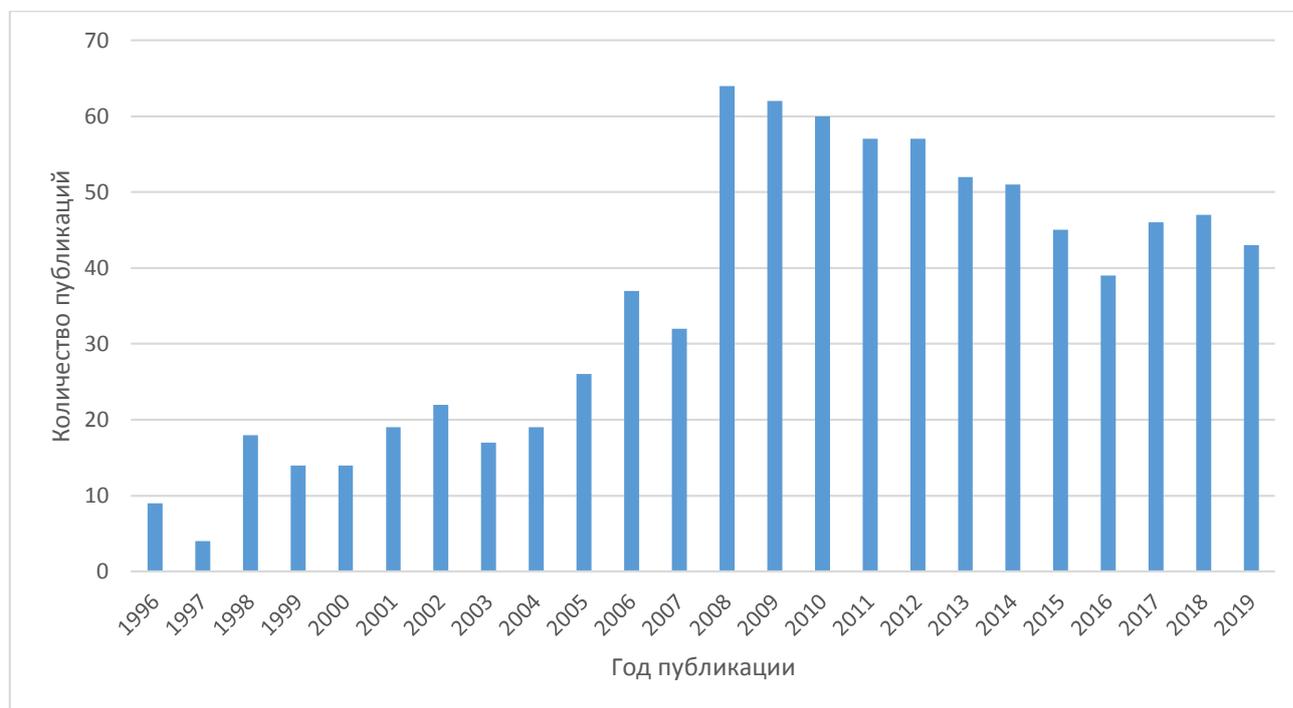


Рисунок 3. Диаграмма, представляющая рост количества публикаций в высокорейтинговых журналах по медицинской химии, посвященных синтезу спироциклов и изучению их биологических свойств [50].

Спироциклы используются в медицинской химии не только как основные скелеты молекулы, но и в виде заместителей, периферийных фрагментов, позволяющих проводить тонкую настройку биологических свойств молекул. Главной особенностью химических структур, включающих в себя спирочленение циклов, является их трехмерность, задаваемая конформацией молекулы. Из-за тетраэдрической структуры спироатома углерода и особой пространственной ориентации двух колец спироцикла, вращение в бициклических спиросоединениях ограничено, что в результате приводит к аксиальной хиральности в замещенных спиросоединениях. Важно отметить, что пространственная жесткость спиромолекулы и наличие четвертичного атома углерода, объединяющего два цикла, практически исключают рацемизацию [41]. Пространственные особенности позволяют

располагать функциональные группы во всех трех измерениях, что является главным преимуществом спироциклов по сравнению с плоскими молекулами, состоящими из ароматических фрагментов [42], и позволяют обеспечить трехмерное взаимодействие лиганда, содержащего спироцикл, с сайтом связывания мишени.

Синтез спироциклических соединений представляет собой нетривиальную задачу и, как правило, требует использования всего комплекса знаний и методов тонкой органической химии, поскольку, помимо необходимости синтеза самой спиросистемы, требуется строго контролировать положение функциональных групп и их взаимное расположение в пространстве. Несмотря на очевидные сложности и необходимость разработки уникальных многостадийных стереоселективных синтезов спироциклов, это направление активно развивается, наблюдается значительный рост публикаций в научной литературе, описывающих синтез спироциклов, что позволяет сделать вывод об актуальности и важности изучения методов синтеза и свойств полифункциональных спироциклических соединений [42].

Подтверждением всех перечисленных преимуществ является работа группы учёных под руководством Ловеринга [43]. В своей статье авторы выдвинули гипотезу о том, что необходим переход, названный “выходом из плоскости” (“escape from flatland”), к высокопроизводительным синтетическим методам, направленным на синтез ахиральных неароматических соединений, выбранных в качестве потенциальных кандидатов для разработки лекарств, что позволяет изменять в сторону улучшения основные параметры молекулы (растворимость, температуру плавления, селективность к целевой мишени и др.). Авторы предложили два простых параметра меры сложности молекул, выбираемых в качестве потенциальных кандидатов: первый – это насыщенность углеродных связей, определяемая фракцией sp^3 (F_{sp3}), где F_{sp3} = (количество sp^3 -гибридизованных атомов углерода/общее количество углерода), второй – наличие хирального углерода в молекуле. В работе подробно описывается влияние молекулярной сложности молекулы (измерения F_{sp3}) на тот успех, который удастся добиться при переходе от стадии открытия соединения-лидера к клиническим испытаниям и успешному прохождению клинических испытаний. Исходя из анализа соединений-кандидатов в лекарства, исследуемых препаратов и одобренных FDA препаратов, F_{sp3} предсказывает, что соединение-лидер с большей вероятностью станет лекарством, когда $F_{sp3} > 0.40$. Это наблюдение было основано на том факте, что увеличение сложности (параметр F_{sp3}) приводит к повышению растворимости соединения в воде и более высокой метаболической стабильности – критически важным параметрам для успешного прохождения препаратами клинических испытаний.

В работе группы ученых под руководством Кано была подробно изучена взаимосвязь между сложностью молекулы и селективностью, было показано, что при увеличении сложности

молекулы усиливается не только селективность, но и уровень ингибирования цитохрома P450 (Cyp450 – семейство белков, главным образом влияющих на первую фазу метаболизма лекарственных препаратов) [43]. Четкое понимание факторов, влияющих на селективность, возможность изменения параметров молекулы (увеличение параметра Fsp3) с помощью доступных методов синтеза дают возможность решать сложные проблемы, возникающие в процессе разработки лекарственных средств, например, позволяют решить проблему токсичности при клинических испытаниях [44]. Важно отметить, что не только наличие спироциклической системы, но размер и состав спироцикла влияют на токсичность и стабильность препаратов. Так, в работе Киришока был разработан двухстадийный синтез полифункциональных спироциклических азетидинов из циклических алифатических кислот и альдегидов. Ключевым этапом синтеза был термический синтез азетидинов по Штаудингеру [2+2] [45]. Спироциклическое соединение **10** (рис. 4) имело схожие свойства ADME и биологическую активность, но обладало в пять раз меньшей токсичностью по сравнению с известным анестетиком Бупивакаином (**7**), который обладает более мощным (приблизительно в 16 раз) действием, чем новокаин.

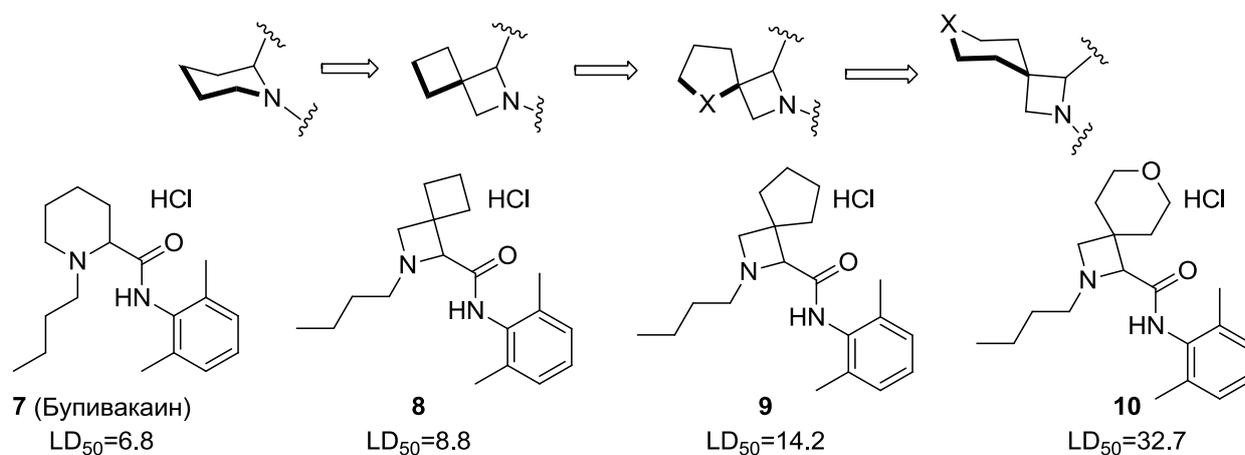
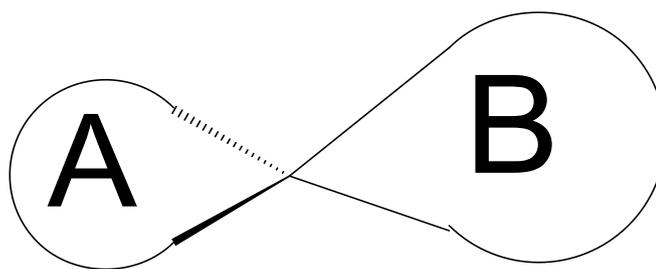


Рисунок 4. Изучение влияния размера и состава спироцикла на токсичность.

В этой работе авторами были синтезированы и протестированы на токсичность, растворимость, стабильность десятки соединений, содержащих в своей структуре как гетеро-, так и карбоспироциклы различных размеров.

Целью настоящего обзора является систематизация данных по синтезу спироциклических соединений и их использованию для нужд современной медицинской химии. В обзоре приводятся синтез, физико-химические свойства и биологическая активность соединений, содержащих в своей структуре рацемический и нерцемический насыщенный гетероциклический спироциклический фрагмент. Особое внимание уделено изучению синтетических подходов, используемых для синтеза соединений с 5,5-, 5,6-, 5,7- и 6,7-членных

спироциклов (рис. 5). Важно отметить, что методы синтеза и свойства 3,3-, 3,4-, 3,5-, 3,6-, 3,7-, 4,4-, 4,5-, 4,6- и 4,7-спироциклических соединений, обладающих биологической активностью, в настоящем обзоре не рассматриваются.



Меньшее кольцо нумеруется первым, а затем нумеруется большее кольцо

Спироатом получает номер 1

Наличие функциональной группы/заместителей в бициклическом соединении не влияет на основное правило нумерации. Они учитываются только тогда, когда два из них имеют одинаковый размер.
Гетероатомы предпочтительнее функциональной группы

Приоритет гетероатомов: O (окса) > Se (селена) > S (тия) > N (аза) > P (фосфа)

Заместительспиро[x.y]корневое название соединений
(Substituentspiro[x.y]root name of compounds)

Рисунок 5. Spiroциклические соединения: нумерация согласно ИЮПАК.

В ходе разработки современных методов открытия лекарств активно используются несколько ценных концепций, таких как скаффолд-хоппинг (scaffold hopping) [46], выход из плоскости (escape from Flatland) [43] и конформационное ограничение [47–51], которые к настоящему моменту получили признание в научном сообществе. Эти концептуальные разработки опираются, в частности, на генерацию новых 3D-образных Fsp³-богатых строительных блоков, что делает спироциклические молекулы привлекательными целями для синтеза и исследования. В этом контексте полифункциональные спирогетероциклические соединения по праву занимают почетное место в области разработки лекарственных препаратов и активно используются в качестве строительных блоков в проектах фармацевтических компаний по поиску лекарств.

2.1. Методы синтеза спироциклических соединений

Передовые научные исследования в химии насыщенных гетероциклических соединений направлены на поиск новых и эффективных стратегий синтеза не только алкалоидов, но и соединений, обладающих высокой биологической активностью (рис.6) [52–55]. Среди важных направлений следует выделить разработку методов получения полифункциональных

спирогетероциклических систем, содержащих в своей структуре спироаннелированные карбо и (или) гетероциклы.

Непредельные спироциклические кислоты (пиннаевая кислота (**11**) и тауропиннаевая кислота **12**) были впервые выделены из морских моллюсков и представляют собой селективные ингибиторы фосфолипазы (сPLA₂). Данные алкалоиды могут быть использованы в качестве противовоспалительных препаратов, поскольку ингибиторы PLA₂ оказывают значительное влияние на начальные стадии ферментативных реакций, приводящих к воспалительным процессам [54, 56]. В 1996 году научной группой под руководством Д. Уэмура (D. Uemura) была опубликована серия работ, в которых ученые описали способы получения этих спироциклических соединений: пиннаевой кислоты (**11**, pinnaic acid), тауропиннаевой кислоты (**12**, tauropinnaic acid) и халихлорина (**13**, halichlorine) [54]. Позже, в 2004 году, Х. С. Кристи и К.Х. Хичкок (Hamish S Christie and Clayton H Heathcock) представили уникальный подход, в котором авторам удалось синтезировать эти три спироцикла из одного исходного соединения – 1-пирролидино-1-циклопентена [53]. Необходимо отметить, что халихлорин (**13**) представляет собой селективный ингибитор экспрессии молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и впервые был выделен из морских губок. VCAM-1 вовлечен в патологические процессы многочисленных заболеваний, его экспрессия на эндотелиальных клетках частично регулируется путем передачи окислительно-восстановительного сигнала, который чувствителен к ингибированию антиоксидантами. Эксперименты показали, что пирролидин дитиокарбамат (PDTC), известный антиоксидант, в концентрации 50 мкМ подавлял более 90% экспрессии VCAM-1, индуцированной IL-1β, в культивируемых эндотелиальных клетках пупочной вены человека (HUVEC). Именно эти результаты привели к поиску новых соединений с антиоксидантными свойствами в качестве ингибиторов экспрессии VCAM-1. Антиоксиданты могут взаимодействовать с одной мишенью, а халконы – с другой. Даже антиоксиданты, которые показали ингибирование экспрессии VCAM-1, могут взаимодействовать с различными мишенями пути экспрессии, что представляет большой интерес для целей медицинской химии [57].

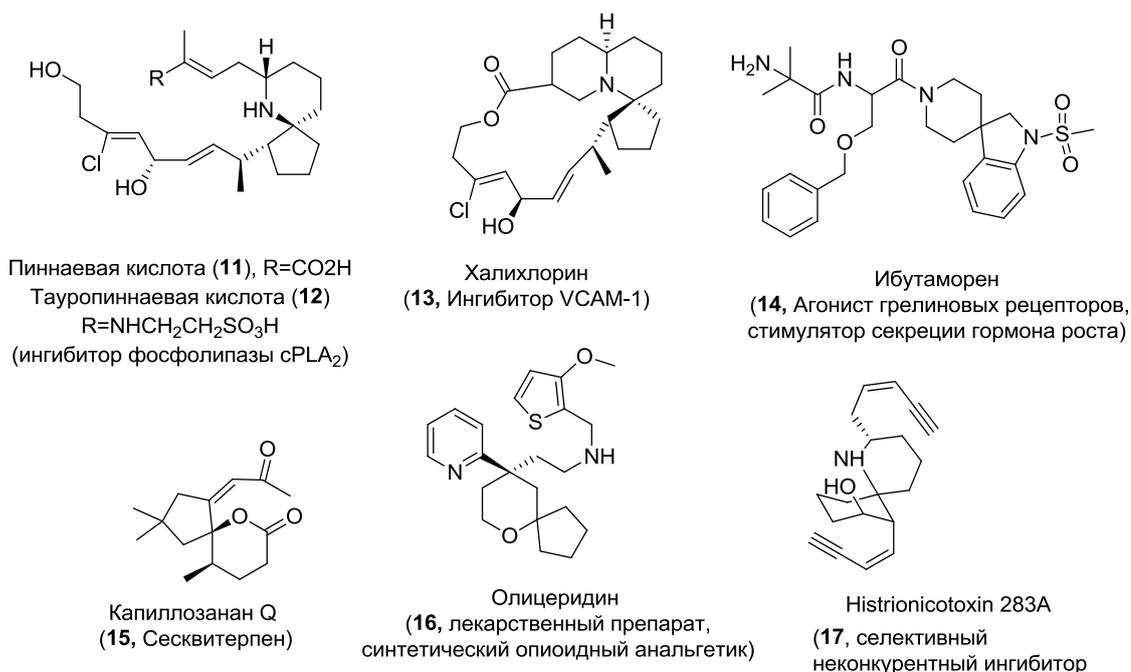


Рисунок 6. Структуры спирогетероциклических соединений (**11-17**), обладающих биологической активностью.

В 1971 году экстракцией кожных покровов лягушек-древолазов была выделена новая группа алкалоидов гистрионикотоксинового ряда. Основную массу экстракта представляло собой вещество, получившее название гистрионикотоксин (Histronicotoxin 283A, **17**) (рис. 6). Путем комбинации различных аналитических методов в том же 1971 году было определено детальное строение данной молекулы [58]. Необычные биологические свойства данного класса веществ были основаны на селективном неконкурентном ингибировании ацетилхолиновых, ЦНН (центрально-нейронных никотиновых), нейромышечных и ганглиозных рецепторов. Производные алкалоидов гистрионикотоксинового ряда до сих пор представляют большой научный интерес и активно изучаются различными научными группами с целью поиска среди этих структур новых биологически активных соединений [58].

Гризеофульвин (**6**) – противогрибковый препарат, выделенный из плесени рода пеницилл (лат. *Penicillium*) (рис. 1), также содержит в своей структуре спироциклический фрагмент. Это один из самых ранних спироциклических препаратов, одобренный в 1959 году. Точный механизм его действия остается до сих пор неясным, предполагаемые цели включают бета-цепь тубулина и кератин, цитоскелет типа I, через который гризеофульвин препятствует грибковому митозу [37].

Ибупрофен (МК-0677, **15**) – непептидный агонист грелиновых рецепторов, содержит в своей структуре ядро 6-оксаспиро[4.5]декана, в клинической практике используется в качестве стимулятора секреции гормона роста. Синтез этого спироцикла был впервые представлен

компанией Мерк, стратегия синтеза построена на использовании реакций индолизации по Фишеру и частичного восстановления индольного ядра, в качестве исходной молекулы авторы использовали изонипекотиновую кислоту [59].

Олицеридин (Olinvyk, **16**) представляет собой опиоидный препарат, одобренный FDA для лечения умеренной и сильной острой боли у взрослых. Как «предвзятый агонист», нацелен на μ -опиоидный рецептор, демонстрирует сопоставимую анальгезию и снижает риск побочных эффектов, связанных с приемом опиоидных препаратов, например, угнетение дыхания. Причина улучшенного профиля побочных эффектов у олицеридина по сравнению с обычными опиоидами в основном заключается в том, что он может преимущественно активировать путь G-белка, способствовать фосфорилированию минимального рецептора и рекрутированию β -аррестина. Подход к синтезу олицеридина был описан компанией Тревена в 2013 году [60]. Подробный метод синтеза спироциклов **14-16** будет рассмотрен в разд. 2.3 и 2.4.

Спиросоединения становятся ключевыми строительными блоками для открытия лекарств, поскольку, как было показано выше, эти фрагменты проявляют множество интересных биологических активностей. Благодаря своей структуре они взаимодействуют с широким спектром рецепторов, и эта активность привела к значительному интересу к разработке эффективных методов получения спиросоединений.

2.2. Spiro[4.4]nonаны (5,5-спироциклическая система)

5/5-Спироциклическая система – это спироцикл, образованный двумя пятичленными циклами, эта группа соединений в научной литературе представлена в основном различными по своему составу производными 2-оксоиндола [61] (рис.7). Важно отметить, что, согласно анализу литературных данных, интерес к подобным структурам в научном сообществе значительно вырос за последние двадцать лет, что демонстрирует высокую значимость для науки, в том числе и для целей и задач медицинской химии, синтетических подходов к получению спироциклов на основе азаспиро[4.4]нонана и изучению их свойств [62].

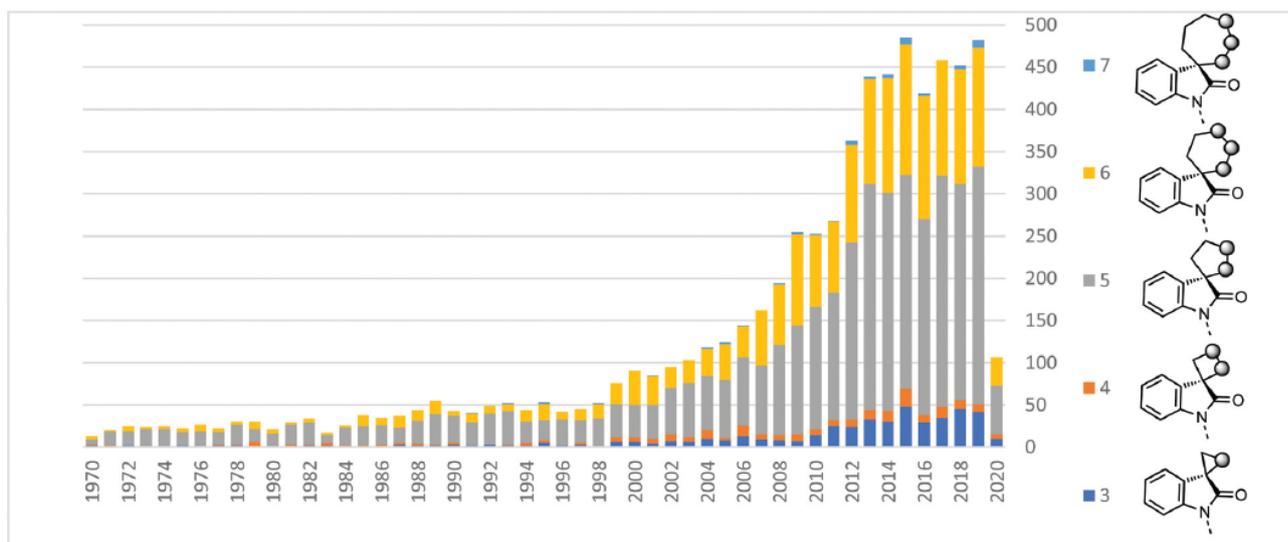


Рисунок 7. Анализ литературных данных, посвященных синтезу спироциклических 2-оксоиндолов (на начало 2020 года) [61].

Примеры структур биологически активных соединений, содержащих в своей структуре фрагмент азапиро[4.4]нонана, представлены на рисунке 8 [1]. Ринхофиллин (**18**) и спиротрипростатин А (**19**) являются природными алкалоидами и обладают противоопухолевой активностью за счет ингибирования клеточного цикла фазы G₂/M и процесса сборки микротрубочек [63, 64].

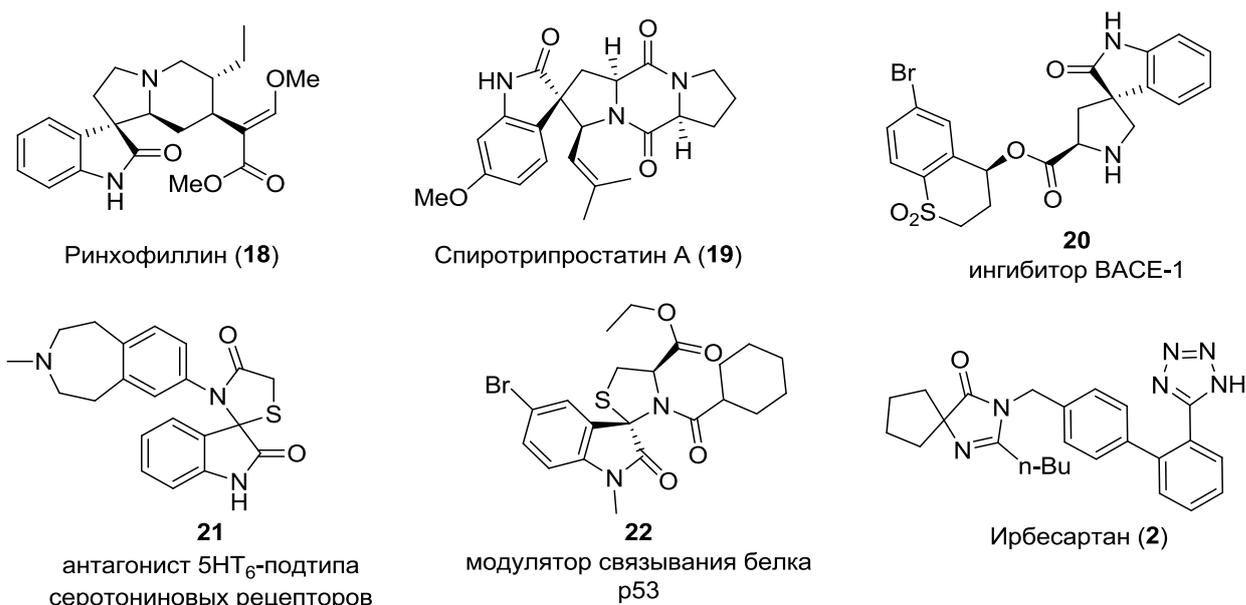


Рисунок 8. Spiroциклические соединения, содержащие в своей структуре фрагмент Spiро[4.4]нонана, обладающие биологической активностью.

Болезнь Альцгеймера (БА), наиболее распространенная причина деменции, связанная с возрастом, является одной из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Поэтому разработка эффективных методов лечения для пациентов с БА имеет критически важное

значение. Генетические и клинические исследования человека за последние три десятилетия показали, что аномальное образование или накопление пептидов амилоида- β ($A\beta$) является вероятным виновником патогенеза БА. Считается, что $A\beta$ образуется из белка-предшественника амилоида (APP) посредством протеолитического расщепления фермента APP бета-секретазой (BACE-1) и активацией нейрегулина 1. У мышей с дефицитом BACE-1 наблюдается нарушение продукции $A\beta$. Поэтому фармакологическое ингибирование BACE-1 интенсивно изучается как терапевтический подход к лечению пациентов с БА, а поиск новых ингибиторов является актуальной задачей. Производное 2-окспиро[индолин-3,3'-пирролидин]а (**20**) содержит в своей структуре фрагмент спиро[4.4]нонана и является новым эффективным ингибитором BACE-1 [65]. Так, например, бензазепиновый сульфонамид, содержащий в своей структуре фрагмент диазатиоспиро[4.4]нонана (**21**), является антагонистом рецептора 5-HT₆ с ограниченным проникновением в мозг; препарат был разработан с применением стратегии конформационного ограничения и с учетом необходимости снижения числа доноров водородных связей, что позволило авторам создать новую серию трициклических спиропроизводных с высоким сродством к рецептору 5-HT₆ [66]. Для производного спиро[имидазо[1,5-с]тиазол-3,3'-индолин]-2',5,7(6H,7aH)-триона (**22**), также содержащего в своей структуре фрагмент азатиоспиро[4.4]нонана, была определена антипролиферативная активность и ингибирование белок-белкового взаимодействия (PPI) p53-MDM2. Данные молекулярного моделирования подтвердили предположение о взаимодействии **22** с фрагментами белка Trp23 и Phe19, ответственными за активность, и объяснили причины связывающей аффинности **22** с MDM2. Спироцикл **22** в концентрации 50 нМ способен вызывать накопление белка p53, вызывая значительную апоптотическую гибель клеток, не влияя на прогрессирование клеточного цикла. Сравнительные исследования с использованием нутлина в той же клеточной системе подтверждают потенциал спироцикла **22** как инструмента для улучшения понимания процесса, вовлеченного в нетранскрипционную проапоптотическую активность белка p53 [67]. Важно отметить, что данный класс соединений – спироциклические оксиндолы – чаще всего используется в медицинской практике в качестве ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53, что делает этот класс соединений перспективным для разработки на его основе новых лекарственных препаратов.

2.2.1. Синтез соединений, содержащих в своей структуре фрагмент спиро[4.4]нонана

В этой главе будут рассмотрены основные подходы к синтезу азапиро[4.4]нонанов. В большинстве работ, посвященных синтезу и изучению биологической активности спироциклических производных оксиндола, фрагмент оксиндола сочленен с пирролидиновым

кольцом, которое, в свою очередь, содержит различное число заместителей, также встречаются примеры спиросочленения с тиазолидиновым кольцом – диазатиоспиро[4.4]нонанов.

2.2.1.1. Образование спироциклической системы в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения

1,3-диполярное циклоприсоединение – основной метод синтеза фрагмента азаспиро[4.4]нонана, который наиболее часто встречается в научной литературе за счет простоты синтеза замещенных производных пирролидина из самых разнообразных 2-оксоиндолинов. Ниже приведены несколько подходов, основанных на данном типе реакций [68–73]. Например, научной группой под руководством А. Алмансура была синтезирована серия новых диметоксиинданононовых спиропирролидинов и проведена оценка на предмет их ингибирующей активности по отношению к холинэстеразам. В синтезе была использована трехкомпонентная 1,3-диполярная реакция циклоприсоединения серии 2-арилметилен-5,6-диметокси-2,3-дигидро-1Н-инден-1-онов с азометин-илиду, полученному *in situ* из изатина (**23**) и фенилаланина (**25**) в ионной жидкости – 3-бутил-1-метил-1Н-имидазол-3-ид бромид ([bmim]Br) (схема 1). Среди спиропирролидинов было найдено новое спироциклическое соединение с высокой активностью ($IC_{50}=1.57$ мкМ) против ацетилхолинэстеразы (AChE). Также было проведено молекулярное моделирование стыковки для наиболее активного соединения с

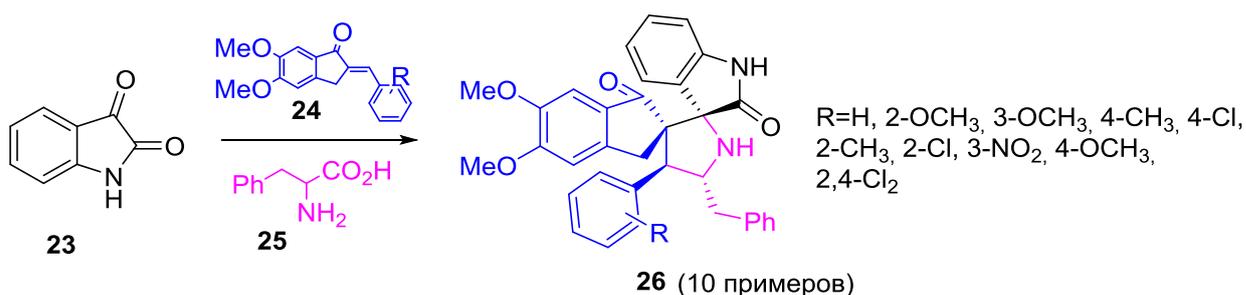


Схема 1. Схема синтеза серии новых диметоксиинданононовых спиропирролидинов.

целью понять механизм связывания производного азаспиро[4.4]нонана с активным сайтом рецептора AChE [74]. Предложенный авторами подход – реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к метилазометинилиду ([3+2]-циклоприсоединение) – часто используют в синтезе производных азаспиро[4.4]нонана, реакция зарекомендовала себя как универсальный и надежный способ получения спироциклов с различными функциональными группами [75–77].

Вероятный механизм реакции приведен на схеме 2. Атом водорода в положении С-2 3-бутил-1-метил-1Н-имидазол-3-ид бромид ([bmim]⁺) может образовывать водородную связь с карбонильной группой изатина (в положении С-3), что облегчает дальнейшее присоединение

фенилаланина, последующая дегидратация и декарбоксилирование приводят к образованию азометинида. Важным процессом является активация [bmim]⁺ карбонильной компоненты в 2-арилметилен-5,6-диметокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-оне за счет образования водородной связи с карбонильной группой, что в итоге приводит к присоединению илзда азометина к более электронодефицитному β-атому углерода инданона (реакция протекает в мягких условиях).

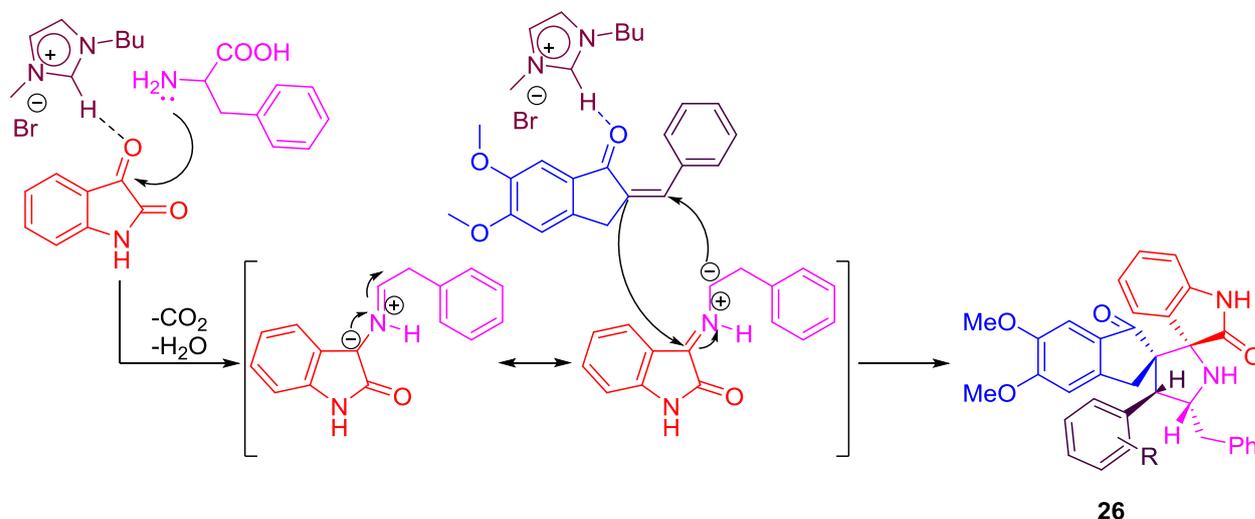


Схема 2. Механизм трехкомпонентной 1,3-диполярной реакции циклоприсоединения.

В результате 1,3-диполярного циклоприсоединения образуется целевой оксоспиропирролидина **26**, реакция протекает с высокой регио- и стереоселективностью.

Другой схожий подход к синтезу полифункциональных спиро-оксиндолов, содержащих два гетероциклических кольца и три стереоцентра (**29**), также основан на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (схема 3).

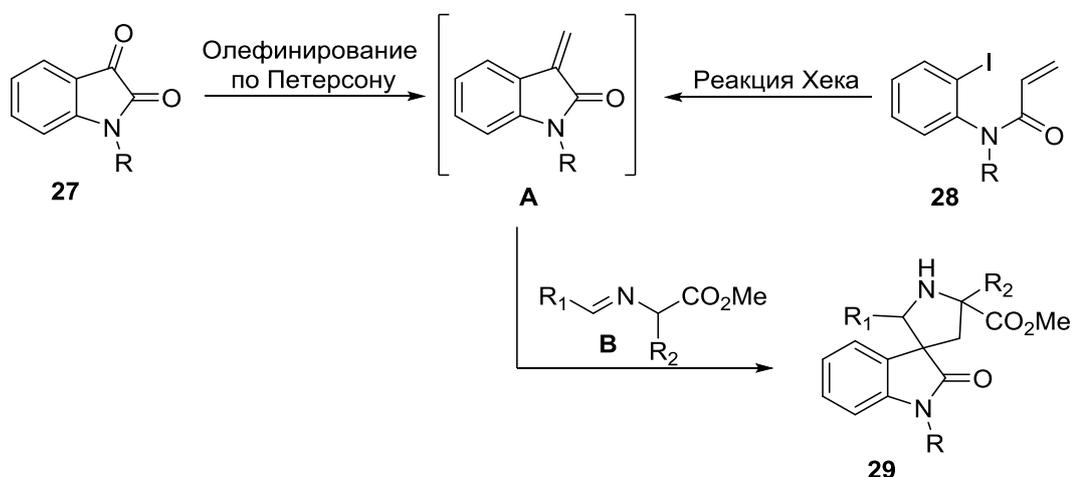


Схема 3. Схема синтеза 5,5-спироциклических соединений, содержащих в своей структуре фрагмент диазаспиро[4.4]нонана.

В своей работе авторы в качестве альтернативы реакции Петерсона для генерации *in situ* ключевого интермедиата-диполярофила **A** использовали внутримолекулярную реакцию кросс-сочетания Хека, с последующим циклоприсоединением к нему иминов аминокислот **B** [78].

В мягких условиях авторам удалось осуществить ряд циклизаций, катализируемых палладием, и каскадов на основе реакции циклоприсоединения, которые обеспечивают простой, стерео- и региоконтролируемый доступ к широкому спектру карбоциклических и гетероциклических систем, включая спиро- и мостиковые гетероциклы, аналоги бета-лактамов, изохинолины, нуклеозиды, циклопропилдииндолилметаны.

Группе ученых под руководством Даррила Б. Макконнелла [79] удалось синтезировать новые спиро-оксиндолные соединения, содержащие в своей структуре фрагмент диазаспиро[4.4]нонана, которые, как было показано, не склонны к эимеризации, в отличие от разработанных ранее в группе Ванга производных спиро[3Н-индол-3,3'-пирролидин]-2(1Н)-ононов – перспективных ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2–p53 [80]. Химическая модификация на основе каркаса диазаспиро[4.4]нонана привела к сложной конденсированной кольцевой системе, идеально подходящей для связывания с белком MDM2 и прерывания его белок-белкового взаимодействия (PPI) с TP53. Соединения оказались высокоселективны и демонстрировали эффективность *in vivo* в модели ксенотрансплантата SJSA-1 даже при введении в виде однократной дозы. На схеме 4 приведен синтез соединения спироцикла **37**, обладающего ингибирующей активностью к белку p53 [79]. Для создания спироциклической системы на первой стадии синтеза авторы использовали трехкомпонентную 1,3-диполярную реакцию циклоприсоединения с участием 6-хлоризатина (**30**), нитроалкена **31** и L-гомоцистеина (**32**). В результате реакции был получен спироциклический оксиндол **33**.

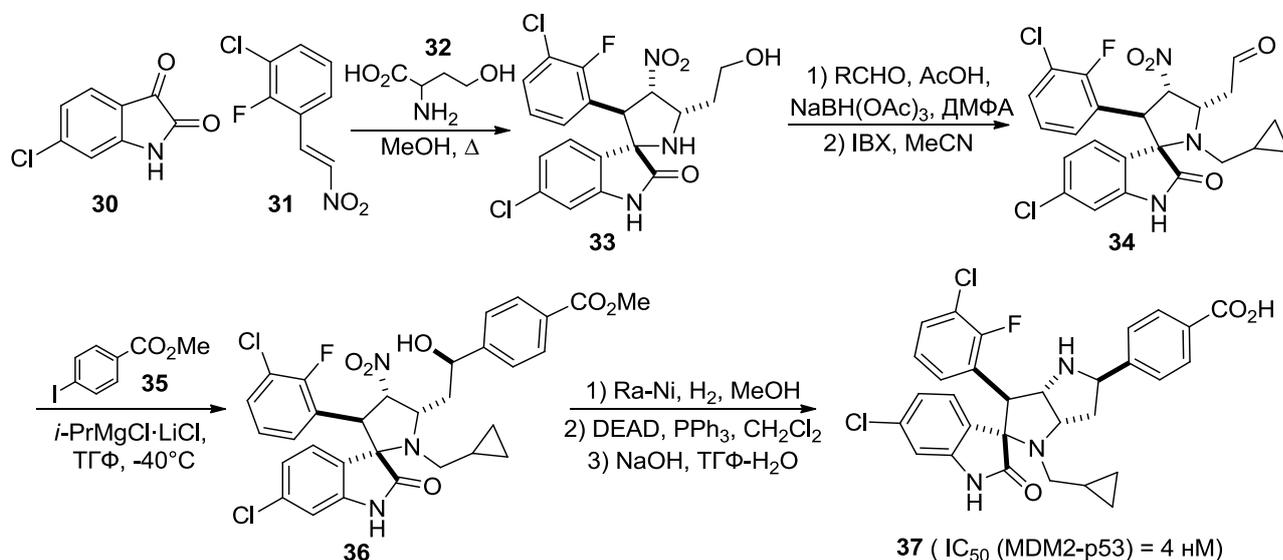


Схема 4. Синтез производных спиро[3Н-индол-3,2'-пирролидин]-2(1Н)-она.

Синтез целевого спироцикла **37** (схема 4) авторам удалось осуществить при использовании реакции восстановительного аминирования спироциклического пирролидина **33** с циклопропилкарбоксальдегидом с последующим окислением гидроксильной группы IBX в ацетонитриле, что позволило получить альдегид **34**. Введение необходимого фрагмента бензойной кислоты удалось достигнуть путем реакции 4-йодбензойной кислоты (**35**) раствором комплекса изопропилмагния хлорид-хлорид лития (i-PrMgCl·LiCl) в ТГФ и последующего присоединения реактива Гриньяра к альдегиду **34**, что привело к получению соединения **36** в виде смеси двух диастереомеров. Диастереомеры были разделены, последующее восстановление нитрогруппы водородом в присутствии никеля Ренея, внутримолекулярная реакция Мицунобу и щелочной гидролиз сложноэфирной группы привели к получению спиро[3H-индол-3,2'-пирролидин]-2(1H)-она **37**, обладающего ингибирующей активностью в наномолярном диапазоне (IC_{50} (MDM2-p53) = 4 нМ) [79].

2.2.1.2. Образование спироциклической системы в результате нуклеофильного замещения

Группой ученых под руководством Юцзюнь Чжао [81] был предложен оригинальный метод синтеза серии соединений, содержащих в своей структуре каркас спироиндолина и обладающих мощной ингибирующей активностью белок-белкового взаимодействия MDM2–p53 (схема 5). В панели линий раковых клеток, содержащих p53, а также высокие уровни MDM2 и/или MDM4, спироаннелированный пирролидин **45** эффективно способствовал активации p53 и его целевых генов, ингибировал прогрессию клеточного цикла и индуцировал апоптоз клеток. Интересно отметить, что спироцикл **45** также способствовал деградации MDM4 в семи выбранных раковых клеточных линиях и проявил надежную противоопухолевую эффективность в системной мышью ксенотрансплантационной модели MOLM-13. На схеме 5 приведен описанный в литературе подход к синтезу спироиндолина **45**.

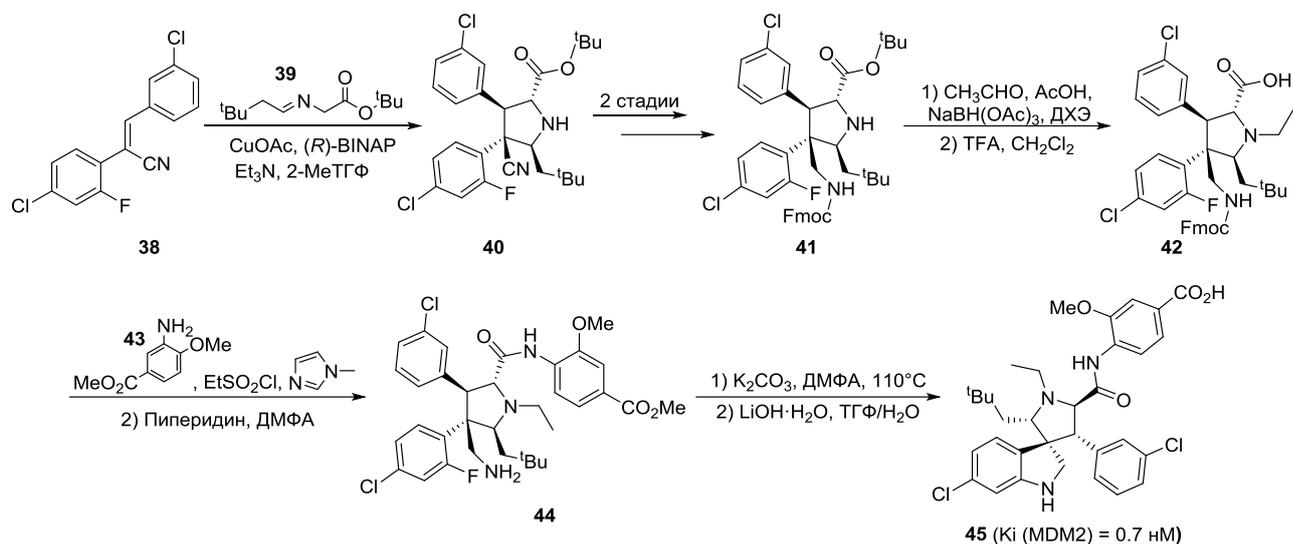


Схема 5. Энантиоселективный синтез спироаннелированного пролина **45**.

На первой стадии синтеза в результате медькатализируемого стереоселективного [3+2]-циклоприсоединения был получен энантиомерно чистый тетразамещенный пирролидин **40** ($ee \geq 99\%$), реакцию проводили в условиях, изначально подобранных для синтеза рацемата. В качестве катализатора была использована каталитическая система CuOAc/(R)-BINAP, которая показала свою эффективность (улучшение диастереоселективности и энантиоселективности) при проведении реакции [3+2]-циклоприсоединения в производстве высококачественных активных фармацевтических субстанций (АФС), в котором процесс, катализируемый медью(I), не только увеличил общий выход лекарственного препарата, но и продемонстрировал преимущество в отношении времени каталитического цикла, потока отходов и технологичности [82]. С помощью данных рентгеноструктурного анализа, полученных для монокристалла **40**, была доказана абсолютная конфигурация стереоцентров нитрила **40**. Следующей стадией синтеза стало восстановление цианогруппы в пирролидине **40**, реакцию проводили в присутствии Ra-Ni, добавляя к раствору пирролидина в спирте гидразин гидрат, полученный амин без выделения переводили в карбамат, используя в качестве защитной группы флуоренилметилоксикарбонильную защиту (Fmoc-), что привело к образованию карбамата **41**. Реакцию восстановительного аминирования пирролидина **41** проводили с ацетальдегидом в ДХЭ в присутствии триацетоксиборгидрида натрия, полученный N-замещенный пролина **41** гидролизовали до кислоты, обрабатывая третбутиловый эфир трифторуксусной кислотой, что привело к получению производного пролина **42**. Ацилирование соединением **42** анилина **43** и удаление Fmoc-защитной группы в 20%-ном растворе пиперидина в ДМФА при комнатной температуре позволили получить пирролидин **44** с выходом 95% (на две стадии). Наконец, внутримолекулярной циклизацией в присутствии K₂CO₃ и последующим гидролизом сложноэфирной группы был получен целевой спирооксиндол **45** ($ee \geq 96\%$). Общий выход

синтеза на семь стадий составил 18%. Важно отметить, что данный подход позволил авторам получить другой энантиомер спироцикла **45**, единственное отличие заключалось в том, что на стадии получения энантиомерного пирролидина была использована каталитическая система CuOAc/(*S*)-BINAP. Данные активности для соединения **45** – K_i (MDM2) = 0.7 нМ, данные активности для его энантиомера – K_i = 105 нМ. Полученные данные по активности подтверждают важность разработки энантиоселективных подходов к синтезу спироциклических систем.

2.2.1.3. Образование спироциклической системы в результате окислительной перегруппировки

На схеме 6 представлен синтез ингибитора SYK-тирозинкиназы (спироцикл **53**) [83]. Соединения с активностью по отношению к SYK-тирозинкиназе применяются при лечении различных типов лейкоза, лимфомы и других онкологических заболеваний [84].

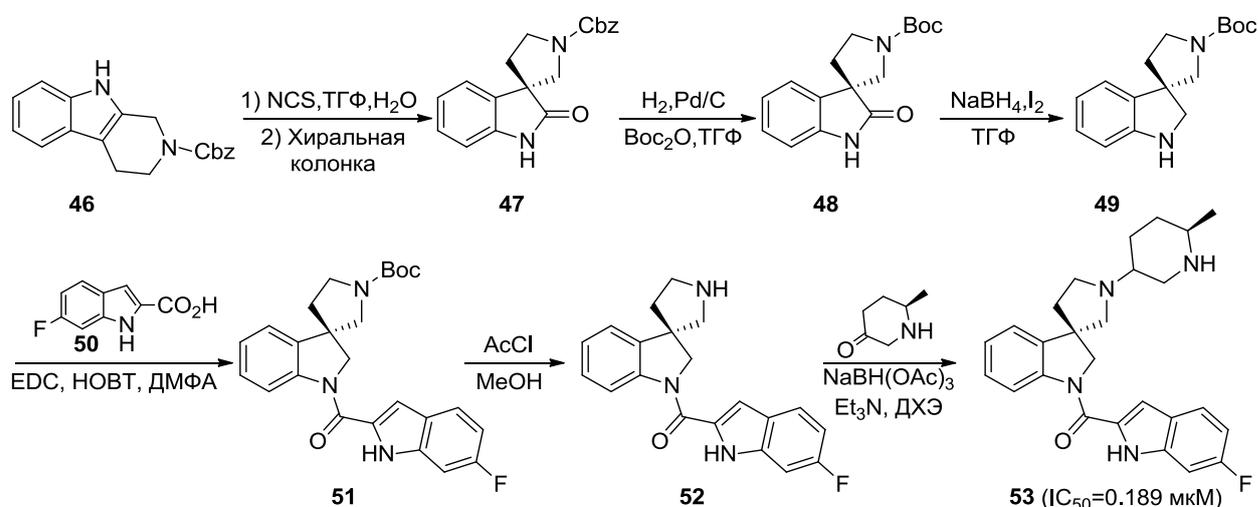


Схема 6. Синтез ингибитора SYK-тирозинкиназы, содержащего в своей структуре фрагмент диазаспиро[4.4]нонана [83, 84].

Производное диазаспиро[4.4]нонана **53** было получено в шесть стадий из карбазола **46**. Первой стадией синтеза является перегруппировка в присутствии *N*-хлорсукцинимида (NCS), который был использован в качестве окислителя. Механизм этого превращения приведен на схеме 7. Согласно литературным данным, сначала происходит атака электрофила по 3-му положению индола, затем присоединяется вода и происходит перегруппировка, приводящая к образованию соответствующей спироциклической системы [83].

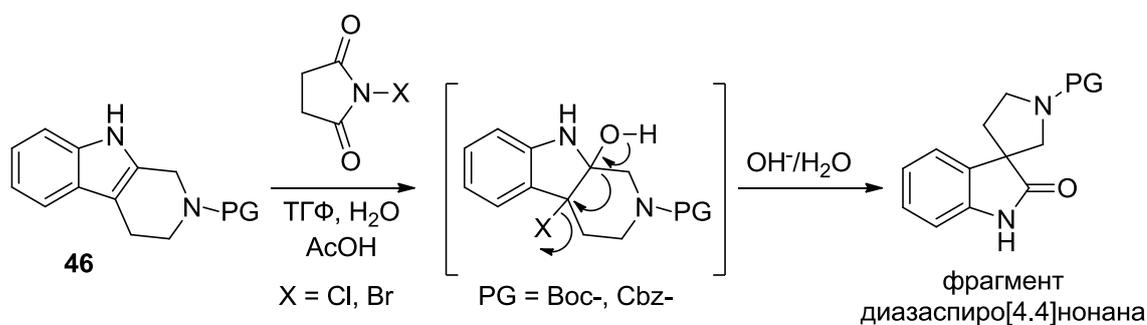


Схема 7. Механизм образования фрагмента диазаспиро[4.4]нонана.

С помощью хроматографии с использованием хиральной неподвижной фазы авторам удалось получить необходимый энантиомер **47**, из которого в результате тривиальных трансформаций был получен спироцикл **48**. Амид **51** был получен в две стадии из оксоиндола **48** путем первоначального восстановления оксоиндольного фрагмента (получение спиро[индолин-3,3'-пирролидина] **49**) и его трансформации в амид при действии индол-2-карбоновой кислоты **50**. Дальнейшее удаление *tert*-бутоксикарбонильной защитной группы в кислой среде приводит к образованию спироаннелированного пирролидина **52**, который на последней стадии синтеза превращают в целевое производное **53** за счет проведения реакции восстановительного аминирования с (R)-6-метилпиперидин-3-оном. Для спироцикла **53** (ингибитор SYK) была обнаружена цитотоксичность в субмикромольном диапазоне концентраций – $\text{IC}_{50} = 0.189 \text{ мкМ}$ [92, 93].

Аналогичным образом с использованием N-хлорсукцинимида (NCS) и карбазола **55** удалось осуществить синтез алкалоида хорсфилина – ингибитора ВАСЕ-1. В своей работе Ханс-Юрг Боршберг и его коллеги установили, что диастереофасная селективность решающей окислительной перегруппировки хиральных тетрагидро- β -карболиновых предшественников в соответствующие оксиндолы критически зависит от схемы замещения алифатической аминогруппы [85].

На схеме 8 представлен синтез ингибитора ВАСЕ-1 – спироцикла **59**. На первой стадии синтеза из гидрохлорида L-триптофана (**54**) и формалина в метаноле в условиях реакции Пикте-Шпенглера был получен триптолин **55**. Последующее введение трет-бутоксикарбонильной защиты к атому азота пиперидинового цикла и проведение перегруппировки в присутствии NBS позволило получить смесь изомерных спироциклов, которые удалось хроматографически разделить и получить спироцикл **56**, содержащий в своей структуре фрагмент диазаспиро[4.4]нонана [66].

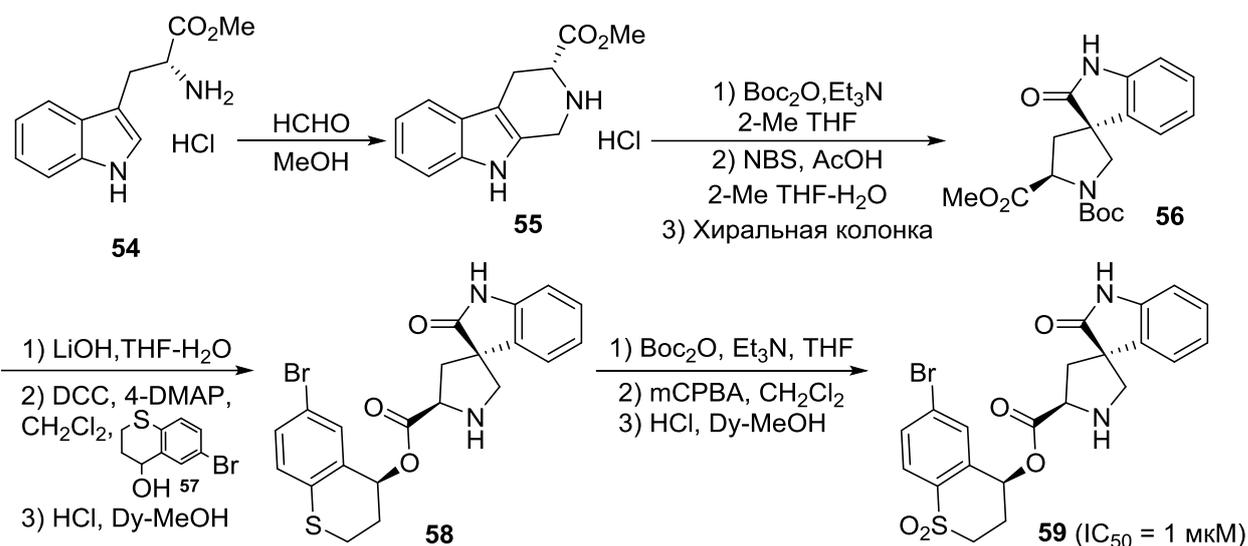


Схема 8. Синтез спироаннелированного пирролидина **59** – ингибитора VАСЕ-1 [66].

Гидролиз сложноэфирной группы под действием моногидрата гидроксида лития и последующая этерификация со спиртом **57** в присутствии 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 4-диметиламинопиридина (4-DMAP) привели к получению сложного эфира, который далее без дополнительной очистки был обработан раствором диоксан-метанол, насыщенным HCl. В результате удаления Boc-защитной группы была получена рацемическая смесь сложных эфиров спироциклических пирролидинов, разделение которой на хиральной колонке привело к получению спироцикла **58**. Повторное введение Boc-защитной группы к атому азота пирролидинового фрагмента с последующим окислением атома серы мета-хлорпербензойной кислотой (m-CPBA) до сульфоксида и удаление защитной группы позволили получить целевой спироаннелированный пирролидин **59** с общим выходом на 10 стадий – 10%. Ингибирующая активность по отношению к целевой мишени VАСЕ-1 составила – $\text{IC}_{50} = 1 \text{ мкМ}$ [66].

2.2.1.3. Другие подходы к синтезу 5,5-спироциклических систем

Помимо описанных в разделе 2.2. синтетических подходов, для синтеза спироциклических фрагментов часто используют различные химические трансформации, основанные на реакциях конденсации и ацилирования.

На схеме 9 описан синтез лекарственного препарата Ирбесартана (торговое название Аварго®) – соединение **2** (рис. 1). Данный спироцикл является ингибитором AT2-рецептора и используется для лечения гипертонии [86]. Позже было обнаружено, что данное соединение обладает альтернативной активностью и может быть использовано при лечении диабетической нефропатии второго типа [87].

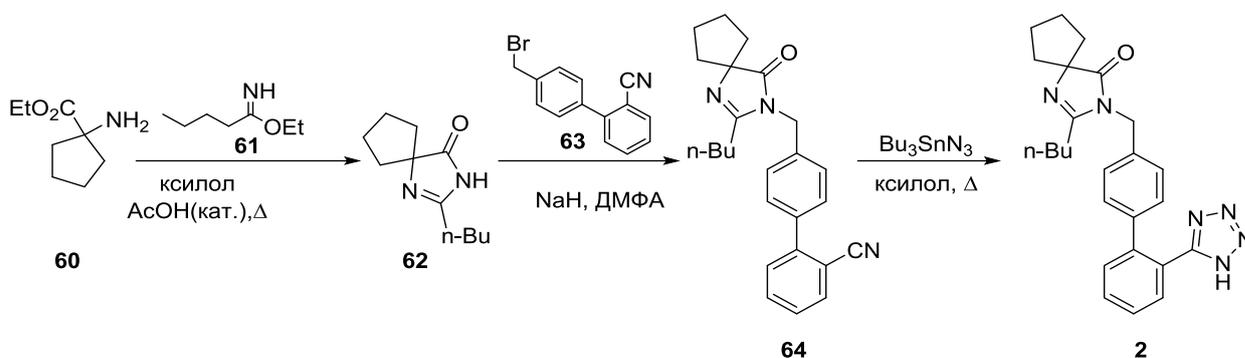


Схема 9. Синтез лекарственного препарата Ирбесартана (**2**) [87].

Ирбесартан (**2**) был получен в три стадии из коммерчески доступного эфира аминокислоты **60**. Первой стадией является реакция конденсации исходного соединения **60** и соответствующего имидата (**61**), в результате чего удается получить 5,5-спироциклическую систему. Далее алкилирование бромидом **63** приводит к образованию N-замещенного азаспиро[4.4]нонана **64**. В результате реакции циклоприсоединения азидотрибутилолова (Bu_3SnN_3) к бензонитрильному фрагменту соединения **64** удается получить целевой спироцикл **2**. Суммарный выход на три стадии составил 80% [87].

Было показано, что серия соединений, содержащих в своей структуре мотив 1-тиа-4,7-диаза-спиро[4.4]нонан-3,6-диона, проявляет высокую активность в качестве антагонистов рецептора 5-НТ₆. Синтез биологически активного соединения **21** (рис. 8) приведен на схеме 10. Важно отметить, что для рацемической смеси спироцикла **21** была определена активность $K_i=26$ нМ, а затем была проведена оценка влияния хирального центра на биологическую активность, в результате чего были получены данные для каждого энантиомера ($K_i=15$ нМ и $K_i=855$ нМ), что свидетельствует о влиянии стереохимии хирального центра на активность.

На первой стадии синтеза анилин **65** кипятили с изатином в толуоле с использованием насадки Дина-Старка, в результате был получен имин **66**, из которого по реакции [3+2] циклоприсоединения с тиогликолевой кислотой в присутствии хлорида цинка, который был использован в качестве катализатора, был получен азатиоспиро[4.4]нонан **67**. Дальнейшее удаление трет-бутоксикарбонильной защитной группы в кислой среде и проведение реакции восстановительного аминирования позволили авторам получить препарат **21** с общим выходом 30% (на 4 стадии) [66].

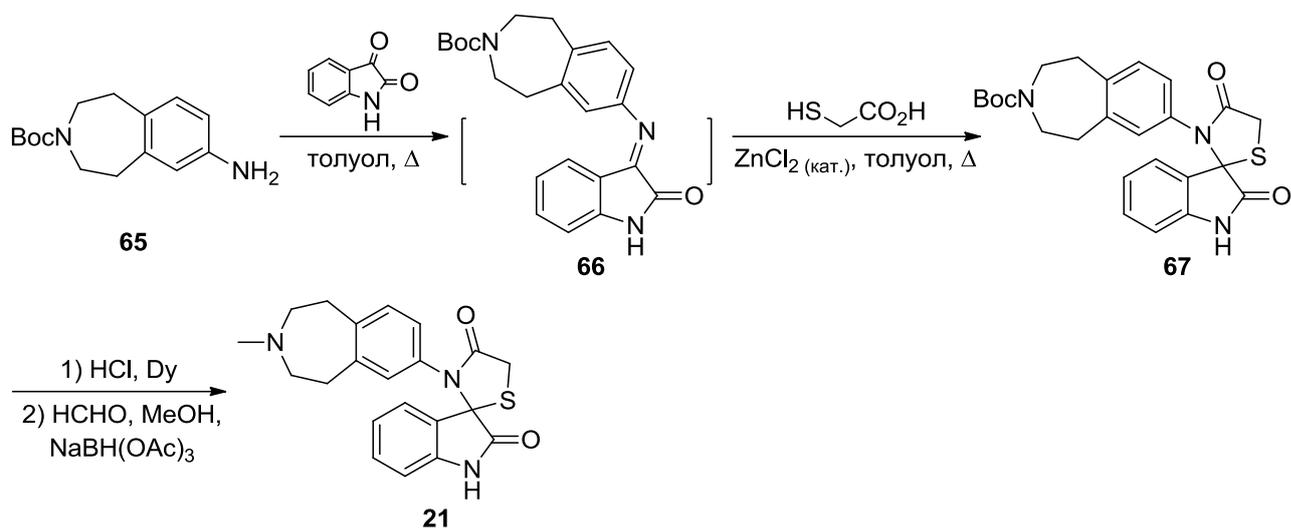


Схема 10. Синтез препарата **21**, содержащего в своей структуре мотив 1-тиа-4,7-диаза-спиро[4.4]нонан-3,6-диона [66].

Схожий подход к синтезу тиадиазаспиро[4.4]нонанов был использован при получении биологически активного соединения **22** – модулятора белка p53. Для серии соединений, содержащих в своей структуре фрагмент спиро[имидазо[1,5-с]тиазол-3,3'-индолин]-2',5,7(6Н,7аН)-триона, была изучена антипролиферативная активность и модуляция белка p53. Антипролиферативная активность была оценена против двух линий человеческих опухолевых клеток (MCF-7 и HT29). Производное 5-бром-3'-(циклогексан карбонил)-1-метил-2-оксоспиро[индолин-3,2'-тиазолидин] (**22**) оказалось наиболее мощным соединением этой серии, ингибируя *in vitro* 30% взаимодействия p53–MDM2 при концентрации 5 мкМ и рост различных человеческих опухолевых клеток при наномолярных концентрациях.

Спироцикл **69** был получен из 5-бром-1-метил изатина **68** путем его конденсации с этиловым эфиром цистеина (схема 11). Ацилирование азота пирролидинового ядра в тиадиазаспиро[4.4]нонане **69** проводили соответствующим хлорангидридом циклогексанкарбоновой кислоты, что позволило получить целевой спироцикл **22** с общим выходом 49% [67]. В описанных авторами условиях синтеза амид **22** был получен в виде отдельного диастереомера с общим выходом 32%.

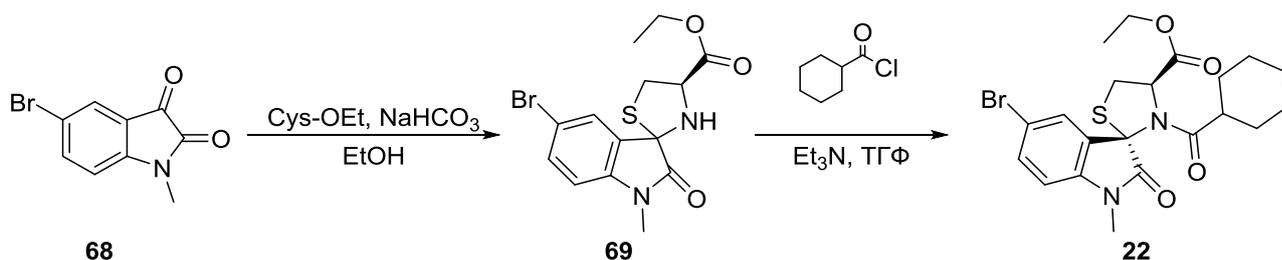


Схема 11. Синтез производного [индолин-3,2'-тиазолидина] **22**.

Эту стереоселективность в реакции ацилирования производных спиро[4.4]нонана авторы объясняют тем фактом, что в ходе ацилирования образуются термодинамически более стабильные диастереомеры [88, 89].

Существует множество примеров синтеза спироциклических оксидолов, катализируемого различными переходными металлами, такими как золото, цинк, палладий, медь и др. [90]. Стоит заметить, что подобные подходы практически не используются для нужд медицинской химии, но могут быть полезны для целей и задач синтетической органической химии.

Так, например, на схеме 12 приведен синтез производного диазаспиро[4.4]нонана (**72**). За счет использования в реакции соли серебра (AgOAc) и хирального лиганда (*(S)*-TF-BiphamPhos) авторам удается успешно осуществить каталитическое асимметричное 1,3-диполярное циклоприсоединение *N*-незащищенных производных 2-оксоиндолин-3-илидена (**71**) и азометинилидов (**70**) для построения ядра спирооксидол-пирролидинов, имеющих четыре смежных стереогенных центра. Авторы показали, что выбранная ими каталитическая система хорошо работает в широком диапазоне субстратов, обеспечивая синтетически полезные аддукты с высокими выходами и превосходной диастереоселективностью [90].

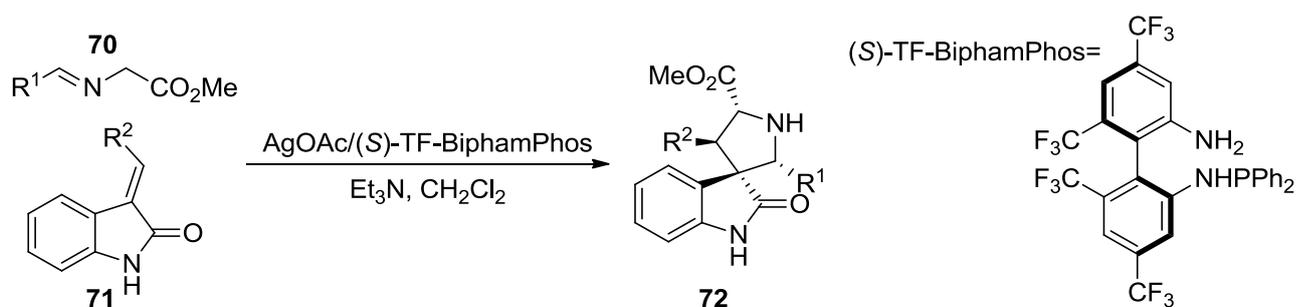


Схема 12. Использование асимметричного 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе 2-оксоиндолин-3-илидена **72**.

Другой схожий подход, катализируемый медью (I), с использованием хирального катализатора обладает большей энантиоселективностью (схема 13). В работе была синтезирована библиотека соединений, из которой стоит отметить спироцикл **75** [91]. Этот диазаспиро[4.4]нонана является прекурсором для синтеза производного **76**, обладающего ингибирующей активностью белок-белкового взаимодействия MDM2-p53. Таким образом, при помощи данного подхода может быть синтезирован определенный энантиомер данного соединения [92].

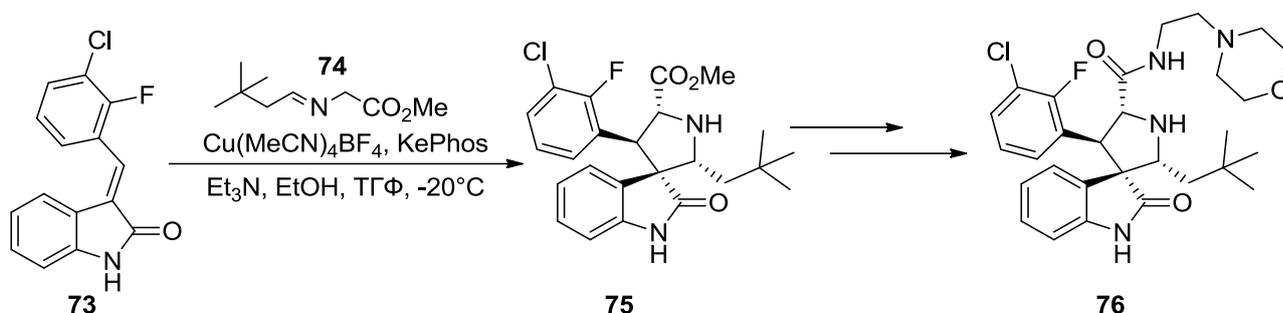


Схема 13. Пример энантиоселективного синтеза спироцикла **75**, содержащего в своей структуре фрагмент диазаспиро[4.4]нонана.

2.3. Spiro[4.5]деканы (5,6-спироциклическая система)

Синтез, изучение физико-химических и биологических свойств насыщенных спироаннелированных гетероциклов, содержащих в своем составе фрагмент спиро[4.5]декана, наиболее часто встречаются в литературе. Это следует из данных, полученных в ходе подсчета

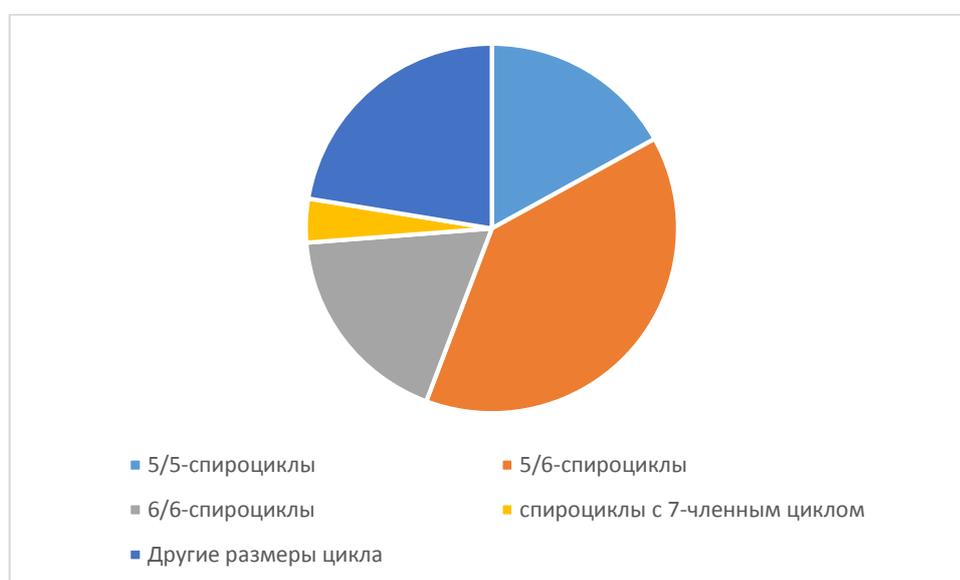


Рисунок 9. Анализ литературных данных, посвященных синтезу спироциклических систем.

публикаций за последние 5 лет – в период с 2019 года по 2023 год – в пяти профильных журналах по медицинской химии (Journal of Medicinal Chemistry, European Journal of Medicinal Chemistry, ACS Medicinal Chemistry Letters, Bioorganic & Medicinal Chemistry, ChemMedChem). На рисунке 9 приведена диаграмма, из которой видно, что синтезу и изучению биологической активности соединений с 5,6-спироциклической системой посвящено почти 50% всех научных публикаций в профильных журналах, посвященных медицинской химии.

Существует большое количество лекарственных средств и биологически активных соединений, включающих в себя данный спирофрагмент и обладающих широким спектром

биологической активности, при этом спиросистема может содержать один и более гетероатомов (карбоциклические спиросистемы мы исключили из рассмотрения, см. раздел 2.2.). Это можно объяснить тем фактом, что гетероатомы часто вносят ключевой вклад в связывание молекул с целевой мишенью, а в случае наличия атомов азота или серы в спироцикле – возможность дополнительной функционализации молекулы.

Например, соединение **6** (рис. 1) – Гризеофульвин – проявляет антигрибковую активность [93, 94]. Ибутаморен **77** (рис. 10) – небелковый агонист GHRL-рецепторов (рецепторы грелинового ряда) – в медицинской практике используется как стимулятор секреции гормона роста [59]. Фенспирид (**78**, рис. 10) применяется при лечении различных респираторных заболеваний [95]. Также следует отметить, что в отечественной медицине данный лекарственный препарат используется для облегчения симптомов бронхиальной астмы, поскольку обладает бронхорасширяющим действием, и что он включён в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (ЖНВЛС).

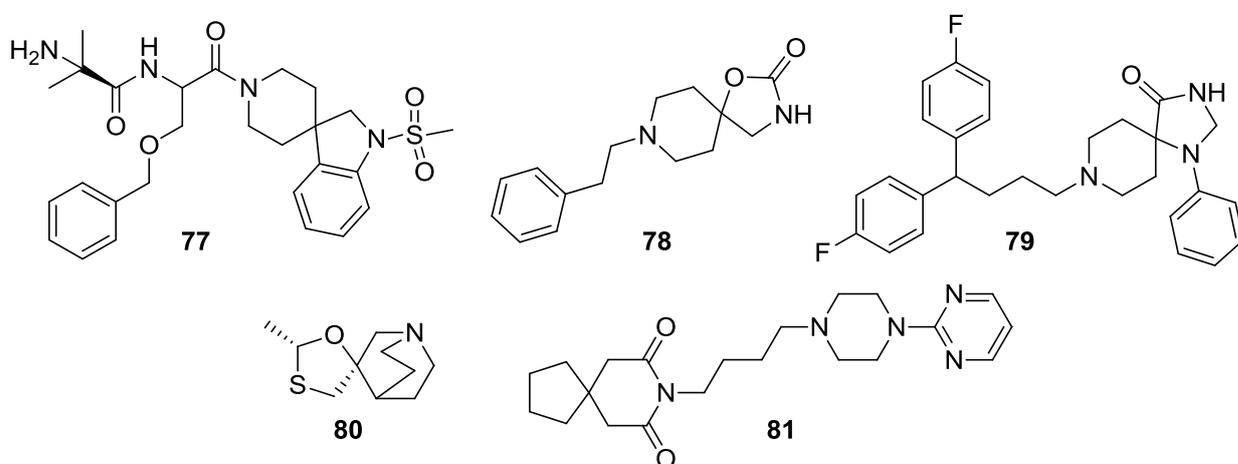


Рисунок 10. Примеры лекарственных препаратов (**77-81**), содержащих в своей структуре фрагмент спиро[4.5]декана.

Соединение **79** (Флуспирилен) является нейролептиком с фармакологическими свойствами, схожими с галоперидолом, имеет явный антипсихотический эффект и показывает высокий уровень эффективности для больных аутизмом и аналогичными психическими расстройствами [96].

Соединение **80** (Цевимелин) – агонист м-холиновых рецепторов – применяется для облегчения симптоматики у больных синдромом Шёгрена, а именно осуществляет стимуляцию выработки слюны [97, 98]. Spirocyclic compound **81**, known as Buspirone, is used in the treatment of generalized anxiety disorders, as it is

селективным агонистом серотонинового рецептора 5-НТ_{1А} и антагонистом дофамина рецептора D₂.

2.3.1. Синтез 5,6-спироциклических соединений

При описании соединений 5,6-спироциклического ряда, в рамках настоящего обзора, будет представлен синтез лекарственных препаратов, изображенных на рисунке 10, также будет рассмотрен ряд спироциклических соединений, синтез и биологическая активность которых были описаны в последнее время.

Среди основных подходов к синтезу 5,6-спироциклических соединений необходимо выделить, во-первых, синтетические методы на основе реакций нуклеофильного присоединения, во-вторых, реакции циклизации и конденсации, катализируемые комплексами переходных металлов, например, реакция Бухерера-Берга и внутримолекулярная реакция Бухвальда-Хартвига.

2.3.1.1. Образование спироциклической системы в результате протекания реакции внутримолекулярной спироциклизации

Синтез лекарственного средства Тофоглифлозина (Tofogliflozin[®]) – соединения **87** – представлен на схеме 14. К сожалению, на данный момент в России данный препарат не зарегистрирован, но, например, в Японии он широко используется при лечении диабета 2-го типа, поскольку используется в новом неинсулинзависимом подходе к терапии сахарного диабета и является ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГКТ 2) [99].

Производное **83** было получено в две стадии из кислоты **82** восстановлением карбоксильных групп и алкилированием тритилхлоридом полученных спиртовых групп. Присоединение литийорганического производного соединения **83** к лактону **84** приводит к получению соответствующего сахара **85**. На следующей стадии синтеза при удалении защитных групп у атомов кислорода в присутствии триэтилсилана протекает циклизация, которая приводит к образованию целевой спироциклической системы в молекуле **86**, из которой при помощи простых превращений был получен Тофоглифлозин (**87**) с суммарным выходом на 7 стадий 6%.

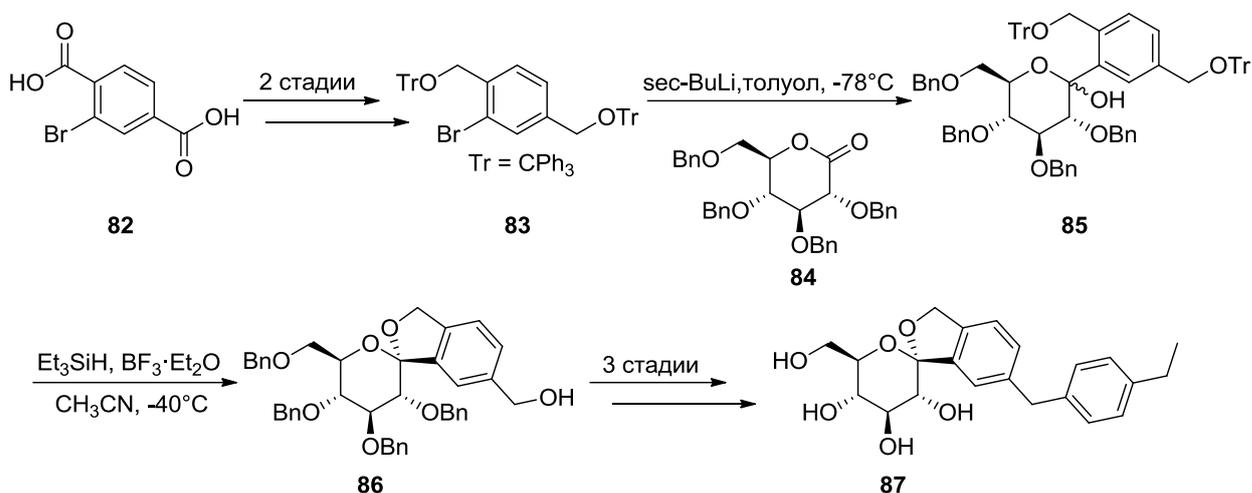


Схема 14. Синтез лекарственного препарата Тофоглифозина **87** [99].

