ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)

На правах рукописи

ТИХОНОВА
ТАТЬЯНА АНДРЕЕВНА

Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ-аминомасляной кислоты типа А

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н. Ю. А. Волкова

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ 4

II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 8

II.1 Селективные модуляторы ГАМК$_A$-рецептора 14

II.1.1 Модуляторы бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора 14

II.1.1.1. α1 аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора 16

II.1.1.2. α2/α3 селективные положительные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора 19

II.1.1.3. α5 селективные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора 34

II.1.1.3.1. ОАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов 35

II.1.1.3.2. ПАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов 40

II.1.1.4. α6 селективные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора 42

II.1.2. Модуляторы β/δ/ρ-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов 44

II.2. Неселективные модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов 48

II.2.1. Пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазины 49

II.2.2. Производные Пропофола 52

II.2.3. Производные этомидата 54

II.2.3. Стирипентол 56

II.2.4. Этифоксин 57

II.2.5. Нейростероиды 58

II.2.6. Монотерпены 65

II.2.7. Флавоноиды 68

II.2.8. Производные валереновой кислоты 72

II.2.9. Авермектины 73

III. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 79

III.1. Тио-изостерные аналоги имидазо[1,2-*a*]препаратов

III.1.1. Синтез производных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов 80

III.1.2. Оценка биологической активности производных бензо[d]имидазо[2,1-*b*]тиазолов 88

III.2. Жестко-каркасные бензодиазепины

III.2.1. Синтез функционализированных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов 96

III.2.2. Оценка биологической активности функционализированных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов 106

III.2.3. Синтез замещенных *N*-арил оксамидов 107

III.3. Синтез гибридных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов 114

III.3.1. Гибридные соединения на основе Аллопрегнанолона и имидазо[1,2-*a*]пиридина

III.3.1.1. Синтез гибридных производных 115

III.3.1.2. Оценка биологической активности гибридных производных Аллопрегнанолона 118

III.3.2. Гибридные соединения на основе Авермектина B_{1a} и Ивермектина
III.3.2.1. Синтез гибридных производных 119

III.6.4. Оценка биологической активности производных Авермектина B_{1a} и Ивермектина 122

IV. ВЫВОДЫ 126

V. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 127

V.1. Получение бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов 128

V.2. Получение дибензо[*d*,*f*][1,3]диазепинов 138

V.3. Получение производных N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксамидов 149

V.4. Получение гибридных соедниненений на основе аллопрегнанолона и имидазо[1,2-*a*]пиридина ... 159

V.5. Получение гибридных соединений на основе авермектинов и имидазо[1,2-*a*]пиридина 167

V.6. Изучение поведенческих эффектов на взрослых рыбах вида Данио рерио 190

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 191

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 193

ПРИЛОЖЕНИЕ 219

I. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Одной из наиболее актуальных научных проблем в области органической и медицинской химии в течение десятилетий остается разработка новых методологий направленного синтеза гетероциклических соединений с заданным типом биологической активности. Отдельного внимания заслуживает задача получения новых классов модуляторов рецепторов γ-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК$_A$-рецепторов), играющих важную роль в медицине и смежных областях. Важно отметить, что данное направление медицинской химии в равной степени отличается как своей обширностью, так и сложностью. С одной стороны, оно имеет богатую историю исследований и широкий спектр исторически зарекомендовавших себя препаратов. С другой стороны, сама фармакологическая мишень – ГАМК$_A$-рецептор – сложный макромолекулярный комплекс, селективная модуляция функции которого является далеко не тривиальной задачей. Именно это делает работы в данном направлении неизменно интересными и актуальными.

Известно, что существует множество различных методологий создания новых биологически активных соединений, от постмодификации уже известных лекарственных препаратов, до тотального скрининга широких библиотек неизученных ранее лигандов. В области трансформации структур классических препаратов интересным шагом могло бы стать осуществление приема тио-изостерной замены в структуре снотворных и анксиолитических препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда. При рациональном подходе введение в их каркас новых атомов и групп могло бы обеспечить как увеличение стабильности молекулы, так и улучшение ее характера связывания с фармакологической мишенью. Однако возможность осуществления таких трансформаций в области создания ГАМК-модулирующих препаратов практически не изучена. В области исследования принципиально новых структур, перспективных с точки зрения нейротропной активности, актуальным направлением могло бы стать создание «жестко-каркасных» аналогов препаратов диазепинового ряда. Введение дополнительных аннелированных колец в структуру, а следовательно и усиление ее жесткости могло бы принципиальным образом повлиять на механизм связывания лигандов с ГАМК$_A$-рецептором и при должной оптимизации структур нивелировать характерные для данного класса препаратов нежелательные побочные эффекты. Кроме того, значимым не только с практической, но и с фундаментальной точек зрения могло бы стать создание гибридных молекул на основе фармакофорных фрагментов с подтвержденной ГАМК-модулирующей активностью.

Цели работы. (1) Разработка нового класса модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов методом тио-изостерной замены в каркасе препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда. (2) Создание новых «жестко-каркасных» аналогов препаратов диазепиновго ряда; разработка эффективного метода их синтеза и оценка ГАМК-модулирующей активности. (3) Изучение возможности создания гибридных молекул с ГАМК-модулирующей активностью на основе лигандов как природного, так и синтетического происхождения.

Научная новизна работы. Впервые показана возможность создания тио-изостерных аналогов препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда и гибридных молекул с заданной ГАМК-модулирующей активностью с использованием лигандов как природного, так и синтетического происхождения. Впервые изучена возможность получения «жестко-каркасных» аналогов препаратов диазепинового ряда на основе дибензо[*d,f*][1,3]диазепиновых производных. В результате исследований разработаны новые методы синтеза амидов бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов, дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов, а также гибридных молекул на основе аллопрегнанолона, авермектинов и имидазо[1,2-*a*]пиридинов. Для всех предложенных лигандов впервые *in vitro* и *in vivo* исследована биологическая (ГАМК-модулирующая) активность.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что были изучены общие наиболее актуальные подходы к созданию новых гетероциклических соединений с заданным типом биологической активности. В результате чего в качестве новых перспективных модуляторов ГАМК$_A$-рецептора предложены тио-изостерные аналоги препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда – производные бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов, «жестко-каркасные» аналоги препаратов диазепинового ряда – производные дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов и гибридные молекулы на основе аллопрегнанолона, авермектинов и производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов. Разработаны общие методы синтеза предложенных лигандов и проведено обширное исследование профиля их биологической активности с применением тестов *in vitro* и *in vivo*, установлены корреляции «структура-активность». Показана высокая перспективность ряда полученных соединений для последующего развития как в качестве лекарственных препаратов с выраженной ГАМК-модулирующей активностью, так и в качестве удобных инструментов для проведения дальнейших фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и физиологии ГАМК$_A$-рецепторов.

Личный вклад автора состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР, ИК и МАСС), проведении ряда биологических испытаний, интерпретации

экспериментальных данных, подготовке материалов к публикации и представлении полученных результатов на конференциях.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^{1}H, ^{13}C ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Основные результаты работы были представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: 27th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur “From fundamental research to application” (Йена, Гармания, 2016), “Элементоорганические соединения, полимеры, органическая химия, теоретическая и физико-химические методы исследования строения веществ” (Москва, Россия, 2016), “Успехи синтеза и комплексообразования” (Москва, Россия, 2016), Международный молодежный научный форум «Ломоносов» 2016, Инновации в химии/Органическая химия (Россия, Москва, 2016), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2016 (Красновидово, Россия, 2016), III Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике (Севастополь, Крым, 2017), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2017 (Россия, Москва, 2017), Международный молодежный научный форум «Ломоносов» 2017, Инновации в химии/Органическая химия (Москва, Россия, 2017), The Fourth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Москва, Россия, 2017), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2017), MedChem Russia 2017, 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Казань, Россия, 2017), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2018 (Россия, Москва, 2018), Зимняя конференция молодых ученых по органической химии WSOC-2019 (Россия, Москва, 2019), The Fifth International Scientific Conference “Advances in Synthesis and Complexing” (Россия, Москва, 2019), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН (Россия, Москва, 2019), VI Междисциплинарная конференция Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии «МОБИ-ХимФарма2020» (Россия, Нижний Новгород, 2020).

Публикации по теме работы. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 16 тезисов докладов российских и международных конференций.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, посвященного последних достижений в области разработки модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Материал диссертации изложен на 219 страницах машинописного текста, включает 17 таблицы, 218 рисунков и 23 схем. Библиография насчитывает 270 ссылок.

Благодарности. Автор диссертационной работы благодарит научного руководителя с.н.с., к.х.н. Волкову Юлию Алексеевну за интересную тему работы, ценные рекомендации и полезные советы при проведении исследований. Выражает глубокую благодарность сотрудникам Лаборатории химии стероидных соединений №22 – заведующему лабораторией д.х.н. Заварзину Игорю Викторовичу и с.н.с. к.х.н. Чернобуровой Елене Ивановне за ценные научные замечания, рекомендации и всестороннюю поддержку, Щетининой Марине Анатольевне и к.х.н. Рассохиной Ирине Владимировне за совместно проведенные исследования.

Признательность сотрудникам ИОХ РАН Даевой Елене Дмитриевне, Колотыркиной Наталье Георгиевне и Борисовой Ирине Александровне за физико-химические исследования синтезированных соединений, а также д.м.н., профессору Ковалеву Ивану Георгиевичу, к.м.н. Кондрахину Евгению Анатольевичу (ФГБНУ НИИ Фармакологии), д.б.н. Шаронову Ирину Николаевну, к.б.н. Рассохину Алексею Владимировичу (ФГБНУ Научный Центр Неврологии) за проведение биологических испытаний и д.х.н. Лысенко Константину Александровичу (ИНЭОС РАН) за проведение рентгено-структурного анализа.

Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой с.н.с., к.х.н. Веселе Ирине Васильевне за помощь и советы по ходу обучения.

II. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Функция центральной нервной системы (ЦНС), а в частности головного мозга (ГМ) является одной из самых сложных и важнейших среди всех систем организма человека. Широко известно, что структуры ГМ интегрируют деятельность всех систем организма, регулируют базовые жизненно-важные метаболические и трофические процессы, поддерживая таким образом постоянство внутренней среды организма. Благодаря деятельности ЦНС осуществляется взаимодействие организма с внешней средой, ее позитивными и негативными факторами. Наконец, ЦНС осуществляет все виды нервно-рефлекторной деятельности, включая высшие корковые функции. Все это становится возможным благодаря тонкой комбинации процессов возбуждения и торможения, опосредованных через уникальный инструмент ЦНС – нейромедиаторные системы ГМ.

Основным тормозным нейротрансмиттером центральной нервной системы (ЦНС) является γ-аминомасляная кислота (ГАМК). Ее физиологические эффекты реализуются в организме через сложные рецепторные комплексы – трансмембранные белковые структуры различного строения. ГАМК синтезируется в ГМ путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты под действием глутаматдекарбоксилазы в присутствии в качестве кофактора пиридоксальфосфата (витамина B_6). Несмотря на то, что сейчас роль ГАМК в процессах передачи нервного возбуждения в ЦНС является неоспоримой, ее функция в ГМ была открыта сравнительно недавно: в конце 1960х – начале 1970х годов. Впервые γ-аминомасляная кислота была выделена из биологического материала еще в 1910 году и только спустя более чем 40 лет было найдено, что она имеет прямое отношение к ЦНС. Благодаря ряду исследований, проведенных в середине 20го века стало очевидным, что в норме в организме позвоночных постоянно продуцируется ряд веществ, обладающих нейротропным свойством. В частности группой ученых под руководством Флорэй и МакЛеннана в 1959 году [1] впервые был выделен из мозга позвоночных так называемый фактор «I» - ингибирующая нейрональную активность субстанция, определенная учеными как γ-аминомасляная кислота. В последующие десятилетия целый ряд научных работ был посвящен изучению процессов торможения под действием ГАМК, поиску механизмов ее инактивации, а также изучению структурных основ ее действия в ЦНС. Результатом этого стала работа Олсена и Тобина [2], в которой было впервые предложено строение рецептора ГАМК как ионотропого белкового комплекса, содержащего Cl^- канал и способного связываться не только с самой ГАМК, но и с веществами принципиально отличного строения. Макдональдом, Олсеном и Зигхардом [3, 4] было найдено, что анестетики общего

действия и гипнотические транквилизаторы, применявшиеся к тому моменту уже много десятилетий, так же имеют непосредственное сродство к ГАМК-рецепторам.

К настоящему моменту накоплено значительное количество данных о строении и функциях рецепторов ГАМК. Обычно выделяют три класса ГАМК рецепторов: ионотропные $ГАМК_A$ и $ГАМК_C$ и метаботропные $ГАМК_B$. Рецепторы ГАМК типов А и С относят к суперсемейству пентамерных лиганд-зависимых ионных каналов с цистеиновой петлей (Cys-loop receptors), включающему также никотиновый ацетилхолиновый рецептор, глициновый рецептор и серотониновый рецептор $5\text{-}HT_3$. Рецепторы $ГАМК_B$ относятся к классу медленных метаботропных рецепторов, сопряжённых с G-белками. Принятая в литературе классификация ГАМК рецепторов основана на способности их к связыванию со специфическими селективными лигандами. Тип А был присвоен рецепторам, обладающим сродством к бикукулину – природному алкалоиду изохинолинового ряда, выделенному из сырья Дицентры клобучковой (лат. *Dicentra cucullaria*). Тип В – рецепторам, связывающимся с баклофеном – миорелаксантом ценрального действия. Позднее был описан третий тип ГАМК рецепторов, не обладающих сродством ни к одному из выше названных соединений, однако способный взаимодействовать с тетрагидропиридин-4-ил-метилфосфиновой кислотой (TPMPA) [5].

Все рецепторы ГАМК, относящиеся к типу А ($ГАМК_A$), как было упомянуто выше, являются ионотропными и относятся к суперсемейству лиганд-зависимых цис-петлевых ионных каналов, расположенных в мембране нейронов. Общей отличительной чертой всех рецепторов, относящихся к этому суперсемейству является гетеропентамерная структура, где все пять субъединиц имеют одинаковую третичную структуру, а остатки цистеина в петлевом фрагменте имеют специфические дисульфидные мостики [6]. Выделяют две монофилетические группы рецепторов такого типа: ингибирующие нейротрансмиссию анион-селективные каналы и возбуждающие катион-селективные каналы. Первая группа включает глициновые, глутаминовые и $ГАМК_A$-рецепторы, вторая – никотиновые ацетилхолиновые и серотониновые ($5HT_3$) рецепторы, а также активируемые цинком ионные каналы. В некоторых работах было отмечено, что лиганд-зависимые пентамерные ионные каналы встречаются почти повсеместно в большинстве таксономических групп за исключением многоклеточных растений и грибов. Рецепторы этого семейства имеют три отдельных домена (рис.1). Внеклеточный *N*-концевой домен отвечает за модулирующую функцию и регулируется связыванием со специфическими лигандами. Он состоит из двух α-спиралей и семи β-цепей (LA-LG), связанных с несколькими петлевыми фрагментами (Lβ1/β2), в том числе с цис-петлей (Cys-loop). Трансмембранный домен каждой субъединицы состоит из четырех α-спиралей (M1-M4), которые вместе образуют

просвет ионного канала, обладающего селективностью к соответствующим ионам. Селективность к одному типу ионов преимущественно регулируется распределением заряда в месте связывания спиралей M1 и M2, при этом просвет канала разделяется пятью спиралями M2 – по одной от каждой субъединицы. Так же, как и внеклеточный, трансмембранный домен может модулироваться связыванием со специфическими соединениями, приводя к точно таким же изменениям в проницаемости клеточной мембраны. За трансмембранным доменом расположен очень короткий внутриклеточный С-терминал [6]. Общее количество аминокислотных остатков, которые составляют третичную структуру одной субъединицы, равно примерно 400, а общая масса рецептора составляет около 50 кДа.

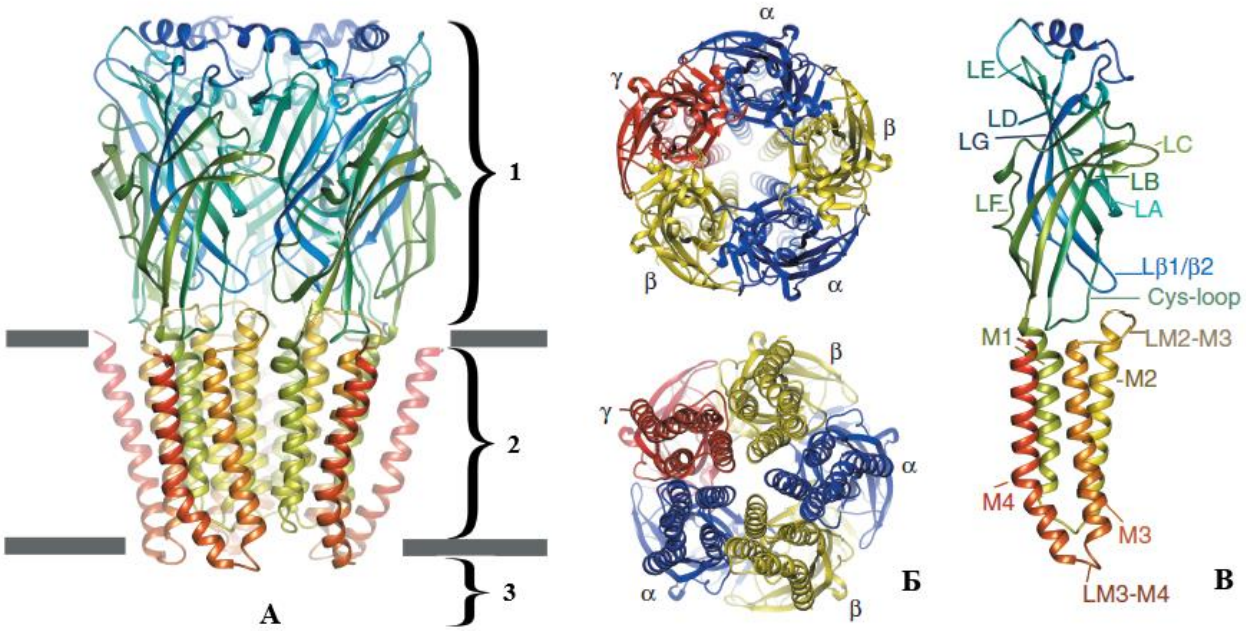


Рисунок 1. Строение ГАМК$_A$ -рецептора. А - вид рецептора сбоку: 1 - внеклеточный *N*-концевой домен, 2 - трансмембранный домен, 3 - внутриклеточный домен. Б - вид рецептора снаружи и изнутри относительно клеточной мембраны. В - пространственное строение субъединицы.

Морфология и молекулярная физиология ГАМК$_A$-рецепторных комплексов является настолько сложной, что до сих пор в литературе появляются сообщения о новых подтипах рецепторов и их специфических свойствах. При этом каждый из подтипов ГАМК$_A$-рецепторов вносит свой вклад в обработку нейрональных сигналов и вызывает различные физиологические ответы органов и систем. Эта гетерогенность строения пентамерных комплексов объясняется различными комбинациями 19 изоформ субъединиц, так в литературе описаны следующие их типы: α(1-6), β(1-3), γ(1-3), δ, ε, θ, π и ρ(1-3). Наиболее распространенным типом рецепторов,

встречающихся в ЦНС человека является комбинация 2α1:2β2:1γ2, при этом субъединицы расположены вокруг просвета ионного канала в порядке α1β2α1β2γ2 (по часовой стрелке, со стороны внеклеточного домена).

В основе деятельности ГАМК$_A$-рецепторов лежит явление мембранного потенциала (МП), основанное на асимметрии ионных концентраций по обе стороны клеточной мембраны и неодинаковой проницаемости ее для этих ионов. Нейрональный сигнал переносится путем фазной синаптической или тонической перисинаптической тормозной передачи. Фазное ингибирование в основном производится αβγ изоформой ГАМК$_A$-рецепторов, а тоническое – αβδ изоформой. Рецепторный ответ генерируется посредством диффузии трансмембранных ионных градиентов, которые регулируются ионными насосами и трансмиттерами. Активация рецепторов ГАМК$_A$ происходит при связывании нейромедиаторов с ортостерическими сайтами связывания, в ответ на что запускается каскад конформационных изменений, приводящих к открытию просвета канала рецептора для прохода ионов.

Однако, существует еще ряд факторов, определяющих состояние рецепторного канала, помимо непосредственно нейромедиаторов. Возможностью связываться с рецептором так же обладают различные эндо- и экзогенные аллостерические модуляторы – особая группа веществ-посредников, выделяемая на основе вызываемых ими физиологических ответов, а не химической структуры. В отличие от нейромедиаторов, нейромодуляторы не обладают самостоятельным физиологическим действием, они способны лишь модифицировать эффекты других веществ. Модуляторы не всегда высвобождаются из самих нейронов или пресинаптических окончаний, их эффекты не всегда инициируются нервными импульсами. В зависимости от физиологического ответа – снижения или повышения уровня тормозной активности нейронов, выделяют положительные аллостерические модуляторы (ПАМ) и отрицательные аллостерические модуляторы (ОАМ). Среди них можно выделить такие интересные с точки зрения фармакологии соединения как мусцимол, бензодиазепины (БД), нейростероиды, этанол, анестетики, пропофол, барбитураты и β-карболины. Все они имеют специфические аллостерические сайты связывания на поверхности ГАМК$_A$-рецептора. Связывание может происходить как на внеклеточном *N*-концевом домене, так и на трансмембранном, между субъединицами или даже внутри субъединичных структур, позволяя разными способами модулировать деятельность рецепторного комплекса.

Тот факт, что цис-петлевые рецепторы являются очень подвижными структурами, в значительной степени затрудняет полную характеризацию всех комформационных состояний комплекса. Наиболее точно в литературе описано три конформации этих рецепторов. Основное

конформационное состояние канала – закрытое, когда гидрофобные остатки внеклеточного и трансмембранного доменов образуют сужение, не позволяющее проходить ионам внутрь клетки [7]. Активированное состояние – конформация открытого просвета ионного канала, сквозь который проходит ток ионов, при этом наблюдается высокая аффинность к лигандам-агонистам. Состояние десенситизации рецептора, возникающее при длительных экспозициях агонистов, характеризуется закрытым просветом канала при растущей аффинности к лигандам [8]. Этот факт был установлен благодаря наличию заметной разницы в строении цитоплазматического участка просвета канала в основном и десенсетизированном состояниях. Однако, четвертичная структура цис-петлевых рецепторов является куда более сложной, нежели описано выше, в литературе показана возможность существования еще как минимум трех переходных состояний канала, которые предшествуют активации рецептора и характеризуются различным уровнем аффинности по отношению к соединениям-агонистам.

Большинство ГАМК-ергических нейронов относятся к интернейронам. Они образуют нейрональные связи во многих отделах ГМ, таких как сетчатка, мозжечок, гиппокамп, обонятельная луковица, кора больших полушарий. ГАМК$_A$-рецепторы отличаются разнообразием осуществляемых фармакологических эффектов, участвуя как в нормальных, так и в патологических процессах. Известно, что нарушения их регуляции вносят свой вклад в развитие тревожных состояний и расстройств сна, депрессий, наркотических зависимостей, шизофрении, эпилепсии, когнитивных дисфункций, амнезии, расстройств аутистического спектра.

Нередко дисфункция ионных каналов вызывается мутациями структурных пептидов. В исследованиях последних лет многие неврологические заболевания связываются с развитием различных миссенс-мутаций [9, 10]. Точечные мутации затрагивают отдельные гены, шифрующие аминокислоты рецепторов, нарушают процесс сплайсинга, прерывая альтернативный сплайсинг или приводя к усечению структуры белка. Кроме того, некоторые мутации способны изменять белковый синтез или стабильность РНК, приводя к изменениям в структуре и локализации нейронных рецепторов.

В тоже время благодаря наличию в структуре множества аллостерических сайтов ГАМК$_A$-рецепторы являются эффективной мишенью для фармакологической коррекции множества патологических состояний. Всего помимо ортостерических сайтов связывания обнаружено 10 потенциальных лиганд-связывающих сайтов, распределенных по всему рецептору. В числе классических фармакологических мишеней ГАМК$_A$-рецепторов выделяют

бензодиазепиновый, имидазопиридиновый, нейростероидный, и барбитуратный сайты и некоторые другие.

Сложность строения, а также многообразие функциональных свойств ГАМК$_A$-рецепторных комплексов традиционно привлекает внимание научного сообщества и служит основой для множества исследований, в том числе обзоров. Нельзя не отметить обстоятельные обзоры Соломона Р.В. [11], Барата С.С. [12], а также ряд обзоров Олсена Р.В. [13, 14], посвященные разнообразным подходам к созданию и классификаци модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов. В настоящем обзоре систематизирована литература за последние десять лет в области поиска новых ГАМК$_A$ специфических модуляторов как синтетического, так и природного происхождения. Произведен подробный разбор оптимизации структуры-активность, описана «эволюция» структур различных типов модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов. По мере необходимости цитируются более ранние работы, принципиальные для понимания прогресса в данном направлении. Структура обзора основана на селективности в отношении модулирующих сайтов ГАМК$_A$-рецепторов, а также динамических структурах неселективных модуляторов.

II.1 Селективные модуляторы ГАМК$_A$-рецептора

II.1.1 Модуляторы бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора

С момента введения в клиническую практику хлордиазепоксида и диазепама, а чуть позже и их многочисленных аналогов, в начале 1960х годов бензодиазепиновые препараты получили широкое распространение как эффективные анксиолитики, седативные, снотворные, миорелаксанты и противосудорожные средства. Наиболее известными представителями этого класса модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов являются так называемые «классические» бензодиазепиновые препараты - диазепам, альпразолам, феназепам, нитразепам, клоназепам, хлоразепат. Они являются неселективными ПАМ, что значит обладают способностью потенциировать эффекты ГАМК на различных подтипах ГАМК$_A$-рецепторов. Среди других модуляторов рецепторов ГАМК$_A$ бензодиазепиновые производные выгодно выделяются не только своей клинической эффективностью, но и тем, что механизм их связывания хорошо изучен, описана локализация аллостерических сайтов – на поверхности между α1-6/γ2 субъединицами. Однако в противовес активному фармакологическому профилю, препараты этого класса вызывают значительные побочные эффекты: сонливость, головокружение, нарушение концентрации внимания, снижение когнитивных функций и памяти, сексуальную дисфункцию, замедление психических и двигательных реакций. У большинства бензодиазепиновых препаратов в той или иной степени выражен аддиктивный потенциал, в том числе парадоксальные эффекты – возбуждение, эйфория и агрессия. При использовании в качестве снотворного они разрушают архитектуру сна (REM-фазу). Кроме того, продолжительный прием бензодиазепиновых препаратов может сопровождаться развитием лекарственной зависимости и синдрома отмены, а исследования их фармакодинамики выявили непригодность для профилактического применения у больных эпилепсией.

Сочетание высокой эффективности бензодиазепиновых препаратов с широким перечнем побочных действий дало начало целому направлению исследований, посвященных поиску корреляций между фармакологическим действием и субъединичной специфичностью модуляторов бензодиазепинового сайта методами молекулярной генетики и медицинской химии в надежде в будущем снизить уровень негативных влияний препаратов на организм. В серии работ по «выключению» генов, кодирующих α-субъединицы, созданию точечных генетических мутаций на биологических моделях *in vivo*, а так же путем изучения больших библиотек потенциальных модуляторов было найдено, что связывание лигандов с α1 субъединицей модулирует седативные эффекты ГАМК$_A$-рецепторов, высокая аффинность к подтипам α2 или α3 субъединиц в первую очередь обуславливает анксиолитическое действие, а

модуляция субъединицы подтипа α5 играет роль в когнитивных процессах и механизмах обучения. При этом было найдено, что селективность модуляторов к определенным подтипам α субъединиц $ГАМК_A$ рецепторов может быть нескольких типов. В одном случае она может основываться на повышенной аффинности к определенному подтипу (подтипам) субъединиц при одинаковой эффективности – степени влияния на конформационные изменения рецептора для всех подтипов. В другом – при одинаковой аффинности лигандов ко всем подтипам $ГАМК_A$-рецепторов (в которых вариабельной является α субъединица) модулирующий эффект реализуется только на одном подтипе рецепторных комплексов.

Наиболее часто характер взаимодействия модуляторов с рецепторами определяется двумя основными критериями: величиной аффинности лиганда к рецепторному сайту и степенью эффекторного влияния. Численной характеристикой первого является константа связывания (*Ki*), второго – относительная эффективность - способность соединения увеличивать ионный ток, производимый субмаксимальной концентрацией ГАМК. Изменение соотношения этих характеристик позволяет получать высокоселективные препараты с узконаправленным фармакологическим эффектом.

Следует отметить, что повышение селективности действия препарата - качество, которого недостаёт большинству классических бензодиазепинов - является основным современным трендом в разработке модуляторов рецепторов $ГАМК_A$. Этот вектор развития области и определяет тот факт, что раздел обзора, посвящённый бензодиазепиновому сайту связывания содержит в себе так мало самих производных бензодиазепинов и множество других гетероциклических соединений не только не уступающих в эффективности, но и демонстрирующих высокую избирательность действия.

II.1.1.1. α1 аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора

Комбинацией методов молекулярной генетики и клинической фармакологии в работах [15-17] было установлено, что α1βγ2 рецепторы ГАМК$_A$ в первую очередь отвечают за формирование седативного и противосудорожного эффекторных компонентов, а также в ряде случаев участвуют в механизмах развития антероградной амнезии. Селективные модуляторы α1 рецепторов находят свое широкое применение в качестве снотворных и противосудорожных средств без побочных эффектов, связанных с нежелательной миорелаксацией или влиянием на когнитивные функции ГМ [18].

Эффекты α1 ГАМК$_A$-рецепторов, открытые первоначально на моделях активности классических бензодиазепиновых лигандов, впоследствии позволили создать ряд высокоселективных снотворных препаратов, среди которых особое место занимает Золпидем и его структурные аналоги. *N*,*N*,6-Триметил-2-(4-метилфенил)имидазоло[1,2-*a*]пиридин-3-ацетамид – Золпидем (**1**, рис.2) был первым описанным селективным модулятором α1βγ2 рецепторов, аффинность которого в отношении бензодиазепинового сайта α1 рецепторов более чем в 10 раз превосходила сродство к другим подтипам [4]. Описанное позже пиразолопиримидиновое производное индиплон (**2**, рис.2), обладающее высоким сродством к бензодиазепиновому сайту связывания ГАМК$_A$-рецепторов [19], также демонстрировало в ряде электрофизиологических экспериментов на рекомбинантных ГАМК-рецепторах крыс 10-кратную селективность в отношении α1β2γ2 по сравнению с α2-, α3- или α5-содержащими рецепторами [20]. Оба эти препарата на данный момент успешно применяются в клинической практике в качестве снотворных средств. К избирательным α1-агонистам следует относить также и другие пиразолопиримидиновые производные, называемые в литературе чаще всего термином “Z-drugs”. В их число входят снотворные-седативные препараты Залеплон и Запеклон (**3**,**4**, рис.2).

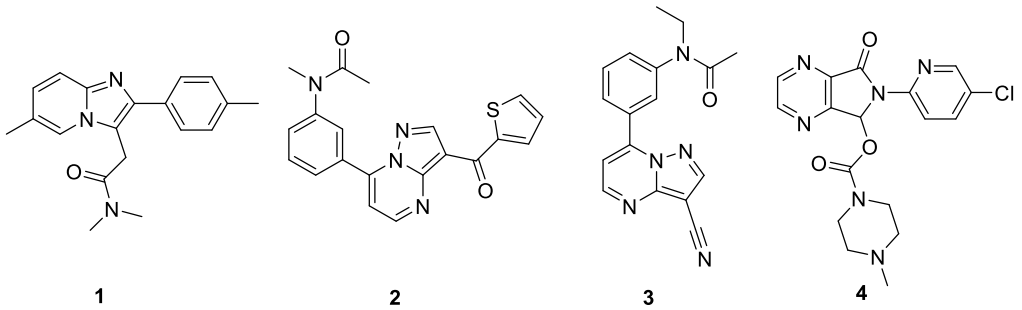
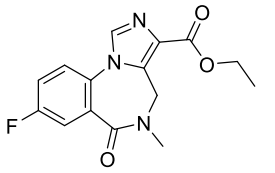


Рисунок 2.

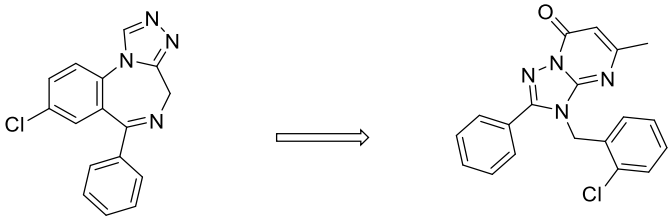
Важным открытием в области селективных α1 модуляторов стало создание имидазобензодиазепинового лиганда RO15-1788 известного также под названием Флумазенил (**5**, рис.3). Благодаря строгой избирательности действия в отношении α1β3γ2 ГАМК$_A$-рецепторов этот препарат нашел свое применение не только как эффективное скоропомощное средство при отравлениях бензодиазепинами, но и как удобный инструмент в фармакологических исследованиях различных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов.



5, *RO15-1788*

Рисунок 3.

Развитием стратегии создания селективных модуляторов α1 ГАМК$_A$-рецепторов стала работа [21], в которой в качестве агонистов бензодиазепинового сайта были предложены производные 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов. Выбрав в качестве отправной точки структуру бензодиазепинового снотворного Эстазолама (6, рис. 4), авторы с применением методов компьютерного моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий значительным образом модифицировали его структуру. В результате чего была получена серия замещенных 1,2,4-триазоло[1,5-*a*]пиримидинов, наиболее перспективным из которых показал себя лиганд **7** (рис.4)**,** демонстрирующий высокие значения аффинности и относительной эффективности в субнаномолярных концентрациях на моделях рекомбинантных ГАМК$_A$-рецепторов.



6 **7**

Рисунок 4.

В другой работе [22], в попытке создать селективный лиганд, модулирующий α1 ГАМК$_A$-рецепторы, был предложен вариант трансформации 3-арилпиразолопиримидинового каркаса индиплона 2 – классического снотворного препарата. Хороший результат в отношении повышения селективности показала модификация пиразолопиримидиновой системы в пиразоло[1,5-f]хиназолиновую, а замена амидного фрагмента на метоксильную группу позволила увеличить метаболическую стабильность молекулы. Полученный

3-(4-метоксифенилкарбонил)-8-метокси-4,5-дигидропиразоло[1,5-*a*]хиназолин (**9**) (рис.5) обнаружил высокую микромолярную активность и удовлетворительную селективность в отношении α1β2γ2 ГАМК$_A$-рецепторов.

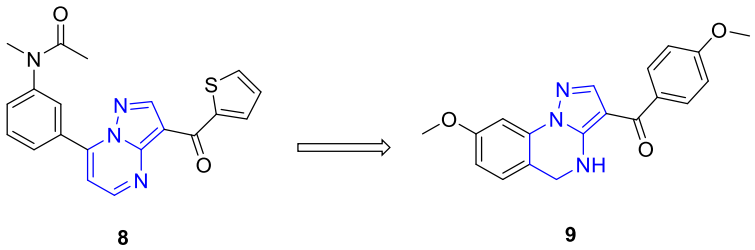


Рисунок 5.

Другим типом гетероциклических систем, способных эффективно потенцировать тормозные влияния α1 ГАМК$_A$-рецепторов являются пиразолохинолины и их производные. Описанные еще 1980х годах как неселективные, но эффективные модуляторы, в работах последних лет нашли свое применение как многообещающая основа для создания современных снотворных препаратов. Так в работе [23] на базе пиразолохинолинонового каркаса (**10**, рис.6) были получены новые 9-замещенные производные индола. Раскрытие кольца С, уменьшение размера кольца В и введение в структуру остатка карбоновой кислоты позволило существенным образом изменить геометрию молекулы **10** и характер ее связывания с сайтом на поверхности рецептора. В результате полученные соединения (например, **11**, рис.6) демонстрировали повышенную селективность в отношение α1β3γ2 ГАМК$_A$-рецепторов, хотя имели недостаточную для дальнейшего развития эффективность действия.

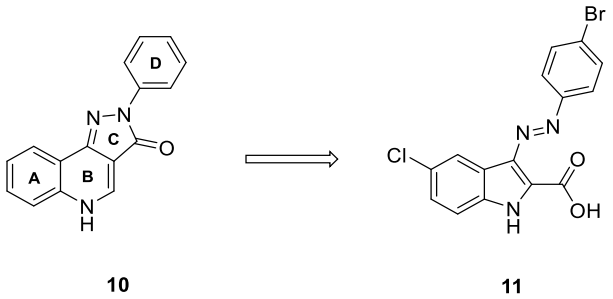


Рисунок 6.

Важно отметить, что создание селективных модуляторов α1β2/3γ2 ГАМК$_A$-рецепторов является сложной, но крайне интересной задачей. Описанные в литературе примеры модуляторов такого типа имеют не только высокую практическую значимость, но и считаются важными инструментами для широкого спектра фармакологических исследований.

II.1.1.2. α2/α3 селективные положительные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора

Характерной особенностью селективных модуляторов данного типа является анксиолитический эффект без признаков повышенной седативной, противосудорожной и миорелаксирующей активности [18]. Не смотря на то, что классические неселективные БД широко применяются в качестве анксиолитических препаратов в терапии генерализованного тревожного расстройства и других неврологических патологий, связанных с повышенной тревожностью, более 50% пациентов отмечают слишком высокий уровень седации, затрудняющий ведение нормального образа жизни, что особенно дискомфортно в пожилом возрасте или для групп населения занятых на работе, связанной с повышенным вниманием или травмоопасностью [11]. Решением этой проблемы стало открытие молекулярных основ фармкодинамики БД, а селективные α2/α3 положительные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора были названы новым словом в терапии генерализованного тревожного расстройства.

Поскольку ГАМК$_A$-рецептор обладает сверхсложной структурой, на практике удается реализовать не все теоретически возможные подходы к повышению селективности. Так, довольно сложной задачей является получение лигандов с повышенной селективной аффинностью к определенному типу субъединиц из-за высокой схожести структурной организации сайтов связывания БД у α2/α3 и α1 субъединиц ГАМК$_A$-рецептора (рис.7) [24].

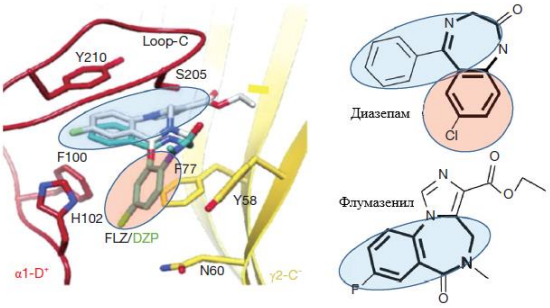


Рисунок 7. Моделирование связывания с сайтом на поверхности ГАМК$_A$-рецептора неселективных и селективных аллостерических модуляторов на примере диазепама и флумазенила

В качестве альтернативного подхода было предложено создание селективных модуляторов, обладающих выраженным эффектом только в отношении α2/α3 типов субъединиц при равной аффинности ко всем типам α субъединиц [16]. Эта концепция оказалась более

успешной [25] – на ее основе были проведены многие исследования в области создания соединений с α2/α3 селективной активностью, которые впоследствии смогли успешно пройти стадии доклинических и клинических испытаний.

Группой исследователей компании Neusentis (Pfizer) был проведен скрининг трех серий гетероциклических лигандов (рис.8). Анализ включал исследование аффинности, функциональной селективности, микросомального метаболизма, а также степени проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [24].

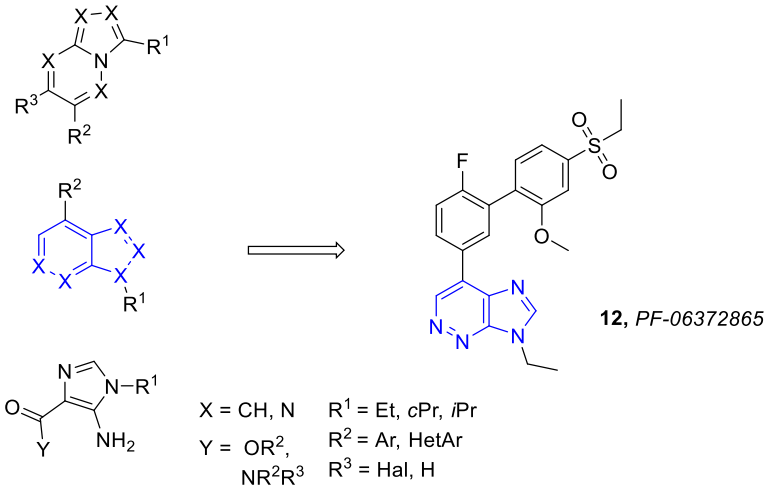


Рисунок 8.

Было найдено, что наилучшими показателями обладает имидазопиридазиновая серия лигандов (рис.8). Анализ лиганд-рецеторных взаимодействий производных показал, что обязательным является сохранение в молекуле атома фтора в арильном заместителе, при этом сам арильный заместитель должен быть связан с гетероциклическим фрагментом напрямую, а не через эфирный линкер [26]. Введение сульфанилэтильного заместителя позволяет значительным образом улучшить транспорт молекулы через ГЭБ, а этильный заместитель в имидазольном цикле оптимизирует связывание лиганда с сайтом ГАМК$_A$-рецептора [27]. Отобранное соединение-лидер **12** (PF-06372865, рис.8) в 6-10 раз лучше связывается с α2/α3-содержащим рецепторами ГАМК$_A$ и имеет куда более высокие показатели относительной эффективности – 0.11 для α1 против 0.35 – 0.70 для α2/α3 подтипов.

Недавно в работе [28] было показано, что умеренной селективностью в отношении α2/α3/α5 рецепторов ГАМК$_A$ (*Ki*: α1 = 280 нМ, α2 = 16 нМ, α3 = 41 нМ, α5 = 38 нМ) обладают производные 3-фенил-6-бензилокси-1,2,4-триазол[3,4-*a*]фталазина **13** (рис.9).

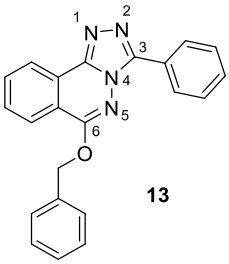


Рисунок 9.

Для сборки гетероциклического каркаса авторами использовалась методика на основе ацилирования 4-метоксибензоилхлоридом гидразина **14** с последующей внутримолекулярной циклизацией в кипящем ДМФА (схема 1). Полученный 1,2,4-триазоло[3,4-*a*]фталазин-5(6)-он (**15**) затем обрабатывали бензилбромидом, в результате чего с высоким выходом было выделено соединение лидер **16**.

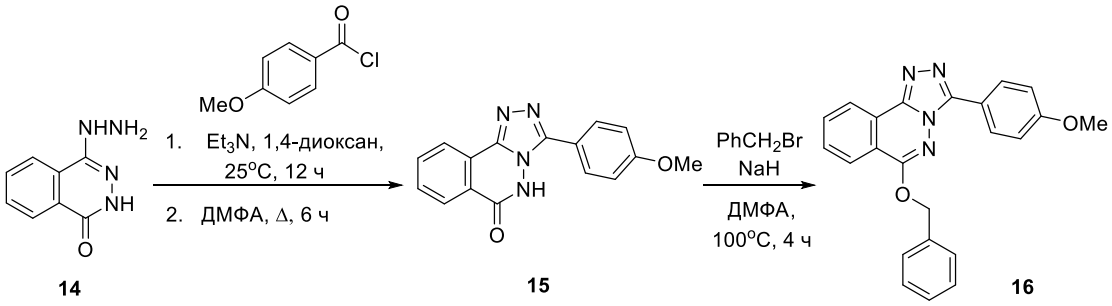


Схема 1.

Последующая замена бензилокси-группы в 6 положении триазоло[3,4-*a*]фталазинового каркаса на 2-пиридиновый фрагмент **18** стала эффективным приемом для увеличения аффинности молекулы (рис.9) [28]. Однако, за этим последовало резкое ухудшение селективности лиганда. Замена фенильного цикла в 3 положении в структуре **19** (рис.10) на алкильный, циклоалкильный или ароматический фрагмент приводила лишь к снижению фармакодинамических характеристик соединения. Попытки увеличения селективности введением дополнительных алкильных групп в другие положения каркаса также не увенчались успехом.

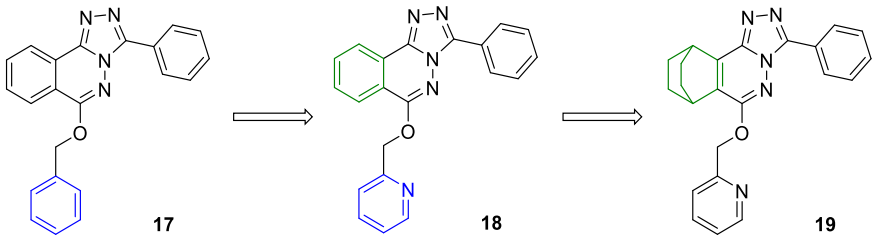


Рисунок 10.

Интересным решением этой проблемы стало введение на место аннелированного бензольного кольца бицикло[2.2.2]октана, производные которого получали по аналогичной методике заменив исходный фталазинон **15** (схема 1) на 5,6,7,8-тетрагидро-5,8-этанфталазин. 7,8,9,10-Тетрагидро-(7,10-этан)-фталазин **19** (рис.10) был охарактеризован как частичный агонист α3 ГАМК$_A$-рецептора с высокими значениями относительной эффективности (33%).

Логическим продолжением изучения производных 7,8,9,10-тетрагидро-(7,10-этан)-1,2,4-триазол[3,4-*a*]фталазина стала работа [29]. Авторами было найдено, что замена 2-пиридинового фрагмента в 6 положении на 1,2,4-алкилтриазольный (**20**) позволяет сменить повышенную селективность связывания с рецептором на выборочную активность, а переход от бициклической структуры к 7-*трет*-бутил-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]пиридазину (**21**) позволяет снизить активность в отношении α1 ГАМК$_A$-рецепторов (рис.11).

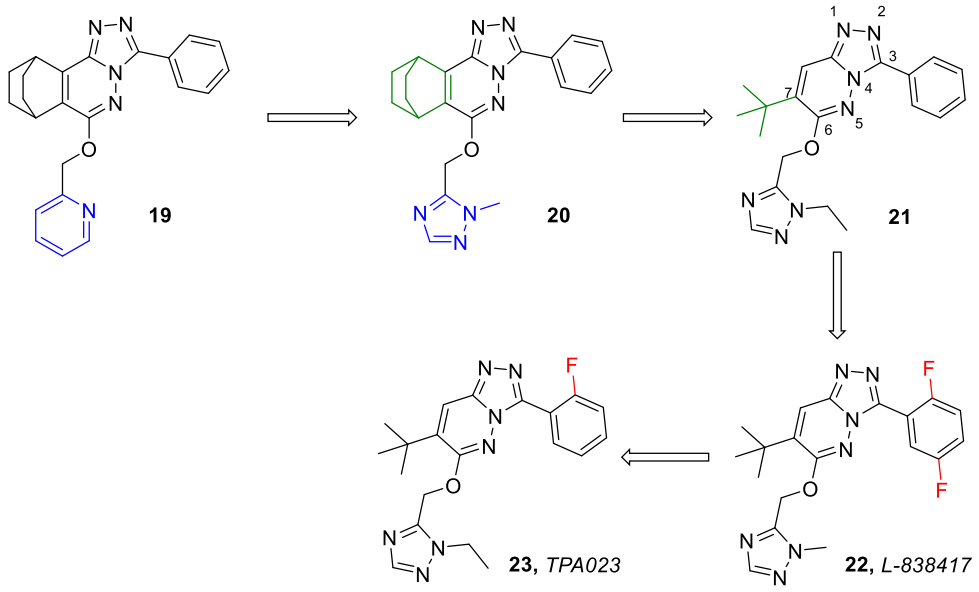


Рисунок 11.

Несмотря на необходимый профиль ГАМК-ергической активности, соединение **21** обладало плохими фармакокинетическими характеристиками. Его активный микросомальный метаболизм авторы объясняют наличием в структуре незамещенного фенильного фрагмента [29]. Скорректировать эту проблему позволило введение двух акцепторных групп (-F) в *орто*- и *мета*-положения фенильного заместителя. Полученное соединение L-838417 (**22**), как было упомянуто выше, стало первым прототипом селективных аллостерических модуляторов α2/α3-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов (рис.11) [16].

Дальнейшее развитие серия 1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазинов с *трет*-бутильным заместителем получила в работах [30, 31] тех же авторов. Новые аналоги с более длинным алифатическим заместителем в 1,2,4-триазольном фрагменте и меньшим числом акцепторных

групп в фенильном заместителе показали принципиально иные фармакодинамические характеристики. Так, было найдено, что соединение-лидер этой серии TPA023 (**23**) обладает нулевой относительной эффективностью в отношении α1 ГАМК$_A$-рецепторов при сохранении активности на α2/α3-содержащие подтипы рецепторов (рис.11).

Введение циклобутанового фрагмента - лиганд MRK-067 (**24**) в 7 положение 1,2,4-триазоло[4,3-*b*]пиридазинового каркаса также позволяет получить высокий уровень активности в отношении α2/α3 ГАМК$_A$-рецепторов (рис.12). А для предотвращения быстрого метаболизма из-за образования ковалентных взаимодействий между фенильным заместителем и микросомальным ферментом CYP1A2 логичным шагом стала его замена на 2,6-дифторфенильный фрагмент MRK-409 (**25**) (рис.12) [24]. Оценка селективности лиганда путем анализа его относительной эффективности показала высокие значения для α1 ГАМК$_A$-рецепторов (0.43) против умеренных (0.18) для α3-подтипа.

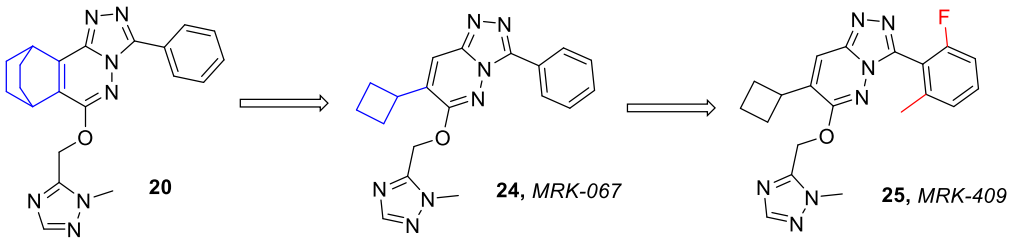


Рисунок 12.

Успешно пройдя ряд доклинических испытаний *in vivo*, в которых было показано, что MRK-409 обладает выраженной анксиолитической активностью при отсутствии признаков седации [32], препарат был выведен на клинические испытания. Однако, исследование [33] обнаружило, что даже в минимальной дозировке в 1мг MRK-409 вызывает у пациентов общее торможение при связывании с ГАМК$_A$-рецепторами менее 10%. Этот феномен объясняется тем, что ГМ человека обладает чрезвычайно высокой чувствительностью к даже слабому модулированию α1 ГАМК$_A$-рецепторов. Таким образом, важным критерием селективного анксиолитического действия препарата становиться не просто снижение его активности на 1й подтип α субъединиц, а получение полных антагонистов этого подтипа рецепторов ГАМК$_A$.

Перспективными в этом отношении оказались производные пиразол-[1,5-*d*][1,2,4]триазинов [34]. Данные соединения могут быть получены в пять стадий исходя из коммерчески доступной фенилтетроновой кислоты **26** (схема 2).

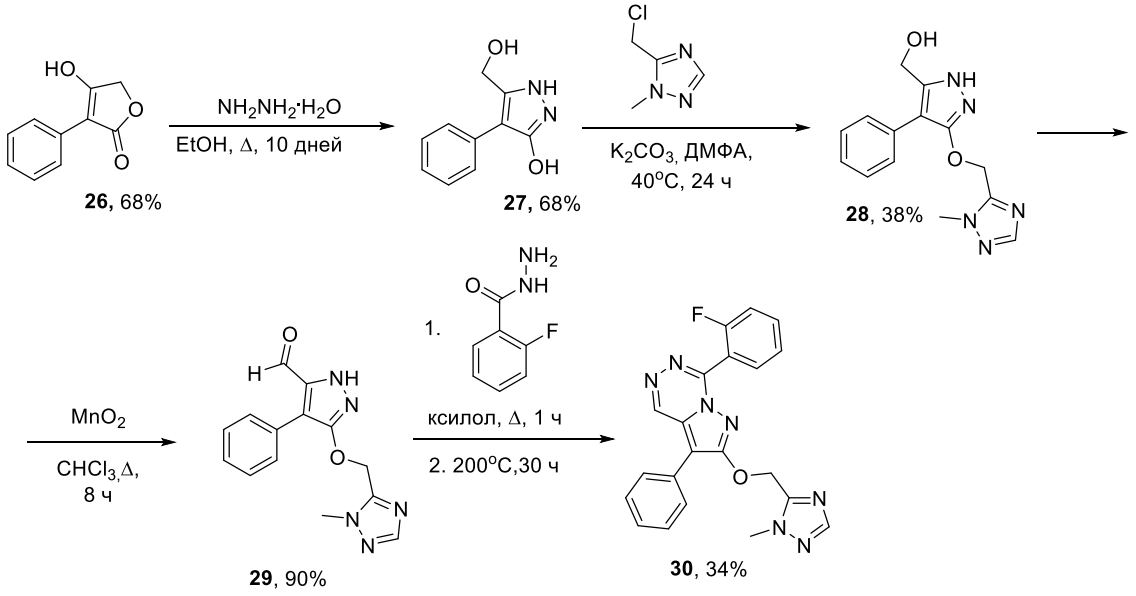


Схема 2.

На первой стадии реакцией с гидразин гидратом при кипячении в этаноле получали соответствующий 3-гидрокси-пиразол **27**, который затем последовательно алкилировали по третьему положению и окисляли оксидом марганца до альдегида **29**. Далее путем конденсации с 2-фторбензгидразидом и последующей циклизации под воздействием высоких температур синтезировали целевой продукт **30** с выходом 34%.

В ходе оптимизации структуры **30** было найдено, что фенильный фрагмент в 7 положении не должен содержать объемных заместителей, кроме атома фтора в *орто*-положении (рис.13). Эти данные вполне согласуются с прежними исследованиями стабильности гетероциклов с ГАМК-ергической активностью [24]. В качестве эффективного приема для одновременного увеличения активности и биодоступности лиганда было предложено введение тиофена в 3 положение гетерочислического каркаса. Экспериментально было показано, что модифицированный аналог **31** обладает не только высокой аффинностью (0.1 нМ), но и функциональной селективностью в отношении α3 ГАМК$_A$-рецепторов. Кроме того, полученный пиразол-[1,5-*d*][1,2,4]триазин является полным антагонистом α1 подтипа рецепторов ГАМК$_A$ (относительная эффективность -0.02).

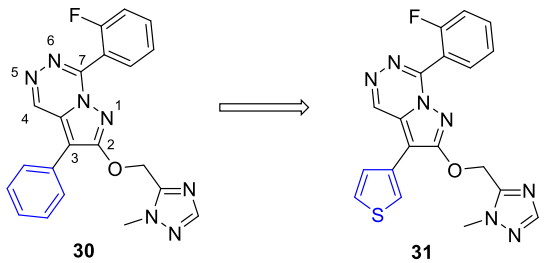


Рисунок 13.

Не менее интересным для модификаций является и бензимидазольный каркас, [35] на основе которого был разработан частичный агонист α2/α3-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов - NS-2710 (**32**, рис.14). Так, значительных успехов в модификации структуры NS-2710 удалось достичь в работе [36]. При замене этокси-группы на пропан-2-ол (**33**, рис.14) удалось повысить аффинность лиганда до субнаномолекулярных значений (0.1 – 0.8 нМ) и создать заметную разницу в относительной эффективности для разных типов α субъединиц (0.08, 0.26, 0.52, 0.78 для α1, α2-, α3-, и α5-, соответственно) [36]. Соединение **33** (рис.14) проявило себя как эффективный анальгетик при воспалительных и нейрогенных болях [37]. Однако вызывало ряд побочных эффектов, в числе которых была зафиксирована прогрессирующая дистония [38]. Интересным шагом стала модификация бифенильной системы с введением на место одного из фенильных колец пиридинового фрагмента. Полученное в результате нее (рис.14) соединение **34**, обладая низкими фармакокинетическими параметрами, внесло значительный вклад в изучение молекулярных механизмов анальгезии [39].

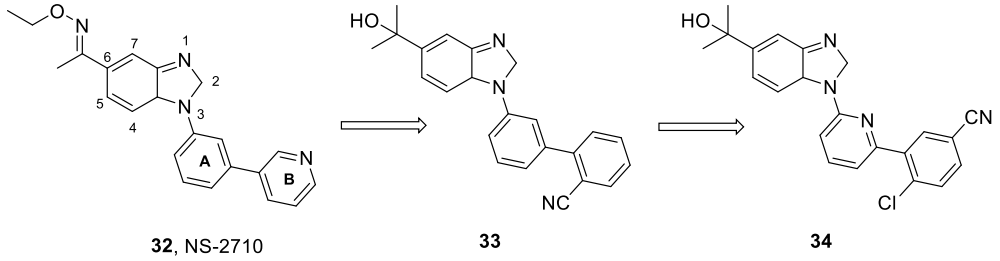


Рисунок 14.

В работе [35] в качестве основного направления модификаций бензимидазола NS-2710 авторы выбрали изменения гетероциклического каркаса, за счет варьирования количества и положений атомов азота в молекуле (рис.15).

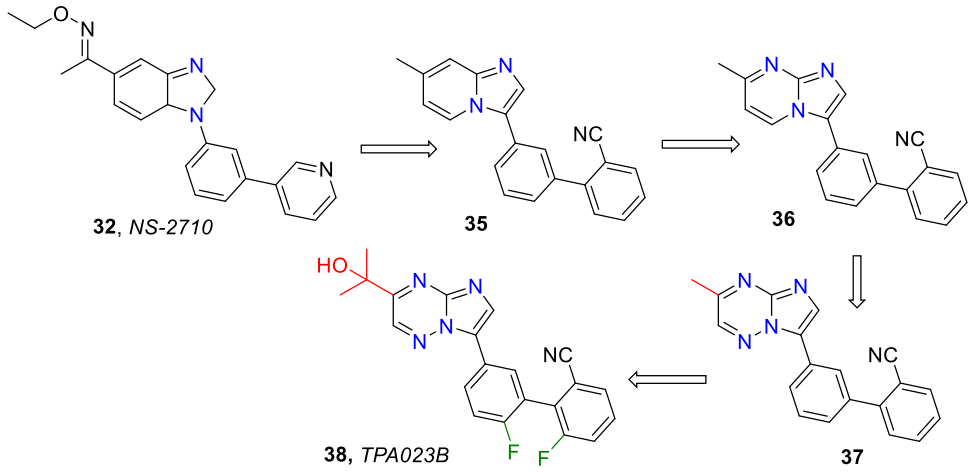
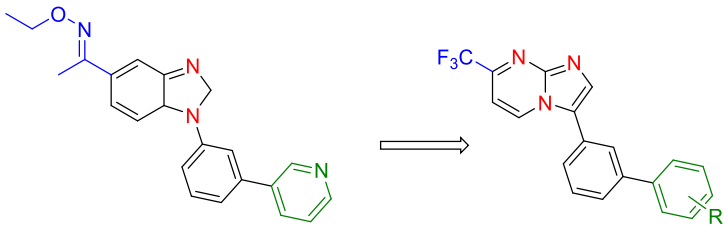


Рисунок 15.

Полученные исследователями данные указывают на то, что увеличение числа атомов азота в случае селективных модуляторов α2/α3-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов напрямую коррелирует с улучшением фармакокинетических параметров молекулы, а наличие в молекуле электроноакцепторных групп способствует увеличению ее стабильности. Полученное стабильное высокоселективное соединение **38** (TPA023B) было выбрано в качестве кандидата для клинических испытаний в связи с высокой относительной эффективностью *in vivo* 0.38 и 0.50 для α2/α3-содержащих ГАМК$_A$ рецепторов соответственно [40].

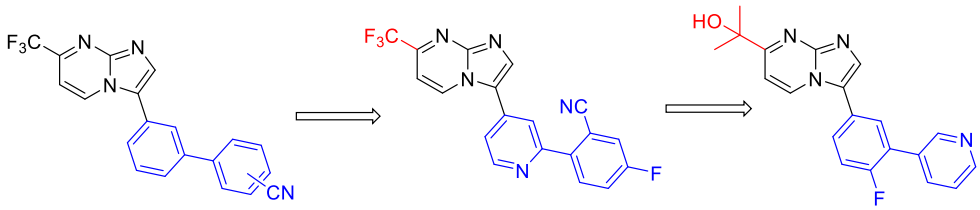
Исследования приведенные в работе [41] также основанные на модификации каркаса NS-2710, подтверждают успешность описанного выше метода введения дополнительных атомов азота в гетероциклическую систему. Большими перспективами в этом отношении обладают производные имидазо[1,2-*a*]пиримидинов **39** (рис.16).



32, *NS-2710* **39**

Рисунок 16.

Варьирование заместителей в бифенильной системе **39** показало, что наилучшим образом на аффинность и функциональную селективность влияют циано- и метоксильные группы (лиганд **40)**, а также галогены. Создание α1 антагонистического профиля активности потребовало возвращение в структуру пиридина, при чем эффективным было его введение как на место кольца А, так и кольца Б. Таким образом были получены соединения **41** и **42** (рис.17), охарактеризованные как полные антагонисты α1 и частичные агонисты α2/α3 ГАМК$_A$-рецепторов [41]. Замена CF_3-группы в **41** на спиртовую позволила значительным образом увеличить метаболическую стабильность структуры [42]. Соединение **42** проявило себя как анксиолитик с минимальным уровнем седативной активности на моделях *in vivo* [42].



40 **41** **42**

Рисунок 17.

Последующие работы [43] тех же авторов сфокусированы главным образом на трансформациях имидазо[1,2-*a*]пиримидинового каркаса молекулы (рис.18). Как было показано ранее [40], концепция введения дополнительных атомов азота в структуру в случае создания препаратов с ГАМК-ергической активностью нередко дает положительные результаты. При рассмотрении производных имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинов, имидазо[1,2-*d*][1,2,4]триазин-8-онов, имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-8-онов, имидазо[1,2-*a*]пиразин-8-онов приоритет был отдан первым и последним [40, 43]. Серия биологических испытаний показала, что соединения **43** и **44** (рис.18) демонстрируют селективную активность в отношении α2/α3-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов, высокое сродство к БД сайту (0.7-2.0 нМ), хороший фармакокинетический профиль (EC_{50} = 19 нг/л в экспериментах на крысах) и минимальный уровень седативных эффектов.

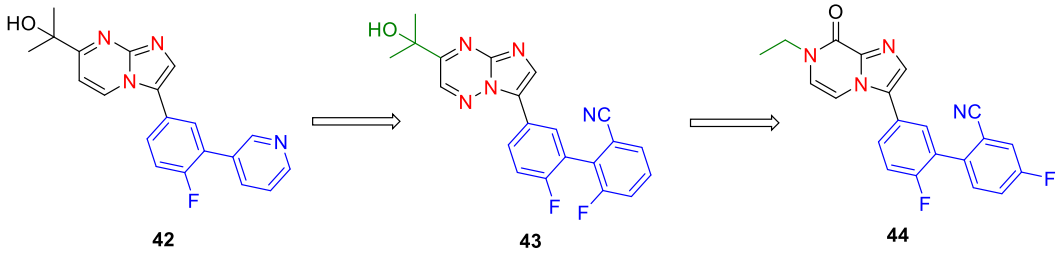


Рисунок 18.

Значительным вкладом в исследования производных NS-2710 стала работа [44], в которой постулировалось, что главной движущей силой в увеличении α2/α3 субъединичной селективности является близкое соседство нескольких атомов азота в структуре. Для подтверждения этой гипотезы авторами был получен пиридазиновый лиганд **45**, максимально сходный по пространственной структуре с имидазопиримидином **40** и имидазотриазином **43** (рис.19).

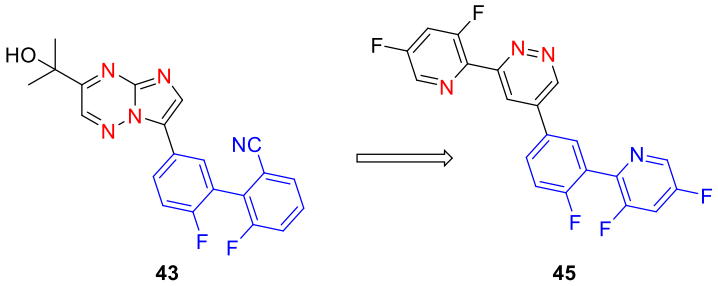
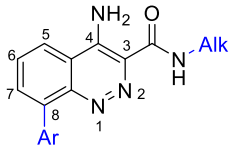


Рисунок 19.

Полученное соединение **45** проявило необычный сверхселективный профиль активности: обладая высокой активностью в отношении α3 субъединиц (*Ki* = 8.5 нМ, относительная эффективность 0.44), оно было абсолютно индифферентно по отношению ко всем остальным подтипам.

Другим типом азот-содержащих гетероциклов широко изучаемых с точки зрения ГАМК-ергической активности являются производные хинолинов и циннолинов [45]. В ряде исследований было показано, что эти соединения имеют перспективный профиль активности, однако, вместе с тем обладают низкой биодоступностью и, что более важно, возможностью образования токсичных метаболитов [46]. Принимая во внимание все негативные факторы, группой [46, 47] была показана возможность их нивелирования путем модификации циннолинового каркаса (**46**). В качестве двух основных направлений работы было выбрано варьирование арильного фрагмента в 8 положении и модификация амидной функции в 3 (рис.21).



46

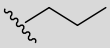
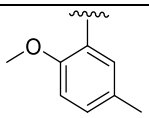
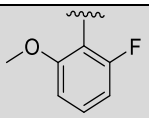
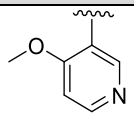
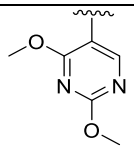
Рисунок 20.

Наилучшие результаты в функциональный селективности (α2 против α1) были достигнуты при введении небольших линейных и циклических алифатических заместителей в амидную компоненту (№1-5, таблица 1). Самым интересным оказался *н*-пропильный заместитель. При введении его в структуру, оказалось возможным изменять активность в отношении α1 подтипа рецепторов в широком диапазоне значений при сохранении эффективности в отношении α2-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов. Благодаря чему были найдены следующие корреляции: введение донорных заместителей в 8-фенильный фрагмент, также как и замена его на азот-содержащие гетероциклы, приводит к увеличению активности лигандов в отношении α1 рецепторов (№6, 9, 10, таблица 1). Лучшие значения активности обнаружили соединения с 2-фтор-6-метоксифенильным фрагментом и 2,5-диметокси производное (выходы 2 и 8, таблица 1) [46-48].

Таблица 1.

№		α2 p*Ki* α1 отн.эфф. α3 отн.эфф.	№		α2 p*Ki* α1 отн.эфф. α3 отн.эфф.
1		7.53 0.01 0.23	6		8.26 0.28 0.38

Продолжение таблицы 1.

2		7.82 0.09 0.36	7		8.21 0.13 0.52
3		7.25 -0.02 0.20	8		9.51 -0.01 0.19
4		8.00 0.14 -	9		8.65 0.18 0.29
5		7.58 0.10 0.28	10		8.13 0.10 0.54

Также заслуживает внимания производное тетрагидропиразолохинолина **47**, описанное еще в 1989 в работе [48] как потенциальный ингибитор БД сайта ГАМК$_A$-рецептора (рис.20). Оценка его ГАМК$_A$-модулирующей активности позволяет утверждать, что при одинаково хорошей аффинности ко всем подтипам субъединиц, оно обладает селективной активностью в отношении подтипов α2/α3 [49]. Для структур, сгенерированных на его основе, в работах [46, 47] было проведено исследование лиганд-рецепторных взаимодействий с целью получения производных с повышенной α3 функциональной селективностью. Авторы предложили три основных механизма модификации структуры **48**, а именно: варьирование заместителей в 3 положении гетероциклического каркаса и в фенильном остатке во 2 положении, а также переход к 7-замещенным 2-фенил-пиразолопиридин-3-онам (рис.21).

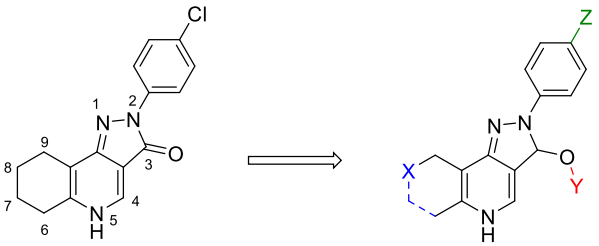


Рисунок 21.

В качестве основного синтетического подхода к целевой структуре **47** авторы использовали 5-ти стадийную последовательность на основе этоксиметиленмалоната **49** [44]. На первой стадии обработкой спиртовым раствором аммиака было получено амино производное **50**, которое затем вводилось в реакцию конденсации с различными циклическими кетонами в условиях кипячения в толуоле с насадкой Дина-Старка. Полученный в качестве

продукта реакции енамин **51** в результате пиролиза трансформировался в пиридоновое производное **52**, обработка которого $POCl_3$ приводила к образованию замещенного 4-хлорпиридина **53**. Целевой 2,5-дигидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-он **47** был получен конденсацией и внутримолекулярной циклизацией с 4-хлорфенилгидразином с высоким выходом (схема 3).

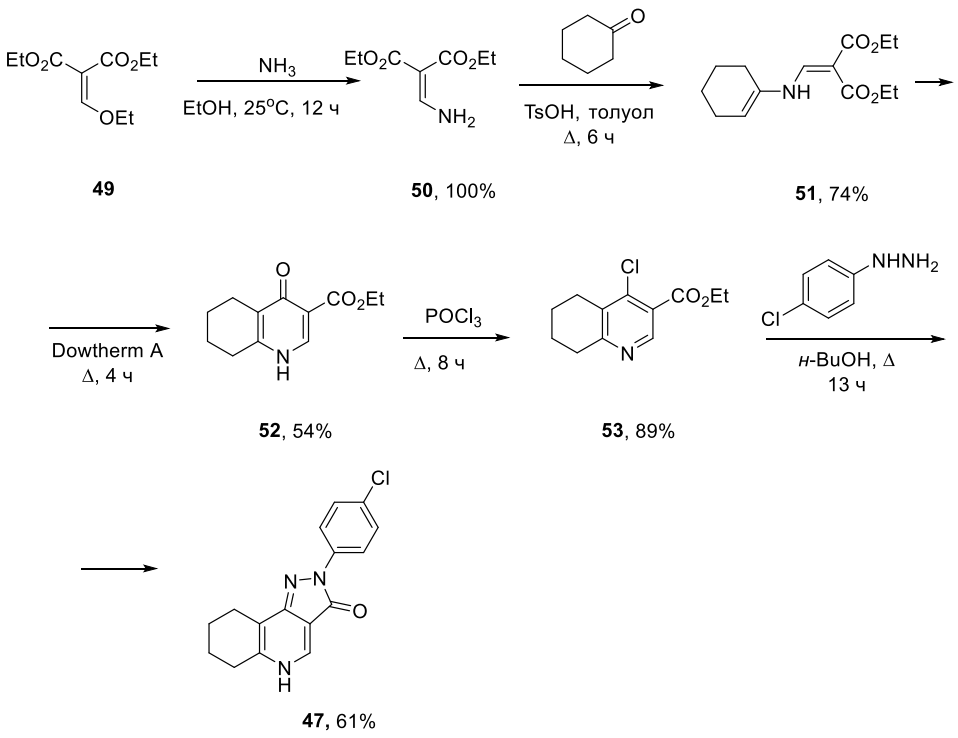


Схема 3.

В ходе модификации в первом случае был получен ряд производных с фторметокси-группой в 3 положении, а также 4-фторбензил-замещенные соединения (рис.22). Все они снижали активность лиганда в отношении α1 рецепторов вплоть до полного антагонизма, но только соединение **54** с 4-фторбензильным заместителем при этом сохраняло эффективность на других подтипах субъединиц. К сожалению, на моделях *in vivo* селективность его не сохранялась [50].

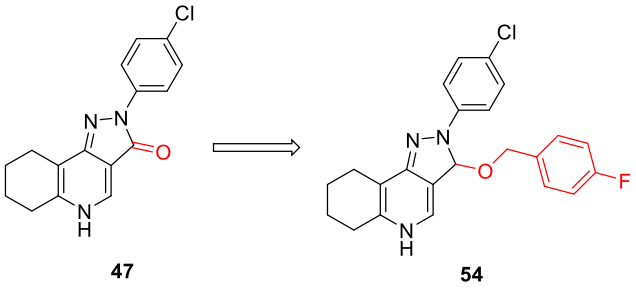


Рисунок 22.

Изменение положения атомов галогенов в фенильном фрагменте исходной структуры **47** принципиальным образом не оказывало влияния на фармакодинамический профиль соединений. Было найдено, что F- и Cl-замещенные пиразолохинолины сохраняют достаточный уровень активности в отношении α2/α3-рецепторов, но сильно теряют в аффинности. Введение метоксильных групп в фенильный заместитель также не вызвало значительного улучшения селективности молекулы. Однако, при переходе к циклопропилокси группе, активность полученного соединения **55** в отношении α3-рецепторов заметно повысилась, при этом сохранялся антагонистический профиль активности для α1 подтипа рецепторов [51] (рис.23).

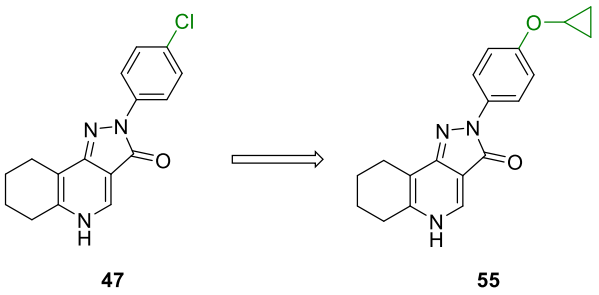


Рисунок 23.

Переход от производных тетрагидропиразолохинолина к 7-замещенным 2-фенил-пиразолопиридин-3-онам (**56**, рис.23), выполненный в работе [52], также показал интересные результаты. Наиболее успешным оказалось введение в этот новый каркас полярных амидных групп. Полученные соединения демонстрировали повышенную аффинность к α3-подтипу рецепторов (*Ki* = 0.75 нМ, относительная эффективность 0.23). В частности, модификация 7 положения 2-фенил-пиразолопиридин-3-она кетотриазольным заместителем привела к созданию высокоселективного агониста α3β3γ2 рецепторов **56** (рис.24).

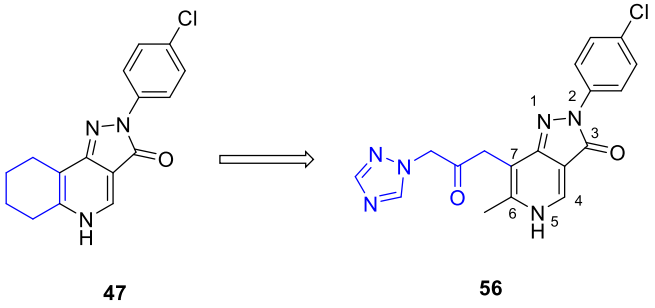


Рисунок 24.

Говоря о селективных агонистах α2/α3 ГАМК$_A$-рецепторов, нельзя не упомянуть серию работ [53, 54] посвященных изучению аналогов имидазобензодиазепинов. Выбрав в качестве

отправной точки структуру классического антагониста Флумазенила (**5**, RO15-1788), авторы осуществили попытку модификации 3, 6 и 8 положений гетороциклического каркаса (рис.25).