Данные активности Тофоглифозина – IC_{50} (НГКТ-2) = 2.9 нМ. Важно отметить, что, помимо высокой активности, данное соединение обладает высокой селективностью по сравнению с ингибиторами НГКТ-1 (соотношение IC_{50} (НГКТ-1)/ IC_{50} (иНГКТ-2) = 2912 [99].

Японские учёные из института исследований лекарственных препаратов в Токио в конце 90-х годов успешно осуществили синтез соединения **94**, которое является агонистом нейрокиновых рецепторов NK_2 . Изучение действия агонистов (антагонистов) нейрокиновых рецепторов используется при лечении различных депрессивных расстройств, например, маниакально-депрессивных психозов.

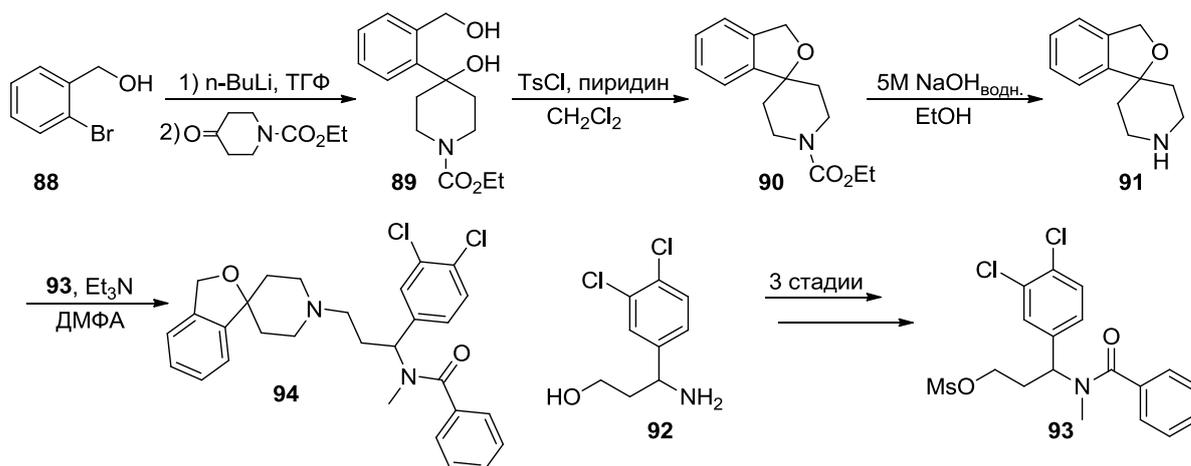


Схема 15. Синтез препарата **94**, содержащего в своей структуре фрагмент азаоксапири[4.5]декана [100].

Синтез спироциклического соединения **94** был осуществлён с использованием на ключевых стадиях синтеза реакции нуклеофильного присоединения литийорганического производного, полученного из соединения **88**, к карбамату пиперидона (схема 15), внутримолекулярной дегидратацией в присутствии тозилхлорида в пиридине и алкилирования

спироцикла **91** мезилатом **93**. Указанные выше превращения позволили получить целевую молекулу **93** с суммарным выходом 21% [100].

Для синтеза органической молекулы **97**, содержащей радиоактивный изотоп ^{18}F , который применяется в исследовании сигма-1-рецепторов (σ_1 -рецепторы), использовали спироциклическое соединение **91**, синтез которого приведен выше (схеме 15). Целевой радиолиганд **97** был получен из тозилата **96** с использованием межфазного катализатора Kryptofix® 222, K_2CO_3 , а $[^{18}\text{F}]$ был получен в результате ядерной реакции (схема 16). Тозилат **96** был получен по реакции восстановительного аминирования спироцикла **91** с 4-гидроксibenзальдегидом и последующим алкилированием фенола **95** тозилатом этиленгликоля [101].

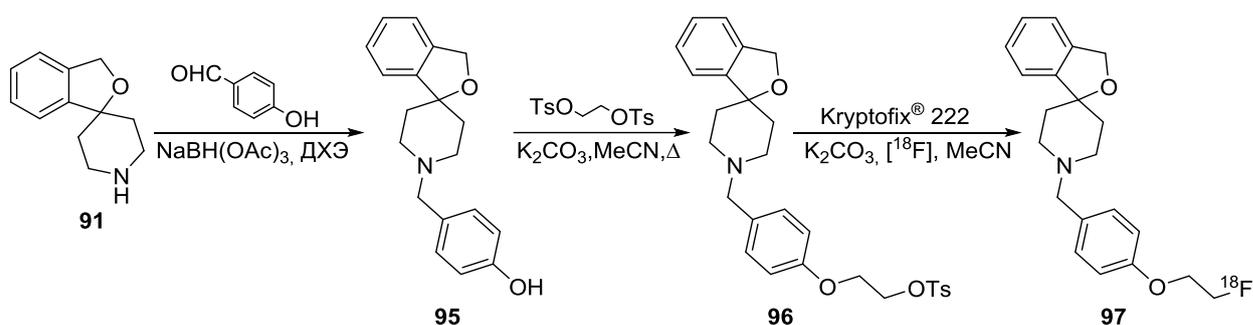


Схема 16. Синтез спироциклического радиолиганда **97** [101].

Соединение **97** является агентом для исследования σ_1 -рецептора, нарушение функций которого, как предполагается, является одной из причин возникновения шизофрении, болезни Альцгеймера и др. Исследование подобных систем позитронно-эмиссионной томографией в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) может быть полезно для отслеживания когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией сигма-1-рецепторов [101].

2.3.1.2. Образование спироциклической системы в результате реакции циклизации с участием карбонильных соединений

Первый пример – соединение **6** (Гризеофульвин) – впервые был получен в далеком 1939 году, но используется в медицинской практике в настоящее время. Описано несколько эффективных способов синтеза данного лекарственного препарата, один из которых представлен на схеме 17. Следует заметить, что последовательность реакций, основанных на электрофильном замещении, приводит к ацетофенону **100**, который за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения трансформируется в бензофуранон **101** [93, 94].

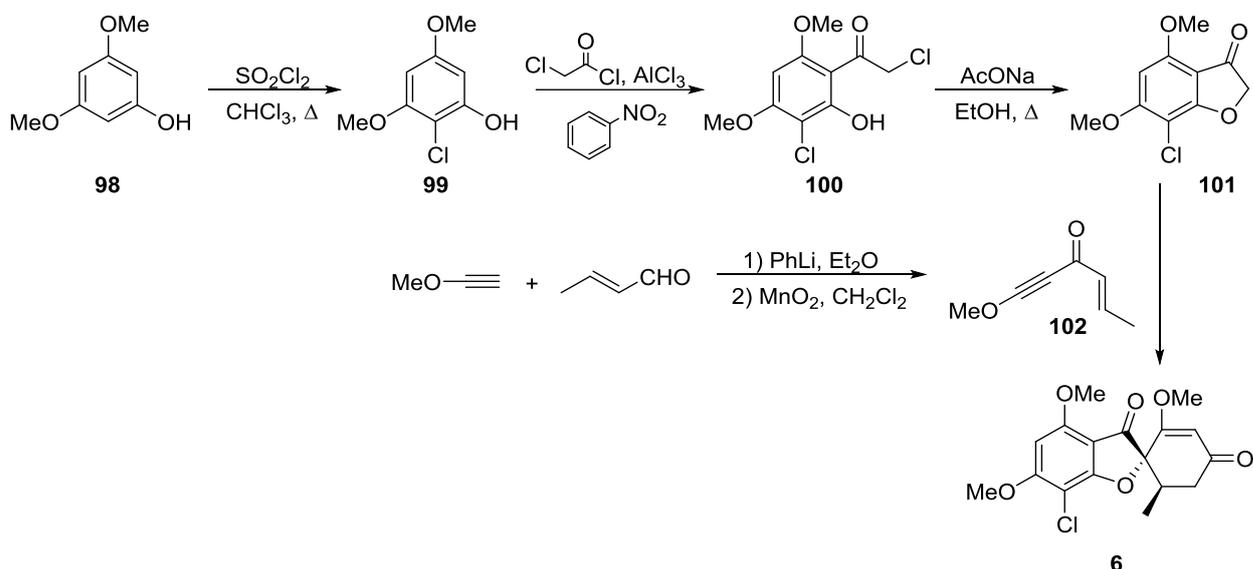


Схема 17. Синтез лекарственного препарата Гризеофульвина (**6**) [93, 94].

Синтез исходного производного акриловой кислоты **102** был осуществлён с использованием реакции нуклеофильного присоединения к кротоновому альдегиду литиевого производного метоксиацетилена, а окисление продукта реакции присоединения позволило получить целевой кетон **102**. Дальнейшее присоединение кетона **102** в условиях реакции Михаэля к бензофурану **101** приводит к образованию спироцикла **6**. Необходимо отметить, что данный подход позволяет получить Гризеофульвин в виде рацемической смеси с высоким выходом (суммарный выход на 4 стадии составил более 45%) [93, 94].

Фенспирид (**78**) – медицинский препарат, использующийся для расширения бронхов. На схеме 18 представлен синтез данного соединения. Первой стадией синтеза является присоединение триметилсилилцианида (TMS-CN) к пиперидону **103**. Затем проводят восстановление цианогруппы алюмогидридом лития, что приводит к образованию амина **105**, из которого обработкой трифосгеном получают спироциклическое производное – Фенспирид (**78**), выход на последней стадии превращения составил 69% [95].

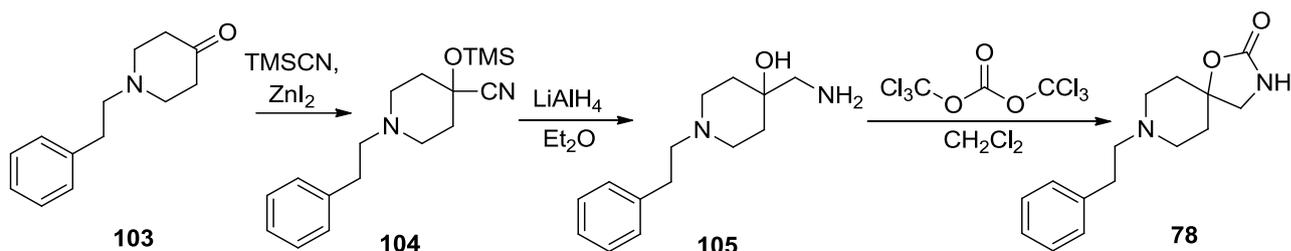


Схема 18. Синтез лекарственного препарата Фенспирида (**78**) [95].

Также стоит отметить, что для получения аналогов спироцикла **78** может быть использован подход, изображенный на схеме 19. Он основан на применении секстетной

перегруппировки (перегруппировка Курциуса) и последующей внутримолекулярной циклизации. В результате этой реакции можно с высоким выходом получать продукты, содержащие в своем составе 5,6-спироциклическую систему (соединение **108**).

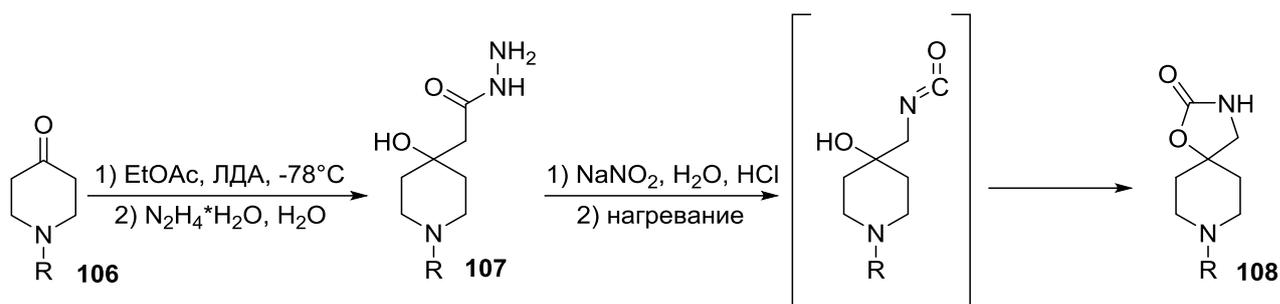


Схема 19. Синтез фрагмента азаоксаспиро[4.5]декана с использованием перегруппировки Курциуса.

В пятистадийном синтезе нейролептика Флуспирилена (**79**) используют коммерчески доступные реагенты (схема 20). Так, аминонитрил **111** получают из анилина (**110**) и N-бензилпиперидин-4-она (**109**) по реакции Штрекера, полученный нитрил **111** подвергают гидролизу в конц. H_2SO_4 , что позволяет получить амид **112**, его термическая циклизация в формамиде приводит к образованию спироциклического производного имидазолидин-4-она (**113**). Реакции удаления бензильной защитной группы и последующего нуклеофильного замещения у атома азота аминогруппы хлорацетилхлоридом **115** приводят к получению целевого продукта **79** с общим выходом 51% [96].

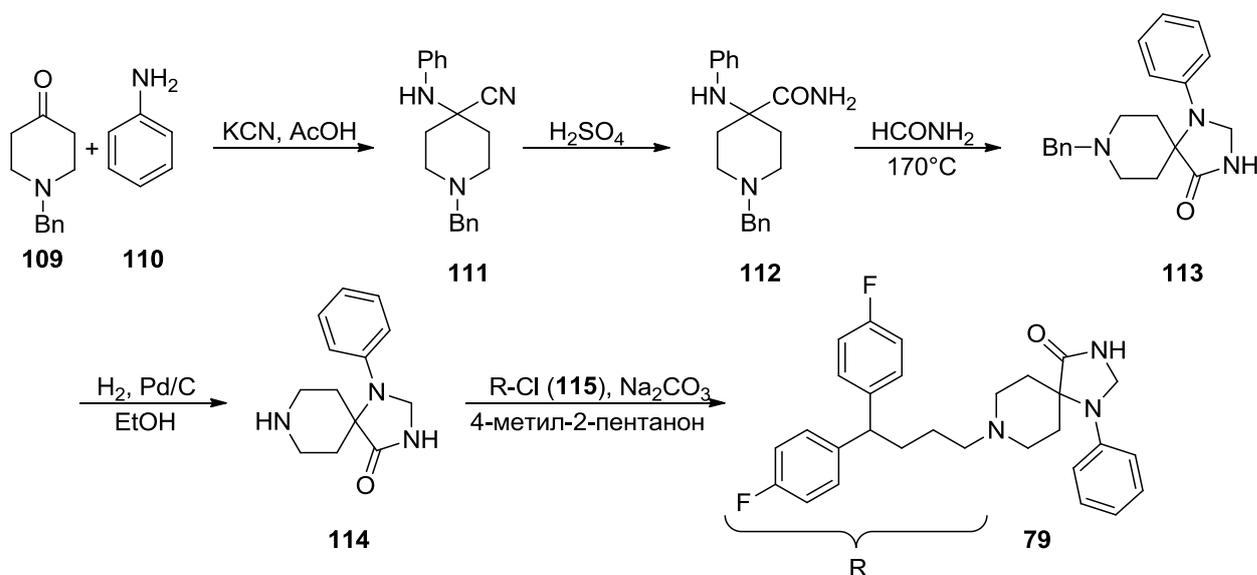


Схема 20. Синтез лекарственного препарата Флуспирилена (**79**) [102].

Синтез Цевимелина (**80**), агониста мускариновых рецепторов ацетилхолина M1 и M3, применяющегося, например, для снятия симптоматики больных аутоиммунным системным

воспалительным заболеванием неизвестной этиологии – синдромом Шёгрена, представлен на схеме 21. В соответствии с литературными данными [98], существует два принципиально схожих подхода к синтезу молекулы **80** [97, 102], и в силу их идентичности, в рамках настоящего обзора, будет подробно описан только один из них [102]. Рацемат эпоксида **117**, синтезированный с использованием реакции Кори-Чайковского из кетона **116** [103], подвергается нуклеофильному раскрытию эпоксидного цикла путем пропускания сероводорода через щелочной раствор, содержащий эпоксид **117**, что позволяет получить гидрокситиол **118**.

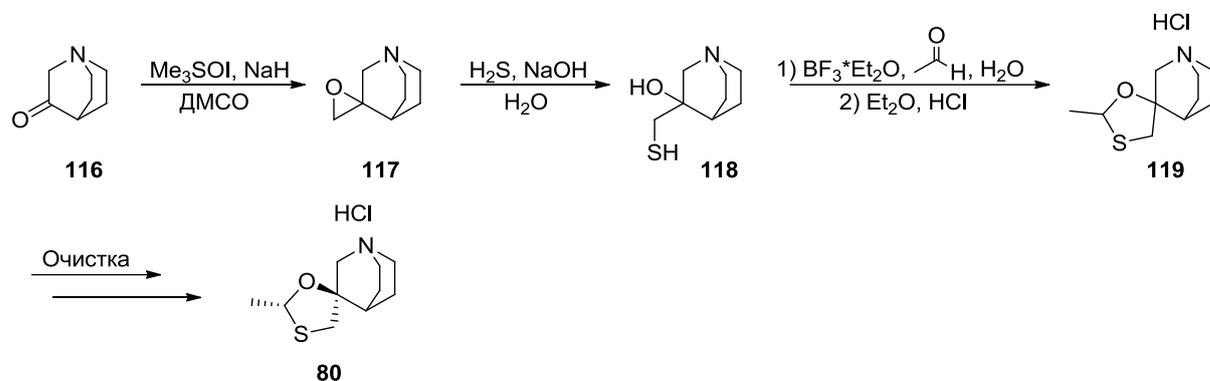


Схема 21. Синтез лекарственного препарата Цевимелин (**80**) [102].

Далее взаимодействие тиола **118** в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с ацетальдегидом приводит к образованию спироцикла **119**, который был выделен в рацемической форме (смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 0.8-1.2:1) с суммарным выходом 22%. Авторам удалось выделить целевой изомер (*цис*-**80**), используя различные подходы разделения и очистки веществ – многократные перекристаллизации и хроматографические методы очистки [102].

Синтез селективного ингибитора обратного захвата серотонинового рецептора (подтипа 5-НТ_{1А}) лекарственного препарата Буспирон (**81**) представлен на схеме 22. Соединение **122** было получено из пиперазина **120** в результате его взаимодействия с 4-хлорбутиронитрилом и дальнейшего восстановления нитрильной функции в соединении **121** до амина **122** алюмогидридом лития в тетрагидрофуране. Использование на ключевой стадии реакции имидизации в результате взаимодействия амина **122** с 8-оксаспиро[4.5]декан-7,9-дионом **124** позволило получить целевое соединение **81**. Исходный спироциклический фрагмент оксаспиро[4.5]декана был получен из 2,2'-(циклопентан-1,1-диил)диуксусной кислоты (**123**) в результате ее кипячения с насадкой Дина-Старка в толуоле [104].

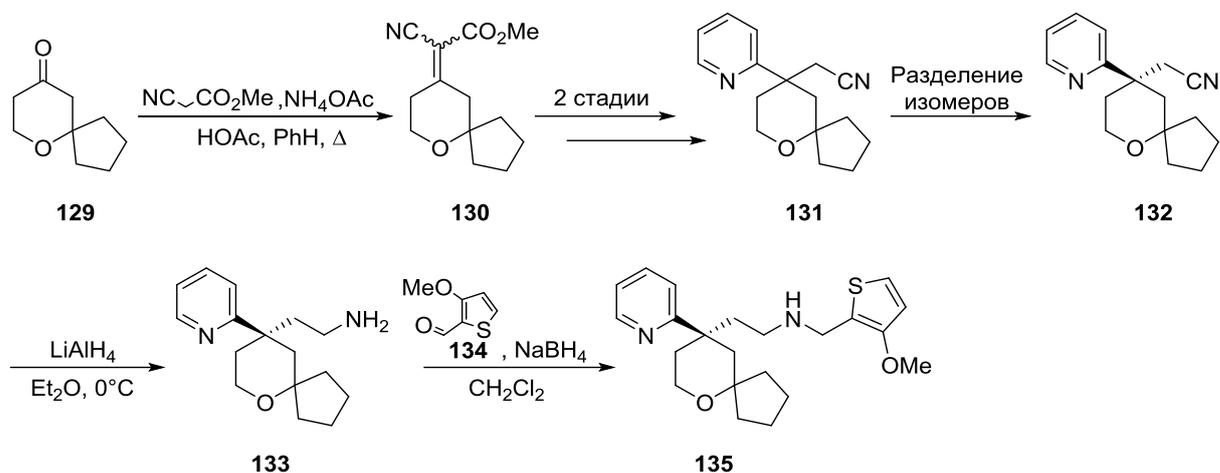


Схема 24. Получение лекарственного препарата Олицеридина (**135**) [107].

132 с *ee* >99 %, который далее обрабатывают в эфире алюмогидридом лития и получают энантиомерно чистый спироциклический амин **133**. На последней стадии синтеза амин **133** взаимодействует в хлористом метиле с тиофенкарбальдегидом **134** в присутствии цианоборгидрида натрия, что позволяет выделить продукт восстановительного аминирования **135** с суммарным выходом 15% [107].

Спироциклическое производное квининостата (**137**) – противомаларийный препарат, который был изначально идентифицирован в качестве клинического противоракового препарата для лечения лейкемии (схема 25) [108]. С целью усиления его противомаларийной активности и повышения безопасности авторами была синтезирована серия новых спироциклических производных гидроксамовой кислоты, содержащих в своей структуре фрагмент диазаспиро[4.5]декана. Среди

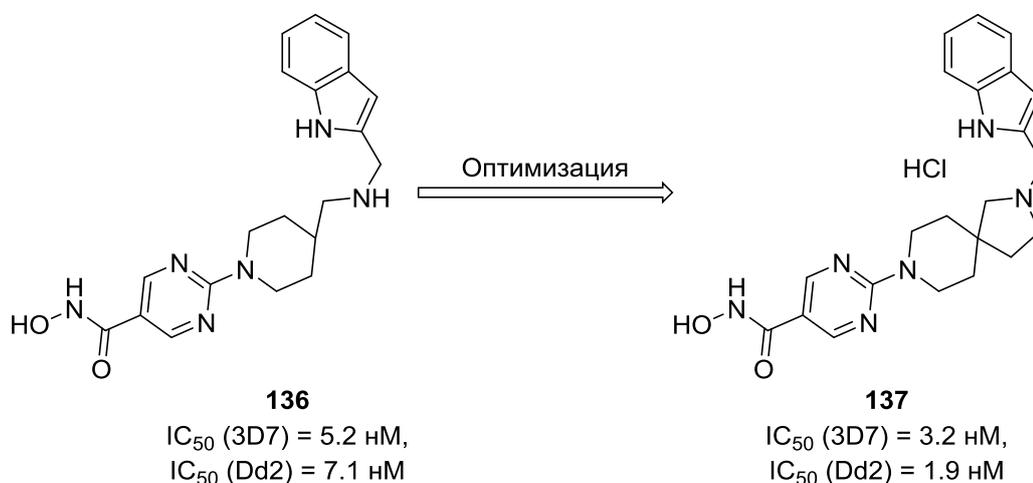


Схема 25. Оптимизация структуры соединения **136**, переход от линейной структуры к 5,6-спироциклической системе.

них соединение **137** продемонстрировало активность *in vitro* против нескольких мультирезистентных малярийных паразитов, особенно двух артемизинин-резистентных клинических изолятов. Более того, было показано, что спироцикл **136** может устранять как печеночных, так и эритроцитарных паразитов *in vivo*, убивать всех морфологических эритроцитарных паразитов со специфической активностью против шизонтов и демонстрировать приемлемую метаболическую стабильность и фармакокинетические свойства. Авторы показали, что оба соединения **136** и **137** на схеме являются ингибиторами фермента гистондеацетилазы (HDAC) [109, 110]. В работе приводятся данные активности для двух типов паразитов (3D7 и Dd2) для **136** – IC_{50} (3D7) = 5.2 нМ и IC_{50} (Dd2) = 7.1 нМ, а для **136** – IC_{50} (3D7) = 3.2 нМ и IC_{50} (Dd2) = 1.9 нМ, на основании которых авторы делают предположение о том, что введение в структуру спироцикла позволяет усилить активность и селективность [110].

Синтез Квизиностата (**137**) описан на схеме 26. Синтез спироциклической системы начинается с конденсации коммерчески доступных N-бензилпиперидин-4-она (**109**) и этил цианоацетата, в результате чего образуется производное **138** (схема 26). После кипячения алкена **138** с цианидом калия образуется продукт **139**, из которого в свою очередь путем гидролиза, последующей реакцией с тионилхлоридом был получен циклический ангидрид. Затем образовавшийся цикл был раскрыт 4-метоксибензиламином, а кипячение с уксусным ангидридом позволило получить имид **140**. Восстановление имидного фрагмента **140** комплексом BH_3 -ТГФ привело к образованию желаемого фрагмента диазаспиро[4.5]декана, а после этого комбинацией

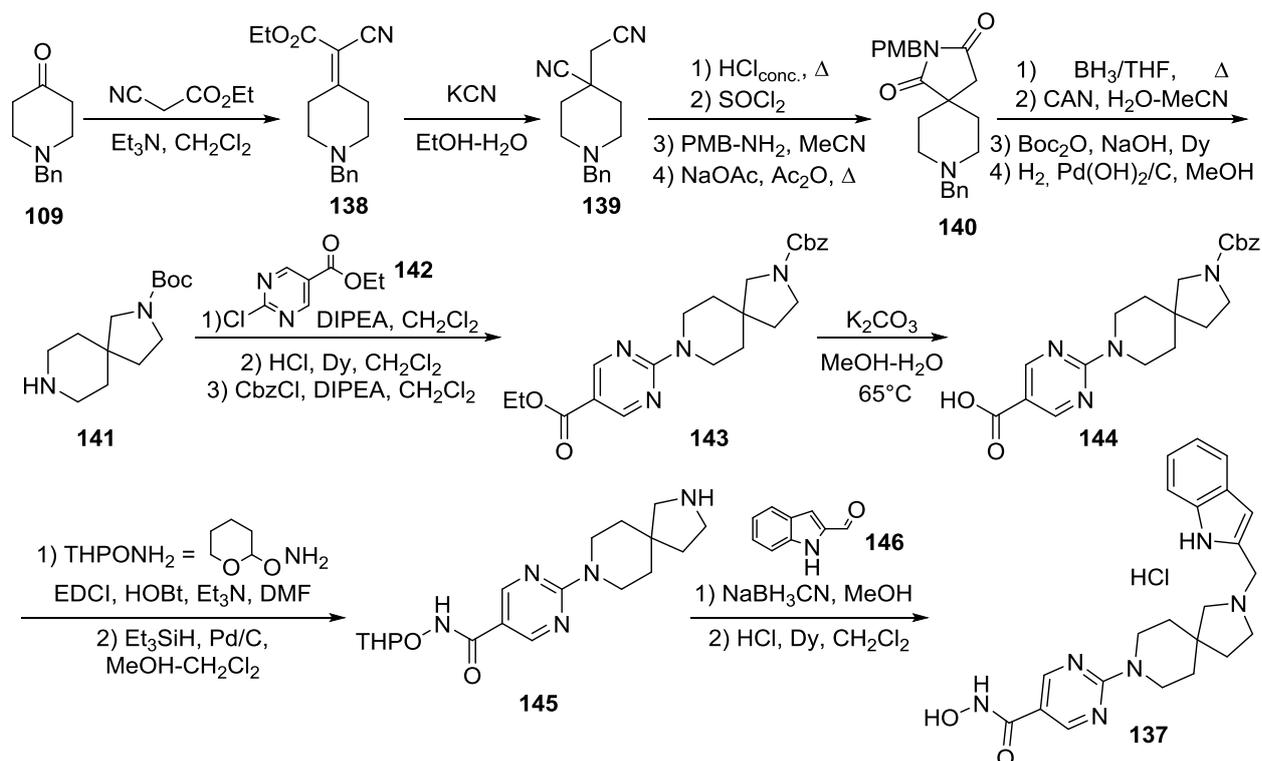


Схема 26. Синтез спиропроизводного квизиностата **137**.

реакций по удалению и созданию защитных групп был получен моно-защищенный 5/6-спироцикл **142** [111]. Далее из 5,6-спироцикла **141** путем нуклеофильного замещения атома хлора пиримидинового кольца в гетероцикле **142** и замены Вос-защитной группы на Cbz- было получено соединение **143**, из которого путем гидролиза с использованием карбоната калия была получена соответствующая кислота **144**. Дальнейшая амидизация и удаление Cbz-защитной группы приводит к образованию вторичного амина **145**. Использование в реакции восстановительного аминирования соединения **145** с 1Н-индол-2-карбальдегидом (**146**) в присутствии цианоборгидрида натрия и последующая реакция удаления ТНР- (тетрагидропиранильной)-защитной группы в кислой среде приводят к получению целевой гидроксамовой кислоты в виде гидрохлорида **137**. К сожалению, авторы работы по получению соединения **141** не приводят выходы реакций, а для синтеза соединения **137**, начиная со стадии получения **141**, суммарный выход составил 14% [110].

2.3.1.3. Другие подходы к синтезу производных спиро[4.5]декана

Синтез лекарственного препарата Ибутаморена (**14**), являющегося стимулятором секреции гормона роста, изображен на схеме 27. На первых стадиях синтеза из коммерчески доступной изонипекотовой кислоты (**147**) был получен альдегид **148**. Последовательность превращений включала в себя создание защитной группы у атома азота изонипекотовой кислоты, получение хлорангирида путем обработки кислоты оксалилхлоридом в хлористом метиле и восстановление хлорангирида до альдегида водородом в присутствии Pd/C (5 %) и *n*-метокситиофенола в качестве катализатора [59].

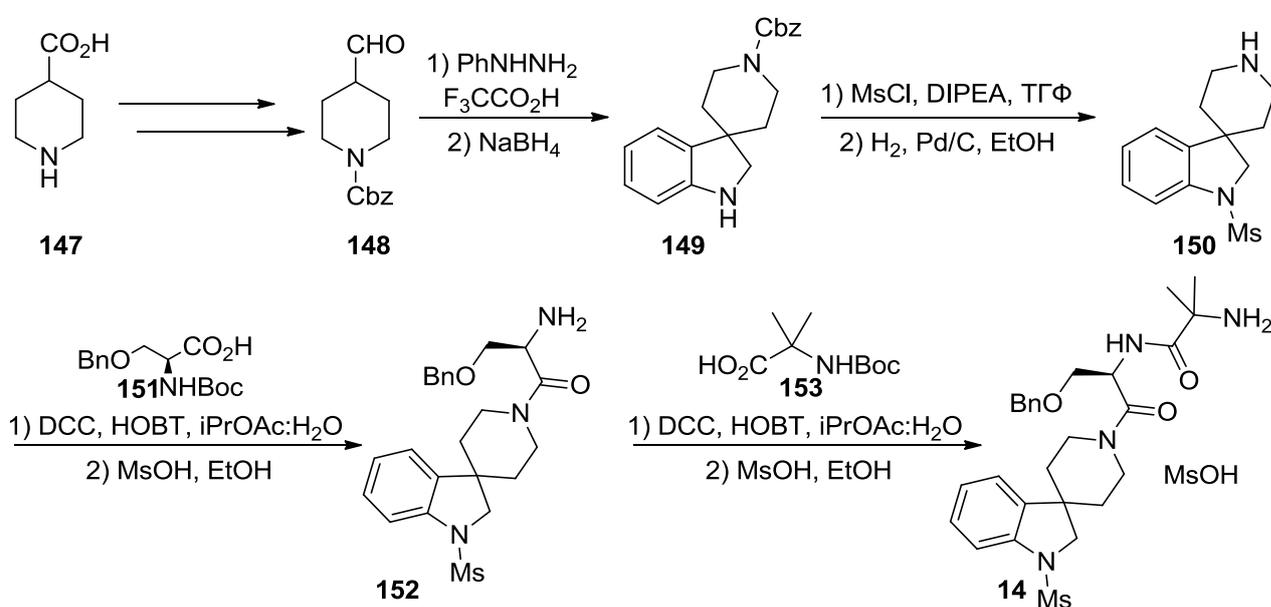


Схема 27. Синтез лекарственного препарата Ибутаморена (**14**) [59].

Спироциклическая система образуется путем индолизации по Фишеру при взаимодействии альдегида **148** с фенилгидразином в присутствии трифторуксусной кислоты. Полученное спироциклическое производное индола восстанавливали боргидридом натрия, что позволило получить спироцикл **149**. Далее к атому азота индолинового фрагмента вводили метильную группу, а потом удаляли с атома азота пиперидинового фрагмента бензилоксикарбонильную защитную группу (образование соединения **150**). Полученный вторичный амин **150** использовали в синтезе сначала пептида **152**, а затем из соединения **152** при помощи реакций амидизации и удаления защитной группы в кислой среде была получена целевая молекула Ибутаморен (**14**). Важно отметить, что обе реакции амидизации были осуществлены с использованием реагентов 1,3-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 1-гидроксибензотриазола (НОВТ), которые широко используются в синтезе пептидов и олигонуклеотидов [59].

Другой пример 5,6-спироциклического соединения **85**, синтез которого приведен на схеме 28, является ингибитором бета-секретазы (BACE1) – аспартатной протеазы, участвующей в биохимическом синтезе бета-амилоида (Аβ). Изучение ингибирования данной мишени малыми органическими молекулами является перспективным подходом в разработке таргетных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Взаимодействием кетона **154** с морфолином был получен енамин **155**, конденсация которого с 3-бромсалициловым альдегидом **156** приводит к получению продукта **157**. Далее в результате окисления по Сверну и элиминирования молекулы морфолина в кислой среде был получен хромен-4-он **158**. Восстановление двойной связи L-селектридом в соединении **158** и обработка продукта восстановления **159** цианидом калия в условиях реакции Бухерера-Берга [112] приводит к получению 5,6-спироцикла **160**, дальнейшие трансформации которого позволяют в итоге получить целевую молекулу **161** с суммарным выходом 5%.

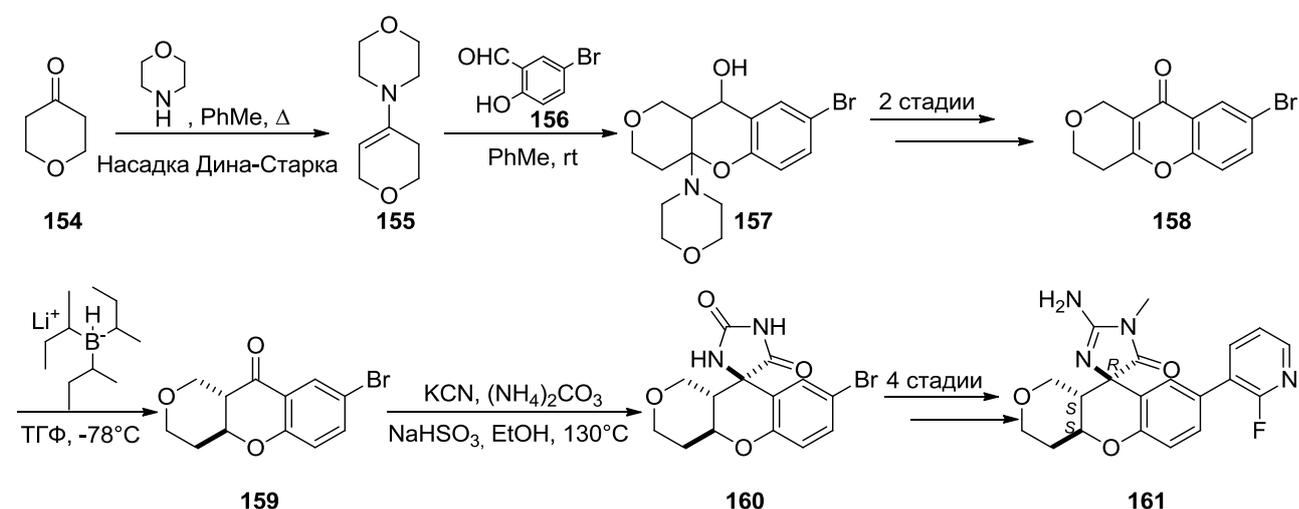


Схема 28. Синтез соединения **161** [112].

Интересно отметить, что IC_{50} для рацемата и энантиомера отличается в 100 раз: так IC_{50} для энантиомера – 5.4 нМ, а для рацемической смеси – 550 нМ [113].

На схеме 29 приведен синтез соединения **168**, являющегося антагонистом рецептора меланокортина 4 (MC4R). Данный рецептор играет ключевую роль в регуляции аппетита и потребления пищи. Антагонизм MC4R потенциально может помочь людям с анорексией и кахексией [114, 115].

На первой стадии синтеза была проведена реакция Виттига с соединением **163**, а затем осуществлена реакция восстановления двойной связи, в результате было получено соединение **164**. Spirocyclic system was formed by the intramolecular Buchwald-Hartwig reaction, and the subsequent removal of the Cbz-protecting group and introduction of bromine at the third position of the pyridine fragment allowed to obtain the 5,6-spirocycle **165**. Then a combination of several cross-coupling reactions was used to obtain the product **166**.

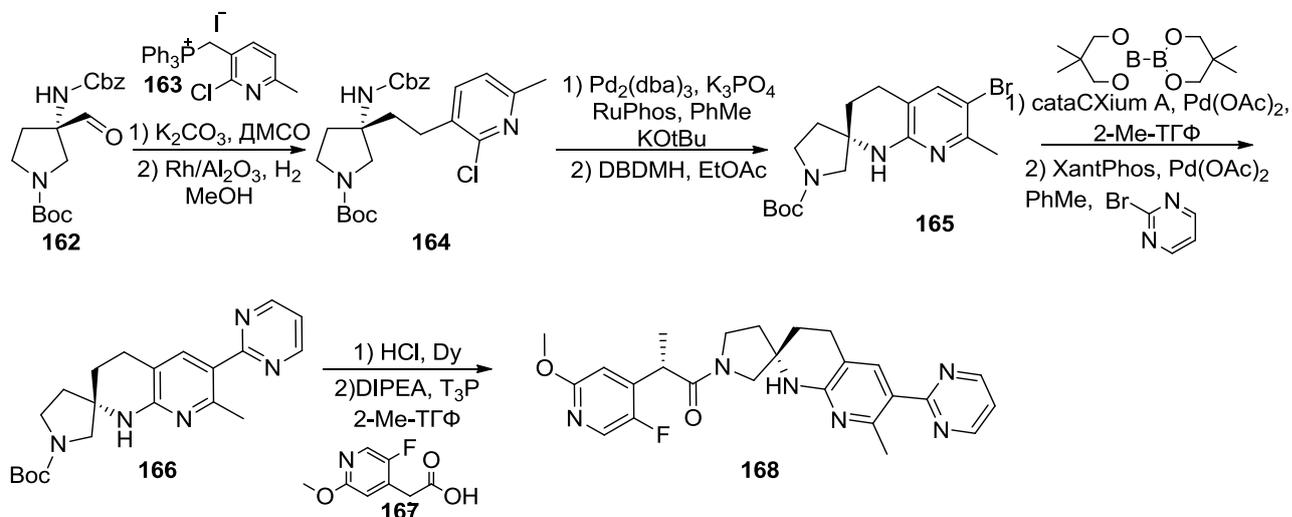


Схема 29. Синтез соединения **168**.

Удаление Вос-защитной группы и амидизация полученного амина с использованием кислоты **167** позволили получить целевой спироцикл **168**. Суммарный выход синтеза составил 28%. Данные активности для соединения **168** – K_i (MC4R) = 0.46 нМ.

2.4. Spiro[5.5]undecanes (6,6-spirocyclic system)

На рисунке 11 приведены спироциклические соединения, образованные двумя 6-членными циклами (в структурах **169** и **171** спироциклический фрагмент аннелирован с пятичленными гетероциклами). Данные соединения были синтезированы крупными

фармацевтическими компаниями (Eli Lilly, Novartis и Pfizer), что подтверждает актуальность синтеза насыщенных гетероциклических спироциклов.

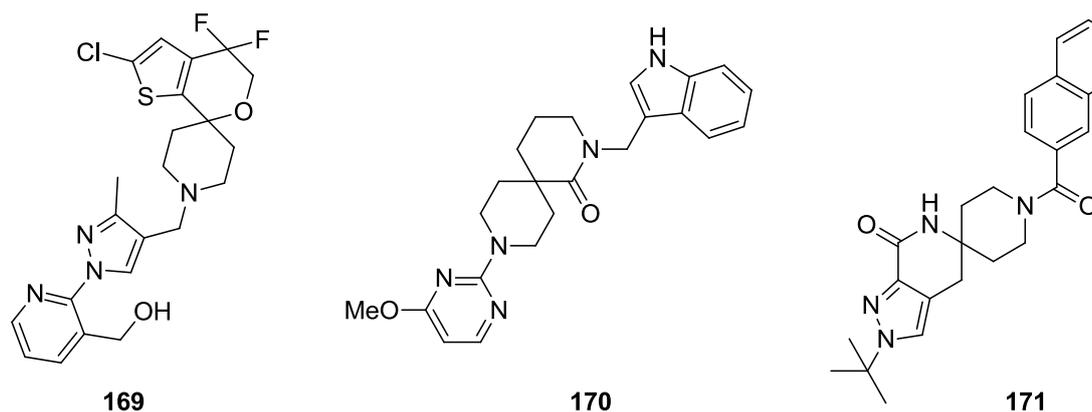


Рисунок 11. Примеры биологически активных соединений, содержащих в своей структуре фрагмент 6,6-спироциклической системы.

Спироциклическое соединение **169** (разработка компании Eli Lilly) проходило клинические испытания в качестве кандидата для терапии депрессивного расстройства и лечения алкоголизма, но, к сожалению, испытания были прекращены на 2-ой стадии испытаний. Соединение **170** (разработка компании Novartis) – селективный антагонист гипокретинового рецептора типа 2, также известный как орексиновый рецептор (OX_2R). Подобные антагонисты используются при лечении различных нарушений сна. Структура **171** (разработка компании Pfizer) – ингибитор двух изоформ ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC1 и ACC2). Ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы часто используют при лечении диабета второго типа.

2.4.1. Синтез 6,6-спироциклических соединений

2.4.1.1. Образование 6,6-спироциклической системы в результате протекания внутримолекулярной реакции спироциклизации

Спироциклические молекулы **172** и **173**, представленные на схеме 30, являются селективными агонистами сигма1-рецептора (σ_1 -рецептора). Как было сказано ранее, данный рецептор выступает в роли мишени для лекарственных препаратов для терапии различных психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний. Необходимо отметить, что данный рецептор может также выступать в качестве мишени для лечения нейропатической боли и наркотической зависимости. 6,6-спироциклическое соединение **173**, имеющее константу связывания к σ_1 -рецептору, равную 1.1 нМ, было получено в ходе химической оптимизации молекулы **172** ($K_i(\sigma_1) = 0.55$ нМ, $K_i(\sigma_2) = 109$ нМ), соотношение $K_i(\sigma_2)/K_i(\sigma_1)$ для **173** – более 900, а для **172** – 198 [116, 117].

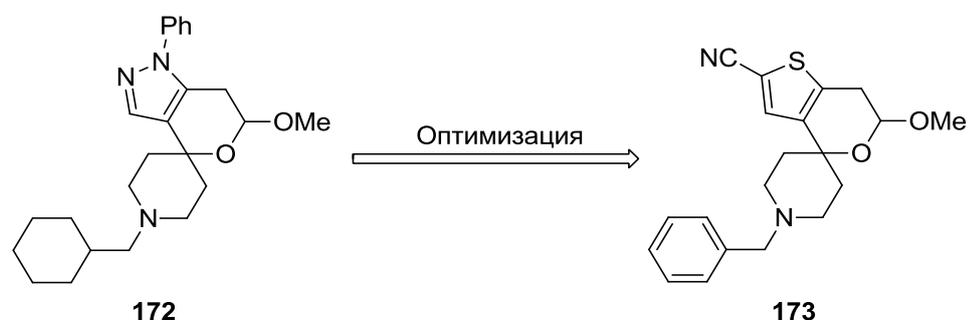


Схема 30. Оптимизация соединения **172**.

Способы получения веществ **172** и **173** схожи, поэтому в данной части литературного обзора будет описан способ синтеза более перспективной молекулы **173** (схема 31). На первой стадии синтетической последовательности превращений происходит формилирование тиофенового ядра N-формилпиперидином, что приводит к образованию 2-формилтиофена **175**. Последующее введение дополнительной диметилацетальной защиты к карбонильной группе, получение литийорганического производного бромтиофена и обработка им пиперидона **109** позволяют получить третичный спирт **177**. Дальнейшая обработка спирта **177** триметилортоформиатом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты приводит к образованию 6/6-спироциклического соединения **178**. Удаление ацетальной защитной группы (синтез **179**), получение оксима производного 2-формилтиофена, дегидратация под действием оксида фосфора (V) позволяют выделить конечный спиропродукт **173** с суммарным выходом 12% [117].

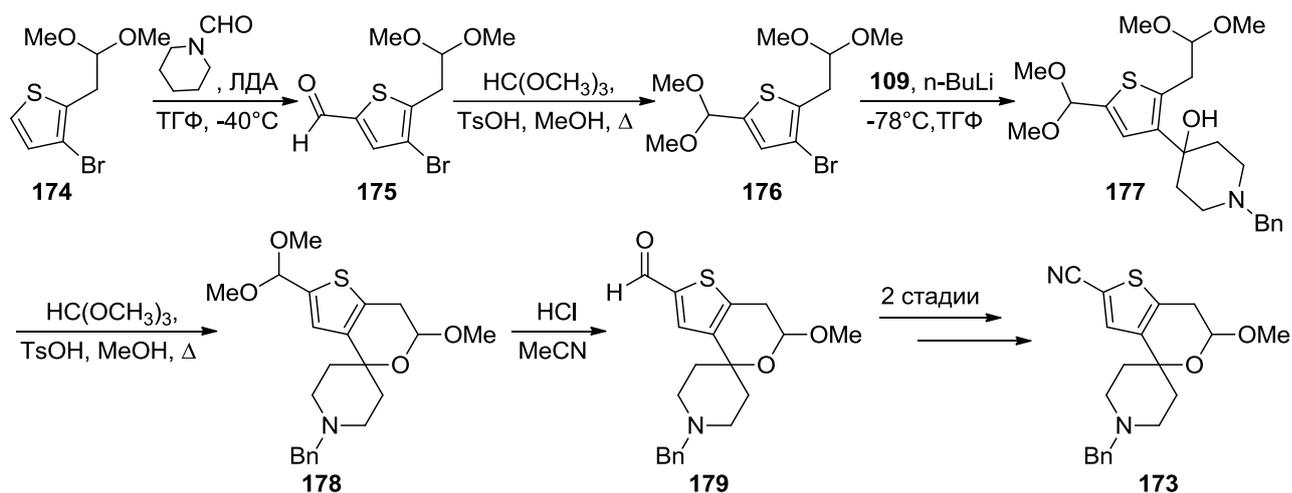


Схема 31. Синтез спироциклического соединения **173** [117].

6,6-спироциклическая структура **188**, синтез которой представлен на схеме 32, представляет собой ингибитор гидролазы-2 эпоксидного типа (англ. soluble epoxide hydrolase, sEH) и рассматривается как потенциальное лекарственное вещество, используемое при терапии хронической болезни почек.

Синтез начинался с присоединения к кетону **109** триметилсилилцианида с последующим восстановлением циано-группы алюмогидридом лития, в результате восстановления образовался аминоэтанол **180**. Полученное соединение ацилировали хлорацетилхлоридом, и полученный хлорацетамид **181** обрабатывали трет-бутилатом калия, что приводило к образованию 6,6-спироцикла **182** за счет протекания внутримолекулярной циклизации. Восстановление амида **182** до амина **183** проводили алюмогидридом лития в ТГФ при кипячении [118].

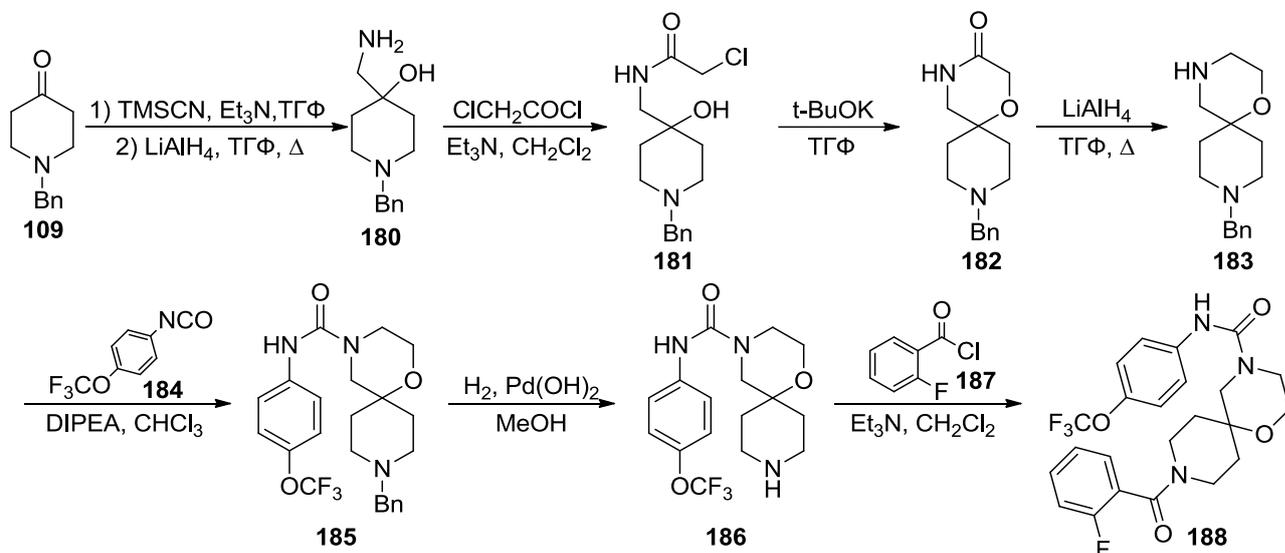


Схема 32. Синтез спироциклической молекулы **188** [118, 119].

Полученный гетероциклический спироцикл обрабатывали изоцианатом **184**, что позволило выделить соединение **185**. Удаление бензильной защитной группы и последующее ацилирование амина **186** ангидридом *o*-фторбензойной кислоты привели к образованию целевого продукта **188**. Авторы не приводят выходы всех стадий синтеза, но известно, что спироцикл **183** был получен с суммарным выходом 40%, а для продукта, схожего с соединением **188**, общий выход составил 37%. Биологическая активность соединения **188** по отношению к целевой мишени: $IC_{50}(sEH) = 1.1 \text{ нМ}$ [119].

В компании Pfizer был разработан уникальный синтетический подход для получения ингибитора ацетил-СоА-карбоксилазы – спироциклического производного пиразола **171** (схема 33). Иодид **191** получается по реакции Финкельштейна из спирта **190**, который, в свою очередь, был получен в три стадии из эфира аминокислоты **189**. Иодид **191** далее трансформируют в литийорганическое производное и используют его в реакции нуклеофильного присоединения к изонипекотиновому эфиру **192**, а последующий гидролиз сложноэфирной группы позволяет получить кислоту **193**. Обработка кислоты **194** дифенил фосфорил азидом приводит к продукту **194** в результате протекания секстетной перегруппировки Курциуса. Дальнейшая последовательная обработка *t*-BuLi и диоксаном, насыщенного HCl, позволяет получить

спироамид **195**. Целевое соединение **171** было получено в результате обработки производного пиперидина **195** 2-метоксииндолин-7-карбоновой кислотой **197** в присутствии ангидрида пропилфосфоновой кислоты (**196**). Суммарный выход составил 26%. Данные активности: (IC_{50} (ACC2) = 4 нМ и IC_{50} (ACC1) = 10 нМ) [120].

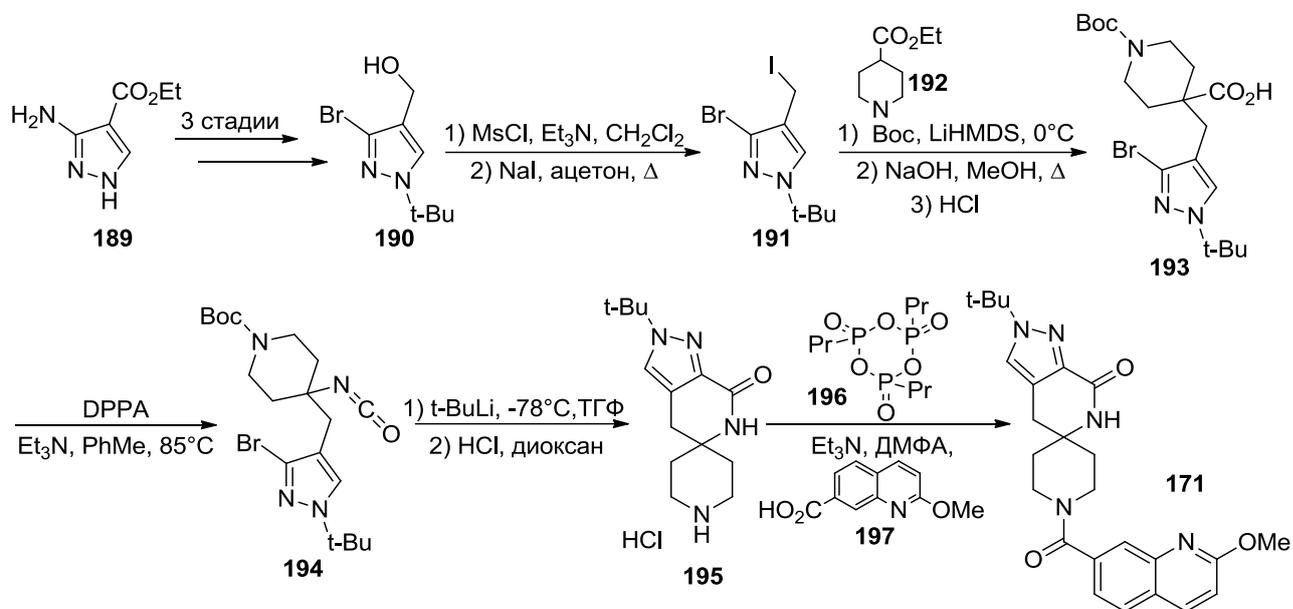


Схема 33. Синтез спироциклического производного **109** [120].

Существует некоторое количество работ, свидетельствующих об отсутствии необходимого эффекта при использовании селективных антагонистов OX_1R . Синтез соединения, которое является селективным антагонистом OX_2R , представлен на схеме 34 [121]. Клинические исследования неселективных антагонистов орексиновых рецепторов OX_1R и OX_2R показали положительный результат при использовании этих препаратов при лечении заболеваний, связанных с нарушением сна. Также известно, что при воздействии на орексиновые рецепторы достаточным является взаимодействие с рецептором OX_2R . Это считается необходимым условием для индуцирования сна.

Синтез начинается с алкилирования бромидом **198** металлоорганического производного изонипекотового эфира **192**, последующее селективное восстановление водородом на никеле Ренея нитрила **199** приводит сначала к образованию амина, который далее, без выделения, вступает в реакцию внутримолекулярной амидизации, что позволяет синтезировать 6,6-спироциклический амид **200**.

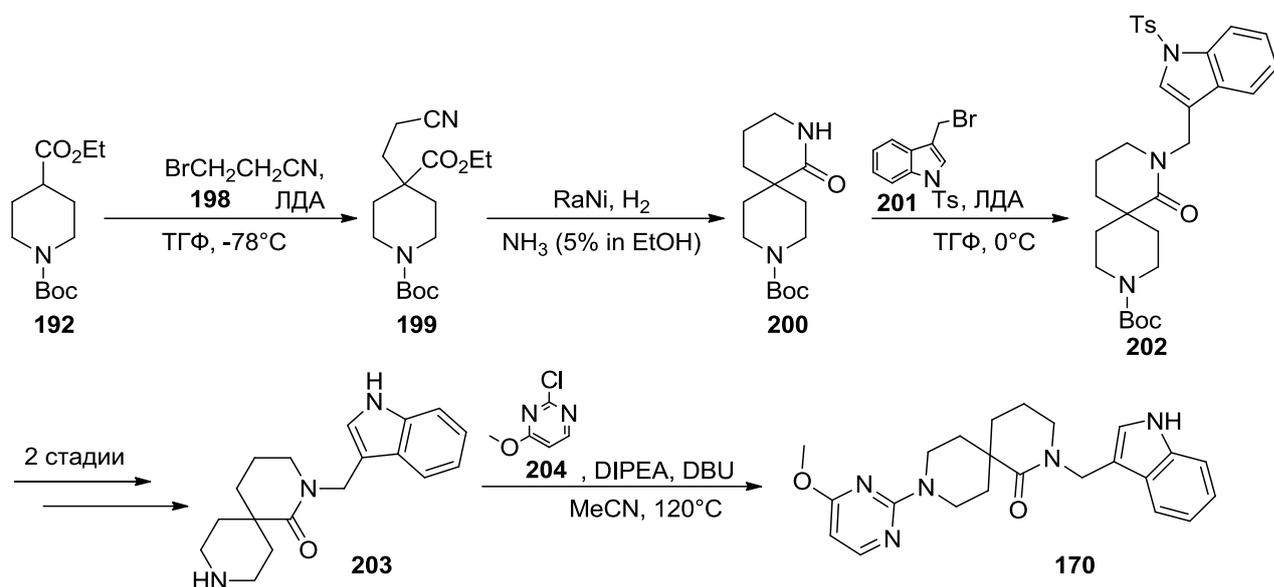


Схема 34. Получение селективного антагониста OX_2R (**170**) [121].

Алкилирование амида **200** 3-(бромометил)-1-тозил-1H-индолом (**201**) в присутствии сильного основания приводит к получению продукта нуклеофильного замещения – спироамида **202**, из которого в две стадии получают спиропиперидин **203**. На заключительной стадии синтеза спиропиперидин **203** обрабатывают производным 2-хлорпиримидина **204** в присутствии диазабициклоундецена (DBU), что приводит к целевому антагонисту OX_2R (**170**), который содержит в своей структуре фрагмент 6,6-спироцикла с общим выходом 12%. Величина константы ингибирования (pK_i ингибирования) для OX_1R – 6.34, а для OX_2R – 7.23, что подтверждает селективность действия синтезированного антагониста [121].

На схеме 35 приведен синтез 6,6-спироцикла **212** – селективного ингибитора белка METTL3, который является субъединицей N6-аденозин-метилтрансферазы. Ингибирование этой мишени используется при лечении лейкемии и других видов рака, диабета 2-го типа и др. заболеваний [122, 123].

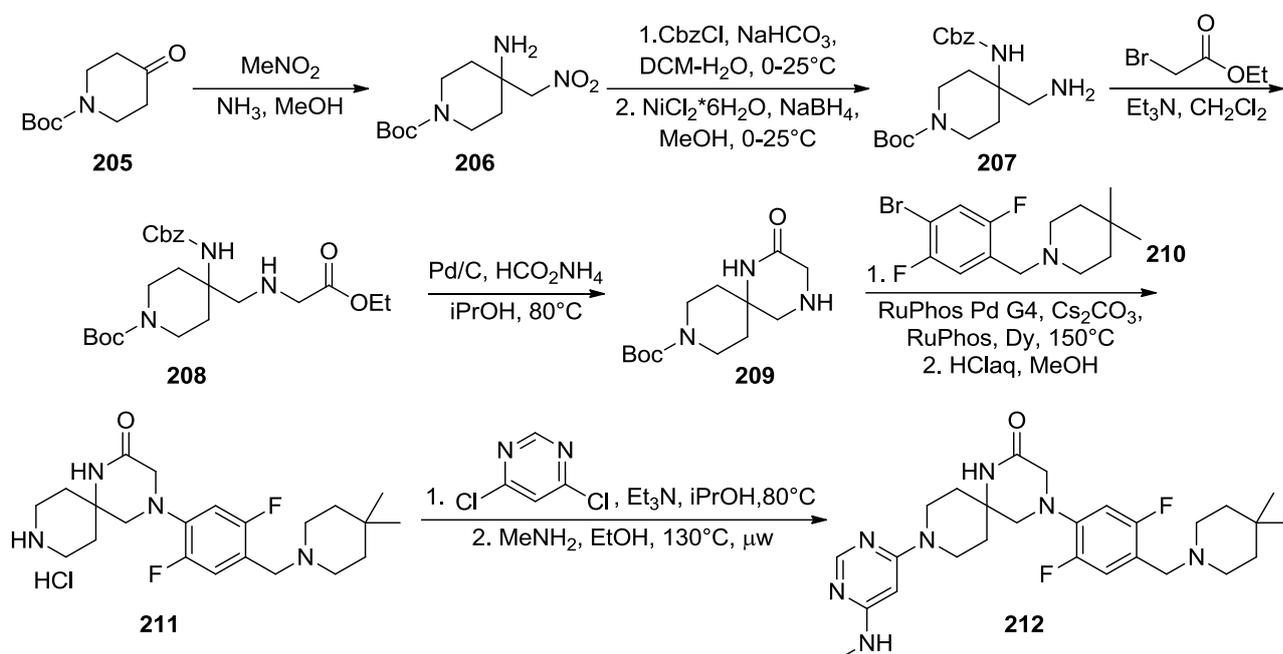


Схема 35. Синтез 6,6-спироцикла **212** [124].

На первой стадии синтеза проводится реакция нитро-Манниха с образованием β -нитроамина **206**. Последующее создание защитной группы у атома азота и восстановление нитрогруппы приводит к образованию соединения **207**. Непосредственно спироциклический фрагмент был получен алкилированием амина **207** этил-2-бромацетатом с последующим удалением Cbz-защитной группы и сопутствующей внутримолекулярной циклизацией. В результате был получен 6,6-спироцикл **209**. Далее была проведена реакция Бухвальда-Хартвига с бромидом **210** с последующим удалением Boc-защитной группы, что привело к образованию гидрохлорида амина **211**. Нуклеофильное замещение в спироциклическом фрагменте **211** с последующим замещением атома хлора в пиримидиновом кольце приводит к образованию целевой молекулы **212** с общим выходом около 2% [124].

Соединение **212** было получено в результате оптимизации полученного ранее авторами ингибитора. Величина IC_{50} для спироцикла **212** составляет 5 нМ по сравнению с исходными данными для соединения лидера – $IC_{50} = 7$ мкМ [124].

2.4.1.2. Образование 6,6-спироциклической системы в результате реакции с участием карбонильных соединений

Производное спиро-тиено[2,3-с]пиран-7,4'-пиперидина] (**169**) является антагонистом ноцицептинового опиоидного рецептора (NOP-рецептора). За два десятилетия с момента открытия NOP-рецептора и его лиганда, ноцицептина (это пептид, содержащий 17 аминокислотных остатков, являющийся естественным лигандом для NOP-рецептора), было определено, что он

участвует в регуляции физиологических процессов организма, таких как беспокойство, тревога, и пр. [125]

Для описания соединения **169** сначала стоит рассмотреть синтез спироциклического производного **220**, представленный на схеме 36. Соединение **220** представляет собой радиолиганд, используемый в ПЭТ-КТ головного мозга для исследования NOP-рецептора.

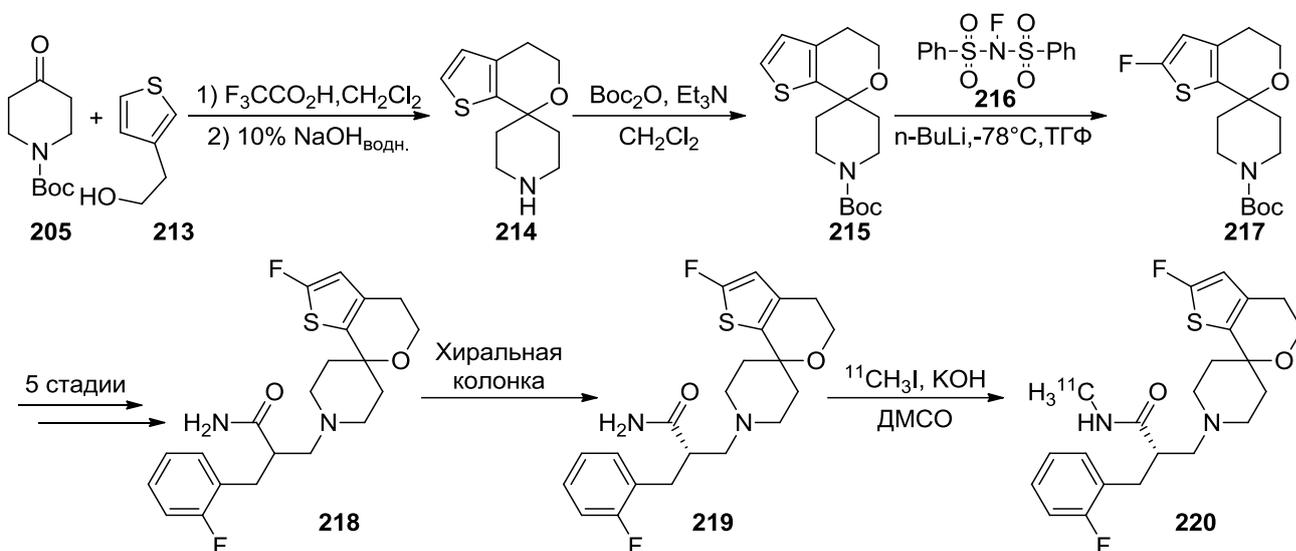


Схема 36. Синтез соединения **220** [126].

6,6-спироциклическая система создается на первой стадии синтеза в процессе взаимодействия N-Вос-4-пиперидона **205** со спиртом **324** в присутствии трифторуксусной кислоты, в результате межмолекулярной циклизации образуется спироцикл **214**, который далее повторно обрабатывают ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Boc_2O). Продукт с защитной группой у атома азота **215** фторируют с использованием системы *n*-бутиллитий (BuLi) – N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфамид (**216**), что приводит к образованию фтортиофена **217**. Дальнейшая серия химических превращений приводит к получению спиропродукта **218** в виде рацемической смеси, которую успешно разделяют. Полученный *S*-энантиомер **219** используют в реакции нуклеофильного замещения с $^{11}\text{CH}_3\text{I}$, что приводит к получению целевого радиолиганда **220**. Суммарный выход синтеза составил менее 5%. Важно отметить, что *S*- и *R*-изомеры имели разные по величине константы взаимодействия с NOP-рецептором: так K_i для *S*-энантиомер составила 0.15 нМ, а K_i для *R*-энантиомера – 5.32 нМ [126].

Аналогично получению спироцикла **220** в синтезе антагониста NOP-рецептора (**169**) в качестве исходного соединения был использован тиофен **215** (схемы 36 и 37). Хлортиофен **221** был получен в результате селективного хлорирования тиофена **215** с использованием в качестве электрофильного реагента N-хлорсукцинимид (NCS) [127].

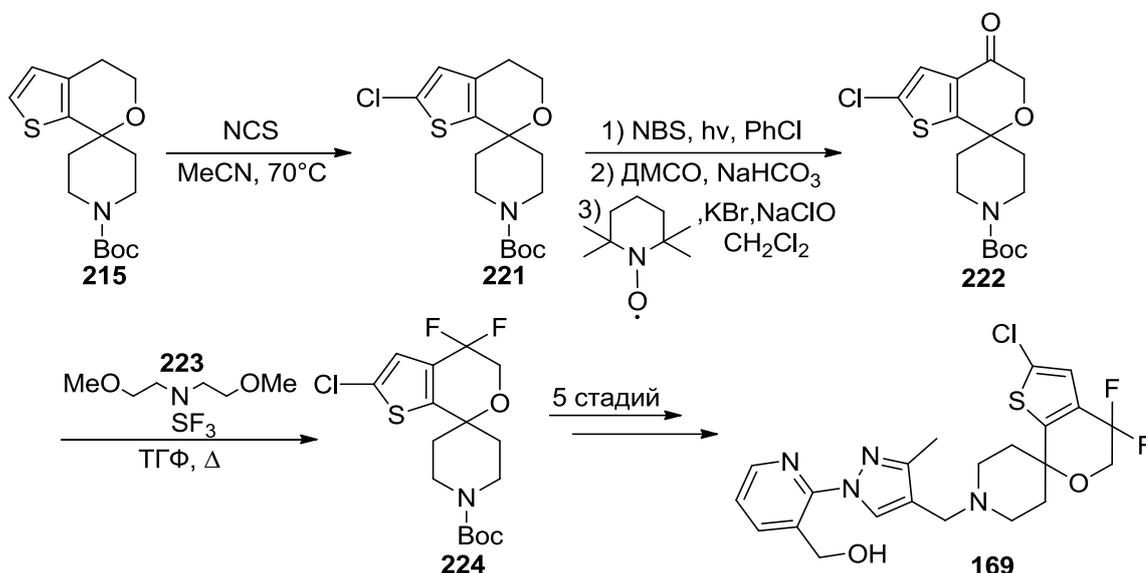


Схема 37. Синтез спироцикла **169** [125].

Дальнейшие трансформации: радикальное бромирование, нуклеофильное замещение и окисление по реакции Корнблума привели к получению спирокетона **222**. Для увеличения выхода продукта реакции побочный вторичный спирт, получающийся в ходе реакции Корнблума, подвергают повторному окислению, что приводит к образованию дополнительного количества кетона **222**. Дифторид **224** является основным продуктом селективного фторирования кетона **222** [бис(2-метоксиэтил)амино]сера трифторидом (Deохо-Fluor®, **223**), реакцию проводят в тетрагидрофуране при нагревании. Последующая последовательность химических превращений приводит к получению 6,6-спироцикла (**169**) с суммарным выходом 26% [125].

Синтез аннелированного с бензольным кольцом спироцикла **231**, являющегося антагонистом H_3 -гистаминового рецептора (H_3R), используемого в терапии нейродегенеративных заболеваний, представлен на схеме 38.

Первая стадия данного синтеза – это направленная конденсация N-Бос-4-пиперидона **205** и ацетофенона **225**, приводящая к образованию спироциклического кетона **226**. Восстановление карбонильной группы в соединении **226** до метиленовой группы проводили системой восстановителей – боргидридом натрия-триэтилсианом, последующее удаление *tert*-бутоксикарбонильной защитной группы приводило к получению спиропиперидина **227** [128].

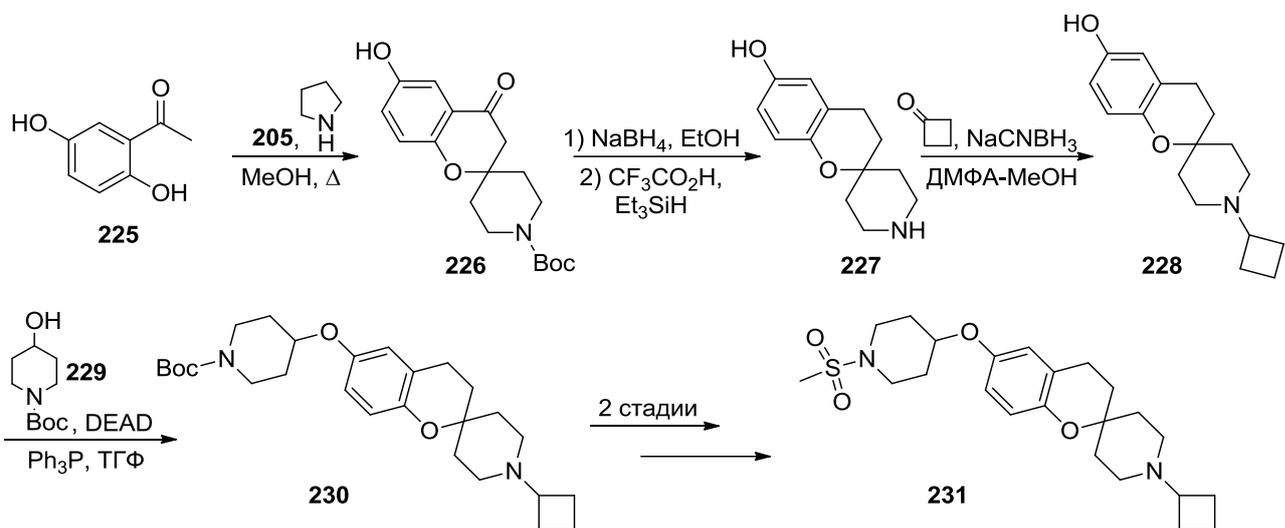


Схема 38. Получение спироциклического производного **231** [128].

Соединение **228**, являющееся продуктом реакции восстановительного аминирования амина **227** и циклобутанона, алкилировали вторичным спиртом **229** в условиях реакции Мицунобу, что позволило выделить простой эфир **230**. Дальнейшее удаление защитной группы и проведение реакции сульфохлорирования привело к получению целевого продукта **231** с общим выходом 13%. Данные по активности соединения **231**: $K_i(\text{H}_3\text{R}) = 7 \text{ нМ}$, в то время как ингибирование других подтипов при концентрации 10 мкМ не превышает 20%, что подтверждает селективность действия ингибитора [128].

2.4.1.3. Другие подходы к созданию спироциклической системы

В 2017 группа Р.Х. Мача (R. H. Mach) опубликовала данные по синтезу серии новых селективных антагонистов дофаминового рецептора (D3R-рецептора) [129], в структуре которых присутствовали диазаспироциклические фрагменты. В своей работе авторы продемонстрировали влияние на биологическую активность и селективность дофаминовых лигандов размеров диазаспироцикла (рис. 12). Было показано, что повышение аффинности и селективности к дофаминовому рецептору D2R напрямую коррелирует с размером спироцикла [129].

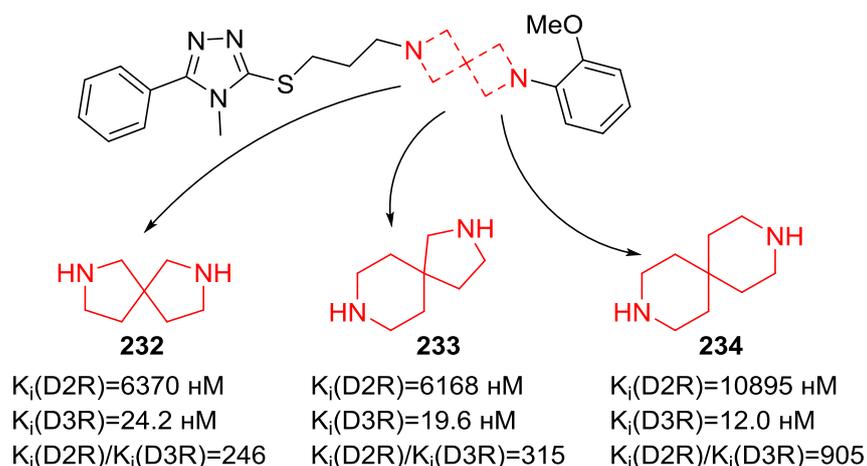


Рисунок 12. Влияние размера спироцикла на активность и селективность антагонистов D3R рецептора.

Из данных научной работы следует, что при замене 5,5-спироциклической системы (соединение **232**) на 6,6-спироциклическую систему (соединение **234**) селективность действия молекулы, содержащей в своей структуре фрагмент спиро[5.5]ундекана, возрастает более чем в 2 раза, а селективность более чем в 3 раза.

Синтез 6,6-диазаспироциклического соединения **240**, необходимого для синтеза антагониста D3R-рецептора (схема 39), представляет собой пример спироцикла, в синтезе которого были использованы коммерчески доступные реагенты и тривиальные по своему исполнению превращения. На первой стадии синтеза N-бензилпиперидон-4 (**109**) обрабатывают избытком этилцианоацетата в присутствии аммиака, что приводит к образованию динитрила **235**. Обработка динитрила концентрированной серной кислотой приводит к раскрытию спироцикла и образованию диэфира **236**. Последующие восстановление сложноэфирных групп алюмогидридом лития в тетрагидрофуране и замена бензильной защитной группы на *tert*-бутоксикарбонильную защитную группу позволяет выделить диол **238**, который после трансформации в димезилат и кипячения в избытке бензиламина приводит к продукту внутримолекулярной реакции нуклеофильного замещения – диазаспироциклическому амину **239**. Гидрогенолиз бензильной группы при атоме азота приводит к получению насыщенного 6,6-диазаспироцикла **240** с суммарным выходом 13% [130].

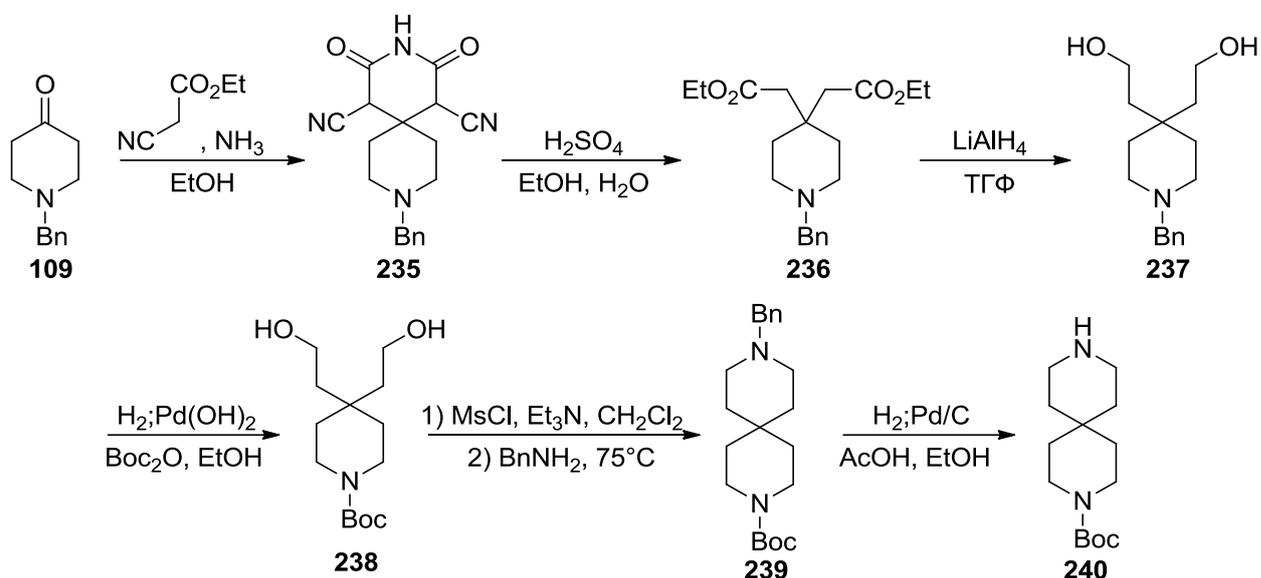


Схема 39. Синтез соединения **240** [130].

На схеме 40 представлен способ синтеза селективного антагониста дофаминового D3-рецептора, в котором в качестве исходного соединения был взят диазаспироцикл **240** (схема 39), который в результате палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига в присутствии 2-хлоранизола **241** трансформируют в диазаспироцикл **242**. Последующие тривиальные превращения приводят к получению целевого вещества **234** [129]. Выход на финальной стадии синтеза составляет 23% [130].