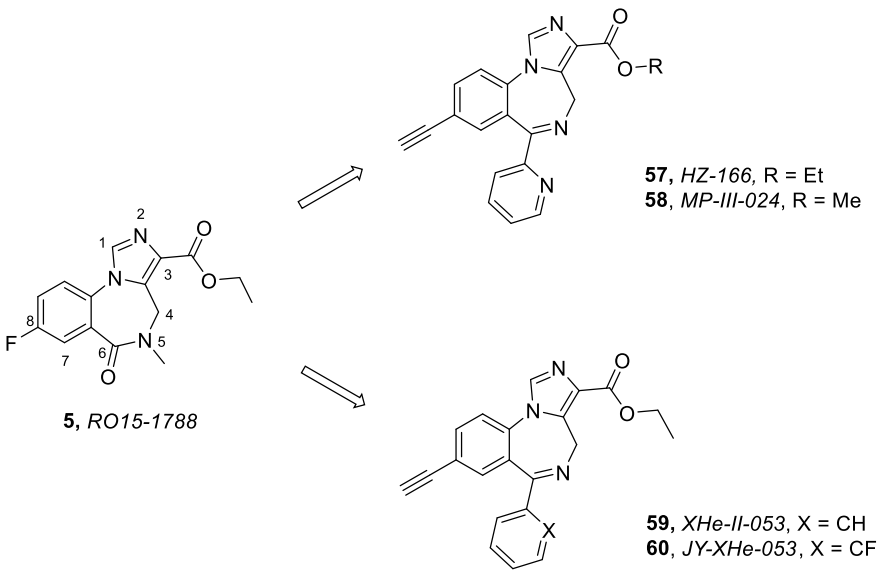


Рисунок 25.

На первом этапе модификации, заменив фтор на ацетиленовый фрагмент, а кето-группу на пиридин, значительных улучшений фармакодинамических свойств молекулы добиться не удалось. Соединение HZ-166 (**57**) не проявило α2/α3 селективной активности, связывалось в равной степени со всеми подтипами α субъединиц и проявляло не только анксиолитическую, но и противосудорожную активность на моделях *in vivo* [53, 54]. Простым, но эффективным шагом стала замена в структуре HZ-166 этилового эфира в третьем положении на метиловый, что привело к повышению α2/α3 селективности и в значительной степени улучшило стабильность молекулы в физиологических условиях. Было найдено, что MP-III-024 (**58**) демонстрирует выраженный анальгетический эффект при отсутствии признаков седации. Родственные лиганды XHe-II-053 и JY-XHe-053 (**59** и **60**), отличающиеся характером заместителя в 6ом положении, проявили большую аффинность, но по прежнему сохранили неселективный профиль активности и, кроме того, потеряли анксиолитическую направленность действия [55].

Взяв за основу положительный результат оптимизации структуры **58**, в работах [56-58] были предложены новые биоизостерные аналоги имидазобензодиазепинов первого поколения, где роль сложноэфирной группы выполняют производные оксазолов и оксадиазолов. Данные гетероциклы увеличивают метаболическую стабильность, а также, как видно, меняют характер связывания молекулы с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецептора. Несмотря на то, что в данной серии не удалось добиться полной инверсии влияния молекулы в отношении первого подтипа α субъединиц, описанный результат нельзя назвать неудачным. Полученные

производные **61-64** (рис.26) продемонстрировали наномолярные значения констант связывания и выраженную эффективность в отношении α2/α3 ГАМК$_A$-рецепторов [56, 57].

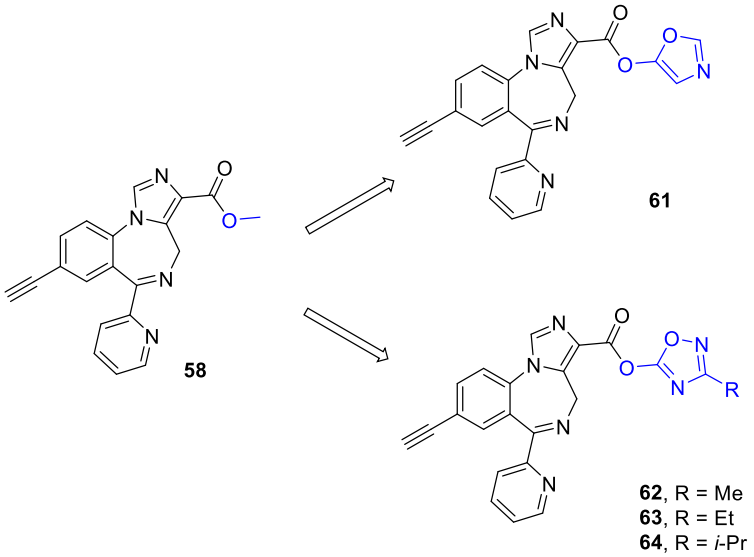


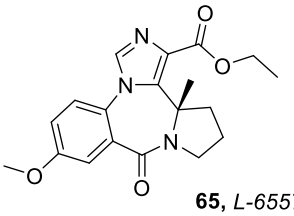
Рисунок 26.

Серия биологических испытаний на моделях *in vitro* и *in vivo* показала, что в зависимости от степени влияния на α1 ГАМК$_A$-рецепторов, соединения **61-64** широкий спектр эффектов от анксиолитического до противосудорожного при минимальном уровне побочных действий [57-60].

II.1.1.3. α5 селективные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора

Данный подтип ГАМК$_A$-рецепторов наиболее часто экспрессируется нейронами гиппокампальной формации, в частности самого гиппокампа [61]. Как известно, гиппокамп относится к одной из наиболее старых систем мозга – лимбической. В первую очередь этим фактом обуславливается его полифункциональность [62]. Показано, что структуры гиппокампа участвуют в механизмах консолидации памяти, т.е. в переводе информации из кратковременной памяти в долгосрочную. Кроме того они отвечают за формирование пространственной памяти и забывание ненужной информации, а также вносят свой вклад в формирование эмоций [63]. При поражении гиппокампа возникает заметное снижение памяти и когнитивных функций, как, например, при болезни Альцгеймера и синдроме Корсакова [64]. Кроме того, в последнее время нейрофизиологами активно изучается «дофаминовая гипотеза шизофрении» – предположение о том, что гиперфункция гиппокампа, которую отмечают при шизофрении, может влиять на дофаминовую нейротрансмиссию через мультисинаптический путь, ведущий из афферентного центра гиппокампа - вентрального гиппокампа или субикулюма, в вентральную область покрышки ГМ [65].

В фармакотерапии этих состояний важную роль играют положительные и отрицательные аллостерические модуляторы α5 ГАМК$_A$-рецепторов, в частности, отрицательные модуляторы (обратные агонисты, ОАМ). Они значительным образом улучшают когнитивные функции и способствуют нормализации процессов обучения у пациентов. В то время как α1, α2 и α3 подтипы субъединиц структурно очень схожи между собой, что значительно затрудняет создание селективных соединений, строение α5 ГАМК$_A$-рецепторов имеет выраженные отличия в сайте связывания [66]. Идентификация эффектов α5-селективных модуляторов также представляется более упрощенной. Например, для классического ОАМ лиганда L-655708 **65** значение константы связывания с α5 рецепторами более чем в 100 раз превышают константы для других подтипов рецепторов [67].

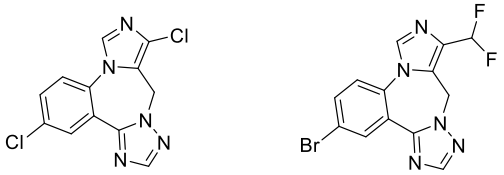


65, *L-655708*

Рисунок 27.

II.1.1.3.1. ОАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов

Наибольший вклад в разработку α5 селективных ОАМ внесли фармацевтические компании Хофманн ля-Рош и Мерк. Так, в 2009 году в результате скрининга широкой серии лигандов исследователями ля-Рош были предложены два высокоселективных производных имидазотриазолбензодиазепинов **66** и **67** (рис.28) [68, 69].

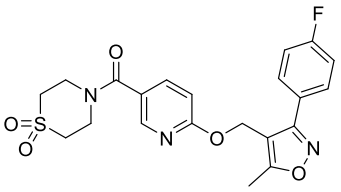


66 **67**

Рисунок 28.

Оба этих соединения продемонстрировали удовлетворительную селективность связывания с бензодиазепиновым сайтом (*Ki* для α1, α2, α3 14-24 нМ против 2 нМ для α5) и выраженный α5-селективный антагонистический профиль активности. Хорошие результаты были получены при исследовании активности лигандов *in vivo* на моделях индуцированной скополамином когнитивной дисфункции у крыс и обезьян [69]. Кроме того, соединения минимизировали патологические процессы на биохимическом, морфологическом и поведенческом уровнях у мышей с синдромом Дауна [70, 71].

Продолжив исследования в этой области, в 2012 году компания анонсировала введение в фазу клинических испытаний нового селективного ОАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов бесмисанила **68** (рис.29).



68

Рисунок 29.

Данное соединение, относящееся к классу производных 1,2-изоксазолпиридина, показало не только 200-кратное увеличение селективности связывания в отношении α5-рецепторов, но и высокий уровень антагонистической активности. Высокая биодоступность и

положительные результаты доклинических испытаний сделали этот лиганд перспективным для проведения широких клинических исследований. Однако, по последним данным Бесмисанил не проявил достаточной эффективности в лечении когнитивных дисфункций у больных с синдромом Дауна и на данный момент рассматривается как возможный агент в терапии шизофрении.

Заметных успехов в области создания α5 селективных ОАМ добились и исследователи группы компаний Мерк, так в 2006 году на основе модификаций частичного агониста α3 ГАМК$_A$-рецепторов 7,8,9,10-тетрагидро-(7,10-этан)-фталазина **19** был создан ряд соединений с перспективным антагонистическим профилем [72]. Как и ранее в случае поисков селективных α2/α3 ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов, основными направлениями модификации фталазинового каркаса стали: функционализация ароматического заместителя в третьем положении, введение аннелированного цикла или *трет*-бутильной группы на место [2.2.2]-бициклической системы, варьирование азот-содержащих гетероциклов в шестом положении, а также изучение альтернативных гетероциклических систем (рис.30).

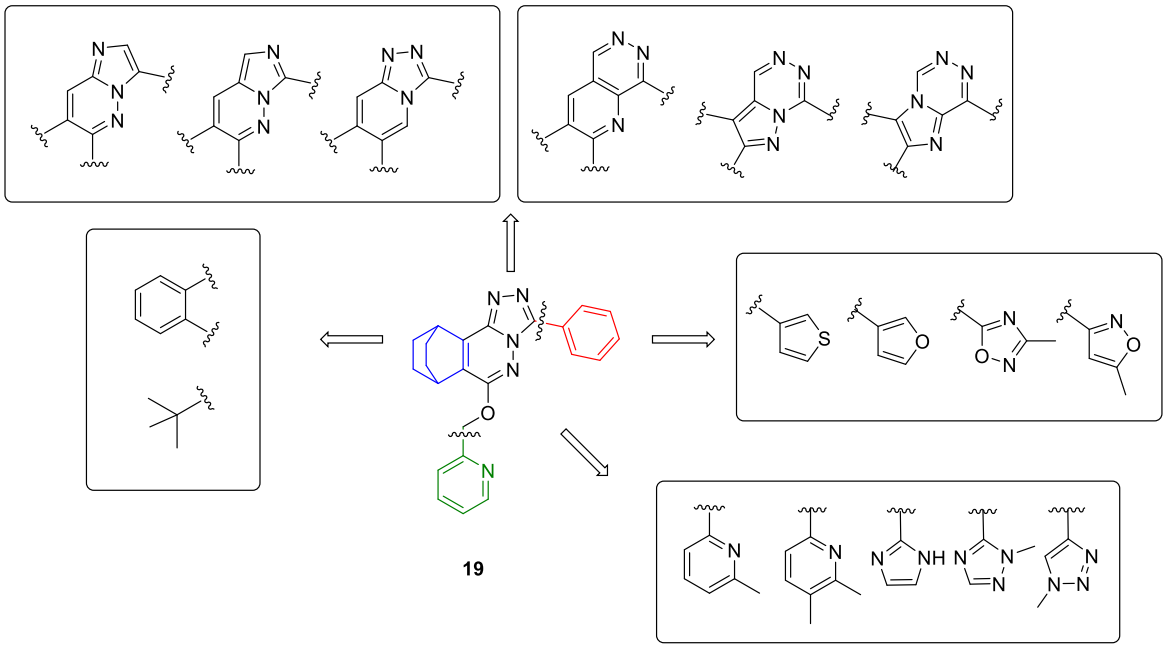


Рисунок 30.

Варьирование различных гетероциклических ароматических заместителей в 3 положении гетероциклического ядра показало, что введение *N,O*-гетероциклов может существенным образом влиять на фармакодинамические параметры молекулы. Так, замена фенила на оксадиазол позволила повысить селективность связывания с рецептором, а введение изоксазола – усилило селективную активность лиганда. Замена [2.2.2]-бициклической системы аннелированным циклом (например, фенилом) позволила решить проблему метаболической

нестабильности, однако не увеличивала биодоступность при пероральном введении, в отличие от *трет*-бутильной группы, которая положительно влияла одновременно на оба эти фактора. Также было найдено, что характер азот-содержащих гетероциклов в шестом положении определяет степень аффинности лиганда к рецептору. Наилучшие результаты показали соединения с донорными заместителями, такими как диметилпиридин и метилтриазол. Кроме того, были изучены и другие гетероциклические каркасы помимо родоначальной фталазиновой структуры. Среди полученной серии соединений в качестве соединений-лидеров были выбраны два – производное триазолфталазина **69** и пиразол [1,5-*d*][1,2,4]триазин **70** (рис.29).

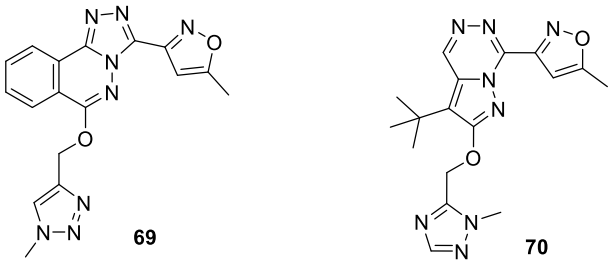


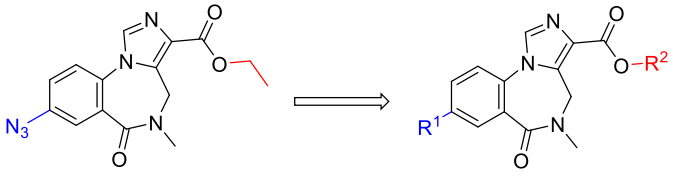
Рисунок 31.

Триазолфталазин **69** продемонстрировал субнаномолекулярную аффинность в равной степени ко всем подтипам ГАМК$_A$-рецепторов (*Ki* = 0.58 – 0.88 нМ), но обладал высокой α5 селективной активностью (относительная эффективность – 0.70 в сравнении со стандартным неселективным НАМ ГАМК$_A$-рецепторов). На моделях *in vivo* была показана его хорошая биодоступность у мышей и крыс [72], а также у приматов [73].

Лиганд **70**, полученный трансформацией фталазинового каркаса в пиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазиновый, проявил аналогичный профиль аффинности (*Ki* = 0.77– 1.40 нМ) и α5 селективной активности, за исключением уровня антагонистического влияния, который у производного **70** оказался куда выше (относительная эффективность – 0.96). Биоиспытания на животных показали способность соединения **70** восстанавливать когнитивные функции при отсутствии проконвульсантной и анксиогенной активности. Также было показано его влияние на модель липополисахарид-индуцированного дефицита памяти у животных, этот эффект связывается со специфическим влиянием лиганда на трофические процессы в тканях ГМ [74, 75]. И кроме того, этот лиганд продемонстрировал антидепрессантную активность во множестве доклинических исследований [76-78].

Следует отметить также ряд исследований проведенных группой [79] в области создания селективных ОАМ ГАМК$_A$-рецепторов, где в качестве родоначальной структуры был выбран модулятор RO15-4513 **71** (рис.32). Это соединение было описано еще в 1989 году

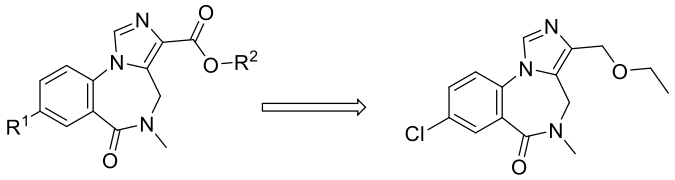
исследователями Хоффман ля-Рош как антидот при отравлении спиртами (в том числе изопропанолом, *трет*-бутанолом и др.). В сравнении с его близким аналогом флумазенилом, RO15-4513 проявлял меньшее сродство к α1-3 подтипам, но повышенную активность в отношении α5 ГАМК$_A$-рецепторов. Первая серия модифицированных лигандов **72a-d** (рис.32) обнаружила хорошие значения констант связывания для α5 субъединиц (*Ki* = 0.4 – 5.0 нМ), но не проявила нужного антагонистического профиля [80].



71, *RO15-4513* **72a-d**, R^1 = C≡CH, Br; R^2 = Et, *t*-Bu

Рисунок 32.

Замена ацетиленового фрагмента на атом галогена и отказ от введения сложноэфирной группы в пользу простого эфира позволили получить соединение PWZ-029 **73** с в 60 раз более высокой аффинностью к α5 ГАМК$_A$-рецепторам по сравнению с другими подтипами α субъединиц (рис.33) [81, 82].



72a-d, R^1 = C≡CH, Br; R^2 = Et, *t*-Bu **73**, *PWZ-029*

Рисунок 33.

Кроме того, в результате исследования активности, PWZ-029 был классифицирован как умеренный антагонист α5 ГАМК$_A$-рецепторов [81] и демонстрировал эффективное восстановление когнитивных функций на модели психической дисфункции, индуцируемой у макак-резусов введением скополамина [82].

Совсем недавно, в 2018 году, в работе [83] в качестве эффективного α5 селективного модулятора был описан бензимидазол ONO-8590580 **74** (рис.34).

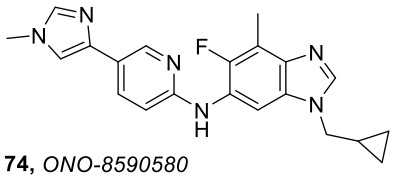


Рисунок 34.

Аффинность данного соединения по отношению к α5 ГАМК$_A$-рецепторам составляет 7.9 нМ, что в 3-30 раз превосходит константы связывания для других подтипов α субъединиц. Помимо умеренной селективности связывания ONO-8590580 обладает выраженной селективной активностью (относительная эффективность для α5 ГАМК$_A$-рецепторов составляет 44%, для других подтипов она отсутствует). В данный момент лиганд проходит оценку в доклинических исследованиях, но имеющиеся данные тестов на скополамин-индуцированных моделях дефицита когнитивных функций у животных дают возможность говорить о его эффективности в коррекции этих патологий [83].

Также, недавно фармацевтической компанией Саниона был создан ряд гетероциклических производных триазолов, обладающих α5 селективной активностью и опубликованный в серии патентов [84]. Соединение **75** (рис.35) и сходные с ним структурные аналоги продемонстрировали высокую степень селективной аффиности (*Ki* = 0.39 – 87 нМ) и эффективное снижение ионных токов (антагонистическое влияние) в α5 ГАМК$_A$-рецепторах.

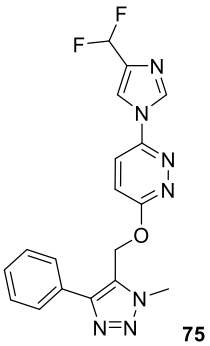


Рисунок 35.

II.1.1.3.2. ПАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов

Как упоминалось выше, гиперфункция нейронов гиппокампа зачастую лежит в основе патогенеза шизофрении и шизофреноподобных расстройств [85, 86]. Результатом гипервозбуждения этих структур становятся нисходящие активирующие влияния, усиливающие функцию дофаминергических нейронов, что служит субстратом для возникновения когнитивных нарушений. Кроме того, было описано, что у больных шизофренией в процессах замещения настоящих воспоминаний на вымышленные эпизоды задействованы α5 ГАМК$_A$-рецепторы гиппокампа [87]. Опираясь на эти данные, можно с уверенностью утверждать, что ПАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов могут служить эффективным средством медикаментозной терапии психиатрических расстройств эндогенной этиологии [86, 88].

Анализируя область исследований по разработке ПАМ α5 ГАМК$_A$-рецепторов, становится очевидным, что наибольшую эффективность в этом отношении демонстрируют производные 1,4-бензодиазепинов. В упоминавшийся выше серии работ [53, 54] посвященных изучению аналогов имидазобензодиазепинов как селективных агонистов α2/α3 ГАМК$_A$-рецепторов, в рамках расширения серии были изучены 4-метил стереоизомерные аналоги лиганда JY-XHe-053 (рис.36).

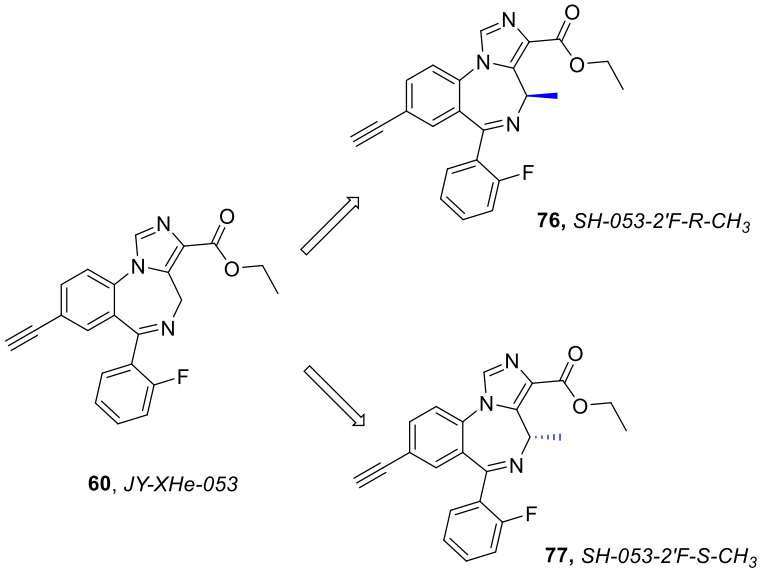


Рисунок 36.

В ходе исследования профиля активности соединений **76** и **77,** получивших названия SH-053-2’F-R-CH$_3$ и SH-053-2’F-S-CH$_3$, было найдено, что они оба обладают умеренной аффинностью по отношению к α5 ГАМК$_A$-рецепторам (19 – 95 нМ), что, однако, примерно в 10

раз выше сродства к другим подтипам ГАМК$_A$-рецепторов. Относительная эффективность SH-053-2’F-R-CH$_3$ и SH-053-2’F-S-CH$_3$ в отношении подтипа α5 превысила показатель препарата сравнения Диазепама – классического седативного препарата бензодиазепинового ряда, что было также подтверждено на моделях *in vivo* [89].

Однако, несмотря на селективный профиль активности, применение этих модуляторов имеет некоторые ограничения, связанные с низкой метаболической стабильностью лигандов из-за наличия в структуре сложноэфирной группы. Обойти эти ограничения позволила замена сложноэфирной функции на амидную, при этом у полученного соединения **78** (MP-III-022, рис.37) был сохранен α5 селективный профиль активности и хорошие значения аффиности (*Ki* = 55 нМ) к ГАМК$_A$-рецепторам [90].

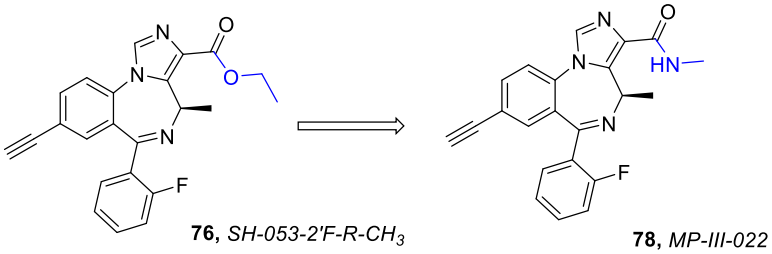


Рисунок 37.

Совсем недавно вышла в свет еще одна работа этой группы исследователей [91], продолжающая тему модификации имидазобензодиазепинового каркаса. Описанные в ней амидные аналоги SH-053-2’F-R-CH$_3$ **79**–**82** (GL-II-73, GL-II-74, GL-II-75, GL-II-76, рис.38) обладают свойствами умеренно-селективных α5 агонистов (*Ki* = 79-83 нМ, относительная эффективность 1.23-1.46).

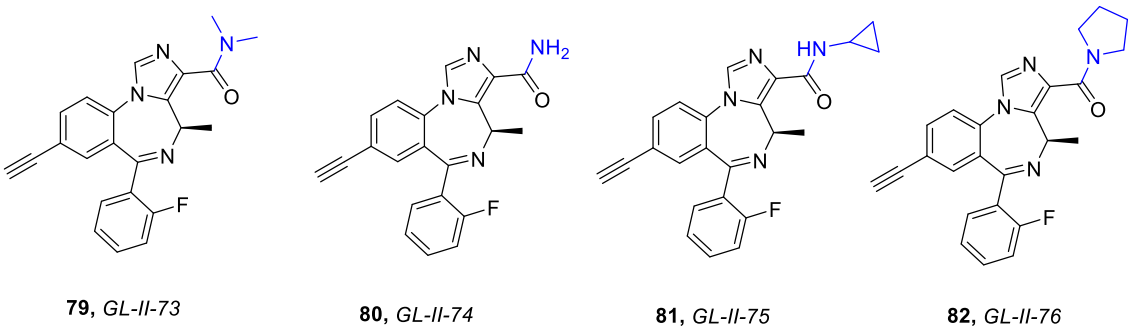


Рисунок 38.

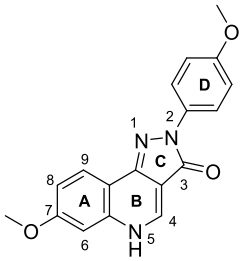
Первые экспериментальные данные полученные на моделях *in vivo* говорят о высокой анксиолитической активности данных соединений.

II.1.1.4. α6 селективные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецептора

Поиск и создание новых лигандов, селективно влияющих на функции определенных подтипов ГАМК$_A$-рецепторов неразрывно связаны с расширением диапазона терапевтического применения модуляторов данных рецепторов [92]. Этот факт справедлив и в отношении аллостерических модуляторов α6 ГАМК$_A$-рецепторов.

Наиболее часто в ГМ встречаются α6-содержащие рецепторы состава α6β3γ2. Они продуцируются гранулярными клетками мозжечка [93], где локализуются в синаптической щели или вне ее [94]. Кроме того их можно встретить в обонятельной луковице и кохлеарном ядре [95]. Пониженная экспрессия этого типа ГАМК$_A$-рецепторов связывается в первую очередь с патогенезом депрессивных расстройств [96]. Однако последние исследования также дают основания полагать, что α6 ГАМК$_A$-рецепторы играют роль в развитии нервно-психических расстройств с сенсо-моторным дефицитом (тиковые расстройства, некоторые симптомы шизофрении, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания) [97, 98], а также при мигрени [99] и боли в тройничном и лицевом нервах [100].

В последнее время все чаще появляются работы, посвященные созданию селективных модуляторов α6 ГАМК$_A$-рецепторов. Так, в работе [101] в качестве такого типа лигандов были предложены функционализированные пиразолхинолиноны. Как было не раз упомянуто выше, структуры данного типа обладают высоким сродством к ГАМК$_A$-рецепторам, а некоторые модификации каркаса могли бы привести к созданию селективных лигандов нового типа. В качестве отправной точки работы было выбрано соединение PZ-II-029 (**83,** рис.39), которое обладает способностью связываться с α6 подтипом рецепторов [102].



83, *PZ-II-029*

Рисунок 39.

В качестве основных направлений модификации были выбраны: 1) введение в кольца A и D гетероциклического каркаса атомов азота, что позволило бы увеличить растворимость

соединений 2) также замена атома водорода на дейтерий в метоксильных группах для увеличения метаболической стабильности лигандов (**84-87**, рис.40).

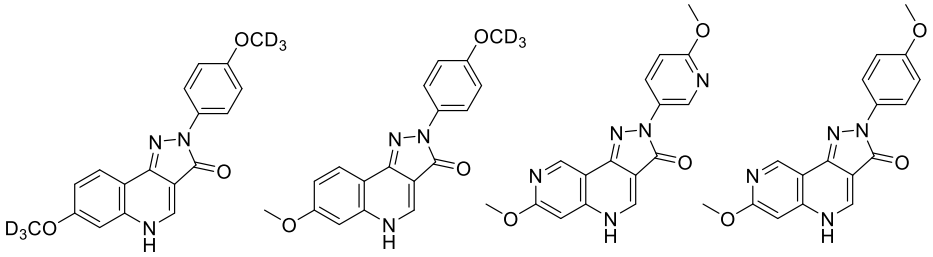
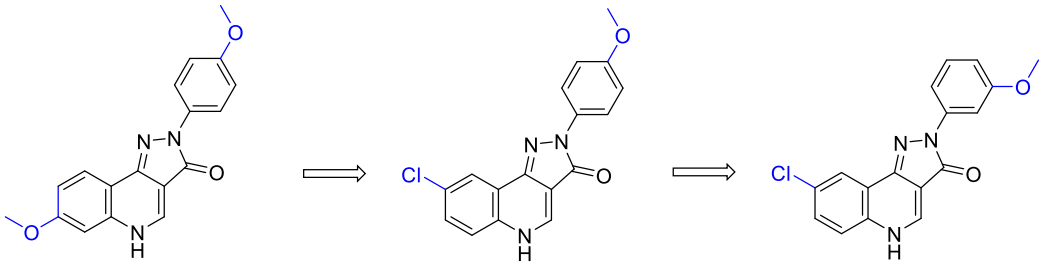


Рисунок 40.

В серии испытаний *in vitro* и *in vivo* было показано, что наилучшим фармакокинетическим профилем, поведенческими и локомоторными эффектами в отсутствии признаков седации обладает лиганд **85** (эффективная концентрация в стандартных поведенческих тестах на мышах при в/в введении 10 мг/кг)**,** селективно модулирующий α6β3γ2 рецепторы.

Способность пиразолохинолинонов связываться селективно с α6 ГАМК$_A$-рецепторами подробно изучается в работе[103], где методом радиолигандного конкурентного связывания, а также электрофизиологическими методами был выделен перспективный ПАМ. Отправной точкой, как и в описанной выше работе послужила структура модулятора PZ-II-029, в которой авторы модифицировали кольцо A, введя в 8 положение атом хлора, что значительно повысило относительную эффективность лиганда **88** (PZ-II-028, рис.39), сохранив селективный профиль активности. Для увеличения разницы в интенсивности воздействия на α6 и другие типы рецепторов, были проварьированы различные заместители в кольце D. Результатом этого стал простой, но эффективный шаг – смещение метоксильной группы из *пара*-положения в соседнее *мета*-положение, что привело к созданию соединения **89** (LAU159, рис.41)**.** Данный лиганд демонстрировал наиболее высокие значения относительной эффективности из всех описанных на данный момент селективных модуляторов α6β3γ2 ГАМК$_A$-рецепторов в микромолярных концентрациях (EC$_{50}$ = 3.1 мкМ).



83, *PZ-II-029* **88**, *PZ-II-028* **89**, *LAU159*

Рисунок 41.

II.1.2. Модуляторы β/δ/ρ-содержащих ГАМК$_A$-рецепторов

Важно отметить, что помимо описанных выше селективных аллостерических модуляторов αβγ ГАМК$_A$-рецепторов высокую значимость имеют и препараты, обладающие тропностью в отношении менее распространенных подтипов рецепторов. Так, довольно редко встречаются селективные модуляторы различных подтипов β-субъединиц. Примером таких лигандов можно назвать препарат хлорметиазол – 5-(2-хлорэтил)4-метилтиазол (рис.42) – ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов, близкий структурный аналог тиазольной компоненты витамина B$_1$. Используемый в клинической практике для лечения алкогольного абстинентного синдрома и купирования судорожных приступов, недавно хлорметиазол был описан как нейропротектор [104]. В последних исследованиях, проведенных на рецепторах ГАМК α1β2γ2 и α1β1γ2 подтипов, хлорметиазол (в концентрации 300 μM) проявил небольшую β-селективность, демонстрируя незначительную разницу в EC$_{50}$ с приоритетом к β1-содержащим рецепторам [105]. В работе [106] на основе структуры хлорметиазола были разработаны нейропротективные аналоги, у которых галоген был заменен на ароматический спирт или гетероцикл. Исследования полученных лигандов в тестах *in vitro* и *in vivo* на предмет способности модулировать ГАМК$_A$-рецепторную функцию, а также поиск нейропротективной активности в условиях пониженной оксигенации тканей мозга (в т.ч. при инсультах), показали, что соединение **90** является ПАМ, как и хлорметиазол, тогда как соединение **91** слабо ингибировало рецепторный ответ, в то же время демонстрируя сходную нейропротекцию, что указывает на альтернативные нейропротекторные механизмы действия [106].

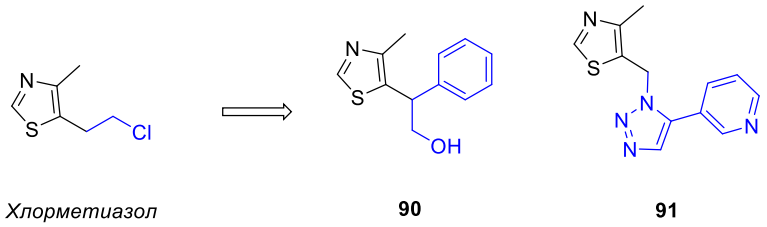


Рисунок 42.

Как можно видеть из приведенных выше данных, существует множество аллостерических модуляторов активных в отношении γ-содержащих подтипов рецепторов ГАМК$_A$ и только недавно были найдены лиганды, способные селективно связываться с δ-ГАМК$_A$-рецепторами. Наиболее часто δ субъединицы встречаются у внесинаптических рецепторов и, как правило, комбинируются с α4/α6 субъединицами. Несомненно, исследование лиганд-рецепторных взаимодействий на примере такого типа рецепторов вносит огромный вклад в понимание структурных закономерностей и основ формирования тех или иных фармакологических эффектов лигандов *in vivo*.

Первые аллостерические модуляторы δ-содержащих ГАМК-рецепторов были получены с помощью высокопроизводительного функционального анализа на основе флуоресценции с использованием клеток, стабильно экспрессирующих требуемый подтип ГАМК$_A$-рецепторов [107]. В результате сравнительного скрининга широкой серии соединений на рецепторах α4β3δ, α4β3γ2 и α1β3γ2 подтипов с использованием классических приемов медицинской химии были выбраны имидазопиридины, обладающие селективной активностью в отношении рецепторов α4β3δ. Так, было найдено, что 4-хлор-*N*-[6,8-дибром-2-(2-тиенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил бензамид (DS-1, **92,** рис. 43) потенцирует ГАМК-ергическую нейротрансмиссию, связываясь с рецептором и вызывая специфические для δ-содержащих рецепторов эффекты в концентрации всего 10 μM [107].

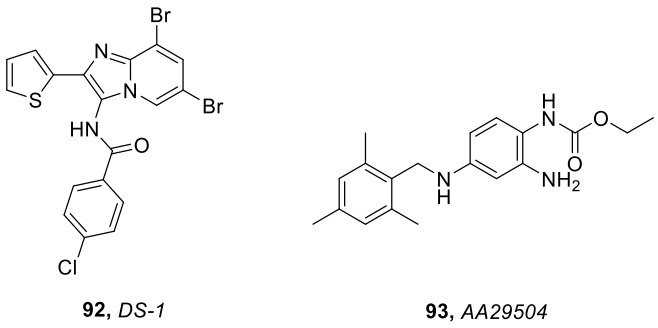


Рисунок 43.

В недавней работе [108] было обнаружено, что близкий аналог противосудорожного препарата ретигабина – 2-амино-4-2,4,6-триметилбензиламино фенил этиловый эфир

карбаминовой кислоты (AA29504, **93**) также проявляет выраженную ГАМК-модулирующую активность (рис.80). В то время как ретигабин вызывает торможение нервной передачи через калиевые каналы, основной мишенью его аналога **93** являются внесинаптические α4β3δ $ГАМК_A$-рецепторы. В тестах *in vivo* системное введение его в дозах, необходимых для модуляции $ГАМК_A$-рецепторов, вызывало анксиолитические эффекты и снижало координацию движений, что также указывает на δ-селективный профиль активности [108].

Продолжением исследований, посвященных поиску модуляторов δ-содержащих $ГАМК_A$-рецепторов, стала работа [109], в которой свое развитие получили предложенные ранее имидазо[1,2-*a*]пиридиновые лиганды DS-1 и DS-2. Взяв за основу их структуру, авторы модифицировали *пара*-положение бензамидной группы введением объемных алифатических заместителей. Так введение бутилокси-группы позволило значительным образом увеличить селективность лиганда (**94,** рис.44) в отношении α6β3δ рецепторов, но приводило к снижению эффективности. Варьирование длины алифатического фрагмента, а также попытки его замены на ароматические циклические системы не приводило к существенному улучшению профиля активности. Решением проблемы стало введение в *пара*-положение бензамидного фрагмента 3-фторпропилокси группу. Полученное соединение **95** не только обладало высоким сродством к δ-содержащим $ГАМК_A$-рецепторам, но и демонстрировало высокую эффективность в субмикромолярных концентрациях (рис.44)[109].