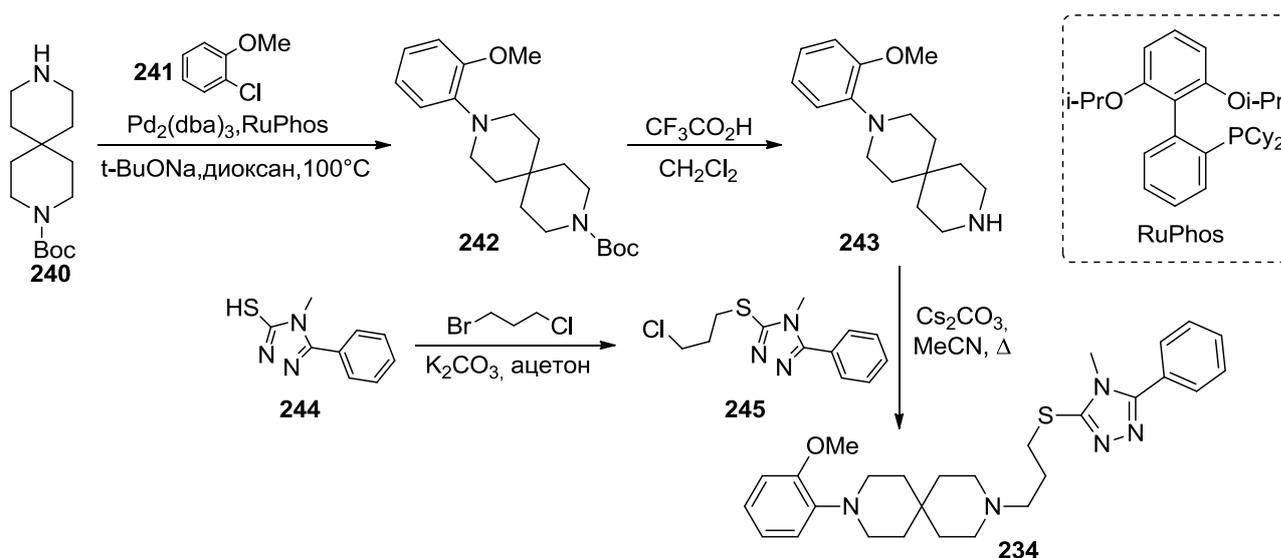


Схема 40. Синтез селективного агониста D3-рецептора **234** [130].

Ранее в настоящем обзоре приводились примеры синтезов определенного стереоизомера. Как правило, подобные синтетические последовательности весьма трудоемки, а в качестве еще одного примера можно привести синтез (-)-изонитрамина (**256**) и (-)-сибирина (**257**),

изображенный на схеме 41. Эти алкалоиды являются представителями γ -аминоспиртов, также данный фрагмент можно встретить в различных лекарственных средствах, например, в структурах анти-ВИЧ препаратов Лопинавир и Ритонавир [131].

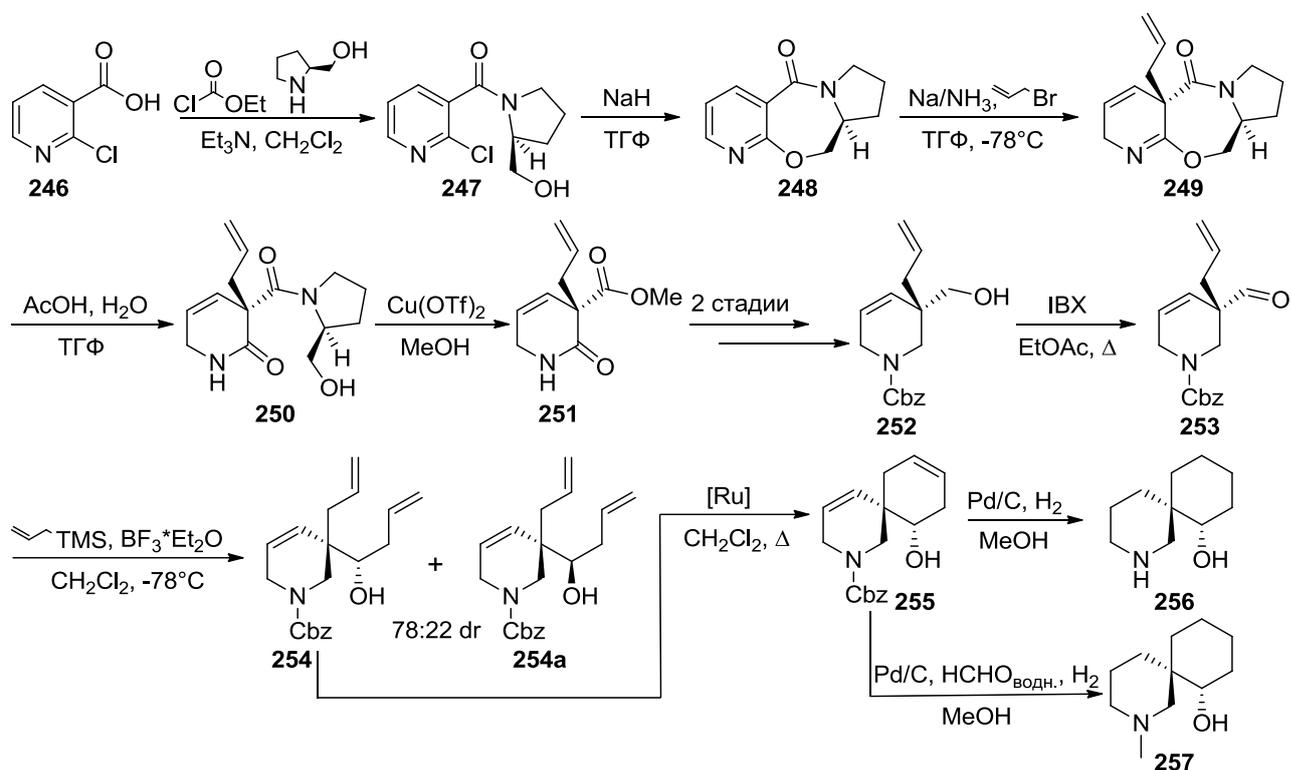


Схема 41. Энантиоселективный синтез алкалоидов **256** и **257** [132].

На схеме 41 изображен синтез соединений **256** и **257**, которые были получены в виде индивидуальных энантиомеров. Синтез начинали с получения соединения **247**, которое затем обрабатывали гидридом натрия, что приводило к протеканию внутримолекулярной циклизации и образованию продукта **248**. При восстановлении по Бёрчу происходило разрушение ароматической системы, а последующее алкилирование аллилбромидом, получающегося в ходе реакции аниона, приводило к образованию продукта **249**. В условиях кислого гидролиза был получен продукт **250**, из которого под действием трифлата меди (II) был синтезирован метиловый эфир **251**. Далее сложноэфирная и амидная группы были восстановлены алюмогидридом лития, а к аминогруппе была введена защитная группа, в результате чего и был получен продукт **252**. Окисление первичного спирта приводило к альдегиду **253**. Применение реакции Хосоми-Сакураи с использованием эфирата трехфтористого бора в качестве кислоты Льюиса позволило получить разделяемую смесь изомеров **254** и **254a**. Мажорный продукт **254** был выделен, и с помощью реакции метитезиса алкенов с использованием катализатора Граббса 2-го поколения (обозначение [Ru] на схеме 41) был получен спироциклический продукт **255**. В результате его восстановления водородом в присутствии Pd/C (5%) был получен спиропродукт **256**, а

восстановление в присутствии водного формальдегида позволило выделить азаспироцикл **257**.
Общий выход реакций для соединения **256** составил 13%, а для **257** – 15% [132].

2.5. Spirocyclic systems based on a 7-membered ring

Следующей частью настоящего обзора стало описание методов синтеза спироциклических производных, в которых хотя бы один из циклов в спироцикле представляет собой 7-членный гетероциклический фрагмент. Как оказалось, в литературе не так много работ по синтезу указанных соединений. На рисунке 13 изображены спироциклы, содержащие семичленный цикл. Первое из этих соединений (**258**) является ингибитором стеарионил-КоА-десатуразы (SCD1); соединения, действующие на данную мишень, используются при лечении заболеваний, связанных с метаболизмом. Spirocyclic **259** was obtained as a result of optimization of compound **258**, correspondingly, acts on the same target. The following spirocyclic derivative **260** exhibits biological activity as an IAP antagonist (inhibitor of apoptosis). High concentration of IAPs, as is believed, promotes the survival of cancer cells. Among the features of this compound, it is worth noting the selectivity – at the same time as the majority of similar inhibitors show activity towards the BIR3 domain, compound **260** is active towards the BIR2 domain [133].

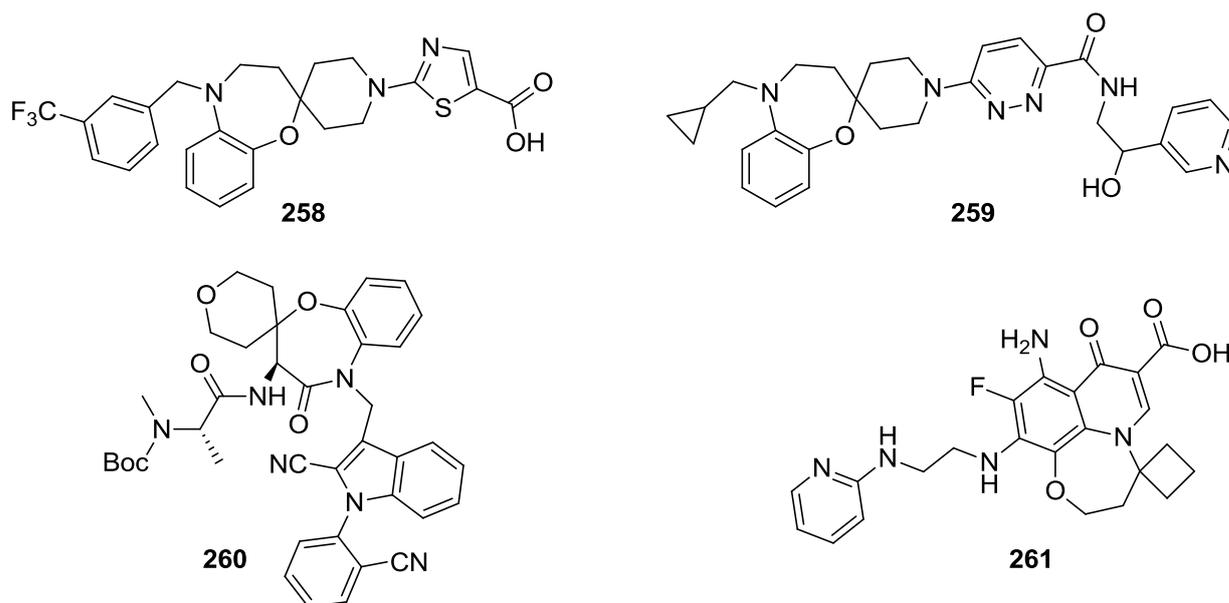


Рисунок 13. Примеры соединений, обладающих биологической активностью, содержащих в своей структуре фрагменты спиро[5.6]додекана и спиро[3.6]декана.

Соединение **261**, содержащее в своей структуре 4,7-спироциклическую систему, является ингибитором киназы GSK-3, поэтому может рассматриваться в качестве потенциального лекарства при лечении диабета второго типа [134].

Синтез спироцикла (**259**) изображен на схеме 42. На первой стадии синтеза образуется спироциклический фрагмент спиро[5.5]ундекана при взаимодействии пиперидона **109** с ацетофеноном **262**. Далее кето-группа соединения **263** была превращена в соответствующий оксим **264**. Непосредственно спироциклическая система в продукте **265** образуется в результате перегруппировки Бекмана при обработке оксима **264** серной кислотой и восстановлением амидной функции ДИБАЛ-Н. Последующее алкилирование вторичного амина хлоридом **266** и удаление бензильной защитной группы приводят к производному **267**, в результате арилирования которого был получен целевой спироцикл **259** [135]. Прекурсор **268** был получен из 3-формилпиридина в три стадии, которые были описаны ранее в литературе [136]. Суммарный выход спироцикла **259**, представленного на схеме 33, составил 28%.

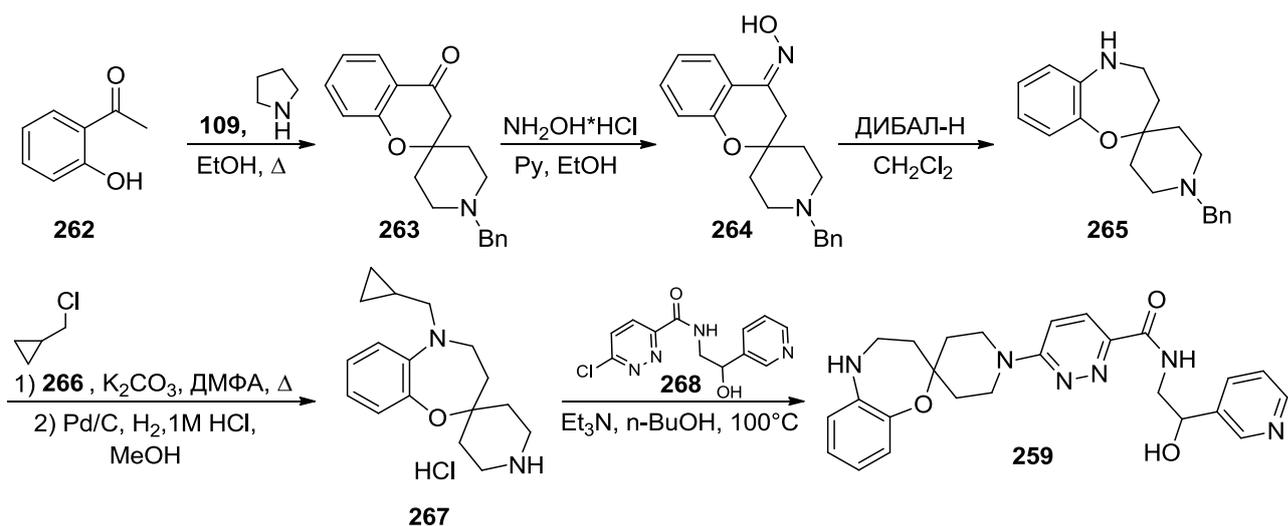


Схема 42. Синтез 6,7-спироцикла **259** [135, 136].

Далее будет рассмотрен синтез соединения **260**, который представлен на схеме 43. На первой стадии происходит присоединение к кетону **154** соединения **269**. Далее авторы осуществили нуклеофильное замещение в нитроарене **271** с использованием KHMDS в качестве основания, продуктом этой реакции стала аминокислота **272**. Восстановлением нитрогруппы получают продукт **273**, из которого в результате внутримолекулярной циклизации в присутствии активатора карбоновых кислот – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) – формируется 6,7-спироциклическая система. После этого гидрированием водородом в присутствии Pd/C происходит удаление двух бензильных групп с атома азота бензазепинона, что приводит к образованию продукта **274**. После обработки спироцикла **274** аланином **275** получают смесь диастереомеров, из которой путем хроматографического разделения выделяют целевой спироциклический амид **276** в качестве единственного диастереомера. Последующее алкилирование бромидом **277** в присутствии карбоната цезия и удаление *tert*-

бутоксикарбонильной защитной группы в кислой среде приводят к образованию целевого продукта **260** [133].

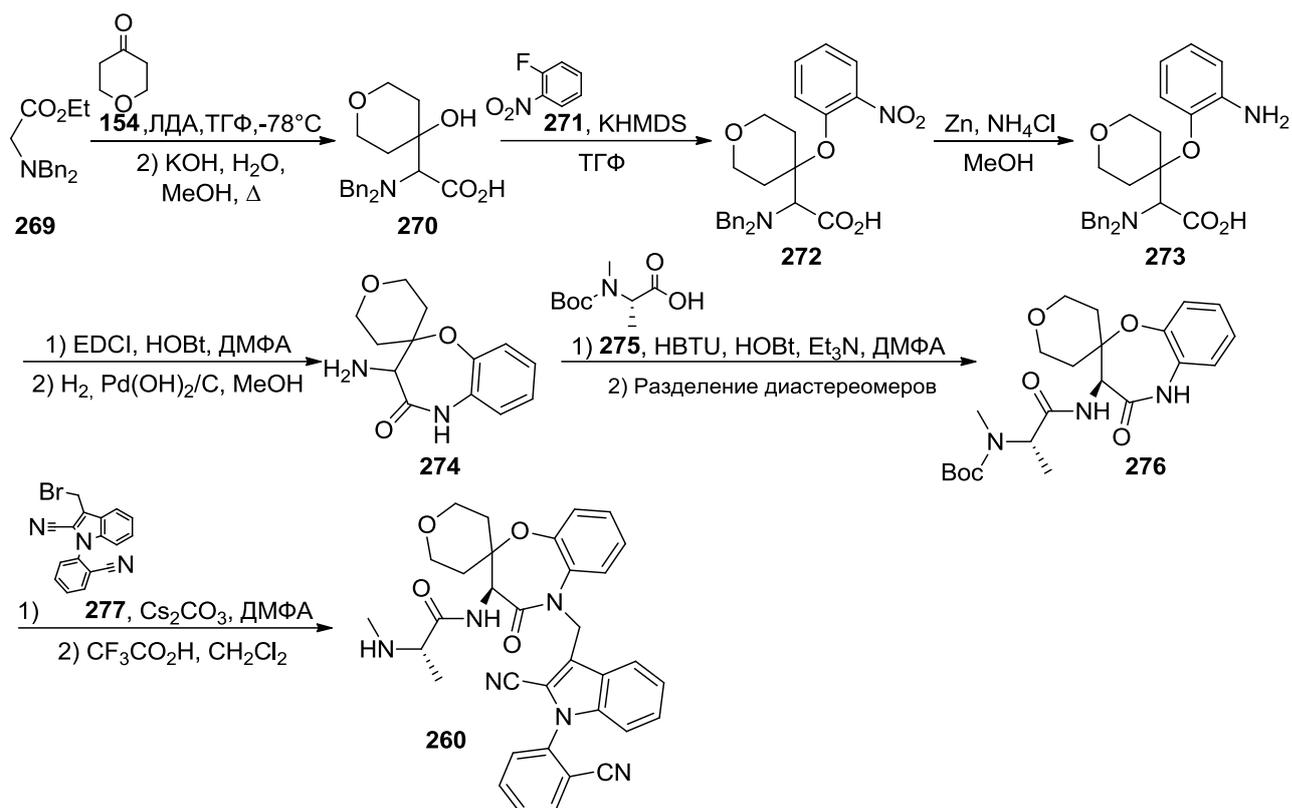


Схема 43. Синтез спироциклического соединения **260** [133].

Соединение (**200**) является мощным селективным бакуловирусным ингибитором мотива апоптотических повторов (BIR2) с хорошими фармакокинетическими свойствами *in vivo*, который усиливает апоптотическую сигнализацию способом, отличным от способа известных ингибиторов апоптоза (pan-IAP). Соотношение IC_{50} для каждой мишени: $IC_{50}(BIR3)/IC_{50}(BIR2) = 78$ [133].

Синтез соединения **261** (схема 44) начинали конденсацией соединений **278** и **279**, в результате чего образовывался енамин **280**. Последующая реакция внутримолекулярной циклизации приводит к образованию спироциклической системы, состоящей из 4-х и 7-ми членных циклов. В данной реакции происходит нуклеофильное замещение, а в качестве основания используется гидрид натрия, в результате образуется продукт **281**. Затем эта молекула нитруется по единственному свободному положению в бензольном кольце с образованием **282**, после этого полученная нитрогруппа восстанавливается, а продуктом этой реакции является соединение **283** [134]. Следующие стадии: гидролиз сложноэфирной группы и нуклеофильное замещение – приводят к образованию целевой молекулы **261**.

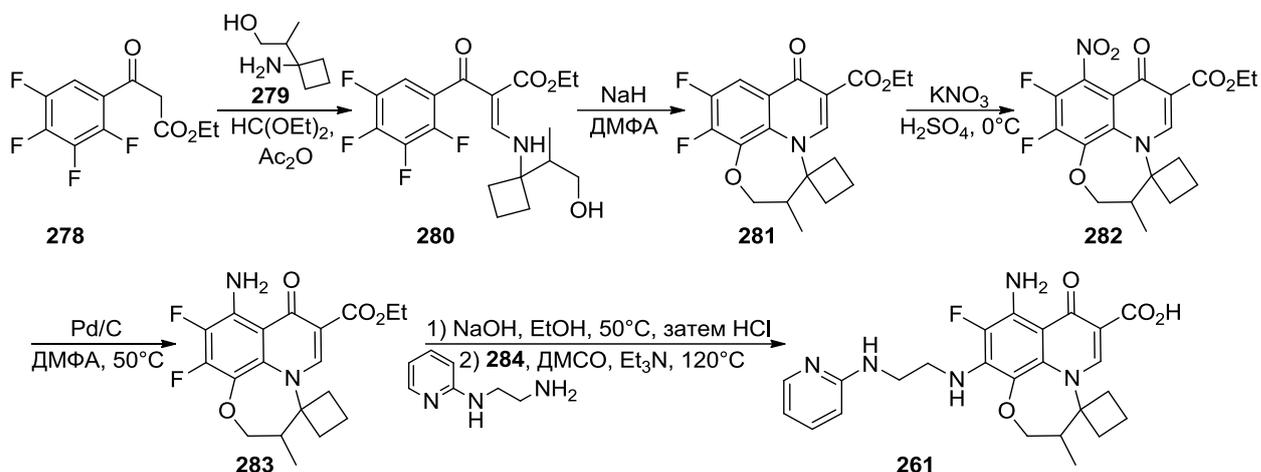


Схема 44. Синтез спироцикла **261** [134].

Суммарный выход синтеза составил 17%. Биологическая активность соединения **261** по отношению к мишени: IC_{50} (GSK-3) = 10 нМ [134].

2.6. Заключение по обзору литературы

На основании вышеизложенного материала можно сделать вывод, что наиболее часто в научной литературе упоминаются соединения, содержащие в своей структуре фрагменты спиро[4.4]нонана и спиро[4.5]декана, и лишь незначительная часть научных трудов посвящена синтезу и исследованию физических, химических и биологических свойств молекул, содержащих в своей структуре фрагменты спиро[4.6]ундекана и спиро[5.6]додекана, несмотря на то, что синтез структур такого типа представляет несомненно большой интерес для целей и задач органической и медицинской химии.

Большинство стратегий синтеза спирогетероциклов предоставляет весьма ограниченную субстратную базу как начальных, так и конечных соединений, и основано на подходах, которые используют реакции конденсации, алкилирования, циклоприсоединения, метатезиса и др. для построения спироциклов в сочетании с другими известными реакциями, такими как перегруппировка Кляйзена, присоединение Гриньяра, индолизация Фишера, реакция Сузуки–Мияуры, кросс-сочетание или ретрореакцию Дильса–Альдера. Таким образом, в следующем разделе, посвящённом изучению производных спироциклических гетероциклов, будут подробно рассмотрены наши усилия, направленные на создание экспериментально привлекательных и надёжных стратегий получения и модификации спирогетероциклов, содержащих в своей структуре спирооксепановый и спироазепановый фрагменты (фрагменты оксо(аза)спиро[4.6]ундекана и оксо(аза)спиро[5.6]додекана), в целях расширения сферы их применения в органическом синтезе и медицинской химии (см. актуальность работы, раздел 1).

3. Обсуждение результатов¹

3.1. Синтез и анализ данных биологической активности производных 8-оксаспиро[5.6]додекана

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. Кроме этого, привилегированные структуры демонстрируют уникальные лекарственно-подобные характеристики, что способствует созданию на их основе библиотек соединений и открытию соединений-лидеров – прообразов будущих лекарственных препаратов. Особое внимание уделяется стратегиям, которые могут привести к открытию лекарств нового поколения. Одной из наиболее широко используемых стратегий при разработке лекарственных средств является подход, основанный на усилении конформационной жесткости лиганда, взаимодействующего с определенной мишенью. Как один из наиболее часто используемых методов в разработке биологически активных соединений, спироциклизация представляет собой легко осуществимую стратегию синтеза новых насыщенных соединений, обладающих нужной структурной новизной и молекулярной сложностью [137]. Такая стратегия может быть также использована для разработки лекарственных средств без нарушения патентных прав.

Биологически релевантное химическое пространство представляет собой идеальную отправную точку для идентификации биоактивных соединений для программ по открытию лекарственных средств. Биологически ориентированный синтез [138] является одной из самых удобных стратегий для разработки новых библиотек малых молекул для использования их в биологическом скрининге, который проводят фармацевтические компании. В рамках таких

¹ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 spiro-annulated oxepanes and azepenes // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – V.103, № 5. – P. e14553.

программ, ученые, как правило, обращают свое внимание на химические каркасы и структурные фрагменты известных природных продуктов, разрабатывают доступные синтетические процедуры для получения аналогов природных соединений путем введения в молекулу различных функциональных групп [139]. Особенностью многих природных объектов является их структурная сложность, присутствие в молекуле насыщенных гетероциклических фрагментов и наличие асимметрических атомов углерода [140], что в итоге оказывает влияние на специфичность связывания лиганда с активным центром фермента и улучшение физико-химических свойств [141]. Структурная сложность природных объектов возникает из-за наличия в их структуре спироциклических фрагментов, где кольца связаны через один асимметрический атом углерода, при условии, что два кольца различаются по размеру, атомному составу или природой заместителей [43, 44, 51, 141, 142]. В ряде природных продуктов присутствуют гетероциклические спироциклы, в которых два или более спироатома образуют три или более связанных кольца, что приводит к широкому спектру биологической активности [1, 36]. Из-за присущей спирогетероциклам структурной сложности и новизны все большее количество самых разнообразных по своему строению спироциклов находят широкое применение в медицинской химии [1].

Изначально синтез спирогетероциклических производных был связан с совместными исследованиями, проводимыми нашей научной группой с фармацевтической компанией «Эли Лилли» (Eli Lilly and Company) в рамках платформы “Open Innovation Drug Discovery” (OIDD) по заполнению инновационного химического пространства для высокопроизводительного скрининга (High-throughput screening (HTS)) и поиску новых лекарственных препаратов [143]. Специалисты компании «Эли Лилли» исследовали с помощью разнообразных подходов, включая биохимический, клеточный и виртуальный скрининг, огромное количество самых разнообразных коллекций соединений (публичных, коммерческих и виртуальных). На основании полученных данных было сформировано химическое пространство разнообразных классов химических структур, включая спирогетероциклы, которые сохраняли структурные фрагменты, имеющие отношение к лекарственным средствам, и содержали фрагменты, необходимые для удовлетворения растущего спроса на фармацевтические инновации. Особое внимание было сосредоточено на ядре 8-оксаспиро[5.6]додекана, которое рассматривалось в качестве платформы для синтеза на его основе малых молекул-ингибиторов hNNMT [144]. Никотинамид N-метилтрансфераза человека (hNNMT) является метаболическим регулятором, который катализирует метилирование никотинамида (NAM) с использованием кофактора S-аденозил-L-метионина с образованием 1-метилникотинамида (MNA) [145]. Повышенная экспрессия NNMT и присутствие активного метаболита MNA связаны с рядом заболеваний. Известно, что NNMT

экспрессируется во многих тканях, включая печень, жировую ткань и скелетные мышцы [146]. Так, например, NNMT сверхэкспрессируется при различных видах рака у человека, где она способствует возникновению опухолей с помощью механизма, который до сих пор плохо изучен [147], а недавние исследования установили связь между экспрессией NNMT и метаболическими заболеваниями [148, 149].

3.1.1. Синтез 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина]

Целью первого этапа работы стал синтез производных 8-оксаспиро[5.6]додекана. 8-оксаспиро[5.6]додекан **1** (рис. 1) представляет собой спироциклическое производное оксепана, данные по синтезу которого в литературе практически полностью отсутствуют. Встречаются лишь единичные упоминания о синтезе близких аналогов 8-оксаспиро[5.6]додекана, обладающих биологической активностью, содержащих в семичленном цикле два гетероатома (кислород-кислород или кислород-азот) (см. Глава 2). Несмотря на отсутствие литературных данных по синтезу, мы решили применить методологию получения производных 8-оксаспиро[5.6]додекана, основанную на использовании реакции метатезиса олефинов [150]. Стратегии синтеза аза-спирогетероциклов или окса-спирогетероциклов, которые используют метатезис для построения спироциклов в сочетании с другими известными реакциями, такими как перегруппировка Кляйзена, присоединение Гриньяра, индолизация Фишера, реакция Сузуки–Мияуры и др., известны [151]. Одними из самых распространенных катализаторов, используемых для реализации реакции метатезиса с замыканием кольца (ring-closing metathesis) для синтеза спирогетероциклов, являются катализаторы Граббса 1-го и 2-го поколений, катализаторы Ховейды–Граббса 1-го и 2-го поколений [152–155]. Таким образом, производные 8-оксаспиро[5.6]додекана **2**, которые, предположительно, достаточно просто синтезировать посредством последовательности реакций, включающей в себя реакции эпоксидирования и метатезиса с замыканием кольца, представляют собой перспективный объект исследования. Соединения типа **1** содержат несколько легко модифицируемых функций и могут быть использованы для создания библиотек малых молекул с целью поиска соединения-лидера.

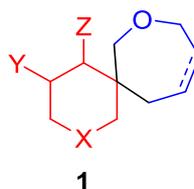


Рисунок 1. Производные 8-оксаспиро[5.6]додекана **1**: общая формула.

Подготовка к синтезу началась с проведения ретросинтетического анализа спироциклических производных оксепана (схема 1). Мы предположили, что исходное соединение **2**, необходимое для синтеза целевых спирогетероциклов **1**, может быть получено из соединения **3** по реакции метатезиса олефинов с замыканием кольца с использованием в реакции коммерчески доступного катализатора Граббса 1-го поколения. Получение производного 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина] **2** позволит в дальнейшем при помощи простых химических превращений синтезировать библиотеки малых молекул, содержащих в своей структуре ядро 8-оксаспиро[5.6]додекана (схема 1).

Исходный нециклический эпоксид **3** может быть получен в результате алкилирования атома кислорода первичного спирта **4** аллилбромидом. В свою очередь, спирт **4** может быть получен путем эпоксирирования циклического алкена **5**, который является продуктом восстановления сложного эфира **6**. Необходимый для эпоксирирования фрагмент кратной связи в карбоцикле можно получить из циклогексанола **7**, который может быть синтезирован в три простых стадии (реакции алкилирования, восстановления карбонильной группы и реакции элиминирования) из коммерчески доступного эфира 2-оксоциклогексанкарбоновой кислоты **9**.

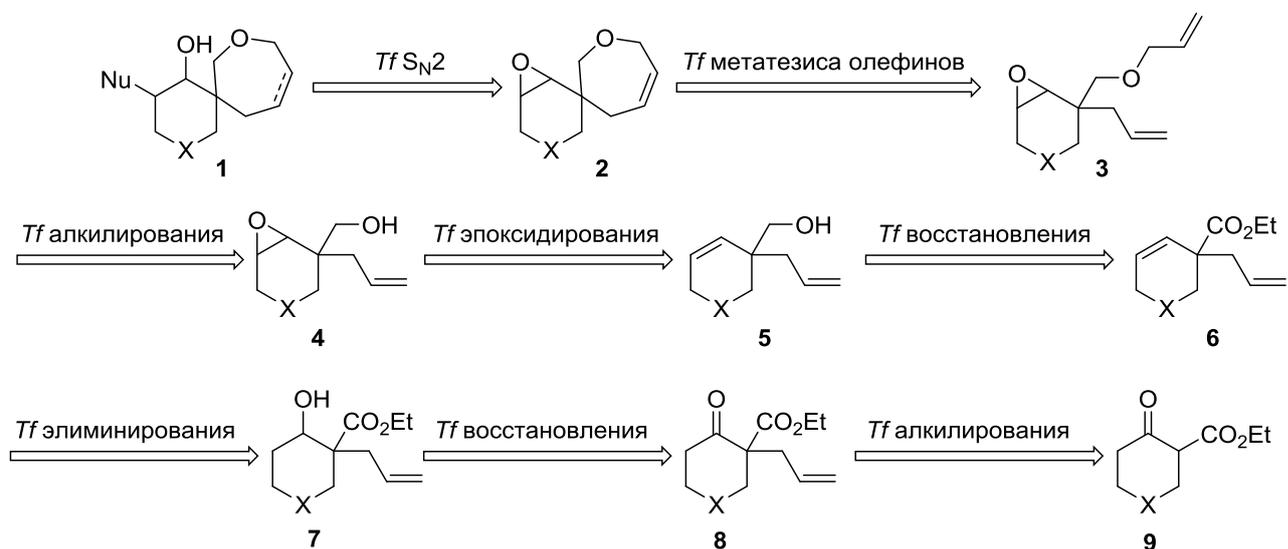


Схема 1. Ретросинтетический анализ синтеза производных 8-оксаспиро[5.6]додекана с общей формулой **1**.

Алкилирование аллилбромидом этилового эфира 2-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты **10** протекало в ацетонитриле при кипячении в присутствии избытка (1.5 экв.) K_2CO_3 и приводило к образованию рацемического β -кетозэфира **11** с выходом 84%. Данный подход описан в литературе [156], и с его помощью удается получать продукт в мультиграммовых количествах (схема 2). Важно отметить, что использование в реакции свежеперегнанного β -кетозэфира **10** позволяет увеличить выход реакции с 84% до 96% (схема 2). В литературе описаны реакции

алкилирования циклических и нециклических β -кетоефиров, в которых для получения продуктов алкилирования с количественным выходом используют в качестве основания *трет*-бутилат калия [157], однако в нашем случае необходимость использования данного более дорогостоящего реагента отсутствовала, поскольку применение карбоната калия даже при мультиграммовых загрузках позволяло получить продукт алкилирования **11** с выходом более 90%.

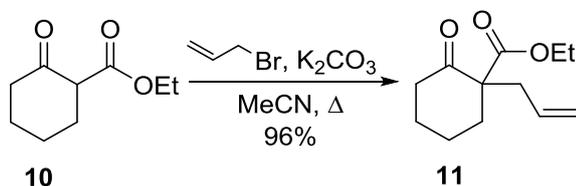


Схема 2. Синтез соединения **11**.

Восстановление β -кетоефира **11** в присутствии NaBH_4 протекало в MeOH при 0°C ожидаемо неселективно [158] и приводило к образованию смеси *цис*- и *транс*-гидроксиэфиров **12a** и **12b** в соотношении 3:1 с суммарным выходом 98% (схема 3). Относительные конфигурации продуктов были приписаны согласно литературными данным [159]. В нашем случае не требовалось проводить разделение изомеров, поскольку на следующей стадии синтеза – получении циклогексена **13** (схема 4) – стереоцентр у β -атома углерода карбоксильной группы разрушается.

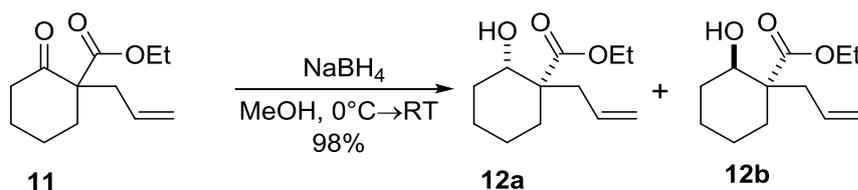


Схема 3. Синтез смеси *цис*- и *транс*-гидроксиэфиров **12a** и **12b**.

Соотношение диастереомеров было определено на основании данных ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, опираясь на соответствующие интегральные интенсивности сигналов (рис. 2 и рис. 3).

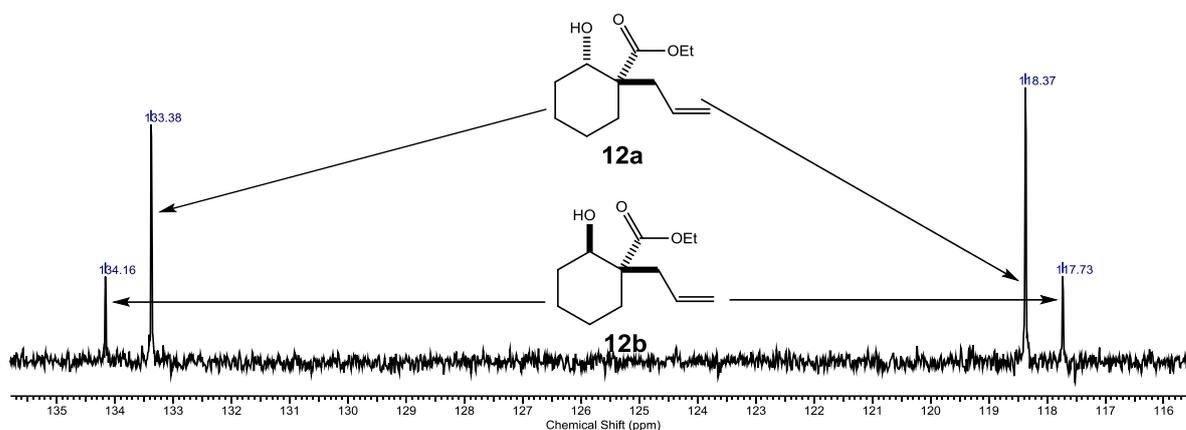


Рисунок 2. Фрагмент спектра ^{13}C ЯМР смеси изомеров **12a** и **12b**.

Было определено, что менее интенсивные сигналы в спектре ^{13}C ЯМР принадлежат *транс*-изомеру **12b**, а более интенсивные являются сигналами изомера **12a**.

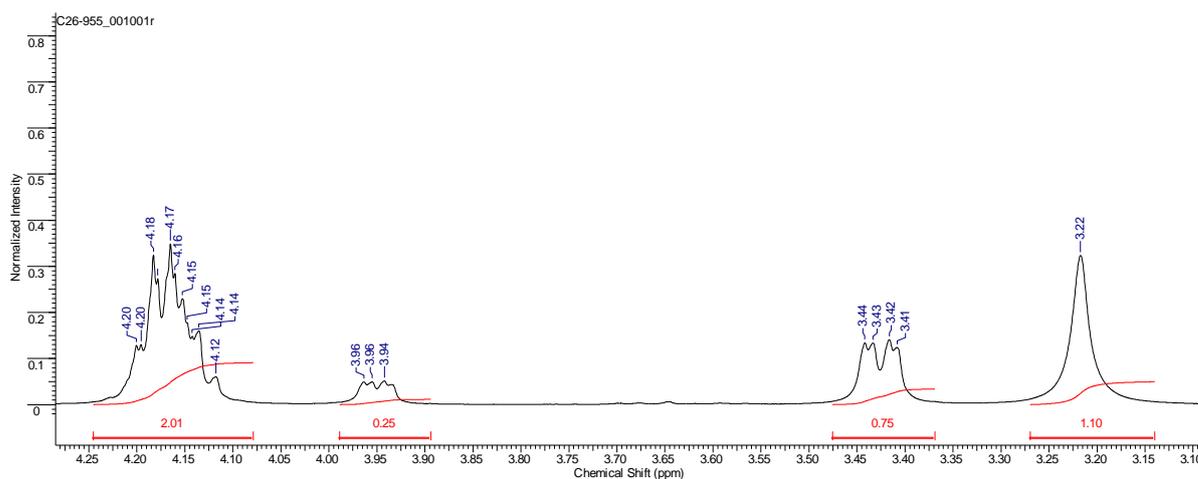


Рисунок 3. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси изомеров **12a** и **12b** (область алифатических протонов).

Из данных литературы известно, что на количественное соотношение изомеров гидроксиэфиров оказывают существенное влияние условия протекания реакции, природа восстановителя и порядок смешивания [160]. В нашем случае подбор условий проведения реакции и разделения изомеров не имел существенного значения, поскольку на следующей стадии синтеза нам требовалось получить циклогексенкарбоксилат **13** – продукт реакции элиминирования воды из смеси гидроксиэфиров **12** (схема 4).

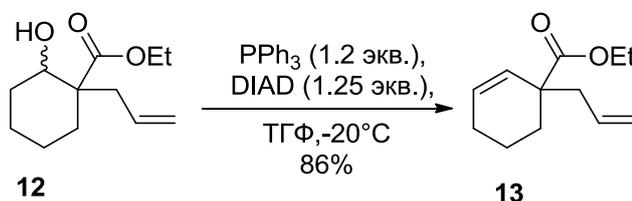


Схема 4. Синтез циклогексенкарбоксилата **13**.

В литературе описан метод синтеза нерацемического циклогексенкарбоксилата **13** [161], для его получения хиральный спирт обрабатывают при охлаждении в ДХМ смесью Et₃N и MsCl, а затем образовавшийся в реакции мезилат без дополнительной очистки смешивают с ДБУ (4.0 экв.) и нагревают в течение 7 часов при температуре 110 °С, при этом выход продукта элиминирования в работе не указан. Мы воспроизвели литературные данные, с выходом 44% нами был получен целевой циклогексенкарбоксилат **13**. Низкий выход продукта реакции побудил нас провести серию экспериментов с целью нахождения оптимальных условий проведения реакции (табл. 1).

Таблица 1. Подбор условий проведения реакции элиминирования.

№ условий	Условия проведения реакции	Выход, %
1	1. MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ 2. DBU, 110°C	44
2	1. MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ 2. DBU, ТГФ, Δ	15
3	1. MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ 2. NaI, t-BuOK, ТГФ	34
4	Реактив Берджесса (метил-N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат)	51
5	PPh ₃ (2 экв.), DIAD (2.05 экв.), ТГФ, -20°C → Δ	80
6	PPh ₃ (1 экв.), DIAD (1.05 экв.), ТГФ, -20°C → Δ	70
7	PPh₃ (1.2 экв.), DIAD (1.25 экв.), ТГФ, -20°C → Δ	86

Наилучшие результаты были получены при проведении элиминирования в условиях реакции Мицунобу (табл. 1, опыты 5-7) [162]. Нами была использована окислительно-восстановительная система: трифенилфосфин (Ph₃P) - диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты (DIAD), причем максимального выхода нам удалось добиться при проведении реакции в ТГФ при охлаждении в присутствии 1.2 экв. PPh₃ и 1.25 экв. DIAD (табл. 1, опыт 7) с последующим кипячением. Реакция элиминирования по Мицунобу имеет существенный недостаток, связанный со сложностью выделения конечного продукта из реакционной смеси, которая содержит трифенилфосфин оксид и гидразодикарбоксилат. Поэтому для полного выделения и очистки требуемого соединения необходима колоночная хроматография или вакуумная перегонка. Оба этих приема очистки крайне неудобны и неэффективны при использовании мультиграммовых загрузок, поэтому при масштабировании синтеза (вариант scale-up (масштабирование снизу-вверх)) после удаления растворителя при пониженном давлении остаток обрабатывали гексаном, охлаждали до 0°C, выпавший осадок трифенилфосфин

оксида отфильтровывали, а остаток очищали вакуумной перегонкой, что позволило получить целевой алкен **13** с выходом 86% (табл. 1, опыт 7).

Восстановление сложноэфирной группы в циклогексане **13** проводили стандартным способом с использованием алюмогидрида лития в Et₂O [163], что позволило синтезировать (1-аллилциклогекс-2-ен-1-ил)метанол **14** с выходом 94% (схема 5). Реакция протекала быстро, с высокими выходами и не требовала оптимизации. Следует отметить, что спирт **14** летуч, поэтому для обеспечения высокого выхода все экспериментальные операции с ним проводились с использованием низкокипящих растворителей (Et₂O, н-пентан или ДХМ).

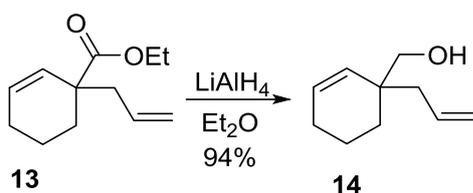


Схема 5. Синтез (1-аллилциклогекс-2-ен-1-ил)метанола **14**.

Для получения необходимого для реализации синтетической последовательности эпоксида **15a** из циклогекс-2-ен-1-илметанола **14** (схема 6) нами были изучены различные условия проведения реакции эпоксицирования (табл. 2).

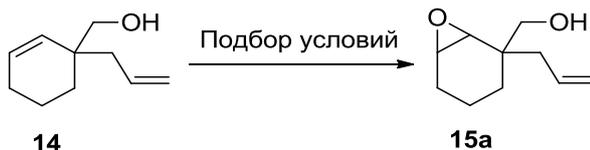


Схема 6. Подбор условий реакции окисления.

Например, при окислении фрагмента гомоаллилового спирта в алкене **14** метаклорпербензойной кислотой в хлористом метиле по описанной в литературе методике [164] эпоксид **15** был получен с выходом 72% в виде хроматографически неразделимой смеси диастереомеров. На рисунке 4 приведен фрагмент спектра ¹H ЯМР полученной смеси изомеров, из которого было определено соотношение диастереомеров – 8:1.

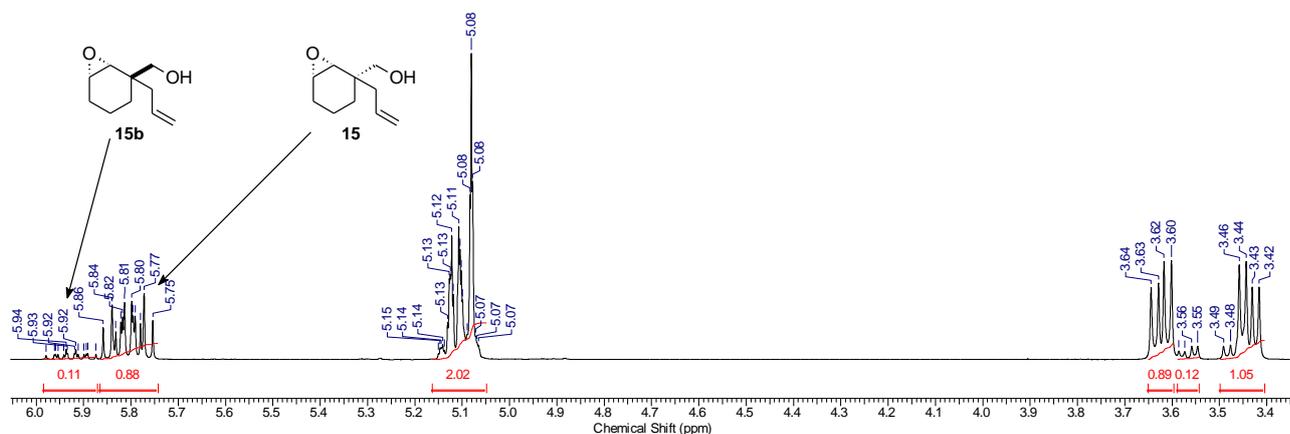


Рисунок 4. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси изомеров **15a** и **15b**.

Важно отметить, что полученная смесь эпоксидов хроматографически неразделима, нам не удалось их разделить даже при использовании препаративного хроматографа Pure C-810 (VUCHI, Швейцария).

Попытка замены окислителя (метахлорпербензойной кислоты) на пероксиуксусную кислоту или на *трет*-бутилгидропероксид (ТВНР) с использованием $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ также не привели к желаемому результату (табл. 2).

Таблица 2. Условия проведения реакции эпоксирирования.

№	Условия проведения реакции	Выход, %
1	mCPBA, дихлорметан, 0 °C	72
2	CH_3COOOH , дихлорметан, 0 °C	67
3	$\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{ТВНР}/\text{ДХМ}/ 0\text{ °C}$	28

В поисках условий, в которых может быть получен один диастереомер, мы обратили внимание на стереоселективное эпоксирирование по Шарплессу. Данная реакция используется при окислении аллильных спиртов в присутствии металлорганических соединений, например, тетраизопропилата титана (IV) ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$), ванадий (V) триизопропоксиоксида ($\text{VO}(\text{O}i\text{Pr})_3$) или ванадилацетилацетоната ($\text{VO}(\text{acac})_2$), в качестве окислителя используют ТВНР в присутствии (+) или (-)-диэтилтартрата в качестве хирального лиганда [165–167]. В литературе известны подходы к эпоксирированию нециклических гомоаллиловых спиртов [168]. Основываясь на этих данных, мы провели серию экспериментов, в которых изучили возможность получения целевого эпоксида **15** (табл. 3).

Таблица 3. Оптимизация условий получения эпоксида **15** по реакции Шарплесса.

№ условий	Условия реакции	Выход, %
1	t-BuOOH (2 экв.), VO(асас) ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ (0.2M)	81
2	t-BuOOH (2 экв.), VO(асас) ₂ (0.05 экв.), CH ₂ Cl ₂ (0.2M)	79
3	t-BuOOH (1.5 экв.), VO(асас)₂ (0.05 экв.), CH₂Cl₂ (0.2M)	82
4	t-BuOOH (1 экв.), VO(асас) ₂ (0.1 экв.), CH ₂ Cl ₂ (0.2M)	68

Важно отметить, что каталитическое асимметричное эпоксирирование олефинов по Шарплессу эффективно используется для синтеза энантиомерно чистых эпоксидов, которые являются универсальными строительными блоками для синтеза природных продуктов и биологически активных веществ. Существует много эффективных протоколов энантиоселективного эпоксирирования алиловых спиртов, которые протекают с высокими выходами и высокой энантиоселективностью [169–174]. Однако для асимметричного эпоксирирования гомоаллиловых спиртов и тех субстратов, в которых олефин расположен дальше от гидроксильной группы, можно использовать весьма ограниченное число каталитических систем. Причем условия проведения асимметричного эпоксирирования по Шарплессу, которые были эффективным для алиловых спиртов, часто не могут быть использованы в случае гомоаллиловых спиртов [175, 176]. В нашем случае, использование ванадилацетилацетоната (VO(асас)₂) и ТВНР для проведения эпоксирирования фрагмента гомоаллилового спирта **14** оказалось эффективным. Алкен **14** вводили в реакцию эпоксирирования, используя в качестве окислителя ТВНР (1.5 экв.) в присутствии ванадилацетилацетоната (0.05 экв.) в хлористом метиле (схема 7). Эпоксид **15** был получен с выходом 82% (табл. 3, опыт 3). В спектрах ¹H и ¹³C ЯМР соединения **15** присутствовал только один набор сигналов (рис. 5), что позволяет сделать вывод о получении эпоксида в виде единственного диастереомера.

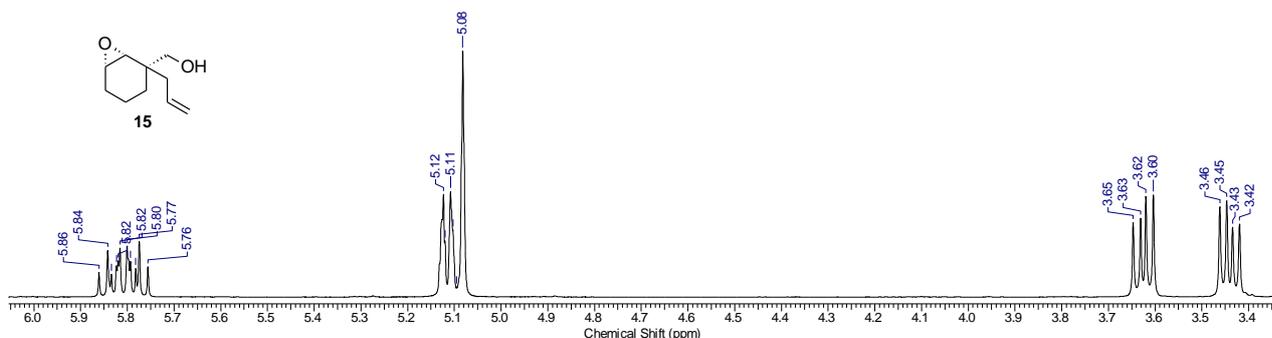


Рисунок 5. Фрагмент спектра ¹H ЯМР соединения **15**.

Это согласуется с наблюдениями, представленными в работах [177–182] для стереоселективного эпоксирирования производных циклогекс-2-ен-1-илметанола, в которых так

же заместитель с гидроксильной функцией в β -положении к двойной связи циклогексенового кольца способствует стереоселективному протеканию реакции, что приводит к образованию *син*-изомеров. На основе спектров ^1H и ^{13}C ЯМР, а также механизме превращения нами был сделан вывод, что в выбранных условиях образуется только один *син*-изомер **15** с указанной на схеме 6 относительной конфигурацией.

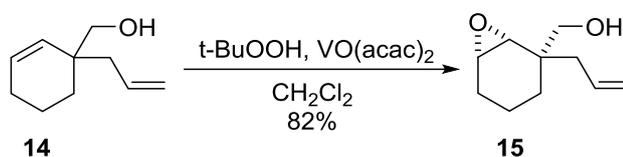


Схема 7. Синтез (1-аллилциклогекс-2-ен-1-ил)метанола **15**.

На следующем этапе синтеза – алкилировании первичного спирта – мы столкнулись с некоторыми сложностями. При попытке алкилирования спирта **15** аллилбромидом в тетрагидрофуране в присутствии гидрида натрия реакция протекала медленно и приводила к образованию эфира **16** с низким выходом (ВЭЖХ-МС). Нами было предложено использовать в качестве основания для алкилирования спирта **15** *трет*-бутилат калия, в этом случае реакция протекала быстро при -10°C и не наблюдалось образование побочных продуктов. С выходом 86% был получен целевой эфир **16** (схема 8).

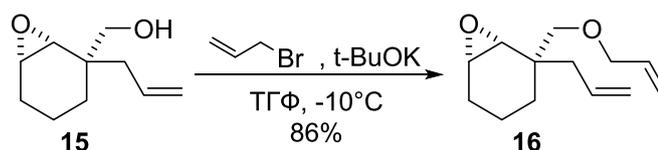


Схема 8. Синтез 2-аллил-2-((аллилокси)метил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептана **16**.

На следующем этапе работы нам требовалось получить спироциклический фрагмент. Исходя из литературных данных, большинство методологий синтеза спироциклов основаны на использовании реакций алкилирования, различных перегруппировок, циклоприсоединения, окислительного сочетания, процедур с участием переходных металлов, методов, основанных на расширении и (или) сжатии циклов, расщепления мостиковых систем, стратегий радикальной циклизации и т. д. [183–187]. Однако с развитием металлоорганических катализаторов для получения новых спироциклических систем стали все чаще использовать другие подходы: метатезис олефинов [168, 188–192], [2+2+2] со-тримеризация, стратегии Хека, Назарова, Кулинковича, zip-реакция Крамера [193] или Посона–Кханда [194, 195]. Общие обзоры, охватывающие различные подходы к синтезу спирогетероциклов, основанные на метатезисе, циклоприсоединении и превращениях с участием переходных металлов, опубликованы группой Самбасиварао Кота в 2009 и 2017 годах [151, 196]. Для синтеза спирогетероцикла **17** мы использовали реакцию метатезиса олефинов, протекающую с замыканием цикла (схема 9).

Известно, что в качестве катализатора в данном превращении применяют комплексы различных переходных металлов [194]. Использование комплексов на основе рутения – катализаторов Граббса 1-го и 2-го поколения – позволяет получать циклы различного размера [152–154, 197]. Следует отметить, что комплексы, используемые в реакциях метатезиса, нужно точнее называть «инициаторами», а не «катализаторами», поскольку они, как правило, не остаются неизменными в конце процесса. Тем не менее, использование термина «катализатор» настолько укоренилось в литературе по метатезису, что в работе мы используем оба термина взаимозаменяемо, помня о несколько небрежном использовании терминологии, которое в результате этого возникает [198]. Рутениевые катализаторы стабильны на воздухе, не требуют обезвоживания (абсолютирования) и специальной очистки растворителей, демонстрируют высокую активность и превосходную толерантность к функциональным группам. При необходимости, катализатор Граббса 1-го поколения можно синтезировать в лаборатории в граммовых количествах. Важно отметить, что реакции метатезиса с катализаторами Граббса идут медленнее, чем, например, с молибденовыми катализаторами (катализаторы метатезиса Шрока), но коммерческая доступность делают их наиболее удобными для использования в синтезе. Реакцию, как правило, проводят при кипячении, а в качестве растворителя используют апротонные растворители: дихлорметан, бензол или толуол [71]. Группа Самбасиварао Кота всесторонне рассмотрела синтез спироциклов с помощью метатезиса с замыканием цикла в 2003 году [199].

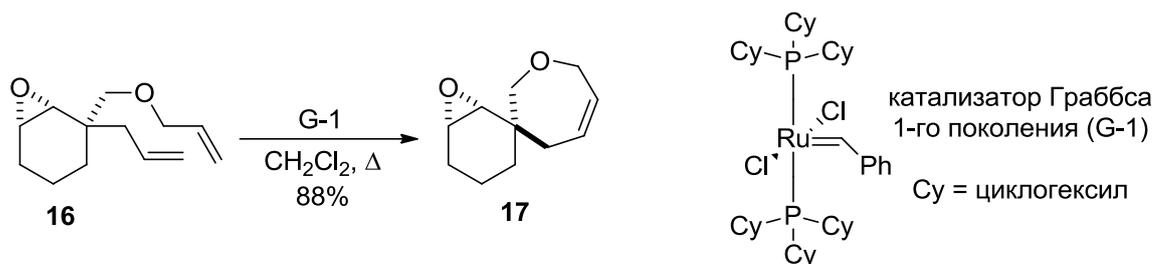


Схема 9. Синтез 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а **17**.

В синтезе 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а **17** нами был использован коммерчески доступный катализатор Граббса 1-го поколения (G-1, схема 9). Катализатор брали в количестве 0.2 мол. %, в результате реакции при кипячении в течение 10-12 ч в дихлорметане (0.1M раствор) был получен целевой спироцикл **17** с выходом 88%. Попытка уменьшить количество катализатора (в полтора и в два раза) не увенчалась успехом, мы наблюдали лишь частичную конверсию эфира **16** в спироцикл **17**, а в ходе хроматографической очистки была регенерирована большая часть непрореагировавшего исходного 2-аллил-2-((аллилокси)метил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептана **16**. В связи с этим мы сделали вывод, что использование 0.2 мол. % катализатора Граббса 1-го поколения является оптимальным. При обработке диена **16** катализатором Граббса 2-го поколения (0.2 и 0.1 мол. %) мы наблюдали более быструю

трансформацию **16** в спироцикл **17**, что позволило нам получить спироцикл **17** с выходом 92% и 90% соответственно. На основании полученных данных мы сделали вывод о коммерческой нецелесообразности использования катализатора Граббса 2-го поколения в синтезе спироцикла **17**, поскольку загрузки катализаторов и выходы продукта реакции в обоих случаях были сопоставимы, в то время как стоимость катализатора Граббса 2-го поколения в три раза выше стоимости катализатора Граббса 1-го поколения.

Важно отметить, что спироциклический эпоксид **17** и соединения **15** и **16**, необходимые для его синтеза, неустойчивы при длительном хранении, поэтому их следует использовать сразу после получения.

3.1.2. Химическая модификация 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина]

В рамках работы нами было принято решение синтезировать серию производных 8-оксаспиро[5.6]додец-10-ена из спироциклического эпоксида **17** путём введения новых заместителей с сохранением при этом спироциклического фрагмента и создать на их основе библиотеки малых молекул, что представляется, несомненно, важной задачей.

Целевые соединения были разделены на четыре группы, согласно требуемым химическим модификациям относительно спироцикла **17**, содержащего как минимум четыре точки варьирования (рис. 6.): 1) раскрытие эпоксидного цикла под действием нуклеофилов различной природы и последующая функционализация аминогруппы в положении C₍₂₎ спироцикла (модификация А); 2) функционализация двойной связи в оксепиновом фрагменте спироцикла (модификация В); 3) замена циклогексанового фрагмента на циклопентановый фрагмент (модификация С); 4) замена атома кислорода в семичленном цикле на атом азота (модификация D).

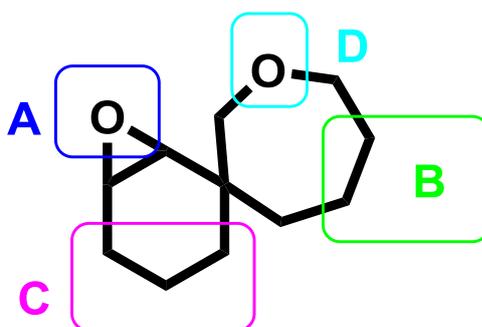


Рисунок 6. Химические модификации спироцикла **17**.

Поскольку соединение **17** представляет собой спирогетероциклический эпоксид, в первую очередь мы решили изучить его взаимодействие с различными нуклеофилами (модификация А).

Как известно, раскрытие оксиранового кольца эпоксидов под действием нуклеофилов может приводить к образованию смеси изомеров, причем реакции могут протекать в нейтральной, кислой, а также в основной среде [200–202]. Установлено, что в зависимости от условий реакции и растворителя, один и тот же эпоксид может реагировать с одним и тем же нуклеофилом как по механизму S_N1 , так и S_N2 .

В общем случае, при рассмотрении реакции раскрытия монозамещенных оксиранов О- и N-нуклеофилами возможно образование двух изомеров (схема 10).

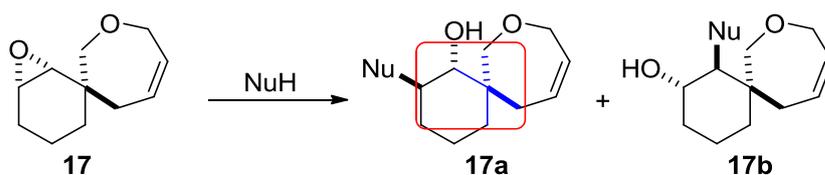


Схема 10. Структуры возможных продуктов раскрытия эпоксидного фрагмента в спирогетероцикле **17**.

Важно отметить, что строение эпоксида также оказывает влияние на регио- и стереоселективность протекания реакции [203]. В нашем случае, поскольку эпоксид **17** содержал в своей структуре неопентильный фрагмент, мы ожидали образование только одного изомера **17a** (неопентильный фрагмент выделен красным цветом на схеме 10) [204].

Ранее в нашей научной группе была разработана высокоэффективная стратегия получения *транс*-аминоэтаноламов [202, 205]. Синтез включал нуклеофильное раскрытие оксиранового кольца производных циклогексеноксида различными N-нуклеофилами. Реакцию проводили при кипячении в ацетонитриле в присутствии перхлората лития [206, 207]. Однако в нашем случае раскрытие оксиранового кольца эпоксида **17** пиперидином при кипячении в ацетонитриле в присутствии избытка амина (2.0 – 3.0 экв.) и перхлората лития (1.2 – 2.0 экв.) привело к образованию спироциклического *транс*-аминоциклогексанола **18** с выходом, не превышающим 30% (табл. 4). Низкие выходы на этой стадии трансформации можно объяснить протекающими побочными процессами и низкой термической стабильностью спироэпоксида **17**. Реакция протекала медленно, что приводило в итоге к осмолению и трудоёмкому выделению продукта **18**. Несмотря на неоптимизированность превращения, нами была показана принципиальная возможность функционализации эпоксида **17** в рамках концепции создания библиотек соединений и установлена относительная конфигурация спироцикла **18** с помощью двумерной ЯМР спектроскопии COSY, NOESY, HSQC и HMBC (см. Приложение (A3-A6)).

На рисунке 7 представлен фрагмент NOESY (см. Приложение А4) спектра азида **20**, в котором следует выделить следующие корреляции: 1) протона C^6H с протонами C^7H_2 , C^1H и с $C^{15}H'/C^{19}H'$; 2) протона C^1H с протонами $C^{12}H_2$.

Исходя из полученных спектральных данных, можно сделать несколько принципиальных заключений: во-первых, реакция эпоксида **17** с пиперидином протекает регио- и стереоселективно, в результате которой образуется транс-аминоэтанол **18**, во-вторых, вывод об экваториальном взаимном расположении фрагмента пиперидина и гидроксигруппы. Далее структуры всех продуктов будут изображены с учетом полученных данных о стереоселективности реакции эпексидирования и региоселективности реакции раскрытия эпоксидного цикла.

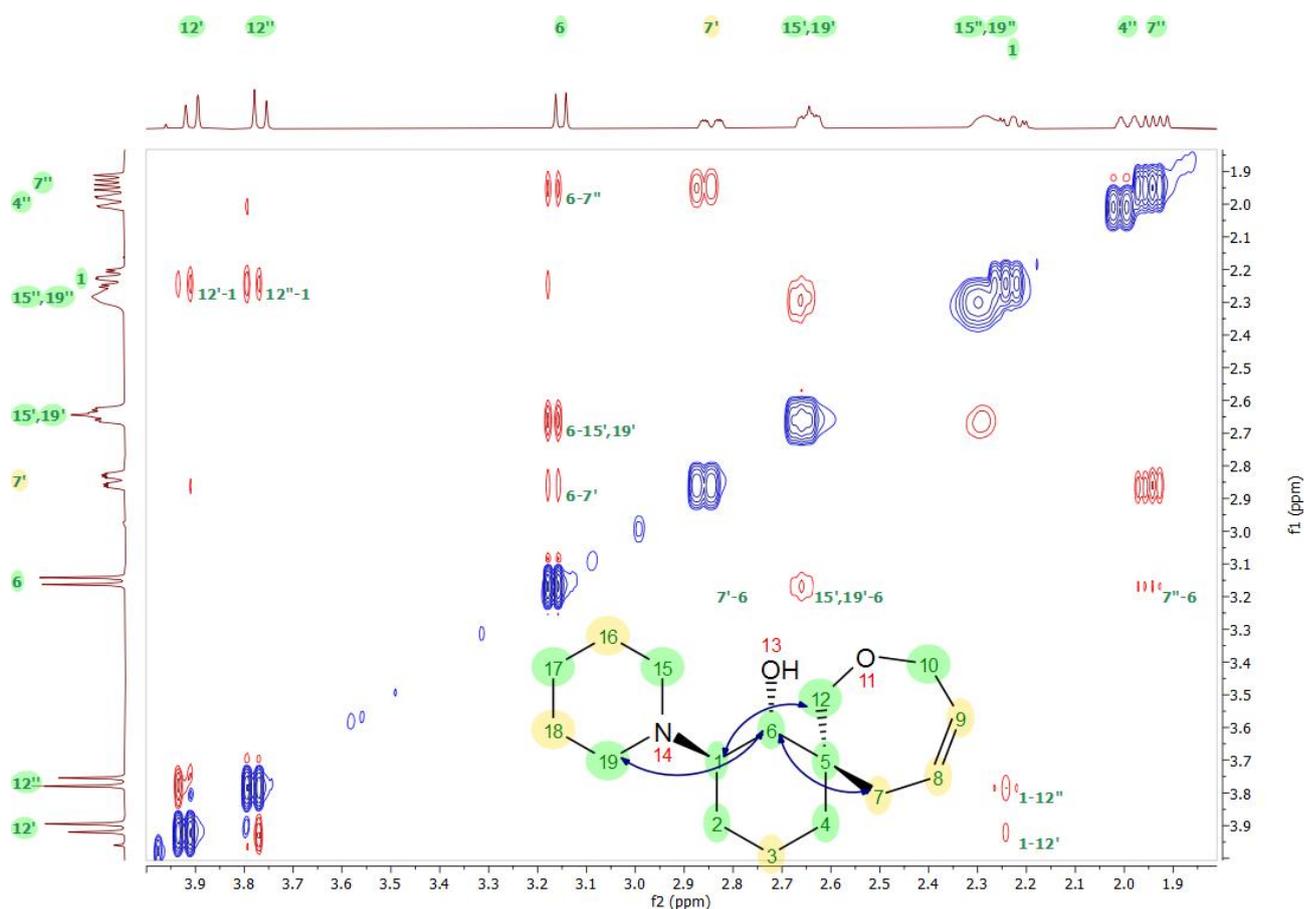


Рисунок 7. Фрагмент NOESY спектра соединения **18**.

Реакция эпоксида **17** с пиперидином была выбрана в качестве тестовой, поскольку взаимодействие циклогексеноксидов с N-нуклеофилами позволяет легко синтезировать хиральные соединения с β -аминоэтанольным фрагментом, которые являются важными строительными блоками для синтеза широкого спектра биологически активных природных и синтетических продуктов, таких как алкалоиды, неприродные аминокислоты, хиральные вспомогательные вещества и фармацевтические препараты [208–214].

В качестве катализаторов в таких превращениях могут использоваться различные кислоты Льюиса. В качестве катализатора мы выбрали LiClO_4 как более дешевый и доступный реагент по сравнению с $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, тригидратом хлорида индия ($\text{InCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) или трифлатом самария ($\text{Sm}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$), также используемым в подобных реакциях [39]. Следует отметить, что в реакциях такого типа все указанные выше катализаторы обычно приводят к сходным результатам. На стадии оптимизации мы пытались варьировать количество амина (табл. 4), природу растворителей, температуру, количество катализатора и время реакции. В качестве растворителей использовались ацетонитрил, тетрагидрофуран и диэтиловый эфир, дихлорметан; температура реакции изменялась от 20 до 80 °С; количество катализатора – от 1.05 экв. до 2.0 экв.; время реакции – от 10 до 24 часов, мольное соотношение эпоксид:пиперидин – от 1:2 до 1:3.

К сожалению, вариант с использованием перхлората лития не позволил нам получить целевой продукт с приемлемым выходом, поэтому для проведения реакции нами был применен подход, основанный на использовании комплекса гидроксида диизобутилалюминия (ДИБАЛ-Н) и пиперидина. Данный подход был ранее описан в литературе, авторы использовали для раскрытия эпоксидов диэтилалюминий амид [215]. Позже было установлено, что металлоорганические соединения на основе диалкилалюминий амида могут быть получены *in situ* в результате взаимодействия ДИБАЛ-Н и вторичного амина [216].

Таблица 4. Оптимизация условий получения спирогетероцикла **18**, содержащего в своей структуре β -аминоэтанольный фрагмент.

№ условий	Условия реакции	Выход, %
1	Пиперидин (2 экв.), LiClO_4 (1.2 экв.), MeCN, 80 °С	19
2	Пиперидин (3 экв.), LiClO_4 (2 экв.), MeCN, 80 °С	30
3	Пиперидин (1.1 экв.), ДИБАЛ-Н (1.05 экв.), ТГФ, 20 °С	68
4	Пиперидин (2 экв.), ДИБАЛ-Н (1.9 экв.), ТГФ, 20 °С	79

Мы установили, что использование в реакции производных диизобутилалюминий амида существенно увеличивает выход целевого спироциклического этаноламина (более 68%). Оптимальным растворителем является тетрагидрофуран, поскольку выход продукта присоединения **18** был самым высоким и достигал 79% после перемешивания реакционной смеси при 20°С в течение 12 часов. Выход аминспирта **18**, а также конверсию исходного эпоксида **17** определяли после их выделения из реакционных смесей методом колоночной хроматографии.

Для расширения области применения реакции мы осуществили схожее превращение, используя в качестве нуклеофила пирролидин. Несмотря на аналогичные условия проведения реакции и схожесть субстратов, выход спирогетероцикла **19**, содержащего β -2-(1-

пирролидин)циклогексанольный фрагмент, оказался меньше, чем в случае аминоэтанола **18**, и не превышал 70% (схема 11).

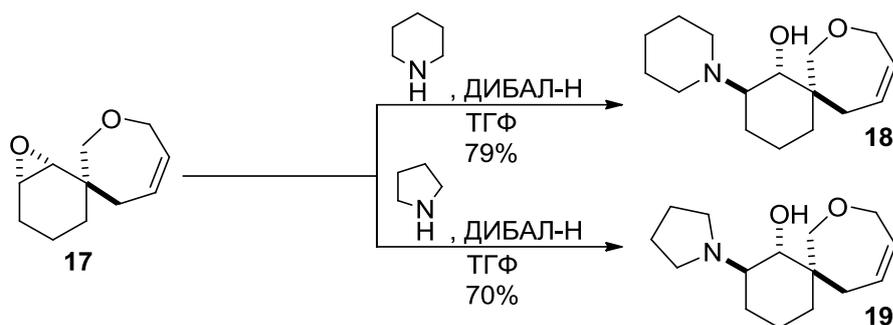


Схема 11. Схема синтеза спироциклов **18** и **19**, содержащих в своей структуре β -аминоэтанольный фрагмент.

Нуклеофильное раскрытие спироциклического эпоксида **17** комплексами ДИБАЛ–Н с первичными и вторичными аминами различной природы (в т.ч. с асимметрическим центром) обеспечивает разнообразие функциональных групп при атоме азота, однако разработанная нами методология имеет существенные недостатки. Во-первых, неудобство использования органоалюминиевых соединений в случае аминов с функциональными группами, чувствительными к восстанавливающим реагентам, во-вторых, отсутствие возможности получить незамещенные при атоме азота спиро β -аминоэтанола.

На этом этапе мы решили пересмотреть стратегию синтеза и использовать азидогруппу в качестве эквивалента аминогруппы (схема 12). Мы предположили, что для синтеза транс- β -азидоэтанольного фрагмента (спироцикл **20**) данный подход является самым удобным, а в случае синтеза транс- β -аминоэтанольного фрагмента (спироциклы **25** и **26**, схема 12) позволит избежать стадий постановки и удаления защитных групп. Наличие азидогруппы также открывает широкие синтетические возможности по модификации азидогруппы, например, получение новых спирогетероциклических соединений, принадлежащих к семейству 1,4,5-тризамещенных производных 1,2,3-триазола, и изучение их биологических свойств [217, 218].

В первую очередь, спирогетероциклический циклогексеноксид был обработан избытком азиды натрия: нуклеофильное раскрытие протекало в метаноле в присутствии хлорида аммония при нагревании [219]. Продукт раскрытия эпоксидного цикла был получен с выходом 74% (схема 12).

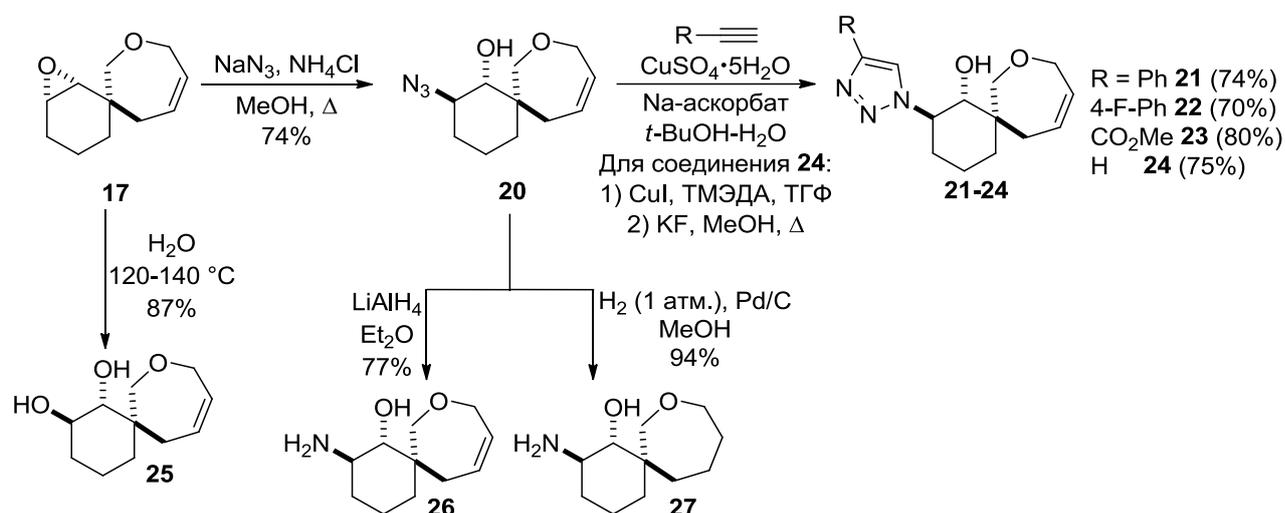


Схема 12. Синтез спирогетероциклического азидоэтанола **20** и его химические модификации.

Реакция раскрытия азидом натрия эпоксида **17** приводит к образованию одного региоизомера (схема 13), который может существовать в одной из двух конформаций кресла: **20a-eq** и **20a-ax**.

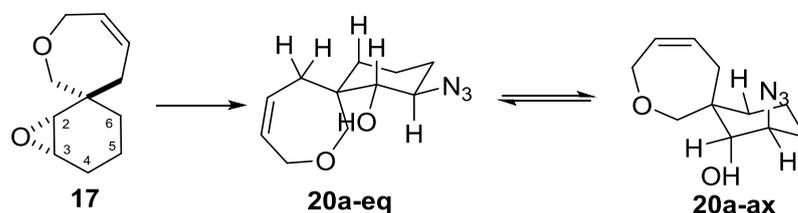


Схема 13. Анализ возможного строения азидоэтанола **20**.

Для соединения **20** нами был также проведен ряд экспериментов ЯМР (см. Приложение (A7-A10)), исходя из которых было проведено соотнесение сигналов. На рисунке 8 представлен фрагмент NOESY (см. Приложение A8) спектра азида **20**, в котором следует выделить следующие корреляции: 1) протон группы – $O^{13}H$ с протонами $C^{12}H_2$, C^1H и с C^7H'' ; 2) протона C^1H с протонами $C^{12}H_2$; 3) протона C^6H с протонами C^7H_2 .

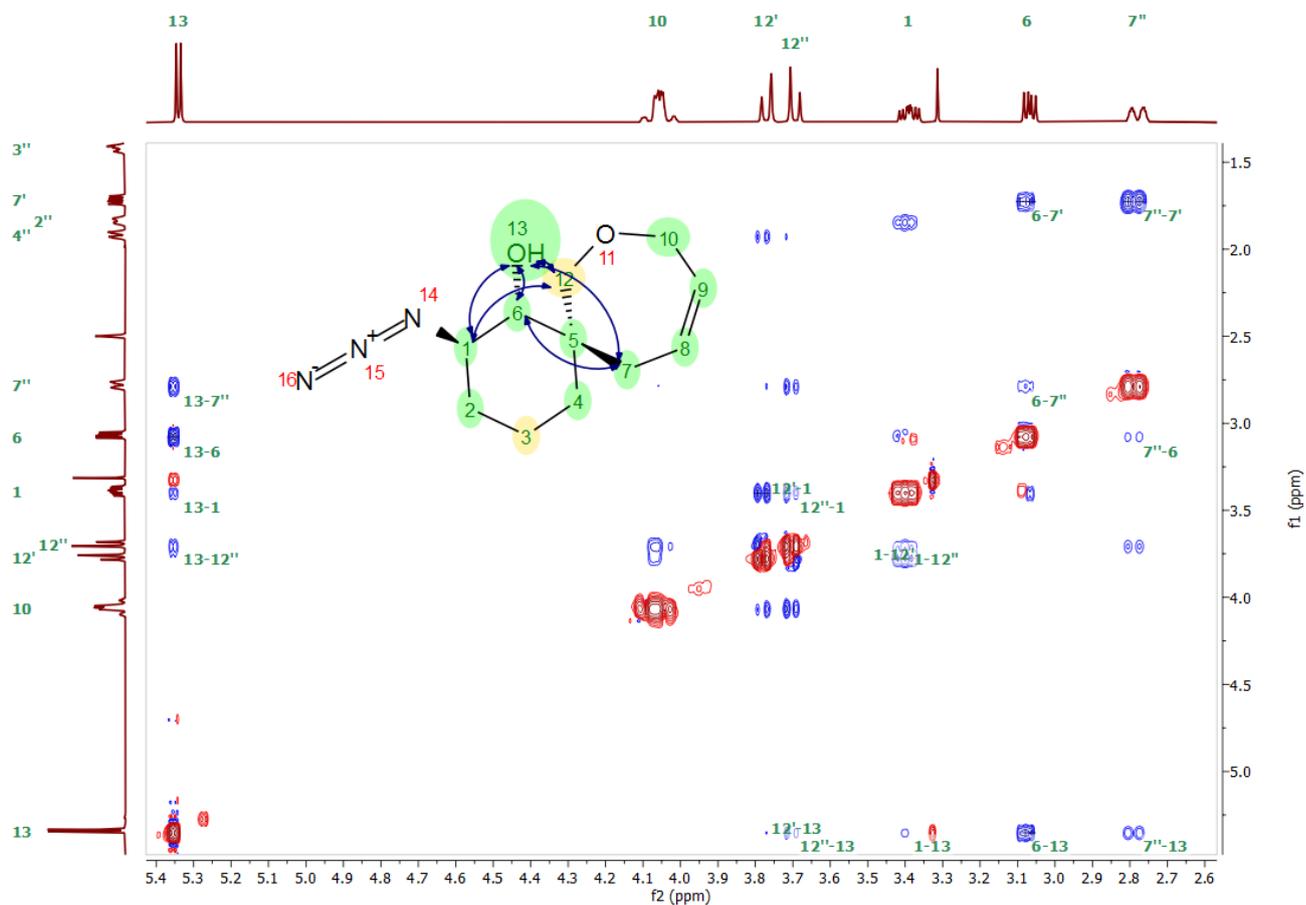


Рисунок 8. Фрагмент NOESY спектра соединения **20**.

Эти данные подтверждают пространственное строение продукта реакции раскрытия эпоксида **17** азидом натрия и экваториальное взаимное расположение азидо- и гидроксигрупп. На основании совокупности полученных экспериментальных данных, а также известных литературных прецедентов [177, 220], азидоэтанольному фрагменту была приписана соответствующая конфигурация.

В последнее время молекулы, содержащие в своем составе фрагмент 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов, привлекают значительное внимание медицинских химиков, поскольку эти фрагменты обнаружены в биологически активных молекулах, которые, например, действуют как селективные противораковые агенты [221–223]. За последние годы различные синтетические методологии для синтеза замещенных 1,2,3-триазолов привлекли большое внимание химиков-синтетиков [224–227]. Были разработаны несколько основных синтетических подходов, в которых задействованы органические азиды и соединения, содержащие кратную связь. Первый из них – это реакция элиминационного азид-олефинового циклоприсоединения (eliminitive azide–olefin cycloaddition, EAOC), где триазолин, полученный путем [3+2] циклоприсоединения азидо- и олефина, содержащего уходящую группу, подвергается элиминированию и дает 1,2,3-триазол [228]. Вторым является окислительное азид-олефиновое циклоприсоединение (oxidative

azide-olefin cycloaddition, ОАОС), где триазолин, полученный путем [3+2] циклоприсоединения азид-олефина к активированному олефину (нитроолефину, халкону, α,β -ненасыщенному эфиру) в присутствии соединений меди или Се (III), окисляется в 1,2,3-триазол [229]. Третьим является медь катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC), известное как «клик»-реакция [217, 218, 230]. Реакция лучше всего работает в водных системах, успешно протекает в широком диапазоне температур (0-160 °C), нечувствительна к pH (по крайней мере, в диапазоне примерно от 4 до 12) [77]. Анализ биологических свойств 4,5-дизамещенных 2H-1,2,3-триазолов показал, что не только наличие 1,2,3-триазольного кольца, но и природа, и электронные свойства заместителей в положениях C4 и C5 триазольного кольца играют решающую роль в их биологической активности [231, 232].

В рамках исследований нас, в первую очередь, интересовала возможность получения спироциклических оксепинов, содержащих замещенное 1,2,3-триазольное кольцо во 2-м положении спирооксепинового ядра. В качестве основного синтетического подхода в этих исследованиях использовалась катализируемая медью реакция (2-азидо-8-оксаспиро[5.6]додек-10-ен-1-ола (**20**) с арилацетиленами, эфирами пропиоловой кислоты и ацетиленом, содержащим триметилсилильную защиту. Первоначально в качестве источника меди нами был выбран $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (1.0 моль %) для проверки реакции циклоприсоединения между азидоэтанолом **20** и фенилацетиленом. Реакция азид-алкина с активированным ацетиленом в присутствии аскорбата натрия (10.0 моль %) в водном бутаноле протекала гладко при 20 °C на воздухе с получением соответствующего спирогетероциклического 4-фенилтриазола **21** в качестве единственного продукта с выходом 74% (схема 12). В аналогичных условиях нами были получены спироциклические производные триазолов **22** и **23**, содержащие триазольный фрагмент с высокими выходами – 70% и 80% соответственно (схема 12).

Относительная конфигурация стереоцентров кристаллического триазола **22** и, следовательно, исходного соединения **20** была строго доказана методом рентгеноструктурного анализа (рис. 9), данные которого подтвердили предположения о том, что, во-первых, реакция стереоселективного эпоксидирования алкена **14** протекает стереоселективно, во-вторых, региоселективное раскрытие эпоксида **17** под действием азид-натрия в метаноле приводит к образованию транс-продукта **20**. Для этого и для других веществ (см. ниже), конфигурация которых была доказана данными РСА, с монокристалла после РСА анализа был зарегистрирован спектр ЯМР ^1H для подтверждения того, что выпавшее вещество не являлось минорным компонентом смеси. Во всех случаях спектры ЯМР ^1H монокристалла и исходного вещества совпадали. В кристаллической ячейке располагаются две пары молекул **22** [233], причем ассоциация в паре реализуется за счет водородной связи между атомом водорода гидроксильной

группы и атомом азота триазольного фрагмента. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, конформация циклогексанового цикла во фрагменте 8-оксаспиро[5.6]додек-10-ен-1-ола **22** близка к конформации кресло, в то время как оксепиновый цикл существенно уплощен из-за наличия двойной связи.

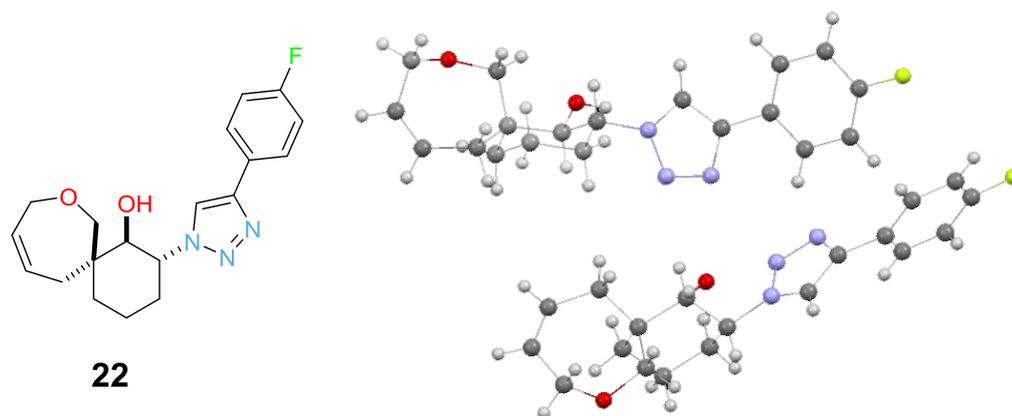


Рисунок 9. Молекулярная структура соединения **22** (CCDC 1470386, [233]).

К сожалению, нам не удалось расширить данную методологию на получение спироциклического 1,2,3-триазола **24**, попытка его синтеза в выбранных ранее условиях не увенчалась успехом. Однако попытка проведения реакции в автоклаве при нагревании также не привела к нужному результату, по данным ВЭЖХ в реакционной среде не было обнаружено даже следов целевого продукта – триазола **24**.

Синтез 1-монозамещенного спироциклического 1,2,3-триазола **24** удалось осуществить в соответствии с литературной методикой [234], в которой в качестве источника ацетилена был использован карбид кальция, а реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, катализируемую CuI (20.0 моль %), проводили в смеси MeCN-H₂O (2:1) в присутствии аскорбата натрия (20.0 моль %). В модифицированных условиях (вместо CaC₂ нами был взят TMS-ацетилен, реакцию проводили в смеси ТГФ-тетраметилэтилендиамин при нагревании до 65 °С, потом растворитель удаляли, остаток растворяли в метаноле и кипятили с KF) нам удалось получить триазол **24** с выходом 75% (схема 12). Необходимо отметить, что найденные условия реакции являются успешными для использования в «клик»-реакциях сложных по своему строению азидов с различными функциональными группами (см. раздел 3.1.4.).

Гликозидаза и родственные ферменты участвуют в биосинтезе олигосахаридных цепей [235]. Карбо-аналоги олигосахаридов (карбосахары), полученные путем замены эндоциклического атома кислорода в моносахариде [236], считаются лучшими кандидатами на

роль лекарств, чем природные сахара, поскольку они гидролитически стабильны. Поэтому нами была изучена возможность получения из эпоксида **17** спироциклического транс-диола **25**. Мы установили, что объемный заместитель (оксепиновый фрагмент) в соединении **17** можно использовать для конформационного контроля и управления селективностью реакции раскрытия эпоксидного фрагмента (схема 12) с целью получения высокофункционализированных спирокарбоциклических аналогов сахаров. Нуклеофильное раскрытие проводили водой при нагревании в автоклаве при температуре 120-140°C в течение 12 часов, опираясь на литературный прецедент [237]. Целевой продукт **25** был получен с выходом 87% (схема 12).

Далее из азидоспирта **20** удалось получить как продукт частичного восстановления – спирооксепин **26** с аминоэтанольным фрагментом с сохранением двойной связи в 7-членном кольце, так и продукт полного восстановления – спирооксепан **27** (модификация В, рис.6). В первом случае для восстановления использовали LiAlH_4 в диэтиловом эфире, используя стандартные условия проведения реакции [205, 206], а во втором случае использовали гидрирование водородом в автоклаве в присутствии Pd/C (10%) (схема 12). Реакцию гидрирования проводили при комнатной температуре и давлении 1 атм [202, 205]. Выходы аминоспиртов **26** и **27**, содержащих фрагмент спироциклического оксепина, составили 77% и 94% соответственно.

Интересное расширение химического пространства выбранных нами для исследования спиросистем может быть достигнуто путем их конъюгации с различными азотистыми основаниями. Нуклеозиды являются фундаментальными строительными блоками биологических систем, которые демонстрируют широкий спектр биологической активности [238–242]. Таким образом, химия, лежащая в их основе, к настоящему моменту широко исследована и разработана. В частности, активно изучались химические модификации нуклеозидов для предотвращения их метаболической деградации. Поэтому мы сосредоточили свои усилия на разработке метода синтеза нуклеозидоподобного соединения, содержащего в своей структуре спирогетероциклический фрагмент.

В раскрытии спироциклического эпоксида **17** в качестве N-нуклеофила был использован аденин (схема 14). Раскрытие эпоксида проводили при кипячении в ДМФА в присутствии K_2CO_3 , в этих условия нам удалось получить целевой продукт раскрытия – спирооксепин **28**, содержащий в своей структуре фармакофорный фрагмент, с выходом 62%.

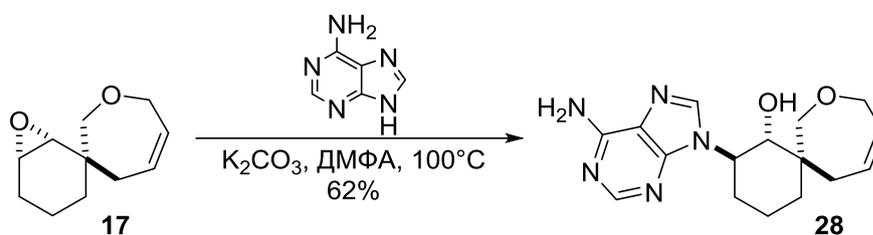


Схема 14. Синтез спироциклического конъюгата **28**.

Кроме продемонстрированной нами возможности вариации заместителей в производном спироцикле **17** путем использования разных нуклеофилов на стадии нуклеофильного раскрытия эпоксида, существует другая логическая возможность функционализации спироциклической системы, содержащей аминоэтанольный фрагмент, – вариация заместителей при атоме азота, например, получение различных по своему строению амидов карбоновых кислот. Выбор для этой цели глицина, содержащего при атоме азота различные защитные группы, объясняется следующими причинами: 1) эта аминокислота не содержит хирального центра, и, следовательно, продукты амидизации не будут подвержены эимеризации; 2) различные по своей природе защитные группы позволяют исследовать возможность их использования в создании библиотек спироциклических соединений; 3) продуктами амидизации станут спироциклические производные глицина – аминокислоты, нашедшей широкое применение в синтезе биологически активных веществ, природных продуктов и органокатализе.

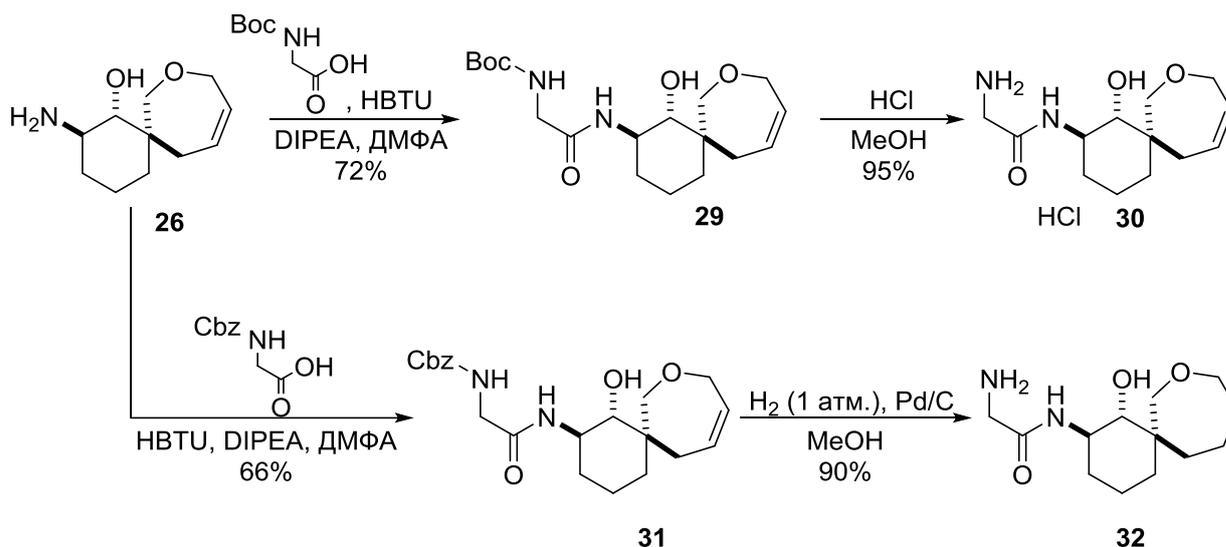


Схема 15. Синтез спироциклических амидов глицина **29-32**.

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 (Boc- и Cbz-) были получены

спироциклические амиды **30** и **32** с выходами 95% и 90% соответственно, содержащие в своем составе оксепиновый и оксепановый спирофрагменты (схема 15).

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, например, при действии оксидоредуктаз на один из атомов углерода, то наличие кратной связи в структуре соединения-лидера не всегда целесообразно. Поэтому, учитывая возможность трансформации в мягких условиях кратной связи в ядре оксепина, мы провели более глубокую структурную модификацию эпоксида **17** и подвергли его гидрированию водородом в присутствии Pd/C (10%) (модификация В, схема 16). Реакцию проводили в метаноле при комнатной температуре, что позволило получить спироциклический эпоксид **33** с выходом 92%.

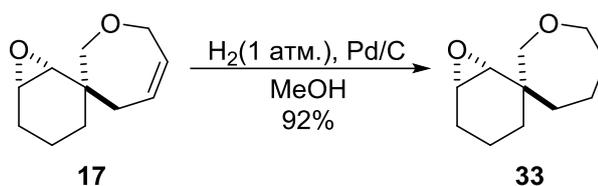


Схема 16. Синтез эпоксида спироциклического оксепана **33**.

Необходимо отметить, что при проведении восстановления в выбранных нами условиях может образовываться не только целевой эпоксид **33**, но и побочные продукты гидрирования, поэтому требуется тщательный контроль хода реакции (ТСХ-контроль).

Химические модификации эпоксида **33** проводили в условиях, аналогичных использованным ранее в синтезе производных 8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ола. Так, раскрытием эпоксидного фрагмента в **33** циклическими вторичными аминами (пиперидином и пирролидином) в присутствии ДИБАЛ-Н были получены аминоэтаноламы **34** и **35** с выходами 79% и 68% соответственно (сравнимы с выходами для ненасыщенных аминоэтаноламов **18** и **19**) (схема 17).

Попытка использовать условия реакции, выбранные для синтеза азидоэтанола **20**, оказалась неудачной. Несмотря на очевидную простоту проведения трансформации, наблюдалась неполная конверсия исходного эпоксида в азидоэтанол **36**. В совокупности с достаточно жесткими условиями проведения реакции (кипячение), приводящими к осмолению и более трудоёмкому выделению продуктов, эти причины делают данный подход менее эффективным. Мы модифицировали это превращение. В качестве растворителя вместо метанола для лучшей растворимости неорганических реагентов была использована система растворителей

метанол-вода (в соотношении 10:1), реакцию проводили при температуре 50-60°C, что позволило получить спироциклический азидоэтанол **36** с выходом 83% (схема 17).

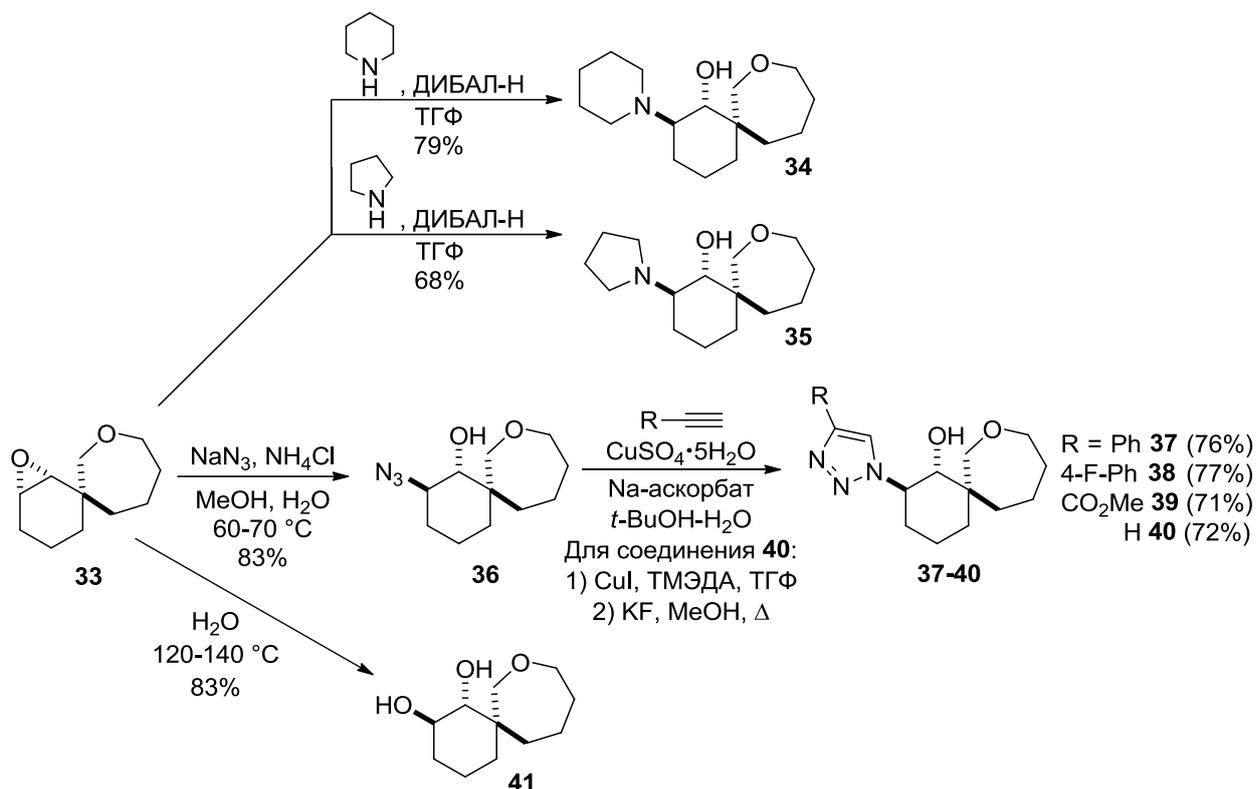


Схема 17. Химические модификации 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепана] **33**.

С целью расширения экспериментальных возможностей и построения библиотеки малых молекул (модификация А и В) с использованием отработанных ранее условий проведения «клик»-реакций мы синтезировали спироциклические 1,2,3-триазолы **37-40**, содержащие в своем составе оксепановый фрагмент. Целевые 1,2,3-триазолы были получены с выходами 71-77% (схема 17).

По отработанной ранее методике нами был успешно осуществлен синтез спироциклического этиленгликоля **41**. Целевой продукт был получен с выходом 83%. Процесс протекал селективно и завершился образованием единственного продукта, как в случае с транс-этиленгликолем **25** (схема 17).

Известно, что ряд замещенных 2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепинов, содержащих в своем составе гидроксильные группы, проявляет фармакологическую активность [243, 244]. По этой причине и в связи со значительным интересом к применению вицинального аминодиольного и этиленгликолевого мотивов в медицинской химии [245, 246] на заключительном этапе работы было изучено направленное окисление двойной связи в оксепиновом фрагменте спироцикла **21** для получения син-диольных аналогов. В то время как направленное дигидроксилирование и

эпоксилирование ряда циклических оксепиновых систем хорошо известны в литературе [247–250], нас интересовал результат реакции гидроксирования с использованием 8-окса Spiro[5.6]додец-10-ен-1-ола (**21**), который был выбран в качестве модельного субстрата. Наш выбор был основан на том, что Spiрооксепин **21** содержит в своей структуре остаток 4-фенилтриазола (схема 18), что позволило надежно контролировать ход протекания реакции гидроксирования с помощью ТСХ, существенно облегчило проведение различных манипуляций, связанных с эффективной очисткой и хроматографическим выделением аналитического образца, упростило интерпретацию спектральных данных. Для гидроксирования мы предложили синтетический подход, основанный на использовании окислительной системы: осмат (VI) калия (K_2OsO_4) – N-метилморфолин оксид (NMO) [251]. Известно, что это превращение – реакция *cis*-дигидроксилирования (Upjohn dihydroxylation, [252, 253]) – протекает в водном ацетоне при комнатной температуре и приводит к образованию *cis*-диолов с высокими выходами. Важно отметить, что чувствительные к действию сильных окислителей атомы или функциональные группы в субстратах в этих условиях не подвергаются окислению.

Реакция Spiрогетероциклического триазола **21** с дигидратом осматом (VI) калия и N-метилморфолин оксидом в водном ацетоне привела к образованию разделяемой методом колоночной хроматографии смеси диастереомерных диолов **42a** и **42b** в соотношении 9:1 с выходом 62% (схема 18). Соотношение диастереомеров было определено на основании данных 1H ЯМР-спектроскопии, исходя из соответствующих интегральных интенсивностей сигналов. Этот результат показывает, что, возможно, фрагмент циклогексанола в Spiроциклической оксепиновой кольцевой системе способствует направленному дигидроксилированию с участием комплекса, образованным из K_2OsO_4 и NMO [254].

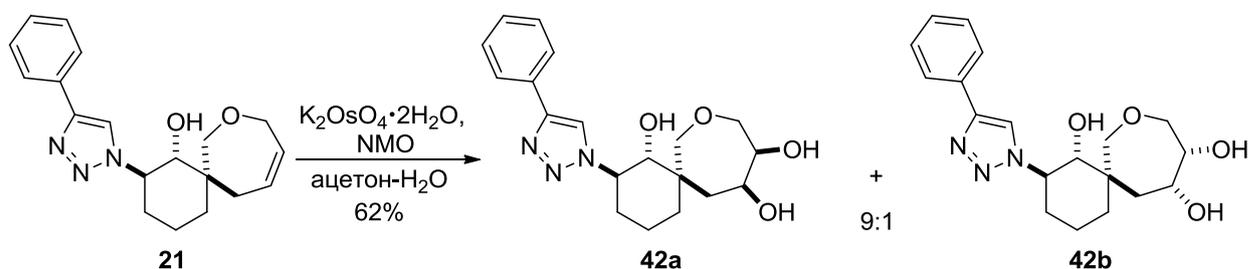


Схема 18. Химические модификации: реакция гидроксирования производного 2,3,4,7-тетрагидрооксепина **21**.

Относительная конфигурация стереоцентров в соединении **42a** была строго доказана с помощью РСА (рис. 10) и совпала с конфигурацией, предсказанной исходя из механизма реакции [253, 254]. Интересно отметить, что в кристалле наблюдается образование водородной связи

одной из гидроксильных групп одной молекулы с атомом азота триазольного цикла другой молекулы.

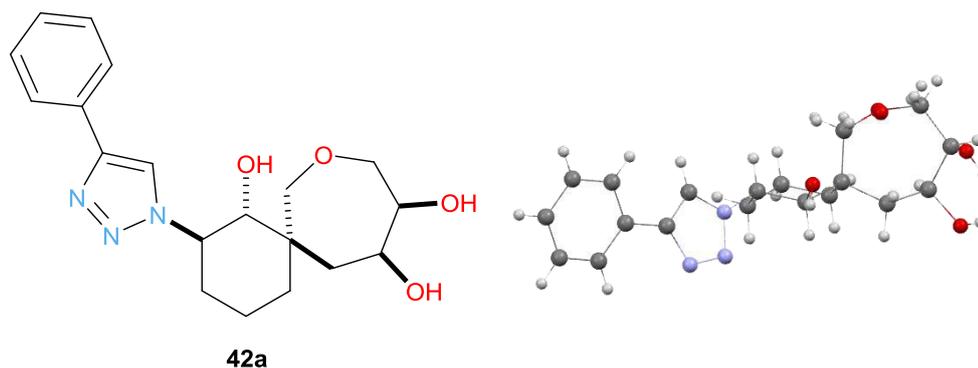


Рисунок 10. Молекулярная структура соединения **42a** (CCDC 1522444).

Таким образом, нами была разработана новая экспериментально простая методология синтеза полифункциональных производных 8-оксаспиро[5.6]додекана из коммерчески доступного этил 2-оксоциклогексан-1-карбоксилата. Ключевой стадией цепочки превращений, приводящей к получению спироциклических гетероциклов, выступила реакция метатезиса с закрытием цикла. Предложенная стратегия представляет собой неизвестный ранее пример создания насыщенных спироциклических гетероциклов, содержащих в своем составе оксепиновое кольцо. Эпоксид **17** был получен в качестве единственного диастереомера с суммарным выходом 47% на 7 стадий. Дополнительно нами была показана возможность функционализации синтезированных трициклических спирогетероциклов. Биологическая активность полученных соединений была исследована в ходе биологических испытаний (см. раздел 3.1.5).

3.1.3. Синтез 4',7'-дигидро-2'Н-6-оксаспиро [бицикло[3.1.0]гексан-2,3'- оксепина]

Следующим этапом нашей работы стал синтез 4',7'-дигидро-2'Н-6-оксаспиро [бицикло[3.1.0]гексан-2,3'- оксепина] (**50**). Аналогично 4',7'-дигидро-2'Н-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепину] (**17**) нами был синтезирован спироциклический эпоксид **50**, содержащий вместо циклогексанового фрагмента циклопентановый фрагмент (модификация С, схема 19).

Необходимый для реализации синтетической последовательности эпоксид **48** был получен из этил 2-оксоциклопентан-1-карбоксилата **43** с суммарным выходом 51% согласно отработанной нами пятистадийной методологии, включающей алкилирование аллилбромидом β-кетозфира, восстановление кетогруппы под действием NaBH₄, дегидратацию с использованием

системы DIAD–Ph₃P, восстановление сложной эфирной группы LiAlH₄ в диэтиловом эфире и окисление полученного алкена с использованием системы TBHP-VO(acac)₂ (схема 19).

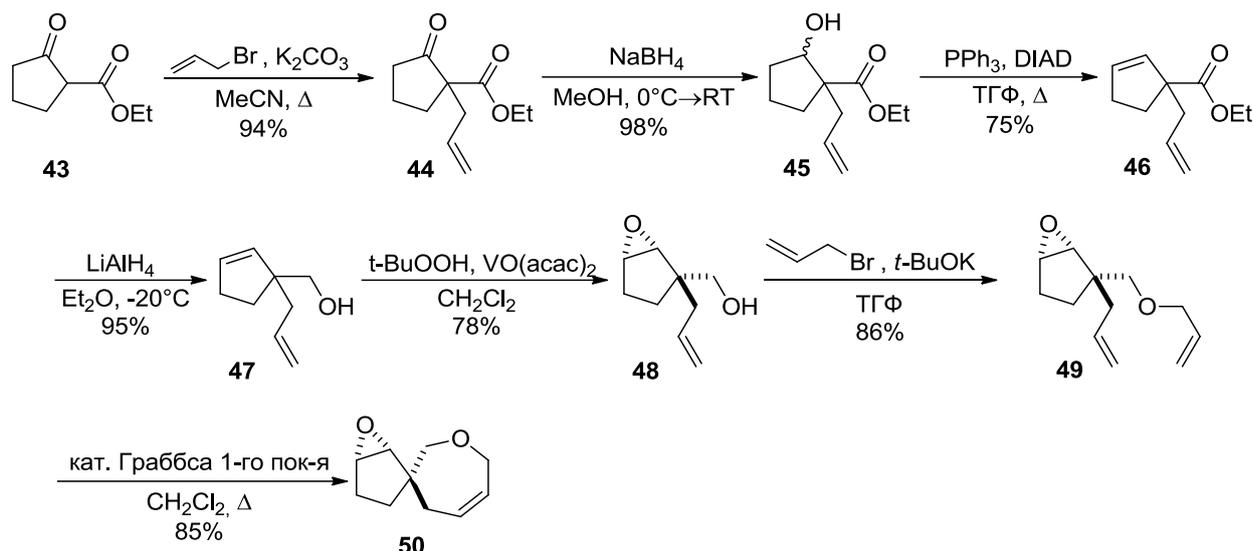


Схема 19. Синтез 4',7'-дигидро-2'Н-6-оксапирио [бицикло[3.1.0]гексан-2,3'- оксепина] **50**.

Соотношение диастереомерных β-гидроксиэфиров **45a** и **45b** было определено на основании данных ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии, из которых были получены соответствующие интегральные интенсивности сигналов (рис. 11 и рис. 12). Согласно литературному прецеденту [255], в котором приведены аналитические данные, было определено, что менее интенсивные сигналы в спектре ¹³C ЯМР принадлежат *цис*-изомеру **45b**. Как и в случае производных циклогексанола (схема 3), диастереомеры не разделялись. Суммарный выход составил 98%.

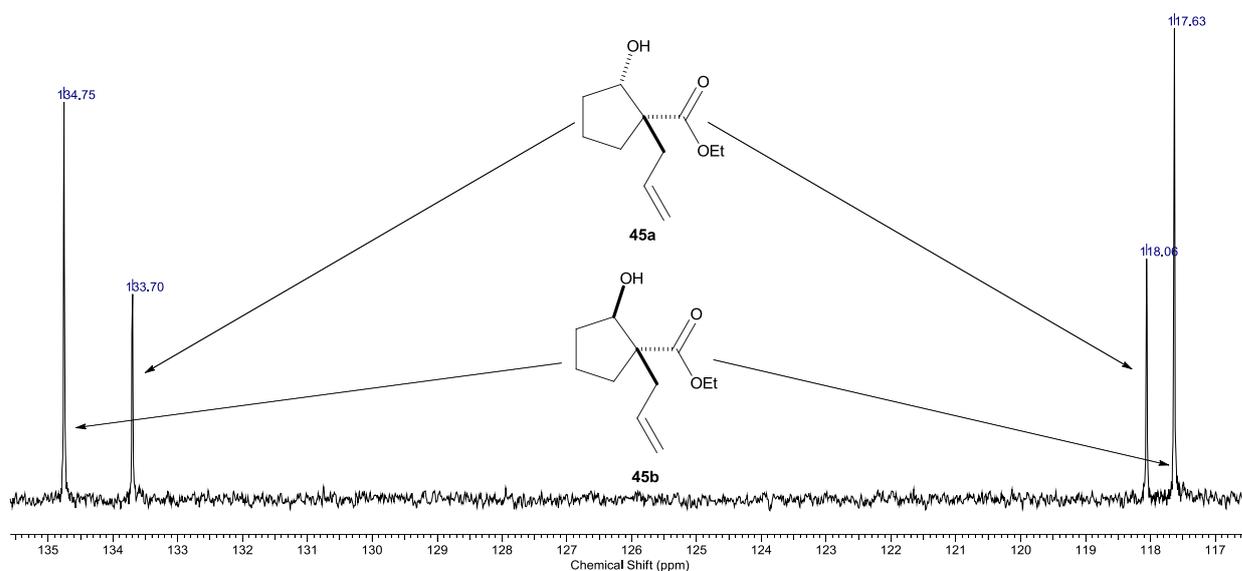


Рисунок 11. Фрагмент спектра ¹³C ЯМР смеси изомеров **45a** и **45b**.

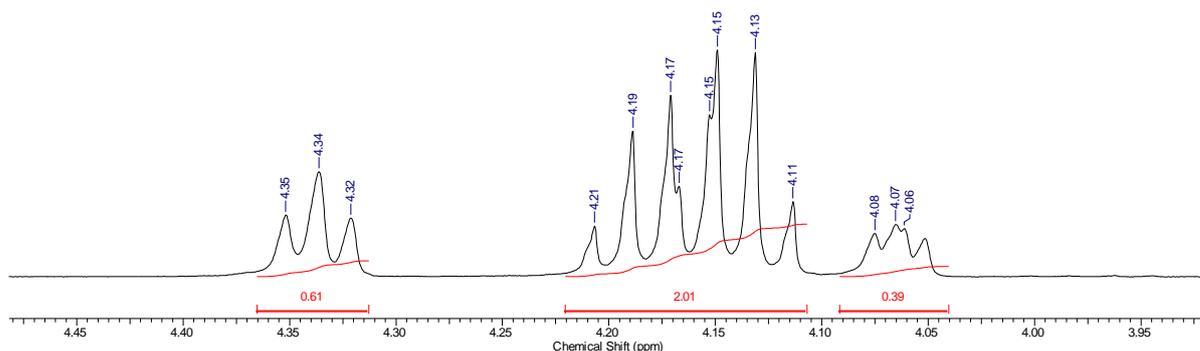


Рисунок 12. Фрагмент спектра ^1H ЯМР смеси изомеров **45a** и **45b** (область алифатических протонов).

Обработка смеси двух изомерных продуктов (смесь β -гидроксиэфиров **45a** и **45b**) в ТГФ системой DIAD– Ph_3P приводит к образованию циклопентена **46** (схема 19). Интересно отметить, что один из изомеров спирта **45** подвергается элиминированию медленнее другого, поэтому нам потребовалось увеличить загрузку реагентов – было использовано 2 экв. трифенилфосфина и 2.05 экв. DIAD (2.05 экв.). Циклопентен **46** является летучим соединением, поэтому при его выделении и очистке необходимо использовать низкокипящие растворители. Его выход составил 75%, что меньше выхода циклогексанового гомолога – алкена **13** (86%, схема 4).

Следующим этапом работы стал синтез эпоксида **48** из циклопентена **47**. Для получения эпоксида **48** так же, как и эпоксида **15**, можно использовать выбранные ранее условия стереоселективного эпоксидирования по Шарплессу. Изучив спектры ^1H и ^{13}C ЯМР, мы установили, что, как и в случае эпоксида **15**, образовывался только один *син*-изомер **48** с указанной на схеме 19 относительной конфигурацией.

Спироциклический гетероцикл **50** был получен из эпоксида **48** в две стадии с выходом 73%. Превращения осуществляли в оптимизированных ранее условиях. Необходимо отметить, что эпоксид **50** так же, как и эпоксид **17**, неустойчив при длительном хранении на холоде, поэтому его следует использовать в следующих превращениях сразу после получения.

Опираясь на полученные данные в ходе синтеза спироциклического эпоксида **50**, можно сделать вывод, что синтетическая схема, разработанная для получения 4',7'-дигидро-2'Н-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина], может быть успешно реализована для его близких аналогов, содержащих вместо циклогексанового фрагмента фрагмент циклопентана.

3.1.4. Химическая модификация 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина]

С целью дальнейшего расширения экспериментальных возможностей и синтеза библиотеки малых молекул на основе 8-оксаспиро[5.6]додекана (модификация А и С) мы предприняли попытку использования эпоксида **50** в качестве строительного блока для получения спироциклических продуктов.

Раскрытие оксиранового кольца эпоксида **50** пиперидином и пирролидином в присутствии ДИБАЛ-Н в ТГФ привело к образованию *транс*-аминоциклогексанолов **51** и **52** с выходом 73% и 65% соответственно (схема 20).

Азид **53** был получен с выходом 74% в отработанных ранее условиях из эпоксида **50** и азид натрия, реакцию нуклеофильного раскрытия оксидного фрагмента проводили в водном метаноле в присутствии NH_4Cl при нагревании (схема 20). Важно отметить, что спироциклический азидопентанол **53** по сравнению с азидоциклогексанолом **20** менее устойчив, поэтому его необходимо использовать в следующих трансформациях сразу после получения.

Реакцию азидов **53** с различными по своему строению ацетиленами проводили в водном бутаноле в присутствии аскорбата натрия на воздухе, что позволило нам получить спироциклические триазолы **54-58** с высокими выходами (70-96%) (схема 20).

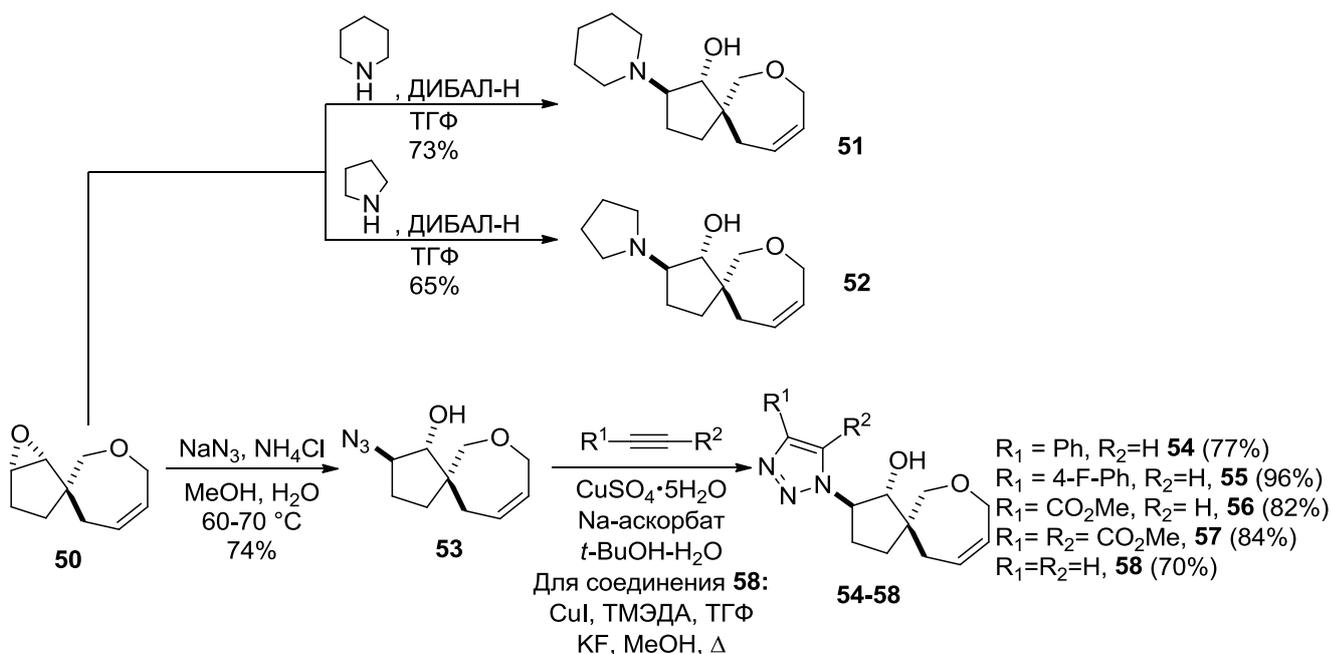


Схема 20. Химическая модификация 4',7'-дигидро-2'H-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепина].

Спироциклический триазол **58** так же, как и в случае триазола **24**, получали в две стадии путем обработки на первой стадии эпоксида **50** триметилсилилацетиленом в присутствии CuI и

ТМЭДА, а затем, без выделения, растворяли неочищенный продукт в метаноле и кипятили с KF, что позволило получить триазол **58** с выходом 78% (схема 20).

Следует отметить, что нам также удалось получить с выходом 84% спироциклическое производное **57**, содержащее в своей структуре фрагмент диметил 1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилата (схема 20), который, как известно из литературных данных, отвечает за биологическую активность. Например, соединения, содержащие указанный фрагмент, проявляют противоопухолевую активность [256], обладают сродством с аденозиновым рецептором [257, 258].

Относительная конфигурация стереоцентров кристаллического спироциклического триазола **55** была строго доказана методом рентгеноструктурного анализа (рис. 13).

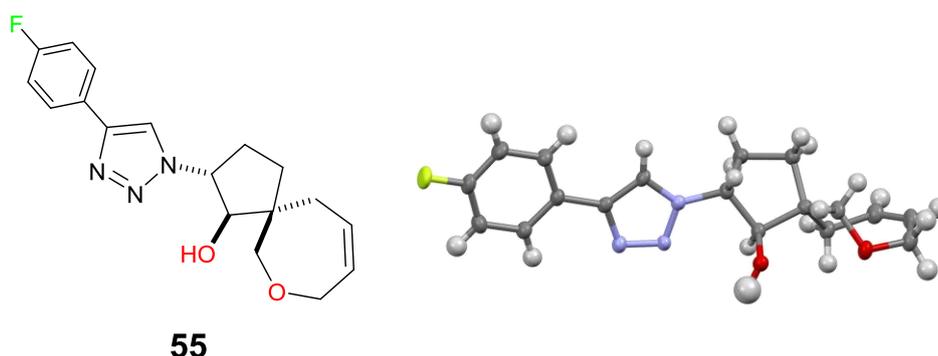


Рисунок 13. Молекулярная структура соединения **55** (CCDC 2417446, [259]).

Эти данные подтвердили наши предположения о стерео- и региоселективности реакций эпексидирования алкена **46** и нуклеофильного раскрытия эпоксида **50** под действием азид натрия, которые в конечном итоге приводят к образованию одного продукта **55**. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, соединение **55** кристаллизуется в виде рацемата (пространственная группа $P2_1/c$, $Z=4$, $R1=0.0557$, CCDC 2417446). Асимметрические центры C(9), C(10), C(11) имеют одинаковую конфигурацию R^*,R^* и R^* . Триазольный и фторфенильный заместители копланарны. Пятичленный цикл C(9)-C(12) имеет конформацию конверта с отклонением атома C(9). Триазольный цикл расположен в экваториальном положении, а гидроксильная группа в аксиальном. Торсионный угол O(1)C(10)C(9)N(1) равен 71° . В кристалле молекулы объединены в centrosymmetric димер за счет O(1)-H...N(3) водородной связи (O(1)...N(3) 2.778(3)Å).

Попытка получить из спироциклического оксепина **55** продукты гидроксирования не увенчалась успехом (схема 21), а именно не удалось разделить смесь изомеров. В выбранных

ранее условиях реакции син-гидроксилирования (K_2OsO_4 – NMO в водном ацетоне) была выделена сложная, хроматографически неразделимая смесь продуктов, в которой присутствовала смесь двух изомерных продуктов реакции гидроксилирования в соотношении 3:2 (соотношение было установлено сопоставлением данных 1H ЯМР, ВЭЖХ/МС анализов с полученными ранее образцами диолов **42a** и **42b**).

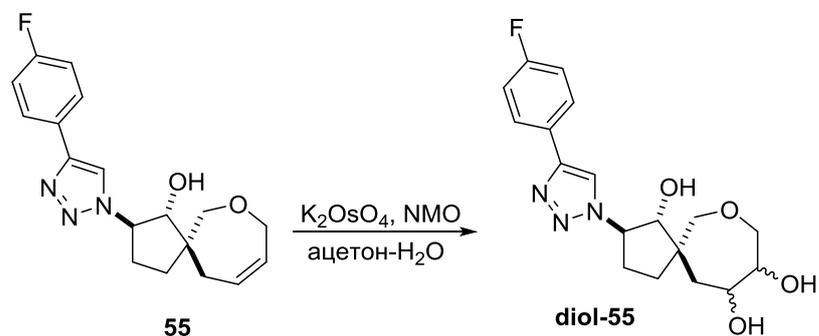


Схема 21. Реакция гидроксилирования оксепина **55**.

Таким образом, было показано, что разработанная методология в существующем виде пригодна для получения полифункциональных производных спирогетероциклических систем и построения на их основе библиотек малых молекул, в структуре которых присутствуют фрагменты 8-оксаспиро[5.6]додекана и 7-оксаспиро[4.6]ундекана – уникальных молекул, синтезированных впервые.

3.1.5. Биологические испытания производных 8-оксаспиро[5.6]додекана и 7-оксаспиро[4.6]ундекана

В рамках программы OIDD, о которой говорилось в начале главы 3, был проведен высокопроизводительный скрининг 25 спирогетероциклических соединений в концентрациях 10 мкМ [260]. На рисунке 14 приведены структуры спироциклических производных, которые были протестированы в качестве ингибиторов hNNMT (никотинамид N-метилтрансфераза человека) [152].

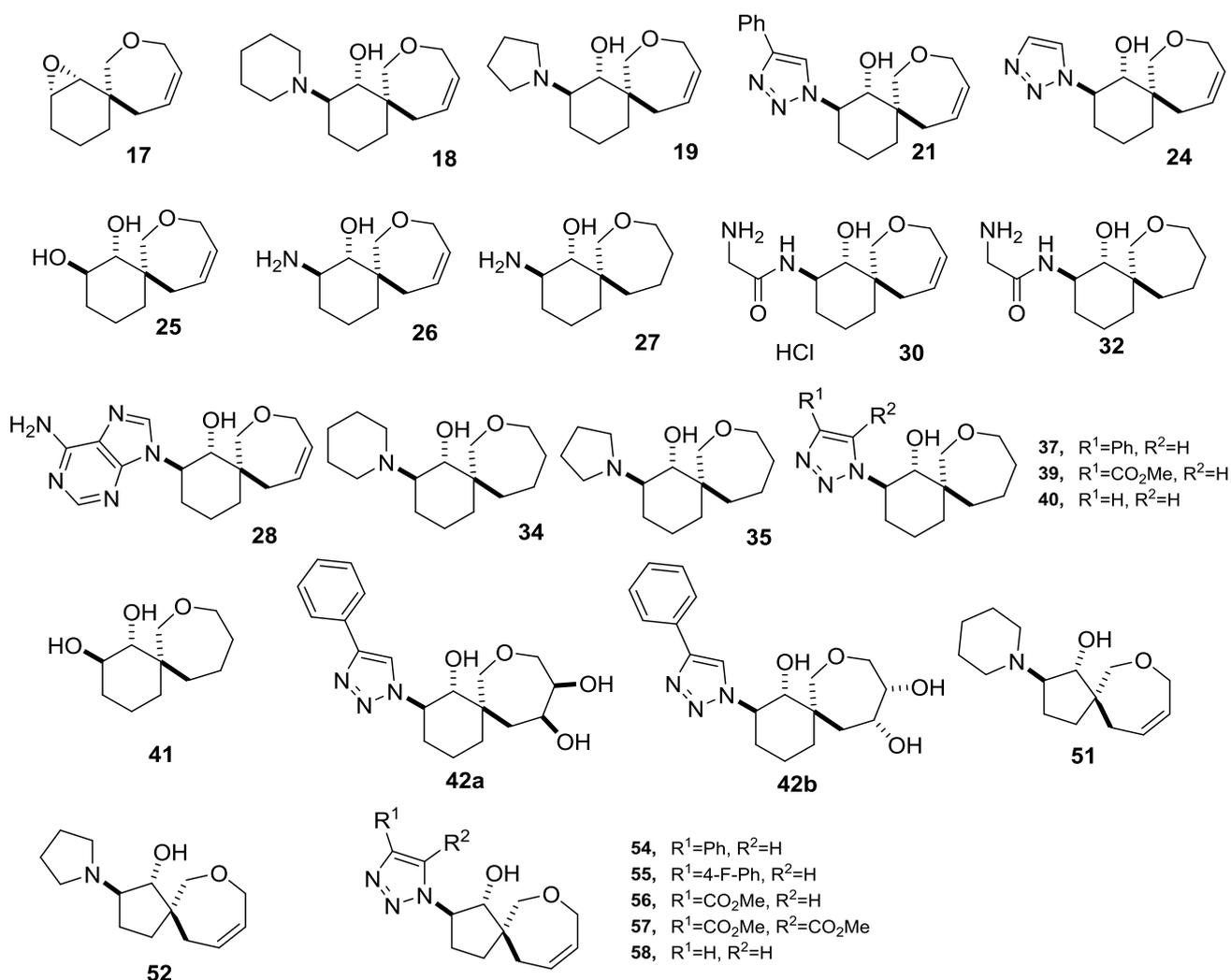
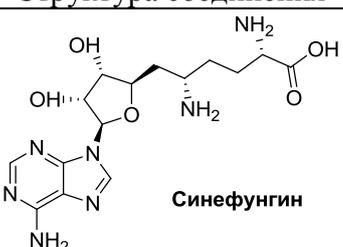
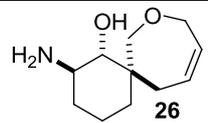
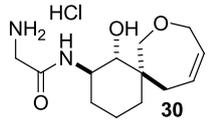
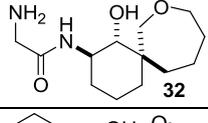
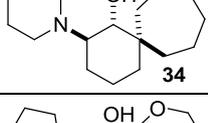
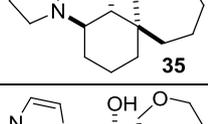
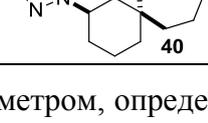


Рисунок 14. Соединения, использовавшиеся в скрининге.

Соединения, проявившие активность, приведены в таблице 5. В качестве стандарта использовалось соединение Синефунгин (Sinefungin).

С одной стороны, предварительный анализ биологических данных показал, что ингибирующую активность проявили соединения, содержащие в своей структуре аминоэтанольный фрагмент, причем для первичных и вторичных аминов (спироциклы **26**, **30** и **32**) процент ингибирующей активности оказался выше, чем для третичных аминов (спироциклы **34** и **35**).

Таблица 5. Ингибирование производными 8-оксаспиро[5.6]додекана фермента hNNMT (в %).

Структура соединения	Процент ингибирования
 <p style="text-align: center;">Синефунгин</p>	100
 <p style="text-align: center;">26</p>	12.5
 <p style="text-align: center;">30</p>	10.2
 <p style="text-align: center;">32</p>	9.5
 <p style="text-align: center;">34</p>	8.4
 <p style="text-align: center;">35</p>	7.0
 <p style="text-align: center;">40</p>	6.7

Также важным параметром, определяющим активность, оказался размер карбоцикла, 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.

С другой стороны, полученных экспериментальных данных крайне недостаточно для проведения глубокого анализа связи между структурными особенностями соединений и их биологическими свойствами, построения надежной модели SAR. Так, например, спироцикл **26** с оксепиновым фрагментом проявил одну из лучших ингибирующую активность по отношению к hNNMT, в то время как его насыщенный аналог – спироцикл **27** – оказался полностью неактивен.

Важно отметить также тот факт, что все спироциклические производные оксепана существенно уступали по своей активности Синефунгину. Мы предполагаем, что это связано с

разным механизмом действия, так Синефунгин служит аналогом субстрата для S-аденозилметионина (SAM), естественного кофактора метилтрансфераз, что позволяет ему эффективно ингибировать эти ферменты, в то время как новые ингибиторы на основе 8-оксаспиро[5.6]додекана могут действовать иначе и не имитировать механизм действия SAM, что сказывается на их способности ингибировать hNNMT.

При финальном анализе результатов биологических испытаний ряда производных 8-оксаспиро[5.6]додекана стала очевидна ключевая роль аминоэтанольного фрагмента в спирооксепановой системе: для шести соединений (**26**, **30**, **32**, **34**, **35** и **40**), содержащих в своей структуре спирооксепановый фрагмент, была обнаружена ингибирующая активность по отношению к hNNMT в нижнем микромолярном диапазоне [144]. Причем все шесть соединений, несмотря на их посредственные значения ингибирования, имеют низкую молекулярную массу (200–256 Да) и малое число тяжелых атомов (НАС – от 14 до 18), что делает их сопоставимыми с фрагментами, используемыми в разработке лекарств на основе подхода FBDD (Fragment-Based Drug Discovery, 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) [261].

Учитывая совокупность полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод, 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 для поиска веществ, обладающих биологической активностью.

3.2. Синтез и анализ данных биологической активности производных 8-азаспиро[5.6]додецена

Важной целью настоящей работы являлся синтез полифункциональных гетероциклических спиросоединений, содержащих в своей структуре фармакофорные фрагменты, которые легко могут быть модифицированы в результате простых химических превращений (см. раздел 3.1.1.). Поэтому одним из логичных вариантов развития синтетических возможностей стала попытка замены гетероатома в 7-членном фрагменте спироциклической системы (замена атома кислорода на атом азота, модификация C), что открывает возможность синтеза новых аза-спирогетероциклов и изучение их биологических свойств. Известно, что производные 2,3,4,7-тетрагидро-1H-азепинов (ТГА) входят в состав природных сложных

молекул и являются исходными соединениями для синтеза соединений, обладающих различным биологическим действием [262, 263]. Например, природное соединение Баланол (Balanol, рис. 15) является мощным АТФ-конкурентным ингибитором протеинкиназы А (РКА) и протеинкиназы С (РКС) – важных мишеней в области лечения онкологических заболеваний [264]. Алкалоид Галантамин (Galantamine, рис. 15) – ингибитор ацетилхолинэстеразы (АChE) – является лекарственным препаратом и используется при лечении болезни Альцгеймера [265].

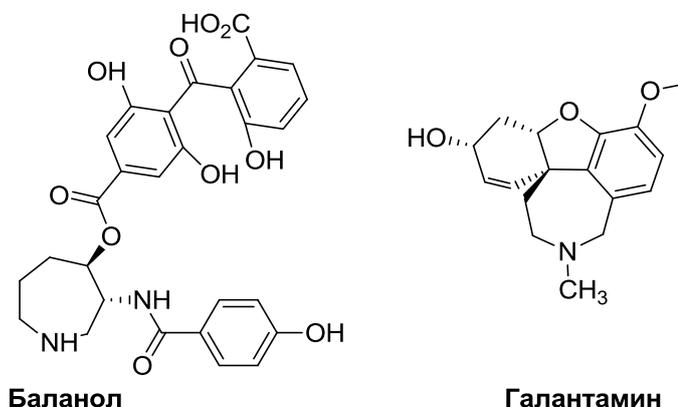


Рисунок 15. Структуры, содержащие в своем составе фрагмент ТГА.

Мы предполагали, что наличие в структуре спироциклической системы фрагмента ТГА приведет к появлению интересных химических свойств и открытию новых видов биологической активности.

3.2.1. Синтез 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а

Подготовка к синтезу, также как и в случае синтеза 8-оксаспиро[5.6]додекана, началась с проведения ретросинтетического анализа возможности синтеза спироциклических производных 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а, из которых в дальнейшем при помощи простых химических превращений могут быть синтезированы библиотеки аза-спироциклических соединений (схема 22). Мы предположили, что ключевое соединение **59**, необходимое для синтеза библиотеки аза-циклических спироциклов, может быть получено из соединения **60** по реакции метатезиса алкенов, протекающей с замыканием кольца, которое может быть получено из 2-аллил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-карбальдегида **62** – продукта окисления циклогексеноксида **15**, синтез которого был отработан нами ранее (см. раздел 3.1.1.).

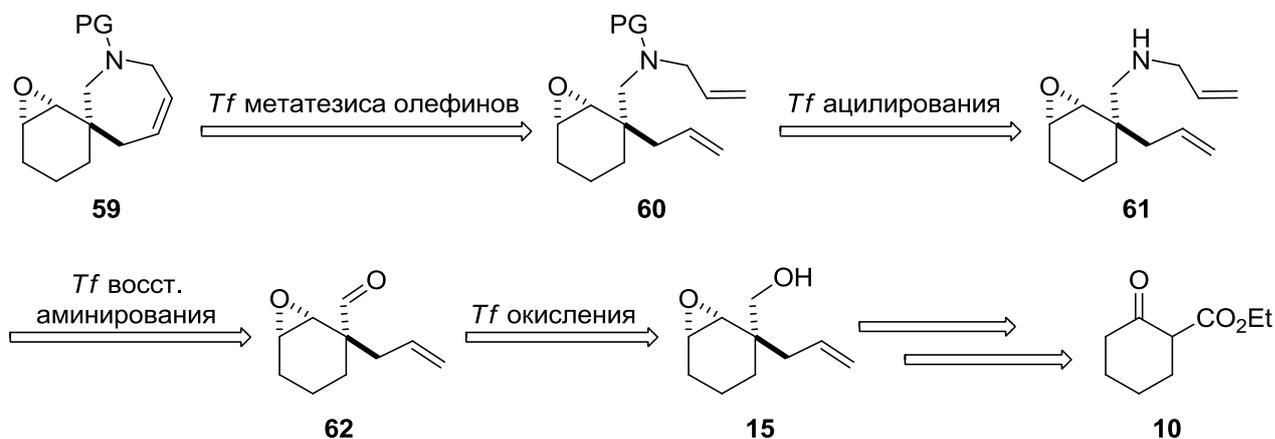


Схема 22. Ретросинтетический анализ синтеза производных 8-азаспиро[5.6]додекана с общей формулой **59**.

Ключевой стадией синтеза производных 8-азаспиро[5.6]додекана **59** является реакция метатезиса алкенов, которая была нами подробно изучена ранее при синтезе производных 8-оксаспиро[5.6]додекана. Стоит отметить, что гладкому превращению диена **60** в аза-спироцикл **59** может помешать наличие нуклеофильного центра (атома азота) в диене, поэтому мы посчитали, что необходимо дополнительно использовать превращения, связанные с постановкой и удалением защитных групп, которые способствуют делокализации неподеленной пары электронов атома азота [266, 267]. Свой выбор мы остановили на использовании *трет*-бутоксикарбонильной защиты (Вос-), которую легко ввести к атому азота при действии на вторичный амин ди-*трет*-бутил дикарбоната (Вос₂О), а удалить защитную группу можно в кислой или основной среде [268]. Простота проведения реакции и доступность ацилирующего реагента с высокой вероятностью позволят получить карбамат **60** с высоким выходом в мягких условиях из амина **61**, содержащего эпоксидный фрагмент. Вторичный амин **61** может быть получен в две стадии (реакция окисления и реакция восстановительного аминирования) из синтезированного ранее спирта **15**.

Для проведения окисления соединения **15**, содержащего гидроксометильный фрагмент, мы использовали реакцию Сверна, которая, как хорошо известно, проходит селективно и не затрагивает ни эпоксидный цикл, ни аллильную группу, входящих в состав молекулы [269]. Окисление проводили в стандартных условиях: в хлористом метиле при -78°C , добавляя спирт **15** к смеси ДМСО и оксалилхлорида и последующим прикапыванием Et_3N . Выход продукта составил 92% (схема 23).

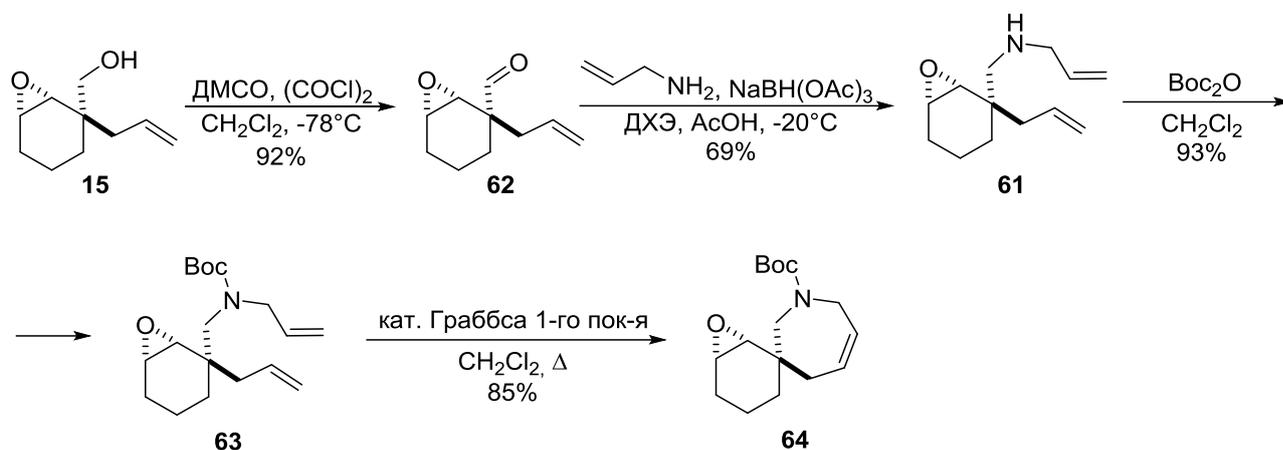


Схема 23. Синтез производного 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксапиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а **64**.

Альдегид **62** был использован в реакции восстановительного аминирования (аллиламин, триацетоксиборгидрид натрия [270]), что привело к образованию вторичного амина **61**. Реакцию проводили в 1,2-дихлорэтано при комнатной температуре, что позволило получить требуемое соединение с выходом 69% (схема 23).

N-Ацилирование амина **61** *tert*-бутилдикарбонатом привело к получению карбамата **63** с выходом 93%, реакцию проводили в хлористом метиле с избытком Boc_2O (1.2 экв.) (схема 23).

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. Мы определили, что добавление 0.2 мол. % катализатора Граббса 1-го поколения недостаточно для полной трансформации диена **63** в спироцикл **64**, попытки увеличить время проведения реакции и температуру также не привели к желаемому результату. Эксперимент, связанный с увеличением количества катализатора в два раза (до 0.4 мол. %) и одновременным увеличением концентрации раствора с 0.1М до 0.2М, увенчался успехом, в результате реакции при кипячении в течение 12 часов в дихлорметане был получен целевой спироцикл **64** с выходом 85% [271].

3.2.2. Химическая модификация 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксапиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а

Спироциклические азепины, содержащие аминоэтанольный фрагмент, как показано ранее (см. раздел 3.1.2.), могут быть получены в результате различных химических трансформаций азидоэтанола **65**, образующегося при нуклеофильном раскрытии азидом натрия

спироциклического эпоксида **64**. Это превращение удалось осуществить при проведении реакции в водном метаноле (10:1) в присутствии NH_4Cl при нагревании, азид **65** был получен с выходом 69% (схема 24).

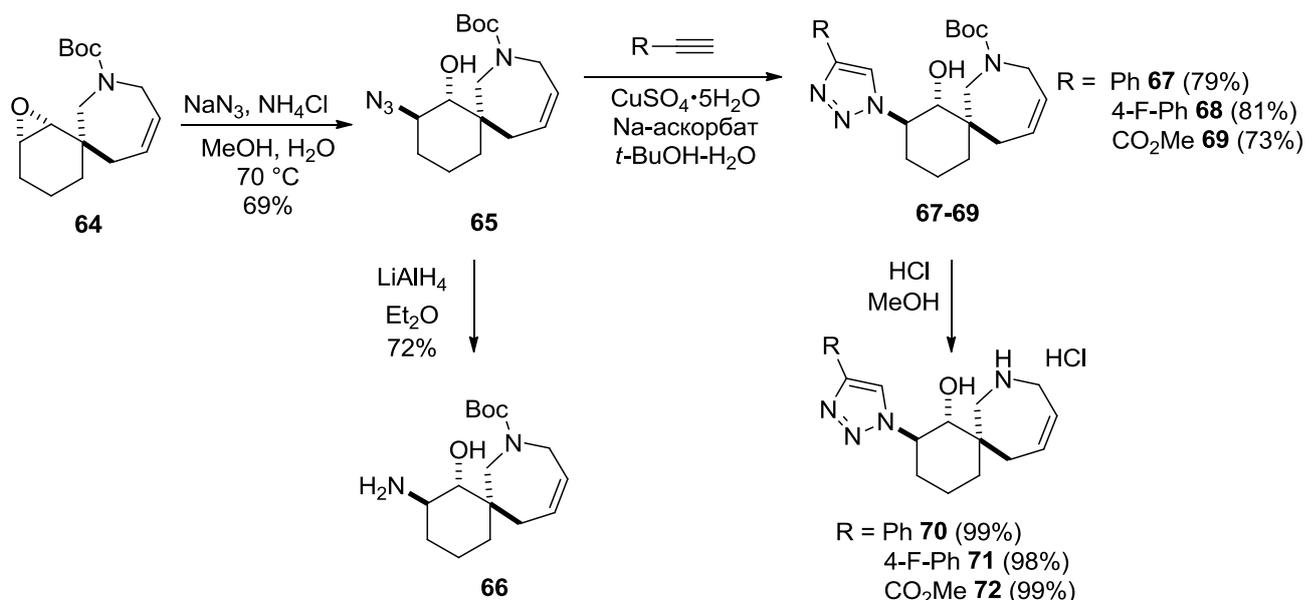


Схема 24. Химические модификации 1,2,4,7-тетрагидро-7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а **64**.

Выбранный нами синтетический подход подразумевает применение спироциклического азидоспирта **65** в цепочках превращений, аналогичных химическим модификациям спироцикла **17**, в которых из азидоспирта **20** были успешно получены аминоэтанол **26** и триазолы **21-24**. Использование азидогруппы в этих случаях оправдано, поскольку она выступает в качестве эквивалента аминогруппы [272] и необходимого компонента для проведения «клик»-реакций. Стратегия синтеза рациональна и эффективна, так как позволяет использовать *tert*-бутоксикарбонильную защитную группу у атома азота азипинового фрагмента спироциклической системы и избегать подбора, введения и удаления других защитных функций.

Из азидоспирта **65** нам удалось получить спироцикл **66** с аминоэтанольным фрагментом с выходом 72%, реакция протекала в диэтиловом эфире при охлаждении, в качестве восстановителя использовали LiAlH_4 . В выбранных условиях [205, 206] нам удалось сохранить не только двойную связь в азепиновом кольце, но и карбаматную функцию (схема 24). Реакцию азидоспирта **65** с фенилацетиленами и метиловым эфиром пропиоловой кислоты проводили в отработанных ранее условиях (*t*-BuOH-H₂O-аскорбат натрия-медный купорос), что позволило нам получить спироциклические триазолы **67-69** с азепиновым фрагментом с выходами (73-81%) (схема 24).

Поскольку соединения, содержащие азепиновый или азапановый скелет, особенно ценны для нужд медицинской химии и демонстрируют широкий спектр биологической активности, крайне желательно построить разнообразный спектр полизамещенных скелетов азепинов на основе легкодоступных реакционных материалов посредством использования рутинных трансформаций, используемых в органическом синтезе, например, реакций ацилирования, алкилирования, восстановительного аминирования и др. С этой целью мы изучили возможность удаления *tert*-бутоксикарбонильной защиты у атома азота азепинового цикла в мягких условиях и получили серию гидрохлоридов спироазепиновых производных **70-72** с высокими выходами (98-99%). Во всех случаях исходный карбамат сначала растворяли в метаноле, а затем к раствору добавляли свежеприготовленный 1М раствор HCl в MeOH, смесь перемешивали в течение 12 часов, растворитель удаляли, продукты – соли соответствующих спироциклических азепинов – анализировали и использовали далее без дополнительной очистки.

Нам также удалось осуществить синтез спироциклических конъюгатов с аденином – **73** и **74** (схема 25). Раскрытие спироциклического эпоксида **64** проводили аденином в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при нагревании. Продукт **73** был выделен с выходом 42%, трансформацию которого в гидрохлорид **74** также проводили в 1М растворе HCl в MeOH при комнатной температуре, в результате чего был получен гидрат дигидрохлорида **74** с выходом 98%.

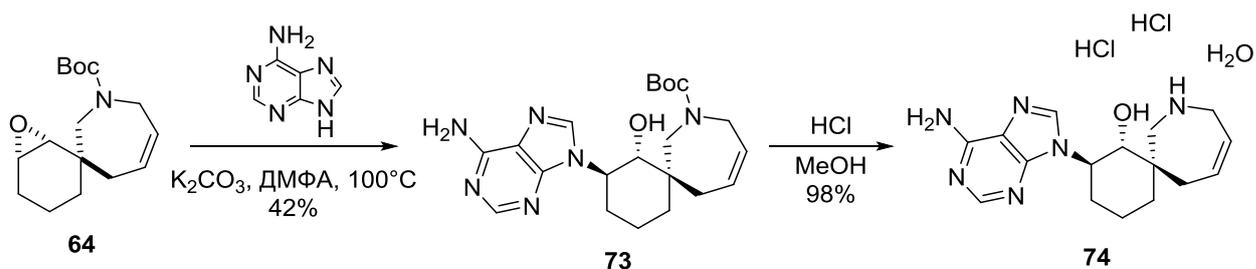


Схема 25. Синтез спироциклических конъюгатов **73** и **74**.

Для однозначного определения строения **74** (рис. 16) было проведено рентгенодифракционное исследование, которое помогло определить относительную конфигурацию стереоцентров кристаллического нуклеозида, содержащего спироциклический фрагмент, и показало, что соединение кристаллизуется в виде соли – дихлорида – и содержит одну сольватную молекулы воды. В кристалле наблюдается весьма необычная супрамолекулярная организация – образование тетракаationного димера. Данный centrosymmetric димер, очевидно невыгодный с электростатической точки зрения, стабилизирован за счет двух водородных связей OH...N(7) (2.908(2)Å) и двух межмолекулярных H-связей N(10)-H...O(1) (N...O 2.872(2) Å) (рис. 16). Принимая во внимание, что гидроксильная группа выступает в этой супрамолекулярной системе в качестве как донора, так и акцептора

протона, логично предположить, что за счет кооперативных эффектов водородная связь O-H...N дополнительно усилена.

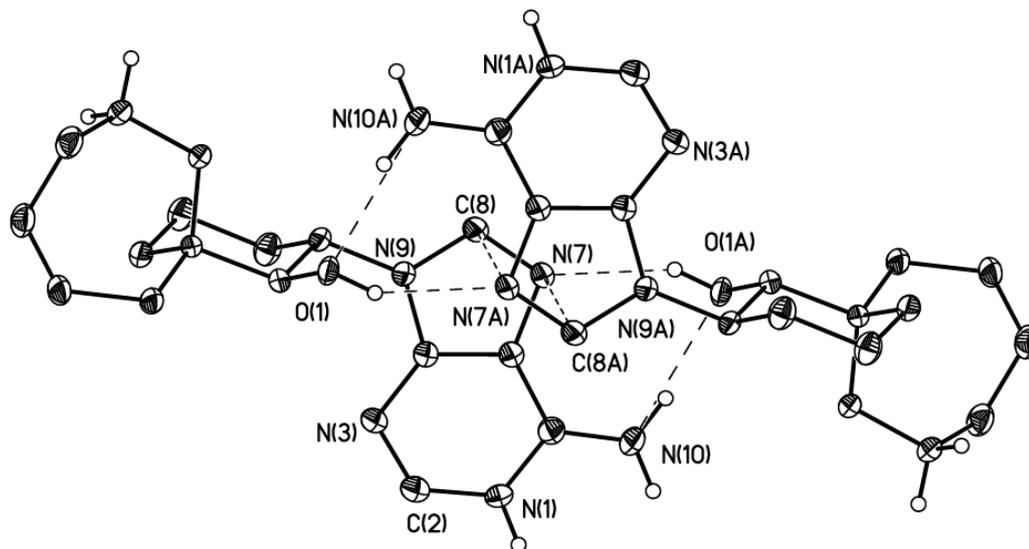


Рисунок 16. Центросимметричный тетракационный димер в кристалле **74**. Атомы водорода C-H групп не показаны.

Помимо H-связей, указанный димер также стабилизирован за счет стекинг-взаимодействия. Хотя площадь перекрытия пуриновых циклов не велика, расстояние между параллельными плоскостями пуриновых циклов составляет всего 3 \AA , а кратчайшие контакты N(7)...C(8) равны $3.077(2)\text{ \AA}$. Очевидно, что для данного тетракационного димера невозможно оценить энергию стабилизации стандартными методами квантовой химии, поскольку для заряженных супрамолекулярных ассоциатов, образованных фрагментами с одинаковыми зарядами, димер заведомо неустойчив в газовой фазе. Данные РСА однозначно подтверждают строение нуклеозида **74**. На основании этих данных мы еще раз подтвердили наши предположения о стерео- и региоселективности протекания ключевых трансформаций: реакций эпексидирования и нуклеофильного раскрытия эпексидного ядра под действием нуклеофила, которые приводят к образованию одного продукта [273].

Далее был проведен синтез 7-азаспиро[4.6]ундец-9-ена **79**, содержащего в своей структуре азидоэтанольный фрагмент. Азидоспирт **79** был получен в пять стадий из циклопентеноксида **48** с гидроксиметильной функцией с общим выходом 35% (схема 26). Спирициклический азид **79** так же, как и оксаспирициклические аналоги, портится при длительном хранении азид **79**.

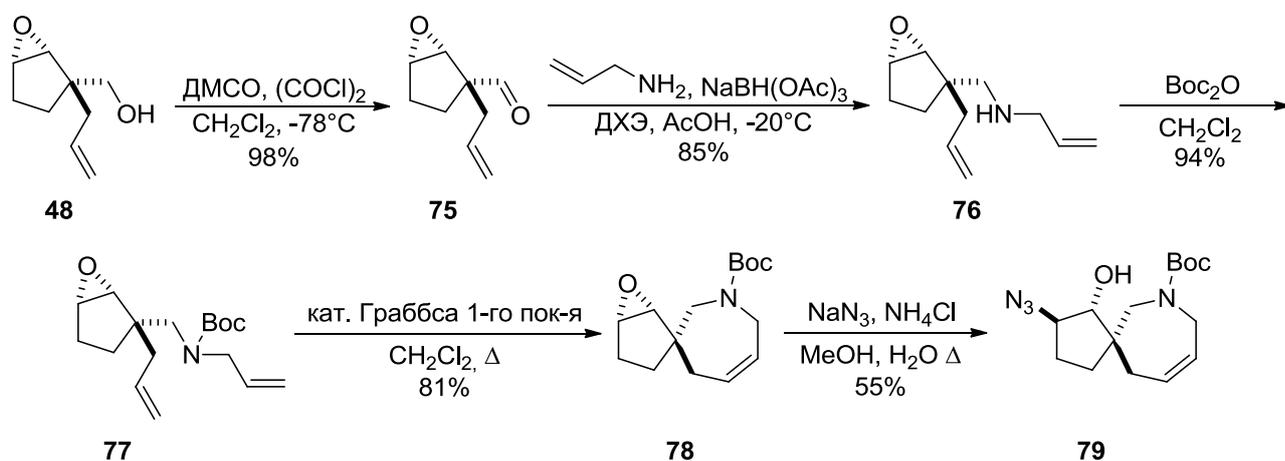


Схема 26. Синтез спироциклического азидоспирта **79**.

Несмотря на схожесть всей цепочки химических превращений, мы наблюдали ряд отличий от метода синтеза, который мы использовали при получении азидоспирта **65**. Во-первых, при проведении реакции метатезиса для полной конверсии диена **77** в спироцикл **78** нам пришлось использовать большее количество катализатора Граббса 1-го поколения, реакцию удалось осуществить в присутствии 0.5 мол. % катализатора и кипячении реакционной смеси в течении 20 часов. Возможно, в этом случае можно было бы использовать катализатор Граббса 2-го поколения, но эти эксперименты мы не проводили. Во-вторых, необходимо отметить то обстоятельство, что раскрытие спироциклического эпоксида **78** под действием азидата натрия в водном метаноле протекало медленно, из-за этого мы наблюдали образование побочных продуктов, а выход азидоспирта составил 55%. Для его выделения потребовалась долгая и трудоемкая хроматографическая очистка, в результате которой часть целевого азидоспирта также была потеряна из-за его низкой стабильности [271].

3.3. Биологические испытания спироаннелированных оксепанов и азепанов, направленные на изучение противоопухолевой цитотоксичности

С целью расширения данных о биологической активности производных спироаннелированных оксепанов и азепанов нами было принято решение о проведении альтернативного исследования по изучению противоопухолевой цитотоксичности 15 спироциклических производных, содержащих фрагменты 8-оксаспиро[5.6]додец-10-ена (спироциклы **19** и **25**), 8-оксаспиро[5.6]додекана (спироцикл **41**), 7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ена (спироциклы **51**, **55-58**) и 8-азаспиро[5.6] додец-10-ена (спироциклы **66**, **68**, **69**, **71-74**), на культуре опухолевых клеток НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки человека).

Цитотоксичность 15 новых спироциклов оценивалась путем определения концентрации, вызывающей 50%-ную гибель клеток, в диапазоне концентраций от 0,25 до 10,0 мкмоль/л.

Контролем служили интактные клетки, культивированные в аналогичных условиях. Процент клеток, выживших при действии каждой дозы соединения, подсчитывали как частное от деления средней оптической плотности в лунках после инкубации с данной дозой к средней оптической плотности контрольных лунок (значения последних приняты за 100%). Результаты показали, что практически все исследуемые соединения не обладают выраженной токсичностью, несмотря на схожесть их химической структуры. При проведении исследования были получены данные о противоопухолевой активности только одного производного спироаннелированного азепина – спироцикла **68** ($IC_{50} = 18.12 \pm 0.2$ мкМ).

На основе полученных данных невозможно сделать корректные выводы о причинах активности спироцикла **68** и влиянии строения спироцикла на активность, но можно сделать предположение, что наличие атома азота с объемным заместителем в 7-членном цикле является важным условием проявления биологической активности, поскольку для спироцикла **71**, являющегося производным спироцикла **68** (получен из **68** путем удаления третбутоксикарбонильной защитной группы), не было выявлено противоопухолевой цитотоксичности по отношению к клеточной линии НСТ116.

3.4. Биологические испытания спироаннелированных оксепанов и азепанов, направленные на поиск противовирусной активности

Осуществлённый анализ литературных данных показал, что производные спироциклических соединений, содержащих в своей структуре оксепановый или азепановый каркас, можно рассматривать как конформационно ограниченные биоизомеры сахарных остатков нуклеозидов, в целом аналогичных фрагментам в нуклеозидных ингибиторах обратной транскриптазы, таких как Ставудин (Stavudine), Зальцитабин (Zalcitabine) и др. (рис. 17) [238].