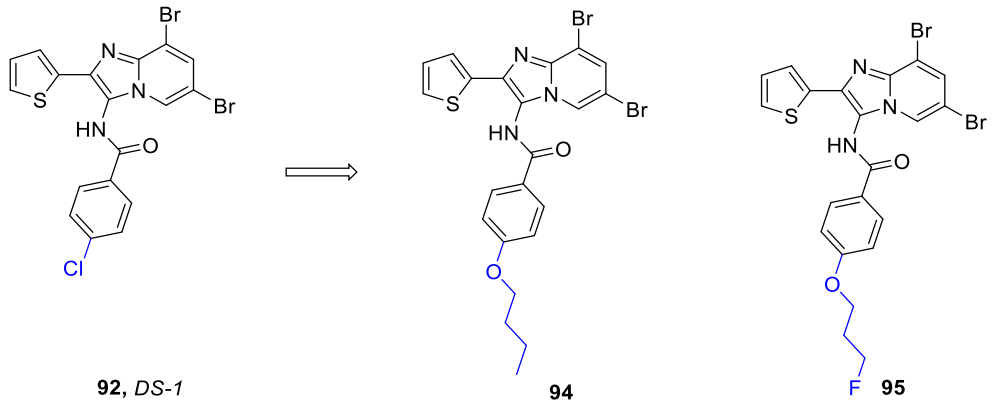


Рисунок 44.

К мало изученным типам $ГАМК_A$-рецепторов можно отнести и ρ-содержащие рецепторы. Известно, что в большей степени именно они отвечают за тормозные процессы в сетчатке глаза [110] и играют ключевую в контроле визуальных функций ГМ. Такой узкий профиль активности придает данному типу рецепторов особую значимость с точки зрения создания высоко селективных средств коррекции патологий иннервации глаза. Ограниченное

распределение их в ЦНС сводит к минимуму риск побочных эффектов, возникающих при системном применении модулирующих лигандов [111].

В работе [112] в качестве ρ-селективных лигандов были предложены α- и *N*-алкилированные, а также бициклические аналоги имидазол-4-уксусной кислоты (**96**, рис.45). Сама кислота согласно ряду исследований [113-115] является частичным агонистом ГАМК$_A$-рецепторов, в том числе и ρ-подтипа и демонстрирует классические снотворные и анальгетические эффекты на моделях *in vivo*.

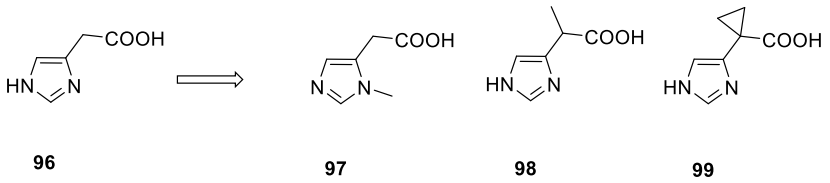


Рисунок 45.

Основным направлением модификации структуры кислоты было введение алифатической цепи боковой цепи или дополнительных аннелированных циклов. Изучение биологической активности полученной серии лигандов показало, что простым, но эффективным приемом увеличения сродства молекулы к ρ-содержащим рецепторам является введение метильного заместителя. При этом в зависимости от его положения в каркасе молекулы могут быть получены как слабо селективные агонисты (**97**), так и высоко селективные антагонисты (**98, 99**) ρ1 ГАМК$_A$-рецепторов. В ходе биологических испытаний было обнаружено, что как α-метил-, так и α-циклопропилзамещенные аналоги имидазол-4-уксусной кислоты блокируют ГАМК-индуцированную релаксацию артериол сетчатки, что дополнительно подтверждает важность ρ1 ГАМК$_A$-рецепторов для регуляции кровоснабжения структур глаза. Этот факт делает описанные производные имидазол-4-уксусной кислоты пригодными для дальнейшего развития в качестве специфических фармакологических инструментов и потенциальных кандидатов для улучшения патологических изменений кровотока в сетчатке глаз [112].

II.2. Неселективные модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов

Описанные в первой главе литературного обзора модификации были направлены на получение исключительно селективных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов того или иного типа, однако, как в литературе, так и на фармацевтическом рынке куда чаще встречаются менее селективные препараты, обладающие ГАМК-молулирующей активностью. Зачастую, этот факт связан с тем, что при снижении селективности препарат выигрывает в силе своих фармакологических эффектов, что может являться незаменимым для лечения тех или иных патологий, кроме того, неселективность действия может приводить к аддитивному эффекту, который также может являться плюсом в некоторых клинических случаях.

В литературе описано множество примеров разработки модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов как природного, так и синтетического происхождения, чей механизм действия либо опосредован одновременно через несколько аллостерических сайтов на поверхности рецептора, либо до настоящего момента не установлен. В данном разделе обзора литературы будет приведен анализ наиболее успешных исследований относительно каждого класса модуляторов такого механизма действия с описанием трансформации структур и варьирования профиля биологической активности.

II.2.1. Пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазины

Начиная с последней четверти XX века, все большее внимание медицинской химии привлекает проблема создания препаратов, обладающих выраженной активностью в отношении бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора. Широко известно, что способностью модулировать этот сайт обладают не только производные бензодиазепинов, но и другие поликонденсированные гетероциклические системы [116]. Среди них особое внимание привлекают трициклические системы на основе пиразольного каркаса за исключительную аффинность к бензодиазепиновому сайту различных изоформ ГАМК$_A$-рецепторов и широкий спектр фармакологической активности: от агонистической до полного антагонизма [117, 118].

Уникальных результатов в изучении лиганд-рецепторных взаимодействий удалось достичь в отношении производных пиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазинов. Одними из основополагающих исследований в этой области являются работы [119, 120], посвященные направленной модификации этих структур. В качестве универсального синтетического предшественника для которого был предложен подход в три стадии на основе реакции 2-нитрофенилгидразина **100** с 2-этокси-1-карбонитрильными производными. Внутримолекулярная циклизация промежуточного соединения **101** привела к образованию 1-(2-нитрофенил)-5-аминопиразола **102** (схема 6), который на последней стадии подвергался циклизации в присутствии 10% раствора гидроксида натрия с образованием соответствующего пиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазина **103** [116].

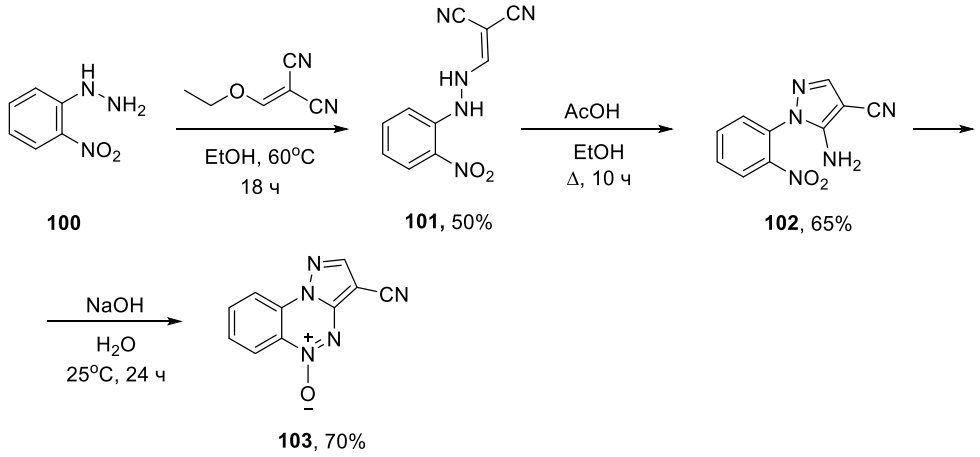


Схема 6.

В работах были выделены и изучены две серии производных пиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазинов с варьированием заместителей в 3 и 8 положениях гетероциклического каркаса **104** (рис.46).

Следует отметить, что все они обладают модулирующим действием в отношении бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора с самым разнообразным профилем активности. Так, соединение **105**, содержащее в третьем положении сложноэфирную группу с остатком тиофена, а в восьмом – атом хлора, демонстрировало выраженный анксиолитический эффект *in vivo*. Тогда как производное **106**, с введенной на место хлора этоксильной группой, обладало уже свойствами обратного агониста ГАМК$_A$-рецепторов, потенцируя тревожность у модельных животных [120]. Авторы предположили, что определяющим фактором в направленности эффектов лиганда является наличие электронодонорной группы в восьмом положении. Подтверждением этой гипотезы стало соединение **107**, в котором в третье положение 8-этоксипиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазинового каркаса был введен в качестве электроноакцепторной группы атом йода. При этом антагонистический профиль активности сохранялся. Кроме того, к инверсии профиля активности лиганда приводило и смещение *N*-оксидной группы из 5 положение в 4 (**108**, рис 46) [121].

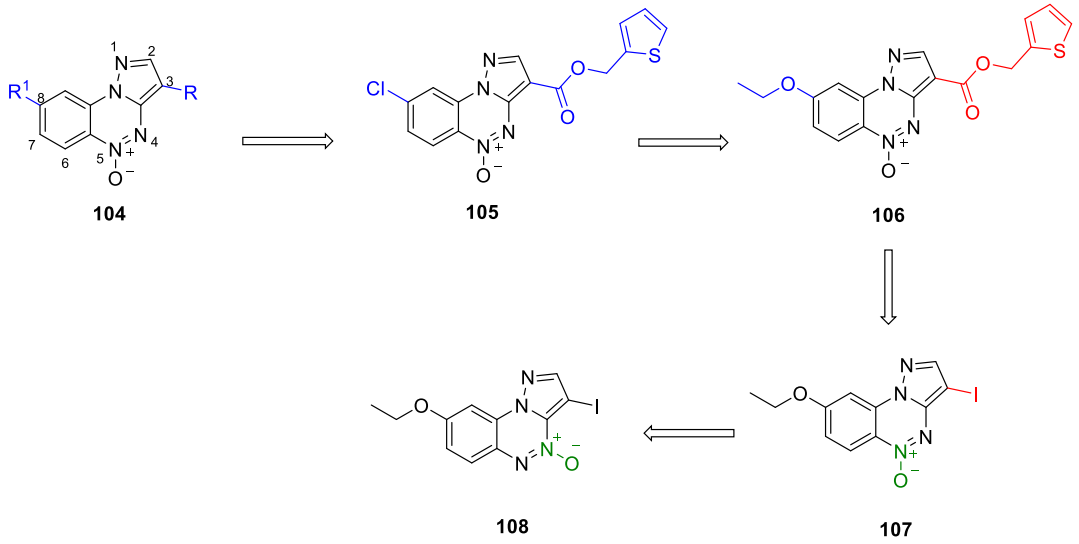


Рисунок 46.

Несмотря на высокую селективность лиганда **105** в отношении α2/α3 ГАМК$_A$-рецепторов и анксиолитический профиль активности, изучение его не нашло продолжения в связи с быстрым метаболизмом молекулы. Попытки увеличить метаболическую стабильность за счет введения в каркас трифторметильной группы или замены тиофена на производное метоксибензола не увенчались успехом. В случае соединения **109** произошла инверсия профиля активности: *in vivo* лиганд продемонстрировал анксиогенное действие, а производное **110** значительно потеряло в аффинности к сайту связывания (рис.47) [122].

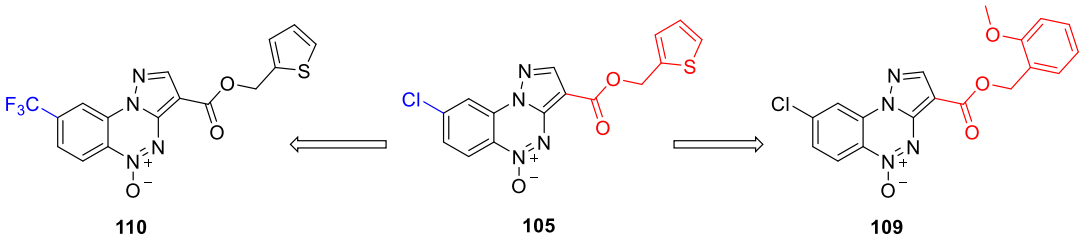


Рисунок 47.

Как отмечалось выше, производные пиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазинового ряда способны демонстрировать самый широкий спектр фармакологических эффектов. В серии работ [122-127] авторам удалось составить структурное обоснование того или иного типа действия на основе многочисленных модификаций каркаса и анализа характера связывания с применением математических методов. Так, за выраженный анксиолитический эффект лигандов пиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазинового типа отвечает комбинация в структуре циклических акцепторов водородной связи или электроноакцепторных групп в третьем положении с электронодонорными группами или донорами водородных связей в восьмом положении. Примером этого служит соединение **111**, продемонстрировавшее селективную анксиолитическую активность в минимальных дозах при отсутствии видимых побочных эффектов (рис.48) [123]. Введение в третье положение небольшой акцепторной группы (например, атома йода) в сочетании с 8-пиридин-4-метоксильной группой в восьмом положении **112** приводит к комбинации промнемонического действия с анксиолитическим [124].

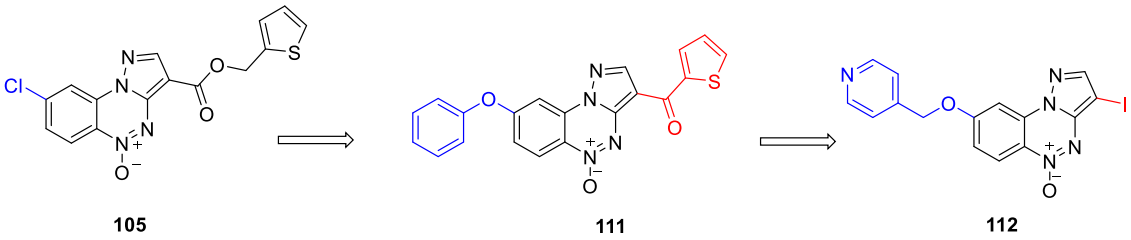


Рисунок 48.

Усиление прокогнитивной и антиамнезической активности достигается заменой атома йода на метильную группу в 3 положении, как в соединении **113**, или введением на место метоксильной группы амина, как в соединении **114** [125] (рис.49).

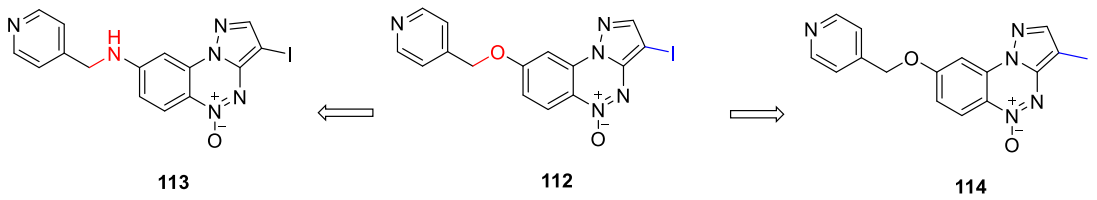


Рисунок 49.

Аналогичная модификация, включающая введение акцептора в 3 положение, но уже в сочетании с бензилокси-группой, как в соединении **112** (рис.50), позволяет получить комбинацию анксиолитического эффекта и антигипералгезивной активности при наномолярном уровне аффинности лиганда к бензодиазепиновому сайта ГАМК$_A$-рецептора [124]. Родственный ему 3-йод-8-бензиламинопиразол[5,1-*c*][1,2,4]бензотриазин оксид **113** (рис.50) действует не только как анальгетик, но и обладает протективным влиянием на нейроны ГМ [127].

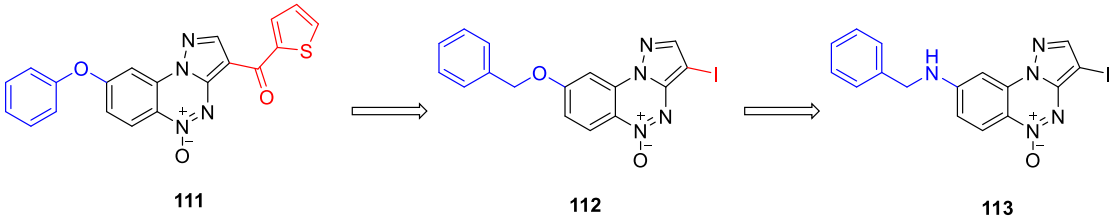


Рисунок 50.

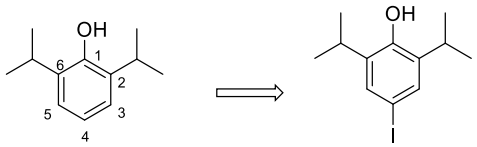
Как видно на примере данных исследований, как аффинность, так и эффективность лигандов в отношении бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора может в значительной степени изменяться даже при небольших структурных модификациях. В этом отношении производные пиразол[5,1-c][1,2,4]бензотриазинового ряда оказались перспективными, и несмотря на отсутствие некоторых электрофизиологических исследований, авторам удалось достичь прекрасных результатов только на основании *in vitro* и *in vivo* поведенческих испытаний.

II.2.2. Производные Пропофола

Пропофол (рис.51) – 2,6-диизопропилфенол – короткодействующее, предназначенное для внутривенного введения снотворное средство, применяющиеся для индукции или поддержания наркоза, седативный компонент действия которого позволяет использовать его при искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) и других инвазивных процедурах. В небольших и средних дозировках Пропофол обладает выраженной положительной аллостерической модулирующей активностью в отношении ГАМК$_A$-рецепторов, а в высоких дозировках связывается напрямую с рецептором, вследствие чего вызывает общее торможение. Принято

считать Пропофол неселективным препаратом, который связывается одновременно с несколькими сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецептора, и лишь некоторые из которых локализованы. Так, доказано существование центров связывания Пропофола в области α-спиралей M2 и M3 трансмембранного домена, а также в области внеклеточного концевого домена β-субъединиц. Также ряд исследований [128-130] говорит о некоторой селективности в отношении α1 подтипа субъединиц относительно α6 и большей активности для β2–содержащих ГАМК$_A$-рецепторов по сравнению с β1-подтипом.

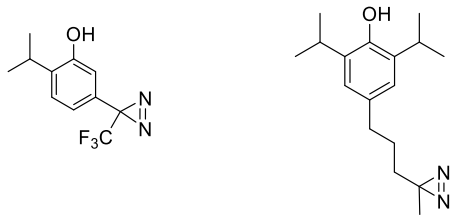
В ходе изучения влияния различных заместителей на ГАМК-ергическую активность производных Пропофола, было найдено, что введение бензоильной группы, как и атомов галогенов (Cl, Br и I) в *пара*-положение фенильной группы приводит к увеличению липофильности лигандов и, как следствие, индуцирует повышение сродства молекулы к сайту связывания [130, 131]. Наибольший потенцирующий эффект среди полученных производных показало соединение **114** (рис.51), способное действовать не только как ПАМ, но и способное напрямую активировать ГАМК$_A$-рецепторы в отсутствие ГАМК [130].



Пропофол **114**

Рисунок 51.

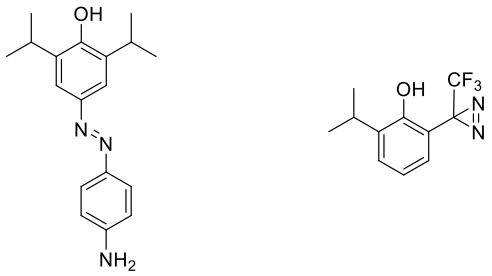
С целью установления сайта связывания Пропофола, путем удаления одной из изопропильных групп и введением в каркас молекулы алкилдиазиринильного фрагмента в *мета*-положение был создан его фоточувствительный аналог [132]. Однако, полученное соединение **115** в значительной степени потеряло в уровне анальгетической активности в сравнении с исходным препаратом. Этот результат объясняется удалением объемной изопропильной группы и смещением стерической загруженности к *мета*-положению (рис.52) [132]. Более успешным оказался подход, подразумевающий сохранение структуры ядра Пропофола без изменений с введением в *пара*-положение фенольного кольца диазириновой группы. Было найдено, что синтезированное соединение **116** имеет анальгезирующий эффект, сравнимый с эффектом Пропофола (рис.52) [133]. На модели линии клеток HEK293, экспрессирующих α1β3γ2 ГАМК$_A$-рецепторы было показано, что **116** аллостерически модулирует связывание как с собственным сайтом, так и с бензодиазепиновым сайтом, кроме того дополнительно усиливает связывание [^{3}H]-муцимола и [^{3}H]-флунитразепама.



115 **116**

Рисунок 52.

Схожие трансформации были осуществлены и в работе [134], где в *пара*-положение фенольного кольца Пропофола вводился арилдиазеновый фрагмент. Однако, в данном случае полученное соединение **117** (рис.53), обладало не только способностью потенцировать тормозные влияния ГАМК-рецепторов, но и возможностью «выключаться» в ответ на облучение ультрафиолетовым светом (360-370 нм). Другой фотоактивный аналог Пропофола (**118**) с трифторметильной диазириновая группа в *орто*-положении, введенной на место одного из изопропиловых фрагментов также продемонстрировал сходную с исходным соединением – Пропофолом активность в отношении ГАМК$_A$-рецепторов (рис.53) [135]. С помощью этих двух фоточувствительных производных, в сочетании с масс-спектрометрией удалось установить сайт связывания Пропофола в ГАМК$_A$-рецепторах. Он был определен в непосредственной близости от субъединицы β3 (аминокислотный остаток H267), который находится на границе между трансмембранными доменами (TM1 и TM2) и внеклеточным доменом [135].



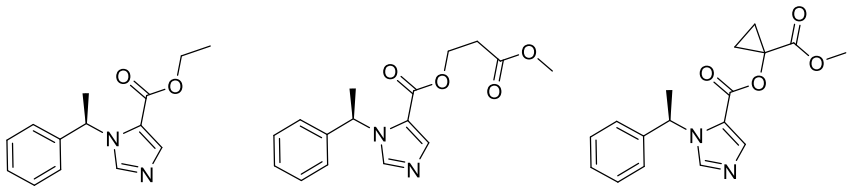
117 **118**

Рисунок 53.

II.2.3. Производные этомидата

Этомидат (рис.54) – этиловый эфир 1-(*N*-фенил-этил)-1*H*-имидазол-5 карбоновой кислоты – быстродействующее, снотворное внутривенного введения, используемое для непродолжительного наркоза [136]. Механизм действия препарата основан на активации тормозных влияний ГАМК$_A$-рецепторов. Согласно последним исследованиям ключевую роль в связывании Этомидата с рецептором играет трансмембранный домен β-субъединицы (остаток

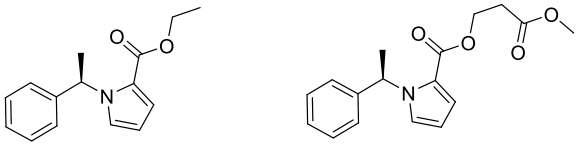
аспарагина-289 в β3-субъединице человеческого ГАМК$_A$-рецептора). Кроме того, препарат частично связывается с сайтом в трансмембранном домене между α- и β-субъединицами [137-139]. При этом не наблюдается значительной селективности связывания между γ- или δ-содержащими типами рецепторов [140]. МОС-этомидат (метоксикарбонил-этомидат, **119,** рис.54) – короткоживущий аналог Этомидата, содержащий более метаболически лабильную эфирную группу, которая быстро гидролизуется в организме неспецифическими эстеразами [141-144]. Образующаяся в результате гидролиза карбоновая кислота обладает в 300-400 раз более низкой ГАМК$_A$-ергической активностью в сравнении с Этомидатом [145]. В противовес этому, некоторые связанные через линкер эфирные производные Этомидата, например, циклопропил-МОС-этомидат (**120,** рис.54), демонстрируют до 10 раз более высокую и продолжительную активность [146].



Этомидат **119** **120**

Рисунок 54.

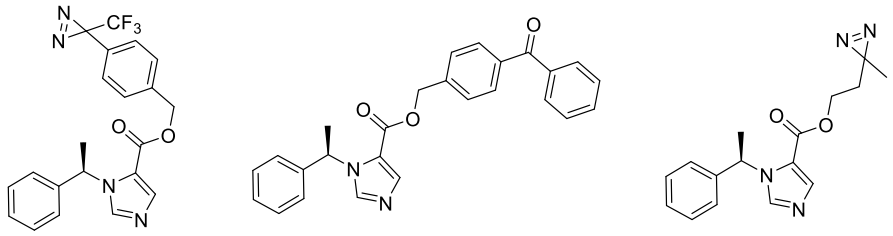
Пиррольный аналог Этомидата – карбоэтомидат (**121,** рис.55), не только сохраняет снотворное действие и общую гемодинамическую стабильность, но также более выраженно модулирует активность ГАМК$_A$-рецептора [147]. В ходе исследований на основе рекомбинантных типов рецепторов было подтверждено, что карбоэтомидат связываться с тем же сайтом связывания ГАМК$_A$-рецептора, что и Этомидат [148]. В попытке объединить положительные стороны предложенных ранее модификаций, был создан МОС-карбоэтомидат (**122,** рис.55) – лиганд, обладающий сходным с предшественниками профилем активности. Он также метаболизируется быстрее, чем карбоэтомидат, но, в отличие от МОС-этомидата, не вызывает адренокортикальной дисфункции. Однако как и карбоэтомидат, он имеет низкую растворимость в воде и медленное начало действия [149].



121 **122**

Рисунок 55.

Классическим подходом к изучению фармакодинамических свойств молекулы, является введение в каркас активного соединения фоточувствствительных групп (например, таких, как арилазиды, арилдиазирины или бензофеноны) [150, 151]. Действуя в рамках этой концепции, исследователями [152] были синтезированы два производных Этодомидата, в которых фотоактивируемые группы (арилдиазирин и бензофенон) были введены на место 2-этильной группы. Полученные соединения TDBzl-этомидат (4-3-трифторметил-3*H*-диазирин-3-ил бензиловый эфир этомидата, **123**) и BzBzl-этомидат (4-бензоилбензиловый эфир этомидата, **124**) сохранили сильную анальгетическую активность и способность потенцировать токи ГАМК, что в дальнейшем может успешно использоваться для фармакодинамических исследований (рис.56) [152]. Данный подход оказался эффективным и при создании Azi-этомидата (**125**), который в последствии позволил выявить межсубъединичный сайт связывания Этомидата и его производных вплоть до идентификации аминокислотных остатков, участвующих в связывании (рис.66) [139, 153]. Кроме того, в исследовании с использованием Azi-этомидата удалось подтвердить, что Этомидат и Пропофол, сходные по профилю действия анестетики, связываются с разными сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецептора[138].

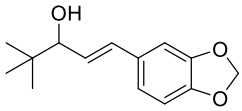


123 **124** **125**

Рисунок 56.

II.2.3. Стирипентол

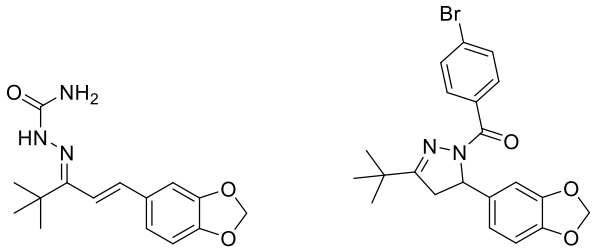
Стирипентол (STP) – противосудорожный препарат ряда ароматических аллильных спиртов, применяемый для лечения тяжелых форм эпилепсии, таких как синдром Драве (рис.57) [154]. Стирипентол обладает сильным положительным аллостерическим модулирующим эффектом в отношении α3-ГАМК$_A$-рецепторов и в меньшей степени потенцирует рецепторы, содержащие β1 и ε подтипы субъединиц [155]. Фармакодинамические исследования, выполненные в работах [156, 157] позволяют утверждать, что стирипентол воздействует на рецепторы через собственный сайт связывания.



Стирипентол

Рисунок 57.

Исследования лиганд-рецепторных взаимодействий серии производных стирипентола, проведенные в работе [158], показали, что введение терминальной первичной амидной группы в семикарбазоновый фрагмент с арильным фрагментом снижает противосудорожное действие. Лучший эффект оказывает введение *трет*-бутильной группы, так соединения **126** – гидразинкарбоксамид бензо[*d*][1,3]диоксола и его пиразольный аналог **127** демонстрировали выраженный профиль противосудорожной активности в отсутствие признаков нейротоксического влияния (рис.58).

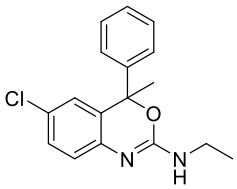


126 **127**

Рисунок 58.

II.2.4. Этифоксин

Этифоксин – 2-этиламино-6-хлор-4-метил-4-фенил-4*H*-3,1-бензоксазина гидрохлорид, представляет собой небензодиазепиновый анксиолитический и противосудорожный препарат (рис.59) [159]. Данный препарат обладает необычным механизмом воздействия на рецептор, разносторонние эксперименты указывают на то, что он способен связываться с несколькими различными сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецепторов в зависимости от его конформации [160]. Это делает его перспективным инструментом в структурных исследованиях сложных гетеропентамерных рецепторных комплексов, к которым относятся ГАМК$_A$-рецепторы.



Этифоксин

Рисунок 59.

II.2.5. Нейростероиды

Нейростероиды являются одним из самых сильнодействующих и эффективных классов модуляторов ЦНС. Термин «нейростероид», предложенный еще в 1980х годах, первоначально включал только эндогенные стероиды, продуцируемые в ГМ или других отделах нервной системы. Однако, со временем это понятие расширилось и на данный момент включает в себя все стероидные соединения природного или синтетического происхождения, способные в той или иной степени модулировать передачу нервного возбуждения в ЦНС. Нейростероиды участвуют в механизмах стресса и составляют патогенетическую основу постстрессовых расстройств, тревожных состояний и эмоциональной нестабильности [161, 162]. В зависимости от своей структуры, нейростероиды обладают довольно широким диапазоном фармакологических эффектов, известно, что они способны как потенцировать, так и ослаблять ГАМК-ергическую функцию в ГМ [163, 164]. Аллостерические сайты связывания нейростероидов многочисленны, они располагаются на внутренней поверхности между трансмембранными доменами α1- и β2-субъединиц, а также в карманах между α-спиралями α1-субъединицы ближе к внеклеточной части. Как правило, нейтростероиды обладают неселективным механизмом действия, связываясь одновременно с несколькими сайтами. К основным эндогенным нейроактивным стероидам, обладающим тормозной функцией в ЦНС можно отнести тетрагидродеоксикортикостерон (THDOC), андростандиол (3α-диол), прегнанолон и аллопрегнанолон (рис.60).

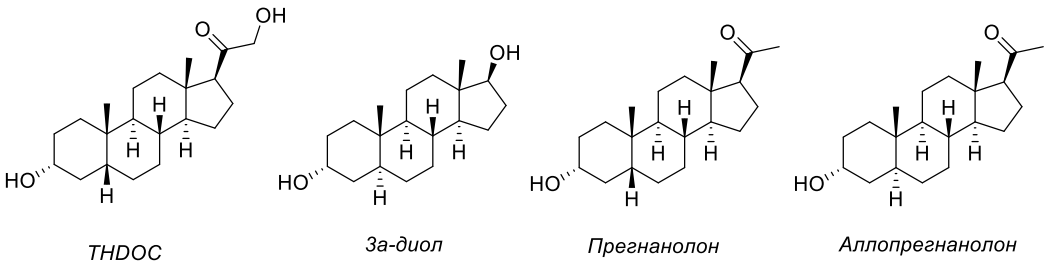


Рисунок 60.

Возбуждающей активностью обладают прегненолон-сульфат, изопрегнанолон (изоаллопрегнанолон, 3β,5α-THP), дегидроэпиандростерон (DHEA) и дегидроэпиандростерон-сульфат (рис.61).

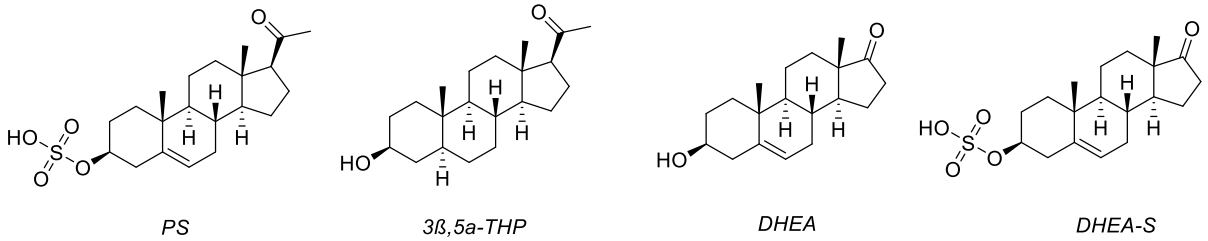


Рисунок 61.

Обладая высокой липофильностью, нейростероиды активно связываются с различными подтипами ГАМК$_A$-рецепторов, взаимодействуя со специфическими сайтами на их поверхности [165, 166]. Стероиды, обладающие обезболивающим действием, а также все 3α-гидроскистероиды как правило модулируют ГАМК$_A$-рецепторы неселективно, связываясь с большинством подтипов рецепторов [166, 167]. Например, аллопрегнанолон-(3α,5α)-3-гидроксипрегнан-20-он, как и его 5β-аналог, являются ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов, индуцируя общее анальгезирующее действие. Помимо ГАМК$_A$-рецепторов, многие нейростероиды способны модулировать функции и других нейромедиаторных систем, таких как глутаматные рецепторы (НМДА-рецепторы), никотиновые ацетилхолиновые и серотониновые 5-НТ$_3$ рецепторы [168].

Приведенные выше сведения несомненно указывают на огромный клинический потенциал нейроактивных стероидов, что подтверждается большим числом стероидных препаратов, находящихся на разных стадиях клинических испытаний или уже применяемых на фармацевтическом рынке. Показанием к применению нейростероидной терапии являются такие заболевания как эпилепсия и эпилептический статус, синдром Мартина — Белла, посттравматические расстройства и болезнь Альцгеймера [162].

Описанные в литературе химические модификации эндогенных нейростероидов крайне разнообразны, как велико и число исследуемых перспективных стероидных производных. Анализируя некоторые структурные особенности, можно выделить следующие основные направления модификации. Как отмечалось выше, 5α- и 5β-производные 3-гидроксипрегнан-20-она обладают сопоставимыми анальгезирующими эффектами. несмотря на различное пространственное строение, следовательно, получение различных изомеров по этому положению не исключает успешности подхода. Однако, это правило нельзя экстраполировать на другие положения стероидного каркаса. В работе [167] было показано, что при введении небольшого метильного фрагмента в шестое или седьмое положение структуры, модификация оказывается успешной только в случае 6β-метильного производного **128** (рис.62). Соединение **128** продемонстрировало хороший профиль положительной модулирующей активности (EC_{50} = 0.0057 нМ), в то время как другие его пространственные изомеры потеряли ее полностью.

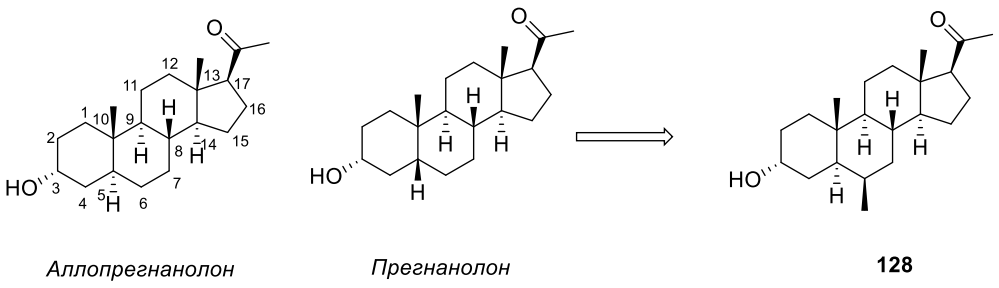


Рисунок 62.

Среди других наиболее перспективных направлений модификации циклопентанпергидрофенантренового каркаса можно выделить: 1) варьирование заместителей во 2 или 3 положениях, 2) создание мостиковых структур между ними, 3) различные модификации 17 и 21 положений, 4) введение функциональных заместителей в 5 и 11 положения стероидного каркаса (рис.63) [169].

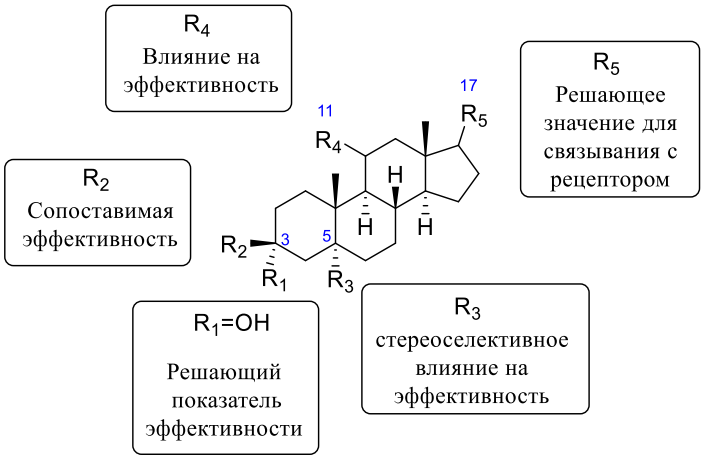


Рисунок 63.

Нейроактивные стероиды активно исследуются с начала 1970х годов, однако, многие из предложенных за это время препаратов были отозваны из обращения в связи с теми или иными побочными эффектами. Например, один из первых выведенных на рынок препаратов Альфаксолон (**129**) – модифицированный кето-группой по одиннадцатому положению аллопрегнанолон, был изъят из оборота уже в 1984 году в связи с описанными случаями тяжелых аллергических реакций, наблюдаемых при его применении (рис.64) [170]. Другим примером модификации каркаса аллопрегнанолона стала работа [171], где введение его в структуру диметиламинового заместителя в 11 положение и этоксильной группы во 2 стали

ключом к получению водорастворимого анестетика Минаксолона (**130**) (рис.64). Однако, и он не был выведен на рынок в связи с высокой токсичностью, обнаруженной на моделях *in vivo.*

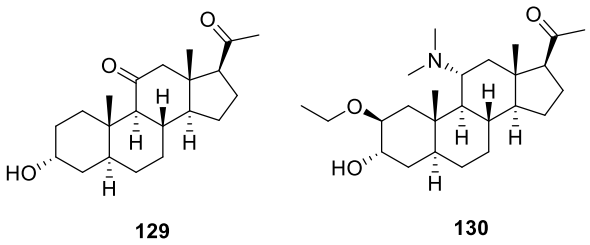


Рисунок 64.

Варьированием заместителей во втором положении, но уже в структуре модифицированного галогеном каркаса прегнанолона был получен еще один перспективный ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов ORG-20599 (**131**) (рис.65). Морфолиновый фрагмент полученного лиганда значительным образом улучшал растворимость его в воде, но в тоже время и потенцировал нежелательные побочные реакции препарата, что также не позволило использовать препарат в клинике [172].

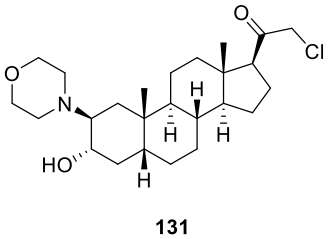
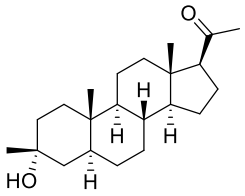
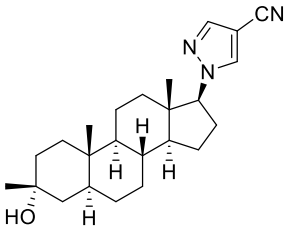


Рисунок 65.

Лучших результатов удалось добиться исследователям [173] при создании 3-замещенных аналогов аллопрегнанолона. Так, 3β-метильное производное – Ганаксолон (**132**) продемонстрировал высокие показатели ГАМК-ергической активности при исследованиях *in vitro* и *in vivo.* Также следует отметить успех разработанного американской компанией SAGE Therapeutics препарата SAGE-217 (Зуранолон) (**133**) (рис.66) [174]. В модифицированный по третьему положению метильной группой стероидный каркас, исследователями был введен в 21 положение новый фармакофорный фрагмент – 3-цианопиразол. Было описано, что Зуранолон является ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов. В ходе многочисленных клинических испытаний SAGE-217 зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения болезни Паркинсона, послеродовой депрессии и депрессивных расстройств различного генеза.



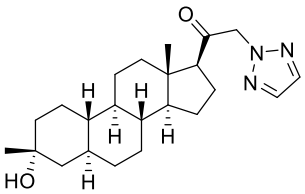
132, *GX*



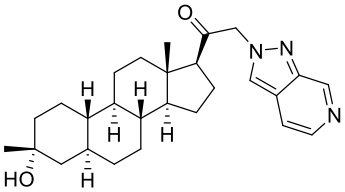
133, *SAGE-217*

Рисунок 66.

Компанией Sage Therapeutics также была создана серия соединений на основе нор-19-прегнанолона с гетероциклическим фрагментом в 21 положении. Наилучшие результаты в этом отношении показали производные 1,2,3-триазолов. Одним из предложенных компанией соединений является SAGE-516 (**134**) [175], ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов, содержащих γ и δ субъединицы (рис.67). Скрининг биологической активности проводился на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей, в ходе которого было показано, что SAGE-516 в концентрации всего 2 мг/кг снимал судорожный профиль. Той же компанией было получено соединение SAGE-872 (**135**) [175], (рис.67) которое селективно связывается с α1β2γ подтипом ГАМК$_A$-рецепторов и может быть полезно для дальнейших исследований экстрасинаптической нейротрансмиссии.



134, *SAGE-516*



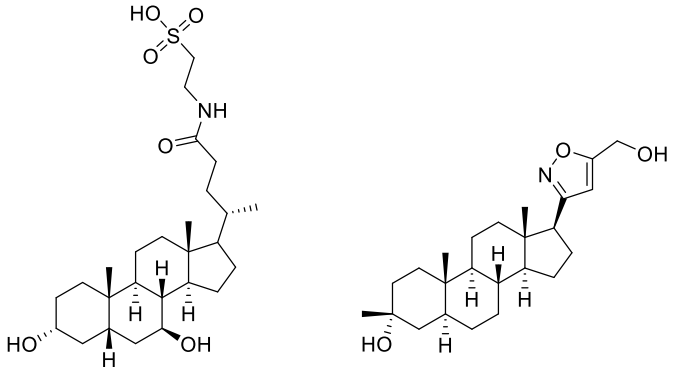
135, *SAGE-872*

Рисунок 67.

Трансформации стероидного каркаса по семнадцатому положению, как было отмечено выше, также дают положительные результаты в получении ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов. Так, итальянской фармацевтической компанией Bruschettini SRL был создан конъюгат таурина и урсодезоксихолевой кислоты – тауроурсодезоксихолевая кислота (TUDCA) (**136**), перспективный для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний, включая боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона (рис.68) [176]. Кроме того, результаты биологических испытаний указывают, что TUDCA обладает анти-апоптотической активностью, а также усиливает высвобождение желчных солей.

В работе [177] влияние на биологическую активность заместителя в 17 положении стероида рассматривалось на примере описанного выше препарата Ганаксолон (рис.66, **132**). С

целью улучшения его фармакологического профиля, авторами было предложено новое биоизостерное соединение с модифицикацией 17β-ацетильной группы изоксазольным фрагментом – биоизостерным аналогом кетогруппы. В результате был синтезирован 3-(3α-гидрокси-3β-метил-5α-андростан-17β-ил)-5-(гидроксиметил)-изоксазол (UCI-50027) (**137**, рис.68).

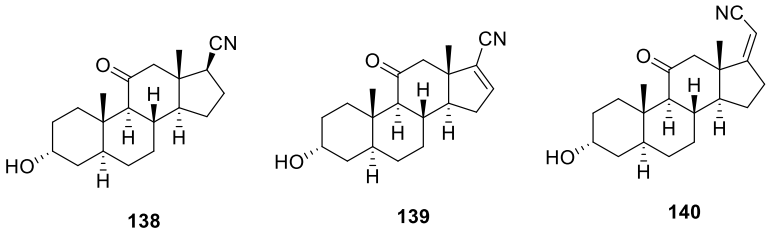


136, *TUDCA* **137**, *UCI-50027*

Рисунок 68.

Соединение UCI-50027 (**137**) показало выраженную положительную аллостерическую модулирующую активность в отношении α1β2γ2 и α2β1γ2 подтипов ГАМК$_A$-рецепторов. В опытах *in vivo* UCI-50027 показал эффективное анксиолитическое и противосудорожное действие. Кроме того, авторами исследования был заключен вывод о том, что данная модификация позволила улучшить пероральную биодоступность нейростероида [177].

Авторами [178] модификация 17 положения исследовалась на примере альфаксалона – анестетика общего действия. Полученные введением нитрильной группы Δ^{16} и $\Delta^{17(20)}$ аналоги (**138-140**) исследовались на предмет селективности и анальгетической активности как *in vitro,* так и на моделях *in vivo* (рис.69)[179]. Наилучший результат в ходе исследований показало производное **139**, чей уровень активности был сравним с действием исходного соединения, Альфаксалона.



138 **139** **140**

Рисунок 69.

Необычным и эффективным приемом модификации эндогенных нейростероидов является введение кислородного мостика между А и С кольцами стероидного каркаса (рис.70), описанное в работе [173, 180]. Оценивая способности полученных лигандов **141-144** к конкурентному связыванию с ГАМК$_A$-рецептором, исследователям удалось оценить влияния заместителей в выбранных положениях стероидной структуры. Так, наивысший уровень аффинности показали соединения **141 (**IC$_{50}$ = 93 нМ) и **144 (**IC$_{50}$ = 72 нМ) (в сравнение, IC$_{50}$ аллопрегнанолона 86 нМ), что позволяет говорить о дальнейших перспективах внедрения их в качестве лекарственных препаратов (рис.70).

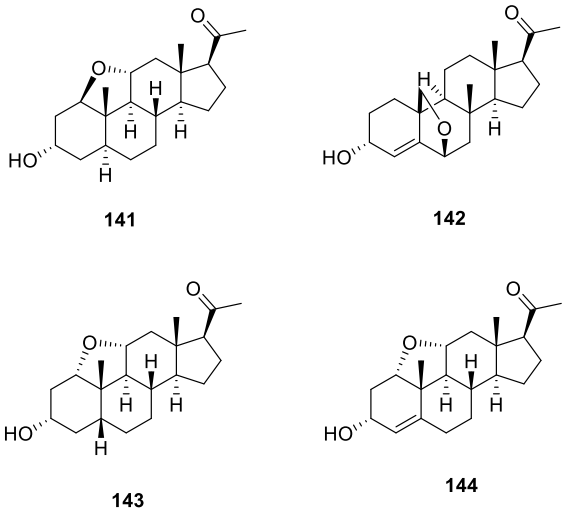
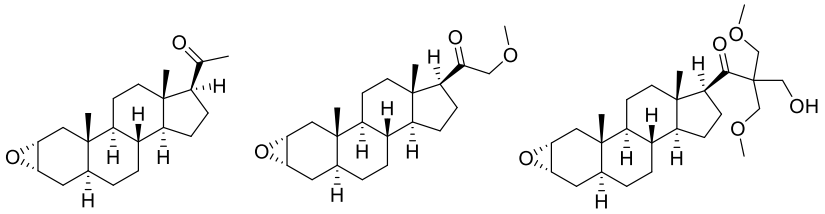


Рисунок 70.

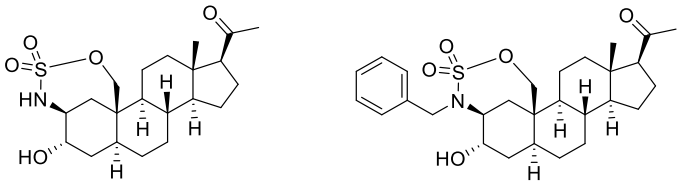
В другой работе [173] решено было поместить 2α,3α-эпоксидный цикл на место 3α-гидроксильной группы (рис.71). Полученные производные **145-147** демонстрировали удовлетворительную противосудорожную активность на модели пентилентетразол-индуцированных судорог у мышей в дозировке 20 мг/кг. Отдельно следует отметить, что авторами также рассматривался вопрос активности соответствующих диолов, неизбежно образующихся в ходе метаболизма эпоксидных производных стероидов. И хотя раскрытие цикла *in vivo* происходит достаточно быстро, метаболиты не вносят никакого вклада в противоэпилептический профиль активности препаратов.



145 146 147

Рисунок 71.

В ряде работ [181, 182] на каркас аллопрегнанолона наращивались более объемные мостиковые структуры на основе сульфамоильной группы, введенной в 2 положение при сохранении гидроксильной группы в 3α-положении. Как и другие мостиковые структуры, сульфамоильная группа в значительной степени увеличивает конформационную жесткость молекулы, а также открывает путь к нуклеофильным реакциям по 19 положению, что важно для дальнейших трансформаций лигандов [182, 183]. Соединение **148** и его *N*-бензильный аналог **149** продемонстрировали профиль активности близкий и даже превосходящий препарат сравнения аллопрегнанолон (EC_{50} = 63-81 нМ), а также схожий уровень аффинности к $ГАМК_A$-рецепторам (рис.72). Описанные результаты говорят о том, что введение дополнительных групп во 2 и 19 положения стероидного каркаса, обладающих возможностью образовывать водородные связи, положительно влияет на профиль активности нейростероидов. [184, 185].



148 149

Рисунок 72.

II.2.6. Монотерпены

Современная медицина имеет глубокие корни, берущие свое начало от древних традиционных методов лечения, которые практикуются во всем мире веками [186, 187]. Результаты этой преемственности имеют колоссальное значение, так более 50% используемых в настоящее время лекарств и фармакофорных фрагментов относятся к природным соединениям [188-190]. Практически все описанные выше модуляторы $ГАМК_A$-рецепторов являются веществами синтетического происхождения, однако, регуляторные функции в тормозных процессах ЦНС способны выполнять и множество природных соединений. К таким веществам можно отнести класс монотерпенов, большое число представителей которого в той

или иной степени влияют на работу ГАМК$_A$-рецепторов. К настоящему моменту имеются лишь фрагментарные данные о механизме связывания монотерпенов с ГАМК$_A$-рецепторами, однако в этом отношении проводится активная исследовательская деятельность. Рядом исследований [191-196] подтверждается способность аллостерически усиливать рецепторную функцию у таких монотерпенов как цитронеллол, пинен, туйон, а также у многих терпеноидов (тимол, карвакрол, борнеол, камфора, ментон и карвон) (рис.73).

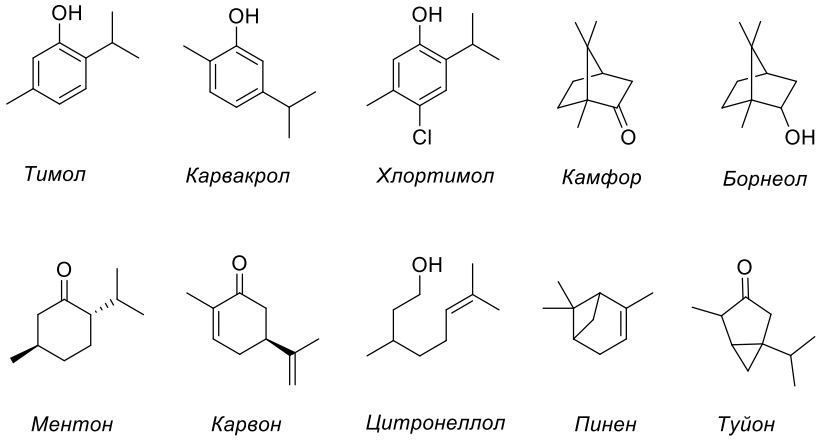


Рисунок 73.

Известно, что изомеры одного и того же вещества могут оказывать разные, а нередко и противоположные фармакологические эффекты. В этом отношении монотерпены не являются исключением, так , (+)-изоментол является сильным ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов, тогда как (+)-ментол практически не обладает ГАМК-ергической активностью (рис.74) [192]. Этот факт четко указывает на то, что стереохимия играет ключевую роль в степени активности монотерпенов.

Кроме того, исследования показывают, что взаимное расположение основных фармакофорных фрагментов, таких как гидроксильная и боковые алифатические группы, также оказывает сильное влияние на фармакологический профиль лиганда. Описано, что гидроксильная группа, расположенная в молекуле α-терпинеола в боковом алифатическом фрагменте, делает его (91.2 ± 5.3% при 300 μM) более активным, по сравнению со структурно близким (+)-изоментолом (рис.74) [192]. Эта тенденция находит подтверждение и при переходе к классу терпеноидов. В частности, (+)-изопулегол, чья гидроксильная группа расположена в первом положении циклического каркаса, по степени модулирующей активности близок к (+)-изоментолу и значительно слабее α-терпинеола (рис.74) [195].

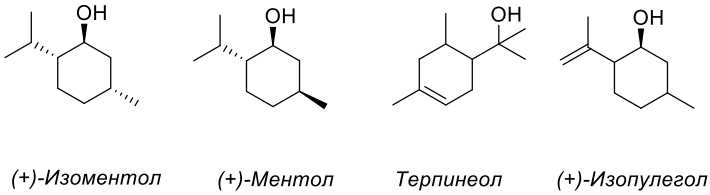


Рисунок 74.

Важно отметить также и влияние положения боковых алифатических заместителей на характер лиганд-рецепторных взаимодействий. Возвращаясь к описанному выше сильному ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов Пропофолу, стоит отметить его структурную схожесть с некоторыми монотерпенами, такими как (+)-ментол и изопулегол. В работе [195] было найдено, что ментол и Пропофол имеют общие сайты связывания на поверхности ГАМК$_A$-рецепторов из-за их специфических структурных сходств, которые включают в себя близкое расположение изопропильной и гидроксильной групп в циклическом каркасе (циклогексанольное кольцо для ментола и фенольное кольцо для Пропофола). Однако, Пропофол имеет более выраженное сродство к сайту связывания по сравнению с ментолом. Это можно объяснить тем, что изопропильные группы пропофола лежат в плоскости фенольной системы, тогда как (+)-ментол, изоментол и изопулегол являются наиболее стабильными в конформации кресла и гидроксильные и изопропильные группы в них размещены экваториально [197].

Роль боковых алкильных заместителей исследовалась также на примере незамещенного циклогексанола (**150**), который, как было найдено, обладает очень низкой модулирующей активностью в отношении ГАМК$_A$-рецепторов (30,1 ± 10,3% в концентрации 300 μM) (рис.75). Из этого следует, что алифатические боковые заместители в структуре монотерпенов играют существенную роль в их фармакологическом профиле [195]. Этот факт подтверждается еще и тем, что 2,6-диизопропилциклогексанол (**151**) и 2,6-диметилциклогексанол (**152**) являются сильнодействующими анестетиками (EC$_{50}$ 14,0 μM и 13,1 μM, соответственно) (рис.75) [198].

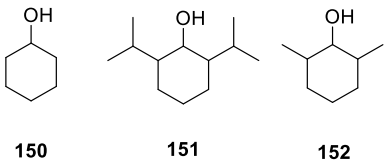
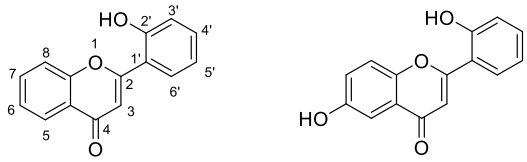


Рисунок 75.

II.2.7. Флавоноиды

Еще одним классом неселективных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов природного происхождения являются флавоноиды – крупнейший класс растительных полифенолов, играющих важную роль в растительном метаболизме. Флавоноиды изначально ассоциировались с ГАМК-рецепторами благодаря способности ингибировать связывание бензодиазепинов в мембранах нейронов ГМ. Однако, позднее в ряде работ [199-201] был открыт их широкий спектр как положительной, так и отрицательной модулирующей активности в отношении ГАМК$_A$-рецепторов. Исследования «структура-активность», основанные на критерии аффинности лигандов показали, что флавоны взаимодействуют с ГАМК$_A$-рецепторами, связываясь через высокоаффинный бензодиазепиновый сайт неселективно с различными изоформами рецепторов [202]. Влияние введения небольших заместителей, таких как электроноакцепторные группы (NO_2 и галогены), и электронодонорная группа (CH_3) в 6 или 3' положения, а также гидроксильной группы в 2' положение исследовалось довольно подробно в работах [203, 204], где было показано, что подобные небольшие трансформации структуры флавоноидов могут приводить к значительному увеличению аффинности лигандов (рис.76). Значительные успехи в этом отношении были достигнуты в работе [205], где было изучено влияние на ГАМК-ергическую активность флавонов модификации 6 положения гетероциклического каркаса. Из синтезированных 6-замещенных аналогов наибольшую активность продемонстрировали 2-гидроксифлавон (**153**) – нейтральный модулятор ГАМК$_A$-рецепторов и 6,20-дигидроксифлавон (**154**) – лиганд с выраженной отрицательной модулирующей активностью (рис.76). Данные результаты указывают на то, что наличие заместителя в 6 положении является ключевым фактором, определяющим аффинность и активность лиганда [205].



153 **154**

Рисунок 76.

Другим примером нейроактивных флавоноидов являются выделяемые из корней солодки (лат. *Glycyrrhiza glabra*) флавоноиды глаброл и глабридин (**155, 156**) (рис.77). В ходе ряда биологических испытаний было найдено, что глаброл обладает положительным аллостерическим модулирующим эффектом в отношении бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецепторов и вызывает выраженную седацию на моделях *in vivo* [206]. Другой флавоноидный

компонент экстракта корней солодки – глабридин усиливает ГАМК-опосредованные ионные токи, положительно модулируя функцию ГАМК$_A$-рецепторов в широком диапазоне концентраций и также обладает седативным и снотворным эффектом [207].

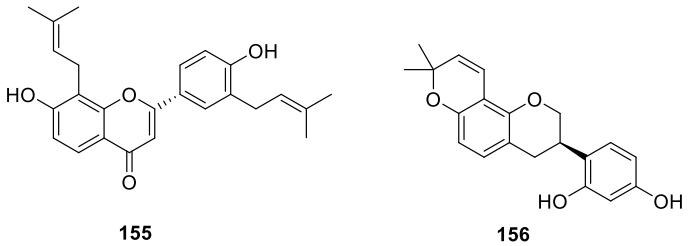


Рисунок 77.

Бифлавоноиды мезоаферрон B, русфлавон и агатисфлавон (**157-159**), содержащиеся в растениях рода Сумах (лат. *Rhus*), также обнаруживают способность конкурентно ингибировать связывание флумазенила с ГАМК$_A$-рецепторами, что подтверждает гипотезу о их высоком сродстве к бензодиазепиновому сайту рецептора (рис.78) [208]. Полученные авторами результаты биологических испытаний *in vivo* говорят о дозозависимом седативном эффекте русфлавона, который может быть полностью нивелирован флумазенилом [208].

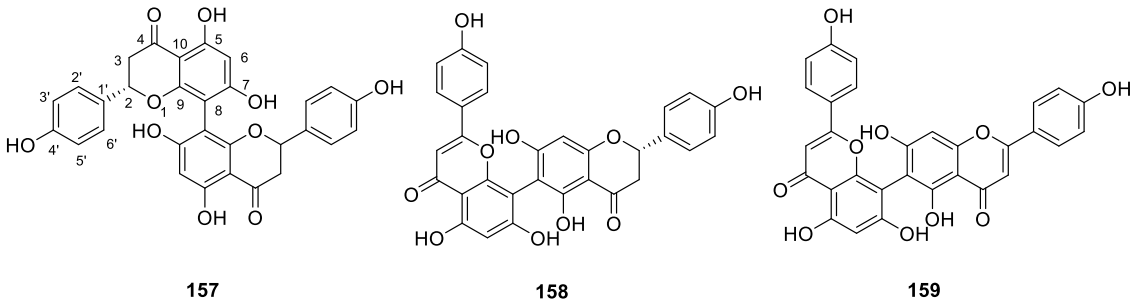
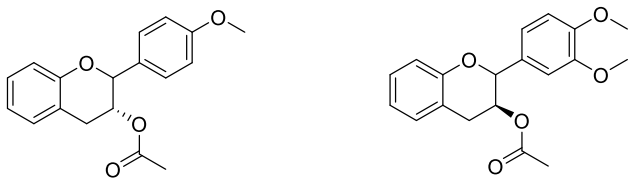


Рисунок 78.

Интересным примером природных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов является сложный эфир флаван-3-ола Fa131 (**160**) и его близкий аналог Fa173 (**161**), описанные в работе (рис.79) [209]. 2-Метоксифенилхроман-3-ил ацетаты **160** и **161** являются единственными известными селективными модуляторами α2β2γ2-подтипа ГАМК$_A$-рецепторов. Следует отметить, что лиганд Fa173 не способен ингибировать эффекты от введения анестетика Пропофола, производного барбитуровой кислоты тиопентала и нейроактивного стероида аллопрегнанолона, однако значительно ослабляет действие классического снотворного-транквилизатора диазепама. Этот факт позволяет утверждать, что лиганды Fa131 и Fa173, как и высокие дозы

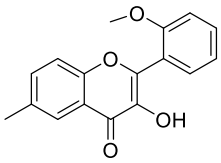
бензодиазепинов, оказывают положительное модулирующее действие через общий или смежный сайт связывания [209].



160, *Fa131* **161**, *Fa173*

Рисунок 79.

Однако, флавоноиды способны связываться не только с бензодиазепиновым сайтом, но и с другими сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецепторов [210-212]. Так, в исследовании [213] было обнаружено, что синтетический флавоноид, 3-гидрокси-2'-метокси-6-метилфлавон (3-OH-2'MeO6MF, **162**), селективно потенцирует активность β2/3-подтипов ГАМК$_A$-рецепторов, а на моделях *in vivo* демонстрирует анксиолитическое действие (рис.80).

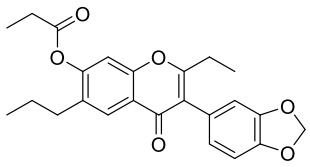


162, *3-OH-2'MeO6MF*

Рисунок 80.

Сходным механизмом связывания с рецептором обладают модифицированные изофлавоны – бензопиран-4-оны, подкласс флавоноидов, отличающийся от флавонов положением замещенной фенильной группы. Хотя в ранних исследованиях [199] было показано, что соединения данного типа способны конкурентно связываться с ГАМК$_A$-рецепторами, вытесняя [^{3}H]-диазепам. К настоящему моменту достоверно доказана возможность индукции изофлавонами положительного ГАМК$_A$-модулирующего эффекта в отсутствие нежелательных побочных эффектов, связанных с классическими бензодиазепиновыми лигандами. Так, при проведении ряда трансформаций каркаса, становится возможным связывание лигандов с другими сайтами, отличными от бензодиазепинового, что подтверждается отсутствием чувствительности к введению флумазенила [214]. Наилучших результатов в этом отношении удалось достичь при замене хроменильного и бензодиоксолильного фрагмента, соединение **163** в ходе ряда биологических испытаний

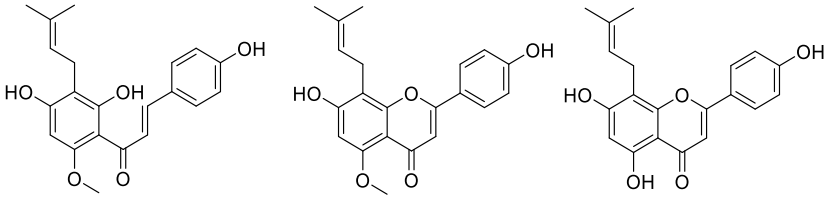
показало себя активным (EC_{50} = 9.3 μM) и эффективным положительным модулятором подтипа α1β2γ2 ГАМК$_A$-рецепторов (рис.81) [214].



163

Рисунок 81.

Наиболее необычным механизмом ГАМК-ергической активности обладают пренилфлавоноиды ксантохумол (**164**, XN), изоксантохумол (**165**, IXN) и 8-пренилнарингенин (**166**, 8PN), выделяемые из сырья хмеля обыкновенного (лат. *Humulus lupulus* L.) (рис.82). В исследовании [215] на моделях рекомбинантных ГАМК$_A$-рецепторов α1β3γ2, α2β3γ2 и α6β3δ было показано, что наиболее эффективно флавоноиды связываются с δ-содержащим подтипом, усиливая тормозные влияния ГАМК.



164 **165** **166**

Рисунок 82.

В качестве перспективных аллостерических модуляторов α1β2γ2 ГАМК$_A$-рецепторов исследовались также родственные флавоноидам – производные кумаринов и фуранокумаринов [216]. Значительный эффект в потенцировании ионных токов демонстрируют остол, оксипеуцеданин, императорин, изоимператорин, феллоптерин и геракленин (**167-172**) (рис.83). При сильных различиях в строении каркаса молекулы, все эти соединения несут либо оксипренильную, либо пренильную группу, что косвенно указывает на ее принципиальное значение в способности лиганда модулировать рецепторную функцию. В рамках исследования ГАМК$_A$-ергического профиля активности лигандов было найдено, что остол (**167**) и оксипеуцеданин (**168**) обладают высоким сродством к ГАМК$_A$-рецепторам и относительной эффективностью, а их влияние на биологические модели не снимается при введении антагониста бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора – флумазенила [216, 217]. Эти

данные позволяют говорить о возможности в будущем эффективного применения производных кумаринов как анксиолитических препаратов.

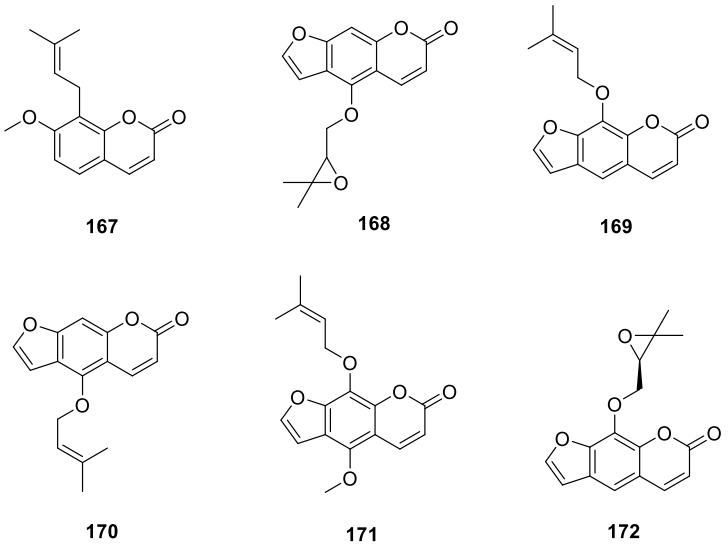


Рисунок 83.

II.2.8. Производные валереновой кислоты

Сесквитерпеновые компоненты экстракта валерианы лекарственной (лат. *Valeriana officinalis*), такие как валереновая кислота (рис.84), также обладают способностью к выраженной неселективной модуляции ГАМК$_A$-рецепторов, в малых концентрациях выступая в роли аллостерических агонистов, а в высоких модулируя рецепторную функцию напрямую [218-220]. Отмечается также их некоторая селективность в отношении α1/2/3/5 подтипов субъединиц против довольно низкой активности в отношении α4 ГАМК$_A$-рецепторов. Как и многие другие ПАМ, у производных валереновой кислоты наблюдается наибольшая аффинность в отношении β2/3-содержащих подтипов рецепторов, что объясняется эффективным связыванием с остатком Asp265, расположенным в β-субъединице [218].

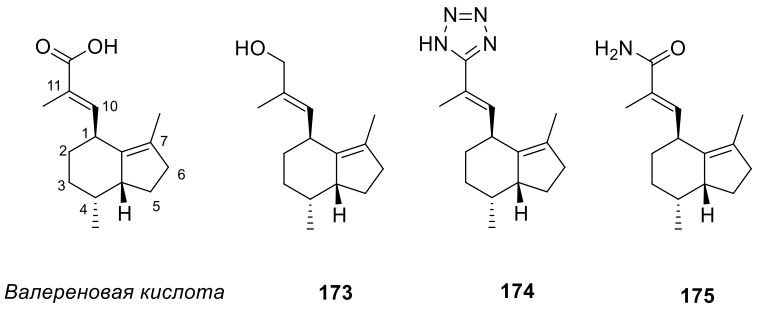


Рисунок 84.

В рамках исследования лиганд-рецепторных взаимодействий серии производных валереновой кислоты было показано, что отрицательный заряд карбоксилат-аниона не является обязательным для наличия ГАМК-ергической активности у молекулы. Тогда как, удаление метильной группы из 11 положения (рис.81) или кратной связи между 10 и 11 атомами углерода приводят к значительному снижению модулирующие активности у лигандов [221]. Наибольших успехов в модификации структуры валереновой кислоты удалось добиться заменой в 11 положении карбоксильной группы на спиртовую или при введении в это положение дополнительного *N*-гетероцикла – тетразола. Полученные в результате валеренол (**173**) и гетероциклическое производное (**174**) демонстрировали выраженную положительную аллостерическую модулирующую активность (рис.85). Также интересные результаты были получены при замене карбоксильной функции на амидную. Высокоэффективным оказался незамещенный амид валереновой кислоты **175** (EC_{50} = 13.7μM), а моно- и диалкилзамещенные амиды обладали значениями EC_{50} близкими к валереновой кислоте (EC_{50} 18.8-28.4 μM относительно 22.8 μM для валереновой кислоты) (рис.85) [222].

II.2.9. Авермектины

Описанные ранее природные модуляторы $ГАМК_A$-рецептора являются соединениями растительного происхождения, однако, еще с момента выделения первых антибиотиков, становится все более и более очевидным, что микроорганизмы также являются прекрасным источником новых биологически-активных соединений [223]. Выделенные в 1978 году из бактерий вида *Streptomyces avermitilis* вещества, получившие название авермектины, стали новой вехой в развитии современной паразитологии.

Основная химическая структура авермектинов (**176**) была определена как макроциклический лактон с двумя присоединенными остатками сахаров в боковой цепи (рис.86) [224].

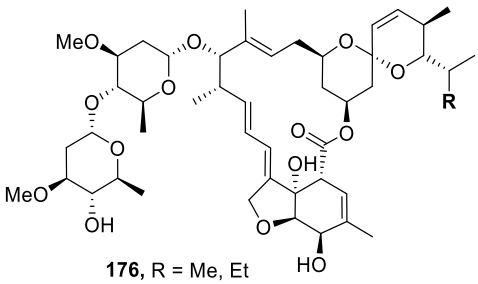


Рисунок 86.

Широкий спектр проведенных паразитологических тестов эффективности показал, что новое семейство соединений обладает активностью против основных представителей семейства нематод у домашних животных (овцы, кролики и т.п.) в широком диапазоне переносимых

дозировок [223]. Следует отметить также, что Авермектин B_{1a} оказался примерно в 1000 раз более эффективен, чем Тиабендазол – классический противопаразитарный и фунгицидный препарат ряда бензимидазолов.

Основываясь на экспериментальных фактах, было установлено, что авермектины не действуют так, как бензимидазолы (подавление полимеризации тубулина, блокируя тем самым сборку микротрубочек в клетках нематод), не блокируют холинергическую нейротрансмиссию и не вызывают деполяризацию клеточных мембран как Пирантел и Порантел, не парализуют паразитов путем гиперполяризации подобно производным пиперазина. Однако, они вызывают видимые нарушения двигательной активности, что указывает на нейрональную природу эффекта. Рассуждая таким образом и проведя обширные биохимические и электро-физиологические исследования [225-228], удалось установить, что авермектины действуют как активные агонисты цис-петлевых рецепторов, в том числе и $ГАМК_A$-рецепторов, связываясь со многими сайтами на их поверхности. При этом важно отметить, что они являются не только эффективными аллостерическими модуляторами рецептора, но и способны стимулировать выработку самой ГАМК на пресинаптической мембране нейрона.

Первые исследования, проведенные на базе исследовательских лабораторий фармацевтической компании Мерк, показали, что при удалении одного сахарного остатка наблюдается значительное антигельминтной эффективности, а при удалении обоих сахаров активность утрачивается полностью. Также в ходе модификаций выделенных биологически активных соединений было получено перспективное производное – Ивермектин, 22,23-дигидроавермектин B_1 (**177**) (рис.87). Оказалось, что он обладает превосходным сочетанием характеристик эффективности и безопасности и был выбран в качестве кандидата на дальнейшее коммерческое развитие [229].

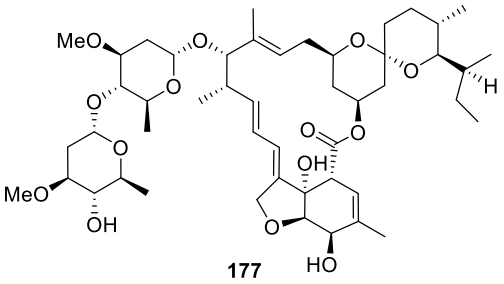


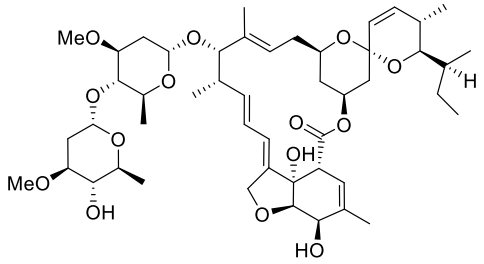
Рисунок 87.

Масштабные исследования биологической активности Ивермектина вначале распространялись исключительно на модели паразитарных заболеваний животных, однако,

очень быстро было обнаружено, что препарат обладает крайне высокой эффективностью при низкой токсичности. В связи с этими данными было принято решение о проведении клинических исследований на пациентах с онхоцеркозом (речной слепотой) — гельминтозом из группы филяриатозов, характеризующимся образованием подкожных узлов, поражением кожи и глаз [230]. К настоящему моменту в медицине Ивермектин применяют для лечения ряда паразитарных болезней, таких как чесотка, гельминтозы, миазы и т. д. Препарат также применяют при лечении чесотки (особенно, норвежской чесотки) [231-233] и педикулёза [233, 234].

В последующие годы было разработано второе поколение противопаразитарных препаратов группы авермектинов. Они возникли по-разному, некоторые соединения были выделены биотехнологическим путем, некоторые путем направленной трансформации каркаса молекул [235].

Абамектин (**178**) – это авермектин B_{1a}, один из продуктов, обнаруженных в мицелии *S. avermilitis* (рис.88). В ходе исследования биологической активности было показано, что антигельминтная активность абамектина аналогична ивермектину или даже несколько выше [236]. Он был выведен на рынок для использования на крупном рогатом скоте в Австралии в 1985 году. Позднее, благодаря более низкой стоимости, связанной с его более простым производством, он стал широко использоваться в других отраслях, например, в качестве сельскохозяйственного пестицида.

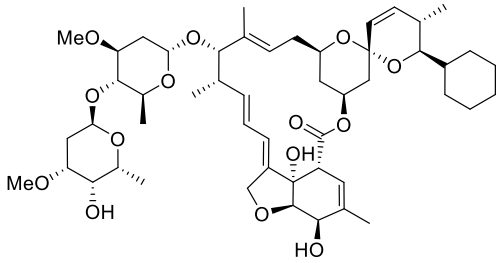


178

Рисунок 88.

Дорамектин (**179**) был изобретен с помощью программы «мутационного биосинтеза» в лабораториях Pfizer & Co. и Манчестерского университета в Англии (рис.89). Исследовательская программа [237] основывалась на идее, что мутантные микроорганизмы будут продуцировать вещества, немного отличающиеся от тех, которые вырабатываются стандартным штаммом. Данный подход оказался успешным. Было обнаружено, что модифицированный штамм не обладает способностью образовывать *изо*-бутильные и *изо*-

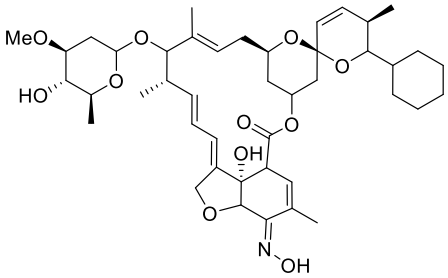
пропильные заместители, которые присутствуют в 25 положении авермектинового каркаса. При инкубировании культуры в присутствии добавок различных карбоновых кислот, бактерия включала их в раннюю стадию биосинтеза макроциклического лактона, что приводило к образованию авермектинов с различными заместителями в 25 положении. Их эффективность оценивалась в отношении нематод *in vitro* и на животных моделях. Наиболее перспективным был найден дорамектин – близкий структурный аналог Авермектина A_{1a}, но с циклогексильными и метилпропильными заместителями [238].