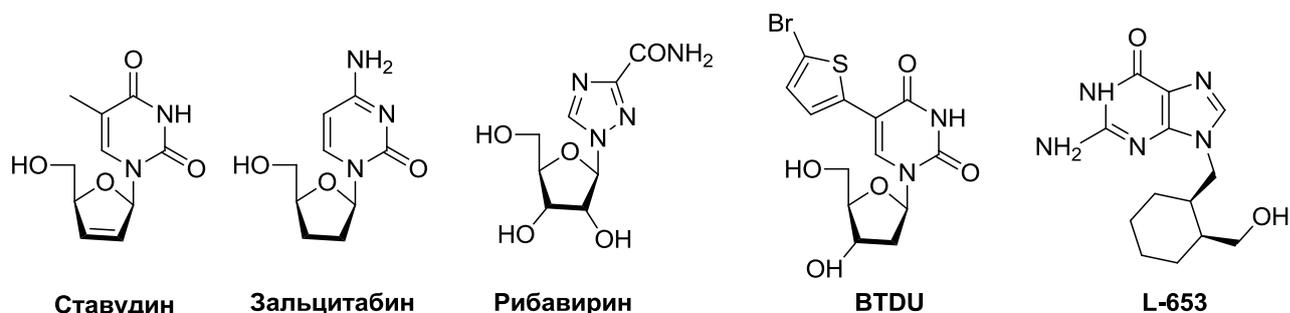


Рисунок 17. Структуры противовирусных лекарственных препаратов.

Преследуя поставленные в рамках настоящей диссертационной работы цели, мы перешли к завершающему направлению наших исследований – выявлению среди синтезированных соединений структур, обладающих перспективной противовирусной активностью. В

сотрудничестве с учёными из Научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова был проведен скрининг библиотеки малых молекул, сформированной на основе полученных полифункциональных производных спирогетероциклических систем.

Фенотипический скрининг противовирусной активности 15 синтезированных малых спироциклических молекул (рис. 18) был проведен на следующей группе вирусов: ортофлаivirus (вирус клещевого энцефалита, TBEV), энтеровирусы (полиовирус, энтеровирус A71, эховирус 30), аденовирус (мастаденовирус C5), хантавирус (вирус Пуумала). Были исследованы спироциклические соединения, содержащие в своей структуре оксепиновый, оксепановый и азепиновый фрагменты в семичленном цикле, противовирусная активность которых никогда ранее не изучалась [274].

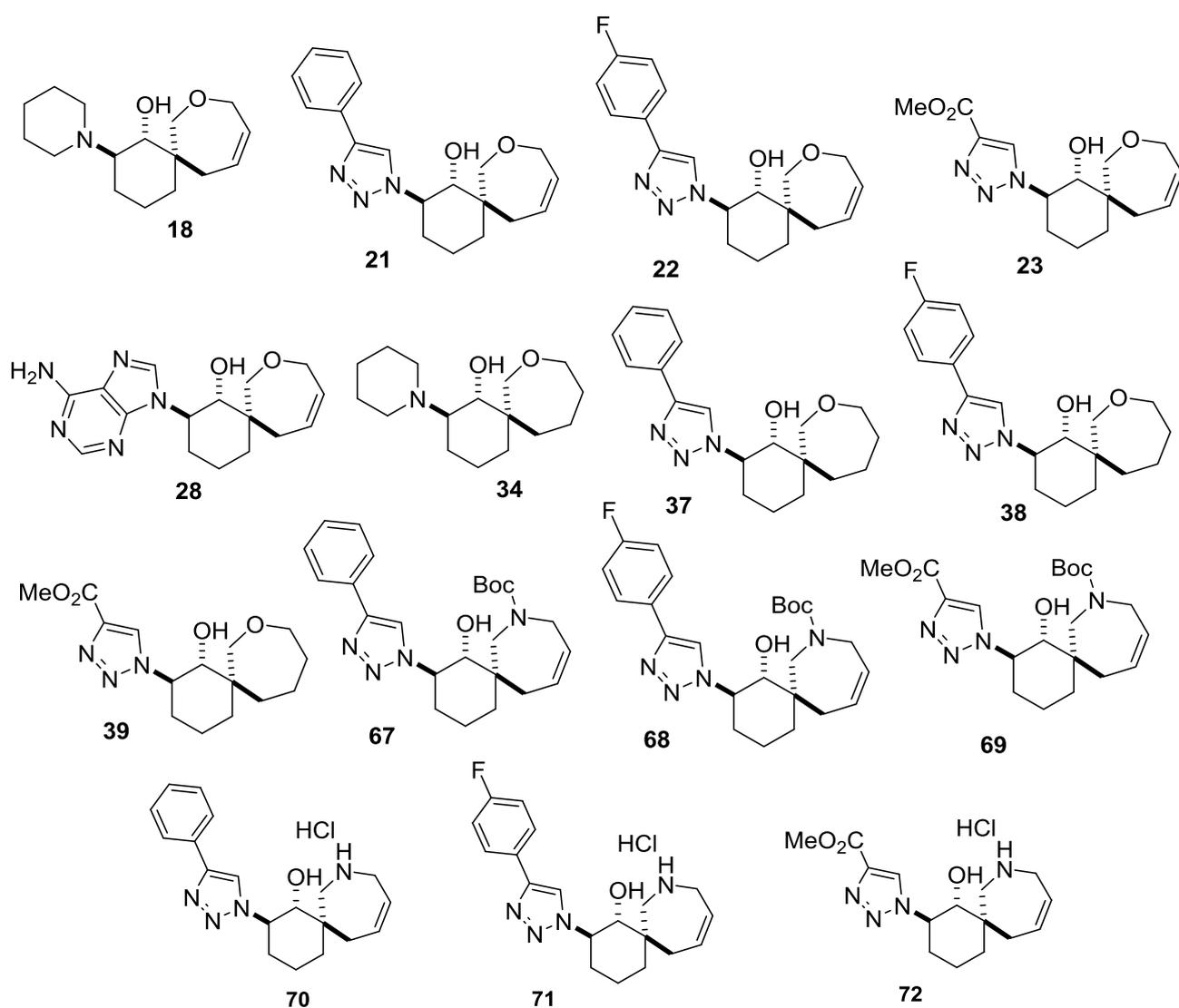


Рисунок 18. Структуры соединений, прошедших биологическую оценку.

На первом этапе оценивалась острая (24 ч) и хроническая (7 сут.) 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 критерия 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 (табл. 6). Как оказалось, большинство соединений были нетоксичны при концентрации 50 мкМ или выше.

Таблица 6. Острая (24 ч) и хроническая (7 сут.) токсичность (CC₅₀, мкМ) исследуемых соединений в различных клеточных линиях (в скобках указан культивируемый вирус).

Соединение	РЕК (TBEV)		HEp-2c (hAdV)		RD (EVs)		Vero-E6 (PUUV)	
	24 ч	7 дней	24 ч	7 дней	24 ч	7 дней	24 ч	7 дней
18	>50	>50	>62.5	>62.5	74 ± 32	31 ± 9	>50	>50
21	>50	>50	>62.5	>62.5	44 ± 10	37 ± 4	>50	>50
22	>100	>100	>100	63 ± 19	>200	>200	>100	>100
23	>50	>50	>62.5	22 ± 7	62 ± 12	62 ± 14	>50	>50
28	>100	>100	>100	н.о. ^a	>200	>200	>100	>100
34	>50	>50	>62.5	>62.5	74 ± 11	18 ± 4	>50	>50
37	>100	>100	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100
38	>50	>100	>62.5	63 ± 16	37 ± 4	6.5 ± 1.2	<50	<50
39	>50	>50	>62.5	31 ± 22	74 ± 30	74 ± 21	>50	>50
67	>100	39 ± 4	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100
68	>100	32.3 ± 0.2	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100
69	>100	>100	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100
70	>100	>100	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100
71	>100	91 ± 4	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100
72	>100	>100	>100	н.о.	>200	>200	>100	>100

н.о. – не определяли

На втором этапе скрининга первичная оценка противовирусной активности соединений против различных вирусов проводилась в различных серийных разведениях, начиная с 50–200 мкМ (табл. 7). Этот диапазон концентраций был выбран на основе типичных значений активности для ингибиторов репродукции ортофлавириусов [275], энтеровирусов [276], аденовирусов [277] и хантавирусов [278]. Было использовано несколько подходов для оценки и сравнения выходов вирусов, полученных в культуре клеток с тестируемым 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. Анализы ПЦР в реальном времени для РНК-вирусов более дорогие и требуют больше времени на проведение эксперимента, поэтому в нашем случае анализы ЦПЭ использовались как более удобные: тест на

редукцию бляшек использовался для ТBEV, тест на редукцию фюкуса – для PUUV и тест на ингибирование ЦПЭ – для энтеровирусов.

Таблица 7. Статистически значимая противовирусная активность соединений в скрининговой концентрации против исследуемых вирусов.

Соединение	TBEV	PV	EV-A71	E30	PUUV	AdV
18	–	–	–	–	–	+
21	–	–	–	–	–	+
22	–	–	–	–	–	+
23	–	–	–	–	–	–
28	–	–	–	–	–	–
28×2HCl	–	–	–	–	–	–
34	–	–	–	–	–	+
37	–	–	–	–	–	+
38	–	–	–	–	–	+
39	–	–	–	–	–	+
67	ТОКСИЧНО	–	–	–	–	+
68	ТОКСИЧНО	–	–	–	–	+
69	–	–	–	–	–	–
70	+	–	–	–	–	–
71	–	–	–	–	–	–
72	–	–	–	–	–	–
Эталонное соединение	4.4 ± 0.8	121 ± 30	85 ± 21	43 ± 10	33 ± 2	< 4.4*

Минус соответствует отсутствию активности, плюс – наличию активности.

Эталонное соединение – 1-Адамантилметил-5-амино-4-(2-фенилэтил)изоксазол-3-карбоксилат для ТBEV [279], N⁴-гидроксицитидин для PV, EV-A71, E30 [280], умифеновир для PUUV [281], бензалкония хлорид для AdV.

* - Вирус был полностью подавлен, вирусная ДНК не обнаружена (C(t) > 45).

Соединения **23**, **28**, **28×2HCl**, **69**, **71** и **72** не показали никакой значительной противовирусной активности (табл. 3), только азепиновый спироцикл **70** был незначительно активен (EC₅₀ = 80 ± 15 мкМ) против ТBEV 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. 8).

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 спироциклы **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.

Таблица 8. Результаты биологических испытаний по влиянию спироаннелированных оксепанов и азепанов на человеческий аденовирус C5 в клетках HEp-2c (HAdV-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	–
21	22 ± 2	> 62.5	> 2.84	67	78 ± 2	> 100	> 1.28
22	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				

CC₅₀ – 50%-ная цитотоксическая концентрация (мкМ), I – ингибирование HAdV-C5 при 50 мкМ концентрации спироциклов (%); EC₅₀ – полумаксимальная эффективная концентрация (мкМ); SI = CC₅₀/EC₅₀ – индекс селективности.

Производные 8-оксаспиро[5.6]додекана с пиперидиновым заместителем в циклогексанольном фрагменте (соединения **18** и **34**) показали умеренную активность против аденовируса, что соотносится с литературными данными о распространенности пиперидинового фрагмента в лекарственных препаратах [282]. Самую высокую активность продемонстрировали молекулы с триазольным кольцом, содержащем 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 триазолы со сложноэфирной группой (соединения **23**, **39** и **69**) были фактически неактивны. Эффект влияния заместителя в *para*-положении фенильного кольца в парах соединений **21-22**, **37-38**, **67-68** установить не удалось из-за высокого стандартного отклонения EC₅₀ для соединения **22**. Спироцикл **28**, несмотря на наличие аденинового фрагмента и самое высокое структурное сходство с нуклеозидами-лекарственными препаратами, не проявил никакой противовирусной активности ни в форме свободного основания, ни в форме соли.

Спироциклическое производное с азепиновым фрагментом (соединение **70**) оказалось единственным из всего списка соединений, показавшим противовирусную активность по отношению к TBEV. Хотя уровень активности далек от высоких значений, тем не менее, факт наличия противовирусной активности у спироаннелированных азепинов служит полезным знанием и может быть использован в качестве отправной точки для синтеза библиотек соединений на основе производных 8-азаспиро[5.6]додецена и среди этих соединений совершенно новой серии ингибиторов TBEV, существенно отличающихся от известных в литературе [283]. В целом, учитывая молекулярную массу соединений, представленных здесь (в основном от 300 до 350 Да), их структурную новизну и отсутствие достоверной информации о мишенях, синтезированные нами спироаннелированные производные оксепана и азепана следует рассматривать не как кандидатов для направленной и точечной разработки препарата, а как новые хемотипы для оптимизации активности. Отсутствие противовирусной активности этих

соединений против TBEV, PUUV и энтеровирусов предполагает, что молекулярная мишень является специфичной для аденовируса. Никаких попыток определить точную цель в рамках данного исследования не предпринималось [274].

3.5. Исследование противовирусной активности производных 8-оксо(аза)спиро[5.6]додецена в отношении вируса простого герпеса первого типа и цитомегаловируса

В данном разделе диссертационной работы, выполненной совместно с ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, была изучена биологическая активность 20 спиросоединений по отношению к герпесвирусам: вирусу простого герпеса 1-го типа и цитомегаловирусу (табл. 9).

Герпесвирусы – большое семейство крупных (100-200 нм) оболочечных ДНК-содержащих вирусов, поражающих человека и животных. Инфекция, вызванная герпесвирусами, может проявляться в различных формах: от местных воспалений до генерализованных форм и злокачественных опухолей. За счёт склонности пребывать в организме человека на протяжении всей жизни, проникший туда вирус создаёт постоянную угрозу реактивации при малейшем нарушении функционирования иммунной системы [284, 285].

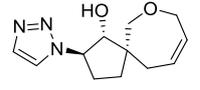
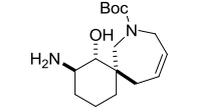
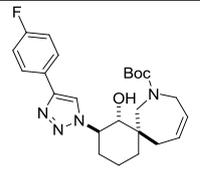
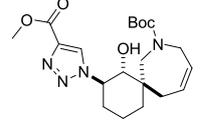
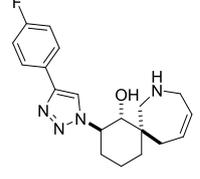
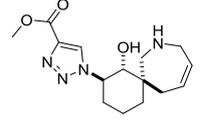
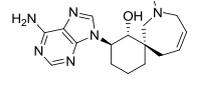
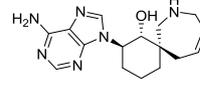
На первом этапе осуществлялась оценка цитотоксичности исследуемых веществ в отношении двух клеточных линий: Vero (клетки-хозяева для вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1)) и MRC-5 (клетки-хозяева для цитомегаловируса (ЦМВ)) – все исследуемые соединения оказались нетоксичными для указанных клеточных линий (табл. 9). 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).

Анализ зависимости структура-активность показал, что выраженную активность в отношении цитомегаловируса проявили 3 спироциклических производных – **18**, **35** и **55**, в отношении вируса простого герпеса – **18**, **26**, **44** и **55**. При этом необходимо отметить, что всего два соединения, **18** и **55**, проявляли активность в отношении обоих вирусов, а для одного из них – соединения **55** – с помощью молекулярного моделирования было показано, что одной из мишеней может являться тимидинкиназа (ТК) (см. раздел 3.6).

Таблица 9. Цитотоксичность и противовирусная активность спироаннелированных производных оксепана и азапана в отношении вируса простого герпеса 1-го типа (клеточная линия Vero) и цитомегаловируса (клеточная линия MRC-5).

Шифр работы	Формула	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
34		80	>80	1	467.8	>467,8	1
35		108.9	3.04	44.75±10	299.4	>299.4	1
38		816.6	>816.6	1	200.2	>200.2	1
44		90.9	82.9	1.1	570.2	40	14.25±2.32
51		1074	>1074	1	723.9	>723.9	1
52		726.7	>726.7	1	331.3	>331.3	>331.3
55		606,3	47.3	12.82±0.8	749.5	12.8	59.2±5.63
56		1346	>1346	1	543.1	381	1.4
57		1055	>1055	1	596.2	>596.2	1

Продолжение таблицы 9.

Шифр работы	Формула	Цитомегаловирус			Вирус простого герпеса		
		ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ мкг/мл	ХТИ	ЦТД ₅₀ , мкг/мл	ЭД ₅₀ мкг/мл	ХТИ
58		1152	>1152	1	290.9	>290.9	1
66		142.2	>142.2	1	111.6	>111.6	1
68		292.5	>292.5	1	327.2	>327.2	1
69		238.5	>238.5	1	224.1	>224.1	1
71		118.7	>118.7	1	185	>185	1
72		238.1	>238.1	1	295.7	>295.7	1
73		537.2	>537.2	1	-	>140	1
74		620	>620	1	379.2	>379.2	1

Расчет ЦТД₅₀ и ЭД₅₀ проводили с помощью параметрического теста на основе t-критерия Стьюдента для выборок с нормальным распределением или непараметрических критериев Уилкоксона-Манна-Уитни с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 и GraphPad Prism 7.0.

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 аденовирусу C5, также неактивны оказались спироциклы, содержащие в структуре триазольного фрагмента сложноэфирную функцию (**56** и **57**) (рис. 19).

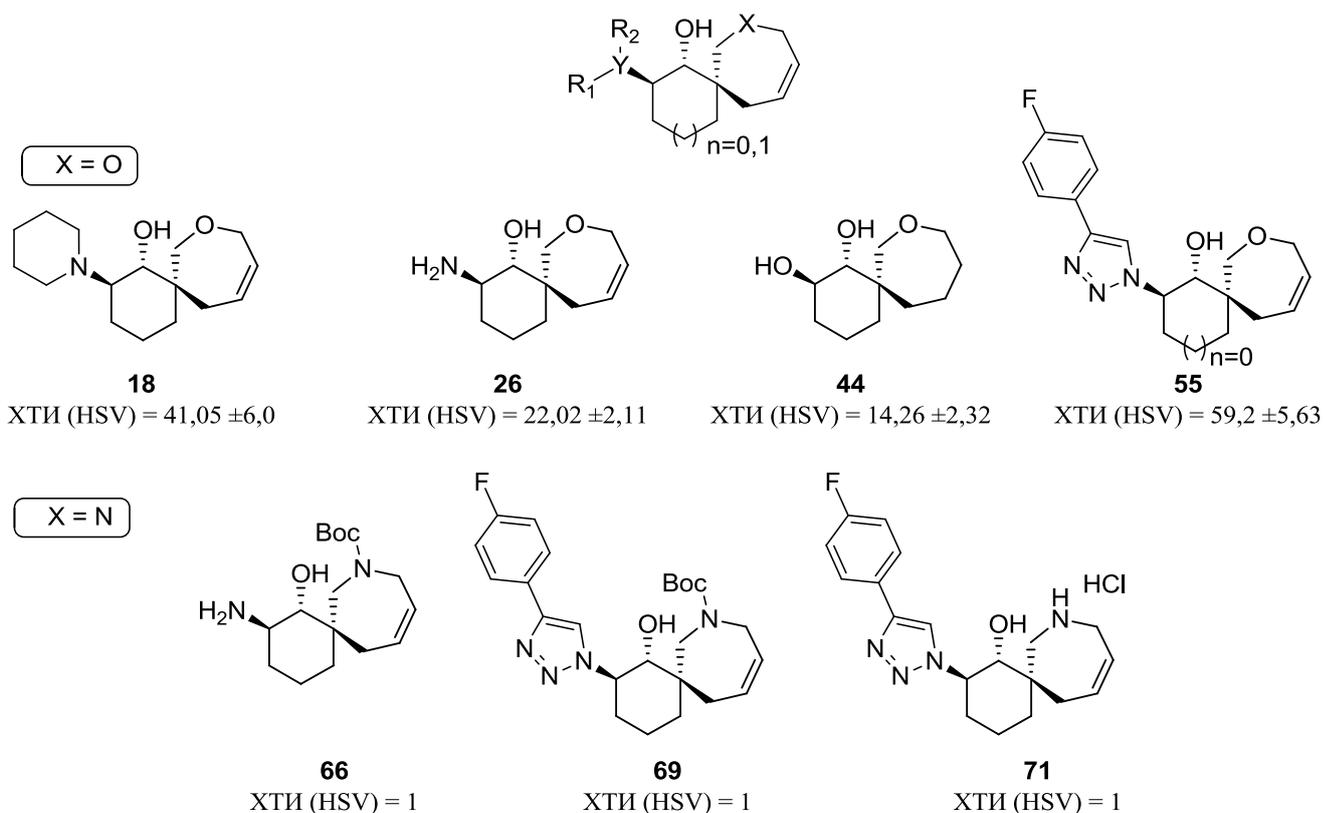


Рисунок 19. Сравнение противовирусной активности производных спироциклических оксепанов (X=O) и спироциклических азепинов (X=N).

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 семичленном 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 семичленном 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 семичленного гетероцикла, которые могут быть расположены в пространстве активного сайта ТК аналогично сокристаллизованным ингибиторам из РСА-модели ТК (см. раздел 3.6. и рис. 24).

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 (HSV) = 41.048±6, ХТИ (ЦМВ) = 85.87±9,88) содержит в своей структуре транс-пиперидинциклогексанольный фрагмент.

Важно также отметить, наличие кратной связи в оксепиновом фрагменте усиливает противовирусную активность, например, для соединения **26** ХТИ (HSV) = 22.02 ±2.11, а вот его насыщенный аналог **27** оказался полностью неактивным (ХТИ (HSV) = 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 семичленном 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 оксепинов обладают противовирусной активностью. При анализе всей группы производных спироциклических оксепинов можно сделать вывод, что спироциклы, обладающие противовирусной активностью, содержат в ядре семичленного гетероцикла с атомом кислорода двойную связь, а в ядре циклогексана они содержат транс-аминоэтанольный фрагмент. В целом, производные 2-амино-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ола (**18**, **26** и **44**) оказываются более активными, по сравнению с производными 2-амино-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ола (**51**, **52**, **56** – **58**, однако встречаются исключения – спироцикл **55**).

Наличие ненасыщенного кольца в спирооксепинах, как правило, повышает их противовирусную активность (**18**), такой же эффект наблюдается при введении в спироцикл 4-(*para*-фтор)фенилтриазольного фрагмента (**55**). Дополнительная химическая модификация, связанная с введением остатка азотистого основания в положение С-2 спироцикла (соединения **73** и **74**), приводит к потере противовирусной активности и к резкому увеличению цитотоксичности.

В целях попытки нахождения механизма действия новых спироаннелированных гетероциклов были проведены исследования времени добавления биологически активных спироциклов. Исследовались этапы жизненного цикла ВПГ-1. Для этого были использованы только 2 соединения, проявившие лучшую активность в отношении как ВПГ-1, так и ЦМВ, а именно **18** и **55**. Помимо этого, данные соединения имеют наибольший ХТИ в отношении ВПГ-1.

По итогам данного исследования были получены следующие результаты (рис. 20 и рис. 21):

Время добавления: 18

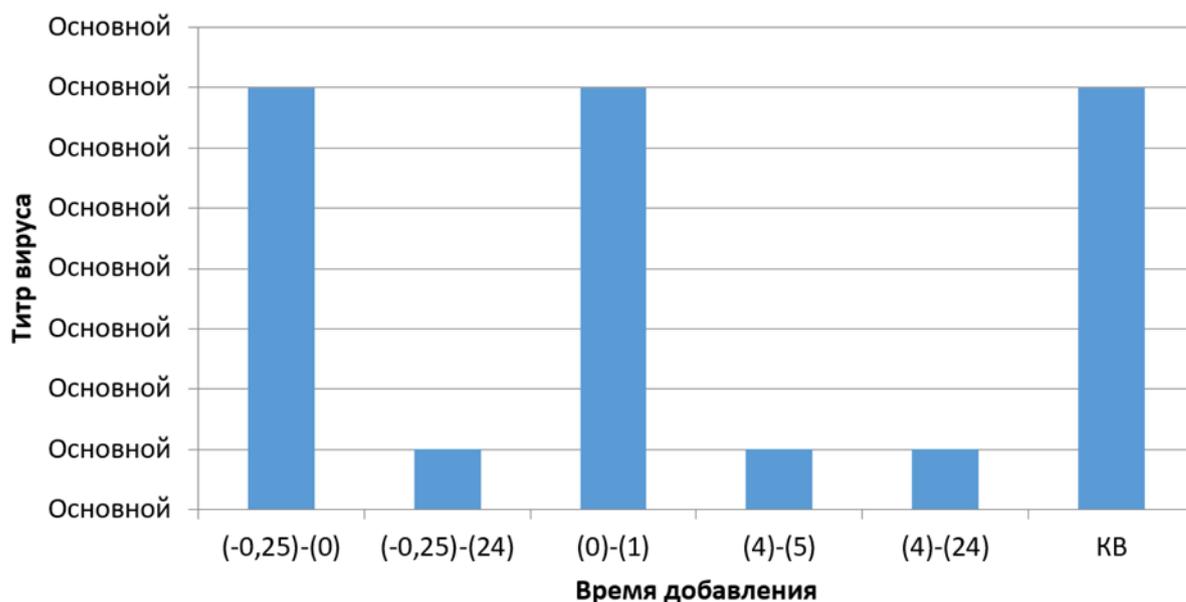


Рисунок 20. Результаты опыта по времени добавления со спироциклом 18.

Время добавления: 55

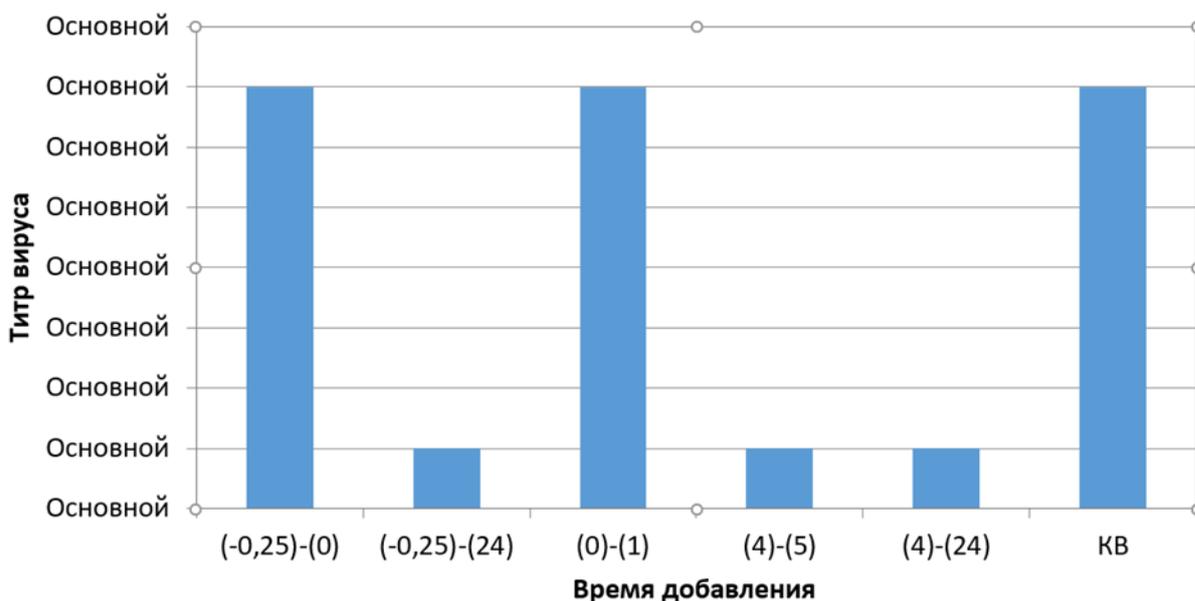


Рисунок 21. Результаты опыта по времени добавления спироцикла 55.

На данных графиках видно, что титр вируса в рядах -0,25-0 и 0-1 оказался равен титру контроля вируса. Следовательно, вещество не препятствует связыванию вирусной частицы с клеткой и его проникновению. При этом в точках -0,25-24, 4-5 и 4-24 признаков цитопатического действия вируса обнаружено не было. Исходя из этого можно сделать вывод, что вещество проявляет своё действие в момент репликации вирусных генов и одной из причин,

обуславливающих противовирусную активность, является возможное ингибирование тимидинкиназы, в результате которого происходит остановка синтеза вирусных белков в клетке.

3.6. Молекулярное моделирование производных 8-оксо(аза)спиро[5.6]додецена

С целью выяснить, какой структурный элемент молекулы спироаннелированного семичленного гетероцикла может отвечать за связывание с определенными участками активного сайта фермента, был проведен молекулярный докинг. Работа была проведена в соавторстве с сотрудниками Московского физико-технического института (МФТИ).

На основании проведенного структурного поиска с использованием баз данных SciFinder (ACS) и Drug Discovery Intelligence (Cortellis) были обнаружены ближайшие структурные аналоги 20 синтезированных соединений: **18, 26, 27, 34, 35, 38, 44, 51, 52, 55-58, 66, 68, 69, 71-74**, обладающие противовирусной активностью, из которых в качестве референсной молекулы было выбрано соединение 5-(5-бром-2-тиофен)-2'-деоксиуредин (BTDU) (рис. 22), которое содержит в своей структуре остаток сахара и гетероцикл – 5-бромтиофен, описанное ранее в качестве ингибитора активности тимидинкиназы (ТК) вируса простого герпеса первого типа (HSV-1) с $IC_{50}=3,5$ мкМ) [286–288]. Терапия против герпеса в основном нацелена на вирусные тимидинкиназы и использует аналоги нуклеозидов, трифосфаты которых являются ингибиторами вирусной ДНК-полимеразы или приводят к токсическим эффектам при включении в ДНК. ТК вируса HSV-1 является ключевым элементом в механизмах репликации вируса герпеса и играет важную роль в реактивации латентной инфекции [289]. В частности, было показано, что, например, (+)-9-[[*Z*]-2-(гидроксиметил)циклогексан]метил}гуанидин (L-653,180) – несубстратный ингибитор ТК, разработанный компанией Merck [290] (рис. 22), способен подавлять реактивацию латентной формы, не оказывая при этом влияния на репликацию вируса. ТК вируса HSV-1 кодируется геном UL23 и состоит из 376 аминокислот. Фермент катализирует перенос фосфатной группы от АТФ к тимидину, образуя тимидинмонофосфат (dTMP), что необходимо для синтеза вирусной ДНК. В отличие от клеточной тимидинкиназы, HSV-1 ТК обладает широкой специфичностью субстратов, что обеспечивает фосфорилирование как нативных нуклеозидов (тимидин, дезокситидин), так и различных нуклеозидных аналогов, таких как ацикловир и ганцикловир.

В базе данных кристаллографических структур доступен комплекс тимидинкиназы с BTDU (PDB код: 1KI4, разрешение: 2.34 Å, при выборе модели учитывали некоторое структурное сходство фрагмента 8-оксаспиро[5.6]додецена с BTDU.) [291], который был выбран в качестве референсной трёхмерной модели для осуществления типовых процедур

моделирования стыковки (докинг) [291]. Стандартную процедуру подготовки трёхмерной модели осуществляли в программе Maestro (Schrodinger) с использованием опции “Protein Preparation”, при этом осуществлялось добавление атомов водорода и исключение молекул воды, не оказывающих непосредственное влияние на связывание лиганда (5 Å от атомов лиганда). После чего с использованием опции “Refine” осуществляли минимизацию потенциальной энергии комплекса силовым полем OPLS3e с допуском 5 Å (рис. 22).

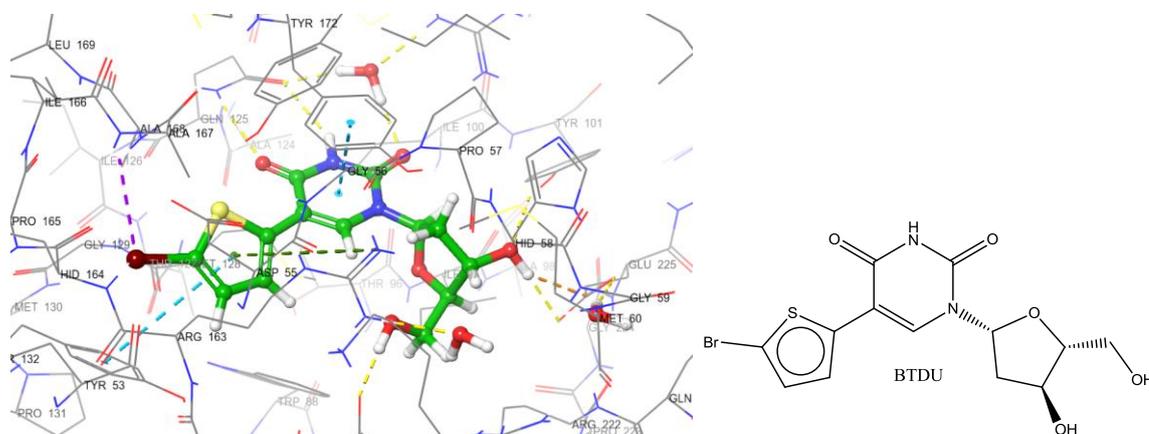


Рисунок 22. Механизм связывания BTDU с активным сайтом ТК (HSV-1).

Как показано на рисунке 22, BTDU связывается с активным сайтом ТК подобно дезокситимидину, где фрагмент рибозы располагается в аналогичном аминокислотном окружении с мостиковыми молекулами воды. Кроме того, локализация центрального урацильного фрагмента и межмолекулярные взаимодействия 3-NH и 4-карбонильного фрагмента с Gln-125 аналогичны нативному нуклеотиду. Бром-замещённый тиофен в структуре BTDU располагается в глубине кармана, образованного остатками Trp-88, Tyr-132, Arg-163 и Ala-167, что обусловлено смещением боковой цепи Tyr-132. При этом изменяется архитектура внутрибелковых взаимодействий, и протон гидроксильной группы Tyr-132 образует водородную связь с карбонильной группой остатка Asp-162. Тиофен вступает в ван-дер-ваальсовы взаимодействия с Ala-167, Ala168, Met128 и Trp88, при этом *t*-образный стекинг обеспечивается остатком Tyr132, а π -катионное взаимодействие – остатком Arg163. Атом брома взаимодействует с протоном амидного фрагмента пептидного остова в Ala168, а 2-карбонильная группа центрального гетероциклического фрагмента образует связь с Arg176 и Gln125 через мостиковую молекулу воды. Планарный стекинг с Tyr172 и гидрофобные взаимодействия с Met128 вносят дополнительный вклад в аффинность BTDU. Дезоксирибозный фрагмент в 2'-эндо конформации вступает во взаимодействие с Glu83, Glu225 и Tyr101, гидроксильные группы при этом контактируют с молекулами воды.

Для построения трёхмерной модели докинга использовали модуль «Receptor Grid Generation» (кубическая ячейка размером 20 Å, референсный лиганд в центре ячейки), при этом

обязательные межмолекулярные взаимодействия не указывались. Валидацию модели осуществляли путём моделирования стыковки BTDU с активным сайтом ТК. На первом этапе для BTDU генерировали трёхмерные стартовые конформации при помощи опции «LigPrep» (силовое поле OPLS3e), затем с использованием модуля «Ligand Docking» прогнозировали возможные механизмы связывания BTDU и анализировали полученные значения оценочной энергетической функции (ОЭФ) «Docking Score» (рис. 23). Как показано на рисунке 23, спрогнозированная поза BTDU практически полностью совпадает с нативной за исключением одной гидроксильной группы, которая образует водородную связь с Glu83, однако имеет альтернативный торсионный угол. Значение ОЭФ составило для выбранной позы -11,25 ккал/моль.

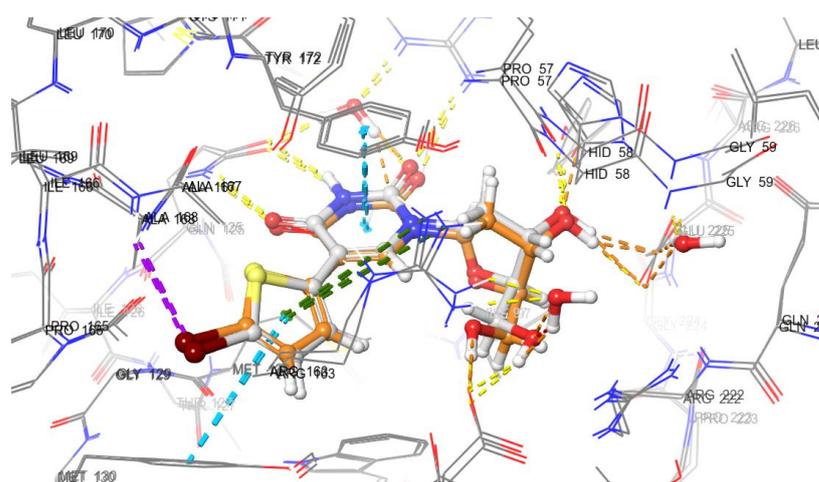


Рисунок 23. Результаты моделирования стыковки BTDU (*серый*) в сравнении с данными рентгеноструктурного анализа (*оранжевый*), RMSD: 0,5 Å.

С целью оценки возможности связывания синтезированных в рамках диссертационной работы спироциклических молекул с ТК было осуществлено моделирование стыковки на примере соединения **55**, обладающего наиболее сильным структурным сходством фрагмента 4-фторфенилтриазола спироцикла с 2-бромтиофеновым фрагментом в BTDU. Процедуру моделирования осуществляли по аналогии с описанным выше подходом, но без учета молекул воды на первой стадии. Для спироцикла **55** было сгенерировано несколько стартовых трёхмерных конформаций, которые использовали в ходе докинга. По результатам эксперимента было получено несколько возможных вариантов связывания исследуемой структуры с ТК (рис. 24). Как показано на рисунке 24а, все пять вариантов возможного связывания не имеют существенных отличий, за исключением нескольких способов расположения *спиро*-фрагмента. Значения ОЭФ для спрогнозированных поз лежат в интервале от -8,1 до -7,6 ккал/моль, что по сравнению с референсной молекулой указывает на меньшую аффинность связывания спироцикла **55**, однако, с учетом адаптации модели под BTDU, значения ОЭФ носят исключительно качественный характер в условиях первичного эксперимента. Тем не менее, как

3.7. Синтез производных 8-азаспиро[5.6]додецена, содержащих 5-арилпиррольный фрагмент

В качестве одной из возможных модификаций атома азота в азепановом фрагменте [5.6.0]-спироциклической системы, приводящей к усилению противовирусной активности, стала попытка введения к атому азота спироцикла **71** различных по своему строению остатков 5-арил-(гетарил)-пиррол-2-карбоновых кислот. Фрагмент арилпиррол-2-карбоновой кислоты часто встречается в соединениях, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностью, что делает введение данного фармакофора актуальным и перспективным при создании сфокусированных библиотек [292–297].

Ранее в нашей научной группе проводились работы по синтезу малых молекул, обладающих противовирусной активностью по отношению к вирусу иммунодефицита человека, – ингибиторам проникновения вируса путем связывания с белком gp120 (гликопротеин, расположенный на поверхности оболочки вируса ВИЧ), в результате которого предотвращается прикрепление вируса к CD4. В качестве перспективных ингибиторов были определены амиды 5-арил-(гетарил)-пиррол-2-карбоновых кислот, недостатком которых была высокая токсичность.

Как известно (см. раздел 2.1.), увеличение количества sp^3 -гибридных атомов углерода в молекуле-лидере часто помогает решить проблему токсичности биоактивных молекул, именно по этой причине мы решили объединить в наших молекулах фрагмент аннелированной спиросистемы на основе азепина и остаток пиррол-2-карбоновой кислоты, который отвечает за противовирусную активность соединений.

На схеме 27 приведен синтез 5-арил-(гетарил)-пиррол-2-карбоновых кислот, который был осуществлен по описанной литературной методике [298]. На первой стадии синтеза из соответствующих арил(гетарил)бромидов **80** и борной кислоты **81** по реакции кросс-сочетания Сузуки были получены продукты кросс-сочетания **82а-с**. Удаление *трет*-бутокискарбонильной-защитной группы в кислой среде приводит к образованию пирролов **83а-с**, ацилирование которых трифторуксусным ангидридом позволяет получить амиды 5-арил-(гетарил)-пиррол-2-карбоновых кислот **84а-с**. Целевые кислоты **85а-с** были получены щелочным гидролизом трифторацетильной группы в молекулах **84а-с** с последующей обработкой натриевых солей водным раствором HCl (0.1M).

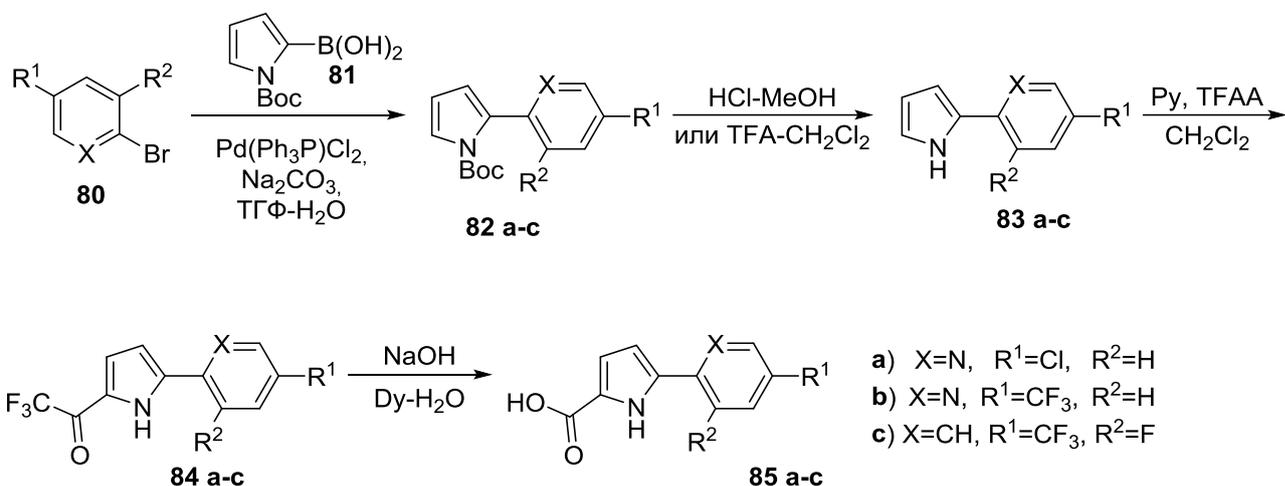


Схема 27. Синтез 5-арил-(гетарил)-пиррол-2-карбоновых кислот **85 а-с**.

Также были синтезированы алкилзамещенные в пиррольном кольце кислоты, поскольку известно, что наличие метильной группы в С-3 пиррольного фрагмента усиливает противовирусную активность и снижает токсичность [294]. Синтез кислот представлен на схеме 28. Соединения **86a-b** были получены с помощью реакции кросс-сочетания Соногаширы с последующей циклизацией в соответствующие пирролы взаимодействием с иодидом **87**. Удаление *tert*-бутокискарбонильной защитной группы и трансформация сложных эфиров в целевые карбоновые кислоты **90a-b** завершало синтез.

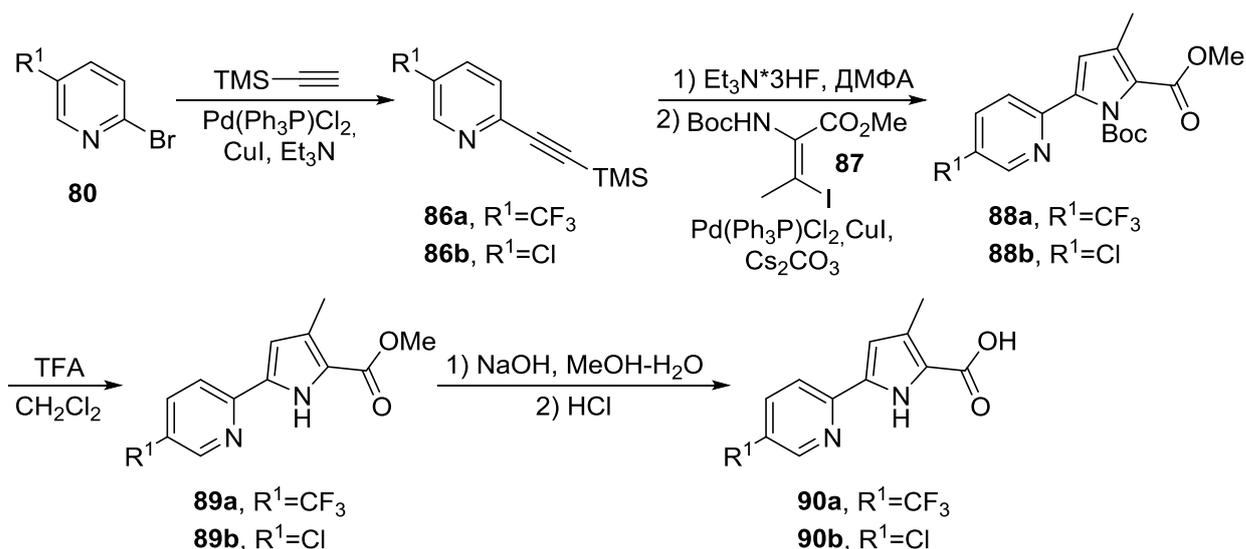


Схема 28. Синтез 3-метил-5-(пиридин-2-ил)-1H-пиррол-2-карбоновых кислот (**90a-b**).

Спектральные характеристики кислот **85a-c** и **90a-b** согласуются с приведенными ранее в литературе [294, 298].

Ацилирование полученными кислотами атома азота азепинового ядра спироциклической системы было проведено с использованием триазола **69**. В реакциях амидизации использовали в качестве активирующего агента *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурионий

гексафторфосфат (HBTU), а в качестве основания – *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) (схема 29).

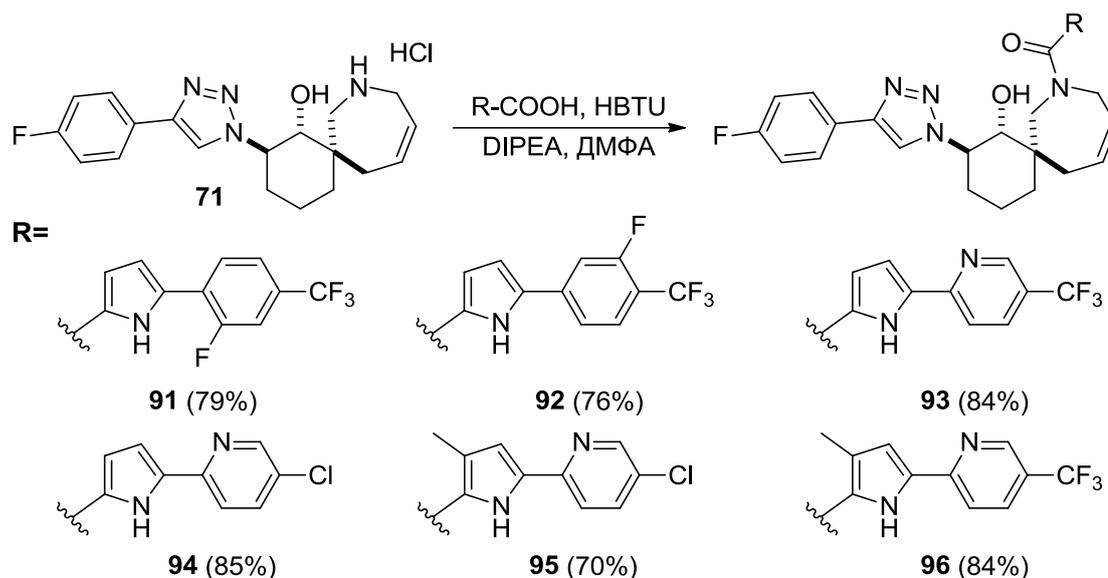


Схема 29. Синтез амидов спироаннелированных азепинов **91-96**.

Реакцию проводили в ДМФА при комнатной температуре (схема 27). С выходом 70-85% были получены амиды спироаннелированных азепинов **91-96**. К сожалению, изучить противовирусную активность синтезированных амидов по отношению к вирусу ВИЧ у нас не получилось, все шесть амидов были переданы в Институт крови (Вашингтон, США), но результаты биологических испытаний нашими коллегами из США мы до сих пор не получили.

Относительная конфигурация стереоцентров кристаллического триазола **94**, а, следовательно, и исходного соединения **69** была строго доказана методом рентгеноструктурного анализа (рис. 25).

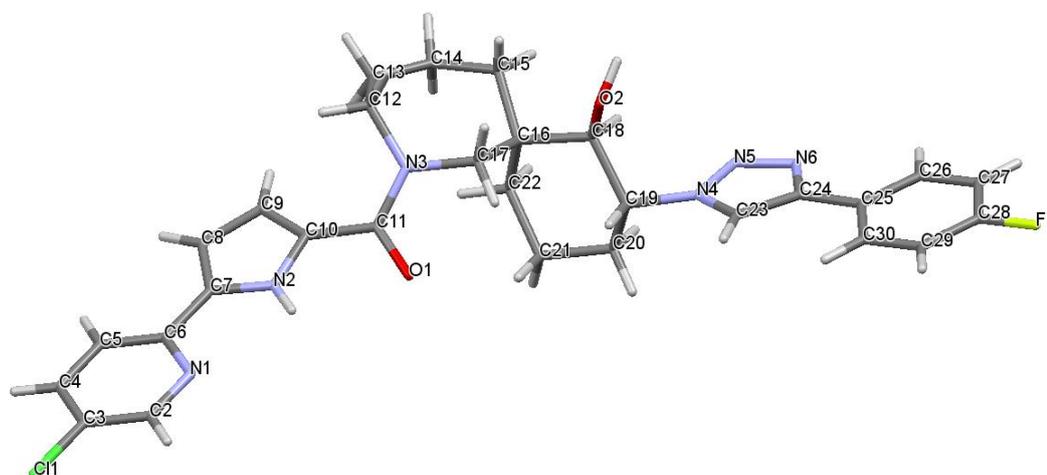


Рисунок 25. Молекулярная структура соединения **94** (CCDC 2305668) с маркировкой атомов (зеленый цвет – атом фтора; красный – атомы кислорода; серый – атомы углерода; синий – атомы азота; белый – атомы водорода) [299].

4. Экспериментальная часть²

В работе использовались реагенты производства Acros Organics, Alfa Aesar, Daming Changda, Merck и Sigma–Aldrich. Все коммерческие реагенты и растворители были приобретены максимально высокой возможной чистоты. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых продуктов осуществлялся посредством тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Merck (силикагель 60 F₂₅₄, алюминиевая подложка) в системах петролейный эфир–EtOAc, CHCl₃–MeOH, CH₂Cl₂–MeOH, CHCl₃–MeOH–NH₄OH или CHCl₃–MeOH–Et₃N в различных соотношениях. Визуализация проводилась под УФ излучением с длинами волн 254 и 365 нм, парами иода и/или раствором перманганата калия. Очистка продуктов методом флэш-хроматографии проводилась с использованием силикагеля 60 (размер частиц 0.040 – 0.063 мм, Merck).

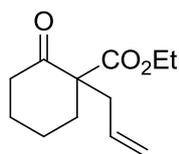
¹H и ¹³C ЯМР спектры были зарегистрированы на приборе Bruker Avance 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно. Химические сдвиги измеряли в миллионных долях (м.д.) относительно остаточного недеитерированного CHCl₃ (δ H = 7.26 м.д.) и CDCl₃ (δ C = 77.16 м.д.) или остаточного недеитерированного ДМСО (δ H = 2.50 м.д.) и ДМСО-*d*₆ (δ C = 39.52 м.д.) [300]. При использовании в качестве растворителя D₂O добавляли внутренний стандарт – MeOH (δ H = 3.34 м.д., δ C = 49.50 м.д.) [300]. Строение ряда полученных соединений устанавливали на основании анализа спектров ЯМР ¹H с привлечением спектров двойного резонанса ¹H–¹H, спектров ЯМР ¹³C, записанных в режиме J-модуляции (JMOD), двумерных спектров гетероядерной ¹³C–¹H корреляции на прямых (¹³C–¹H COSY и HSQC, ¹J_{CH} 135 и 145 Гц соответственно) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC и HMBC, ^{2,3}J 10.0 и 7.0 Гц соответственно), а также двумерных спектров гомоядерной ¹H–¹H корреляции (COSY, NOESY). Для описания мультиплетностей сигналов использованы следующие

² При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 spiro-annulated oxepanes and azepenes // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – V.103, № 5. – P. e14553.

сокращения: с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квадруплет, м – мультиплет, уш. – уширенный. Значения констант спин-спинового взаимодействия (J) приведены в герцах (Гц). ИК спектры были зарегистрированы на приборе Thermo Nicolet IR200 в таблетках KBr, вазелиновом масле или в неразбавленном виде в диапазоне 400 – 4000 см^{-1} . Микроволновый синтез осуществлялся с помощью микроволнового реактора Monowave 300 (Anton Paar). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы на приборах Thermo Scientific LTQ Orbitrap, Bruker MicrOTOF II и Bruker maXis q-TOF оборудованными источником ионизации электрораспылением (ESI). Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре – 4500 В). Диапазон сканирования масс — m/z 50 — 3000, калибровку осуществляли с помощью низкоконцентрированного калибровочного раствора “Tuning mix” (Agilent Technologies). Температуры плавления (Т. пл.), определённые в открытых капиллярах, приведены без исправления. Для проведения хроматографического анализа использовали систему, состоящую из жидкостного хроматографа Agilent 1100 (Agilent, США), с двумя насосами параллельного действия, термостатом колонки, автосамплером, термостатом автосамплера. Хроматографическое разделение проводили на обращенно-фазовой колонке Phenomenex Onyx Monolithic (No: CHO-7643), с привитыми C18 группами Acclaim RSLC C18 (50×2.1 мм, 3 мкм). В качестве подвижной фазы использовали смесь 0.1% трифторуксусной кислоты в воде (А) и ацетонитриле (Б). Разделение проводили при скорости потока 0.8 мл/мин в изократическом режиме при соотношении растворителей А:Б = 60:40. Масс-спектрометрическое детектирование на детекторе типа IT-TOF проводили в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне 100-700 Да. Режим ионизации – APCI. Детектирование: диодная матрица (DAD), 200-800 нм; матричный фотодиодный детектор. Детекцию проводили в полном ультрафиолетово-видимом диапазоне от 200 до 800 нм. APCI (+ или/и – ионы) - ELSD с химической ионизацией при атмосферном давлении (PL-ELS 2100), поток распыляющего газа (азот) 1,5 л/мин, давление осушающего газа 100 кПа. Напряжение иглы электроспрея: 4,5 кВ. Объем ввода пробы 1,7 мкл. Температура термостата колонки 35°C. Температура термостата автосамплера 5°C. Время анализа 5 минут. Калибровка по массам проводилась в день анализа, в соответствии с инструкцией производителя. Расчет хроматограмм проводили в программном обеспечении, поставляемом с оборудованием. Для установления масс-спектра проводили усреднение спектра в вершине пика и затем вычитали фоновый сигнал. Рентгеноструктурный анализ выполняли на дифрактометре Stoe STADI VARI с двумя рентгеновскими трубками и с двумерным пиксельным полупроводниковым детектором PILATUS-100K для рентгеноструктурного анализа монокристаллов.

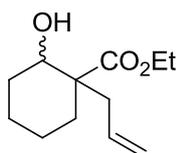
Этил 1-аллил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (**11**)



В одnogорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат (**10**) (170.2 г, 160.0 мл, 1.0 моль, 1.0 экв.) в MeCN (2.0 л). Затем к раствору добавили K₂CO₃ карбонат калия (345.5 г, 2.5 моль, 2.5 экв.) и аллилбромид (180.36 г, 128.83 мл, 1.5 моль, 1.5 экв.). Полученную смесь кипятили в течение 12 ч, после чего охладили до комнатной температуры. Осадок отфильтровали и промыли MeCN (2 × 200 мл). Фильтрат упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Полученную жидкость очищали перегонкой в вакууме на масляном насосе (T_{кип} = 119-122 °C при 3-4 мм рт. ст.). Выход составил 201.4 г (98%), бесцветная жидкость. Спектральные характеристики **11** согласуются с известными из литературы [156].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.24 (т, J=7.0 Гц, 3 H) 1.39 - 1.51 (м, 1 H) 1.56 - 1.81 (м, 3 H) 1.94 - 2.07 (м, 1 H) 2.32 (дд, J=13.8, 7.8 Гц, 1 H) 2.39 - 2.53 (м, 3 H) 2.60 (дд, J=13.9, 6.9 Гц, 1 H) 4.18 (к, J=7.1 Гц, 2 H) 5.03 (д, J=12.6 Гц, 2 H) 5.64 - 5.82 (м, 1 H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14.3, 22.6, 27.6, 35.9, 39.4, 41.2, 61.0, 61.3, 118.4, 133.4, 171.6, 207.7. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 2979, 2941, 2867, 1713, 1438, 1310, 1200, 1145, 1101, 1058, 1022, 1001, 917 см⁻¹. HRMS (ESI) m/z: рассчитано для C₁₂H₁₉O₃ [M+H]⁺ 211.1329, найдено 211.1328.

Этил 1-аллил-2-гидроксициклогексанкарбоксилат (**12**)

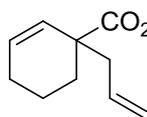


В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и термометром, поместили исходный кетон **11** (157.95 г, 751.2 ммоль, 1 экв.), растворили в метаноле (1.5 л) и охладили до 0 – -10 °C на ацетоновой бане. После достижения необходимой температуры, к раствору небольшими порциями осторожно добавили NaBH₄ (31.26 г, 826.3 ммоль, 1.1 экв.). Смесь медленно отогревали до комнатной температуры в течение часа, а затем перемешивали еще один час. Метанол упарили до ~1/3 объема, к полученному раствору добавили HCl_{разб} (243 мл, 3 моль, 4 экв.), затем еще 200 мл воды. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (4 × 200 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Полученный остаток очищали перегонкой в вакууме на масляном насосе (T_{кип} = 135-146 °C при 3-4 мм рт. ст.). Выход составил 156 г (98%), бесцветная жидкость. Спектральные характеристики **12** согласуются с известными из литературы [158].

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.14 - 1.35 (м, 5 H), 1.36 - 1.81 (м, 4 H), 1.82 - 1.93 (м, 1 H), 2.05 - 2.18 (м, 1 H), 2.27 - 2.41 (м, 1 H), 2.47 - 2.62 (м, 1 H), 3.22 (уш. с., 1 H), 3.42 (дд, J=10.1, 3.4 Гц, 1 H), 4.10 - 4.23 (м, 2 H), 4.98 - 5.11 (м, 2 H), 5.68 - 5.86 (м, 1 H). Сигнал минорного продукта **12b** – 3.95 (дд, J=8.6, 3.4 Гц, 0.25H). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 14.3, (21.3, 22.6), 24.0, (29.5, 29.6), (31.7, 32.4), 41.3, (50.9, 51.9), (60.6, 60.7), (71.6, 74.5), (117.7, 118.4), (133.4, 134.2), 176.9. ИК, ν_{max}

(неразбавленный): 3511 (уш.), 2979, 2937, 2863, 1722, 1704, 1451, 1299, 1219, 1199, 1135, 1067, 1042, 994, 916 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.1485, найдено 213.1486.

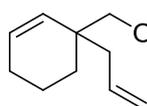
Этил 1-аллилциклогекс-2-енкарбоксилат (**13**)



В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, поместили раствор исходного спирта **12** (113.4 г, 534.2 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1.05 л). Добавили Ph_3P (168.2 г, 641.1 ммоль, 1.2 экв.), охладили до -20°C на ацетоновой бане. Затем по каплям добавили DIAD (130.8 г, 127.4 мл, 646.4 ммоль, 1.21 экв.), температура в реакционной смеси не должна превышать -15°C . После этого убрали внешнее охлаждение и термометр, снабдили колбу обратным холодильником и кипятили. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. После исчезновения по ТСХ исходного спирта, упарили растворитель и добавили 500 мл гексана для высаживания осадка. После выпадения осадка смесь убрали в холодильник на ночь. Затем осадок отфильтровали, промыли гексаном (3×200 мл). Фильтрат упарили на роторном испарителе при пониженном давлении, полученное масло очищали перегонкой в вакууме водоструйного насоса ($T_{\text{кип}} = 75-77^\circ\text{C}$ при 8-10 мм рт. ст.). Выход составил 89.3 г (86%), бесцветная жидкость. Спектральные характеристики **13** согласуются с известными из литературы [301].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.24 (т, $J=7.1$ Гц, 3 H), 1.41 - 1.50 (м, 1 H), 1.52 - 1.61 (м, 1 H), 1.63 - 1.73 (м, 1 H), 1.89 - 2.05 (м, 2 H), 2.13 (ддд, $J=13.0, 6.7, 2.6$ Гц, 1 H), 2.35 (ддд, $J=25.3, 13.6, 7.6$ Гц, 2 H), 4.05 - 4.20 (м, 2 H), 5.00 - 5.08 (м, 2 H), 5.65 - 5.76 (м, 2 H), 5.77 - 5.83 (м, $J=10.0, 3.5, 3.5$ Гц, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 14.4, 19.7, 25.0, 30.7, 44.4, 47.0, 60.6, 77.2, 118.1, 129.0, 129.5, 133.8, 175.7. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 3027, 2979, 2937, 2837, 1729, 1445, 1298, 1219, 1200, 1178, 1132, 1028, 917, 730 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.1380, найдено 195.1381.

(1-аллилциклогекса-2-ен-1-ил)метанол (**14**)

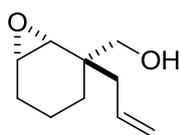


В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, поместили Et_2O (580 мл), охладили до -20°C и добавили LiAlH_4 (21.95 г, 578.3 ммоль, 1.2 экв.). Затем к полученной суспензии по каплям добавили р-р исходного вещества **13** (93.62 г, 481.9 ммоль, 1 экв.) в Et_2O (580 мл) при $-20 - -15^\circ\text{C}$. Концентрация вещества после добавления должна составить $\sim 0.5\text{M}$. Смесь отогревалась до комнатной температуры и перемешивалась 1 ч. Затем смесь снова охладили до $-20 - -15^\circ\text{C}$, добавили 22 мл воды, 22 мл 10% р-ра NaOH , снова 22 мл воды. Реакционную массу отфильтровали, осадок промыли Et_2O (2×200 мл). Фильтрат упарили на роторном испарителе при пониженном давлении (температура бани не должна превышать 45°C). Продукт очищали

перегонкой в вакууме водоструйного насоса ($T_{\text{кип}} = 110-112^{\circ}\text{C}$ при 10-11 мм рт. ст.). Выход составил 68.9 г (94%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.40 - 1.53 (м, 1 Н), 1.55 - 1.70 (м, 4 Н), 1.97 (дд, $J=3.2, 2.0$ Гц, 2 Н), 2.09 - 2.19 (м, 2 Н), 3.32 - 3.49 (м, $J=27.8, 10.8$ Гц, 2 Н), 5.01 - 5.11 (м, 2 Н), 5.43 (д, $J=10.1$ Гц, 1 Н), 5.74 - 5.90 (м, 2 Н). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 19.0, 25.2, 29.4, 39.9, 42.3, 69.3, 76.8, 77.5, 117.4, 130.0, 131.4, 135.1. **ИК, ν_{max} (неразбавленный):** 3358 (уш.), 3015, 2976, 2932, 2868, 2836, 1638, 1447, 1436, 1031, 997, 913, 729, 700 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z :** рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 153.1274, найдено 153.1290.

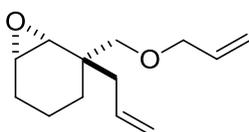
((1RS, 2RS, 6SR)-2-аллил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)метанол (15)



В одnogорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили р-р исходного алкена **14** (10 г, 65.7 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (330 мл), добавили $\text{VO}(\text{acac})_2$ (0.88 г, 3.3 ммоль, 0.05 экв.). К полученному раствору добавили *t*-BuOOH (12 мл, 5.5М в декане, 1.5 экв.) при комнатной температуре. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. Затем охладили до 0°C , добавили раствор $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ (27.52 г, 98.5 ммоль, 1.5 экв.) и винной кислоты (10 г, 65.7 ммоль, 1 экв.) в воде (250 мл) и перемешивали 30 мин (необходимо для нейтрализации избытка *t*-BuOOH). Затем органический слой отделили, водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (2 \times 50 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на ротормном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента в соотношении сначала 5:1, затем 3:1 ($R_f = 0.3-0.4$ в системе гексан-EtOAc 3:1). Объединенные колоночной хроматографии системой гексан-EtOAc в соотношении сначала 5:1, затем 3:1 ($R_f = 0.3-0.4$ в системе гексан-EtOAc 3:1). Выход составил 9.1 г (82%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.03 - 1.11 (м, 1 Н), 1.20 - 1.47 (м, 3 Н), 1.65 - 1.75 (м, 1 Н), 1.97 (ддд, $J=15.0, 4.9, 4.7$ Гц, 1 Н), 2.16 - 2.28 (м, 2 Н), 2.36 (т, $J=6.1$ Гц, 1 Н), 2.95 (д, $J=4.0$ Гц, 1 Н), 3.23 (дт, $J=4.1, 2.1$ Гц, 1 Н), 3.44 (дд, $J=10.9, 6.0$ Гц, 1 Н), 3.63 (дд, $J=10.9, 6.4$ Гц, 1 Н), 5.09 (с, 1 Н), 5.12 (д, $J=6.0$ Гц, 1 Н), 5.75 - 5.87 (м, 1 Н). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 15.8, 24.4, 27.2, 36.9, 39.7, 53.0, 57.5, 67.5, 118.4, 133.7. **ИК, ν_{max} (неразбавленный):** 3446, 2978, 2939, 2871, 1739, 1639, 1444, 1425, 1242, 1047, 999, 962, 914, 837, 822, 746, 671, 633 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z :** рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 169.1223, найдено 169.1224.

((1RS, 2RS, 6SR)-2-аллил-2-((аллилокси)метил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептан (16)

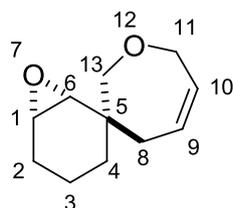


В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и термометром, поместили исходное соединение **15** (7.81 г, 46.4 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл), добавили к нему аллилбромид (8.4 г, 6.02 мл, 69.6 ммоль, 1.5 экв.). Затем

реакционную смесь охладили до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ и небольшими порциями добавили *t*-BuOK (7.81 г, 69.6 ммоль, 1.5 экв.). После этого смесь перемешивали при этой температуре до окончания реакции (4-5 ч, контроль по ТСХ) и добавили 300 мл воды. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл), объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента в соотношении сначала 30:1, затем 10:1 ($R_f = 0.4$ в системе гексан-EtOAc 20:1). Выход составил 8.3 г (86%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 - 1.10 (м, 1 H), 1.15 - 1.43 (м, 3 H), 1.67 - 1.79 (м, 1 H), 1.89 - 2.01 (м, 1 H), 2.21 - 2.37 (м, 2 H), 2.95 (д, $J=3.7$ Гц, 1 H), 3.16 - 3.25 (м, 2 H), 3.41 (д, $J=8.8$ Гц, 1 H), 3.92 - 4.08 (м, 2 H), 5.04 - 5.13 (м, 2 H), 5.16 (д, $J=10.4$ Гц, 1 H), 5.28 (д, $J=17.2$ Гц, 1 H), 5.75 - 5.98 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.5, 24.5, 27.0, 36.7, 39.2, 53.0, 57.1, 72.4, 73.4, 77.2, 116.5, 118.1, 134.1, 135.3. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 3076, 2979, 2939, 2856, 1639, 1444, 1427, 1350, 1267, 1140, 1093, 995, 916, 835 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209.1536, найдено 209.1537.

(1RS,2RS,6SR)-4',7'-дигидро-2'H-7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин] (17)



Реакция проводится в токе аргона. В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили раствор исходного диаллильного производного **16** (5.36 г, 25.7 ммоль, 1.0 экв.) в CH_2Cl_2 (260 мл), добавили к нему катализатор Граббса 1-го поколения (0.042 г, 0.2 мол.%). Полученный раствор кипятили в течение 10-12 ч. Контроль реакции осуществлялся методом ТСХ. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.5$ в системе гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 4.09 г (88%), бесцветное масло.

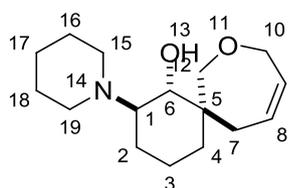
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.92 - 1.03 (м, 1 H, C^4H), 1.22 - 1.41 (м, 3 H, C^4H , C^3H_2), 1.67 - 1.80 (м, 1 H, C^2H), 1.87 - 1.97 (м, 1 H, C^2H), 2.17 - 2.32 (м, 2 H, C^8H_2), 2.94 (д, $J=3.8$ Гц, 1 H, C^6H), 3.13 - 3.18 (м, 1 H, C^1H), 3.53 (д, $J=12.4$ Гц, 1 H, C^{13}H), 3.85 (д, $J=12.4$ Гц, 1 H, C^{13}H), 4.16 - 4.28 (м, 2 H, C^{11}H_2), 5.62 - 5.77 (м, 2 H, C^9H , C^{10}H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.7 (C-4), 24.3 (C-2), 29.7 (C-3), 35.5 (C-8), 38.2 (C-5), 52.8 (C-1), 57.4 (C-6), 71.2 (C-11), 77.6 (C-13), 127.2 (C-10), 130.5 (C-9). ИК, ν_{max} (неразбавленный): 3019, 2938, 2872, 2840, 1455, 1248, 1132, 1071, 1045, 1035, 869, 732, 685 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 203.1043, найдено 203.1042.

Общая методика раскрытия эпоксида аминами (общая методика 1).

Реакция проводится в токе аргона. В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор соответствующего амина (2.0 экв.) в ТГФ (0.2 М), добавили к нему

по каплям ДИБАЛ-Н (1М в гексане, 1.9 экв.), смесь перемешивали до прекращения выделения водорода. Затем добавили исходный эпоксид (1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. После этого к реакционной смеси прилили 1М р-р сегнетовой соли (2 экв.) и перемешивали 1 ч. Разбавили водой (100 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси CH_2Cl_2 -MeOH в качестве элюента.

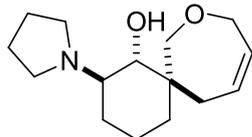
(1RS,2RS,6RS)-2-(пиперидин-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (18)



Соединение было синтезировано по **общей методике 1**. В реакции использовали эпоксид **17** (1.00 г, 5.55 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH (10:1), $R_f = 0.4$ в той же системе. Выход 1.15 г (79%), желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 45-50$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.90 (тд, $J=13.6, 3.8$ Гц, 1 H, $\text{C}^4\text{H}^{\wedge}$), 1.06 - 1.17 (м, 1 H, $\text{C}^2\text{H}^{\wedge}$), 1.28 (кт, $J=13.6, 3.5$ Гц, 1 H, $\text{C}^3\text{H}^{\wedge}$), 1.38 - 1.46 (м, 2 H, C^{17}H_2), 1.46 - 1.59 (м, 4 H, $\text{C}^{16}\text{H}_2, \text{C}^{18}\text{H}_2$), 1.59 - 1.63 (м, 1 H, $\text{C}^3\text{H}^{\wedge}$), 1.71 - 1.78 (м, 1 H, $\text{C}^2\text{H}^{\wedge}$), 1.93 (дд, $J=14.7, 7.5$ Гц, 1 H, $\text{C}^7\text{H}^{\wedge}$), 1.99 (дд, $J=13.7, 1.9$ Гц, 1 H, $\text{C}^4\text{H}^{\wedge}$), 2.19 - 2.26 (м, 1 H, C^9H), 2.28 (уш. с., 2 H, $\text{C}^{15}\text{H}^{\wedge}, \text{C}^{19}\text{H}^{\wedge}$), 2.64 (ддд, $J=10.6, 7.4, 3.0$ Гц, 2 H, $\text{C}^{15}\text{H}^{\wedge}, \text{C}^{19}\text{H}^{\wedge}$), 2.84 (ддд, $J=14.8, 4.9, 2.0$ Гц, 1 H, $\text{C}^7\text{H}^{\wedge}$), 3.15 (д, $J=10.4$ Гц, 1 H, C^8H), 3.77 (д, $J=12.5$ Гц, 1 H, $\text{C}^{12}\text{H}^{\wedge}$), 3.91 (д, $J=12.3$ Гц, 1 H, $\text{C}^{12}\text{H}^{\wedge}$), 4.17 - 4.29 (м, 2 H, C^{10}H_2), 5.46 - 5.53 (м, 1 H, C^9H), 5.68 - 5.77 (м, 1 H, C^8H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 20.9 (C-3), 22.4 (C-2), 24.8 (C-17), 26.7 (2C, C-16, C-18), 33.6 (C-4), 38.7 (C-7), 45.0 (C-5), 49.8 (уш., 2C, C-15, C-19), 65.7 (C-1), 72.3 (C-12), 72.3 (C-10), 76.0 (C-6), 127.8 (C-8), 128.0 (C-9). **ИК ν_{max} (KBr):** 3254 (уш.), 2951, 2925, 2859, 2824, 2701, 2680, 1450, 1135, 1119, 1076 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.2115, найдено 266.2112.

(1RS,2RS,6RS)-2-(пирролидин-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (19)

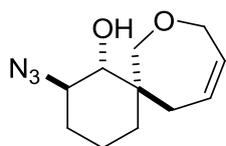


Соединение было синтезировано по **общей методике 1**. В реакции использовали эпоксид **17** (1.00 г, 5.55 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH (10:1), $R_f = 0.3$ в той же системе. Выход 0.98 г (70%), желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.92 (тд, $J=13.6, 3.9$ Гц, 1 H), 1.09 - 1.21 (м, 1 H), 1.22 - 1.35 (м, 1 H), 1.57 - 1.64 (ддт, $J=13.6, 6.8, 3.2, 3.2$ Гц, 1 H), 1.65 - 1.77 (м, 5 H), 1.88 (дд, $J=14.8, 7.7$ Гц, 1 H), 2.01 (дд, $J=13.7, 2.0$ Гц, 1 H), 2.48 - 2.68 (м, 5 H), 2.91 (ддд, $J=14.9, 4.6, 2.2$ Гц, 1 H), 3.12 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 3.76 (д, $J=12.5$ Гц, 1 H), 3.92 (д, $J=12.5$ Гц, 1 H), 4.11 (уш. с., 1 H), 4.14 - 4.30 (м, 2 H), 5.46 - 5.54 (м, 1 H), 5.67 - 5.77 (м, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 20.7, 21.2, 23.6 (2 C), 33.6, 38.6, 44.9, 47.1 (2 C), 59.8, 72.3, 72.6, 77.9, 127.9, 128.1. **ИК ν_{max} (KBr):** 3427, 2958, 2927, 2864,

2817, 1458, 1446, 1406, 1263, 1248, 1211, 1147, 1119, 1095, 1084, 1066, 1036, 1018, 893 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1958, найдено 252.1956.

(1RS,2RS,6RS)-2-азидо-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (20)



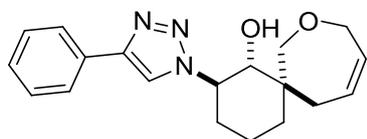
В одnogорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили раствор исходного эпоксида **17** (3.30 г, 18.3 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл). Затем добавили NaN_3 (3.58 г, 54.9 ммоль, 3 экв.) и NH_4Cl (1.96 г, 36.6 ммоль, 2 экв.). После чего смесь кипятили 15-17 ч (контроль реакции осуществляли методом ТСХ). После исчезновения исходного соединения по ТСХ добавили 150 мл воды и экстрагировали EtOAc (3×50 мл), объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента в соотношении сначала 10:1, затем 5:1 ($R_f = 0.3$ в системе гексан-EtOAc 5:1). Выход составил 3.00 г (74%), белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 86-88$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.97 - 1.08 (м, 1 H), 1.22 - 1.39 (м, 2 H), 1.55 - 1.63 (м, 1 H), 1.82 - 2.05 (м, 3 H), 2.81 (д, $J=4.2$ Гц, 1 H), 2.87 (ддд, $J=14.9, 5.1, 2.1$ Гц, 1 H), 3.22 (дд, $J=9.8, 4.2$ Гц, 1 H), 3.34 - 3.43 (м, 1 H), 3.66 (д, $J=12.7$ Гц, 1 H), 4.03 (д, $J=12.6$ Гц, 1 H), 4.14 - 4.22 (м, 1 H), 4.27 - 4.37 (м, 1 H), 5.49 - 5.56 (м, 1 H), 5.69 - 5.78 (м, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3)**: δ 19.8, 30.2, 34.0, 37.6, 45.4, 63.6, 72.5, 72.9, 81.0, 127.3, 128.5. **ИК ν_{max} (KBr)**: 3340, 2968, 2933, 2902, 2866, 2092, 1458, 1267, 1140, 1099, 1066, 1018, 968, 912, 849, 750, 729, 692, 665, 627 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 246.1213, найдено 246.1211.

Общая методика синтеза триазолов (общая методика 2).

В одnogорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор исходного соответствующего азидо (1 экв.) и соответствующего ацетилена (1.05 экв.) в смеси *t*-BuOH- H_2O (1:1, 0.2M p-p). Затем последовательно добавили аскорбат натрия (0.1 экв.) и медный купорос (0.01 экв.). Смесь перемешивали до исчезновения исходного соединения по ТСХ. После окончания реакции добавили воду (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента.

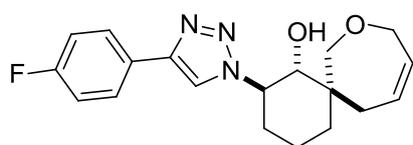
(1RS,2RS,6RS)-2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (21)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **20** (0.50 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.54 г (74%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 125-130$ °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.13 - 1.24 (м, 1 H), 1.48 (кт, *J*=13.8, 3.5 Гц, 1 H), 1.72 (дт, *J*=14.2, 3.2 Гц, 1 H), 1.94 (дд, *J*=15.1, 7.5 Гц, 1 H), 2.00 - 2.06 (м, 1 H), 2.12 (дд, *J*=13.8, 2.0 Гц, 1 H), 2.16 - 2.24 (м, 1 H), 2.98 (ддд, *J*=15.1, 4.5, 2.1 Гц, 1 H), 3.53 - 3.76 (уш. с, 1 H), 3.82 (д, *J*=3.4 Гц, 1 H), 3.85 (с, 1 H), 4.14 (д, *J*=12.6 Гц, 1 H), 4.18 - 4.25 (м, 1 H), 4.29 - 4.36 (м, 1 H), 4.40 (ддд, *J*=12.5, 10.3, 4.5 Гц, 1 H), 5.52 - 5.58 (м, 1 H), 5.71 - 5.79 (м, 1 H), 7.30 (д, *J*=7.3 Гц, 1 H), 7.37 (т, *J*=7.5 Гц, 2 H), 7.70 - 7.76 (м, 2 H), 7.83 (с, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.3, 31.9, 34.1, 37.9, 45.6, 63.5, 72.5, 72.8, 79.7, 120.0, 125.8 (2С), 127.3, 128.2, 128.6, 128.9 (2С), 130.7, 147.2. **ИК ν_{max} (KBr):** 3427, 3332, 3125, 3085, 3023, 2936, 2867, 1483, 1463, 1449, 1438, 1221, 1179, 1148, 1134, 1116, 1079, 1063, 1047, 1031, 765, 694 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₉H₂₄N₃O₂ [M+H]⁺ 326.1863, найдено 326.1862.