179

Рисунок 89.

Дальнейшая модификация была нацелена на сохранение высокой активности против *Dirofilaria immmitis* (сердечный червь) при одновременной оптимизации активности против блох для предполагаемого использования у собак и кошек. Производные дорамектина были подвергнуты скринингу против кошачьей блохи, *Ctenocephalides felis* (и *D. immitis*) *in vitro* [239]. Наибольший успех был достигнут в виде полусинтетического моносахаридного 5-оксимного производного Дорамектина, названного Селамектином (**180**) (рис.90) [239].

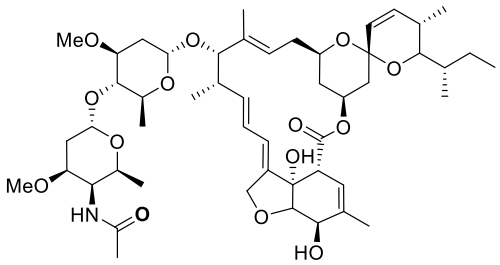


180

Рисунок 90.

Так как Ивермектин является липофильным соединением, а значит в значительной степени экскретируется в молоко животных, его применение становится невозможным у молочного скота. В связи с этим еще один актуальным направлением разработки аналогов ивермектина стал поиск соединений в меньшей степени или полностью не попадающих в

молоко животных. В ходе исследования было выявлено, что 4”-эпиамино-производные авермектина B имеют заметно более низкое распределение в молоко обработанного крупного рогатого скота [240]. В качестве наиболее перспективного был выбран Эприномектин (4”-эпиацетиламино-4”дезоксиавермектин B_1) (**181**, рис.91). Успешно пройдя серию испытаний активности *in vitro* и *in vivo*, Эприномектин был одобрен для использования в ветеринарии [236].



181

Рисунок 91.

Становится очевидным, что применение авермектинов со временем становится все более широким, а создание новых аналогов позволяет решать не только проблемы резистентности паразитических организмов, но и открывает принципиально новые возможности для лечения заболеваний различной этиологии.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что создание новых аллостерических модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов основывается на сочетании множества различных подходов и является динамически развивающейся областью медицинской химии и фармакологии. Структурная сложность данных рецепторов, а также многообразие их функциональной активности в зависимости от подтипа составляют основную проблематику данного направления и осложняют процесс создания лекарственных препаратов селективного профиля действия. Однако одновременно с этим и предоставляют широкие возможности для создания лекарственных средств, обладающих различными фармакологическими эффектами. Как видно из преведенных выше исследований, модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов могут являться как снотворными, анксиолитическими, противоэпилептическими, так и антипаразитарными препаратами, а также использоваться в качестве антидотов при отравлениях нейротропными веществами.

Основным трендом в создании современных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов, справедливо будет отметить, что данный факт одинаково применим и для других областей фармакологии, является получение лагиндов с высокой селективностью в отношении лишь

одного определенного подтипа рецепторов. Препараты такого типа неизменно обладают более низким числом нежелательных побочных эффектов в сравнении с их неселективными аналогами. При этом эффективными субстратами для создания селективных препаратов могут служить как малые молекулы синтетического происхождения, так и природные соединения, а в качестве инструментов их создания могут выступать самые разнообразные приемы модификации каркаса молекул.

III. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов как синтетического, так и природного происхождения играют важную роль в коррекции многих патологических процессов ЦНС [18]. Обширные исследования в этой области медицинской химии говорят о неизменной актуальности проблематики и ее социальной значимости. В литературе описаны разнообразные подходы к разработке новых лигандов, обладающих выраженной ГАМК-модулирующей активностью от небольших модификаций молекулы до полной реорганизации фармакофорного каркаса [92]. Целью настоящей работы стала разработка новых аллостерических модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов с использованием классических приемов медицинской химии.

Первая часть работы посвящена изучению возможности осуществления тио-изостерной замены с целью получения селективных ПАМ бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецепторов – синтез бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и изучение их анксиолитической активности *in vitro* и *in vivo*.

Вторая часть работы содержит в себе исследование возможности создания жестко-каркасных аналогов диазепиновых препаратов – синтез дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов. Разработан общий метод синтеза функционализированных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов, определены границы применимости метода и проведена оценка биологической активности широкой серии полученных соединений, исследована возможность их превращения в *N*-арил оксамиды, для которых также разработан эффективный метод синтеза и изучены свойства.

Третья часть работы демонстрирует возможность создания гибридных молекул, обладающих ГАМК-модулирующим механизмом действия на примере производных аллопрегнанолона, Авермектинов и производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов.

III.1. Тио-изостерные аналоги имидазо[1,2-*a*]препаратов

III.1.1. Синтез производных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Широко известно, что среди всех нейротропных лекарственных средств значительное место занимают снотворные и анксиолитические препараты: на их долю приходит около 15% от объема продаж всех лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке РФ[241]. Изучению и трансформации лигандов, связывающихся с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецепторов – основной их мишенью, посвящено множество работ в области медицинской химии. Как отмечалось выше, основным современным трендом в создании новых эффективных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов является поиск молекул, обладающих высокой селективностью действия. В этом отношении особых успехов достигли разнообразные производные имидазопиридинов, которые широко изучаются в последние годы как селективные α1-модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов [92]. Из множества предложенных в литературе соединений, несущих в своем составе имидазопиридиновый каркас, наиболее выдающимися по своим фармакокинетическим параметрам представляются производные имидазо[1,2-*a*]пиридинов, функционализированные ароматическими и амидными фрагментами. Среди них наиболее выделяется Золпидем – одобренный управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) снотворный препарат, признанный «золотым стандартом» за выдающиеся характеристики [41], а также родственные ему Алпидем, Некопидем и Сарипидем – эффективные анксиолитические препараты (рис.1) [42]. Другим интересным примером производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов являются соединения DS-1 (4-хлоро-*N*-[6,8-дибром-2-(2-тиенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил бензамид) и DS-2 (4-хлоро-*N*-[2-(2-тиенил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил бензамид), обладающие селективным положительным аллостерическим влиянием на δ-содержащие ГАМК$_A$-рецепторы (рис.1). Так, соединение DS-1, способное напрямую активировать ионные токи, тем самым модулируя эффекты α4β6δ рецепторов, является при этом самым сильным из описанных аллостерических агонистов данного подтипа рецепторов [46]. Соединение DS-2 в свою очередь является первым селективным ПАМ α4/6βxδ [107]. Оба эти лиганда успешно используются в медицинской химии в качестве удобного инструмента для специфических исследований δ-содержащих подтипов ГАМК$_A$-рецепторов.

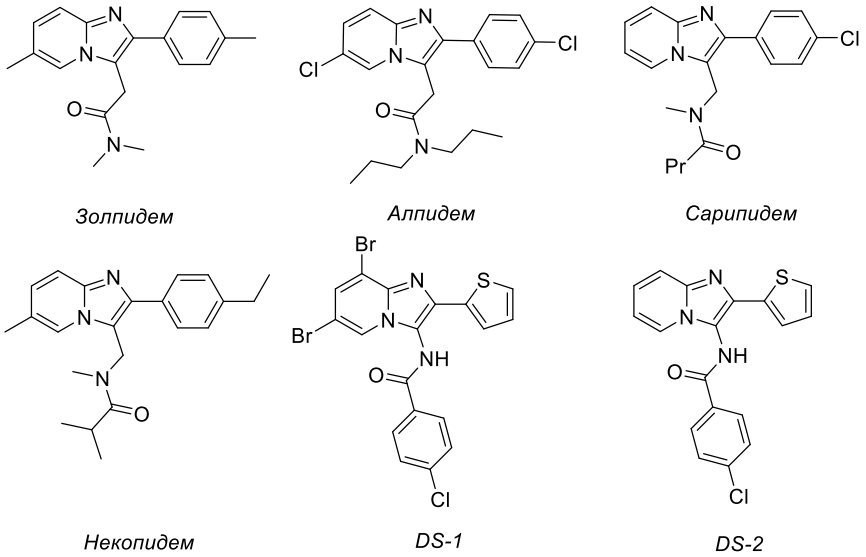


Рисунок 1. Лекарственные препараты имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда.

В данной части работы нами была осуществлена попытка трансформации имидазопиридинового каркаса с целью получения новых более эффективных аналогов снотворных и анксиолитических препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда. В качестве основного подхода нами был выбран классический прием изостерной замены, широко использующийся в медицинской химии [242]. Известно, что биоизостерные молекулы, получающиеся путем замены одного атома (группы атомов) на другой атом (группу атомов), сохраняют биологическую активность исходного соединения, однако могут отличаться стабильностью и специфичностью к определенной биологической мишени [243]. Создание таких соединений зачастую позволяет решить целый спектр проблем: от низкой биодоступности до неселективности действия лекарственных препаратов в биологических системах [244]. В данной части работы, нами было предложено осуществить замену пиридинового цикла в имидазо[1,2-*a*]пиридиновом каркасе на его тио-изостерный аналог – производные 1,3-тиазола (рис.2). Введение атома серы в структуру молекулы позволило бы, по нашим предположениям, не только увеличить биодоступность лиганда за счет повышения липофильности, но и позитивным образом модифицировать характер связывания новых бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов с ГАМК$_A$-рецепторами.

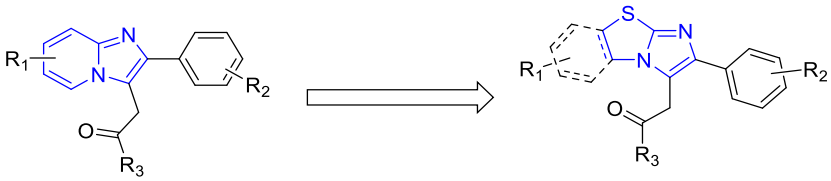


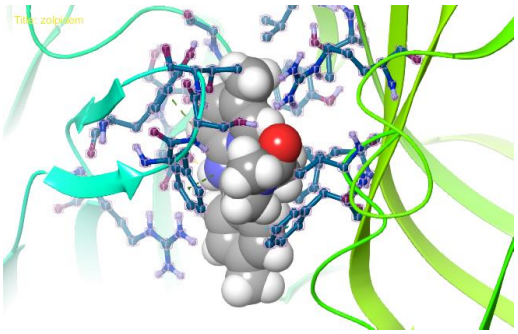
Рисунок 2. Тио-изостерная замена в имидазо[1,2-*a*]пиридиновом каркасе.

На первом этапе работы для апробации предложенной концепции был проведено молекулярное моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий на модели ГАМК$_A$-рецептора для составленной нами обширной библиотеки 1,3-тиазол-аннелированных гетероциклических соединений структурно близких к имидазо[1,2-*a*]пиридиновым препаратам. Докинг был проведен с помощью программы AutoDock 4. Протонированные/депротонированные структуры лигандов были заданы согласно предполагаемому состоянию при физиологическом pH. Конформационный поиск программы докинга был ограничен пространством, образованным двумя соседними субъединицами αγ, что согласуется с литературными данными о характере связывания лигандов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда. В процессе моделирования были учтены гибкость аминокислотных остатков сайта связывания рецептора, а также гибкость лигандов. Энергия связывания рассчитывалась с использованием сеточного метода: в узлах решетки был произведен расчет электростатических и Ван-дер-Ваальсовых вкладов для каждого типа атомов в лиганде. Было задано количество узлов 126×126×126, а размер ячейки 0.375 Å. Центр сетки был расположен в геометрическом центре масс мишени. Параметры для молекулярного докинга выбрали по умолчанию, при этом число запусков было равным 100. Оценка энергии связывания производилась с помощью полуэмпирической оценочной функции программы AutoDock 4. Энергия связывания оценивалась по формуле:

$$\Delta G_{binding} = Re*\Delta G_{elec} + RvdW*\Delta G_{vdW} + Rhb*\Delta G_{hbond} + Rds*\Delta G_{desolv} + Rt*\Delta G_{tors}$$

Результаты проведенных вычислений энергий связывания для всех соединений представлены в Приложении 1. Кроме того, был проведен первичный анализ лиганд-рецепторных взаимодействий для препарата сравнения Золпидема (снотворного препарата группы имидазопиридинов) и лигандов, которые показали наилучшие значения энергий связывания.

Так, анализ характера связывания Золпидема (рис. 3) показал, что основной вклад в связывание с сайтом рецептора вносят межмолекуряные взаимодействия с аминокислотными остатками α_1E1182, γ_2F721, γ_2F740, α_1F1227 и α_1Y1232.



Вторичная структура сайта связывания и аминокислоты, участвующие в связывании Золпидема.

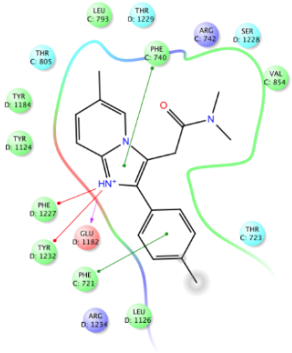
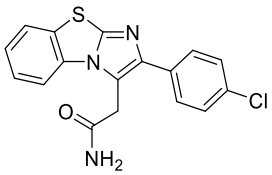
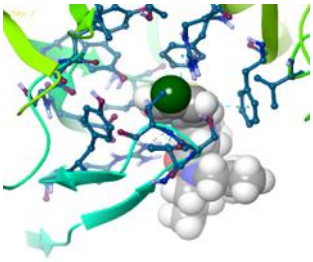
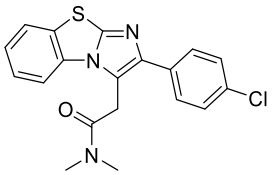
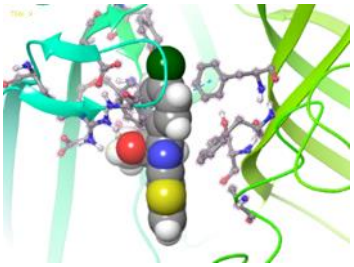


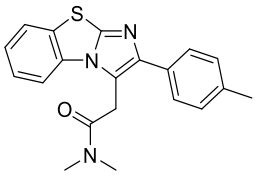
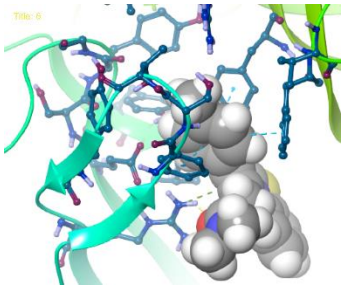
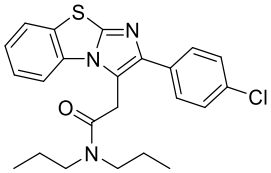
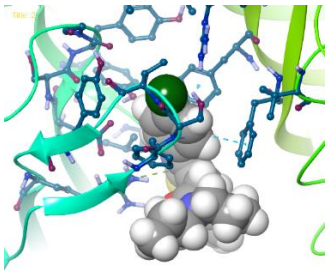
Схема связывания лиганда с указанием конкретных аминокислот.

Рисунок 3. Связывание Золпидема.

В ходе молекулярного моделирования были выделены общие структурные особенности, способствующие наилучшему связыванию лигандов с сайтом на поверхности рецептора. Наиболее интересными по результатам моделирования оказались амидные производные 1,3-тиазол-аннелированных гетероциклов, представленные в таблице 1.

Таблица 1. Моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий серии бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазольных производных с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецептора.

№	Структура лиганда	Вторичная структура центра связывания и аминокислоты, участвующие в связывании лиганда	Энергия связывания, ккал/моль
1			-12.457
2			-11.626

№	Структура лиганда	Вторичная структура центра связывания и аминокислоты, участвующие в связывании лиганда	Энергия связывания, ккал/моль
3			-10.951
4			-10.379

Согласно расчетным данным, лучшими энергиями связывания с бензодиазепиновым сайтом обладали производные бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов, содержащие или незамещенную амидную группу (-12.457 ккал/моль) (строка 1, таблица 1), или алкиламидные фрагменты (-11.626, -10.951, -10.379) (строки 2-4, таблица 1). Нами было принято решение обратится к разработке оптимальных методов получения предложенных структур, поскольку полученные относительные оценки энергии связывания предложенных лигандов указывали на целесообразность выбранного подхода.

В рамках поиска эффективного синтетического подхода к предложенным бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазольным производным мы обратились к разработанной нами ранее стратегии создания 1,3-тиазол-аннелированных гетероциклов методом A^3-конденсации – трехкомпонентной реакции альдегидов, алкинов и аминов, катализируемой солями переходных металлов (схема 1) [245].

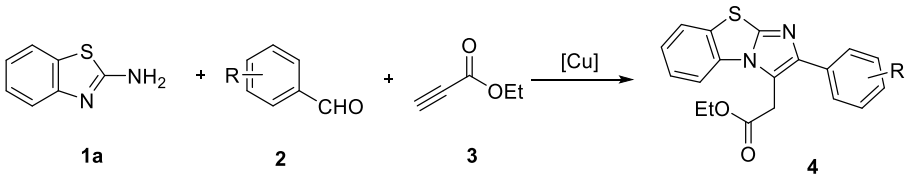
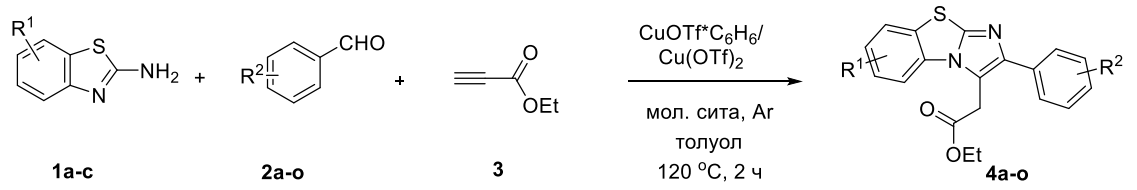


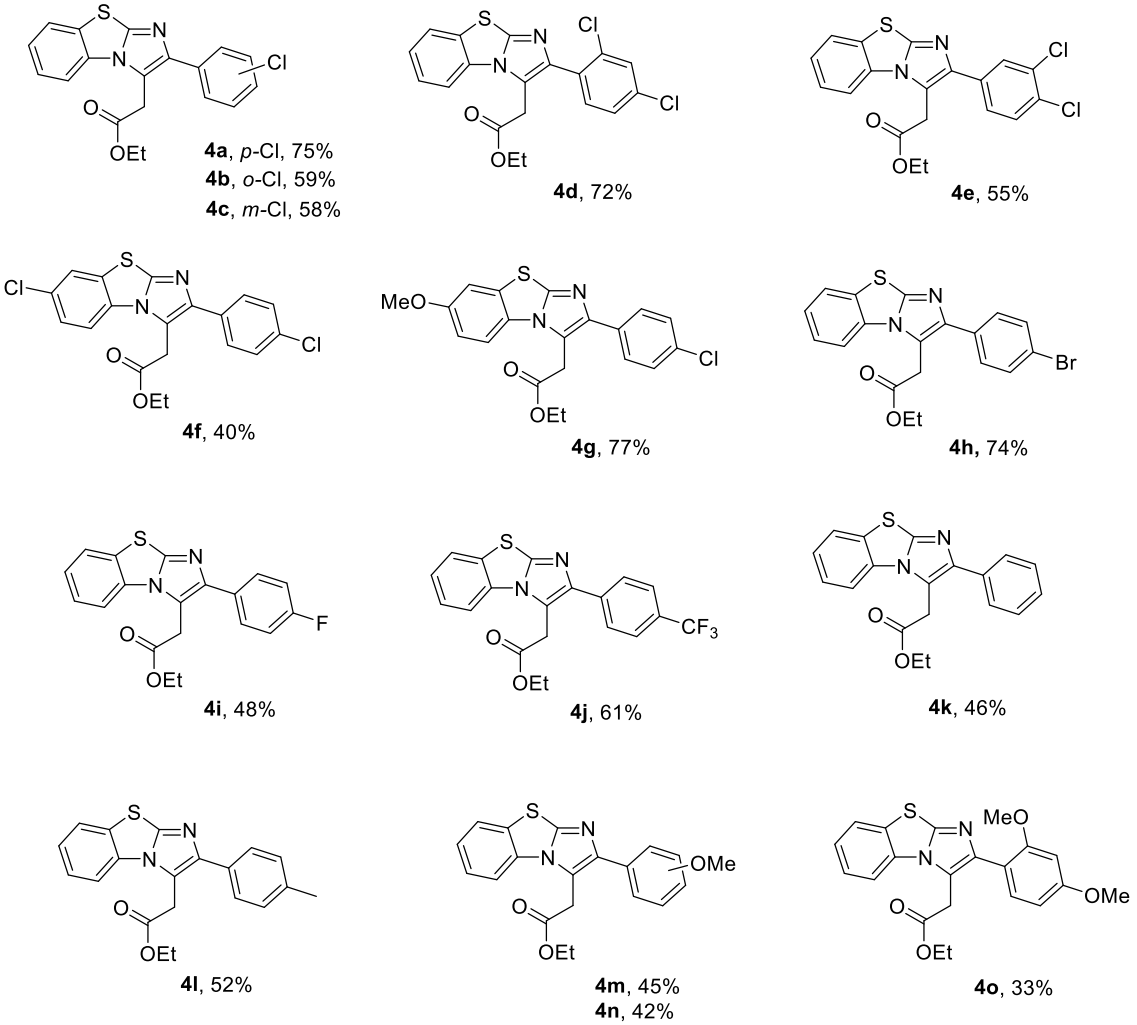
Схема 1. Стратегия получения 1,3-тиазол-аннелированных гетероциклов методом A^3-конденсации.

Было найдено, что методология является одинаково удобной для получения широкого спектра серасодержащих гетероциклов, таких как имидазо[2,1-*b*]тиазолы, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и, наиболее перспективных с точки зрения наличия ГАМК-ергической активности, бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов. Однако стандартные условия гетероциклизации оказались эффективными только для получения эфиров имидазобензотиазолов, тогда как получение амидов в этих условиях было затруднительным. В связи с этим было принято решение модифицировать исходную синтетическую стратегию и получить соответствующие амиды в несколько этапов из этиловых эфиров бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов.

Отработанная стратегия синтеза эфиров бензоимидазотиазолов включала в себя 5-экзо-диг циклизацию, катализируемую смесью $CuOTf{\bullet}C_6H_6/Cu(OTf)_2$, генерируемого *in situ* из 2-аминобензотиазолов и альдегидов соответствующего пропаргиламинового интермедиата. Варьированием различных замещенных альдегидов и бензотиазолов были получены соединения **4a-o** с хорошими выходами (таблица 2).

Таблица 2. Получение функционализированных эфиров бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов.[а,б]

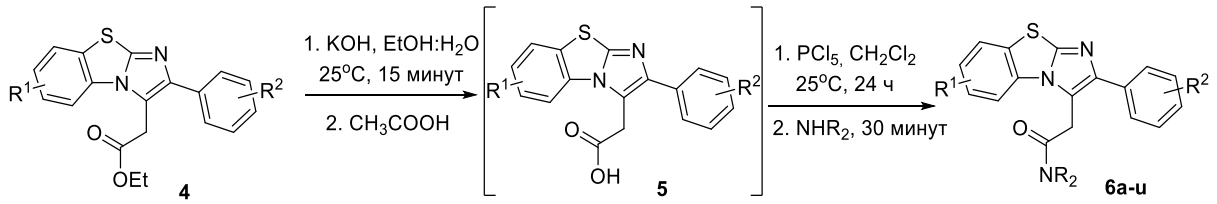


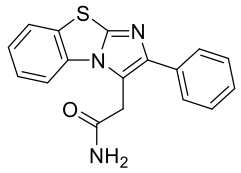


[а]Условия реакции: 1) амин **1a-c** (0.2 ммоль, 1.0 экв.), альдегид **2a-n** (1.1 экв.), этилпропиолат (2.0 экв.), $CuOTf{\bullet}C_6H_6$ (10 мол.%), $Cu(OTf)_2$ (10 мол.%), молекулярные сита 4 Å и толуол (1 мл) в закрытом микрореакторе в инертной атмосфере в течение 2 часов при 120 °C. [б]Выходы определены после очистки методом колоночной хроматографии.

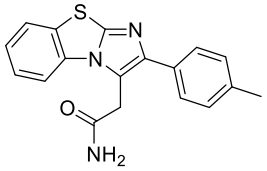
На следующем этапе в качестве оптимального синтетического подхода к целевым амидным производным нами было предложено последовательное омыление этиловых эфиров **4** и амидирование генерируемого *in situ* хлорангидрида газообразными аминами позволило выделить серию амидов бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов **6a-u**. Выходы продуктов после очистки методом колоночной хроматографии варьировались от 47 до 90 % (таблица 3).

Таблица 3. Получение амидов бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*] тиазолов.[а,б]

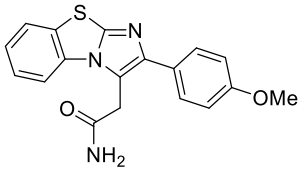




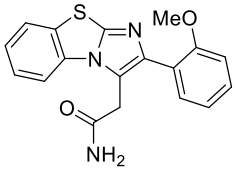
6a, 74%



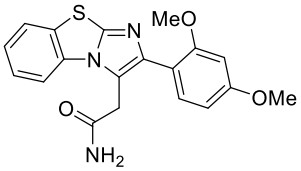
6b, 65%



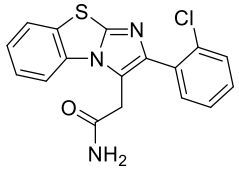
6c, 71%



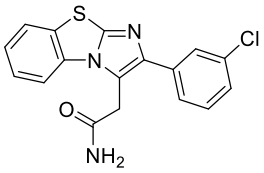
6d, 75%



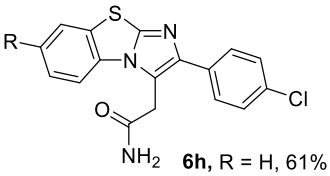
6e, 63%



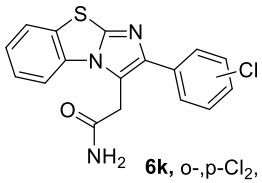
6f, 59%



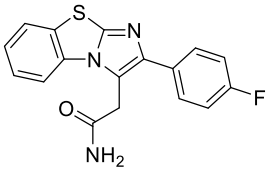
6g, 78%



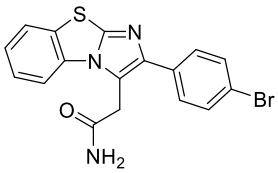
6h, R = H, 61%
6i, R = Cl, 56%
6j, R = OMe, 47%



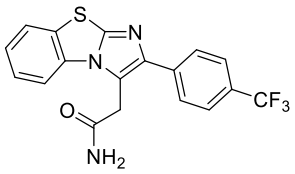
6k, o-,p-Cl_2, 90%
6l, m-,p-Cl_2, 68%



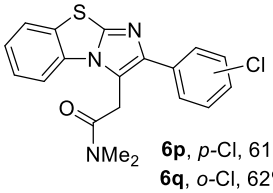
6m, 84%



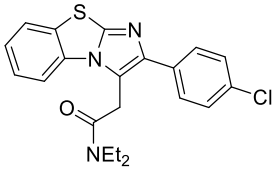
6n, 70%



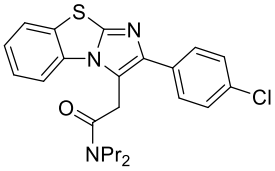
6o, 81%



6p, *p*-Cl, 61%
6q, *o*-Cl, 62%
6r, *m*-Cl, 78%
6s, *o*-,*p*-Cl, 50%



6t, 81%



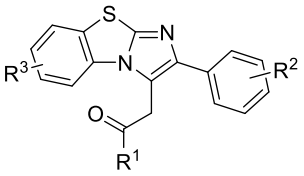
6u[в], 73%

[а]Условия реакции: 1) эфир **4** (0.60 ммоль, 1.0 экв.), KOH (67 мг, 1.20 ммоль, 2.0 экв.), EtOH/H_2O (2:1, 15 мл), CH_3COOH (0.8 мл) при комнатной температуре в течение 10 мин. 2) PCl_5 (125 мг, 0.60 ммоль, 1.0 экв.), CH_2Cl_2 (5 мл) 40 мин. при 40 °C. Газообразный NH_3 (1.0 экв.) барбатированием в течение 30 мин. [б]Выходы продуктов определены после очистки методом колоночной хроматографии. [в]Соединение получено напрямую из соответствующего амида пропиоловой кислоты в условиях гетероциклизации.

III.1.2. Оценка биологической активности производных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов

На базе НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова для всех полученных функционализированных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов была определена степень сродства к бензодиазепиновому сайту ГАМК$_A$-рецептора методом радиолигандного конкурентного связывания при вытеснении [^{3}H]Флунитразепама с мембраны нейронов мозга крыс (таблица 4). В качестве препарата сравнения использовался снотворный препарат Золпидем. В качестве численных эквивалентов аффинности лигандов к сайту связывания ГАМК$_A$-рецептора использовались значения IC$_{50}$ – концентрации растворов лигандов, необходимые для уменьшения степени связывания [^{3}H]Флунитразепама наполовину.

Таблица 4. IC$_{50}$ бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазольных производных в исследовании *in vitro* на нейронах коры ГМ крыс.[а,б]



№	R^1	R^2	R^3	IC$_{50}$ (нМ)	№	R^1	R^2	R^3	IC$_{50}$ (нМ)
4a	OEt	-H		956 ± 45	**6h**	NH$_2$	*p*-Cl		10 ± 7
4b	OEt	*p*-Me		1025 ± 41	**6i**	NH$_2$	*p*-Cl	Cl	>2000
4c	OEt	*p*-MeO		н/а	**6j**	NH$_2$	*p*-Cl	MeO	>2000
4d	OEt	*o*-MeO		>2000	**6k**	NH$_2$	*o,p*-Cl$_2$		178 ± 6
4e	OEt	*o,p*-MeO		>2000	**6l**	NH$_2$	*m,p*-Cl$_2$		>2000
4f	OEt	*p*-F		>2000	**6m**	NH$_2$	*p*-F		69 ± 6
4g	OEt	*p*-Cl		>2000	**6n**	NH$_2$	*p*-Br		198 ± 8
4h	OEt	*p*-Br		н/а	**6o**	NH$_2$	*p*-CF$_3$		471 ± 5
4i	OEt	*p*-Cl	Cl	>2000	**6p**	NMe$_2$	*p*-Me		320 ± 10
6a	NH$_2$	-H		191 ± 5	**6q**	NMe$_2$	*o*-Cl		6 ± 0.5
6b	NH$_2$	*p*-Me		73 ± 0.2	**6r**	NMe$_2$	*m*-Cl		48 ± 1
6c	NH$_2$	*p*-MeO		187 ± 6	**6s**	NMe$_2$	*p*-Cl		70 ± 2
6d	NH$_2$	*o*-MeO		>2000	**6t**	NMe$_2$	*o,p*-Cl$_2$		12 ± 0.5
6e	NH$_2$	*o,p*-MeO		>2000	**6u**	NEt$_2$	*p*-Cl		75 ± 8
6f	NH$_2$	*o*-Cl		141 ± 5	**6v**	NPr$_2$	*p*-Cl		>2000
6g	NH$_2$	*m*-Cl		373 ± 6	**Золпидем**				43 ± 1

[а]IC$_{50}$ представляет собой половину максимальной концентрации лиганда, которая ингибирует связывание [^{3}H] Флунитразепама на 50%.[б]н/а - значение IC$_{50}$ выше 3000 нМ.

Серия эфиров бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов **4a-i** оказалась слабо активной, оценка их аффинности показала, что соединения **4b, 4c**, имеющие электронодонорные заместители, такие как метильные и метоксильные группы в *пара*-положении арильного фрагмента, продемонстрировали активность в области значений IC_{50} от 700 до 956 нМ. Соединения **4d** и **4e**, содержащие метоксильные заместители в *орто*-положении, также, как и галоген-замещенные лиганды **4f-i,** оказались неактивными. Однако переход от сложноэфирной группы к амидной в ряду бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов позволил получить серию эффективных в отношении бензодиазепинового сайта $ГАМК_A$-рецептора соединений с IC_{50} менее 471 нМ. Так, соединение **6c**, содержащее метоксильную группу в *пара*-положении арильного фрагмента гетероциклического каркаса, демонстрировало удовлетворительную (IC_{50} = 187 нМ) активность, близкую к его незамещенному аналогу **6a** (IC_{50} = 191 нМ). Толил-замещенное производное **6b** показало в свою очередь уже среднюю степень аффинности, значение IC_{50} для него составило 73 нМ.

Наилучший результат показало производное **6h,** содержащее в *пара*-положении арильного заместителя атом хлора. По результатам исследования было установлено, что оно обладает уровнем аффиности выше (IC_{50} = 10 нМ), чем препарат сравнения Золпидем. Смещение атома хлора в другие положения бензольного кольца также, как и увеличение числа заместителей в нем, приводило лишь к снижению уровня активности соединений. Значения полуингибирующих концентраций для *орто*- и *мета*-хлорзамещенных **6f, 6g** составило 141 и 373 нМ соответственно. Умеренное, но более низкое по сравнению с лигандом **6h** значение IC_{50} было получено и для 2,4-дихлорзамещенного бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазола **6k** (IC_{50} = 178 нМ), а 3,4-дихлорзамещенный аналог **6l** оказался полностью неактивным. К снижению активности приводило также введение как электронодонорных (-OMe), так и электроноакцепторных (-Cl) заместителей в бензотиазольный фрагмент гетероциклического каркаса **6h**. Замена атома хлора в структуре производного **6h** на другие галоген-содержащие группы (-F, -Br, $-CF_3$) неизменно сопровождалось снижением аффинности лигандов **6m-o** к бензодиазепиновому сайту связывания и приводила к увеличению значений IC_{50} до 69-471 нМ.

Интересная зависимость была найдена при оценке биологической активности *in vitro* для алкилированных аналогов амида **6h**. Было показано, что степень аффинности соединения к рецептору-мишени напрямую зависит от длины цепи алкильного заместителя в амидном фрагменте. Так, соединение **6s**, содержащее диметиламидную группу проявило умеренный уровень сродства; его значение IC_{50} составило 70 нМ. При переходе к диэтиламидному заместителю (соединение **6u**) аффинность снизилась до 75 нМ, а бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол

6v, содержащий дипропиламидную группу был активен только в концентрациях выше 2000 нМ. Еще один примером, подтверждающим данную закономерность, является соединение **6p**, обладающее низкой активностью (IC_{50} = 320 нМ), чей незамещенный амидный аналог **6b** был описан как эффективный модулятор (IC_{50} = 73 нМ).

Оценка корреляций структура-активность для серии диметил-замещенных амидов бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов показала, что принципиальное значение для связывания лиганда с сайтом рецептора играет характер и положение заместителя в арильном фрагменте гетероцикла. Было найдено, что соединение **6s**, содержащее в *пара*-положении атом хлора обладает выраженной аффинностью к бензодиазепиновому сайту связывания, его значение IC_{50} составило 70 нМ, тогда как у лиганда **6r**, структура которого отличается лишь положением атома хлора – он смещен в *мета*-положение – эффективная полуингибирующая концентрация находится уже в диапазоне 48 нМ. В свою очередь 2,4-дихлор-замещенный бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол **6t** проявил еще более высокий уровень сродства к $ГАМК_A$-рецептору (IC_{50} = 12 нМ), а его 2-замещенный аналог **6q** продемонстрировал наиболее высокое значение аффинности в серии. Значение его IC_{50} оказалось в 7 раз ниже, чем у препарата сравнения Золпидема, что составило 6 нМ.

Таким образом, определение степени сродства к бензодиазепиновому сайту $ГАМК_A$-рецептора методом радиолигандного конкурентного связывания позволило нам значительно сузить круг изучаемых лигандов, а также выделить ряд корреляций между структурой лигандов и их аффинностью к бензодиазепиновому сайту связывания $ГАМК_A$-рецептора.

Исследование ряда отобранных производных бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов было продолжено *in vivo* на моделях с использованием рыб вида *Danio rerio* семейства карповых (лат. *Cyprinidae*). Выбор данного объекта исследований обусловлен в первую очередь высоким сходством структурной организации ГАМК-ергической системы ГМ Данио рерио и человека [47, 246]. Кроме того, важным критерием выбора объекта исследований стала простота интерпретации поведенческих эффектов в стандартном тесте «Новый аквариум», наиболее часто используемом для обнаружения анксиолитического профиля активности лигандов [246]. Данный тест наиболее близок к классическому поведенческому эксперименту «Открытое поле», который является стандартным инструментом оценки уровня тревожности животных [247]. Основой теста «Новый аквариум» является рефлекторное стремление рыбы под воздействием стрессовых факторов внешней среды проводить не менее 50% времени эксперимента в нижней части аквариума, которое может подавляться эффектами таких

препаратов как Диазепам, Буспирон и высокими концентрациями этанола [248]. В соответствии с принятым протоколом эксперимента, рыбы выдерживались в растворе исследуемых лигандов в течение 15 минут (время инкубирования подбиралось экспериментально), затем помещались в аквариум с водой, разделенный на две равные части горизонтальной линией, нанесенной на внешнюю стенку. Далее в течение 6 минут эксперимента поведенческий профиль Данио рерио фиксировался с помощью камеры, а также оценивался визуально наблюдателем по стандартным критериям таким как: время, проведенное в верхней части аквариума, число пересечений средней линии и время первого пересечения линии, а также число замираний на дне, положение и окраска тела животного. В качестве референсного препарата был использован Золпидем.

В рамках описанного стандартного протокола нами была проведена оценка анксиолитической активности 31 отобранного нами бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазольного производного. Статистический анализ приведенных выше критериев позволил разделить исследуемые вещества на четыре группы по профилю активности (рис. 4-6).

Группа А – лиганды **4a, 4b, 4d-g, 4i, 6e-g, 6i, 6j, 6l, 6o** со значениями IC_{50} от 370 нМ и выше, не проявляла выраженной активности на модельных животных. В ходе эксперимента не было отмечено изменений во времени, проведенном в верхней части аквариума, числе пересечений средней линии и времени первого пересечения линии относительно контрольной группы животных (рис. 4).