(1RS,2RS,6RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (22)

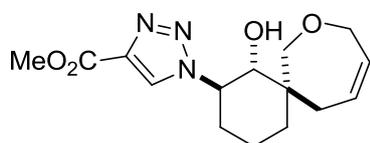


Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **20** (0.50 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала

1:1, затем 0:1 (*R_f* = 0.5 гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.57 г (70%), белый порошок. *T_{пл.}* = 125-127 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.24 (тд, *J*=13.8, 3.9 Гц, 1 H), 1.50 (кт, *J*=13.9, 3.4 Гц, 1 H), 1.75 (ддд, *J*=14.2, 6.8, 3.7 Гц, 1 H), 1.96 (дд, *J*=15.0, 7.3 Гц, 1 H), 2.06 (дд, *J*=13.0, 4.0 Гц, 1 H), 2.09 - 2.17 (м, 1 H), 2.18 - 2.26 (м, 1 H), 3.00 (ддд, *J*=15.0, 4.8, 2.2 Гц, 1 H), 3.22 (уш. с, 1 H), 3.83 (д, *J*=10.6 Гц, 1 H), 3.86 (д, *J*=8.2 Гц, 1 H), 4.17 (д, *J*=12.7 Гц, 1 H), 4.20 - 4.28 (м, 1 H), 4.33 - 4.39 (м, 1 H), 4.39 - 4.46 (м, 1 H), 5.54 - 5.61 (м, 1 H), 5.74 - 5.82 (м, 1 H), 7.04 - 7.12 (м, 2 H), 7.68 - 7.74 (м, 2 H), 7.79 (с, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.3, 31.8, 34.0, 37.9, 45.6, 63.6, 72.5, 72.8, 79.6, 115.9 (д, *J* = 22.0 Гц, 2С), 119.9, 126.8 (д, *J* = 2.9 Гц), 127.3, 127.4 (д, *J* = 8.1 Гц, 2С), 128.6, 146.1, 162.7 (д, *J* = 247.4 Гц). **ИК ν_{max} (KBr):** 3370 (уш.), 3149, 3021, 2952, 2881, 2848, 1562, 1496, 1461, 1450, 1445, 1222, 1160, 1146, 1137, 1111, 1068, 1054, 1017, 849, 796, 624, 527 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₉H₂₃FN₃O₂ [M+H]⁺ 344.1769, найдено 344.1769.

Метил 1-((1RS,2RS,6RS)-1-гидрокси-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (23)

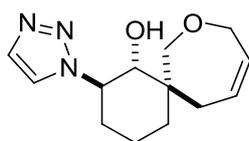


Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **20** (0.50 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 (*R_f* = 0.6

в EtOAc). Выход составил 0.55 г (80%), белый порошок. *T_{пл.}* = 95-100 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.26 (тд, $J=13.8, 3.9$ Гц, 1 Н), 1.47 (кд, $J=13.8, 3.6$ Гц, 1 Н), 1.69 - 1.78 (дк, $J=14.2, 3.5$ Гц, 1 Н), 1.96 (дд, $J=15.2, 7.5$ Гц, 1 Н), 2.02 - 2.11 (м, 2 Н), 2.17 - 2.25 (м, 1 Н), 2.59 (уш. с, 1 Н), 2.92 (дддд, $J=14.9, 7.1, 4.0, 2.0$ Гц, 1 Н), 3.76 (д, $J=12.8$ Гц, 1 Н), 3.80 (д, $J=10.3$ Гц, 1 Н), 3.93 (с, 3 Н), 4.18 (д, $J=12.7$ Гц, 1 Н), 4.20 - 4.25 (м, 1 Н), 4.32 - 4.40 (м, 1 Н), 4.45 (ддд, $J=12.5, 10.2, 4.5$ Гц, 1 Н), 5.52 - 5.58 (м, 1 Н), 5.73 - 5.80 (м, 1 Н), 8.17 (с, 1 Н). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.2, 31.7, 34.1, 37.7, 45.6, 52.3, 64.0, 72.5, 72.7, 79.4, 127.1, 128.1, 128.6, 139.2, 161.4. **ИК ν_{\max} (KBr):** 3348 (уш.), 3332, 3147, 3128, 3024, 2948, 2870, 1739, 1538, 1437, 1372, 1342, 1210, 1134, 1111, 1052, 1039, 1018, 776 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₅H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺ 308.1605, найдено 308.1603.

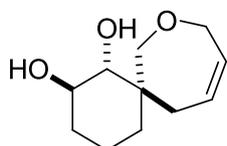
(1RS,2RS,6RS)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)- 8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (24)



Реакция проводилась в закрытом реакторе. В реактор, снабженный магнитной мешалкой, поместили раствор исходного соединения **20** (1 г, 4.48 ммоль, 1 экв.), TMS-ацетилен (1.76 г, 2.53 мл, 22.4 ммоль, 5 экв.) и ТМЭДА (52 мг, 0.067 мл, 0.45 ммоль, 0.1 экв.) в ТГФ (22 мл). Сосуд продули инертным газом, добавили CuI (0.09 г, 0.45 ммоль, 0.1 экв.) и закрыли. Смесь перемешивали на масляной бане при температуре 70-80°C в течение 9-10 часов. Затем упарили ТГФ, растворили реакцию смесь в MeOH (50 мл), добавили KF дигидрат (2.6 г, 44.8 ммоль, 10 экв.) и кипятили в течение 10-12 ч. После этого разбавили водой (100 мл), водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 50 мл), объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента сначала 1:1, затем 0:1 (R_f = 0.4 в EtOAc). Выход составил 0.85 г (75%), белый порошок. T_{пл.} = 184-187 °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.15 - 1.26 (м, 1 Н), 1.47 (кд, $J=13.8, 3.4$ Гц, 1 Н), 1.67 - 1.76 (м, 1 Н), 1.89 - 1.98 (м, 1 Н), 1.98 - 2.08 (м, 1 Н), 2.08 - 2.20 (м, 2 Н), 2.97 (ддд, $J=15.0, 4.5, 2.0$ Гц, 1 Н), 3.61 (уш. с., 1 Н), 3.77 - 3.86 (м, 2 Н), 4.11 (д, $J=12.7$ Гц, 1 Н), 4.17 - 4.25 (м, 1 Н), 4.27 - 4.44 (м, 2 Н), 5.50 - 5.58 (ддт, $J=11.3, 3.0, 2.8, 2.8$ Гц, 1 Н), 5.66 - 5.83 (м, 1 Н), 7.60 (д, $J=6.6$ Гц, 2 Н). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.3, 31.9, 33.8, 37.9, 45.6, 63.3, 72.4, 72.7, 79.4, 123.9, 127.4, 128.5, 133.1. **ИК ν_{\max} (KBr):** 3741, 3354, 3111, 2945, 2871, 2854, 1739, 1655, 1464, 1267, 1217, 1146, 1113, 1076, 1018, 930, 791, 737, 629 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₃H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺ 250.1550, найдено 250.1546.

(1RS,2RS,6RS)-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1,2-диол (25)

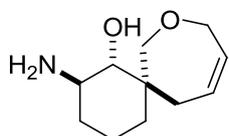


Реакция проводилась в закрытом реакторе. В реактор, снабженный магнитной мешалкой, поместили исходное соединение **17** (1 г, 5.55 ммоль, 1 экв.) в H₂O (55 мл). Смесь перемешивали на масляной бане при температуре 120-140°C в

течение 10-12 часов. После этого водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан- EtOAc в качестве элюента сначала 3:1, затем 1:1 и 0:1 ($R_f = 0.4$ в EtOAc). Выход составил 0.96 г (87%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 75-78$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 - 1.12 (м, 1 Н), 1.18 - 1.37 (м, 2 Н), 1.49 - 1.58 (м, 1 Н), 1.80 - 1.93 (м, 2 Н), 1.93 - 2.01 (м, 1 Н), 2.84 (ддд, $J=15.0, 5.1, 2.0$ Гц, 1 Н), 3.08 (уш. с., 1 Н), 3.13 (дд, $J=9.3, 3.9$ Гц, 1 Н), 3.30 (д, $J=4.5$ Гц, 1 Н), 3.55 (дт, $J=9.8, 4.9$ Гц, 1 Н), 3.61 (д, $J=12.6$ Гц, 1 Н), 4.06 (д, $J=12.6$ Гц, 1 Н), 4.16 (дд, $J=16.4, 1.6$ Гц, 1 Н), 4.26 - 4.41 (м, 1 Н), 5.43 - 5.61 (м, 1 Н), 5.65 - 5.83 (м, 1 Н). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.8, 32.6, 34.8, 37.9, 45.4, 71.7, 72.5, 73.6, 83.3, 127.6, 128.2. ИК ν_{max} (KBr): 3386, 3022, 2931, 2866, 1660, 1446, 1373, 1265, 1254, 1217, 1138, 1113, 1055, 1018, 1001, 856, 766, 688, 636 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 221.1148, найдено 221.1147.

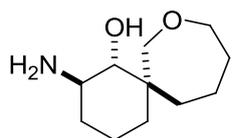
(1RS,2RS,6RS)-2-амино-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол (26)



В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, поместили Et_2O (10 мл), охладили до -20 °С и добавили LiAlH_4 (0.204 г, 5.37 ммоль, 1.2 экв.). Затем к полученной суспензии по каплям добавили раствор исходного азида **20** (1 г, 4.48 ммоль, 1 экв.) в Et_2O (10 мл) при $-20 - -15$ °С. Смесь отогревали до 0 °С и перемешивали 1 ч. Затем смесь снова охладили до $-20 - -15$ °С, добавили 0.2 мл воды, 0.2 мл 10% р-ра NaOH , снова 0.2 мл воды. Реакционную массу отфильтровали, осадок промыли Et_2O (4×30 мл). Фильтрат упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси CH_2Cl_2 - MeOH в качестве элюента сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.4$ в CH_2Cl_2 - MeOH 10:1). Выход составил 0.68 г (77%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 108-110$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.96 - 1.13 (м, 2 Н), 1.32 (кт, $J=13.6, 3.5$ Гц, 1 Н), 1.49 (дт, $J=14.0, 3.3$ Гц, 1 Н), 1.86 (дд, $J=14.8, 7.6$ Гц, 2 Н), 1.90 - 1.97 (м, 1 Н), 2.13 (уш. с., 3 Н), 2.61 (ддд, $J=11.4, 10.0, 4.3$ Гц, 1 Н), 2.83 (ддд, $J=15.0, 5.0, 2.1$ Гц, 1 Н), 2.92 (д, $J=9.8$ Гц, 1 Н), 3.69 (д, $J=12.5$ Гц, 1 Н), 3.99 (д, $J=12.5$ Гц, 1 Н), 4.13 - 4.21 (м, 1 Н), 4.25 - 4.33 (м, 1 Н), 5.46 - 5.54 (м, 1 Н), 5.68 - 5.78 (м, 1 Н). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.6, 34.7, 35.0, 38.2, 45.0, 52.5, 72.4, 73.2, 83.5, 127.8, 128.3. ИК ν_{max} (KBr): 3354, 3290, 3134, 3018, 2956, 2910, 2848, 1442, 1136, 1120, 1057, 1007, 918, 852, 634 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 198.1489, найдено 198.1485.

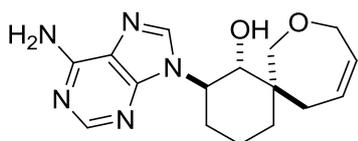
(1RS,2RS,6RS)-2-амино-8-оксаспиро[5.6]додекан-1-ол (27)



В одnogорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор исходного азида **20** (1 г, 4.48 ммоль, 1 экв.) в метаноле (45 мл), затем добавили 10% -ный Pd/C (0.1 г, 10 масс. %). После этого колбу снабдили кран-пробкой и водородной подушкой, дегазировали и смесь гидрировали в атмосфере водорода. Контроль реакции осуществляется методом ТСХ (реакция протекает за 3-4 ч). Смесь отфильтровали через *Celite*®, промыли метанолом (2 × 30 мл), затем фильтрат упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси CH₂Cl₂-MeOH в качестве элюента сначала 20:1, затем 10:1 (R_f = 0.4 в CH₂Cl₂-MeOH 10:1). Выход составил 0.84 г (94%), белый порошок. T_{пл.} = 113-115 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.97 - 1.14 (м, 2 H), 1.20 - 2.40 (уш. с., 3 H), 1.28 - 1.40 (м, 2 H), 1.43 - 1.53 (м, 1 H), 1.56 - 1.66 (м, 1 H), 1.66 - 1.75 (м, 2 H), 1.76 - 1.91 (м, 3 H), 2.06 (ддд, J=14.0, 10.5, 1.7 Гц, 1 H), 2.69 (ддд, J=11.4, 9.9, 4.2 Гц, 1 H), 2.88 (д, J=9.7 Гц, 1 H), 3.50 - 3.58 (м, 2 H), 3.79 - 3.87 (м, 1 H), 4.04 (д, J=13.0 Гц, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.7, 22.5, 31.9, 34.9, 35.6, 41.2, 43.0, 52.9, 73.3, 73.5, 84.0. **ИК ν_{max} (KBr):** 3344, 3284, 3180, 2929, 2860, 1591, 1452, 1157, 1126, 1095, 1076, 1065, 993, 957, 868, 843, 806 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₁H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 200.1645, найдено 200.1642.

(1RS,2RS,6RS)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-8-оксаспиро [5.6]додец-10-ен-1-ол (28)

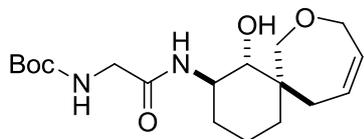


В колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, поместили смесь исходного эпоксида **17** (1.5 г, 8.32 ммоль), аденина (2.25 г, 16.6 ммоль, 2 экв.) и карбоната калия (3.45 г, 25.0 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (15 мл). Смесь кипятили до исчезновения исходного соединения по ТСХ. Затем добавили 100 мл воды, экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси CH₂Cl₂-MeOH в качестве элюента сначала 20:1, затем 10:1 (R_f = 0.2-0.3 в CH₂Cl₂-MeOH 10:1). Выход составил 1.60 г (62%), белый порошок. T_{пл.} > 250 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.07 (тд, 1 H), 1.39 - 1.52 (м, 1 H), 1.52 - 1.62 (м, 1 H), 1.73 - 1.82 (м, 1 H), 1.87 (д, J=12.6 Гц, 1 H), 2.03 - 2.10 (м, 1 H), 2.10 - 2.23 (м, 1 H), 2.83 (д, J=16.0 Гц, 1 H), 3.77 - 3.84 (м, 1 H), 3.85 - 3.96 (м, 2 H), 4.04 - 4.17 (м, 2 H), 4.25 - 4.35 (м, 1 H), 4.93 (д, J=6.0 Гц, 1 H), 5.51 - 5.59 (м, 1 H), 5.63 - 5.72 (м, 1 H), 7.09 (с, 2 H), 8.09 - 8.11 (м, 2 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 19.9, 31.0, 32.4, 38.4, 45.5, 56.9, 71.0, 72.0, 76.3, 119.3, 127.9, 128.5, 140.6, 149.6, 151.8, 155.9. **ИК ν_{max} (KBr):** 3365, 3317, 3149, 2931, 2864, 2852, 1687, 1599, 1572, 1479, 1327, 1304, 1248,

1207, 1136, 1120, 1072, 644 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1768, найдено 316.1770.

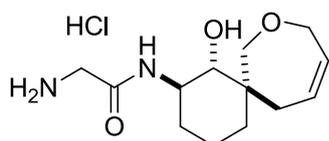
Трет-бутил (2-(((1RS,2RS,6RS)-1-гидрокси-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (29)



В одnogорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор Вос-глицина (0.44 г, 2.53 ммоль, 1 экв.), DIPEA (0.44 мл, 2.53 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл). Добавили к смеси НВТУ (0.95 г, 2.53 ммоль, 1 экв.), перемешивали несколько минут, затем добавили исходный амин **26** (0.5 г, 2.53 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали 10 ч при комнатной температуре. После этого упарили растворитель, остаток растворили в CH_2Cl_2 (100 мл) и органическую фазу промыли 10%-ным р-ром NaOH (50 мл) и 10%-ным р-ром лимонной кислоты (50 мл), а затем высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента сначала 1:1, затем 0:1 ($R_f = 0.3$ в EtOAc). Выход составил 0.64 г (72%), бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 (тд, $J=13.7, 3.7$ Гц, 1 H), 1.12 - 1.32 (м, 2 H), 1.33 - 1.40 (м, 1 H), 1.42 - 1.47 (м, 10 H), 1.49 - 1.57 (м, 1 H), 1.80 (дд, $J=15.0, 7.6$ Гц, 1 H), 1.95 - 2.04 (м, 2 H), 2.96 (д, $J=17.2$ Гц, 1 H), 3.18 (д, $J=10.3$ Гц, 1 H), 3.71 - 3.78 (м, 2 H), 3.81 - 3.89 (м, 2 H), 4.05 (д, $J=12.6$ Гц, 1 H), 4.12 - 4.20 (м, 1 H), 4.24 - 4.34 (м, 1 H), 5.47 - 5.54 (м, 1 H), 5.67 - 5.77 (м, 1 H), 6.63 (д, $J=7.3$ Гц, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 20.2, 28.4, 31.7, 34.0, 37.9, 44.6, 45.8, 51.9, 72.4, 73.1, 80.4, 81.2, 127.6, 128.3, 156.5, 171.1. **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.2227, найдено 355.2230.

2-амино-N-(((1RS,2RS,6RS)-1-гидрокси-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-2-ил)ацетамид гидрохлорид (30)



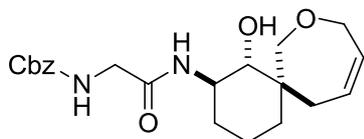
В колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили исходное соединение **29** (0.64 г, 1.81 ммоль, 1 экв.), добавили 1M р-р HCl в MeOH (20 мл). смесь перемешивали в течение 2 ч, затем растворитель упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Выход составил 0.52 г (95%), белый порошок. $T > 200$ °C разлагается.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 0.85 (тд, $J=13.2, 3.0$ Гц, 1 H), 1.12 (кд, $J=12.4, 3.9$ Гц, 1 H), 1.20 - 1.47 (м, 3 H), 1.70 (дд, $J=15.3, 7.8$ Гц, 1 H), 1.78 (д, $J=12.5$ Гц, 1 H), 1.96 (д, $J=12.8$ Гц, 1 H), 2.86 (д, $J=15.5$ Гц, 1 H), 3.06 (д, $J=10.0$ Гц, 1 H), 3.43 - 3.64 (м, 3 H), 3.68 - 3.81 (м, 2 H), 3.98 - 4.15 (м, 2 H), 4.74 - 4.89 (м, 1 H), 5.48 - 5.70 (м, 2 H), 8.14 (уш. с., 2 H), 8.29 (д, $J=7.7$ Гц, 1 H). **^{13}C ЯМР**

(100 МГц, ДМСО-d₆): δ 19.5, 31.3, 32.4, 38.5, 40.3, 44.5, 50.9, 70.8, 72.3, 78.1, 128.1, 128.4, 165.4.

HRMS (ESI) m/z: рассчитано для C₁₃H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 255.1703, найдено 255.1701.

Бензил (2-(((1R,2R,6R)-1-гидрокси-8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен-2-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (31)

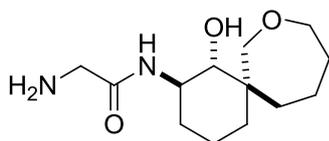


Методика получения аналогична синтезу соединения **29**. В реакции использовали Cbz-глицин (0.52 г, 2.53 ммоль, 1 экв.).

Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 (R_f = 0.4 в EtOAc). Выход составил 0.65 г (66%), бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.97 (тд, J =13.5, 3.1 Гц, 1 H), 1.07 - 1.21 (м, 1 H), 1.23 - 1.38 (м, 1 H), 1.50 (д, J =13.3 Гц, 1 H), 1.76 (дд, J =15.0, 7.8 Гц, 1 H), 1.87 - 2.02 (м, 2 H), 3.16 (д, J =10.4 Гц, 1 H), 3.67 (д, J =12.5 Гц, 1 H), 3.76 - 4.01 (м, 5 H), 4.05 (д, J =12.7 Гц, 1 H), 4.13 (д, J =15.9 Гц, 1 H), 4.22 - 4.33 (м, 1 H), 5.06 - 5.16 (м, 2 H), 5.48 (дд, J =11.4, 2.1 Гц, 1 H), 5.65 - 5.75 (м, 1 H), 6.07 (уш. с., 1 H), 6.76 (уш. с., 1 H), 7.28 - 7.39 (м, 5 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.2, 31.7, 34.2, 37.7, 44.8, 45.8, 52.1, 67.3, 72.5, 73.1, 81.0, 127.5, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7, 136.3, 157.0, 170.7. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₂₁H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺ 389.2070, найдено 389.2067.

2-амино-N-((1R,2R,6R)-1-гидрокси-8-оксаспиро[5.6]додекан-2-ил)ацетамид (32)

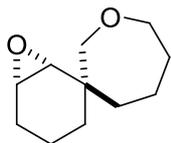


В автоклав, снабженный магнитной мешалкой, поместили раствор исходного соединения **31** (0.65 г, 1.67 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) и добавили к нему 10% -ный Pd/C (0.1 г). Смесь гидрировали в течение

7-8 ч при 10 атм водорода. После этого смесь отфильтровали через *Celite*®, промыли метанолом (2 × 30 мл), упарили роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси CH₂Cl₂-MeOH в качестве элюента сначала 20:1, затем 10:1 (R_f = 0.3-0.4 в CH₂Cl₂-MeOH 10:1). Выход составил 0.39 г (90%), белый порошок. $T_{пл.}$ = 110-112 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 0.94 (тд, J =13.3, 3.1 Гц, 1 H), 1.11 - 1.43 (м, 3 H), 1.44 - 1.62 (м, 2 H), 1.62 - 1.71 (м, 2 H), 1.71 - 1.82 (м, 1 H), 1.86 - 1.99 (м, 2 H), 2.07 (т, J =12.1 Гц, 1 H), 3.14 (д, J =10.3 Гц, 1 H), 3.38 (с, 2 H), 3.43 - 3.68 (м, 5 H), 3.72 - 3.90 (м, 2 H), 4.01 (д, J =12.8 Гц, 1 H), 7.51 (д, J =6.8 Гц, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.2, 22.3, 31.5, 31.8, 34.5, 40.8, 43.9, 44.2, 51.5, 72.1, 73.2, 81.3, 173.1. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₃H₂₅N₂O₃ [M+H]⁺ 257.1860, найдено 257.1855.

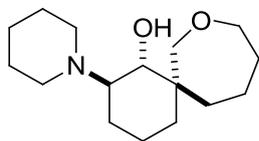
(1RS,2SR,6SR)-7-Окспаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепан] (33)



Методика получения аналогична синтезу соединения **26**. В реакции использовали эпексид **17** (4.38 г, 24.3 ммоль, 1 экв.). *Примечание:* важно выделять реакцию сразу после исчезновения исходного соединения по ТСХ, поскольку начинается образование побочных продуктов гидрирования. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.4$ в гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 4.05 г (92%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.86 - 1.02 (м, 1 H), 1.23 - 1.42 (м, 3 H), 1.50 - 1.79 (м, 7 H), 1.87 - 1.97 (м, 1 H), 2.92 (д, $J=3.9$ Гц, 1 H), 3.13 - 3.20 (м, 1 H), 3.50 (д, $J=12.6$ Гц, 1 H), 3.64 - 3.72 (м, 2 H), 3.74 - 3.83 (м, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.7, 21.7, 24.3, 29.9, 32.1, 37.4, 37.6, 52.7, 57.9, 72.9, 76.2. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 2935, 2854, 1450, 1265, 1153, 1126, 1115, 1078, 1063, 1026, 1001, 901, 868, 841, 771, 719 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 205.1199, найдено 205.1194.

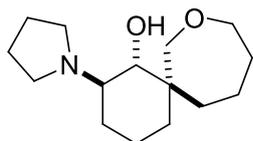
(1RS,2RS,6RS)-2-(пиперидин-1-ил)-8-окспаспиро[5.6]додекан-1-ол (34)



Соединение было синтезировано по **общей методике 1**. В реакции использовали эпексид **33** (0.5 г, 2.74 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH (10:1), $R_f = 0.4$ в той же системе. Выход составил 0.58 г (79%), желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.85 (тд, 1 H), 1.12 (кд, $J=12.6$, 3.8 Гц, 1 H), 1.29 - 1.47 (м, 4 H), 1.47 - 1.87 (м, 10 H), 1.93 (дд, $J=13.9$, 1.7 Гц, 1 H), 2.01 (дд, $J=13.9$, 10.3 Гц, 1 H), 2.18 - 2.38 (м, 3 H), 2.60 - 2.71 (м, 2 H), 3.18 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 3.59 - 3.69 (м, 1 H), 3.71 - 3.85 (м, 3 H), 4.22 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.8, 22.2, 22.4, 24.9, 26.8, 31.8, 33.9, 42.3, 43.1, 49.7, 65.6, 71.1, 73.3, 76.3. ИК ν_{max} (KBr): 3256 (уш.), 2948, 2869, 2678, 1449, 1129, 1101, 1080, 1059 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268.2271, найдено 268.2269.

(1RS,2RS,6RS)-2-(пирролидин-1-ил)-8-окспаспиро[5.6]додекан-1-ол (35)



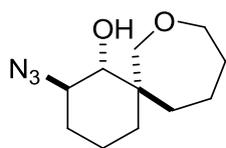
Соединение было синтезировано по **общей методике 1**. В реакции использовали эпексид **33** (0.5 г, 2.74 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH (10:1), $R_f = 0.3$ в той же системе. Выход составил 0.48 г (68%), желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 55-57$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.86 (тд, $J=13.6$, 4.1 Гц, 1 H), 1.07 - 1.21 (м, 1 H), 1.28 - 1.39 (м, 2 H), 1.54 - 1.84 (м, 10 H), 1.90 - 2.05 (м, 2 H), 2.47 - 2.68 (м, 5 H), 3.13 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 3.61 - 3.69 (м, 1 H), 3.69 - 3.75 (м, 1 H), 3.76 (с, 2 H), 4.11 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.5, 21.4, 22.1, 23.6 (2C), 31.6, 33.9, 42.0, 43.1, 47.0, 59.9, 71.0, 73.0, 78.2. ИК ν_{max} (KBr): 3423, 2927,

2858, 1477, 1456, 1404, 1373, 1319, 1259, 1215, 1157, 1128, 1113, 1095, 1074, 1059, 995, 889 cm^{-1} .

HRMS (ESI) m/z: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254.2115, найдено 254.2113.

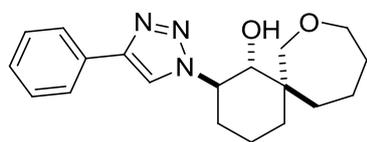
(1RS,2RS,6RS)-2-азидо-8-оксаспиро[5.6]додекан-1-ол (36)



Методика получения аналогична синтезу азида **20**. В реакции использовали эпоксид **33** (4.0 г, 21.9 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 10:1, затем 5:1 ($R_f = 0.3$ в гексан-EtOAc 5:1). Выход составил 4.1 г (83%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 66-68$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 - 1.09 (м, 1 H), 1.23 - 1.35 (м, 2 H), 1.39 (дд, $J=13.6$, 7.5 Гц, 1 H), 1.53 - 1.66 (м, 2 H), 1.69 - 1.77 (м, 2 H), 1.82 (ддд, $J=13.7$, 5.0, 2.6 Гц, 2 H), 1.96 - 2.04 (м, 1 H), 2.10 (ддд, $J=14.1$, 10.6, 1.8 Гц, 1 H), 3.21 (д, $J=9.7$ Гц, 1 H), 3.26 (уш. с., 1 H), 3.42 - 3.57 (м, 3 H), 3.89 (дт, $J=11.8$, 5.1 Гц, 1 H), 4.10 (д, $J=13.1$ Гц, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 20.1, 22.5, 30.5, 31.9, 35.1, 40.8, 43.5, 64.1, 73.2, 73.7, 81.7. **ИК ν_{max} (KBr):** 3342, 2949, 2933, 2904, 2864, 2090, 1450, 1356, 1271, 1261, 1155, 1117, 1090, 1066, 1030, 874, 847 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1550, найдено 226.1552.

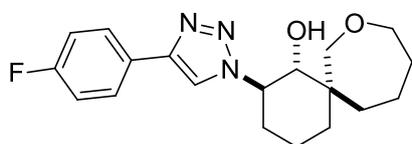
(1RS,2RS,6RS)-2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додекан-1-ол (37)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **36** (0.5 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 1:2 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.55 г (76%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 94-97$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.12 - 1.24 (м, 1 H), 1.37 - 1.54 (м, 2 H), 1.59 - 1.77 (м, 4 H), 1.78 - 1.88 (м, 1 H), 1.94 - 2.06 (м, 2 H), 2.09 - 2.24 (м, 2 H), 3.53 - 3.61 (м, 1 H), 3.64 (д, $J=13.1$ Гц, 1 H), 3.76 (д, $J=10.3$ Гц, 1 H), 3.82 (уш. с., 1 H), 3.83 - 3.90 (м, 1 H), 4.16 (д, $J=13.1$ Гц, 1 H), 4.41 - 4.51 (м, 1 H), 7.29 (т, $J=7.2$ Гц, 1 H), 7.37 (т, $J=7.5$ Гц, 2 H), 7.75 (д, $J=7.3$ Гц, 2 H), 7.82 (с, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 20.4, 22.3, 31.6, 31.9, 34.6, 40.9, 43.7, 63.7, 72.2, 73.3, 79.7, 120.0, 125.7, 128.0, 128.8, 130.8, 146.9. **ИК ν_{max} (KBr):** 3352, 2933, 2914, 2862, 1456, 1265, 1163, 1117, 1093, 1068, 1043, 810, 764, 692, 667, 636, 555 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328.2020, найдено 328.2016.

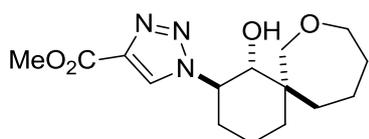
(1RS,2RS,6RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додекан-1-ол (38)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **36** (0.5 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 1:2 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.59 г (77%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 144-145$ °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.24 (тд, *J*=13.9, 4.2 Гц, 1 H), 1.42 - 1.55 (м, 2 H), 1.59 - 1.79 (м, 4 H), 1.81 - 1.90 (м, 1 H), 1.94 - 2.10 (м, 2 H), 2.15 (ддд, *J*=13.9, 10.6, 1.5 Гц, 1 H), 2.24 (д, *J*=13.6 Гц, 1 H), 3.48 (уш. с., 1 H), 3.56 (ддд, *J*=12.0, 8.0, 5.6 Гц, 1 H), 3.62 (д, *J*=13.2 Гц, 1 H), 3.77 (д, *J*=10.1 Гц, 1 H), 3.91 (ддд, *J*=11.8, 5.0, 4.9 Гц, 1 H), 4.23 (д, *J*=13.2 Гц, 1 H), 4.50 (ддд, *J*=12.5, 10.2, 4.3 Гц, 1 H), 7.08 (т, *J*=8.7 Гц, 2 H), 7.75 (дд, *J*=8.7, 5.4 Гц, 2 H), 7.81 (с, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.4, 22.4, 31.6, 31.9, 34.8, 40.9, 43.7, 63.9, 72.5, 73.5, 79.8, 115.8 (д, *J* = 21.2 Гц, 2 С), 119.8, 127.0 (д, *J* = 3.7 Гц), 127.4 (д, *J* = 8.1 Гц, 2 С), 146.1, 162.6 (д, *J* = 247.4 Гц). **ИК ν_{max} (KBr):** 3389 (уш.), 3146, 2932, 2885, 2858, 1562, 1495, 1479, 1466, 1454, 1262, 1222, 1158, 1122, 1097, 1073, 1051, 852, 802, 531 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₉H₂₅FN₃O₂ [M+H]⁺ 346.1925, найдено 346.1921.

Метил 1-((1*RS*,2*RS*,6*RS*)-1-гидрокси-8-оксаспиро[5.6]додекан-2-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (39)

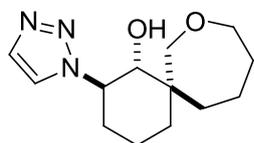


Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **36** (0.5 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 (*R_f* = 0.5

в EtOAc). Выход составил 0.49 г (71%), белый порошок. *T_{пл.}* = 198-196 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.29 (тд, *J* = 13.9, 3.9 Гц, 1 H), 1.42 - 1.52 (м, 2 H), 1.58 - 1.80 (м, 4 H), 1.80 - 1.99 (м, 2 H), 2.05 (кд, *J* = 13.1, 4.6 Гц, 1 H), 2.10 - 2.17 (м, 1 H), 2.19 - 2.27 (м, 1 H), 3.46 - 3.53 (м, 1 H), 3.55 (д, *J*=13.3 Гц, 1 H), 3.71 (д, *J*=10.3 Гц, 1 H), 3.89 - 3.96 (м, 1H), 3.92 (с, 3 H), 4.26 (д, *J*=13.2 Гц, 1 H), 4.48 - 4.58 (м, 1 H), 8.18 (с, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.4, 22.5, 31.8 (2С), 35.2, 40.8, 43.6, 52.2, 64.3, 73.2, 73.8, 79.8, 128.0, 139.2, 161.5. **ИК ν_{max} (KBr):** 3388 (уш.), 3130, 2929, 2861, 1725, 1457, 1444, 1374, 1218, 1176, 1123, 1112, 1093, 1072, 1060, 782 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₅H₂₃N₃NaO₄ [M+Na]⁺ 332.1581, найдено 332.1575.

(1*RS*,2*RS*,6*RS*)-2-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додекан-1-ол (40)

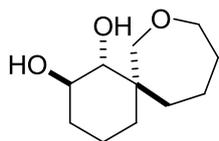


Методика получения аналогична синтезу соединения **24**. В реакции использовали азид **36** (0.5 г, 2.24 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 (*R_f* = 0.4 в EtOAc). Выход

составил 0.4 г (72%), белый порошок. *T_{пл.}* = 155-157 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.15 - 1.29 (м, 1 H), 1.39 - 1.51 (м, 2 H), 1.58 - 1.78 (м, 4 H), 1.79 - 1.90 (м, 1 H), 1.92 - 2.08 (м, 2 H), 2.08 - 2.23 (м, 2 H), 3.48 - 3.66 (м, 2 H), 3.68 - 3.80 (м, 2 H), 3.83 - 3.94 (м, 1 H), 4.19 (д, *J*=13.1 Гц, 1 H), 4.47 (т, *J*=8.5 Гц, 1 H), 7.56 - 7.69 (м, 2 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.4, 22.4, 31.7, 32.0, 34.8, 40.9, 43.7, 63.5, 72.5, 73.5, 79.8, 123.7, 133.2. **ИК ν_{max} (KBr):** 3226, 3211, 3180, 3136, 2951, 2933, 2868, 2856, 1450, 1259, 1157, 1120, 1093, 1068, 1045, 1032, 779, 634 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₃H₂₂N₃O₂ [M+H]⁺ 252.1707, найдено 252.1703.

(1RS,2RS,6SR)-8-оксаспиро[5.6]додекан-1,2-диол (41)

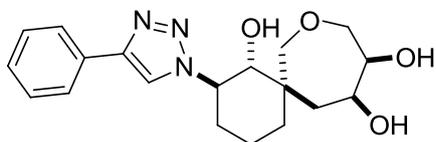


Методика получения аналогична синтезу соединения **32**. В реакции использовали эпоксид **33** (0.5 г, 2.74 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 0:1 ($R_f = 0.4$ в EtOAc).

Выход составил 0.42 г (83%), белый порошок. $T_{пл.} = 83-85\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1.05 - 1.15 (м, 1 H), 1.21 - 1.33 (м, 2 H), 1.40 (ддд, $J=14.2, 8.5, 1.7$ Гц, 1 H), 1.49 - 1.57 (м, 1 H), 1.58 - 1.68 (м, 1 H), 1.68 - 1.78 (м, 3 H), 1.81 - 1.91 (м, 1 H), 2.00 (дддд, $J=9.2, 4.6, 2.4, 2.3$ Гц, 1 H), 2.09 (ддд, $J=14.2, 10.3, 1.8$ Гц, 1 H), 2.98 (уш. с., 2 H), 3.08 (д, $J=9.3$ Гц, 1 H), 3.43 (д, $J=13.1$ Гц, 1 H), 3.50 (дт, $J=12.0, 6.7$ Гц, 1 H), 3.67 (ддд, $J=10.9, 9.3, 4.8$ Гц, 1 H), 3.85 - 3.95 (м, 1 H), 4.16 (д, $J=13.1$ Гц, 1 H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (100 МГц, CDCl_3): δ 20.1, 22.7, 31.9, 32.5, 35.9, 41.2, 43.1, 72.1, 73.6, 74.1, 83.8. ИК ν_{max} (KBr): 3467, 3435, 3325, 3307, 2929, 2914, 2860, 1452, 1377, 1271, 1257, 1157, 1128, 1090, 1076, 1063, 1039, 993, 958, 847 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 223.1305, найдено 223.1305.

(1RS,2RS,6RS,10RS,11SR)-2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-оксаспиро[5.6]додекан-1,10,11-триол (42)

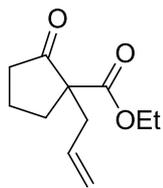


В колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили исходное соединение **21** (0.54 г, 1.66 ммоль, 1 экв.), NMO (0.57 г, 3.32 ммоль, 2 экв.) в смеси ацетон-вода (1:1, 30 мл). Затем

добавили каталитические количества моногидрата осмата (VI) калия (10 мг). Смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После этого растворитель упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Очищали продукт и разделяли изомеры при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси CH_2Cl_2 -MeOH в качестве элюента сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.3$ в CH_2Cl_2 -MeOH 10:1, пятно соединения **42a** верхнее). Выход составил 0.37 г (62% оба изомера), белый порошок. Вещество получают в виде 9:1 смеси двух диастереомеров. Аналитические данные приведены для дополнительно очищенного основного изомера **42a**. $T_{пл.} = 119-122\text{ }^\circ\text{C}$ (этанол).

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1.05 - 1.18 (м, 1 H), 1.35 - 1.57 (м, 3 H), 1.71 - 1.89 м, 2 H), 1.90 - 2.07 (м, 2 H), 3.34 (дд, $J=11.8, 8.9$ Гц, 1 H), 3.43 - 3.51 (м, 1 H), 3.54 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 3.64 (дд, $J=12.0, 5.0$ Гц, 1 H), 3.69 - 3.95 (м, 4 H), 4.05 - 4.16 (м, 1 H), 5.07 (уш. с., 1 H), 5.59 (уш. с., 1 H), 7.08 - 7.16 (м, 1 H), 7.21 (т, $J=7.6$ Гц, 2 H), 7.62 (д, $J=7.3$ Гц, 2 H), 7.75 (с, 1 H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (100 МГц, CDCl_3): δ 19.5, 31.3, 34.7, 42.0, 44.6, 62.2, 70.2, 71.0, 73.1, 73.4, 78.9, 119.5, 125.2, 127.5, 128.4, 130.6, 146.2. ИК ν_{max} (KBr): 3396 (уш.), 3365, 3143, 3069, 3013, 2814, 1287, 1159, 1136, 1123, 1084, 1051, 1045, 1028, 713, 680 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 382.1737, найдено 382.1733.

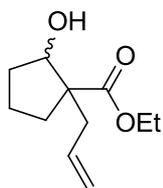
Этил 1-аллил-2-оксоциклопентанкарбоксилат (44)



Методика получения аналогична синтезу соединения **11**. В реакции использовали соединение **43** (156 г, 1 моль, 1 экв.). Выход составил 184.5 г (94%), бесцветная жидкость. $T_{\text{кип}} = 110-113\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 3-5 мм рт. ст. Спектральные характеристики **44** согласуются с известными из литературы [302].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.23 (т, $J=7.1$ Гц, 3 H), 1.86 - 2.05 (м, 3 H), 2.17 - 2.28 (м, 1 H), 2.31 - 2.47 (м, 3 H), 2.65 (дд, $J=13.9, 7.2$ Гц, 1 H), 4.15 (кд, $J=7.2, 1.0$ Гц, 2 H), 5.07 (с, 1 H), 5.10 (д, $J=6.0$ Гц, 1 H), 5.61 - 5.74 (м, $J=16.6, 10.5, 7.3, 7.3$ Гц, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 14.2, 19.6, 32.2, 37.9, 38.2, 60.0, 61.5, 119.2, 133.1, 171.0, 214.7. **ИК, ν_{max} (неразбавленный):** 2979, 2908, 1751, 1726, 1448, 1227, 1159, 1136, 1030, 924 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197.1172, найдено 197.1174.

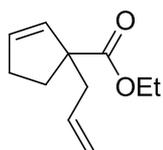
Этил-1-аллил-2-гидроксициклопентанкарбоксилат (45)



Методика получения аналогична синтезу соединения **12**. В реакции использовали соединение **44** (58.7 г, 299.1 ммоль, 1 экв.). Выход составил 58.1 г (98%), бесцветная жидкость. $T_{\text{кип}} = 115-125\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 3-5 мм рт. ст. Спектральные характеристики **45** согласуются с известными из литературы [255, 303].

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.20 - 1.32 (м, 3 H), 1.52 - 1.89 (м, 4 H), 1.93 - 2.32 (м, 3 H), 2.32 - 2.65 (м, 2 H), 4.03 - 4.09 (м, 0.33 H), 4.10 - 4.23 (м, 2 H), 4.34 (т, $J=6.1$ Гц, 0.66 H), 5.00 - 5.13 (м, 2 H), 5.66 - 5.83 (м, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 14.4, (19.8, 20.5), (31.0, 31.1), (32.0, 32.2), (36.3, 40.5), (57.1, 58.3), (60.7, 60.8), (77.1, 78.7), (117.6, 118.1), (133.7, 134.8), (175.9, 176.3). **ИК, ν_{max} (неразбавленный):** 3473, 3076, 2978, 2877, 1724, 1641, 1466, 1446, 1369, 1302, 1217, 1180, 1144, 1095, 1076, 1030, 916, 862 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 221.1148, найдено 221.1142.

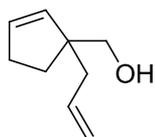
Этил 1-аллилциклопент-2-енкарбоксилат (46)



Методика получения аналогична синтезу соединения **13**. В реакции использовали соединение **45** (58.0 г, 292.5 ммоль, 1 экв.). Очищали перегонкой на масляном насосе. Выход составил 39.6 г (75%). $T_{\text{кип}} = 78-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 3-5 мм рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.25 (т, 3 H), 1.78 - 1.87 (м, 1 H), 2.29 - 2.50 (м, 5 H), 4.13 (кд, $J=7.1, 2.6$ Гц, 2 H), 5.01 - 5.05 (м, 1 H), 5.06 - 5.09 (м, 1 H), 5.64 - 5.77 (м, 2 H), 5.82 (ддд, $J=5.5, 2.1, 2.0$ Гц, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 14.3, 31.8, 32.1, 42.8, 59.9, 60.6, 117.7, 132.6, 133.4, 134.3, 175.9. **ИК, ν_{max} (неразбавленный):** 3145, 3011, 2976, 2840, 1701, 1465, 1236, 1219, 1154, 1129, 1087, 943, 711 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 181.1223, найдено 181.1224.

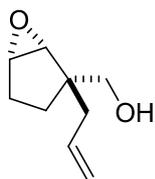
(1-аллилциклопент-2-ен-1-ил)метанол (47)



Методика получения аналогична синтезу соединения **14**. В реакции использовали соединение **46** (39.6 г, 219.7 ммоль, 1 экв.). Выход составил 28.8 г (95%), бесцветная жидкость. $T_{\text{кип}} = 78-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ при 13-15 мм рт. ст.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.61 - 1.74 (м, 2 H), 1.75 - 1.85 (м, 1 H), 2.11 - 2.25 (м, 2 H), 2.31 - 2.39 (м, $J=8.4, 6.2, 4.1, 2.2, 2.2$ Гц, 2 H), 3.40 - 3.50 (м, 2 H), 5.00 - 5.10 (м, 2 H), 5.46 - 5.51 (м, 1 H), 5.71 - 5.83 (м, $J=17.1, 9.8, 7.5, 7.5$ Гц, 1 H), 5.83 - 5.87 (м, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 30.8, 32.4, 41.3, 54.9, 69.2, 117.2, 133.3, 134.7, 135.3. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 3367, 3051, 2929, 2852, 1639, 1456, 1439, 1032, 997, 912, 748 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 139.1117, найдено 139.1117.

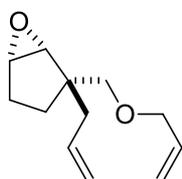
((1RS,2RS,5SR)-2-аллил-6-оксабицикло[3.1.0]гекс-2-ил)метанол (48)



Методика получения аналогична синтезу соединения **15**. В реакции использовали соединение **47** (10 г, 72.4 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 5:1, затем 3:1 и 2:1 ($R_f = 0.3-0.4$ в системе гексан-EtOAc 3:1). Выход составил 8.7 г (78%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.16 (дт, $J=13.0, 9.3$ Гц, 1 H), 1.37 (дд, $J=13.1, 8.9$ Гц, 1 H), 1.65 - 1.76 (м, 1 H), 1.96 - 2.11 (м, 2 H), 2.14 - 2.23 (м, 1 H), 2.29 (уш. с., 1 H), 3.29 (д, $J=2.6$ Гц, 1 H), 3.46 - 3.50 (м, 1 H), 3.57 - 3.65 (м, 2 H), 5.05 - 5.14 (м, 2 H), 5.73 - 5.87 (м, $J=17.1, 9.8, 7.5, 7.5$ Гц, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 26.2, 26.3, 36.9, 47.3, 57.5, 61.7, 66.0, 118.1, 133.9. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 3431, 3026, 2947, 2873, 1639, 1442, 1392, 1057, 1028, 924, 849 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 155.1067, найдено 155.1070.

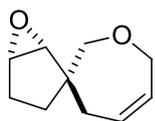
(1RS,2RS,5SR)-2-аллил-2-((аллилокси)метил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан (49)



Методика получения аналогична синтезу соединения **16**. В реакции использовали соединение **48** (8.7 г, 56.4 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 30:1, затем 10:1 ($R_f = 0.4$ в системе гексан-EtOAc 20:1). Выход составил 9.4 г (86%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.99 (дт, $J=13.0, 9.4$ Гц, 1 H), 1.39 (дд, $J=13.0, 8.9$ Гц, 1 H), 1.61 - 1.75 (м, 1 H), 1.97 (дд, $J=14.2, 8.4$ Гц, 1 H), 2.06 (дд, $J=13.6, 7.6$ Гц, 1 H), 2.25 (дд, $J=13.5, 7.4$ Гц, 1 H), 3.27 - 3.34 (м, 2 H), 3.37 - 3.42 (м, 1 H), 3.44 - 3.49 (м, 1 H), 3.92 - 4.06 (м, 2 H), 5.05 (с, 1 H), 5.09 (д, $J=7.0$ Гц, 1 H), 5.16 (дд, $J=10.4, 1.5$ Гц, 1 H), 5.28 (дк, $J=17.2, 1.6$ Гц, 1 H), 5.73 - 5.85 (м, 1 H), 5.91 (дддд, $J=17.2, 10.6, 5.5, 5.3$ Гц, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 26.1, 26.9, 36.8, 46.6, 57.6, 61.5, 72.3, 72.9, 116.6, 117.8, 134.3, 135.2. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 2949, 2856, 1442, 1095, 999, 920, 849 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195.1380, найдено 195.1377.

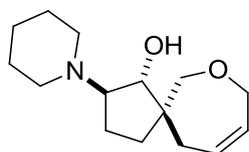
(1RS,2RS,5SR)-4',7'-дигидро-2'Н-6-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,3'-оксепин] (50)



Методика получения аналогична синтезу соединения **17**. В реакции использовали соединение **49** (9.4 г, 48.4 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.5$ в системе гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 6.86 г (85%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.08 (дт, $J=12.9$, 9.4 Гц, 1 H), 1.33 (дд, $J=13.0$, 8.7 Гц, 1 H), 1.66 (дт, $J=14.1$, 9.5 Гц, 1 H), 1.94 - 2.11 (м, 2 H), 2.25 (д, $J=13.4$ Гц, 1 H), 3.31 (д, $J=2.6$ Гц, 1 H), 3.42 - 3.47 (м, 1 H), 3.62 (д, $J=12.2$ Гц, 1 H), 3.92 (д, $J=12.1$ Гц, 1 H), 4.16 (д, $J=15.2$ Гц, 1 H), 4.28 (д, $J=15.6$ Гц, 1 H), 5.67 - 5.76 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.6, 28.7, 32.7, 47.6, 57.1, 61.5, 70.6, 77.0, 127.4, 130.8. ИК, ν_{max} (неразбавленный): 3001, 2925, 2884, 2819, 1437, 1229, 1138, 1124, 1073, 1059, 832, 711, 694 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167.1067, найдено 167.1064.

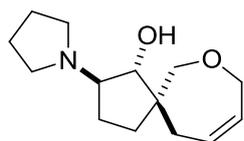
(1RS,2RS,5RS)-2-(пиперидин-1-ил)-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ол (51)



Соединение было синтезировано по общей методике **1**. В реакции использовали эпоксид **50** (0.5 г, 3.01 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.4$ в CH_2Cl_2 -MeOH 10:1). Выход составил 0.55 г (73%), желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 58-56$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.26 - 1.35 (м, 1 H), 1.37 - 1.48 (м, 3 H), 1.51 - 1.65 (м, 5 H), 1.79 - 1.91 (м, 1 H), 2.05 - 2.17 (м, 1 H), 2.34 - 2.64 (м, 6 H), 3.27 (уш. с., 1 H), 3.48 (д, $J=12.3$ Гц, 1 H), 3.80 (д, $J=6.4$ Гц, 1 H), 4.01 - 4.09 (м, 1 H), 4.17 (дд, $J=12.3$, 1.3 Гц, 1 H), 4.21 - 4.28 (м, 1 H), 5.77 - 5.92 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 24.5, 25.8, 26.0 (2 C), 33.1, 38.7, 48.0, 53.0 (2 C), 69.9, 74.5, 79.5, 82.1, 130.4, 130.7. ИК ν_{max} (KBr): 3255, 3024, 2939, 2856, 2812, 1655, 1450, 1383, 1340, 1261, 1201, 1149, 1124, 1086, 1036, 1009, 899, 737, 648 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1958, найдено 252.1958.

(1RS,2RS,5RS)-2-(пирролидин-1-ил)-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ол (52)

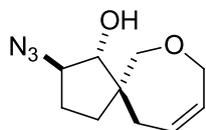


Соединение было синтезировано по общей методике **1**. В реакции использовали эпоксид **50** (0.5 г, 3.01 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.3$ в CH_2Cl_2 -MeOH 10:1). Выход составил 0.46 г (65%), желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 52-54$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.28 - 1.48 (м, 2 H), 1.57 - 1.70 (м, 1 H), 1.73 - 1.81 (м, 4 H), 1.83 - 1.93 (м, $J=12.8$, 7.2, 7.2, 3.5 Гц, 1 H), 2.10 - 2.20 (м, 1 H), 2.40 - 2.54 (м, 2 H), 2.62 (т, $J=6.6$ Гц, 4 H), 3.31 (уш. с., 1 H), 3.49 (д, $J=12.3$ Гц, 1 H), 3.82 (д, $J=6.1$ Гц, 1 H), 4.00 - 4.09 (м, 1 H), 4.19 (дд, $J=12.4$, 1.4 Гц, 1 H), 4.22 - 4.29 (м, 1 H), 5.79 - 5.93 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 23.3 (2 C), 28.0, 33.4, 38.9, 48.2, 53.3 (2 C), 69.9, 73.4, 79.6, 84.0, 130.6, 130.8. ИК ν_{max} (KBr): 3230, 3016,

2951, 2914, 2875, 2806, 2731, 1664, 1460, 1446, 1371, 1344, 1244, 1192, 1155, 1117, 1070, 1032, 941, 901, 876, 627 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238.1802, найдено 238.1805.

(1RS,2RS,5RS)-2-азидо-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ол (53)



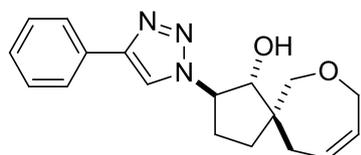
Методика получения аналогична синтезу азида **20**. В реакции использовали эпоксид **50** (3.67 г, 22.1 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 10:1, затем 5:1 ($R_f = 0.3-0.4$ в системе гексан-EtOAc 5:1).

Выход составил 3.4 г (74%), бесцветное масло, кристаллизующееся при стоянии. $T_{\text{пл}}$ не измеряли, поскольку в-во неустойчиво даже при хранении.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.40 - 1.53 (м, 2 H), 1.57 - 1.68 (м, 1 H), 1.97 - 2.07 (м, 1 H), 2.18 - 2.26 (м, 1 H), 2.37 - 2.46 (м, 1 H), 3.41 (уш. с., 1 H), 3.47 (д, $J=12.5$ Гц, 1 H), 3.77 - 3.83 (м, 2 H), 4.04 - 4.11 (м, 1 H), 4.16 (дд, $J=12.5, 1.5$ Гц, 1 H), 4.28 (дд, $J=15.7, 4.9$ Гц, 1 H), 5.79 - 5.90 (м, 2 H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 27.2, 33.2, 39.4, 47.6, 68.6, 70.2, 78.8, 84.1, 129.9, 130.7. **ИК ν_{max} (KBr):** 3340, 2968, 2933, 2902, 2866, 2092, 1458, 1267, 1140, 1099, 983, 957, 879, 744, 711, 683, 637 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 210.1237, найдено 210.1233.

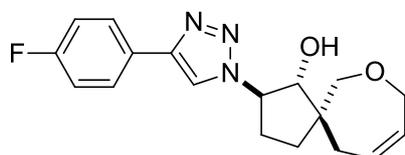
(1RS,2RS,5RS)-2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ол (54)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **53** (0.5 г, 2.39 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 1:2 ($R_f = 0.4$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.57 г (77%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 152-154$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.60 - 1.80 (м, 2 H), 2.25 (дд, $J=15.6, 5.2$ Гц, 1 H), 2.29 - 2.39 (м, 2 H), 2.62 (дд, $J=15.4, 5.7$ Гц, 1 H), 3.66 (д, $J=12.6$ Гц, 1 H), 4.16 (уш. с., 1 H), 4.11 - 4.23 (м, 3 H), 4.28 (дд, $J=15.7, 4.4$ Гц, 1 H), 4.62 (дд, $J=16.9, 8.9$ Гц, 1 H), 5.76 - 5.90 (м, 2 H), 7.28 - 7.34 (м, 1 H), 7.39 (т, $J=7.5$ Гц, 2 H), 7.75 (дд, $J=8.2, 0.9$ Гц, 2 H), 7.84 (с, 1 H). **^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3):** δ 26.9, 32.3, 38.9, 47.2, 68.0, 70.4, 77.8, 84.7, 119.9, 125.7, 128.2, 128.9, 129.5, 130.5, 130.6, 147.3. **ИК ν_{max} (KBr):** 3167, 3126, 3101, 2931, 2914, 2873, 2837, 1452, 1338, 1153, 1130, 1080, 1053, 1030, 762, 688 cm^{-1} . **HRMS (ESI) m/z**: рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.1707, найдено 312.1708.

(1RS,2RS,5RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ол (55)

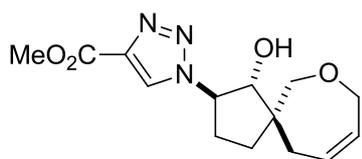


Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **53** (0.5 г, 2.39 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала

1:1, затем 1:2 ($R_f = 0.4$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.76 г (96%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 144-146$ °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.63 - 1.77 (м, 2 H), 2.26 - 2.33 (м, 1 H), 2.35 - 2.42 (м, 2 H), 2.61 (дд, *J*=15.0, 5.7 Гц, 1 H), 3.60 (уш. с., 1 H), 3.65 (д, *J*=12.5 Гц, 1 H), 4.11 - 4.20 (м, 2 H), 4.23 - 4.34 (м, 2 H), 4.64 (дд, *J*=16.4, 8.9 Гц, 1 H), 5.81 - 5.93 (м, 2 H), 7.06 - 7.14 (м, 2 H), 7.74 - 7.80 (м, 2 H), 7.85 (с, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 26.9, 32.5, 39.0, 47.0, 68.1, 70.3, 78.1, 84.8, 115.9 (д, *J*=21.2 Гц, 2 С), 119.7, 126.9 (д, *J*=2.9 Гц), 127.5 (д, *J*=8.1 Гц, 2 С), 129.5, 130.8, 146.6, 162.7 (д, *J*=247.4 Гц). **ИК ν_{max} (KBr):** 3190 (br. с), 3130, 2933, 2854, 1500, 1454, 1442, 1242, 1230, 1157, 1130, 1099, 1076, 841, 829, 810, 683 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₈H₂₁FN₃O₂ [M+H]⁺ 330.1612, найдено 330.1616.

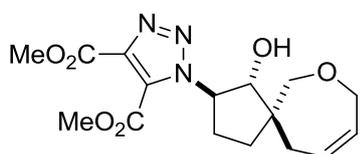
Метил 1-((1RS,2RS,5RS)-1-гидрокси-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (56)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **53** (0.5 г, 2.39 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 1:2 (*R_f* = 0.5 в EtOAc). Выход составил 0.57 г (82%), белый порошок. *T_{пл.}* = 133-135 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.64 - 1.71 (м, 2 H), 2.27 - 2.43 (м, 3 H), 2.51 - 2.61 (м, 1 H), 3.36 (уш. с., 1 H), 3.62 (д, *J*=12.6 Гц, 1 H), 3.94 (с, 3 H), 4.09 - 4.17 (м, 2 H), 4.22 - 4.35 (м, 2 H), 4.65 (д, *J*=17.5, 7.8 Гц, 1 H), 5.81 - 5.92 (м, 2 H), 8.24 (с, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 26.9, 32.7, 39.1, 46.8, 52.3, 68.4, 70.2, 78.4, 84.7, 127.7, 129.5, 131.0, 139.7, 161.4. **ИК ν_{max} (KBr):** 3371, 3143, 2956, 2918, 1716, 1541, 1433, 1259, 1246, 1232, 1136, 1084, 1038, 1012, 777 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₄H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺ 294.1448, найдено 294.1451.

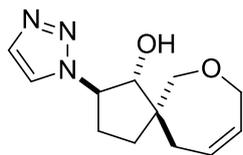
Диметил 1-((1RS,2RS,5RS)-1-гидрокси-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат (57)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали азид **53** (0.5 г, 2.39 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 (*R_f* = 0.5 в EtOAc). Выход составил 0.7 г (84%), белый порошок. *T_{пл.}* = 130-132 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.70 (дд, *J*=9.0, 6.2 Гц, 2 H), 2.25 - 2.37 (м, 2 H), 2.40 - 2.53 (м, 1 H), 2.61 (дд, *J*=15.5, 6.5 Гц, 1 H), 3.28 (уш. с., 1 H), 3.60 (д, *J*=12.6 Гц, 1 H), 3.96 (с, 3 H), 4.00 (с, 3 H), 4.12 (дд, *J*=15.9, 2.9 Гц, 1 H), 4.21 - 4.32 (м, 3 H), 5.04 (тд, *J*=8.5, 7.6 Гц, 1 H), 5.76 - 5.92 (м, 2 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 27.3, 32.9, 38.6, 47.2, 52.8, 53.7, 67.9, 70.3, 78.2, 84.7, 129.5, 130.8, 131.5, 139.5, 159.7, 160.6. **ИК ν_{max} (KBr):** 3267 (br. с), 2958, 2875, 1749, 1732, 1448, 1352, 1286, 1242, 1223, 1163, 1147, 1070 см⁻¹. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₆H₂₂N₃O₆ [M+H]⁺ 352.1503, найдено 352.1504.

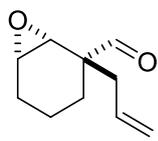
(1RS,2RS,5RS)-2-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен-1-ол (58)



Методика получения аналогична синтезу соединения **24**. В реакции использовали азид **53** (0.5 г, 2.39 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 ($R_f = 0.4$ в EtOAc). Выход составил 0.4 г (70%), желтое масло, кристаллизующееся при стоянии. $T_{пл.} = 87-89\text{ }^\circ\text{C}$.

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1.60 - 1.78 (м, 2 H), 2.19 - 2.38 (м, 3 H), 2.53 - 2.63 (м, 1 H), 3.63 (д, $J=12.6$ Гц, 1 H), 3.95 (уш. с., 1 H), 4.08 - 4.30 (м, 4 H), 4.57 - 4.66 (м, 1 H), 5.75 - 5.88 (м, 2 H), 7.63 (с, 1 H), 7.68 (с, 1 H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (100 МГц, CDCl_3): δ 27.0, 32.4, 38.8, 47.1, 67.7, 70.3, 77.9, 84.7, 123.6, 129.4, 130.7, 133.5. ИК ν_{max} (KBr): 3631, 3319 (уш.), 3095, 2961, 2843, 2817, 1739, 1693, 1464, 1228, 1181, 1143, 1097, 944, 786, cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.1394, найдено 236.1389.

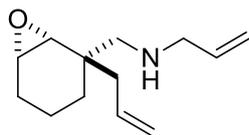
(1RS,2SR,6SR)-2-аллил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-карбальдегид (62)



В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, термометром и обратным холодильником, поместили раствор оксалил хлорида (7.7 г, 5.22 мл, 61.3 ммоль, 1.5 экв.) в CH_2Cl_2 (30 мл) и смесь охладил до -78°C на ацетоновой бане. Затем по каплям добавили ДМСО (7.9 г, 7.21 мл, 102.1 ммоль, 2.5 экв.) в CH_2Cl_2 (30 мл). После перемешивания в течение 2-3 минут, по каплям добавили исходное соединение **15** (6.87 г, 40.8 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (30 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C , затем по каплям добавили Et_3N (16.4 г, 22.57 мл, 163.3 ммоль, 4 экв.). Реакцию отогрели до комнатной температуры, добавили 200 мл воды, органический слой отделили, водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2×50 мл). Объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента сначала 10:1, затем 5:1 ($R_f = 0.6$ в системе гексан-EtOAc 5:1). Выход составил 6.2 г (92%), бесцветная жидкость.

$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1.00 - 1.09 (м, 1 H), 1.30 - 1.39 (м, 2 H), 1.64 - 1.74 (м, 1 H), 1.88 (дт, $J=13.6$, 4.4 Гц, 1 H), 1.96 - 2.05 (м, 1 H), 2.34 (д, $J=7.3$ Гц, 2 H), 3.15 (д, $J=3.7$ Гц, 1 H), 3.22 (дт, $J=3.7$, 1.9 Гц, 1 H), 5.07 - 5.11 (м, 1 H), 5.13 (с, 1 H), 5.61 - 5.75 (м, 1 H), 9.69 (с, 1 H). $^{13}\text{C ЯМР}$ (100 МГц, CDCl_3): δ 15.5, 23.8, 25.5, 38.8, 48.2, 51.6, 54.7, 119.5, 131.9, 202.5. ИК ν_{max} (неразбавленный): 3078, 2979, 2941, 2868, 2843, 2727, 1726, 1442, 1026, 1014, 995, 920, 741 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 167.1067, найдено 167.1066.

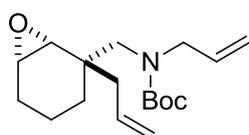
N-(((1RS,2RS,6SR)-2-аллил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)метил)проп-2-ен-1-амин (61)



В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и термометром, поместили раствор исходного альдегида **62** (6.06 г, 36.5 ммоль, 1 экв.) и аллиламина (2.5 г, 3.28 мл, 43.7 ммоль, 1.2 экв.) в дихлорэтане (80 мл, 0.5M р-р). Затем по каплям добавили уксусную кислоту (4.38 г, 4.17 мл, 72.9 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего добавили $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (19.32 г, 91.1 ммоль, 2.5 экв.) небольшими порциями. Смесь перемешивали в течение 5-6 часов при комнатной температуре, затем добавили 100 мл воды. Органический слой отделили, водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (2 × 50 мл), объединенные органические вытяжки высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в соотношении сначала 10:1, затем 3:1 ($R_f = 0.2-0.4$ в системе гексан-EtOAc 5:1). Выход составил 5.2 г (69%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.03 - 1.13 (м, 1 H), 1.20 - 1.34 (м, 3 H), 1.34 - 1.45 (м, 1 H), 1.69 (дддд, $J=14.8, 8.8, 5.8, 2.6$ Гц, 1 H), 1.91 - 1.99 (м, 1 H), 2.19 - 2.29 (м, 2 H), 2.38 (д, $J=11.7$ Гц, 1 H), 2.70 (д, $J=11.9$ Гц, 1 H), 2.89 (д, $J=3.9$ Гц, 1 H), 3.17 - 3.32 (м, 3 H), 5.04 - 5.12 (м, 3 H), 5.17 (дд, $J=17.2, 1.5$ Гц, 1 H), 5.74 - 5.94 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.7, 24.6, 28.9, 36.0, 40.4, 53.3, 53.3, 54.6, 57.9, 115.7, 118.0, 134.1, 137.5. ИК ν_{max} (неразбавленный): 3074, 2978, 2937, 2866, 2854, 2844, 1639, 1458, 1442, 1425, 1119, 993, 914, 833, 777, 764, 731 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.1696, найдено 208.1697.

Трет-бутил аллил(((1RS,2RS,6SR)-2-аллил-7-оксабицикло[4.1.0]гептан-2-ил)метил)карбамат (63)

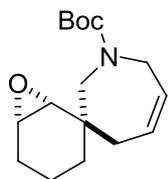


В одногорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор исходного соединения **61** (5.09 г, 24.6 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (50 мл, 0.5M р-р). Затем небольшими порциями добавили Woc_2O (6.42 г, 29.5 ммоль, 1.2 экв.). Смесь перемешивали в течение 5-6 часов, после чего растворитель упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.5$ в системе гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 7.0 г (93%), бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.13 - 1.20 (м, 2 H), 1.25 - 1.37 (м, 2 H), 1.44 (с, 9 H), 1.65 - 1.75 (м, 1 H), 1.86 - 1.97 (м, 1 H), 2.19 (д, $J=7.0$ Гц, 2 H), 2.76 - 2.89 (м, 1 H), 3.01 - 3.19 (м, 1 H), 3.20 - 3.26 (м, 1 H), 3.29 - 3.49 (м, 1 H), 3.82 - 3.90 (м, 1 H), 3.95 - 4.17 (м, 1 H), 5.01 - 5.17 (м, 4 H), 5.66 - 6.03 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.5, 24.1, 27.8, 28.5, 37.5, (39.8, 40.0), (50.9, 51.5), 52.5, 54.1, 57.7, 76.8, 77.2, 77.5, (79.5, 80.1), 115.8, 115.9, 118.0, 133.9, 134.3, 134.4, (156.7, 157.0). ИК

ν_{\max} (неразбавленный): 2976, 2937, 1697, 1462, 1404, 1365, 1265, 1250, 1173, 1153, 912, 879, 779 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 308.2220, найдено 308.2223.

(1'RS,2'RS,6'SR)-трет-бутил 4,7-дигидро-7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]-1(2H)-карбоксилат (64)

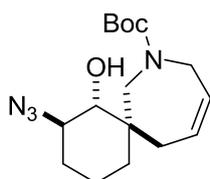


Методика получения аналогична синтезу соединения **17**. В реакции использовали соединение **53** (4.97 г, 16.2 ммоль, 1 экв.), [Ru] (0.5 мол. %). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 20:1, затем 5:1 ($R_f = 0.2$ в гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 3.8 г (85%), светло-желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 0.85 - 0.96 (м, 1 H), 1.22 - 1.34 (м, 1 H), 1.35 - 1.55 (м, 11 H), 1.66 - 1.79 (м, 1 H), 1.88 - 2.00 (м, 1 H), 2.09 - 2.21 (м, 2 H), 2.82 - 2.93 (м, 1 H), 3.11 - 3.20 (м, 1 H), 3.38 (д, $J=14.7$ Гц, 1 H), 3.51 - 3.69 (м, 1 H), 3.71 - 3.95 (м, 1 H), 4.06 - 4.22 (м, 1 H), 5.61 - 5.78 (м, 2 H).

^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 15.9, 24.3, 28.5, (29.5, 30.1), (33.8, 33.9), (37.9, 38.5), (47.7, 48.5), 52.9, 53.1, (58.4, 58.5), (79.4, 79.8), (126.8, 127.1), (129.1, 129.2), 155.9. ИК ν_{\max} (неразбавленный): 2976, 2935, 2868, 1691, 1454, 1417, 1390, 1365, 1248, 1163, 1119, 912, 897, 883, 768 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280.1907, найдено 280.1919.

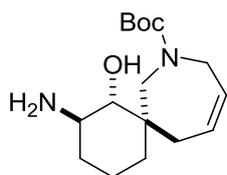
(1RS,2RS,6RS)-трет-бутил 2-азидо-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-карбоксилат (65)



Методика получения аналогична синтезу азида **20**. В реакции использовали эпоксид **64** (1.8 г, 6.44 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 5:1, затем 3:1 ($R_f = 0.2-0.3$ в системе гексан-EtOAc 5:1). Выход составил 1.4 г (69%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 68-70$ °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.13 (тд, $J=12.9$, 3.5 Гц, 1 H), 1.22 - 1.36 (м, 2 H), 1.45 - 1.52 (м, 9 H), 1.53 - 1.63 (м, 2 H), 1.83 (дд, $J=14.7$, 2.4 Гц, 1 H), 1.94 - 2.05 (м, 1 H), 2.79 (д, $J=15.0$ Гц, 1 H), 2.95 - 3.10 (м, 2 H), 3.52 (тд, $J=10.0$, 4.8 Гц, 1 H), 3.60 (дт, $J=18.0$, 1.8 Гц, 1 H), 3.95 (д, $J=14.9$ Гц, 1 H), 4.52 (д, $J=18.0$ Гц, 1 H), 4.64 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 5.38 - 5.51 (ддт, $J=11.0$, 3.2, 2.8, 2.8 Гц, 1 H), 5.66 - 5.75 (м, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 19.5, 28.5, 30.7, 34.1, 36.2, 46.6, 50.1, 50.7, 63.5, 79.3, 81.4, 126.3, 127.3, 157.0. ИК ν_{\max} (KBr): 3257, 2969, 2925, 2811, 1482, 1402, 1371, 1339, 1228, 1193, 1143, 982, 873, 738 cm^{-1} . HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.1897, найдено 345.1895.

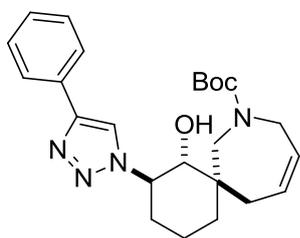
(1RS,2RS,6RS)-трет-бутил 2-амино-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-карбоксилат (66)



Методика получения аналогична синтезу соединения **25**. В реакции использовали соединение **65** (0.30 г, 0.93 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH₂Cl₂-MeOH в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 ($R_f = 0.3$ в CH₂Cl₂-MeOH 10:1). Выход 0.203 г (72%), белый порошок. $T_{пл.} = 91-93$ °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.01 - 1.32 (м, 3 H), 1.40 - 1.54 (м, 11 H), 1.58 - 2.16 (м, 5 H), 2.66 (д, $J=9.7$ Гц, 1 H), 2.75 - 2.84 (м, 2 H), 2.97 - 3.06 (м, 1 H), 3.58 (дддд, $J=18.3, 3.6, 2.1, 1.9$ Гц, 1 H), 3.94 (д, $J=14.9$ Гц, 1 H), 4.54 (дт, $J=18.2, 2.0$ Гц, 1 H), 5.34 - 5.41 (м, 1 H), 5.64 - 5.74 (м, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.3, 28.5 (3 C), 34.3, 34.5, 37.7, 46.9, 50.4, 50.6, 53.1, 81.1, 82.9, 125.7, 127.3, 156.9. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₆H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 297.2173, найдено 297.2172.

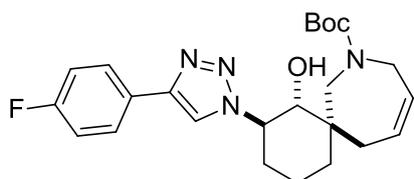
(1RS,2RS,6RS)-трет-бутил 1-гидрокси-2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-карбоксилат (67)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали соединение **65** (0.20 г, 0.62 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 ($R_f = 0.4$ в гексан-EtOAc 2:1). Выход составил 0.206 г (79%), белый порошок. $T_{пл.} = 103-105$ °C.

¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 1.30 - 1.52 (м, 11 H), 1.59 (дд, $J=14.3, 8.9$ Гц, 1 H), 1.68 - 1.77 (м, 1 H), 1.93 - 2.34 (м, 3 H), 2.93 (д, $J=15.1$ Гц, 1 H), 3.06 (ддд, $J=14.2, 4.9, 2.4$ Гц, 1 H), 3.48 - 3.70 (м, 2 H), 4.07 (д, $J=15.0$ Гц, 1 H), 4.51 - 4.62 (м, 2 H), 4.82 (д, $J=11.2$ Гц, 1 H), 5.41 - 5.48 (м, 1 H), 5.67 - 5.77 (м, 1 H), 7.27 - 7.33 (м, 1 H), 7.41 (т, $J=7.6$ Гц, 2 H), 7.85 (д, $J=7.4$ Гц, 2 H), 7.93 (с, 1 H). **¹³C NMR (100 МГц, CDCl₃):** δ 20.2, 28.4 (3 C), 32.6, 34.2, 36.8, 47.6, 49.9, 50.6, 63.7, 78.3, 81.6, 120.0, 125.8 (2 C), 126.2, 126.7, 127.8, 128.8 (2 C), 131.2, 146.9, 157.1. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₂₄H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺ 425.2547, найдено 425.2557.

(1RS,2RS,6RS)-трет-бутил 2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-карбоксилат (68)



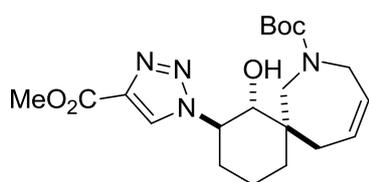
Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали соединение **65** (0.5 г, 1.55 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 ($R_f = 0.3-0.4$ в гексан-EtOAc 2:1). Выход составил

0.55 г (81%), белый порошок. $T_{пл.} = 106-109$ °C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.32 - 1.53 (м, 11 H), 1.60 (дд, $J=14.4, 8.9$ Гц, 1 H), 1.72 - 1.77 (м, 1 H), 1.98 - 2.13 (м, 2 H), 2.26 - 2.34 (м, 1 H), 2.92 (д, $J=15.1$ Гц, 1 H), 3.07 (ддд, $J=14.2, 5.1, 2.4$ Гц,

1 H), 3.52 (т, $J=10.9$ Гц, 1 H), 3.65 (дт, $J=18.3, 1.6$ Гц, 1 H), 4.08 (д, $J=14.9$ Гц, 1 H), 4.51 - 4.64 (м, 2 H), 4.83 (д, $J=11.3$ Гц, 1 H), 5.41 - 5.49 (м, 1 H), 5.68 - 5.77 (м, 1 H), 7.06 - 7.13 (м, 2 H), 7.78 - 7.85 (м, 2 H), 7.89 (с, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.2, 28.5 (3 C), 32.6, 34.2, 37.0, 47.7, 49.9, 50.7, 63.8, 78.4, 81.7, 115.7 (д, $J=21.7$ Гц), 119.8, 126.2, 126.7, 127.5, 127.6 (д, $J=8.1$ Гц), 146.1, 157.1, 162.6 (д, $J=246.4$ Гц). HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.2453, найдено 443.2453.

(1RS,2RS,6RS)-трет-бутил 1-гидрокси-2-(4-(метоксикарбонил)-1H-1,2,3-тиазол-1-ил)-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-карбоксилат (69)



Соединение было синтезировано по **общей методике 2**. В реакции использовали соединение **65** (0.70 г, 2.17 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 1:1). Выход составил 0.64 г (73%),

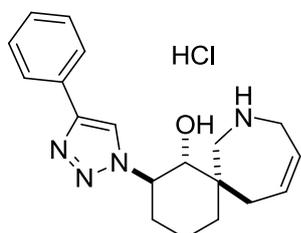
белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 101-104$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.35 - 1.49 (м, 10 H), 1.57 (дд $J=14.3, 9.0$ Гц, 1 H), 1.74 (д, $J=12.3$ Гц, 2 H), 1.97 - 2.14 (м, 2 H), 2.28 (д, $J=13.8$ Гц, 1 H), 2.87 (д, $J=15.2$ Гц, 1 H), 3.01 - 3.10 (м, 1 H), 3.46 (т, $J=11.0$ Гц, 1 H), 3.62 (д, $J=18.2$ Гц, 1 H), 3.93 (с, 3 H), 4.05 (д, $J=15.0$ Гц, 1 H), 4.49 - 4.64 (м, 2 H), 4.88 (д, $J=11.5$ Гц, 1 H), 5.40 - 5.47 (м, 1 H), 5.66 - 5.77 (м, 1 H), 8.26 (с, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.1, 28.4 (3 C), 32.3, 33.9, 37.0, 47.7, 49.9, 50.7, 52.1, 64.3, 78.1, 81.8, 126.2, 126.5, 128.2, 139.1, 157.2, 161.6. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.2289, найдено 407.2291.

Общая методика удаления Вос-защитной группы (Общая методика 3):

В однокорпусную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили исходное соединение (1 экв.), затем добавили 50 мл свежеприготовленного раствора HCl в MeOH (1M, получен прикапыванием AcCl к MeOH на водяной бане). Смесь перемешивали в течение 12 часов, затем растворитель упарили на роторном испарителе при пониженном давлении, после чего несколько раз переупарили с CCl_4 (3 \times 30 мл). Продукты были получены в виде гидрохлоридов и не нуждались в дополнительной очистке.

(1RS,2RS,6RS)-2-(4-фенил-1H-1,2,3-тиазол-1-ил)-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол гидрохлорид (70)

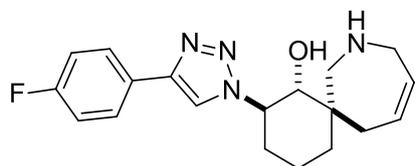


Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. В реакции использовали соединение **67** (0.206 г, 0.48 ммоль, 1 экв.). Выход составил 0.173 г (99%), белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 173-174$ °C.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1.19 - 1.30 (м, 1 H), 1.44 - 1.65 (м, 2 H), 1.87 - 2.09 (м, 4 H), 2.93 (д, $J=14.5$ Гц, 1 H), 3.25 - 3.34 (м, 1 H), 3.35 - 3.44

(м, 1 H), 3.53 - 3.77 (м, 3 H), 4.51 - 4.60 (м, 1 H), 5.60 - 5.68 (м, 1 H), 5.88 - 5.97 (м, 1 H), 7.32 (т, $J=7.4$ Гц, 1 H), 7.44 (т, $J=7.6$ Гц, 2 H), 7.84 (д, $J=7.2$ Гц, 2 H), 8.63 (с, 1 H), 9.05 - 9.29 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 19.4, 31.9, 32.0, 36.4, 42.5, 46.1, 48.3, 61.6, 77.7, 120.9, 123.2, 125.0 (2 C), 127.7, 128.9 (2 C), 131.1, 131.2, 145.6. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.2023, найдено 325.2031.