Амиды **6a, 6c, 6k,** полуингибирующие концентрации которых находились в диапазоне от 178 до 191 нМ, демонстрировали слабые поведенческие эффекты *in vivo* за счет чего были отнесены к группе А’ (рис. 4). Наиболее показательным примером в этой группе можно считать лиганд **6k** (IC_{50} = 178 нМ). При обработке им, в сравнении с контрольной группой, у рыб укорачивалось время, проведенное в верхней части аквариума, снижалось число пересечений средней линии, а также увеличивалось время первого ее пересечения.

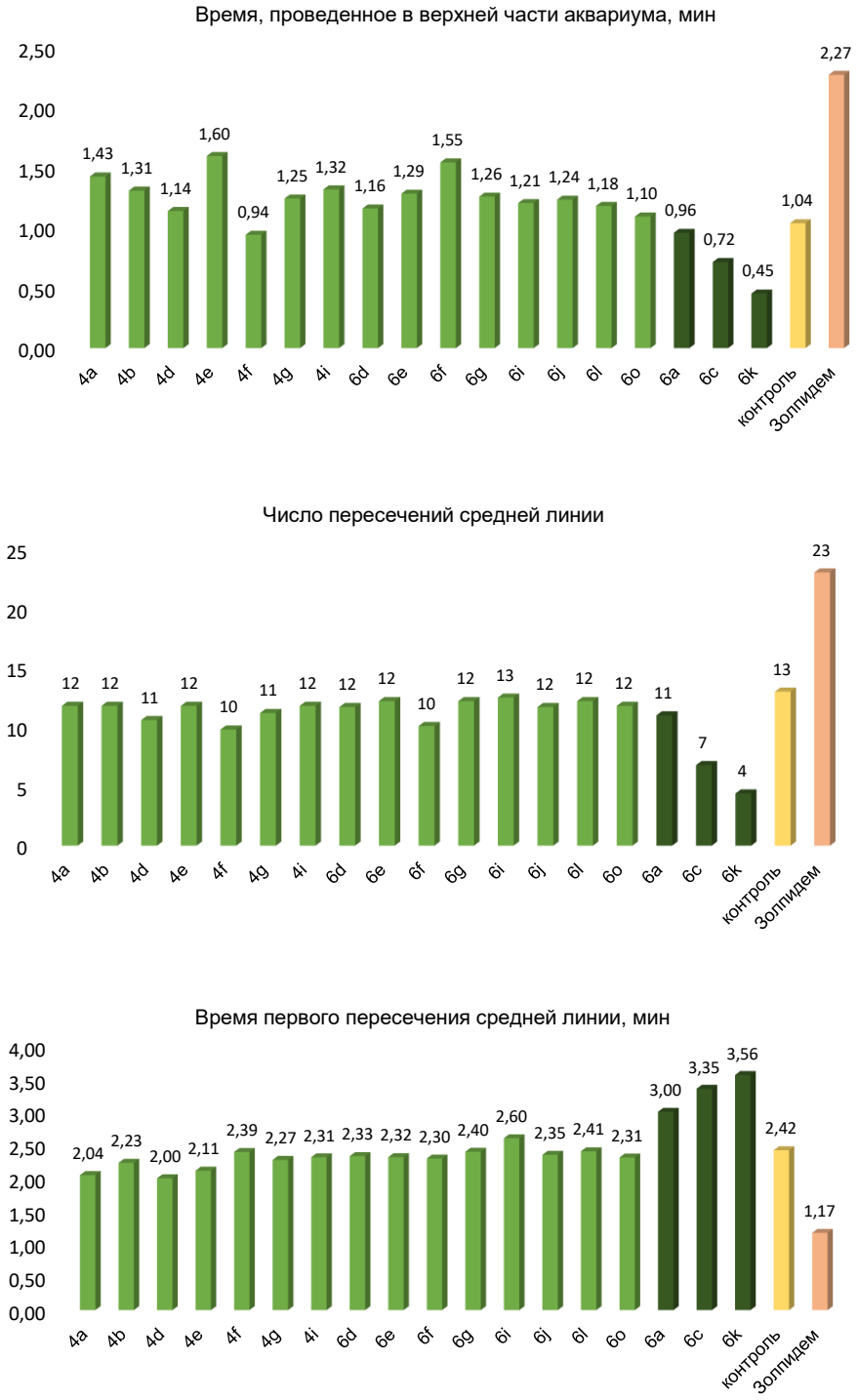


Рисунок 4. Поведенческие эффекты лигандов групп А и А’ в эксперименте *in vivo* на модели *Danio rerio*.

Сходные, но более выраженные поведенческие эффекты наблюдались при изучении соединений **4c, 4h, 6h, 6m, 6n, 6s-u** (IC_{50} = 10-75 нМ), выделенных в группу Б (рис. 5). Лиганды **4c, 4h** и **6h** в концентрации 1 мг/л вызывали 20-ти кратное снижение времени, проведенного в верхней части аквариума и 13-ти кратное снижение числа пересечений средней линии по

сравнению с контрольной группой. Обработка соединениями **6m, 6n, 6s** и **6u** приводила к выраженному снижению двигательной активности, в частности время, проведенное в верхней части аквариума, и число пересечений средней линии падало до 0.

Рисунок 5. Поведенческие эффекты лигандов группы Б в эксперименте *in vivo* на модели *Danio rerio*.

Изучение биологической активности соединений **6b** и **6p-r** (IC_{50} = 6-320 нМ) показало, что последние обладают прямо противоположным профилем действия, в связи чем они были отнесены к четвертой группе (В) (рис. 6). Лиганды этой группы в концентрации 1 мг/л демонстрировали анксиолитический эффект, сходный с препаратом сравнения Золпидемом. Были отмечены увеличение времени, проведенного в верхней части аквариума, а также возросшее число пересечений средней линии в сочетании с уменьшением времени первого пересечения средней линии относительно контрольной группы. При этом изменений

локомоторной функции у рыб отмечено не было. Наиболее близкими к Золпидему оказались лиганды **6q** и **6r**.

Рисунок 6. Поведенческие эффекты лигандов группы В в эксперименте *in vivo* на модели *Danio rerio*.

Важно отметить, что поведенческие эффекты препаратов групп Б и В полностью нивелировались при обработке животных раствором Флумазенила – сильного агониста бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора. Данный результат подтверждает, что зарегистрированные изменения в поведении рыб определяются связыванием *in vivo* бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазольных производных, входящих в группы Б и В, с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецептора. Токсические эффекты данных лигандов были изучены с использованием стандартного протокола, который применяется в фармацевтической индустрии для оценки потенциальной острой нейротоксичности новых соединений. Наиболее активные производные **4c, 4h, 6a-c, 6k, 6m, 6n, 6p, 6u и 6v** как и соединения-лидеры **6h, 6q** не обладали острой токсичностью в концентрациях вплоть до 47 мг/л, соответствующей максимальной растворимости лигандов в 1% растворе ДМСО в воде.

На базе Института мозга РАМН соединения **6h** и **6q**, выделенные на основе комплекса биологических испытаний *in vivo* и *in vitro* как наиболее активные, были дополнительно изучены на предмет способности потенцировать ионные токи в нейронах ГМ. Функциональные свойства лигандов как ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов исследовались методом локальной фиксации потенциалов (*Patch-clamp*) на модели изолированных клеток Пуркинье мозга крыс. Наиболее распространенной изоформой ГАМК$_A$-рецепторов, встречающихся в данном типе клеток, является α1β2/3γ2, что было установлено в ряде гибридизационных исследований *in situ*. [61, 249] Эти данные подтверждаются и функциональными свойствами клеток Пуркинье, в том числе их высокой чувствительностью к препаратам имидазопиридинового ряда (Золпидем) [157]. Важно отметить, что ГАМК$_A$-рецепторы изоформного состава α1β2γ2 являются самыми

распространенными в ГМ человека, что позволяет интерпретировать данные исследования как общий фармакологический ответ организма.

В рамках исследования была выполнена серия экспериментов, включающая регистрацию ионного потенциала на цельных клетках и методы быстрой перфузии. Во всех тестах применение ГАМК в концентрациях от 1 до 300 μM при потенциале удержания -70 мВ вызывало внутренний ток, амплитуда которого возрастала с увеличением концентрации ГАМК. Полумаксимальная концентрация ГАМК для активации рецепторов была зафиксирована на уровне 5.2 ± 0.4 μM. Модулирующее влияние полученных лигандов на токи, индуцированные ГАМК, было исследовано с использованием совместного применения 2 μM ГАМК и тестируемых соединений в диапазоне концентраций 10 нМ – 10 μM. Данные были собраны с 24 нейронов Пуркинье, каждый из которых продемонстрировал усиление тока ГАМК за счет введения растворов тестируемых соединений в течение 2 с. Графики, демонстрирующие реакции целых клеток на применение 2 μM ГАМК в отсутствие и в присутствии соединений **6h** и **6q**, показаны на рис. 7. Кроме того, для сравнительного анализа полученных значений ионных токов индуцируемых растворами лигандов в эксперимент был введен в качестве препарата сравнения Золпидем (розовая линия, рис. 7).

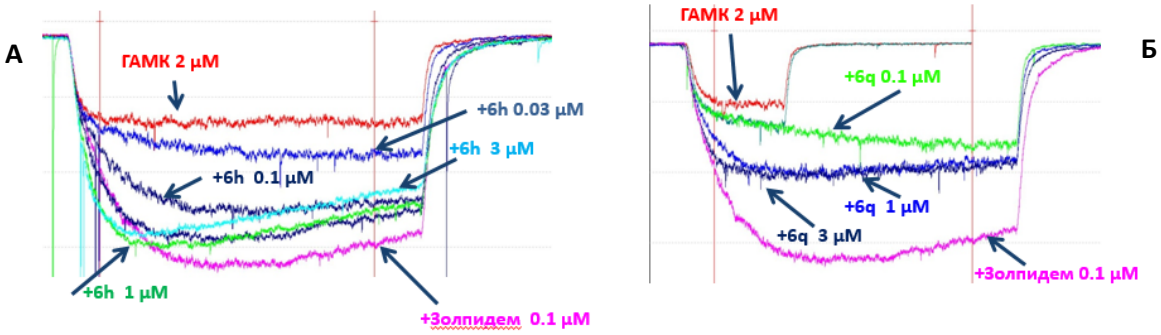


Рисунок 7. Потенцирование ГАМК-индуцированного ионного тока различными концентрациями соединений **6h** и **6q**. (**А**) Репрезентативные токи в изолированных клетках Пуркинье мозжечка крыс, индуцированные 2 μM ГАМК. Контрольный ток (красная линия) накладывается на ток, индуцированный совместным применением ГАМК, при различных концентрациях соединения **6h** (0.03, 0.1 и 1 μM); V_H -70 мВ. (**Б**) Контрольное значение тока, индуцированное 2 μM ГАМК (черная линия), и наложенные токи, индуцированные совместным введением ГАМК при различных концентрациях **6q** (0.1, 1 и 3 μM).

В ходе эксперимента было найдено, что токи усиливаются пропорционально с увеличением концентрации растворов, исследуемых лигандов **6h** и **6q**, доходя до максимальных значений при введении соединений в концентрации 1 μM. При переходе к более высоким

концентрациям, степень потенцирования снижалась. Пороговая концентрация для потенцирующего эффекта обоих соединений составляла 10 nM. Соединение **6h** усиливало ионные токи на 297±25%, а соединение **6q** на 198±10%, что является близким к эффекту введения препарата сравнения Золпидема (301±12%). Обнаруженные эффекты исследуемых лигандов полностью нивелировались при введении 5 μM Флумазенила (селективного антагониста бензодиазепинового сайта) при сохранении контрольного значения тока, что напрямую указывает на селективность действия предложенных соединений в отношении бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора.

Таким образом, нами впервые была показана возможность осуществления тио-изостерной замены в отношении препаратов имидазо[1,2-a]пиридинового ряда. Была получена серия новых тио-изостерных аналогов препаратов имидазо[1,2-a]пиридинового ряда - бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазолов с использованием трех-компонентной реакции конденсации альдегидов, аминов и алкинов в присутствии солей меди. Оценка их ГАМК-модулирующей активности методами in vitro и in vivo показала, что большинство амидных производных бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазолов обладают модулирующей активностью в отношении бензодиазепинового сайта ГАМК$_A$-рецептора на наномолярном уровне, а некоторые лиганды превосходят препарат сравнения Золпидем.

III.2. Жестко-каркасные бензодиазепины

III.2.1. Синтез функционализированных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов

Бензодиазепины – обширный класс гетероциклов, встречающийся во множестве биологически активных агентов как природного происхождения (стрептокарбазолы А и В[1]), так и в синтетических лекарственных препаратах, таких как снотворные препараты Диазепам и Феназепам, Хлордиазепоксид и Этил лофлазепат – лекарственные средства группы транквилизаторов (рис. 8).

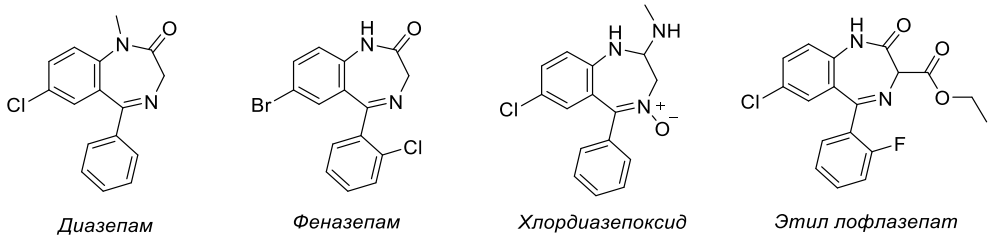


Рисунок 8. Лекарственные средства на основе бензодиазепинового каркаса.

Несмотря на обширную историю исследования данного класса нейротропных биологически активных соединений, синтез новых типов бензодиазепинов до настоящего

момента остается актуальным и интересным направлением медицинской химии. Важным открытием в этой области стало обнаружение выраженной биологической активности у так называемых «жестко-каркасных» аналогов классических бензодиазепиновых препаратов. Известно, что терапевтическое применение многих бензодиазепиновых препаратов неотъемлемо сопровождается спектром нежелательных побочных эффектов. Этот факт объясняется неселективностью действия данных соединений, что ранее практически не удавалось скорректировать с помощью небольших модификаций бензодиазепинового каркаса. Однако анализ литературы показал, что при переходе к три- и тетрааннелированным бензодиазепинам может происходить изменение характера связывания лиганда с мишенью, что приводит к повышению селективности и снижению проявлений побочных эффектов[250]. Примером таких модификаций можно назвать структуры, представленные на рис. 9.

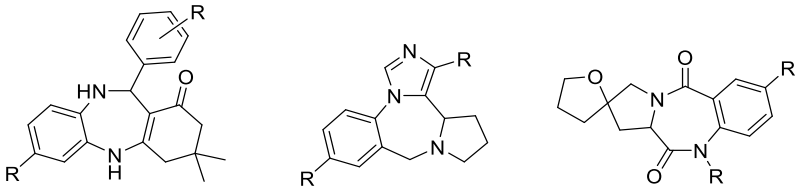


Рисунок 9. «Жестко-каркасные» аналоги классических бензодиазепиновых препаратов.

Взяв за основу это открытие и проведя тщательное изучение литературных данных, в качестве перспективных аналогов бензодиазепиновых препаратов нами были предложены дибензо[*d,f*][1,3]диазепиновые производные (рис.10).

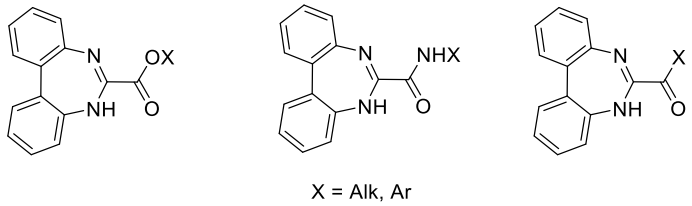
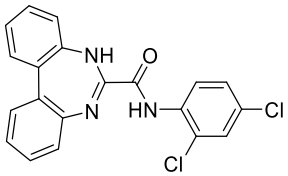
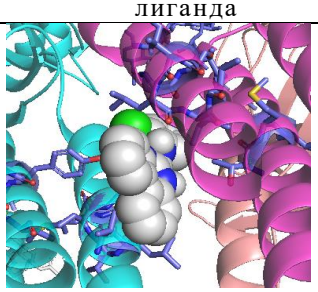
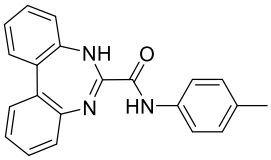
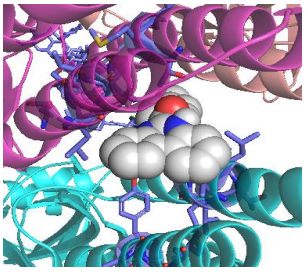
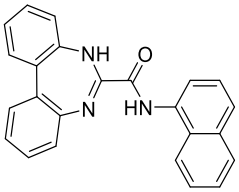
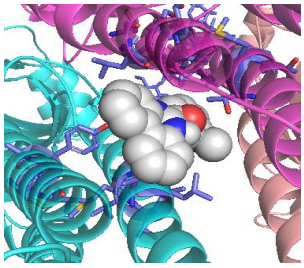
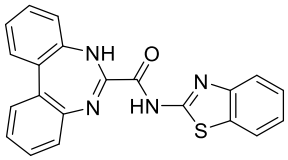
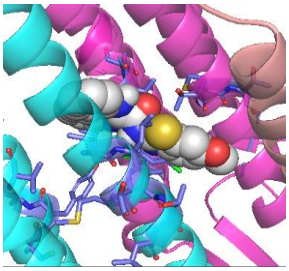


Рисунок 10. Функционализированные дибензо[*d,f*][1,3]диазепины, предложенные в данной работе.

На первом этапе работы было проведено молекулярное моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий на модели ГАМК$_A$-рецептора для широкой серии выбранных дибензо[*d,f*][1,3]диазепиновых производных, содержащих сложноэфирные, амидные и кето-группы (Приложение 2). Докинг был проведен с помощью программы Autodock 4. Параметры моделирования были выбраны аналогично предыдущей работе с 1,3-тиазол-аннелированными гетероциклическими соединениями (см. раздел III.1).

В ходе молекулярного моделирования было показано, что наибольшими энергиями связывания обладали функционализированные амиды дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов (от -8 до -10 ккал/ммоль). Вне зависимости от характера заместителя в арильном фрагменте дибензо[*d,f*][1,3]диазепинового каркаса предложенные соединения обладали удовлетворительными энергиями связывания с сайтом ГАМК$_A$-рецептора (строки 1-2, таблица 5). Перспективными также оказались нафтил- и бензотиазол- замещенные лиганды (энергия связывания -9.6 и -9.8 ккал/ммоль, соответсвенно) (строки 3-4, таблица 5).

Таблица 5. Моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий серии дибензо[*d,f*][1,3]диазепиновых производных с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецептора.

№	Структура лиганда	Вторичная структура центра связывания и аминокислоты, участвующие в связывании лиганда	Энергия связывания, ккал/моль
1			-9.225
2			-9.472
3			-9.615
4			-9.820

Полученные данные позволяли нам сфокусировать дальнейшие исследования на замещенных амидах дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов, а также подтвердили целесообразность выбранного подхода в отношении создания новых ПАМ ГАМК$_A$-рецепторов на основе «жестко-каркасных» аналогов препаратов бензодиазепинового ряда.

Отталкиваясь от литературных данных об эффективности использования элементарной серы в реакциях с аминами для синтеза пяти- и шестичленных гетероциклических соединений, таких как имидазолы, бензо[*d*]имидазолы и пиразолы [251], мы предположили, что различные 2-карбокси-замещенные производные дибензо[*d,f*][1,3]диазепина могут быть получены реакцией 2,2'-бифенилдиаминов с производными хлоруксусной кислоты в присутствии серы (схема 2).

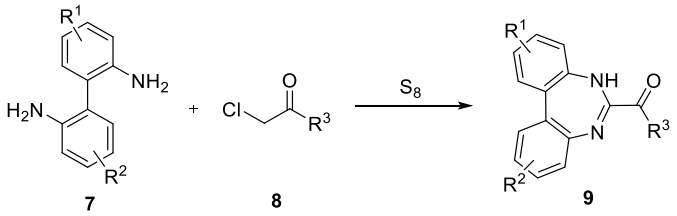
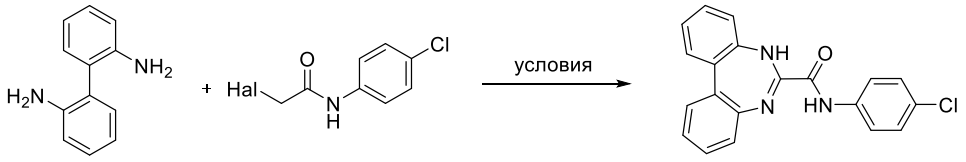


Схема 2. Синтез 2-карбоксизамещенных производных дибензо[*d,f*][1,3]диазепина.

Для подтверждения данной гипотезы была проведена оптимизация условий предложенной реакции с использованием 2,2'-бифенилдиамина **7a** в качестве модельного субстрата с галогенацетамидами **8**. Нагревание при 60°C с 3 эквивалентами элементарной серы и Et_3N в течение 6 ч использовалось в качестве начальных условий. Было найдено, что реакции в неполярных растворителях, таких как гексан и $CHCl_3$, приводили к образованию целевого продукта **9a** с низкими выходами (7 и 16% соответственно; таблица 6, строки 1 и 2). Проведение реакции в полярных растворителях, таких как 1,4-диоксан и диметилсульфоксид (ДМСО), увеличило выход соединения **9a** до 21 и 35% соответственно (таблица 6, строки 3 и 4). Нагревание в диметилформамиде (ДМФА) при 60 и 90°C позволило выделить продукт **9a** с выходами 37 и 58% соответственно (таблица 6, строки 5 и 6). Стоит отметить, что увеличение выхода соединения **9a** в значительной степени было обусловлено повышением конверсии бифенилдиамина **7a** с 25% при 60°C в гексане (таблица 6, строка 1) до 71% при 90°C в ДМФА (таблица 6, строка 6). В отсутствие элементарной серы не наблюдалось никаких видимых изменений при выдерживании этой реакционной смеси с Et_3N в качестве основания при 60 °C в ДМФА, при этом оба исходных реагента оставались незадействованными. Важным открытием стала возможность протекания реакции в гетерогенной фазе при кипячении в воде (таблица 6, строки 7-15). Целевой продукт **9a** был получен с выходом 86% при проведении реакции в воде в

условиях кипячения в течение 4 ч с обратным холодильником в присутствии 10 эквивалентов Et_3N (таблица 6, строка 11). Уменьшение количества Et_3N (до 1 эквивалента) и элементарной серы (до 10 мол.%), а также использование *N*,*N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) в качестве основания оказалось значительно менее эффективным в аналогичных условиях (таблица 6, строки 7-10 и 12-15). Кроме того, было изучено влияние различных галогенов в структуре ацетамидов на выход целевого продукта **9a** в реакции. При взаимодействии 2,2'-бифенилдиамина с *Br*- и *I*-ацетамидами выходы продукта **9a** составили 49 и 85%, соответственно (таблица 6, строки 16 и 17).

Таблица 6. Оптимизация условий реакции получения амидов дибензо[*d*,*f*][1,3]диазепинов.[а]



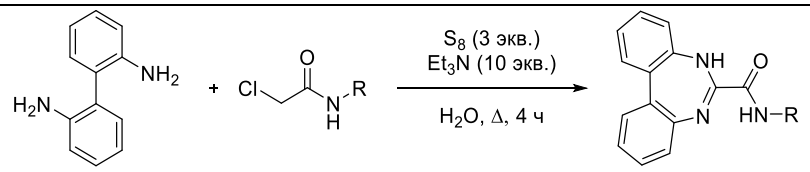
7a **8** **9a**

№	Растворитель	Основание, экв.	S_8, экв.	-Hal	T, ºC	Время, ч	Выход 9a, %[б]
1	н-гексан	Et_3N, 3	3	Cl	60	6	7
2	$CHCl_3$	Et_3N, 3	3	Cl	60	6	16
3	1,4-диоксан	Et_3N, 3	3	Cl	60	6	21
4	ДМСО	Et_3N, 3	3	Cl	60	6	35
5	ДМФА	Et_3N, 3	3	Cl	60	6	37[в]
6	ДМФА	Et_3N, 3	3	Cl	90	6	58[в]
7	H_2O	Et_3N, 3	3	Cl	100	4	37
8	H_2O	Et_3N, 1	3	Cl	100	4	28
9	H_2O	Et_3N, 5	3	Cl	100	4	49
10	H_2O	Et_3N, 7	3	Cl	100	4	53
11	H_2O	Et_3N, 10	3	Cl	100	4	86[в]
12	H_2O	DIPEA, 5	3	Cl	100	4	56[в]
13	H_2O	Et_3N, 10	0.1	Cl	100	4	8
14	H_2O	Et_3N, 10	1	Cl	100	4	28
15	H_2O	Et_3N, 10	5	Cl	100	4	53
16	H_2O	Et_3N, 10	3	Br	100	4	49
17	H_2O	Et_3N, 10	3	I	100	4	85

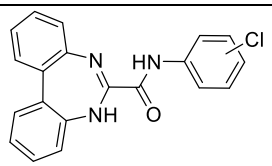
[а] Условия реакции: 2,2'-бифенилдиамин (**7a**) (50 мг, 0.27 ммоль), 2-хлор-N-(4-хлорфенил)ацетамид (**8a**) (110 мг, 0.54 ммоль, 2 экв.), S_8 (207 мг, 0.81 ммоль, 3 экв.), основание и растворитель (1 мл). [б]Выходы определены методом ^{1}H ЯМР с использованием CH_2Br_2 в качестве внутреннего стандарта. [в]Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

В ходе определения границ применимости метода в отработанных условиях в реакцию вводились различные производные 2,2'-бифенилдиамина и хлоруксусной кислоты. Изучение реакции с функционализированными хлорацетамидами **8a-v** показало, что данный метод носит общий характер для хлорацетамидов как с электроноакцепторными, так и с электронодонорными заместителями в ароматическом фрагменте амидного остатка (Таблица 7). Дибензо[*d,f*][1,3]диазепины, содержащие электроноакцепторные группы (*4-Cl, 4-Br, 4-I, 4-F, 2-Cl, 2,4-*Cl_2*, 2,3-*Cl_2), были получены с высокими выходами 77-86%. Незначительное снижение выходов наблюдалось только для продуктов, содержащих NO_2-группу (**9h,i**), что было связано с осмолением реакционной смеси. В реакцию также гладко вступали и хлорацетамиды, содержащие электронодонорные группы такие как *2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 3-Me, 4-Me и 2,4-*Me_2, продукты их взаимодействия (**9k,p**) с 2,2'-бифенилдиамином были выделены с выходами от 61 до 76%. Незамещенный продукт **9j** был получен из 2-хлор-*N*-фенилацетамида (**8j**) с 78% выходом. В отработанных условиях также удалось выделить с выходом 85% соединение **9q**, полученное из 2-хлор-*N*-(нафталин-1-ил)ацетамида. Из 2-хлор-*N*-(пиридин-3-ил)ацетамида **8r** с выходом 40% был получен соответствующий полигетероциклический продукт **9r**. *N*-гептилзамещенный и бензилзамещенный хлорацетамиды **8t** и **8u** также оказались эффективными реагентами, в оптимизированных условиях из них были получены целевые продукты **9t** и **9u** с выходами 69% и 88% соответственно. Также, с хорошим выходом был синтезирован бензотиазол-замещенный лиганд **9s**. Кроме того, возможным оказалось введение в реакцию незамещенного 2-хлорацетамида **8v**, диазепин **9v** был выделен с выходом 61%.

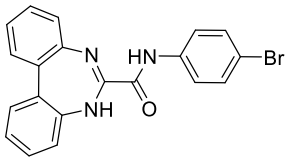
Таблица 7. Варьирование 2-хлорацетамидов в синтезе амидов дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов.[а,б]



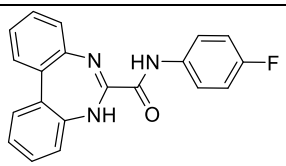
7a **8a-v** **9a-v**



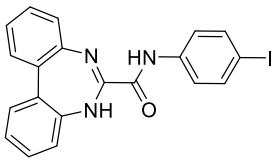
9a, *p*-Cl, 84%
9b, *o*-Cl, 76%
9c, *o-,p*-Cl, 81%
9d, *o-,m*-Cl, 86%



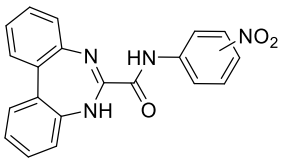
9e, 80%



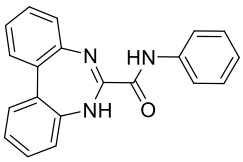
9f, 77%



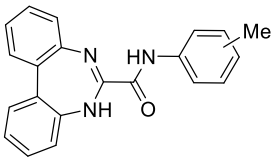
9g, 55%



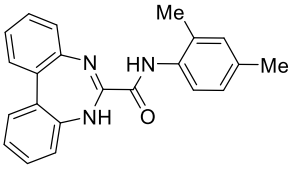
9h, *o*-NO_2, 68%
9i, *p*-NO_2, 73%



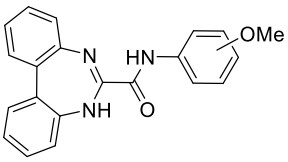
9j, 78%



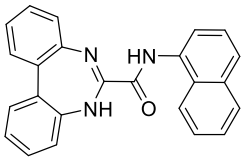
9k, *m*-Me, 74%
9l, *p*-Me, 61%



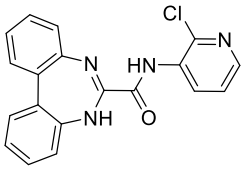
9m, *o-,p*-Me, 76%



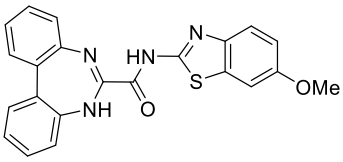
9n, *o*-OMe, 71%
9o, *m*-OMe, 69%
9p, *p*-OMe, 70%



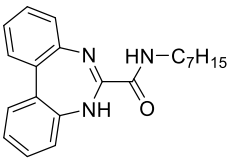
9q, 85%



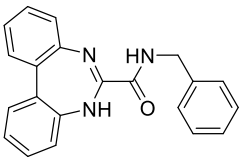
9r, 40%



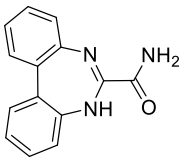
9s, 69%



9t, 69%



9u, 82%



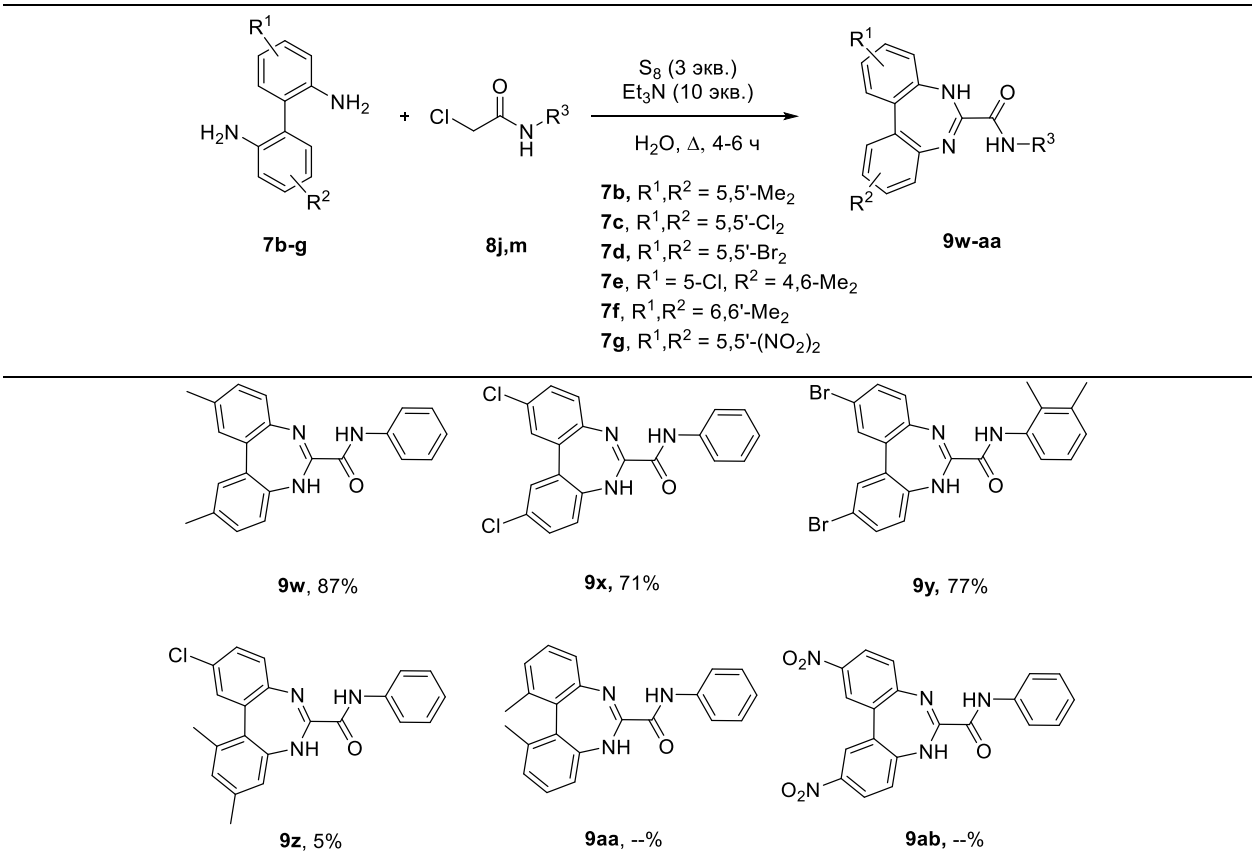
9v, 61%

[а] Условия реакции: 2,2'-бифенилдиамин **(7a)** (100 мг, 0.54 ммоль, 1 экв.), 2-хлорацетамид **8** (1.08 ммоль, 2 экв.), S_8 (414 мг, 1.62 ммоль, 3 экв.), Et_3N (0.75 мл, 5.40 ммоль, 10 экв.) и H_2O (5 мл). [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Было показано, что этот метод носит общий характер также для различных симметрично и несимметрично замещенных 2,2'-бифенилдиаминов (Таблица 8). Диамины **7b-g**, содержащие как электроноакцепторные группы (*5,5'-Cl, 5,5'-Br* и *5'-Cl*), так и электронодонорные группы

(*5,5'-Me₂* и *4,6-Me₂*), оказались эффективными субстратами. Их использование в реакции привело к соответствующим дибензо[*d,f*][1,3]диазепинам **9w-ab.** Выходы составили от 71% до 87% для 5,5'-симметрично замещенных продуктов. Низкий выход продукта **9z** можно объяснить дестабилизирующим стерическим влиянием на дибензо[*d,f*][1,3]диазепиновый цикл метильной группы. Как и ожидалось, стерически неблагоприятные субстраты, такие как 6,6'-диметил-[1,1'-бифенил]2,2'-диамин (**7f**), не вступали в реакцию в оптимизированных условиях. Попытки провести реакцию с электроноакцепторным 5,5'-динитро-[1,1'-бифенил]-2,2'-диамином (**7g**) также потерпели неудачу (соединение **9ab**); реакция приводила к образованию сложной смеси продуктов.

Таблица 8. Варьирование 2,2'-бифенилдиаминов в синтезе амидов дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов.[а,б]



[а] Условия реакции: 2,2'-бифенилдиамин **(7)** (0.54 ммоль, 1 экв.), 2-хлорацетамид **8** (1.08 ммоль, 2 экв.), S_8 (414 мг, 1.62 ммоль, 3 экв.), Et_3N (0.75 мл, 5.40 ммоль, 10 экв.) и H_2O (5 мл). [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Структуры дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов были подтверждены методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **9k** (рис. 11).

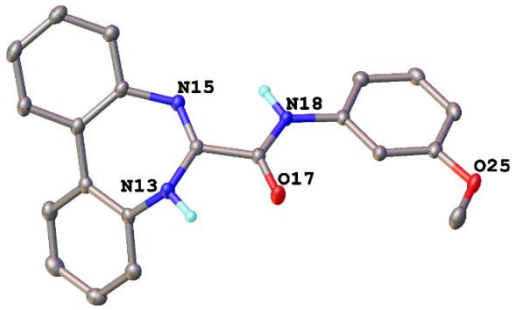


Рисунок 11. Общий вид рентгеновской структуры соединения **9k** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Все описанные выше реакции проводили с использованием 0.54 ммоль 2,2'-бифенилдиамина, однако, этот метод может быть легко масштабирован без существенной потери выхода независимо от характера заместителя в 2-хлорацетамиде. Дибензо[*d,f*][1,3]диазепины **9c** и **9v** были получены с выходами 76% (1.6 г) и 60% (1.5 г) соответственно (схема 3).

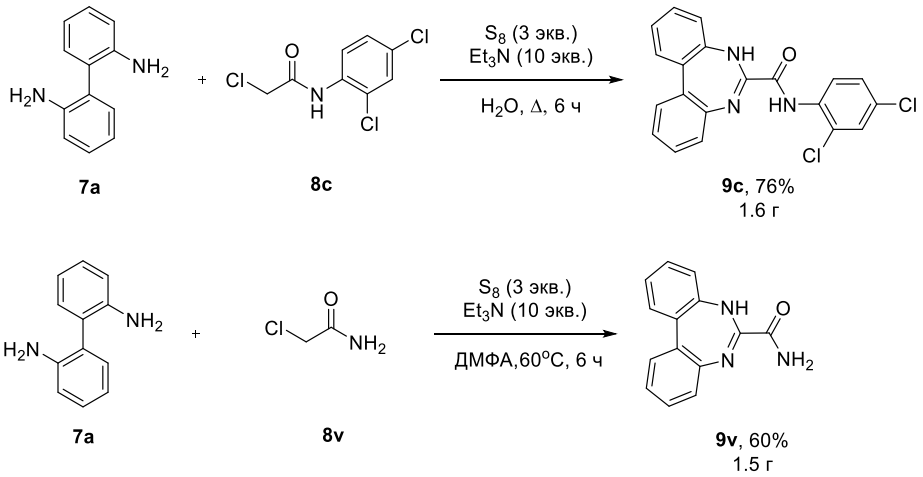


Схема 3. Масштабирование реакции получения амидов дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов **9c** и **9v**.