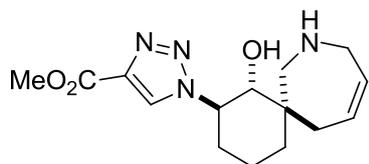
(1R,2R,6R)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-1-ол гидрохлорид (71)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. В реакции использовали соединение **68** (0.3 г, 0.68 ммоль, 1 экв.). Выход составил 0.251 г (98%), белый порошок. $T_{\text{пл.}}$ = 183-185 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 1.24 (тд, $J=13.5$, 4.0 Гц, 1 H), 1.44 - 1.66 (м, 2 H), 1.86 - 2.11 (м, 4 H), 2.93 (д, $J=14.5$ Гц, 1 H), 3.25 - 3.43 (м, 2 H), 3.52 - 3.75 (м, 3 H), 4.49 - 4.59 (м, 1 H), 5.58 - 5.68 (м, 1 H), 5.87 - 5.97 (м, 1 H), 7.23 - 7.32 (м, 2 H), 7.83 - 7.92 (м, 2 H), 8.64 (с, 1 H), 9.07 - 9.42 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 19.4, 31.9, 32.0, 36.5, 42.5, 46.0, 48.2, 61.6, 77.7, 115.8 (д, $J=21.7$ Гц) 120.9, 123.2, 127.0 (д, $J=8.1$ Гц), 127.6 (д, $J=3.0$ Гц), 131.2, 144.7, 161.7 (д, $J=244.2$ Гц). HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343.1929, найдено 343.1933.

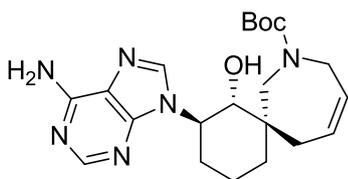
Метил 1-((1R,2R,6R)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат гидрохлорид (72)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. В реакции использовали соединение **69** (0.35 г, 0.86 ммоль, 1 экв.). Выход составил 0.293 г (99%), белый порошок. $T_{\text{пл.}}$ > 170 °С разлагается.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11.24 (тд, $J=13.7$, 3.6 Гц, 1 H), 1.39 - 1.63 (м, 2 H), 1.86 - 2.06 (м, 4 H), 2.91 (д, $J=15.5$ Гц, 1 H), 3.22 - 3.30 (м, 1 H), 3.33 - 3.41 (м, 1 H), 3.54 - 3.63 (м, 1 H), 3.69 (д, $J=10.5$ Гц, 2 H), 3.83 (с, 3 H), 4.63 (тд, $J=11.1$, 5.0 Гц, 1 H), 5.39 - 6.02 (м, 3 H), 8.82 (с, 1 H), 9.03 - 9.24 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6): δ 19.3, 31.5, 31.8, 36.3, 42.5, 46.1, 48.1, 51.7, 61.9, 77.4, 123.2, 128.6, 131.2, 138.1, 160.9. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.1765, найдено 307.1766.

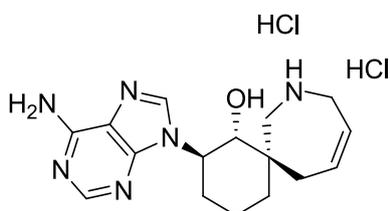
(1RS,2RS,6RS)-трет-Бутил 2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додек-10-ен-8-карбоксилат (73)



Методика получения аналогична синтезу соединения **28**. В реакции использовали соединение **64** (0.5 г, 1.79 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент CH_2Cl_2 -MeOH от 20:1 до 10:1 ($R_f = 0.3-0.4$ в CH_2Cl_2 -MeOH 10:1). Выход составил 0.31 г (42%), бежевый порошок. Т. пл. = 220–225 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 1.03 - 1.15 (м, 1 H), 1.41 (д, $J=13.4$ Гц, 9 H), 1.47 - 1.62 (м, 1 H), 1.68 - 2.02 (м, 4 H), 2.06 - 2.25 (м, 1 H), 2.34 - 2.69 (м, 1 H), 3.38 - 4.42 (м, 6 H), 4.89 (дд, $J=23.0, 7.6$ Гц, 1 H), 5.58 - 5.78 (м, 2 H), 7.11 (д, $J=2.3$ Гц, 2 H), 8.10 (с, 1 H), 8.13 (д, $J=6.7$ Гц, 1 H). **ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц):** δ (20.1, 20.6), (28.2, 28.3 (3 C)), (31.0, 31.3), (32.2, 32.8), (37.8, 38.9), (44.3, 44.6), (46.8, 46.9), (47.4, 47.9), (77.1, 77.7), 79.1, 119.4, (126.9, 127.6), (129.4, 129.6), 139.6, 149.8, 151.9, (155.1, 155.4), 156.0. **ИК ν_{max} (см $^{-1}$):** 3123, 2931, 2882, 2851, 1695, 1666, 1596, 1572, 1480, 1453, 1412, 1366, 1303, 1248, 1207, 1170, 1142, 1114, 1071, 892, 883, 798, 789, 767, 756, 653, 623, 602. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.2452, найдено 415.2458.

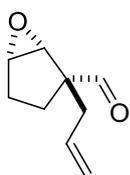
((1RS,2SR,6RS)-2-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)-8-азаспиро[5.6]додек-10-ен-1-ол дигидрохлорид моногидрат (74)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. В реакции использовали соединение **71** (0.35 г, 0.84 ммоль, 1 экв.). Выход составил 0.18 г (96%), светло-коричневые кристаллы. Т. пл. > 250 °С.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 1.16 - 1.31 (м, 1 H), 1.43 - 1.67 (м, 2 H), 1.86 - 2.20 (м, 4 H), 2.93 (д, $J=13.3$ Гц, 1 H), 3.26 - 3.41 (м, 2 H), 3.54 - 3.73 (м, 2 H), 3.86 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 4.45 - 4.55 (м, 1 H), 5.60 - 5.68 (м, 1 H), 5.87 - 5.96 (м, 1 H), 8.51 (с, 1 H), 8.63 (с, 1 H), 8.72 - 9.55 (м, 4 H). **^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6 , 100 МГц):** δ 19.6, 30.6, 32.0, 36.6, 42.5, 46.0, 47.9, 57.2, 76.7, 118.0, 123.2, 131.2, 143.4, 144.5, 148.7, 150.5. **ИК ν_{max} (см $^{-1}$):** 3304, 3144, 3052, 2943, 2788, 2659, 1689, 1605, 1584, 1510, 1469, 1459, 1417, 1382, 1306, 1206, 1060, 886, 784, 695, 678, 637, 619. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1928, найдено 315.1932.

(1RS,2SR,5SR)-2-аллил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбальдегид (75)



Методика получения аналогична синтезу соединения **62**. В реакции использовали соединение **48** (7.5 г, 48.6 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 20:1, затем 10:1 и 5:1 ($R_f = 0.6$ в гексан-EtOAc 5:1). Выход составил 7.3 г (98%), бесцветная жидкость.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.44 - 1.53 (м, 1 H), 1.70 - 1.84 (м, 2 H), 2.09 - 2.19 (м, 1 H), 2.24 - 2.37 (м, 2 H), 3.40 (д, $J=2.6$ Гц, 1 H), 3.54 - 3.59 (м, 1 H), 5.05 - 5.13 (м, 2 H), 5.65 - 5.78 (м, 1 H),

9.69 (с, 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 25.3, 26.3, 35.2, 57.0, 57.1, 60.5, 118.9, 132.8, 203.4. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 153.0910, найдено 153.0910.

N-(((1RS,2RS,5SR)-2-аллил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)метил)проп-2-ен-1-амин (76)



Методика получения аналогична синтезу соединения **61**. В реакции использовали соединение **73** (7.19 г, 47.2 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 1:1, затем 0:1 ($R_f = 0.1-0.6$ в гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 7.8 г (85%), бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.12 - 1.27 (м, 2 H), 1.40 (дд, $J=12.9, 8.8$ Гц, 1 H), 1.62 - 1.73 (м, 1 H), 1.93 - 2.10 (м, 2 H), 2.12 - 2.21 (м, 1 H), 2.60 - 2.68 (м, 2 H), 3.20 - 3.31 (м, 3 H), 3.44 (с, 1 H), 5.04 - 5.11 (м, 3 H), 5.17 (дд, $J=17.2, 1.6$ Гц, 1 H), 5.72 - 5.95 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 26.3, 28.2, 37.8, 46.1, 53.3, 53.6, 57.2, 62.1, 115.8, 117.8, 134.3, 137.3. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 194.1539, найдено 194.1540.

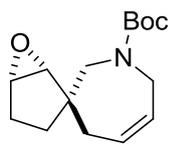
Трет-бутил аллил(((1RS,2RS,5SR)-2-аллил-6-оксабицикло [3.1.0]гексан-2-ил)метил)карбамат (77)



Методика получения аналогична синтезу соединения **63**. В реакции использовали соединение **74** (7.72 г, 39.9 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 30:1, затем 10:1 и 5:1 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 10:1). Выход составил 11.05 г (81%), бесцветное масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.13 (дт, $J=12.9, 9.3$ Гц, 1 H), 1.35 - 1.43 (м, 1 H), 1.45 (с, 9 H), 1.59 - 1.71 (м, 1 H), 1.94 (дд, $J=14.2, 8.4$ Гц, 1 H), 2.04 - 2.19 (м, 2 H), 3.02 - 3.26 (м, 2 H), 3.34 - 3.59 (м, 2 H), 3.76 - 4.07 (м, 2 H), 5.01 - 5.17 (м, 4 H), 5.71 - 5.95 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 26.3, 28.2 (уш.), 28.5 (3 C), 38.7 (уш.), 47.0, 51.0, 51.1 (уш.), 58.6, 62.2, 80.0 (уш.), 116.2 (уш.), 117.8, 134.0 (уш.), 134.5 (уш.), 156.4 (уш.). HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 294.2063, найдено 294.2066.

(1'RS,2'RS,5'SR)-трет-бутил 4,7-дигидро-6'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[3.1.0]гексан]-1(2H)-карбоксилат (78)



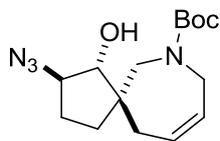
Методика получения аналогична синтезу соединения **17**. В реакции использовали соединение **75** (9.0 г, 30.7 ммоль, 1 экв.), [Ru] (1 мол. %). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 10:1, затем 5:1 ($R_f = 0.4$ в гексан-EtOAc 5:1).

Выход составил 6.55 г (81%), желтое масло.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.03 - 1.21 (м, 1 H), 1.35 (дд, $J=12.8, 8.5$ Гц, 1 H), 1.42 - 1.52 (м, 9 H), 1.63 (дт, $J=14.2, 9.4$ Гц, 1 H), 1.80 - 2.05 (м, 2 H), 2.08 - 2.24 (м, 1 H), 3.02 - 3.46 (м, 3 H), 3.65 - 4.43 (м, 3 H), 5.59 - 5.74 (м, 2 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ (ppm), 25.6, 28.6 (3 C), 29.3, 30.5,

47.5, 47.9, 51.9, 57.4, 62.2, 80.0, 126.1, 129.4, 155.6. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₅H₂₄NO₃ [M+H]⁺ 266.1751, найдено 266.1754.

(1RS,2RS,5RS)-трет-бутил 2-азидо-1-гидрокси-7-азаспиро[4.6]ундец-9-ен-7-карбоксилат (79)



Методика получения аналогична синтезу азида **20**. В реакции использовали эпоксид **76** (3.00 г, 11.3 ммоль, 1 экв.). Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 5:1, затем 3:1 (R_f = 0.2-0.3 в системе гексан-EtOAc 5:1).

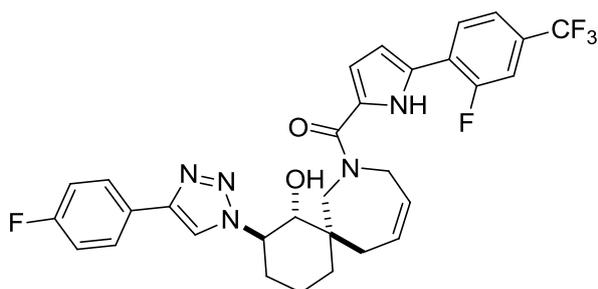
Выход составил 1.9 г (55%), бесцветное масло.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.47 (с, 9 H), 1.53 - 1.66 (м, 3 H), 1.97 (дд, J=14.3, 7.5 Гц, 1 H), 2.08 - 2.18 (м, 1 H), 2.40 (дд, J=14.2, 6.1 Гц, 1 H), 2.81 (д, J=14.9 Гц, 1 H), 3.51 - 3.60 (м, 2 H), 3.83 - 3.91 (м, 1 H), 3.99 (д, J=14.9 Гц, 1 H), 4.44 (дд, J=17.3, 1.3 Гц, 1 H), 5.29 (д, J=4.2 Гц, 1 H), 5.60 - 5.68 (м, 1 H), 5.70 - 5.79 (м, 1 H). **¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃):** δ 27.5, 28.5 (3 C), 33.1, 33.5, 48.6, 50.8, 51.1, 68.3, 81.1, 82.6, 128.2, 128.2, 156.7. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для C₁₅H₂₅N₄O₃ [M+H]⁺ 309.1921, найдено 309.1924.

Общая методика синтеза 4:

В однокорпусную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили раствор соответствующей кислоты (1 экв.), DIPEA (1 экв.) в ДМФА (10 мл). Добавили к смеси НВТУ (1 экв.), перемешивали несколько минут, затем добавили исходный гидрохлорид амина **69** (0.1 г, 0.264 ммоль, 1 экв.) и DIPEA (1 экв.). Смесь перемешивали 10 ч при комнатной температуре. После этого упарили растворитель, остаток растворили в CH₂Cl₂ (50 мл) и органическую фазу промыли 5%-ным р-ром NaOH (25 мл) и 10%-ным р-ром винной кислоты (25 мл), а затем высушили над безводным сульфатом натрия и упарили на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали при помощи колоночной хроматографии с использованием смеси гексан-EtOAc в качестве элюента.

(5-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиррол-2-ил)((1RS,2RS,6RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-ил)метанон (91)

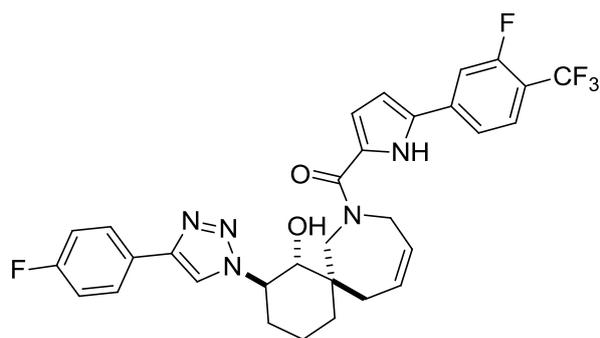


Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 (R_f = 0.6 в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.125 г (79%), светло-желтый порошок.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1.29 - 1.56 (м, 2 H), 1.61 - 1.79 (м, 2 H), 1.98 - 2.16 (м, 2 H), 2.28 (д, J=11.8 Гц, 1 H), 3.03 (дд, J=14.2, 2.1 Гц, 1 H), 3.24 (д, J=14.2 Гц, 1 H), 3.54 (т, J=10.7 Гц, 1 H), 4.15 (дд, J=17.0, 3.1 Гц, 1 H), 4.34 (д, J=14.5 Гц, 1 H),

4.60 - 4.71 (м, 1 H), 4.95 (д, $J=17.5$ Гц, 1 H), 5.15 (д, $J=10.8$ Гц, 1 H), 5.60 (д, $J=10.5$ Гц, 1 H), 5.80 - 5.90 (м, 1 H), 6.63 - 6.68 (м, 1 H), 6.71 - 6.77 (м, 1 H), 7.09 (т, $J=8.7$ Гц, 2 H), 7.36 - 7.44 (м, 2 H), 7.71 (т, $J=7.9$ Гц, 1 H), 7.79 (дд, $J=8.6, 5.4$ Гц, 2 H), 7.89 (с, 1 H), 10.17 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.2, 32.4, 34.5, 36.7, 47.9, 50.3, 52.3, 63.4, 78.2, 111.3 (д, $J=4.6$ Гц), 114.1 (дкв, $J=3.9, 26.2$ Гц), 114.9, 115.7 (д, $J=21.6$ Гц, 2 C), 120.0, 121.7 (м), 122.5 (д, $J=11.6$ Гц), 123.6 (дкв, $J=2.4, 272.2$ Гц), 124.8, 125.7, 127.4 (д, $J=3.3$ Гц), 127.5 (д, $J=8.1$ Гц, 2 C), 127.7 (д, $J=4.1$ Гц), 128.5, 128.5 (д, $J=7.7$ Гц), 130.5 (дкв, $J=8.3, 33.5$ Гц), 146.0, 158.5 (д, $J=250.1$ Гц), 162.6 (д, $J=246.6$ Гц), 163.0. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 598.2236, найдено 598.2233.

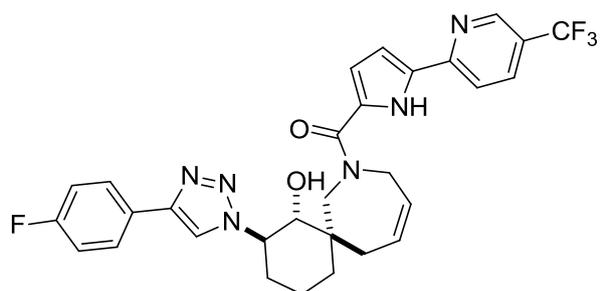
(5-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1H-пиррол-2-ил)((1R,2RS,6RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-ил)метанон (92)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 ($R_f = 0.6$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.120 г (76%), белый порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.30 - 1.52 (м, 2 H), 1.60 - 1.76 (м, 2 H), 1.96 - 2.30 (м, 3 H), 2.95 - 3.18 (м, 2 H), 3.54 (т, $J=10.8$ Гц, 1 H), 4.00 (д, $J=15.2$ Гц, 1 H), 4.35 (д, $J=14.5$ Гц, 1 H), 4.67 (т, $J=9.6$ Гц, 1 H), 4.83 (д, $J=17.0$ Гц, 1 H), 5.39 - 5.61 (м, 2 H), 5.78 - 5.90 (м, 1 H), 6.51 (д, $J=2.1$ Гц, 2 H), 7.06 (т, $J=8.6$ Гц, 2 H), 7.29 - 7.37 (м, 2 H), 7.51 (т, $J=7.9$ Гц, 1 H), 7.65 (дд, $J=8.5, 5.4$ Гц, 2 H), 7.78 (с, 1 H), 10.70 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.2, 32.6, 34.3, 36.8, 48.0, 50.2, 52.3, 63.3, 78.1, 109.5, 112.8 (д, $J=22.3$ Гц), 115.4, 115.6 (д, $J=21.6$ Гц, 2 C), 116.4 (дкв, $J=12.7, 33.2$ Гц), 119.9, 120.2 (д, $J=3.1$ Гц), 122.7 (кв, $J=271.6$ Гц), 124.9, 126.0, 127.4, 127.4 (д, $J=8.1$ Гц, 2 C), 127.7 (дкв, $J=1.8, 4.4$ Гц), 128.3, 133.1, 137.4 (д, $J=8.7$ Гц), 145.8, 160.1 (дкв, $J=2.2, 254.9$ Гц), 162.5 (д, $J=246.6$ Гц), 163.1. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 598.2236, найдено 598.2238.

((1R,2RS,6RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-ил)(5-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиррол-2-ил)метанон (93)

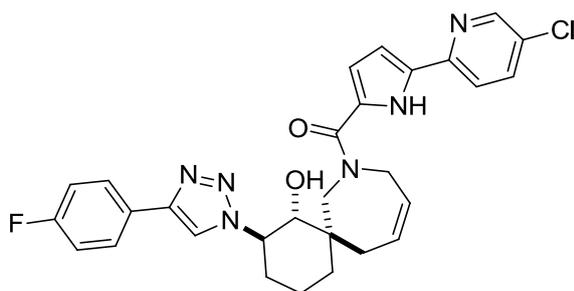


Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.128 г (84%), светло-коричневый порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.28 - 1.56 (м, 2 H), 1.58 - 1.79 (м, 2 H), 1.97 - 2.20 (м, 2 H), 2.28 (д, $J=11.6$ Гц, 1 H), 3.03 (дд, $J=14.2, 2.1$ Гц, 1 H), 3.23

(д, $J=14.4$ Гц, 1 H), 3.53 (т, $J=10.7$ Гц, 1 H), 4.15 (дд, $J=17.3, 3.3$ Гц, 1 H), 4.35 (д, $J=14.5$ Гц, 1 H), 4.62 - 4.73 (м, 1 H), 4.95 (д, $J=16.6$ Гц, 1 H), 5.15 (д, $J=11.0$ Гц, 1 H), 5.58 (д, $J=10.4$ Гц, 1 H), 5.79 - 5.89 (м, 1 H), 6.60 - 6.68 (м, 1 H), 6.75 - 6.82 (м, 1 H), 7.09 (т, $J=8.7$ Гц, 2 H), 7.63 (д, $J=8.4$ Гц, 1 H), 7.76 - 7.88 (м, 3 H), 7.91 (с, 1 H), 8.72 (с, 1 H), 10.57 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.2, 32.3, 34.4, 36.7, 47.9, 50.2, 52.3, 63.4, 78.2, 109.9, 115.3, 115.7 (д, $J=21.6$ Гц, 2 С), 118.4, 120.2, 123.7 (кв, $J=272.0$ Гц), 124.3 (кв, $J=33.2$ Гц), 124.8 (уш.), 126.2, 127.4, 127.5 (д, $J=8.1$ Гц, 2 С), 128.5, 133.2, 133.9 (кв, $J=3.3$ Гц), 146.0, 146.5 (кв, $J=4.1$ Гц), 152.1, 162.5 (д, $J=246.6$ Гц), 163.0. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 581.2283, найдено 581.2284.

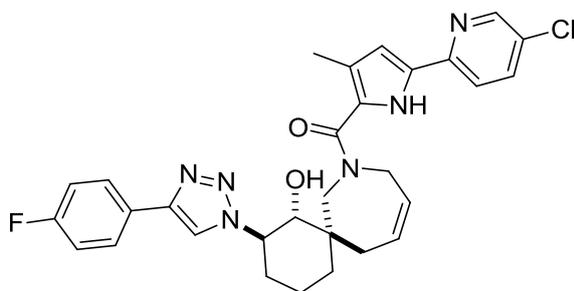
(5-(5-хлорпиридин-2-ил)-1H-пиррол-2-ил)((1R,2R,6R)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-ил)метанон (94)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 ($R_f = 0.5$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.123 г (85%), белый порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.37 - 1.58 (м, 2 H), 1.63 - 1.78 (м, 2 H), 2.07 (д, $J=10.7$ Гц, 1 H), 2.12 - 2.26 (м, 1 H), 2.34 (д, $J=11.5$ Гц, 1 H), 3.02 - 3.60 (м, 3 H), 4.17 (дд, $J=17.1, 3.7$ Гц, 1 H), 4.42 (д, $J=14.4$ Гц, 1 H), 4.69 (тд, $J=11.1, 4.1$ Гц, 1 H), 4.98 - 5.21 (м, 2 H), 5.60 (д, $J=11.7$ Гц, 1 H), 5.82 - 5.93 (м, 1 H), 6.63 - 6.73 (м, 2 H), 7.12 (т, $J=8.7$ Гц, 2 H), 7.51 (д, $J=8.5$ Гц, 1 H), 7.64 (дд, $J=8.5, 2.4$ Гц, 1 H), 7.84 (дд, $J=8.6, 5.4$ Гц, 2 H), 7.94 (с, 1 H), 8.48 (д, $J=2.1$ Гц, 1 H), 10.35 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 20.2, 32.3, 34.2 (уш.), 37.0 (уш.), 48.0, 50.3, 52.4 (уш.), 63.4, 78.1, 108.6, 115.5, 115.8 (д, $J=21.7$ Гц, 2 С), 119.7, 120.3, 124.8, 125.3, 127.5 (д, $J=3.3$ Гц), 127.6 (д, $J=8.1$ Гц, 2 С), 128.4, 130.1, 133.8, 136.5, 146.0, 147.3, 148.4, 162.6 (д, $J=246.6$ Гц), 163.2. **HRMS (ESI) m/z:** рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547.2019, найдено 547.2024.

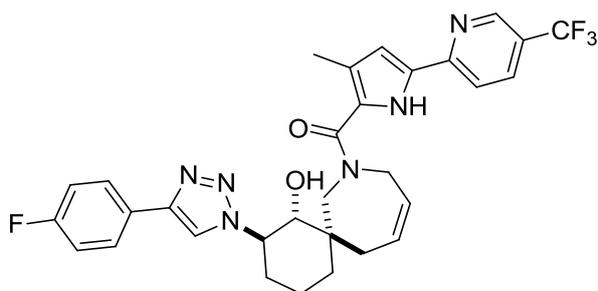
(5-(5-хлорпиридин-2-ил)-3-метил-1H-пиррол-2-ил)((1R,2R,6R)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-ил)метанон (95)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 ($R_f = 0.6$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.103 г (70%), белый порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.35 - 1.56 (м, 2 H), 1.66 - 1.75 (м, 2 H), 2.02 - 2.23 (м, 5 H), 2.25 - 2.36 (м, 1 H), 3.04 - 3.23 (м, 2 H), 3.58 (т, $J=8.4$ Гц, 1 H), 4.03 (д, $J=18.3$ Гц, 1 H), 4.41 (д, $J=14.5$ Гц, 1 H), 4.50 - 4.60 (м, 1 H), 4.65 (д, $J=17.7$ Гц, 1 H), 5.10 (уш. с., 1 H), 5.44 - 5.55 (м, 1 H), 5.75 - 5.86 (м, 1 H), 6.48 (д, $J=2.2$ Гц, 1 H), 7.09 (т, $J=8.7$ Гц, 2 H), 7.44 (д, $J=8.6$ Гц, 1 H), 7.59 (дд, $J=8.5, 2.4$ Гц, 1 H), 7.79 (дд, $J=8.6, 5.4$ Гц, 2 H), 7.89 (с, 1 H), 8.39 (д, $J=1.9$ Гц, 1 H), 9.82 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 12.8, 20.2, 32.1, 34.5 (уш.), 37.0 (уш.), 48.5 (уш.), 50.1, 53.9 (уш.), 63.5, 78.5, 110.0, 115.8 (д, $J=21.7$ Гц, 2 C), 119.3, 120.4, 123.4, 123.8, 125.7 (уш.), 127.4 (д, $J=3.3$ Гц), 127.5 (д, $J=8.1$ Гц, 2 C), 127.7, 129.5, 132.2, 136.5, 146.0, 147.7, 148.2, 162.6 (д, $J=246.6$ Гц), 165.6. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClFN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561.2176, найдено 561.2172.

((1RS,2RS,6RS)-2-(4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1-гидрокси-8-азаспиро[5.6]додец-10-ен-8-ил)(3-метил-5-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-пиррол-2-ил)метанон (96)



Соединение было синтезировано по **общей методике 4**. Хроматография: элюент гексан-EtOAc в соотношении сначала 3:1, затем 1:1 и 1:2 ($R_f = 0.6$ в гексан-EtOAc 1:2). Выход составил 0.129 г (84%), светло-желтый порошок.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1.36 - 1.58 (м, 2 H), 1.71 - 1.84 (м, 2 H), 2.06 - 2.24 (м, 5 H), 2.33 (д, $J=11.6$ Гц, 1 H), 3.07 - 3.28 (м, 2 H), 3.60 (т, $J=10.5$ Гц, 1 H), 4.06 (д, $J=18.6$ Гц, 1 H), 4.43 (д, $J=14.4$ Гц, 1 H), 4.51 - 4.71 (м, 2 H), 4.95 (уш. с., 1 H), 5.48 - 5.57 (м, 1 H), 5.79 - 5.90 (м, 1 H), 6.61 (д, $J=2.3$ Гц, 1 H), 7.10 (т, $J=8.7$ Гц, 2 H), 7.58 (д, $J=8.4$ Гц, 1 H), 7.76 - 7.91 (м, 4 H), 8.70 (с, 1 H), 9.87 (уш. с., 1 H). ^{13}C ЯМР (100 МГц, CDCl_3): δ 12.7, 20.2, 32.1, 34.6 (уш.), 37.0 (уш.), 48.5 (уш.), 50.1, 53.9 (уш.), 63.6, 78.5, 111.3, 115.8 (д, $J=21.6$ Гц, 2 C), 118.0, 120.3, 123.8 (кв, $J=272.0$ Гц), 123.9 (кв, $J=33.0$ Гц), 123.9, 124.4, 125.7 (уш.), 127.4 (д, $J=3.1$ Гц), 127.5 (д, $J=8.1$ Гц, 2 C), 127.9 (уш.), 131.8, 133.9 (кв, $J=3.3$ Гц), 146.1, 146.4 (кв, $J=4.2$ Гц), 152.4 (д, $J=1.3$ Гц), 162.6 (д, $J=246.6$ Гц), 165.5. HRMS (ESI) m/z : рассчитано для $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 595.2439, найдено 595.2427.

5. 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.

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.

6. Список литературы

1. Zheng Y., Tice C.M., Singh S.B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – V.24, № 16. – P. 3673-3682.
2. Saragi T.P.I., Spehr T., Siebert A., Fuhrmann-Lieker T., Salbeck J. Spiro Compounds for Organic Optoelectronics // *Chemical Reviews*. – 2007. – V.107, № 4. – P. 1011-1065.
3. Babar K., Zahoor A.F., Ahmad S., Akhtar R. Recent synthetic strategies toward the synthesis of spirocyclic compounds comprising six-membered carbocyclic/heterocyclic ring systems // *Molecular Diversity*. – 2021. – V.25, № 4. – P. 2487-2532.
4. Welsch M.E., Snyder S.A., Stockwell B.R. Privileged scaffolds for library design and drug discovery // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2010. – V.14, № 3. – P. 347-361.
5. Davison E.K., Brimble M.A. Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery // *Current Opinion in Chemical Biology*. – 2019. – V.52. – P. 1-8.
6. *Privileged Scaffolds in Drug Discovery*. – Elsevier, 2023.
7. Wei W., Cherukupalli S., Jing L., Liu X., Zhan P. Fsp3: A new parameter for drug-likeness // *Drug Discovery Today*. – 2020. – V.25, № 10. – P. 1839-1845.
8. Ma Y., Fan C. Progress in the Synthesis of Spirotryprostatin Alkaloids // *Chinese Journal of Organic Chemistry*. – 2016. – V.36, № 10. – P. 2380.
9. Saraswat P., Jeyabalan G., Hassan M.Z., Rahman M.U., Nyola N.K. Review of synthesis and various biological activities of spiro heterocyclic compounds comprising oxindole and pyrrolidine moieties // *Synthetic Communications*. – 2016. – V.46, № 20. – P. 1643-1664.
10. Wang Z., Xu X., Gu Z., Feng W., Qian H., Li Z., Sun X., Kwon O. Nazarov cyclization of 1,4-pentadien-3-ols: preparation of cyclopenta[b]indoles and spiro[indene-1,4'-quinoline]s // *Chemical Communications*. – 2016. – V.52, № 13. – P. 2811-2814.
11. Bharkavi C., Vivek Kumar S., Ashraf Ali M., Osman H., Muthusubramanian S., Perumal S. A facile stereoselective synthesis of dispiro-indeno pyrrolidine/pyrrolothiazole-thiochroman hybrids and evaluation of their antimycobacterial, anticancer and AChE inhibitory activities // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. – V.24, № 22. – P. 5873-5883.
12. Mo S., Wang S., Zhou G., Yang Y., Li Y., Chen X., Shi J. Phelligridins C–F: Cytotoxic Pyrano[4,3-c][2]benzopyran-1,6-dione and Furo[3,2-c]pyran-4-one Derivatives from the Fungus *Phellinus igniarius* // *Journal of Natural Products*. – 2004. – V.67, № 5. – P. 823-828.
13. Yang L., Guo L., Pasternak A., Mosley R., Rohrer S., Birzin E., Foor F., Cheng K., Schaeffer J., Patchett A.A. Spiro[1H-indene-1,4'-piperidine] Derivatives As Potent and Selective Non-Peptide Human Somatostatin Receptor Subtype 2 (sst₂) Agonists // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1998. – V.41, № 13. – P. 2175-2179.
14. Efang S.M.N., Khare A.B., Foulon C., Akella S.K., Parsons S.M. Spirovesamicols: Conformationally Restricted Analogs of 2-(4-Phenylpiperidino)cyclohexanol (Vesamicol, AH5183) as Potential Modulators of Presynaptic Cholinergic Function // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1994. – V.37, № 16. – P. 2574-2582.
15. Li J., Chi J., Tang P., Sun Y., Lu W., Xu W., Wang Y., Luo J., Kong L. Spirolindemers A and B,

Lindenane Sesquiterpenoid Oligomers Equipped with Oxaspiro[4.5]decane from *Chloranthus henryi* // Chinese Journal of Chemistry. – 2022. – V.40, № 5. – P. 603-608.

16. Yin X., Liu Y., Pan J., Ye H.-L., Sun Y., Zhao D.-Y., Kuang H.-X., Yang B.-Y. Melongenaterpenes A–L, Vetispirane-Type Sesquiterpenoids from the Roots of *Solanum melongena* // Journal of Natural Products. – 2019. – V.82, № 12. – P. 3242-3248.

17. Sohail M., Tanaka F. Dynamic stereoselective annulation via aldol-oxa-cyclization cascade reaction to afford spirooxindole pyran polycycles // Communications Chemistry. – 2019. – V.2, № 1. – P. 73.

18. Athe S., Ghosh S., Mehta G. A unified, RCM anchored approach to spiro[4.5]decane-based sesquiterpenoids: Collective synthesis of (±)- α & β -vetispirenes, (±)- β -vetivone, (±)-agarospirol and (±)-hinesol // Tetrahedron Letters. – 2019. – V.60, № 24. – P. 1570-1573.

19. Nan J., Yuan Y., Bai L., Liu J., Luan X. Highly Chemoselective Construction of Spiro[4,5]decane-Embedded Polycyclic Scaffolds by a Palladium/Norbornene-Catalyzed C–H Activation/Arene Dearomatization Reaction // Organic Letters. – 2018. – V.20, № 23. – P. 7731-7734.

20. Ni G., Li J.-Y., Mai Z.-P., Yu D.-Q. Belamcandanes A and B, two unprecedented tricyclic-iridal triterpenoids from *Belamcanda chinensis* // Tetrahedron Letters. – 2018. – V.59, № 2. – P. 151-155.

21. Ito Y., Takahashi K., Nagase H., Honda T. Integral Stereocontrolled Synthesis of a Spiro-norlignan, Sequosempervirin A: Revision of Absolute Configuration // Organic Letters. – 2011. – V.13, № 17. – P. 4640-4643.

22. Kuroda C., Koshio H., Koito A., Sumiya H., Murase A., Hirono Y. Nazarov Cyclization of 4-Cycloalkylidene-5-(trimethylsilyl)pent-1-en-3-one Derivatives. Synthesis of Spiro[4.5]decane, Spiro[4.4]nonane, and Their Derivatives // Tetrahedron. – 2000. – V.56, № 35. – P. 6441-6455.

23. Huang J., Sohail M., Taniguchi T., Monde K., Tanaka F. Formal (4+1) Cycloaddition and Enantioselective Michael–Henry Cascade Reactions To Synthesize Spiro[4,5]decanes and Spirooxindole Polycycles // Angewandte Chemie International Edition. – 2017. – V.56, № 21. – P. 5853-5857.

24. Stassen D., Demitri N., Bonifazi D. Extended O- Doped Polycyclic Aromatic Hydrocarbons // Angewandte Chemie International Edition. – 2016. – V.55, № 20. – P. 5947-5951.

25. Tokunaga Y., Yagihashi M., Ihara M., Fukumoto K. A simple total synthesis of (±)-spirojatamol and (±)-erythrodiene via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications – 1995. – № 9. – P. 955-956.

26. Preisner R.M., Shamma M. The Spirobenzylisoquinoline Alkaloids // Journal of Natural Products. – 1980. – V.43, № 3. – P. 305-318.

27. Receveur J.-M., Bryans J.S., Field M.J., Singh L., Horwell D.C. Synthesis and biological evaluation of conformationally restricted gabapentin analogues // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1999. – V.9, № 16. – P. 2329-2334.

28. Wu H., Zhang H., Zhao G. An enantioselective total synthesis of pinnaic acid // Tetrahedron. – 2007. – V.63, № 28. – P. 6454-6461.

29. Bender C.F., Hudson W.B., Widenhoefer R.A. Sterically Hindered Mono(phosphines) as Supporting Ligands for the Platinum-Catalyzed Hydroamination of Amino Alkenes // Organometallics. – 2008. – V.27, № 10. – P. 2356-2358.

30. LaPorte T.L., Hamed M., DePue J.S., Shen L., Watson D., Hsieh D. Development and Scale-Up of Three Consecutive Continuous Reactions for Production of 6-Hydroxybuspirone // *Organic Process Research & Development*. – 2008. – V.12, № 5. – P. 956-966.
31. Du Y.-D., Ma L.-L., Wu C.-Y., Wu R.-H., Yu Z.-C., Zhou Y., Yang D.-S., Wu Y.-D., Wang J.-G., Wu A.-X. Synthesis of 6-oxa-Spiro[4.5]decane Derivatives by Merging Ring-Opening of Benzo[c]oxepines and Formal 1,2-Oxygen Migration // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2024. – V.89, № 21. – P. 15953-15963.
32. Zhou T., Zhou J., Liu Y., Wan J.-P., Chen F.-E. Transition metal-free tunable synthesis of 3-(trifluoromethylthio) and 3-trifluoromethylsulfinyl chromones via domino C–H functionalization and chromone annulation of enamines // *Chinese Chemical Letters*. – 2024. – V.35, № 11. – P. 109683.
33. Ye J., Liu Y., Luo J., Wan J.-P. “Alkene-to-Alkene” Difunctionalization of Enamines for the Synthesis of Polyfunctionalized Alkenes by Transition-Metal-Free C–H and C–N Bond Transformation // *Organic Letters*. – 2023. – V.25, № 47. – P. 8451-8456.
34. Kozyriev Y.K., Palchykov V.A. Synthesis of challenging 6-functionalized 1-oxaspiro[3.3]heptanes – New scaffolds for drug discovery // *Tetrahedron Letters*. – 2023. – V.122. – P. 154515.
35. McGrath N.A., Brichacek M., Njardarson J.T. A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives // *Journal of Chemical Education*. – 2010. – V.87, № 12. – P. 1348-1349.
36. Zheng Y.-J., Tice C.M. The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2016. – V.11, № 9. – P. 831-834.
37. Moshnenko N., Kazantsev A., Chupakhin E., Bakulina O., Dar'in D. Synthetic Routes to Approved Drugs Containing a Spirocyclic Scaffold // *Molecules*. – 2023. – V.28, № 10. – P. 4209.
38. Патент WO1998054187A1. Spiro-azacyclic derivatives and their use as therapeutic agents: опубли. 21.05.1998. / Kulagowski J.J., Swain C.J., Thomson C.G., Raubo P.A.
39. Патент EP0412014A1. Benzothiazine derivatives, their preparation and their uses as medicines or as intermediates for the synthesis of medicines: опубли. 06.02.1991. / Canigo J.M.R., Ribalta-Baro, Frigola-Constansa J.
40. Патент EP0412014A1. Azaindole derivatives and their use as ERK kinase inhibitors: опубли. 24.05.2017. / Guichou J.-F., Bories C., Geoffroy C., Duquenne C., Gelin M., Labesse G., Bessin Y.
41. Ding K., Han Z., Wang Z. Spiro Skeletons: A Class of Privileged Structure for Chiral Ligand Design // *Chemistry – An Asian Journal*. – 2009. – V.4, № 1. – P. 32-41.
42. Carreira E.M., Fessard T.C. Four-Membered Ring-Containing Spirocyclics: Synthetic Strategies and Opportunities // *Chemical Reviews*. – 2014. – V.114, № 16. – P. 8257-8322.
43. Lovering F., Bikker J., Humblet C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – V.52, № 21. – P. 6752-6756.
44. Lovering F. Escape from Flatland 2: complexity and promiscuity // *MedChemComm*. – 2013. – V.4, № 3. – P. 515.
45. Kirichok A.A., Shton I.O., Pishel I.M., Zozulya S.A., Borysko P.O., Kubyshkin V., Zaporozhets O.A., Tolmachev A.A., Mykhailiuk P.K. Synthesis of Multifunctional Spirocyclic Azetidines and Their Application in Drug Discovery // *Chemistry – A European Journal*. – 2018. – V.24, № 21. – P. 5444-

5449.

46. Böhm H.-J., Flohr A., Stahl M. Scaffold hopping // *Drug Discovery Today: Technologies*. – 2004. – V.1, № 3. – P. 217-224.
47. Mann A. Conformational Restriction and/or Steric Hindrance in Medicinal Chemistry // *The Practice of Medicinal Chemistry*. – Elsevier, 2008. – P. 363–379.
48. Nadin A., Hattotuwigama C., Churcher I. Lead-Oriented Synthesis: A New Opportunity for Synthetic Chemistry // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – V.51, № 5. – P. 1114–1122.
49. Foley D.J., Nelson A., Marsden S.P. Evaluating New Chemistry to Drive Molecular Discovery: Fit for Purpose? // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – V.55, № 44. – P. 13650–13657.
50. Goldberg F.W., Kettle J.G., Kogej T., Perry M.W.D., Tomkinson N.P. Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality // *Drug Discovery Today*. – 2015. – V.20, № 1. – P. 11–17.
51. Marson C.M. New and unusual scaffolds in medicinal chemistry // *Chemical Society Reviews*. – 2011. – V.40, № 11. – P. 5514.
52. Kuramoto M., Tong C., Yamada K., Chiba T., Hayashi Y., Uemura D. Halichlorine, an inhibitor of VCAM-1 induction from the marine sponge *Halichondria okadai* Kadata // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – V.37, № 22. – P. 3867-3870.
53. Christie H.S., Heathcock C.H. Total synthesis of (±)-halichlorine, (±)-pinnaic acid, and (±)-tauropinnaic acid // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – V.101, № 33. – P. 12079-12084.
54. Chou T., Kuramoto M., Otani Y., Shikano M., Yazawa K., Uemura D. Pinnaic acid and tauropinnaic acid: Two novel fatty acids composing a 6-azaspiro[4.5]decane unit from the Okinawan bivalve *Pinna muricata* // *Tetrahedron Letters*. – 1996. – V.37, № 22. – P. 3871-3874.
55. Smith L.K., Baxendale I.R. Total syntheses of natural products containing spirocarbocycles // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – V.13, № 39. – P. 9907-9933.
56. Xu S., Arimoto H., Uemura D. Asymmetric Total Synthesis of Pinnaic Acid // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2007. – V.46, № 30. – P. 5746-5749.
57. Meng C.Q. Inhibitors of the Expression of Vascular Cell Adhesion Molecule-1. – 2006. – P. 197-210.
58. Sinclair A., Stockman R.A. Thirty-five years of synthetic studies directed towards the histrionicotoxin family of alkaloids // *Natural Product Reports*. – 2007. – V.24, № 2. – P. 298.
59. Maligres P.E., Houpis I., Rossen K., Molina A., Sager J., Upadhyay V., Wells K.M., Reamer R.A., Lynch J.E., Askin D., Volante R.P., Reider P.J., Houghton P. Synthesis of the orally active spiroindoline-based growth hormone secretagogue, MK-677 // *Tetrahedron*. – 1997. – V.53, № 32. – P. 10983-10992.
60. Markham A. Oliceridine: First Approval // *Drugs*. – 2020. – V.80, № 16. – P. 1739-1744.
61. Boddy A.J., Bull J.A. Stereoselective synthesis and applications of spirocyclic oxindoles // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – V.8, № 5. – P. 1026-1084.
62. Liandi A.R., Cahyana A.H., Alfariza D.N., Nuraini R., Sari R.W., Wendari T.P. Spirooxindoles: Recent report of green synthesis approach // *Green Synthesis and Catalysis*. – 2024. – V.5, № 1. – P. 1-13.

63. Lee H., Baek S., Lee J., Kim C., Ko J.-H., Lee S.-G., Chinnathambi A., Alharbi S., Yang W., Um J.-Y., Sethi G., Ahn K. Isorhynchophylline, a Potent Plant Alkaloid, Induces Apoptotic and Anti-Metastatic Effects in Human Hepatocellular Carcinoma Cells through the Modulation of Diverse Cell Signaling Cascades // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – V.18, № 5. – P. 1095.
64. Sebahar P.R., Osada H., Usui T., Williams R.M. Asymmetric, stereocontrolled total synthesis of (+) and (–)-spirotryprostatin B via a diastereoselective azomethine ylide [1,3]-dipolar cycloaddition reaction // *Tetrahedron*. – 2002. – V.58, № 32. – P. 6311-6322.
65. Efremov I. V., Vajdos F.F., Borzilleri K.A., Capetta S., Chen H., Dorff P.H., Dutra J.K., Goldstein S.W., Mansour M., McColl A., Noell S., Oborski C.E., O’Connell T.N., O’Sullivan T.J., Pandit J., Wang H., Wei B., Withka J.M. Discovery and Optimization of a Novel Spiropyrrolidine Inhibitor of β -Secretase (BACE1) through Fragment-Based Drug Design // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V.55, № 21. – P. 9069-9088.
66. Hostetler G., Dunn D., McKenna B.A., Kopec K., Chatterjee S. 1-Thia-4,7-diaza-spiro[4.4]nonane-3,6-dione: A Structural Motif for 5-hydroxytryptamine 6 Receptor Antagonism // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2014. – V.83, № 2. – P. 149-153.
67. Bertamino A., Soprano M., Musella S., Rusciano M.R., Sala M., Vernieri E., Di Sarno V., Limatola A., Carotenuto A., Cosconati S., Grieco P., Novellino E., Illario M., Campiglia P., Gomez-Monterrey I. Synthesis, in Vitro, and in Cell Studies of a New Series of [Indoline-3,2'-thiazolidine]-Based p53 Modulators // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.56, № 13. – P. 5407-5421.
68. Shimakawa S., Yoshida Y., Niki E. Antioxidant action of a lipophilic nitroxyl radical, cyclohexane-1-spiro-2'-(4'-oxyimidazolidine-1'-oxyl)-5'-spiro-1''-cyclohexane, against lipid peroxidation under hypoxic conditions // *Lipids*. – 2003. – V.38, № 3. – P. 225–231.
69. Sarma B.K., Manna D., Minoura M., Muges G. Synthesis, Structure, Spirocyclization Mechanism, and Glutathione Peroxidase-like Antioxidant Activity of Stable Spirodiazaselenurane and Spirodiazatellurane // *Journal of the American Chemical Society*. – 2010. – V.132, № 15. – P. 5364–5374.
70. Wei A.C., Ali M.A., Yoon Y.K., Ismail R., Choon T.S., Kumar R.S. A facile three-component [3+2]-cycloaddition for the regioselective synthesis of highly functionalised dispiropyrrolidines acting as antimycobacterial agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – V.23, № 5. – P. 1383–1386.
71. Ashraf Ali M., Ismail R., Choon T.S., Kumar R.S., Osman H., Arumugam N., Almansour A.I., Elumalai K., Singh A. AChE inhibitor: A regio- and stereo-selective 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel substituted 5,6-dimethoxy spiro[5.3']-oxindole-spiro-[6.3'']-2,3-dihydro-1H-inden-1''-one-7-(substituted aryl)-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazole // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V.22, № 1. – P. 508–511.
72. Ali M.A., Samy J.G., Manogaran E., Sellappan V., Hasan M.Z., Ahsan M.J., Pandian S., Shahar Yar M. Synthesis and antimycobacterial evaluation of novel 5,6-dimethoxy-1-oxo-2,5-dihydro-1H-2-indenyl-5,4-substituted phenyl methanone analogues // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – V.19, № 24. – P. 7000–7002.
73. Wei A.C., Ali M.A., Yoon Y.K., Ismail R., Choon T.S., Kumar R.S., Arumugam N., Almansour A.I., Osman H. Antimycobacterial activity: A facile three-component [3+2]-cycloaddition for the regioselective synthesis of highly functionalised dispiropyrrolidines // *Bioorganic & Medicinal*

Chemistry Letters. – 2012. – V.22, № 15. – P. 4930–4933.

74. Almansour A., Kumar R., Arumugam N., Basiri A., Kia Y., Ali M., Farooq M., Murugaiyah V.A Facile Ionic Liquid Promoted Synthesis, Cholinesterase Inhibitory Activity and Molecular Modeling Study of Novel Highly Functionalized Spiropyrrolidines // *Molecules*. – 2015. – V.20, № 2. – P. 2296–2309.

75. Selvakumar K., Vaithiyanathan V., Shanmugam P. An efficient stereoselective synthesis of 3-spirocyclopentene- and 3-spiropyrazole-2-oxindoles via 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Chemical Communications*. – 2010. – V.46, № 16. – P. 2826.

76. Lakshmi N.V., Thirumurugan P., Perumal P.T. An expedient approach for the synthesis of dispiropyrrolidine bisoxindoles, spiropyrrolidine oxindoles and spiroindane-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – V.51, № 7. – P. 1064–1068.

77. Almansour A., Kumar R., Beevi F., Shirazi A., Osman H., Ismail R., Choon T., Sullivan B., McCaffrey K., Nahhas A., Parang K., Ali M. Facile, Regio- and Diastereoselective Synthesis of Spiro-Pyrrolidine and Pyrrolizine Derivatives and Evaluation of Their Antiproliferative Activities // *Molecules*. – 2014. – V.19, № 7. – P. 10033–10055.

78. Millington E.L., Dondas H.A., Fishwick C.W.G., Kilner C., Grigg R. Catalytic bimetallic [Pd(0)/Ag(I) Heck-1,3-dipolar cycloaddition cascade reactions accessing spiro-oxindoles. Concomitant in situ generation of azomethine ylides and dipolarophile // *Tetrahedron*. – 2018. – V.74, № 27. – P. 3564–3577.

79. Gollner A., Rudolph D., Arnhof H., Bauer M., Blake S.M., Boehmelt G., Cockroft X.-L., Dahmann G., Ettmayer P., Gerstberger T., Karolyi-Oezguer J., Kessler D., Kofink C., Ramharter J., Rinnenthal J., Savchenko A., Schnitzer R., Weinstabl H., Weyer-Czernilofsky U., Wunberg T., McConnell D.B. Discovery of Novel Spiro[3H-indole-3,2'-pyrrolidin]-2(1H)-one Compounds as Chemically Stable and Orally Active Inhibitors of the MDM2–p53 Interaction // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V.59, № 22. – P. 10147–10162.

80. Ding K., Lu Y., Nikolovska-Coleska Z., Qiu S., Ding Y., Gao W., Stuckey J., Krajewski K., Roller P.P., Tomita Y., Parrish D.A., Deschamps J.R., Wang S. Structure-Based Design of Potent Non-Peptide MDM2 Inhibitors // *Journal of the American Chemical Society*. – 2005. – V.127, № 29. – P. 10130–10131.

81. Cheng J., Yan Z., Jiang K., Liu C., Xu D., Lyu X., Hu X., Zhang S., Zhou Y., Li J., Zhao Y. Discovery of JN122, a Spiroindoline-Containing Molecule that Inhibits MDM2/p53 Protein–Protein Interaction and Exerts Robust In Vivo Antitumor Efficacy // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – V.66, № 24. – P. 16991–17025.

82. Rimmler G., Alker A., Bosco M., Diodone R., Fishlock D., Hildbrand S., Kuhn B., Moessner C., Peters C., Rege P.D., Schantz M. Practical Synthesis of MDM2 Antagonist RG7388. Part 2: Development of the Cu(I) Catalyzed [3+2] Asymmetric Cycloaddition Process for the Manufacture of Idasanutlin // *Organic Process Research & Development*. – 2016. – V.20, № 12. – P. 2057–2066.

83. Liu D., Mamorska-Dyga A. Syk inhibitors in clinical development for hematological malignancies // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2017. – V.10, № 1. – P. 145.

84. Powell N.A., Kohrt J.T., Filipinski K.J., Kaufman M., Sheehan D., Edmunds J.E., Delaney A., Wang Y., Bourbonais F., Lee D.-Y., Schwende F., Sun F., McConnell P., Catana C., Chen H., Ohren J., Perrin L.A. Novel and selective spiroindoline-based inhibitors of sky kinase // *Bioorganic & Medicinal*

Chemistry Letters. – 2012. – V.22, № 1. – P. 190-193.

85. Pellegrini C., Strässler C., Weber M., Borschberg H.-J. Synthesis of the oxindole alkaloid (-)-horsfiline // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1994. – V.5, № 10. – P. 1979-1992.

86. Bernhart C.A., Perreaut P.M., Ferrari B.P., Muneaux Y.A., Assens J.L.A., Clement J., Haudricourt F., Muneaux C.F., Taillades J.E., Vignal M.-A., Gougat J., Guiraudou P.R., Lacour C.A., Roccon A., Cazaubon C.F., Breliere J.-C., Le Fur G., Nisato D. A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – V.36, № 22. – P. 3371-3380.

87. Parving H.-H., Lehnert H., Bröchner-Mortensen J., Gomis R., Andersen S., Arner P. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – V.345, № 12. – P. 870-878.

88. Deroose F.D., Clercq P.J. De Novel Enantioselective Syntheses of (+)-Biotin // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – V.60, № 2. – P. 321-330.

89. Bertamino A., Aquino C., Sala M., Simone N. de, Mattia C.A., Erra L., Musella S., Iannelli P., Carotenuto A., Grieco P. Design and synthesis of spirotryprostatin-inspired diketopiperazine systems from prolyl spirooxindolethiazolidine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – V.18, № 12. – P. 4328-4337.

90. Saranya P. V., Neetha M., Aneja T., Anilkumar G. Transition metal-catalyzed synthesis of spirooxindoles // *RSC Advances*. – 2021. – V.11, № 13. – P. 7146-7179.

91. Cui H., Li K., Wang Y., Song M., Wang C., Wei D., Li E.-Q., Duan Z., Mathey F. Copper(I)/Ganphos catalysis: enantioselective synthesis of diverse spirooxindoles using iminoesters and alkyl substituted methyleneindolinones // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2020. – V.18, № 19. – P. 3740-3746.

92. Ding K., Lu Y., Nikolovska-Coleska Z., Wang G., Qiu S., Shangary S., Gao W., Qin D., Stuckey J., Krajewski K., Roller P.P., Wang S. Structure-Based Design of Spiro-oxindoles as Potent, Specific Small-Molecule Inhibitors of the MDM2-p53 Interaction // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V.49, № 12. – P. 3432-3435.

93. Stork G., Tomasz M. A New Synthesis of Cyclohexenones: The Double Michael Addition of Vinyl Ethynyl Ketones to Active Methylene Compounds. Application to the Total Synthesis of dl - Griseofulvin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1964. – V.86, № 3. – P. 471-478.

94. Pirrung M.C., Brown W.L., Rege S., Laughton P. Total synthesis of (+)-griseofulvin // *Journal of the American Chemical Society*. – 1991. – V.113, № 22. – P. 8561-8562.

95. Somanathan R., Rivero I.A., Nuñez G.I., Hellberg L.H. Convenient Synthesis of 1-Oxa-3,8-diazaspiro[4,5]Decan-2-ones // *Synthetic Communications*. – 1994. – V.24, № 10. – P. 1483-1487.

96. Патент US3839341A. Substituted 1,3,8-triazaspiro(4.5)decane: опубли. 01.10.1974. / Scharpf W., Stange H.

97. Патент US20090182146A1. Process for the preparation and purification of cis-2-methylspiro(1,3-oxathiolane-5,3')quinclidine hydrochloride: опубли. 16.07.2009. / Bratovanov S.S., Bejan E., Stradiotto D.A., Kante A., Wang Z.-X., Horne S.E.

98. Pramanik C., Patil P., Kotharkar S., Tripathy N.K., Gurjar M.K. A new route to cevimeline // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V.54, № 24. – P. 3043-3045.

99. Ohtake Y., Sato T., Kobayashi T., Nishimoto M., Taka N., Takano K., Yamamoto K., Ohmori M., Yamaguchi M., Takami K., Yeu S.-Y., Ahn K.-H., Matsuoka H., Morikawa K., Suzuki M., Hagita H., Ozawa K., Yamaguchi K., Kato M., Ikeda S. Discovery of Tofogliflozin, a Novel C -Arylglucoside with an O -Spiroketal Ring System, as a Highly Selective Sodium Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V.55, № 17. – P. 7828-7840.
100. Kubota H., Fujii M., Ikeda K., Takeuchi M., Shibamura T., Isomura Y. Spiro-substituted piperidines as neurokinin receptor antagonists. I. Design and synthesis of (+/-)-N-[2-(3,4-dichlorophenyl)-4-(spiro [isobenzofuran-1(3H),4'piperidin]-1'-yl)butyl]-N-methylbenzamide, YM-35375, as a new lead compound for novel neurokinin receptor Antagonists // *Chemical & pharmaceutical bulletin*. – 1998. – V.46, № 2. – P. 351-354.
101. Li Y., Wang X., Zhang J., Deuther-Conrad W., Xie F., Zhang X., Liu J., Qiao J., Cui M., Steinbach J., Brust P., Liu B., Jia H. Synthesis and Evaluation of Novel ¹⁸F-Labeled Spirocyclic Piperidine Derivatives as σ_1 Receptor Ligands for Positron Emission Tomography Imaging // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.56, № 9. – P. 3478-3491.
102. Патент US20090182146A1. Derivatives of quinuclidine: опубли. 08.08.1989. / Fisher A., Karton I., Heldman E., Levy A., Grunfeld Y.
103. Corey E.J., Chaykovsky M. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis // *Journal of the American Chemical Society*. – 1965. – V.87, № 6. – P. 1353-1364.
104. Wu Y.-H., Rayburn J.W., Allen L.E., Ferguson H.C., Kissel J.W. Psychosedative agents. 2. 8-(4-Substituted 1-piperazinylalkyl)-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-diones // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1972. – V.15, № 5. – P. 477-479.
105. Dolby L.J. The Mechanism of the Prins Reaction. I. The Structure and Stereochemistry of a New Alcohol from the Acid-Catalyzed Reaction of Cyclohexene and Formaldehyde¹ // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1962. – V.27, № 9. – P. 2971-2975.
106. Патент US20140121231A1. Pyranopyridone inhibitors of tankyrase: опубли. 01.05.2014. / Bolin D.R., de Vicente Fidalgo J., Hermann J., Tivitmahaisoon P., Yi L., Zak M.
107. Chen X.-T., Pitis P., Liu G., Yuan C., Gotchev D., Cowan C.L., Rominger D.H., Koblisch M., DeWire S.M., Crombie A.L., Violin J.D., Yamashita D.S. Structure–Activity Relationships and Discovery of a G Protein Biased μ Opioid Receptor Ligand, [(3-Methoxythiophen-2-yl)methyl]({2-[(9R)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the Treatment of Acute Severe Pain // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.56, № 20. – P. 8019-8031.
108. Патент WO2017143946A1. Fatty acid compound, preparation method therefor and use thereof: опубли. 31.08.2016. / 南发俊, 李佳, 李静雅, 张梅, 谢治富, 王景涛, 郭冬冬.
109. Mukherjee P., Pradhan A., Shah F., Tekwani B.L., Avery M.A. Structural insights into the Plasmodium falciparum histone deacetylase 1 (PfHDAC-1): A novel target for the development of antimalarial therapy // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2008. – V.16, № 9. – P. 5254-5265.
110. Li R., Ling D., Tang T., Huang Z., Wang M., Ding Y., Liu T., Wei H., Xu W., Mao F., Zhu J., Li X., Jiang L., Li J. Discovery of Novel Plasmodium falciparum HDAC1 Inhibitors with Dual-Stage Antimalarial Potency and Improved Safety Based on the Clinical Anticancer Drug Candidate Quisinostat // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V.64, № 4. – P. 2254-2271.

111. Mehrotra M.M., Heath J.A., Rose J.W., Smyth M.S., Seroogy J., Volkots D.L., Ruhter G., Schotten T., Alaimo L., Park G., Pandey A., Scarborough R.M. Spirocyclic nonpeptide glycoprotein IIb–IIIa antagonists. Part 3: synthesis and SAR of potent and specific 2,8-diazaspiro[4.5]decane // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2002. – V.12, № 7. – P. 1103-1107.
112. Sarges R., Goldstein S.W., Welch W.M., Swindell A.C., Siegel T.W., Beyer T.A. Spiro hydantoin aldose reductase inhibitors derived from 8-aza-4-chromanones // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1990. – V.33, № 7. – P. 1859-1865.
113. Thomas A.A., Hunt K.W., Volgraf M., Watts R.J., Liu X., Vigers G., Smith D., Sammond D., Tang T.P., Rhodes S.P., Metcalf A.T., Brown K.D., Otten J.N., Burkard M., Cox A.A., Do M.K.G., Dutcher D., Rana S., DeLisle R.K., Regal K., Wright A.D., Groneberg R., Scarce-Levie K., Siu M., Purkey H.E., Lyssikatos J.P., Gunawardana I.W. Discovery of 7-Tetrahydropyran-2-yl Chromans: β -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1 (BACE1) Inhibitors That Reduce Amyloid β -Protein ($A\beta$) in the Central Nervous System // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V.57, № 3. – P. 878-902.
114. Tao Y.-X. The Melanocortin-4 Receptor: Physiology, Pharmacology, and Pathophysiology // *Endocrine Reviews*. – 2010. – V.31, № 4. – P. 506-543.
115. Haskell-Luevano C., Monck E.K. Agouti-related protein functions as an inverse agonist at a constitutively active brain melanocortin-4 receptor // *Regulatory Peptides*. – 2001. – V.99, № 1. – P. 1-7.
116. Schläger T., Schepmann D., Lehmkuhl K., Holenz J., Vela J.M., Buschmann H., Wunsch B. Combination of Two Pharmacophoric Systems: Synthesis and Pharmacological Evaluation of Spirocyclic Pyranopyrazoles with High σ_1 Receptor Affinity // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V.54, № 19. – P. 6704-6713.
117. Oberdorf C., Schepmann D., Vela J.M., Buschmann H., Holenz J., Wunsch B. Thiophene Bioisosteres of Spirocyclic σ Receptor Ligands: Relationships between Substitution Pattern and σ Receptor Affinity // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V.55, № 11. – P. 5350-5360.
118. Kato Y., Fuchi N., Nishimura Y., Watanabe A., Yagi M., Nakadera Y., Higashi E., Yamada M., Aoki T., Kigoshi H. Discovery of 1-oxa-4,9-diazaspiro[5.5]undecane-based trisubstituted urea derivatives as highly potent soluble epoxide hydrolase inhibitors and orally active drug candidates for treating of chronic kidney diseases // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – V.24, № 2. – P. 565-570.
119. Патент AU2008343932A. Fused pyridine, pyrimidine and triazine compounds as cell cycle inhibitors: опубли. 09.07.2009. / Connors R. V, Dai K., Eksterowicz J., Fan P., Fisher B., Fu J., Li K., Li Z., Mcgee L.R., Sharma R., Wang X., Mcminn D., Mihalic J., Deignan J.
120. Griffith D.A., Dow R.L., Huard K., Edmonds D.J., Bagley S.W., Polivkova J., Zeng D., Garcia-Irizarry C.N., Southers J.A., Esler W., Amor P., Loomis K., McPherson K., Bahnck K.B., Préville C., Banks T., Moore D.E., Mathiowetz A.M., Menhaji-Klotz E., Smith A.C., Doran S.D., Beebe D.A., Dunn M.F. Spirolactam-Based Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors: Toward Improved Metabolic Stability of a Chromanone Lead Structure // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.56, № 17. – P. 7110-7119.
121. Betschart C., Hintermann S., Behnke D., Cotesta S., Fendt M., Gee C.E., Jacobson L.H., Laue G., Ofner S., Chaudhari V., Badiger S., Pandit C., Wagner J., Hoyer D. Identification of a Novel Series of Orexin Receptor Antagonists with a Distinct Effect on Sleep Architecture for the Treatment of Insomnia

// Journal of Medicinal Chemistry. – 2013. – V.56, № 19. – P. 7590-7607.

122. Du Y., Yuan Y., Xu L., Zhao F., Wang W., Xu Y., Tian X. Discovery of METTL3 Small Molecule Inhibitors by Virtual Screening of Natural Products // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – V.13.

123. Sturgess K., Yankova E., Vijayabaskar M.S., Isobe T., Rak J., Kucinski I., Barile M., Webster N.A., Eleftheriou M., Hannah R., Gozdecka M., Vassiliou G., Rausch O., Wilson N.K., Göttgens B., Tzelepis K. Pharmacological inhibition of METTL3 impacts specific haematopoietic lineages // *Leukemia*. – 2023. – V.37, № 10. – P. 2133-2137.

124. Dolbois A., Bedi R.K., Bochenkova E., Müller A., Moroz-Omori E. V., Huang D., Cafilisch A. 1,4,9-Triazaspiro[5.5]undecan-2-one Derivatives as Potent and Selective METTL3 Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V.64, № 17. – P. 12738-12760.

125. Toledo M.A., Pedregal C., Lafuente C., Diaz N., Martinez-Grau M.A., Jiménez A., Benito A., Torrado A., Mateos C., Joshi E.M., Kahl S.D., Rash K.S., Mudra D.R., Barth V.N., Shaw D.B., McKinzie D., Witkin J.M., Statnick M.A. Discovery of a Novel Series of Orally Active Nociceptin/Orphanin FQ (NOP) Receptor Antagonists Based on a Dihydrospiro(piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran) Scaffold // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V.57, № 8. – P. 3418-3429.

126. Pike V.W., Rash K.S., Chen Z., Pedregal C., Statnick M.A., Kimura Y., Hong J., Zoghbi S.S., Fujita M., Toledo M.A., Diaz N., Gackenheimer S.L., Tauscher J.T., Barth V.N., Innis R.B. Synthesis and Evaluation of Radioligands for Imaging Brain Nociceptin/Orphanin FQ Peptide (NOP) Receptors with Positron Emission Tomography // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V.54, № 8. – P. 2687-2700.

127. Pedregal C., Joshi E.M., Toledo M.A., Lafuente C., Diaz N., Martinez-Grau M.A., Jiménez A., Benito A., Navarro A., Chen Z., Mudra D.R., Kahl S.D., Rash K.S., Statnick M.A., Barth V.N. Development of LC-MS/MS-Based Receptor Occupancy Tracers and Positron Emission Tomography Radioligands for the Nociceptin/Orphanin FQ (NOP) Receptor // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – V.55, № 11. – P. 4955-4967.

128. Dandu R.R., Lyons J.A., Raddatz R., Huang Z., Aimone L.D., Hudkins R.L. Synthesis and evaluation of a new series of 1'-cyclobutyl-6-(4-piperidyloxy)spiro[benzopyran-2,4'-piperidine] derivatives as high affinity and selective histamine-3 receptor (H₃R) antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V.22, № 6. – P. 2151-2153.

129. Reilly S.W., Griffin S., Taylor M., Sahlholm K., Weng C.-C., Xu K., Jacome D.A., Luedtke R.R., Mach R.H. Highly Selective Dopamine D₃ Receptor Antagonists with Arylated Diazaspiro Alkane Cores // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – V.60, № 23. – P. 9905-9910.

130. Патент MX2011010068A. F Substituted spiro-amide compounds: опубли. 06.10.2011. / Schunk S., Reich M., Oberbörsch S., Engels M., Germann T., Jostock R., Kneip C.

131. Verkade J.M.M., Quaedflieg P.J.L.M., Verzijl G.K.M., Lefort L., van Delft F.L., de Vries J.G., Rutjes F.P.J.T. Enantio- and diastereoselective synthesis of γ -amino alcohols // *Chemical Communications*. – 2015. – V.51, № 77. – P. 14462-14464.

132. Pandey G., Prasanna Kumara C., Kumar Burugu S., Puranik V.G. Enantioselective Total Syntheses of (-)-Isonitramine, (-)-Sibirine, and (+)-Nitramine by Ring-Closing Metathesis // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V.2011, № 36. – P. 7372-7377.

133. Donnell A.F., Michoud C., Rupert K.C., Han X., Aguilar D., Frank K.B., Fretland A.J., Gao L.,

Goggin B., Hogg J.H., Hong K., Janson C.A., Kester R.F., Kong N., Le K., Li S., Liang W., Lombardo L.J., Lou Y., Lukacs C.M., Mischke S., Moliterni J.A., Polonskaia A., Schutt A.D., Solis D.S., Specian A., Taylor R.T., Weisel M., Remiszewski S.W. Benzazepinones and Benzoxazepinones as Antagonists of Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs) Selective for the Second Baculovirus IAP Repeat (BIR2) Domain // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.56, № 20. – P. 7772-7787.

134. Seto S., Yumoto K., Okada K., Asahina Y., Iwane A., Iwago M., Terasawa R., Shreder K.R., Murakami K., Kohno Y. Quinolone derivatives containing strained spirocycle as orally active glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) inhibitors for type 2 diabetics // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – V.20, № 3. – P. 1188-1200.

135. Uto Y., Ueno Y., Kiyotsuka Y., Miyazawa Y., Kurata H., Ogata T., Takagi T., Wakimoto S., Ohsumi J. Discovery of novel SCD1 inhibitors: 5-Alkyl-4,5-dihydro-3H-spiro[1,5-benzoxazepine-2,4'-piperidine] analogs // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – V.46, № 5. – P. 1892-1896.

136. Uto Y., Ogata T., Kiyotsuka Y., Ueno Y., Miyazawa Y., Kurata H., Deguchi T., Watanabe N., Konishi M., Okuyama R., Kurikawa N., Takagi T., Wakimoto S., Ohsumi J. Novel benzoylpiperidine-based stearyl-CoA desaturase-1 inhibitors: Identification of 6-[4-(2-methylbenzoyl)piperidin-1-yl]pyridazine-3-carboxylic acid (2-hydroxy-2-pyridin-3-ylethyl)amide and its plasma triglyceride-lowering effects in Zucker fatty rats // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – V.20, № 1. – P. 341-345.

137. Tang K., Wang S., Gao W., Song Y., Yu B. Harnessing the cyclization strategy for new drug discovery // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2022. – V.12, № 12. – P. 4309-4326.

138. Wetzel S., Bon R.S., Kumar K., Waldmann H. Biology-Oriented Synthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – V.50, № 46. – P. 10800-10826.

139. Basu S., Ellinger B., Rizzo S., Deraeve C., Schürmann M., Preut H., Arndt H.-D., Waldmann H. Biology-oriented synthesis of a natural-product inspired oxepane collection yields a small-molecule activator of the Wnt-pathway // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – V.108, № 17. – P. 6805-6810.

140. Feher M., Schmidt J.M. Property Distributions: Differences between Drugs, Natural Products, and Molecules from Combinatorial Chemistry // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 2003. – V.43, № 1. – P. 218-227.

141. Ritchie T.J., Macdonald S.J.F. The impact of aromatic ring count on compound developability – are too many aromatic rings a liability in drug design? // *Drug Discovery Today*. – 2009. – V.14, № 21-22. – P. 1011-1020.

142. Aldeghi M., Malhotra S., Selwood D.L., Chan A.W.E. Two- and Three-dimensional Rings in Drugs // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2014. – V.83, № 4. – P. 450-461.

143. Alvim-Gaston M., Grese T., Mahoui A., Palkowitz A., Pineiro-Nunez M., Watson I. Open Innovation Drug Discovery (OIDD): A Potential Path to Novel Therapeutic Chemical Space // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2014. – V.14, № 3. – P. 294-303.

144. 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..

145. Ruf S., Rajagopal S., Kadnur S.V., Hallur M.S., Rani S., Kristam R., Swaminathan S., Zope B.R.,

- Gondrala P.K., Swamy I., Putta V.P.R.K., Kandan S., Zech G., Schreuder H., Rudolph C., Elvert R., Czech J., Birudukota S., Siddiqui M.A., Anand N.N., Mane V.S., Dittakavi S., Suresh J., Gosu R., Ramesh M., Yura T., Dhakshinamoorthy S., Kannt A. Novel tricyclic small molecule inhibitors of Nicotinamide N-methyltransferase for the treatment of metabolic disorders // *Scientific Reports*. – 2022. – V.12, № 1. – P. 15440.
146. Lonsdale J., Thomas J., Salvatore M., Phillips R., Lo E., Moore H.F., et al. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project // *Nature Genetics*. – 2013. – V.45, № 6. – P. 580-585.
147. Ulanovskaya O.A., Zuhl A.M., Cravatt B.F. NNMT promotes epigenetic remodeling in cancer by creating a metabolic methylation sink // *Nature Chemical Biology*. – 2013. – V.9, № 5. – P. 300-306.
148. Gao Y., Martin N.I., van Haren M.J. Nicotinamide N-methyl transferase (NNMT): An emerging therapeutic target // *Drug Discovery Today*. – 2021. – V.26, № 11. – P. 2699-2706.
149. Kannt A., Rajagopal S., Hallur M.S., Swamy I., Kristam R., Dhakshinamoorthy S., Czech J., Zech G., Schreuder H., Ruf S. Novel Inhibitors of Nicotinamide-N-Methyltransferase for the Treatment of Metabolic Disorders // *Molecules*. – 2021. – V.26, № 4. – P. 991.
150. Kotha S., Aswar V.R., Tangella Y. Design and Synthesis of Spirocycles via Olefin Metathesis // *Spiro Compounds*. – Wiley, 2022. – P. 65-101.
151. Kotha S., Panguluri N.R., Ali R. Design and Synthesis of Spirocycles // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2017. – V.2017, № 36. – P. 5316-5342.
152. Garber S.B., Kingsbury J.S., Gray B.L., Hoveyda A.H. Efficient and Recyclable Monomeric and Dendritic Ru-Based Metathesis Catalysts // *Journal of the American Chemical Society*. – 2000. – V.122, № 34. – P. 8168-8179.
153. Kingsbury J.S., Harrity J.P.A., Bonitatebus P.J., Hoveyda A.H. A Recyclable Ru-Based Metathesis Catalyst // *Journal of the American Chemical Society*. – 1999. – V.121, № 4. – P. 791-799.
154. Scholl M., Ding S., Lee C.W., Grubbs R.H. Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands // *Organic Letters*. – 1999. – V.1, № 6. – P. 953-956.
155. Schwab P., France M.B., Ziller J.W., Grubbs R.H. A Series of Well-Defined Metathesis Catalysts—Synthesis of $[\text{RuCl}_2(=\text{CHR})(\text{PR}_3)_2]$ and Its Reactions // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1995. – V.34, № 18. – P. 2039-2041.
156. Masuyama Y., Nakajima Y., Okabe J. Environmentally-benign palladium(II)-exchanged hydroxyapatite-catalyzed allylic alkylation of allyl methyl carbonate in water // *Applied Catalysis A: General*. – 2010. – V.387, № 1-2. – P. 107-112.
157. Blümel M., Crocker R.D., Harper J.B., Enders D., Nguyen T. V N-Heterocyclic olefins as efficient phase-transfer catalysts for base-promoted alkylation reactions // *Chemical Communications*. – 2016. – V.52, № 51. – P. 7958-7961.
158. Fráter G. Über die Stereoselektivität der α -Alkylierung von (1R, 2S) (+)-cis-2-hydroxycyclohexancarbonsäureäthylester // *Helvetica Chimica Acta*. – 1980. – V.63, № 6. – P. 1383-1390.
159. Fraga C.A.M., Teixeira L.H.P., Menezes C.M. de S., Sant'Anna C.M.R., Ramos M. da C.K. V, Neto F.R. d. A., Barreiro E.J. Studies on diastereoselective reduction of cyclic β -ketoesters with boron hydrides. Part 4: The reductive profile of functionalized cyclohexanone derivatives // *Tetrahedron*. – 2004. – V.60, № 12. – P. 2745-2755.

160. Chen J.-X., Daeuble J.F., Brestensky D.M., Stryker J.M. Highly Chemoselective Catalytic Hydrogenation of Unsaturated Ketones and Aldehydes to Unsaturated Alcohols Using Phosphine-Stabilized Copper(I) Hydride Complexes // *Tetrahedron*. – 2000. – V.56, № 15. – P. 2153-2166.
161. Cao Z., Sun W., Zhang J., Zhuo J., Yang S., Song X., Ma Y., Lu P., Han T., Li C. Total syntheses of (–)-macrocallyxoformins A and B and (–)-ludongnin C // *Nature Communications*. – 2024. – V.15, № 1. – P. 6052.
162. Könst Z.A., Szklarski A.R., Pellegrino S., Michalak S.E., Meyer M., Zanette C., Cencic R., Nam S., Voora V.K., Horne D.A., Pelletier J., Mobley D.L., Yusupova G., Yusupov M., Vanderwal C.D. Synthesis facilitates an understanding of the structural basis for translation inhibition by the lissoclimides // *Nature Chemistry*. – 2017. – V.9, № 11. – P. 1140-1149.
163. Burke S.D., Danheiser R.L., eds. *Oxidizing and Reducing Agents : Handbook of Reagents for Organic Synthesis*. – New York: Wiley, 1999.
164. Porto R.S., Vasconcellos M.L., Ventura E., Coelho F. Diastereoselective Epoxidation of Allylic Diols Derived from Baylis-Hillman Adducts // *Synthesis*. – 2005, № 14. – P. 2297-2306.
165. Li Z., Zhang W., Yamamoto H. Vanadium-Catalyzed Enantioselective Desymmetrization of meso Secondary Allylic Alcohols and Homoallylic Alcohols // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2008. – V.47, № 39. – P. 7520-7522.
166. Makita N., Hoshino Y., Yamamoto H. Asymmetric Epoxidation of Homoallylic Alcohols and Application in a Concise Total Synthesis of (–)- α -Bisabolol and (–)-8-epi- α -Bisabolol // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2003. – V.42, № 8. – P. 941-943.
167. Katsuki T., Sharpless K.B. The first practical method for asymmetric epoxidation // *Journal of the American Chemical Society*. – 1980. – V.102, № 18. – P. 5974-5976.
168. Rossiter B.E., Sharpless K.B. Asymmetric epoxidation of homoallylic alcohols. Synthesis of (-)- γ -amino- β -(R)-hydroxybutyric acid (GABOB) // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1984. – V.49, № 20. – P. 3707-3711.
169. Shi Y. Organocatalytic Asymmetric Epoxidation of Olefins by Chiral Ketones // *Accounts of Chemical Research*. – 2004. – V.37, № 8. – P. 488-496.
170. Lattanzi A., Scettri A. Metal-catalyzed asymmetric oxidations mediated by optically pure furyl hydroperoxides // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2006. – V.691, № 10. – P. 2072-2082.
171. Adam W., Malisch W., Roschmann K.J., Saha-Möller C.R., Schenk W.A. Catalytic oxidations by peroxy, peroxo and oxo metal complexes: an interdisciplinary account with a personal view // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2002. – V.661, № 1-2. – P. 3-16.
172. Adam W., Saha-Möller C.R., Ganeshpure P.A. Synthetic Applications of Nonmetal Catalysts for Homogeneous Oxidations // *Chemical Reviews*. – 2001. – V.101, № 11. – P. 3499-3548.
173. Keith J.M., Larrow J.F., Jacobsen E.N. Practical Considerations in Kinetic Resolution Reactions // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2001. – V.343, № 1. – P. 5-26.
174. Katsuki T., Martin V. Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: the Katsuki–Sharpless Epoxidation Reaction // *Organic Reactions*. – Wiley, 1996. – P. 1-299.
175. Okachi T., Murai N., Onaka M. Catalytic Enantioselective Epoxidation of Homoallylic Alcohols by Chiral Zirconium Complexes // *Organic Letters*. – 2003. – V.5, № 1. – P. 85-87.

176. Ikegami S., Katsuki T., Yamaguchi M. Asymmetric Epoxidation of Homoallylic Alcohols Using Zirconium Tetrapropoxide, Dicyclohexyltartramide, and t-Butyl Hydroperoxide System // *Chemistry Letters*. – 1987. – V.16, № 1. – P. 83-84.
177. Butters M., Beetstra D.J., Elliott M.C., Hill-Cousins J., Kariuki B.M. Directed epoxidation of cyclohexa-1,4-dienes—stereoselective formation of up to six contiguous stereogenic centres // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2008. – V.6, № 23. – P. 4426.
178. Konya M., Shimoyama K., Arima S., Fukuda T., Uchida R., Tomoda H., Nagamitsu T. Synthesis and Absolute Configuration of Habiterpenol // *Organic Letters*. – 2020. – V.22, № 13. – P. 5131-5134.
179. Zhan W., Jiang Y., Sharma S., Brodie P.J., Bane S., Kingston D.G.I., Liotta D.C., Snyder J.P. C6–C8 Bridged Epothilones: Consequences of Installing a Conformational Lock at the Edge of the Macrocyclic // *Chemistry – A European Journal*. – 2011. – V.17, № 52. – P. 14792-14804.
180. Sam N., Arreguy-San Miguel B., Taran M., Delmond B. ChemInform Abstract: Synthesis and Rearrangement of Methyl-8,14 β -epoxypimarate in View of Access to the Diterpenic Cassane Skeleton. // *ChemInform*. – 1992. – V.23, № 8.
181. Rodríguez-Berrios R.R., Torres G., Prieto J.A. Stereoselective VO(acac)₂ catalyzed epoxidation of acyclic homoallylic diols. Complementary preparation of C2-syn-3,4-epoxy alcohols // *Tetrahedron*. – 2011. – V.67, № 5. – P. 830-836.
182. Qiao C., Shi W., Brandolese A., Benet-Buchholz J., Escudero-Adán E.C., Kleij A.W. A Novel Catalytic Route to Polymerizable Bicyclic Cyclic Carbonate Monomers from Carbon Dioxide // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2022. – V.61, № 27.
183. Sannigrahi M. Stereocontrolled synthesis of spirocyclics // *Tetrahedron*. – 1999. – V.55, № 30. – P. 9007-9071.
184. Martin S.F. Methodology for the construction of quaternary carbon centers // *Tetrahedron*. – 1980. – V.36, № 4. – P. 419-460.
185. Krapcho A.P. Synthesis of Carbocyclic Spiro Compounds via Cycloaddition Routes // *Synthesis*. – 1978. – V.1978, № 02. – P. 77-126.
186. Krapcho A.P. Synthesis of Carbocyclic Spiro Compounds via Rearrangement Routes // *Synthesis*. – 1976. – V.1976, № 07. – P. 425-444.
187. Krapcho A.P. Synthesis of Carbocyclic Spiro Compounds via Intramolecular Alkylation Routes // *Synthesis*. – 1974. – V.1974, № 06. – P. 383-419.
188. Fürstner A., Langemann K. Total Syntheses of (+)-Ricinellaidic Acid Lactone and of (–)-Gloeosporone Based on Transition-Metal-Catalyzed C–C Bond Formations // *Journal of the American Chemical Society*. – 1997. – V.119, № 39. – P. 9130-9136.
189. Wallace D.J., Cowden C.J., Kennedy D.J., Ashwood M.S., Cottrell I.F., Dolling U.-H. Stereoselective double ring closing metathesis reactions in the synthesis of spirocyclic compounds // *Tetrahedron Letters*. – 2000. – V.41, № 12. – P. 2027-2029.
190. Kahnberg P., Lee C.W., Grubbs R.H., Sterner O. Alternative routes to pterulone // *Tetrahedron*. – 2002. – V.58, № 26. – P. 5203-5208.
191. Nadolski G.T., Davidson B.S. Synthetic studies toward the microtubule-stabilizing agent laulimalide: synthesis of the C1–C14 fragment // *Tetrahedron Letters*. – 2001. – V.42, № 5. – P. 797-

800.

192. Fu G.C., Nguyen S.T., Grubbs R.H. Catalytic ring-closing metathesis of functionalized dienes by a ruthenium carbene complex // *Journal of the American Chemical Society*. – 1993. – V.115, № 21. – P. 9856-9857.
193. Fuhrhop J.H., Penzlin G. *Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials*. – VCH, 1983.
194. D'yakonov V.A., Trapeznikova O.A., de Meijere A., Dzhemilev U.M. Metal Complex Catalysis in the Synthesis of Spirocarbocycles // *Chemical Reviews*. – 2014. – V.114, № 11. – P. 5775-5814.
195. Rios R. Enantioselective methodologies for the synthesis of spiro compounds // *Chemical Society Reviews* – 2012. – V.41, № 3. – P. 1060-1074.
196. Kotha S., Deb A., Lahiri K., Manivannan E. Selected Synthetic Strategies to Spirocyclics // *Synthesis*. – 2009. – V.2009, № 02. – P. 165-193.
197. Gurjar M.K., Ravindranadh S.V., Sankar K., Karmakar S., Cheriana J., Chorghade M.S. Synthesis of spirocycles via ring closing metathesis of heterocycles carrying gem-diallyl substituents obtained via ring opening of (halomethyl)cyclopropanes with allyltributyltin // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2003. – V.1. – P. 1366-1373.
198. Nicolaou K.C., Bulger P.G., Sarlah D. Metathesis Reactions in Total Synthesis // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – V.44, № 29. – P. 4490-4527.
199. Kotha S., Manivannan E. Synthesis of spiro-cyclics via ring-closing metathesis // *Arkivoc*. – 2003. – V.2003, № 3. – P. 67-76.
200. Giomi D., Alfini R., Micoli A., Calamai E., Faggi C., Brandi A. Synthesis of 1,2-Dihydroxyindolizidines from 1-(2-Pyridyl)-2-propen-1-ol // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – V.76, № 22. – P. 9536-9541.
201. Ratmanova N.K., Belov D.S., Andreev I.A., Kurkin A.V. Synthesis of non-natural l-alanine derivatives using the aza-Cope–Mannich reaction // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2014. – V.25, № 5. – P. 468-472.
202. Andreev I.A., Belov D.S., Kurkin A.V., Yurovskaya M.A. Synthesis of 4,5,6,7-Tetrahydro-1 H - indole Derivatives Through Successive Sonogashira Coupling/Pd-Mediated 5-endo-dig Cyclization // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V.2013, № 4. – P. 649-652.
203. Kasal P., Jindřich J. Kinetics of Nucleophilic Substitution of Compounds Containing Multiple Leaving Groups Bound to a Neopentyl Skeleton // *ACS Omega*. – 2022. – V.7, № 23. – P. 20137-20144.
204. König M., Müller C., Bracher F. Stereoselective synthesis of a new class of potent and selective inhibitors of human $\Delta^8,7$ -sterol isomerase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – V.21, № 7. – P. 1925-1943.
205. Belov D.S., Lukyanenko E.R., Kurkin A.V., Yurovskaya M.A. Highly Stereoselective and Scalable Synthesis of trans-Fused Octahydrocyclohepta[b]pyrrol-4(1H)-ones via the Aza-Cope–Mannich Rearrangement in Racemic and Enantiopure Forms // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2012. – V.77, № 22. – P. 10125-10134.
206. Belov D.S., Lukyanenko E.R., Kurkin A.V., Yurovskaya M.A. Synthesis of (3RS,3aSR,8aSR)-3-phenyloctahydrocyclohepta[b]pyrrol-4(1H)-one via the aza-Cope–Mannich rearrangement // *Tetrahedron*. – 2011. – V.67, № 47. – P. 9214-9218.

207. Olofsson B., Somfai P. A Regio- and Stereodivergent Route to All Isomers of vic-Amino Alcohols // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – V.67, № 24. – P. 8574-8583.
208. Castejón P., Moyano A., Pericàs M.A., Riera A. Ready access to stereodefined β -hydroxy- γ -amino acids. Enantioselective synthesis of fully protected cyclohexylstatine // *Tetrahedron*. – 1996. – V.52, № 20. – P. 7063-7086.
209. Corey E.J., Zhang F.-Y. re- and si-Face-Selective Nitroaldol Reactions Catalyzed by a Rigid Chiral Quaternary Ammonium Salt: A Highly Stereoselective Synthesis of the HIV Protease Inhibitor Amprenavir (Vertex 478) // *Angewandte Chemie International Edition*. – 1999. – V.38, № 13-14. – P. 1931-1934.
210. Chng B.L., Ganesan A. Solution-phase synthesis of a β -amino alcohol combinatorial library // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 1997. – V.7, № 12. – P. 1511-1514.
211. Ager D.J., Prakash I., Schaad D.R. 1,2-Amino Alcohols and Their Heterocyclic Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis // *Chemical Reviews*. – 1996. – V.96, № 2. – P. 835-876.
212. Alonso D.A., Guijarro D., Pinho P., Temme O., Andersson P.G. (1S, 3R, 4R)-2-Azanorbornylmethanol, an Efficient Ligand for Ruthenium-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1998. – V.63, № 8. – P. 2749-2751.
213. Johannes C.W., Visser M.S., Weatherhead G.S., Hoveyda A.H. Zr-Catalyzed Kinetic Resolution of Allylic Ethers and Mo-Catalyzed Chromene Formation in Synthesis. Enantioselective Total Synthesis of the Antihypertensive Agent (S, R, R, R)-Nebivolol // *Journal of the American Chemical Society*. – 1998. – V.120, № 33. – P. 8340-8347.
214. Nicolaou K.C., Boddy C.N.C. Atropselective Macrocyclization of Diaryl Ether Ring Systems: Application to the Synthesis of Vancomycin Model Systems // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – V.124, № 35. – P. 10451-10455.
215. Overman L.E., Flippin L.A. Facile aminolysis of epoxides with diethylaluminum amides // *Tetrahedron Letters*. – 1981. – V.22, № 3. – P. 195-198.
216. Grishina G. V., Veselov I.S., Safronova E.N., Mazur D.M., Samoshin V.V Convenient synthesis of trans-3-amino-1-benzylpiperidin-4-ols using regiospecific cleavage of 1-benzyl-3,4-epoxypiperidine with diisobutylaluminum amides (DIBAL-NR¹R²) // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – V.58, № 21. – P. 2019-2022.
217. Rostovtsev V.V, Green L.G., Fokin V.V, Sharpless K.B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2002. – V.41, № 14. – P. 2596-2599.
218. Tornøe C.W., Christensen C., Meldal M. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – V.67, № 9. – P. 3057-3064.
219. Watson I.D.G., Afagh N., Yudin A.K. Cyclohexene Imine // *Organic Syntheses*. – 2010. – V.87. – P. 161.
220. Belov D.S., Ratmanova N.K., Andreev I.A., Kurkin A.V. Synthesis of Bicyclic Proline Derivatives by the Aza-Cope–Mannich Reaction: Formal Synthesis of (\pm)-Acetylaranotin // *Chemistry – A European Journal*. – 2015. – V.21, № 10. – P. 4141-4147.
221. Yang W., Xuan B., Li X., Si H., Chen A. Therapeutic potential of 1,2,3-triazole hybrids for

- leukemia treatment // *Archiv der Pharmazie*. – 2022. – V.355, № 9.
222. Cui F., Chen J., Mo Z., Su S., Chen Y., Ma X., Tang H., Wang H., Pan Y., Xu Y. Copper-Catalyzed Decarboxylative/Click Cascade Reaction: Regioselective Assembly of 5-Selenotriazole Anticancer Agents // *Organic Letters*. – 2018. – V.20, № 4. – P. 925-929.
223. Taddei M., Ferrini S., Giannotti L., Corsi M., Manetti F., Giannini G., Vesci L., Milazzo F.M., Alloatti D., Guglielmi M.B., Castorina M., Cervoni M.L., Barbarino M., Foderà R., Carollo V., Pisano C., Armaroli S., Cabri W. Synthesis and Evaluation of New Hsp90 Inhibitors Based on a 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazole Scaffold // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V.57, № 6. – P. 2258-2274.
224. Worrell B.T., Malik J.A., Fokin V.V Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions // *Science*. – 2013. – V.340, № 6131. – P. 457-460.
225. Matin M.M., Matin P., Rahman M.R., Ben Hadda T., Almalki F.A., Mahmud S., Ghoneim M.M., Alruwaily M., Alshehri S. Triazoles and Their Derivatives: Chemistry, Synthesis, and Therapeutic Applications // *Frontiers in Molecular Biosciences*. – 2022. – V.9.
226. Kumar R., Kumar M., Maikhuri V.K., Manav N., Prasad A.K., Mathur D. Recent Progress in the Chemistry of Tri-substituted Triazole via [3+2] Cycloaddition of Azide and Double Bond: An Overview // *Green Chemistry in Environmental Sustainability and Chemical Education*. – Springer Singapore, 2018. – P. 119-129.
227. Shiri P., Amani A.M., Mayer-Gall T. A recent overview on the synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles // *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. – 2021. – V.17. – P. 1600-1628.
228. Thomas J., John J., Parekh N., Dehaen W. A Metal-Free Three-Component Reaction for the Regioselective Synthesis of 1,4,5-Trisubstituted 1,2,3-Triazoles // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2014. – V.53, № 38. – P. 10155-10159.
229. Janreddy D., Kavala V., Kuo C., Chen W., Ramesh C., Kotipalli T., Kuo T., Chen M., He C., Yao C. Copper(I)-Catalyzed Aerobic Oxidative Azide-Alkene Cycloaddition: An Efficient Synthesis of Substituted 1,2,3-Triazoles // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2013. – V.355, № 14-15. – P. 2918-2927.
230. Devaraj N.K., Finn M.G. Introduction: Click Chemistry // *Chemical Reviews*. – 2021. – V.121, № 12. – P. 6697-6698.
231. Panda S., Pradhan N., Chatterjee S., Morla S., Saha A., Roy A., Kumar S., Bhattacharyya A., Manna D. 4,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles: Effective Inhibition of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 Enzyme Regulates T cell Activity and Mitigates Tumor Growth // *Scientific Reports*. – 2019. – V.9, № 1. – P. 18455.
232. Madadi N.R., Penthala N.R., Howk K., Ketkar A., Eoff R.L., Borrelli M.J., Crooks P.A. Synthesis and biological evaluation of novel 4,5-disubstituted 2H-1,2,3-triazoles as cis-constrained analogues of combretastatin A-4 // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – V.103. – P. 123-132.
233. Yusupov I., Belov D.S., Kurkin A.V. Experimental crystal structure determination CCDC 1470386 // *CCDC*. – 2016.
234. Jiang Y., Kuang C., Yang Q. The Use of Calcium Carbide in the Synthesis of 1-Monosubstituted Aryl 1,2,3-Triazole via Click Chemistry // *Synlett*. – 2009. – V.2009, № 19. – P. 3163-3166.
235. Anderson L. The Cyclitols // *The Carbohydrates*. – Elsevier, 1972. – P. 519-579.

236. Joaquin Plumet, Ana M. Gomez, J. Cristobal Lopez Synthesis of Carbasugars Based on Ring Closing Metathesis: 2000-2006 // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2007. – V.4, № 3. – P. 201-216.
237. Vilotijevic I., Jamison T.F. Epoxide-Opening Cascades Promoted by Water // *Science*. – 2007. – V.317, № 5842. – P. 1189-1192.
238. De Clercq E., Li G. Approved Antiviral Drugs over the Past 50 Years // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2016. – V.29, № 3. – P. 695-747.
239. Nam I., Nam H.G., Zare R.N. Abiotic synthesis of purine and pyrimidine ribonucleosides in aqueous microdroplets // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – V.115, № 1. – P. 36-40.
240. Ramesh D., Vijayakumar B.G., Kannan T. Advances in Nucleoside and Nucleotide Analogues in Tackling Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis Virus Infections // *ChemMedChem*. – 2021. – V.16, № 9. – P. 1403-1419.
241. Jordheim L.P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C. Advances in the development of nucleoside and nucleotide analogues for cancer and viral diseases // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2013. – V.12, № 6. – P. 447-464.
242. Galmarini C.M., Mackey J.R., Dumontet C. Nucleoside analogues and nucleobases in cancer treatment // *The Lancet Oncology*. – 2002. – V.3, № 7. – P. 415-424.
243. Патент US20120095020A1. F Cathepsin S inhibitor compounds: опубл. 19.04.2012. / Deng G.G., Giannakoupoulos K.T., Janes M.J., Madar D.J., McGowan M.J., Mulvihill M.J., Smelson D.J.
244. Calder E.D.D., Sharif S.A.I., McGonagle F.I., Sutherland A. One-Pot Synthesis of 5-Amino-2,5-dihydro-1-benzoxepines: Access to Pharmacologically Active Heterocyclic Scaffolds // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2015. – V.80, № 9. – P. 4683-4696.
245. Hoff O., Kratena N., Aynedinova D., Christensen K.E., Donohoe T.J. A Vicinal Diol Approach for the Total Synthesis of Molestin E, ent-Sinulacembranolide A and ent-Sinumaximol A // *Chemistry – A European Journal*. – 2022. – V.28, № 63.
246. Bergmeier S.C. The Synthesis of Vicinal Amino Alcohols // *Tetrahedron*. – 2000. – V.56, № 17. – P. 2561-2576.
247. O'Brien P., Childs A.C., Ensor G.J., Hill C.L., Kirby J.P., Dearden M.J., Oxenford S.J., Rosser C.M. cis- and trans-Stereoselective Epoxidation of N-Protected 2-Cyclohexen-1-ylamines // *Organic Letters*. – 2003. – V.5, № 26. – P. 4955-4957.
248. Donohoe T.J. Development of the Directed Dihydroxylation Reaction // *Synlett*. – 2002, № 8. – P. 1223-1232.
249. Donohoe T.J., Blades K., Moore P.R., Waring M.J., Winter J.J.G., Helliwell M., Newcombe N.J., Stemp G. Directed Dihydroxylation of Cyclic Allylic Alcohols and Trichloroacetamides Using OsO₄/TMEDA // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – V.67, № 23. – P. 7946-7956.
250. Donohoe T.J., Blades K., Helliwell M., Moore P.R., Winter J.J.G., Stemp G. Directed Dihydroxylation of Allylic Trichloroacetamides // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – V.64, № 9. – P. 2980-2981.
251. Molander G.A., Figueroa R. cis -Dihydroxylation of Unsaturated Potassium Alkyl- and

- Aryltrifluoroborates // *Organic Letters*. – 2006. – V.8, № 1. – P. 75-78.
252. VanRheenen V., Kelly R.C., Cha D.Y. An improved catalytic OsO₄ oxidation of olefins to -1,2-glycols using tertiary amine oxides as the oxidant // *Tetrahedron Letters*. – 1976. – V.17, № 23. – P. 1973-1976.
253. Choudary B.M., Chowdari N.S., Jyothi K., Kantam M.L. Catalytic Asymmetric Dihydroxylation of Olefins with Reusable OsO₄²⁻ on Ion-Exchangers: The Scope and Reactivity Using Various Cooxidants // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – V.124, № 19. – P. 5341-5349.
254. Deubel D. V, Frenking G. [3+2] versus [2+2] Addition of Metal Oxides Across CC Bonds. Reconciliation of Experiment and Theory // *Accounts of Chemical Research*. – 2003. – V.36, № 9. – P. 645-651.
255. Fraga C.A.M., Barreiro E.J. Studies Toward the Diastereoselective Reduction of 2-Alkoxy carbonyl-2-allyl-cyclopentanone Derivatives with Boron Hydrides // *Synthetic Communications*. – 1995. – V.25, № 8. – P. 1133-1144.
256. Tan A., Yaglioglu A.S., Kishali N.H., Sahin E., Kara Y. Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1, 3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines // *Medicinal Chemistry*. – 2020. – V.16, № 1. – P. 69-77.
257. Sheth S., Brito R., Mukherjea D., Rybak L., Ramkumar V. Adenosine Receptors: Expression, Function and Regulation // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – V.15, № 2. – P. 2024-2052.
258. Biagi G., Giorgi I., Livi O., Manera C., Scartoni V., Betti L., Giannaccini G., Lucacchini A. 1,2,3-Triazolo[4,5-d]pyridazines // *Il Farmaco*. – 1999. – V.54, № 9. – P. 615-623.
259. Iusupov I.R., Lyssenko K.A., Kurkin A.V. Experimental Crystal Structure Determination / Deposition Number: 2417446. Deposited on January 16, 2025. Associated publication: Ildar R. Iusupov, Konstantin A. Lyssenko, Alexander V. Kurkin, CSD Communication, 2025. – 2025.
260. van Haren M.J., Sastre Toraño J., Sartini D., Emanuelli M., Parsons R.B., Martin N.I. A Rapid and Efficient Assay for the Characterization of Substrates and Inhibitors of Nicotinamide N - Methyltransferase // *Biochemistry*. – 2016. – V.55, № 37. – P. 5307-5315.
261. Erlanson D.A. Introduction to Fragment-Based Drug Discovery. – 2011. – P. 1-32.
262. Greger H. Structural classification and biological activities of *Stemona* alkaloids // *Phytochemistry Reviews*. – 2019. – V.18, № 2. – P. 463-493.
263. Greger H. Structural Relationships, Distribution and Biological Activities of *Stemona* Alkaloids // *Planta Medica*. – 2006. – V.72, № 2. – P. 99-113.
264. Pande V., Ramos M., Gago F. The Protein Kinase Inhibitor Balanol: Structure – Activity Relationships and Structure-Based Computational Studies // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2008. – V.8, № 6. – P. 638-645.
265. Marco L., Carreiras M. Galanthamine, a Natural Product for the Treatment of Alzheimers Disease // *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. – 2006. – V.1, № 1. – P. 105-111.
266. Schmidt B., Hauke S., Mühlberg N. Imino Glycals via Ruthenium-Catalyzed RCM and Isomerization // *Synthesis*. – 2014. – V.46, № 12. – P. 1648-1658.
267. Lipshutz B.H., Ghorai S. PQS: A New Platform for Micellar Catalysis. RCM Reactions in Water,

- with Catalyst Recycling // *Organic Letters*. – 2009. – V.11, № 3. – P. 705-708.
268. Mohapatra D.K., Datta A. Di- tert -butyl Dicarboxylate: A Novel Reagent for the Efficient Synthesis of Dipeptides under Mild Conditions // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1999. – V.64, № 18. – P. 6879-6880.
269. Mancuso A.J., Brownfain D.S., Swern D. Structure of the dimethyl sulfoxide-oxalyl chloride reaction product. Oxidation of heteroaromatic and diverse alcohols to carbonyl compounds // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1979. – V.44, № 23. – P. 4148-4150.
270. Abdel-Magid A.F., Carson K.G., Harris B.D., Maryanoff C.A., Shah R.D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures 1 // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1996. – V.61, № 11. – P. 3849-3862.
271. 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.
272. Bräse S., Gil C., Knepper K., Zimmermann V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2005. – V.44, № 33. – P. 5188-5240.
273. Iusupov I.R., Lyssenko K.A., Altieri A., Kurkin A.V. (1R,2R,6R)-2-(6-Amino-9H-purin-9-yl)-8-azaspiro[5.6]dodec-10-en-1-ol Dihydrochloride // *Molbank*. – 2022. – V.2022, № 4. – P. M1495.
274. 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 spiro-annulated oxepanes and azepenes // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2024. – V.103, № 5.
275. Sedenkova K.N., Dueva E. V., Averina E.B., Grishin Y.K., Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A., Savelyev E.N., Orlinson B.S., Novakov I.A., Butov G.M., Kuznetsova T.S., Karganova G.G., Zefirov N.S. Synthesis and assessment of 4-aminotetrahydroquinazoline derivatives as tick-borne encephalitis virus reproduction inhibitors // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2015. – V.13, № 11. – P. 3406-3415.
276. Tararov V.I., Tijmsa A., Kolyachkina S. V, Oslovsky V.E., Neyts J., Drenichev M.S., Leyssen P., Mikhailov S.N. Chemical modification of the plant isoprenoid cytokinin N6-isopentenyladenosine yields a selective inhibitor of human enterovirus 71 replication // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – V.90. – P. 406-413.
277. Sanchez-Céspedes J., Moyer C.L., Whitby L.R., Boger D.L., Nemerow G.R. Inhibition of adenovirus replication by a trisubstituted piperazin-2-one derivative // *Antiviral Research*. – 2014. – V.108. – P. 65-73.
278. Chung D.-H., Kumarapperuma S.C., Sun Y., Li Q., Chu Y.-K., Arterburn J.B., Parker W.B., Smith J., Spik K., Ramanathan H.N., Schmaljohn C.S., Jonsson C.B. Synthesis of 1-β-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole and its in vitro and in vivo efficacy against Hantavirus // *Antiviral Research*. – 2008. – V.79, № 1. – P. 19-27.
279. Vasilenko D.A., Dueva E. V, Kozlovskaya L.I., Zefirov N.A., Grishin Y.K., Butov G.M., Palyulin V.A., Kuznetsova T.S., Karganova G.G., Zefirova O.N., Osolodkin D.I., Averina E.B. Tick-borne flavivirus reproduction inhibitors based on isoxazole core linked with adamantane // *Bioorganic*

Chemistry. – 2019. – V.87. – P. 629-637.

280. Kozlovskaya L.I., Golinetz A.D., Eletskaia A.A., Orlov A.A., Palyulin V.A., Kochetkov S.N., Alexandrova L.A., Osolodkin D.I. Selective Inhibition of Enterovirus A Species Members' Reproduction by Furano[2,3-d]pyrimidine Nucleosides Revealed by Antiviral Activity Profiling against (+)ssRNA Viruses // *ChemistrySelect*. – 2018. – V.3, № 8. – P. 2321-2325.

281. Deng H., Luo F., Shi L., Zhong Q., Liu Y., Yang Z. Efficacy of arbidol on lethal hantaan virus infections in suckling mice and in vitro // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2009. – V.30, № 7. – P. 1015-1024.

282. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V.57, № 24. – P. 10257-10274.

283. Goryashchenko A.S., Uvarova V.I., Osolodkin D.I., Ishmukhametov A.A. Discovery of small molecule antivirals targeting tick-borne encephalitis virus // *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. – 2022. – V.58. – P. 1-54.

284. Riaz A., Kifayatullah M.-U.-H., Akhtar N. Recent Understanding of the Classification and Life Cycle of Herpesviruses: A Review. – 2017. – V.5. – P. 195-207.

285. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. // *Journal of Oral Microbiology*. – 2013. – V.5, № 1. – P. 22766.

286. De Winter H., Herdewijn P. Understanding the Binding of 5-Substituted 2'-Deoxyuridine Substrates to Thymidine Kinase of Herpes Simplex Virus Type-1 // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1996. – V.39, № 24. – P. 4727-4737.

287. Wigerinck P., Pannecouque C., Snoeck R., Claes P., De Clercq E., Herdewijn P. 5-(5-Bromothien-2-yl)-2'-deoxyuridine and 5-(5-Chlorothien-2-yl)-2'-deoxyuridine are Equipotent to E-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine in the Inhibition of Herpes Simplex Virus Type I Replication. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1991. – V.34, № 8 – P. 2383-2389.

288. Wigerinck P., Kerremans L., Claes P., Snoeck R., Maudgal P., De Clercq E., Herdewijn P. Synthesis and antiviral activity of 5-thien-2-yl-2'-deoxyuridine analogs // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – V.36, № 5. – P. 538-543.

289. Harris D.G., Shao J., Morrow B.D., Zimmerman S.S. Molecular Modeling of the Binding of 5-Substituted 2'-Deoxyuridine Substrates to Thymidine Kinase of Herpes Simplex Virus Type-1 // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2004. – V.23, № 3. – P. 555-565.

290. Von Langen D.J., Tolman R.L. Resolution and stereoselective synthesis of the herpes thymidine kinase inhibitor L-653180 // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1997. – V.8, № 5. – P. 677-681.

291. Champness J.N., Bennett M.S., Wien F., Visse R., Summers W.C., Herdewijn P., de Clercq E., Ostrowski T., Jarvest R.L., Sanderson M.R. Exploring the active site of herpes simplex virus type-1 thymidine kinase by X-ray crystallography of complexes with aciclovir and other ligands // *Proteins: Structure, Function, and Genetics*. – 1998. – V.32, № 3. – P. 350-361.

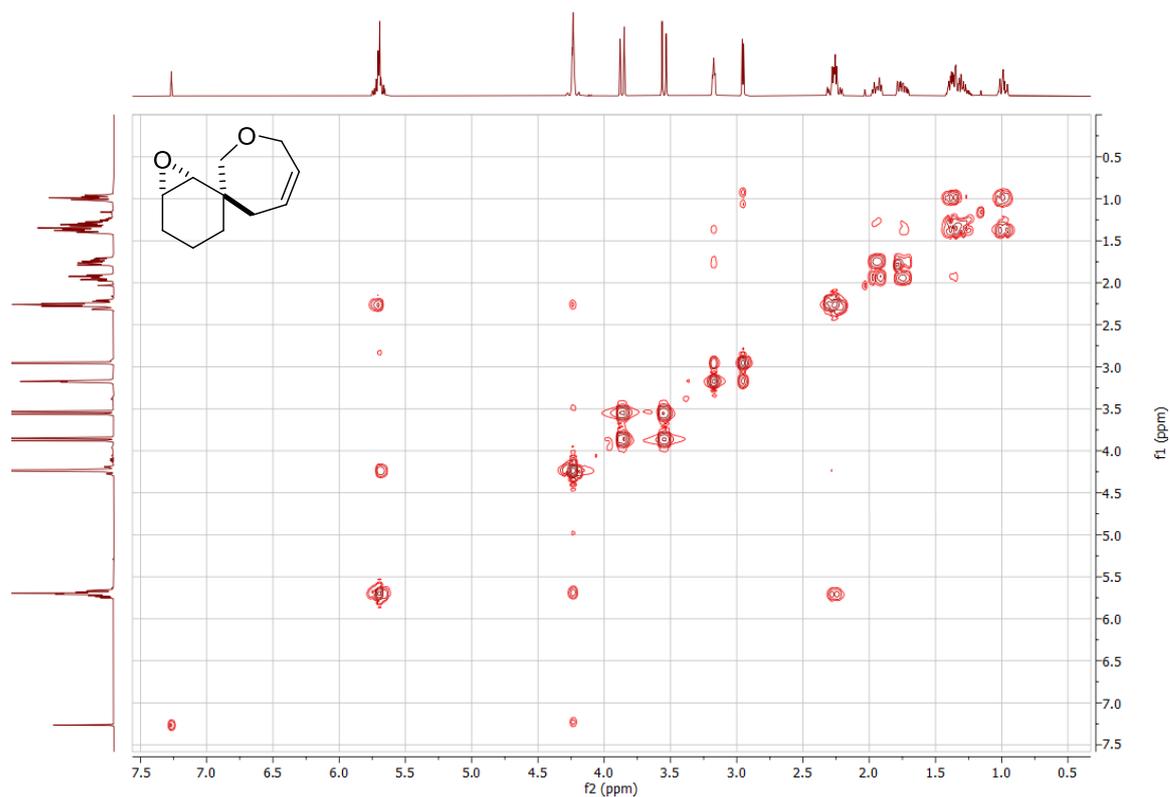
292. Szczukowski Ł., Redzicka A., Wiatrak B., Krzyżak E., Marciniak A., Gębczak K., Gębarowski T., Świątek P. Design, synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel pyrrolo[3,4-d]pyridazinone derivatives with promising anti-inflammatory and antioxidant activity // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – V.102. – P. 104035.

293. Li Z., Pan M., Su X., Dai Y., Fu M., Cai X., Shi W., Huang W., Qian H. Discovery of novel pyrrole-based scaffold as potent and orally bioavailable free fatty acid receptor 1 agonists for the treatment of type 2 diabetes // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2016. – V.24, № 9. – P. 1981-1987.
294. Curreli F., Ahmed S., Benedict Victor S.M., Iusupov I.R., Belov D.S., Markov P.O., Kurkin A.V., Altieri A., Debnath A.K. Preclinical Optimization of gp120 Entry Antagonists as anti-HIV-1 Agents with Improved Cytotoxicity and ADME Properties through Rational Design, Synthesis, and Antiviral Evaluation // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – V.63, № 4. – P. 1724-1749.
295. Kilic-Kurt Z., Bakar-Ates F., Aka Y., Kutuk O. Design, synthesis and in vitro apoptotic mechanism of novel pyrrolopyrimidine derivatives // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – V.83. – P. 511-519.
296. Li Petri G., Spanò V., Spatola R., Holl R., Raimondi M.V., Barraja P., Montalbano A. Bioactive pyrrole-based compounds with target selectivity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – V.208. – P. 112783.
297. Moghadam E.S., Mireskandari K., Abdel-Jalil R., Amini M. An Approach to Pharmacological Targets of Pyrrole Family From Medicinal Chemistry Viewpoint // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2022. – V.22, № 19. – P. 2486-2561.
298. Curreli F., Ahmed S., Benedict Victor S.M., Iusupov I.R., Spiridonov E.A., Belov D.S., Altieri A., Kurkin A.V., Debnath A.K. Design, synthesis, and antiviral activity of a series of CD4-mimetic small-molecule HIV-1 entry inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2021. – V.32. – P. 116000.
299. 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.
300. Fulmer G.R., Miller A.J.M., Sherden N.H., Gottlieb H.E., Nudelman A., Stoltz B.M., Bercaw J.E., Goldberg K.I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist // *Organometallics*. – 2010. – V.29, № 9. – P. 2176-2179.
301. Ibuka T., Aoyagi T., Yamamoto Y. Reduction-alkylation with organocopper(I) reagents-alkyl halides: Highly regioselective α -alkylation of γ -acetoxy- α,β -enoates with lithium dibutylcuprate-alkyl halides and difference in the reactivity of electron-deficient olefins // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1986. – V.34, № 6. – P. 2417-2427.
302. Punirun T., Peewasan K., Kuhakarn C., Soorukram D., Tuchinda P., Reutrakul V., Kongsaree P., Prabpai S., Pohmakotr M. Synthesis of gem-Difluoromethylenated Bicyclo[m.n.0]alkan-1-ols and Their Ring-Expansion to gem-Difluoromethylenated Macrocyclic Lactones // *Organic Letters*. – 2012. – V.14, № 7. – P. 1820-1823.
303. Fraga C.A.M., Barreiro E.J., da Silva E.F., dos Santos A.R., Ramos M. da C.K. V., de Aquino Neto F.R. Improvement of enantioselective syntheses and chiral high resolution gas chromatographic analyses of (+)-2-allyl-2-carboethoxy-cyclopentanol // *Chirality*. – 1997. – V.9, № 4. – P. 321-324.

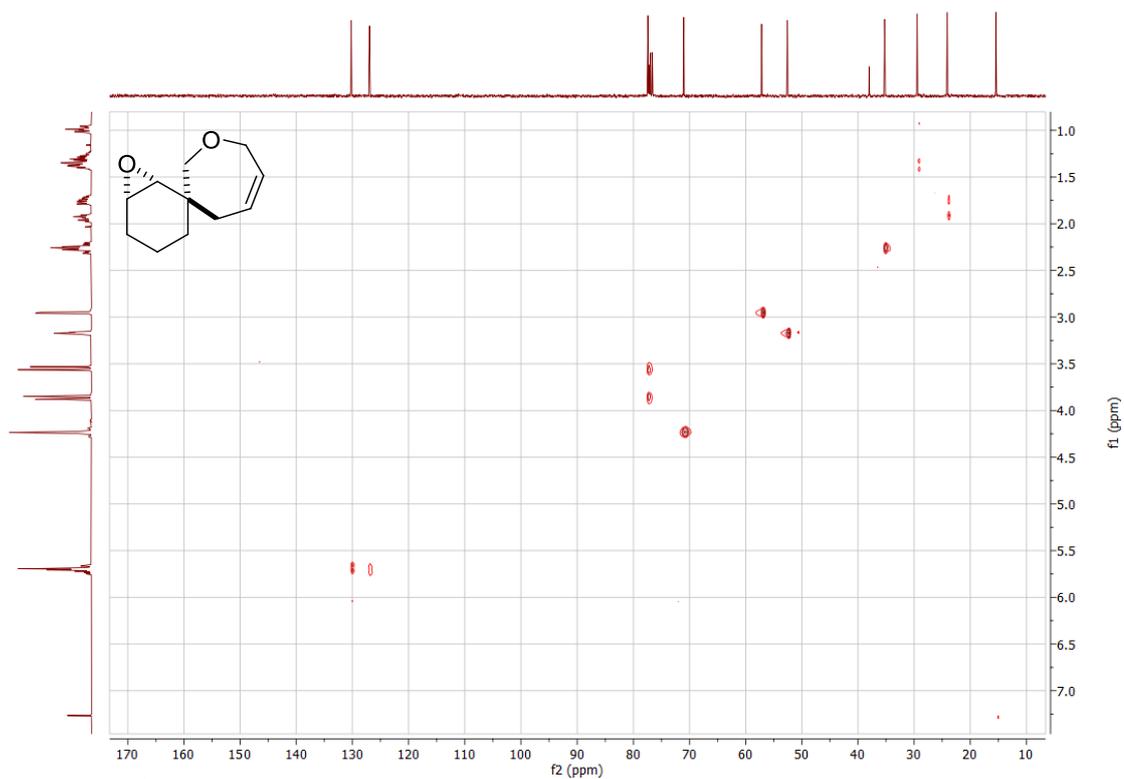
7. Приложение

Приложение А (справочное)

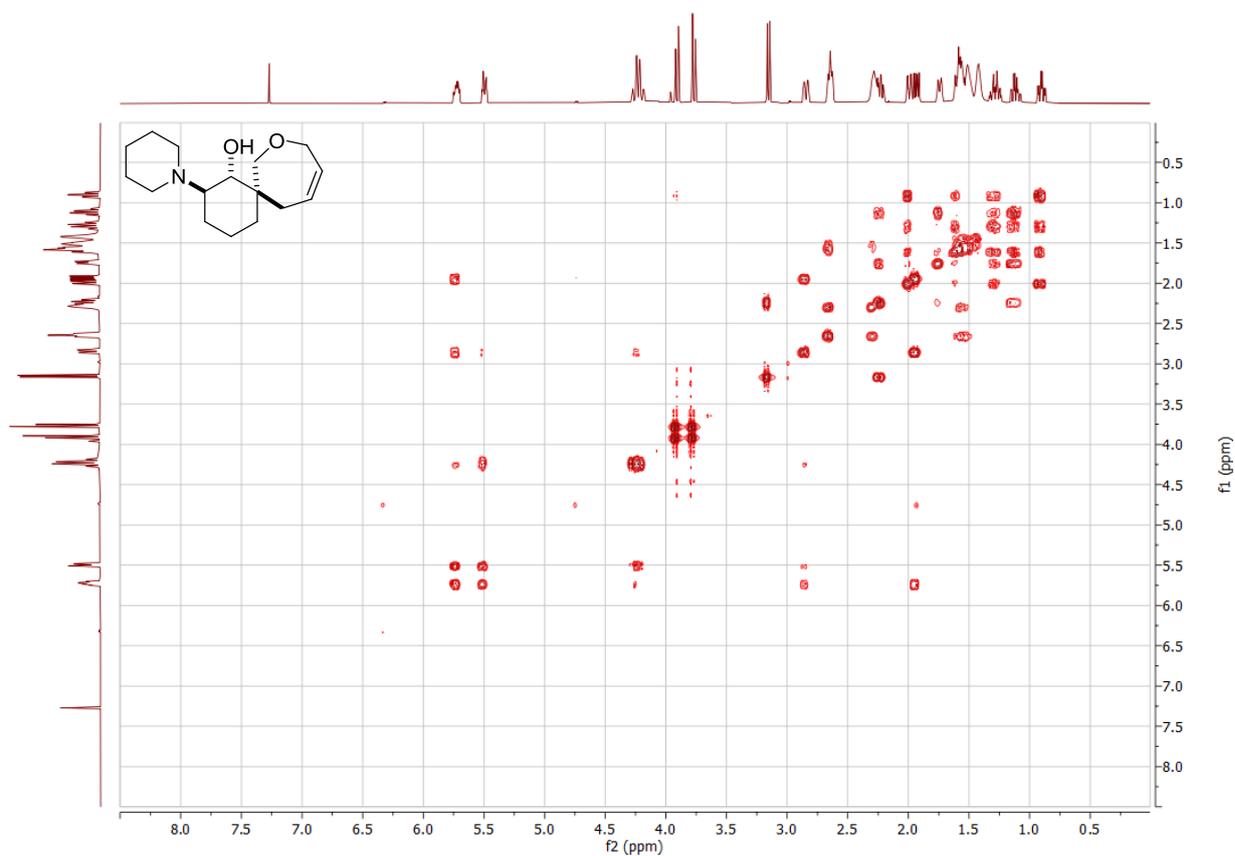
Копии двумерных ЯМР спектров



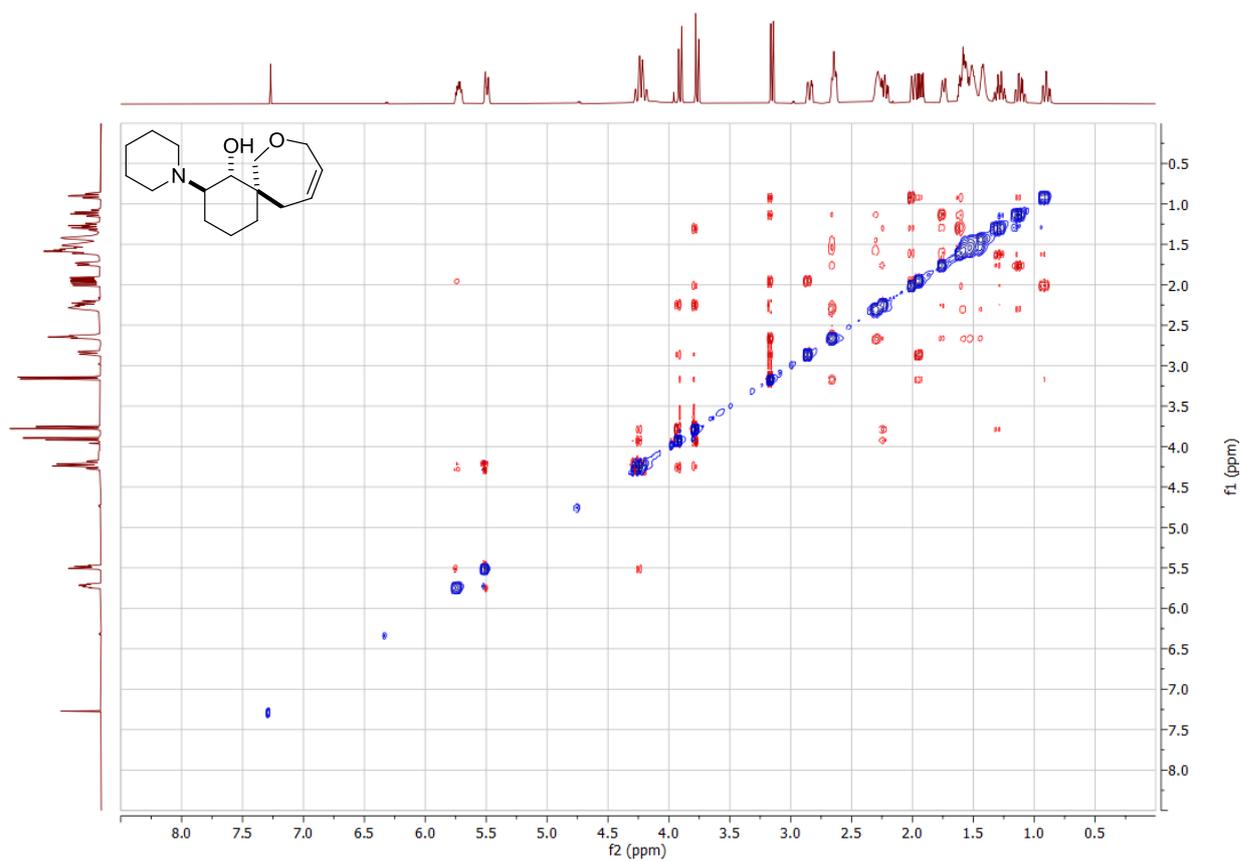
Приложение А1. ¹H-¹H COSY спектр соединения **17** (400 МГц, CDCl₃).



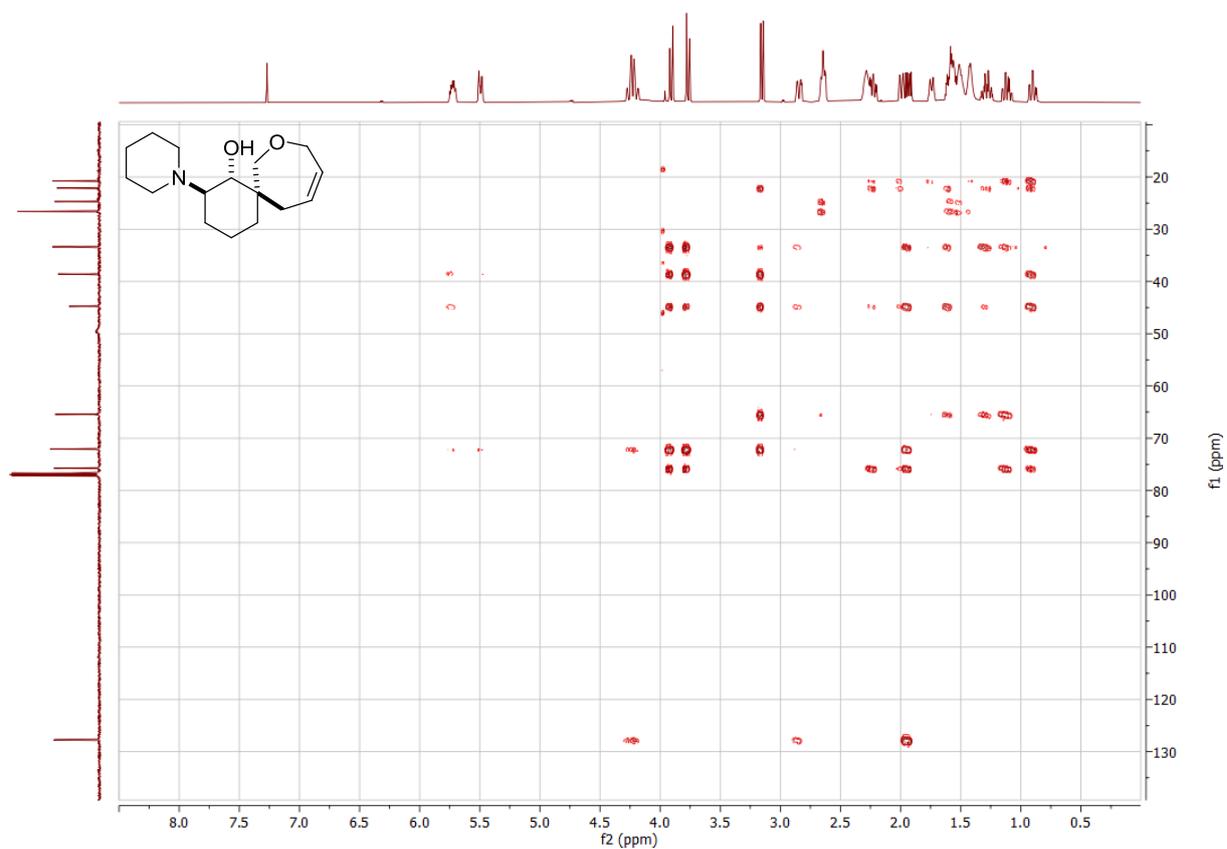
Приложение А2. ¹H-¹³C HETCOR спектр соединения **17** (400 МГц/100 МГц, CDCl₃).



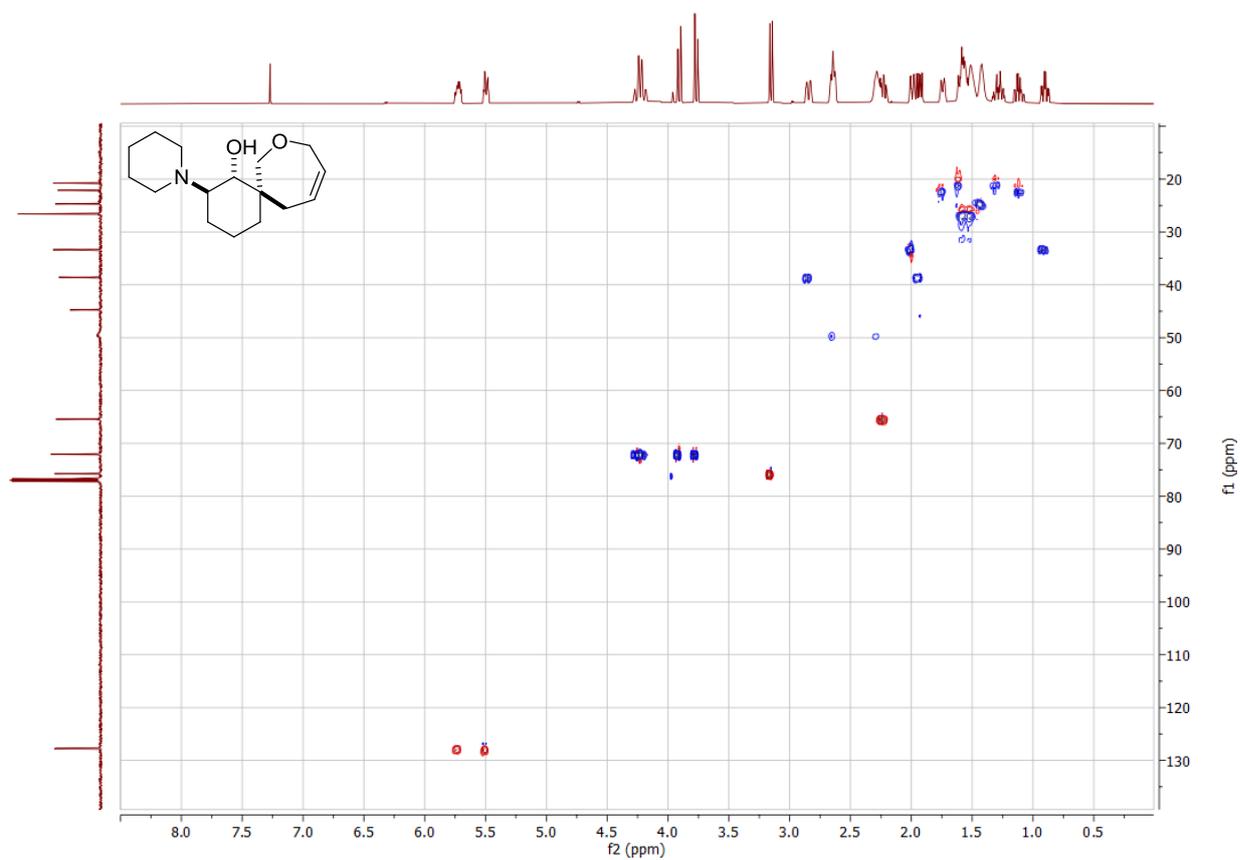
Приложение А3. ^1H - ^1H COSY спектр соединения **18** (500 МГц, CDCl_3).



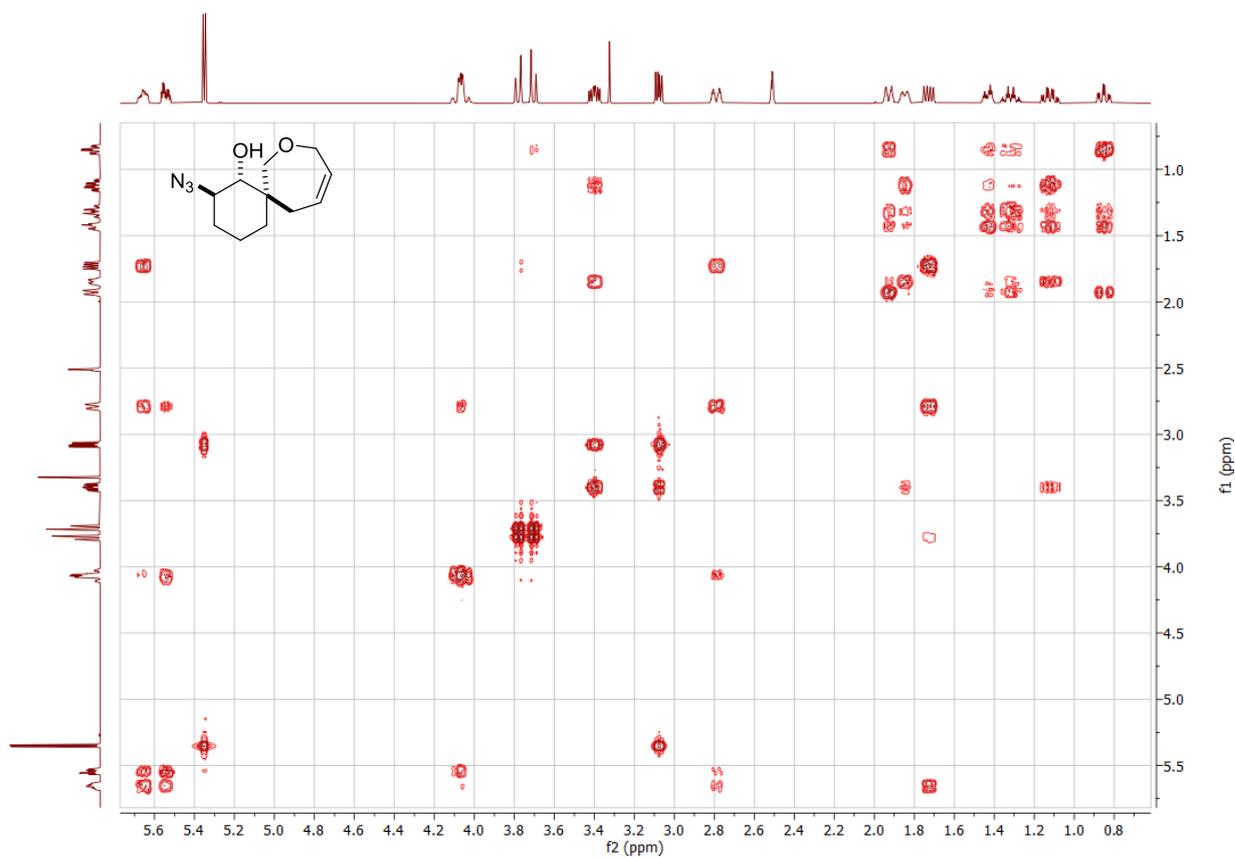
Приложение А4. ^1H - ^1H NOESY спектр соединения **18** (500 МГц, CDCl_3).



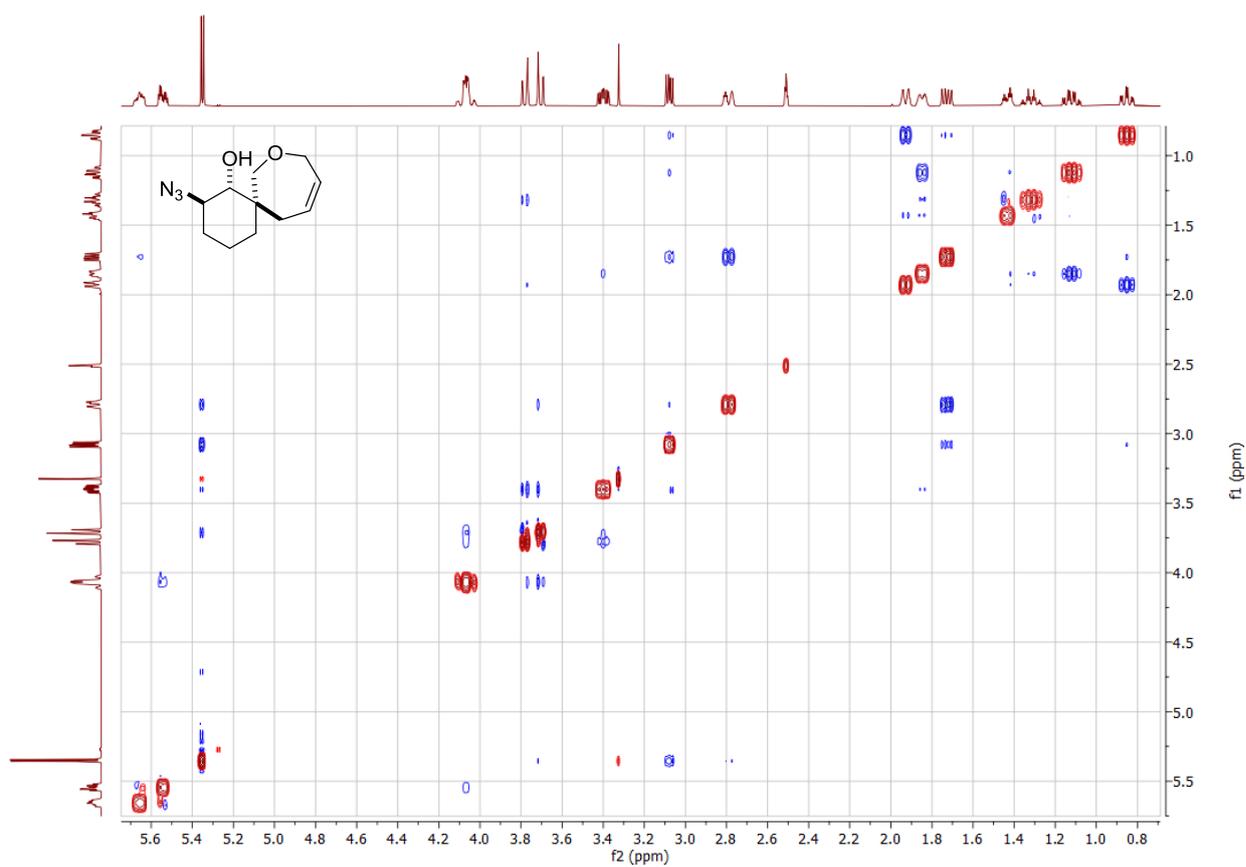
Приложение А5. ^1H - ^{13}C HMBC спектр соединения **18** (500 МГц/125 МГц, CDCl_3).



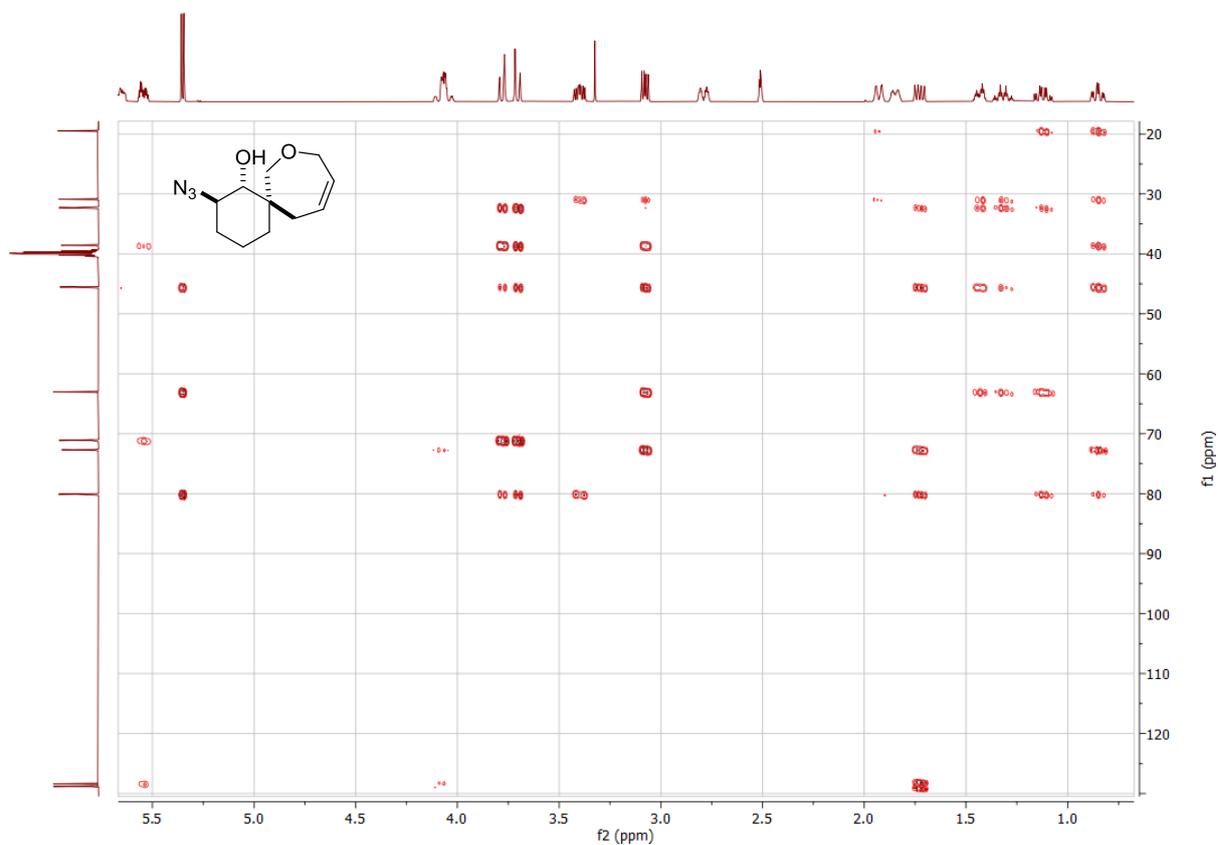
Приложение А6. ^1H - ^{13}C HSQC спектр соединения **18** (500 МГц/125 МГц, CDCl_3).



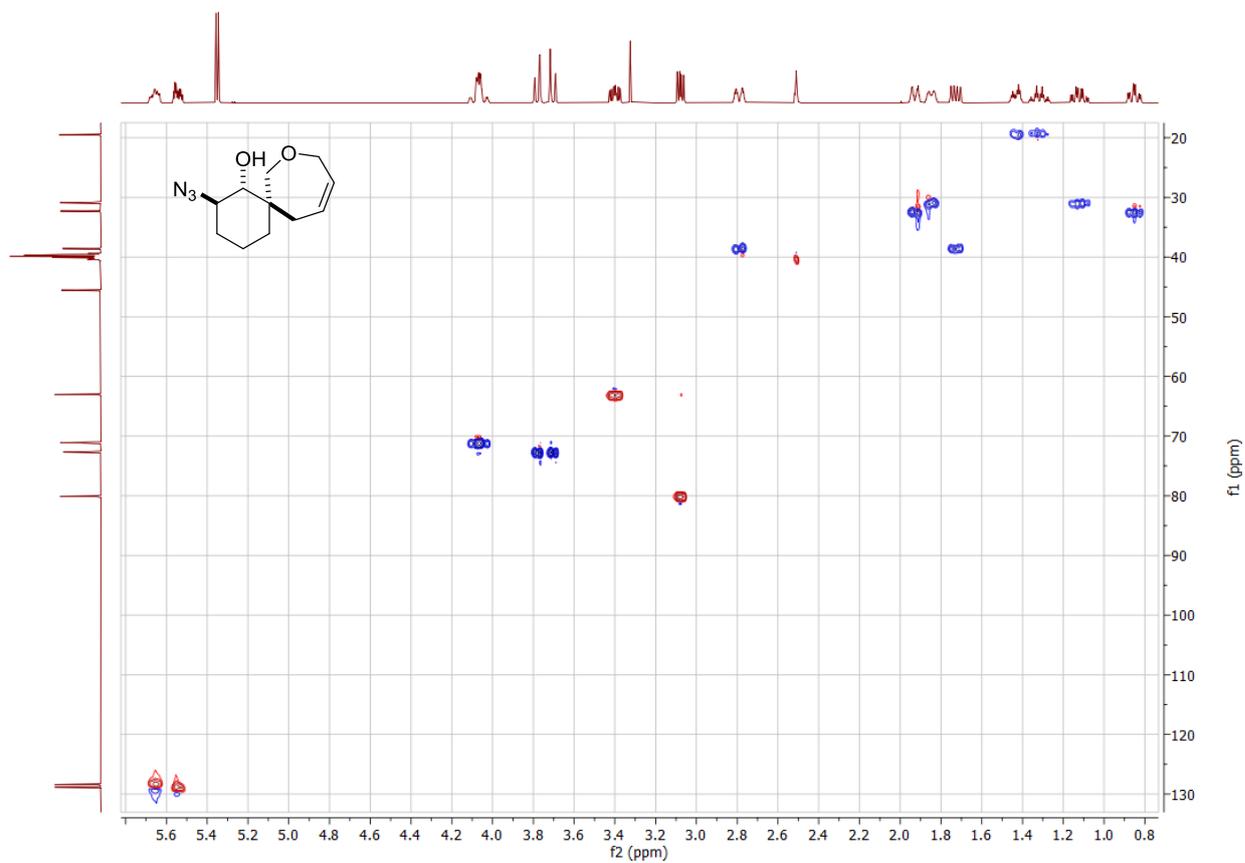
Приложение А7. ^1H - ^1H COSY спектр соединения **20** (500 МГц, ДМСО- d_6).



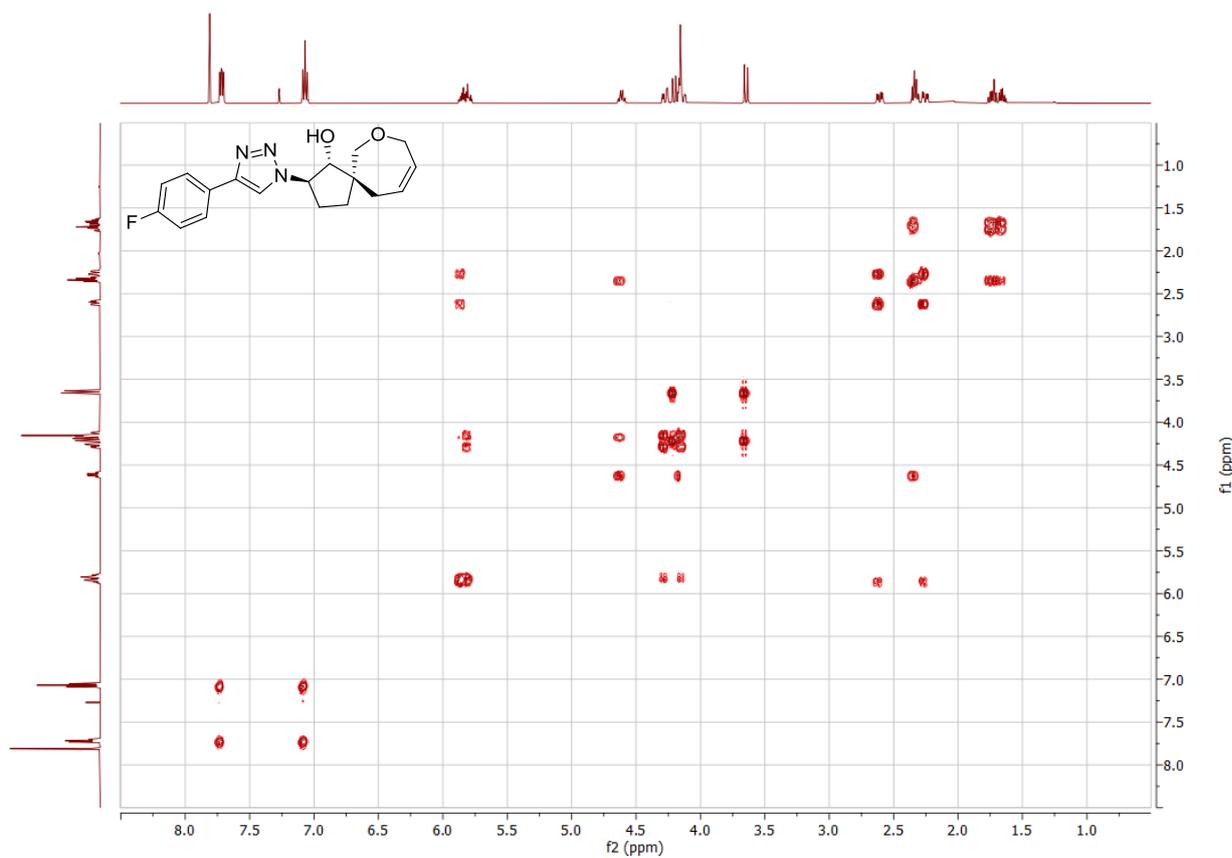
Приложение А8. ^1H - ^1H NOESY спектр соединения **20** (500 МГц, ДМСО- d_6).



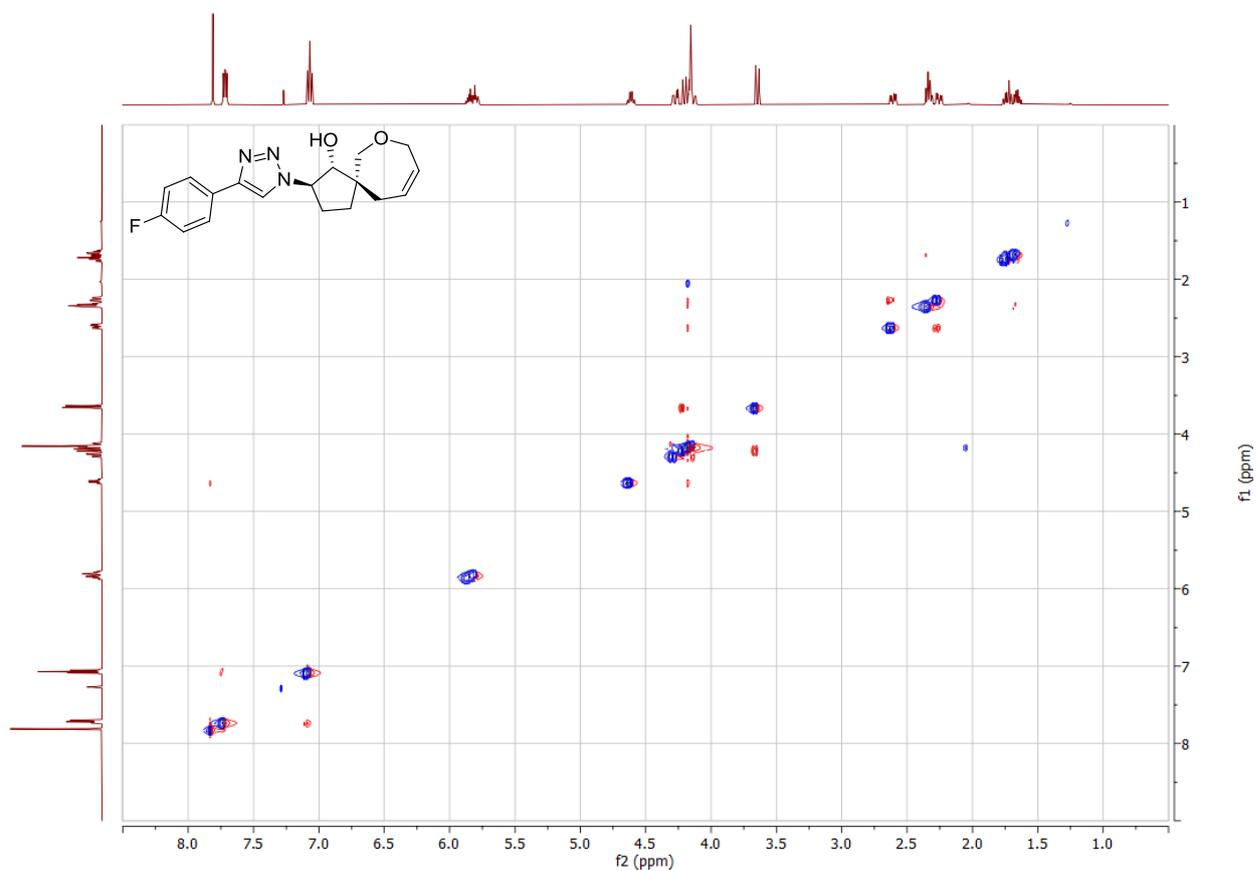
Приложение А9. ^1H - ^{13}C HMBSC спектр соединения **20** (500 МГц/125 МГц, ДМСО- d_6).



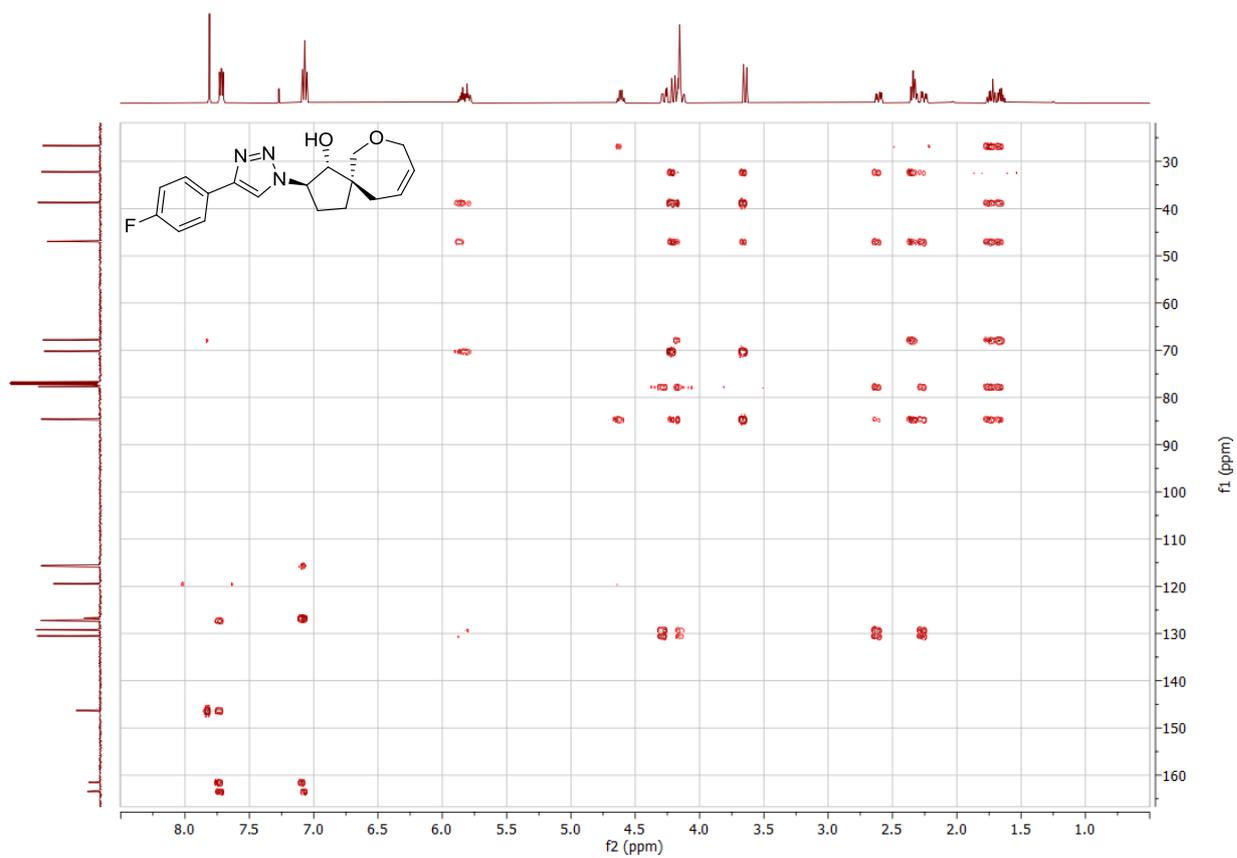
Приложение А10. ^1H - ^{13}C HSQC спектр соединения **20** (500 МГц/125 МГц, ДМСО- d_6).



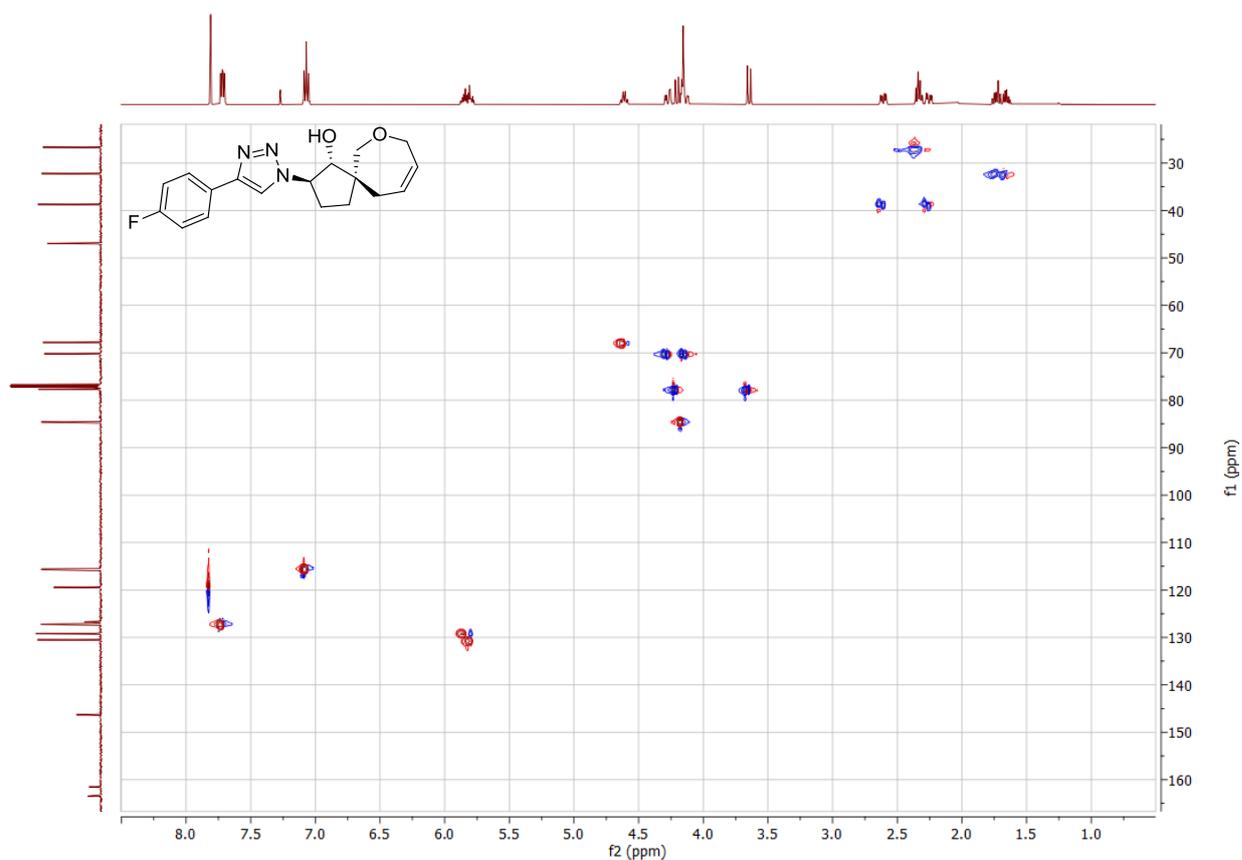
Приложение A11. ^1H - ^1H COSY спектр соединения **55** (500 МГц, CDCl_3).



Приложение A12. ^1H - ^1H NOESY спектр соединения **55** (500 МГц, CDCl_3).



Приложение A13. ^1H - ^{13}C HMBC спектр соединения **55** (500 МГц/125 МГц, CDCl_3).



Приложение A14. ^1H - ^{13}C HSQC спектр соединения **55** (500 МГц/125 МГц, CDCl_3).