Неожиданным открытием стало образование циклической тиомочевины **11** при взаимодействии 2,2'-бифенилдиамина **7a** с хлоруксусной кислотой **10a** или этилхлорацетатом **10b** и элементарной серой в оптимизированных условиях (схема 4). 5,7-Дигидродибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-тион **11** был выделен в виде единственного продукта с выходом 82 и 63% в зависимости от субстрата. Реакцию проводили с использованием 0.6 ммоль

кислоты **10a**, однако, ее можно легко масштабировать. Так, соединение **11** было получено с выходом 85% (1.9 г) из 2.0 г исходного амина **7a** и 1.2 мл хлоруксусной кислоты **10a**.

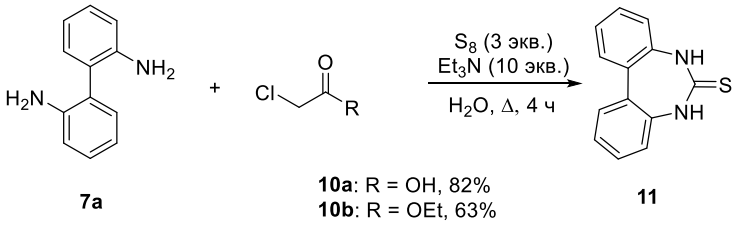


Схема 4. Синтез 5,7-Дигидродибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-тиона **11** из хлоруксусной кислоты **10a** или этилхлорацетата **10b.**

Важно отметить, что 5,7-дигидродибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-тион **11** является ценным соединением, поскольку предоставляет доступ к созданию других функционализированных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов. Схема 5 демонстрирует несколько примеров его трансформаций в структурно разнообразные продукты. Было найдено, что десульфуризацией тиомочевины **11** в смеси вода/CH_3CN в присутствии карбоната серебра может быть получена 2,2'-бифениленмочевина **12**. Также было показано, что алкилирование соединения **11** бромуксусной кислотой дает вторичный тиол **13** с удовлетворительным выходом. Ступенчатая обработка тиомочевины **11** метилиодидом и 2-амино-4,6-диметилпиримидином позволяет получить циклический бис(гуанидин) **15** с выходом 76%.

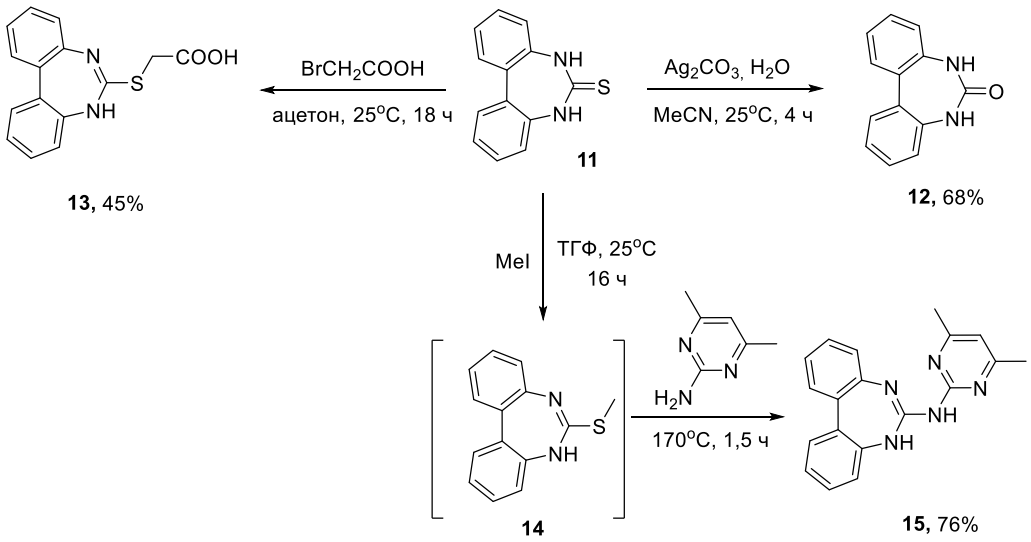


Схема 5. Трансформации 5,7-дигидродибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-тиона **11.**

Образование 5,7-дигидродибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-тиона **11** и его производного 2,2'-бифениленмочевины **12** в описанных условиях было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа (рис.12).

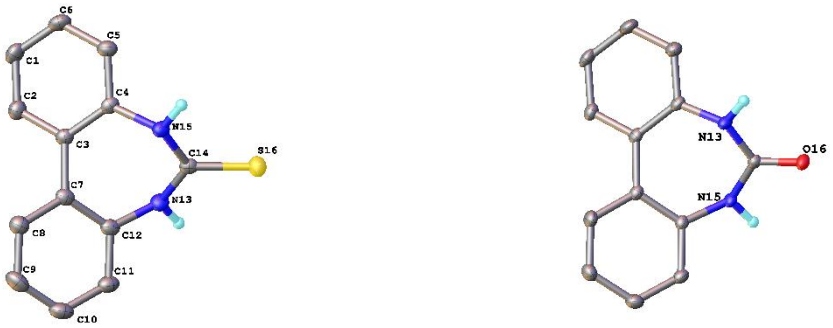


Рисунок 12. Общий вид рентгеновской структуры соединений **11** и **12** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Таким образом, нами был разработан новый метод получения функционализированных дибензо[d,f][1,3]диазепинов на основе реакции трехкомпонентного сочетания производных хлоруксусной кислоты с аминами в присутствии серы. Определены границы применимости метода. Показано, что метод носит общий характер для широкого круга субстратов и открывает новые возможности для создания лигандов, содержащих в своем составе перспективный с точки зрения биологической активности фармакофорный фрагмент.

III.2.2. Оценка биологической активности функционализированных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов

На базе НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова для всех полученных соединений была определена степень сродства к бензодиазепиновому сайту ГАМК$_A$-рецептора методом радиолигандного конкурентного связывания при вытеснении [^{3}H]Флунитразепама с мембраны нейронов мозга крыс. В качестве препарата сравнения использовался классический снотворный препарат Золпидем. Кроме того, была проведена оценка анксиолитических эффектов серии полученных дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов *in vivo* в тесте «Новый аквариум» на модельных животных - рыбах вида *Danio rerio* семейства карповых (лат. *Cyprinidae*). Однако ни в одном из тестов положительных результатов получено не было. Лиганды **9** обладали низкой аффинностью к бензодиазепиновому сайту ГАМК$_A$-рецептора, а также не вызывали статистически достоверных изменений в характере поведения рыб.

III.2.3. Синтез замещенных *N*-арил оксамидов

Отрицательный результат биологических испытаний серии дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов послужил поводом для более детального изучения характера поведения данных лигандов в различных условиях, в первую очередь для исследования их стабильности в растворах в кислых/щелочных условиях. В ходе первичных экспериментов было найдено, что в воде в присутствии даже каталитических количеств кислоты дибензо[*d,f*][1,3]диазепин **9a** склонен раскрываться с образованием соответствующего *N*-арил оксамида **16c** (схема 6). Данным результатом отчасти можно объяснить отсутствие выраженной ГАМК-модулирующей активности в экспериментах с дибензо[*d,f*][1,3]диазепинами *in vitro* и *in vivo.*

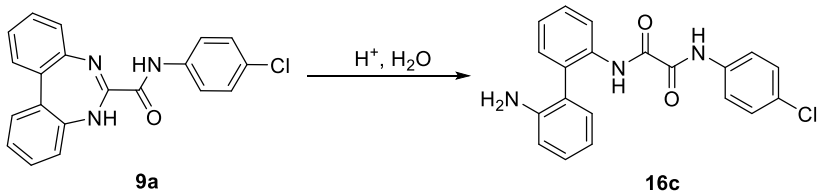


Схема 6. Первичный эксперимент. Образование *N*-арил оксамида **16c**.

Поскольку полученные в результате этой трансформации несимметрично замещенные *N*-арил оксамиды представляют самостоятельный интерес как хелатирующие лиганды в катализе, биологически активные соединения и как строительные блоки для антиферромагнитных систем и супрамолекулярных структур, а значит, являются перспективными для дальнейшего изучения (рис.13). Приняв во внимание данный факт нами было принято решение провести дополнительную оптимизацию метода синтеза и изучение реакционной способности данных соединений.

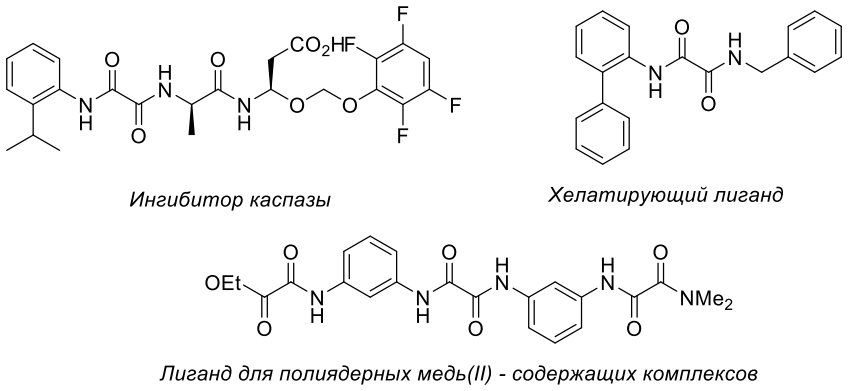
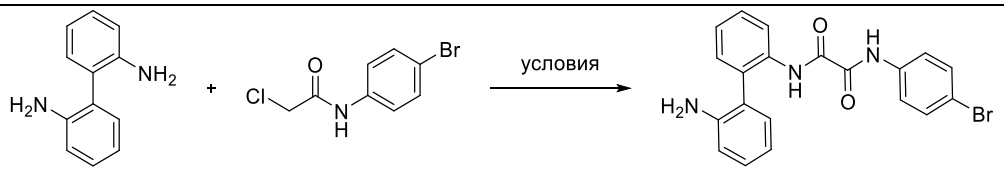


Рисунок 13. Несимметрично замещенные *N*-арил оксамиды.

В рамках данного исследования была проведена оптимизация условий реакции, для которой в качестве модельных субстратов были выбраны 2,2'-бифенилдиамин **7a** и

4-Br-замещенный 2-хлорацетамид **8e** (таблица 9). Было найдено, что реакция в водосодержащим ДМФА дает несимметрично замещенный оксамид **16a** в качестве основного продукта (таблица 9). Реакцию проводили с использованием 3.0 эквивалентов серы, 1.1 эквивалента воды и 1.0 эквивалент Et_3N при нагревании в течение 6 ч, поскольку реакции при комнатной температуре оказались неэффективными (строки 1, 2). Реакцией в ДМФА при 90°C был получен продукт **16a** с выходом 49% (строка 4), однако, при смене температурного режима на 60°C и 110°C, выход продукта снижался до 7% и 25% соответственно (строки 3, 5). Другие полярные апротонные растворители, такие как 1,4-диоксан и ДМСО, оказались менее эффективными при 90°C, выходы целевого продукта **16a** составили 9% и 33% (строки 6, 7). Переход к протонным неполярным и полярным растворителям (н-гексан, $CHCl_3$, CH_3CN, EtOH) приводил к резкому снижению выхода соединения **16a** вплоть до полного нивелирования процесса (строки 8–11). Более эффективным оказалось кипячение смеси соединений **7a** и **8e** в воде в присутствии 10.0 эквивалентов триэтиламина с последующим нагреванием в системе ДМФА/вода в присутствии каталитических количеств TsOH. Использование данной системы растворителей позволило выделить оксаламид **16a** в качестве основного продукта реакции с выходом 64% (строка 12). Уменьшение количества Et_3N (с 10.0 эквивалентов до 0.5 эквивалентов) и S_8 (с 3.0 эквивалентов до 10 моль%) оказалось значительно менее эффективным в аналогичных условиях (строки 13–17). В отсутствие элементарной серы признаков протекания реакции между амином **7a** и хлорацетамидом **8e** не наблюдалось, продукт **16a** обнаружен не был (строка 19). Кроме того, было найдено, что реакция с 2.0 эквивалентами 2-хлорацетамида **8e** позволяет получить продукт **16a** с выходом 78% (строка 18) в противовес 64% при использовании 1,1 эквивалента соединения **8e**. Основываясь на приведенных выше результатах, в качестве оптимальной была предложена двухстадийная one-pot методика с использованием на первой стадии 1.0 эквивалентов диамина, 3.0 эквивалентов серы, 10.0 эквивалентов Et_3N и 2.0 эквивалентов 2-хлорацетамида в воде при кипячении с обратным холодильником в течение 4 часов с последующим добавлением на второй стадии каталитического количества TsOH и нагреванием в ДМФА при 140°C в течение 5 ч. Важным шагом было удаление декантацией после первой стадии 4/5 частей воды; в противном случае выход продукта снижался, и требовалось увеличивалось время реакции (строка 20).

Таблица 9. Оптимизация условий реакции синтеза *N*-арил оксамидов.[а]



7a **8e** **17a**

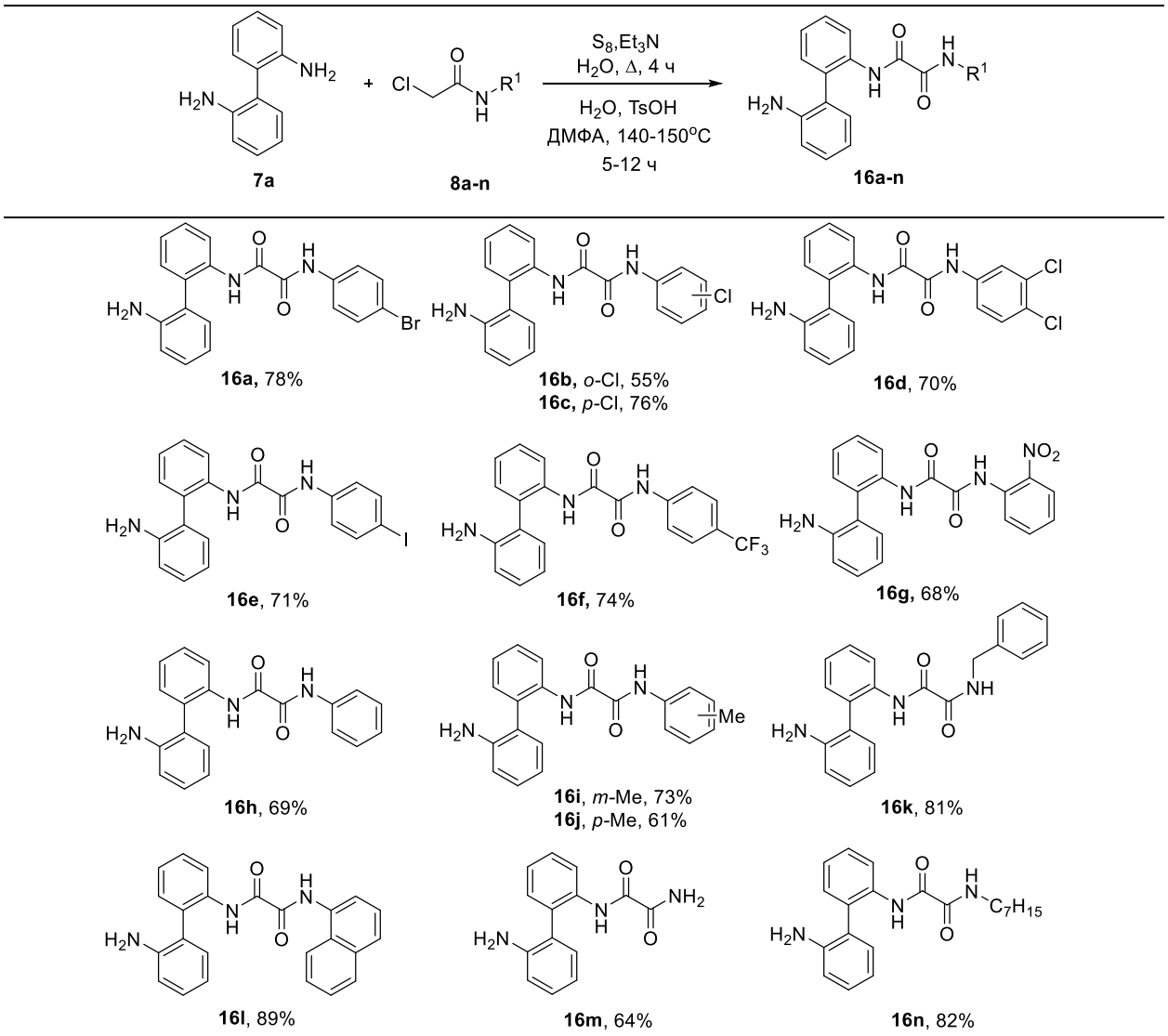
№	Растворитель	Основание, экв.	Добавка, экв.	S_8, экв.	H_2O, экв.	T, ºC	Время, ч	Выход №, %[б]
1	ДМФА	-	-	3.0	1.1	25	6	-
2	ДМФА	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	25	6	<5
3	ДМФА	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	60	6	7
4	ДМФА	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	49
5	ДМФА	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	110	6	25
6	1,4-диоксан	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	9
7	ДМСО	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	33
8	*н*-гексан	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	-
9	$CHCl_3$	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	-
10	CH_3CN	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	-
11	EtOH	Et_3N, 1.0	-	3.0	1.1	90	6	-
12	H_2O/ДМФА	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	3.0	-	100/140	4/5	64
13	H_2O/ДМФА	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	0.1	-	100/140	4/5	<5
14	H_2O/ДМФА	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	1.0	-	100/140	4/5	29
15	H_2O/ДМФА	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	5.0	-	100/140	4/5	47
16	H_2O/ДМФА	Et_3N, 0.5	TsOH, 0.1	3.0	-	100/140	4/5	<5
17	H_2O/ДМФА	Et_3N, 5.0	TsOH, 0.1	3.0	-	100/140	4/5	40
18[г]	H_2O/ДМФА	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	3.0	-	100/140	4/5	78[в]
19[г]	H_2O/ДМФА	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	0.0	-	100/140	5	-
20[г]	H_2O/ДМФА[д]	Et_3N, 10.0	TsOH, 0.1	3.0	-	100/140	4/10	72

[а] Условия реакции: 2,2'-бифенилдиамин (**7a**) (50 мг, 0.27 ммоль), 2-бром-*N*-(4-бромфенил)ацетамид (**8e**) (0.30 ммоль), S_8, основание, растворитель (2.5 мл). [б] Выходы определены методом ^{1}H ЯМР с использованием CH_2Br_2 в качестве внутреннего стандарта. [в] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии. [г] Использовано 2.0 эквивалента 2-бром-*N*-(4-бромфенил)ацетамида (**8e**). [д] Вода не была удалена из реакционной смеси после первой стадии.

Изучение границ применимости метода синтеза несимметрично замещенных *N*-арил оксамидов из 2,2'-бифенилдиамина в присутствии основания и серы показало, что он носит общий характер для различных арилзамещенных 2-хлорацетамидов (Таблица 10). Соединения, содержащие как электроноакцепторные группы (*4-Br, 4-Cl, 2-Cl, 2,4-Cl*$_2$*, 4-I, 4-CF*$_3$*, 4-NO*$_2$), так и электронодонорные заместители (*3-Me, 4-Me, 2,4-Me*$_2$) в арильном фрагменте, одинаково гладко вступали в реакцию в отработанных условиях. Продукты **16a-j** были выделены с выходами 55–78%. Незамещенный продукт **16h** был получен из 2-хлор-*N*-фенилацетамида (**8j**) с выходом 69% после выделения методом колоночной

хроматографии. Соединение **16l**, полученное из 2-хлор-*N*-(нафталин-1-ил)ацетамида (**8q**), было выделено с выходом 89%. В отработанных условиях реакции также удалось получить производные бензил-замещенного хлорацетамида **8u** и *N*-гептил-замещенного соединения **8t** – **16k** и **16n**, с выходами 81% и 82%, соответственно. Кроме того, было найдено, что реакцию можно проводить с незамещенным 2-хлорацетамидом **8v.** Соответствующий продукт **16m** был получен с выходом 64%.

Таблица 10. Варьирование 2-хлорацетамидов в синтезе *N*-арил оксамидов.[а,б]

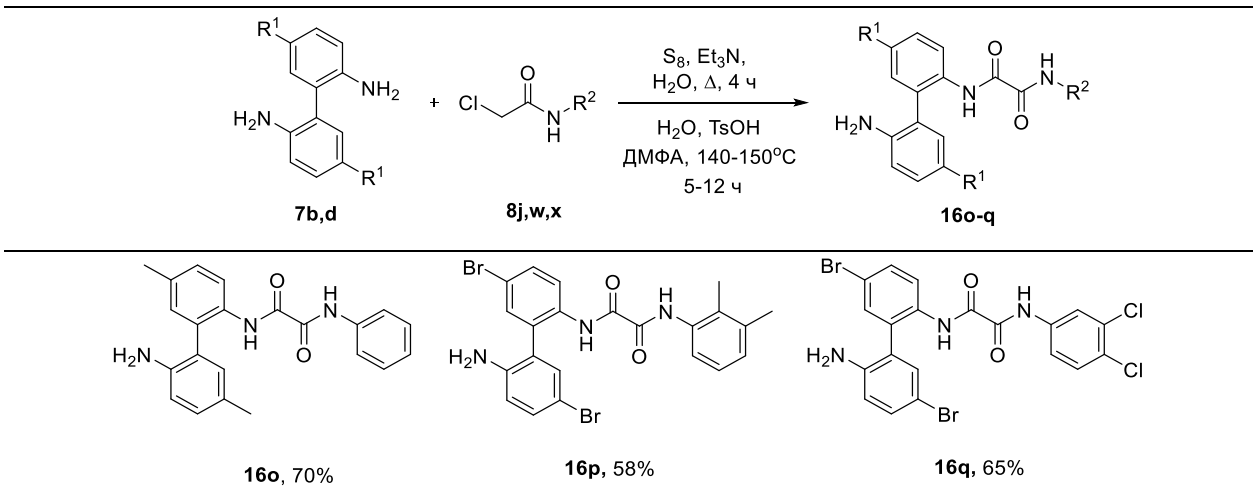


[а] Условия реакции 1) 2,2'-бифенилдиамин **7a** (0.8 ммоль, 1.0 экв.), S_8 (614 мг, 2.4 ммоль, 3.0 экв.), Et_3N (1.12 мл, 8.0 ммоль, 10.0 экв.), 2-хлорацетамид **8** (1.6 ммоль, 2.0 экв.), вода (5 мл), кипячение с обратным холодильником, 4 ч; 2) 10 мол.% TsOH, ДМФА (4 мл), 140–150 °C, 5–12 ч. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

В реакцию также удалось ввести замещенные 2,2'-бифенилдиамины, в результате чего были получены полизамещенные оксамиды **16o-q** (Таблица 11). Продукты реакции *5,5'-Br*$_2$

5,5'-Me₂-замещенных аминов **7b,d** с хлорацетамидами **8j,w,x** были успешно выделены с выходами 58-70%.

Таблица 11. Варьирование 2,2'-бифенилдиаминов.[а,б]



[а] Условия реакции 1) 2,2'-бифенилдиамин **7** (0.8 ммоль, 1.0 экв.), S_8 (614 мг, 2.4 ммоль, 3.0 экв.), Et_3N (1.12 мл, 8.0 ммоль, 10.0 экв.), 2-хлорацетамид **8** (1.6 ммоль, 2.0 экв.), вода (5 мл), кипячение с обратным холодильником, 4 ч; 2) 10 мол.% TsOH, ДМФА (4 мл), 140–150 °C, 5–12 ч. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Образование в описанных условиях соответствующих несимметрично замещенных *N*-арил оксамидов было однозначно доказано методом рентгеноструктурного анализа на примере N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(4-хлорфенил)оксамида **16c** и его близкого аналога **16b** (рис.14).

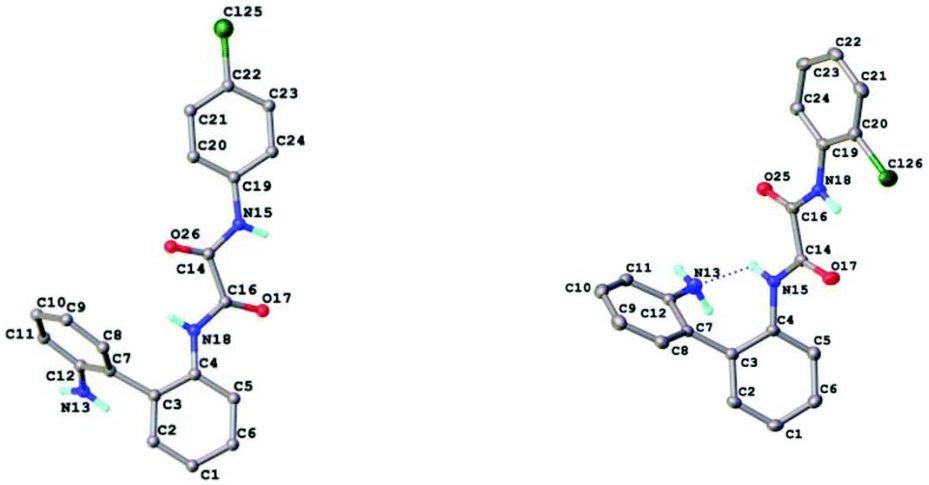


Рисунок 14. Общий вид рентгеновской структуры соединений **16b,c** с тепловыми эллипсоидами с вероятностью 50%.

Было найдено, что предложенный метод можно легко масштабировать без потери выхода независимо от характера замещения 2-хлорацетамида, как продемонстрировано на

схеме 7. Так, обработка 2,2'-бифенилдиамина (**7a**) (1.0 г, 5.4 ммоль) *N*-бензил-2-хлорацетамидом (**8u**) (2.0 г, 10.9 ммоль) и серой при кипячении с обратным холодильником в оптимизированных условиях позволила получить оксамид **16k** с выходом 71% (1.3 г, очистка методом перекристаллизации из EtOH). Незамещенный 2-хлорацетамид **8v** (1.0 г, 10.8 ммоль) также гладко вступал в реакцию с диамином **7a** (1.0 г, 5.4 ммоль) и серой при нагревании в ДМФА с образованием продукта **16m** с выходом 72% (1.0 г, очистка методом перекристаллизации из EtOH).

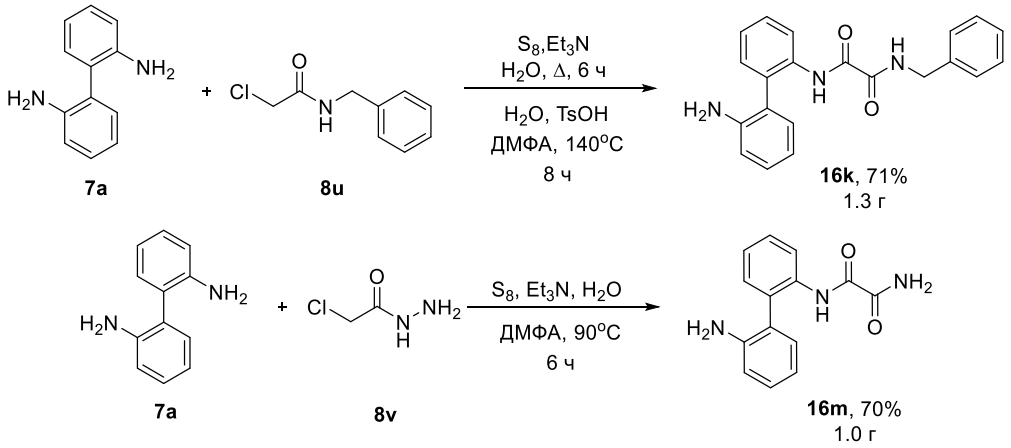
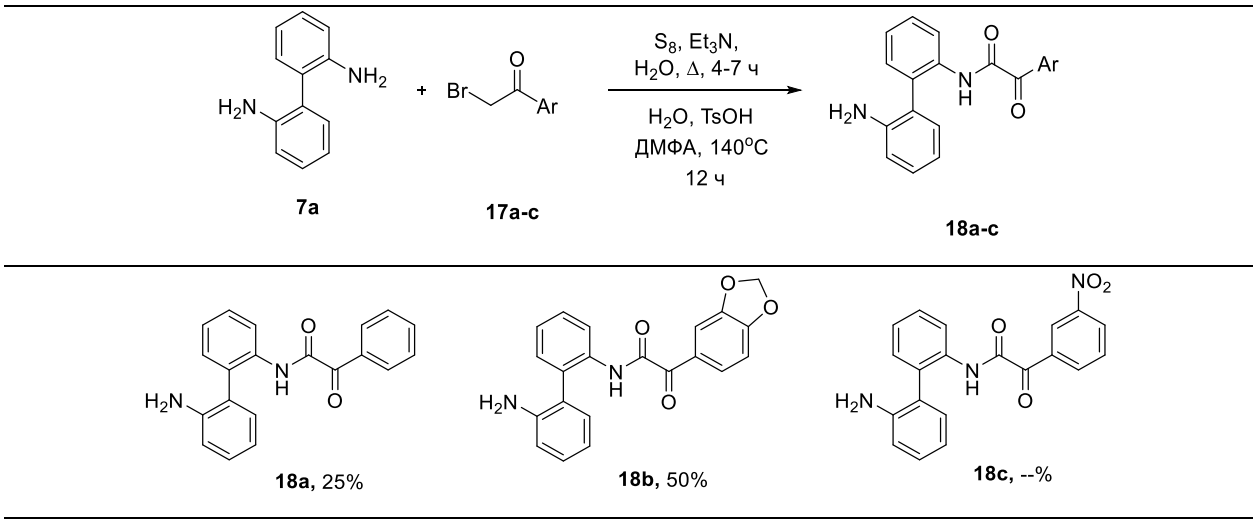


Схема 7. Масштабирование методики синтеза *N*-арил оксамидов.

Кроме того, изучение общности реакции показало, что в нее успешно могут быть вовлечены производные 2-галогенацетофенонов (Таблица 12). В качестве субстратов использовались коммерчески доступные 2-бром-1-фенилэтанон (**17a**), 1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-бромэтанон (**17b**) и 2-бром-1-(3-нитрофенил)этанон (**17c**). При проведении реакции с последним целевой продукт **18c** не был зафиксирован. Тогда как при взаимодействии 2,2'-бифенилдиамина (**7a**) с 2-бромацетофенонами **17a, b** целевые кетоамиды **18a,b** были выделены с приемлемыми выходами, что объясняется большей стабильностью субстратов в стандартных условиях реакции.

Таблица 12. Синтез кетоамидов.[а,б]



[а] Условия реакции 1) 2,2'-бифенилдиамин **7a** (0.8 ммоль, 1.0 экв.), S_8 (614 мг, 2.4 ммоль, 3.0 экв.), Et_3N (1.12 мл, 8.0 ммоль, 10.0 экв.), 2-хлорацетамид **8** (1.6 ммоль, 2.0 экв.), вода (5 мл), кипячение с обратным холодильником, 4-7 ч; 2) 10 мол.% TsOH, ДМФА (4 мл), 140°C, 12 ч. [б] Выходы определены после выделения методом колоночной хроматографии.

Полученные *N*-арилзамещенные оксамиды, несущие свободную NH_2 группу в боковой цепи, представляют определенный интерес, поскольку легко могут обеспечивать доступ к другим функционализированным линейным и циклическим продуктам. Для демонстрации данного факта в рамках работы был осуществлен ряд превращений, представленный на схеме 8.

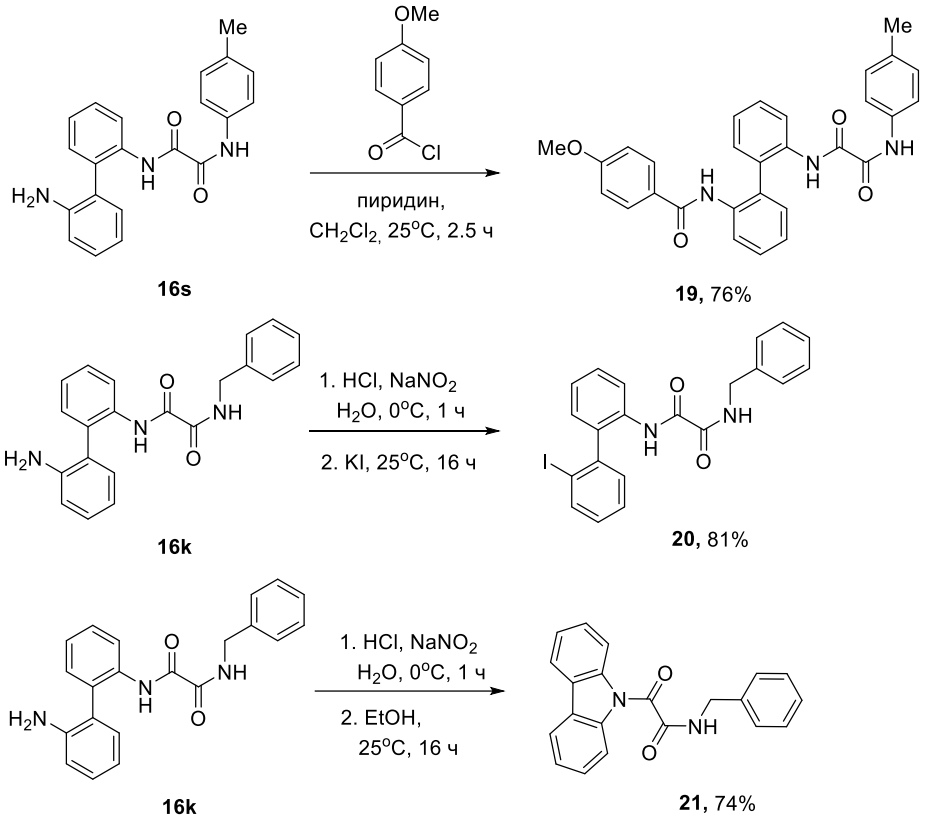


Схема 8. Трансформации *N*-арилзамещенных оксамидов.

Ацилированием оксамида **16s** 4-метоксибензоилхлоридом было получено соединение **19** с выходом 76%. Поэтапное нитрозирование оксамида **16k** нитритом натрия и последующая обработка йодидом калия позволили получить оксамида **20,** содержащего атом йода в боковой цепи, с выходом 81%. Также было найдено, что в мягких условиях являлось возможным получение функционализированного карбазола **21** с выходом 74% обработкой нитритом натрия и этанолом.

Таким образом, нами был разработан удобный двустадийный one-pot метод получения функционализированных N-арил оксамидов на основе превращения дибензо[d,f][1,3]диазепинов. Определены границы применимости метода и предложены примеры постмодификации полученных оксамидов.

III.3. Синтез гибридных модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов

Перспективным направлением в области создания новых лекарственных средств является получение препаратов на основе «гибридных» молекул, содержащих в своем каркасе фармакофорные фрагменты уже описанных эффективных биологически активных соединений, обладающих разной фармакологической активностью, либо воздействующих на различные мишени одного патологического процесса. Такой подход к созданию лекарственного препарата

основан на предположении, что новая молекула может «унаследовать» определенные фармакологические свойства активных фрагментов обеих исходных соединений. Перспективность создания таких «химерных» структур подтверждена рядом научных исследований, так, в рамках данного подхода был получен потенциальный лекарственный препарат Димеодипин - антагониста кальция дигидропиридинового ряда, обладающего антиангинальной и гипотензивной активностью [252]. На основе данных проведенных биологических испытаний было доказано, что молекула Димеодипина обладает свойствами использованных для его создания фрагментов Нимодипина и Риодипина. Важно отметить, что в отношении ГАМК$_A$-рецепторов подобные гибридные молекулы до настоящего времени исследованы не были. В связи с чем, нами было принято решение изучить возможность получения гибридных лигандов на основе модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов как эндогенного, так и экзогенного происхождения. В качестве субстратов нами были выбраны нейростероид аллопрегнанолон, производные Авермектина в сочетании с производным имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда (Золпидем) как эффективные модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов, аффинные к различным специфическим сайтам связывания. Соединения подобного типа могут представлять как фундаментальный, так и практический интерес, как несимметричные аллостерические модуляторы ГАМК$_A$-рецепторов, способные связываться одновременно с несколькими сайтами мишени.

III.3.1. Гибридные соединения на основе Аллопрегнанолона и имидазо[1,2-*a*]пиридина

III.3.1.1. Синтез гибридных производных

На данном этапе работы, мы обратились к разработке синтетического подхода для введения имидазо[1,2-*a*]пиридинового остатка в 21 положение аллопрегнанолона через линкер варьируемой длины (рис.15).

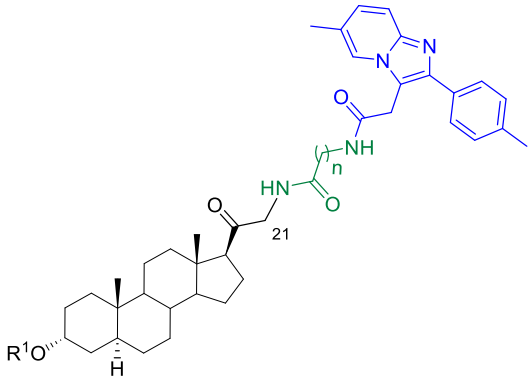


Рисунок 15. Общая схема гибрида на основе Аллопрегнанолона и Золпидема.

В качестве универсальной функциональной группы для введения по 21 положению аллопрегнанолона линкеров различного строения была выбрана аминогруппа. Синтез

21-аминозамещенного аллопрегнанолона **24** был реализован с использованием модифицированных методик [253, 254] в две стадии из 21-бромпроизводного аллопрегнанолона **22** (схема 9). Ключевым промежуточным продуктом в синтезе амина **24** стал азид **23**, который был получен с выходом 72% обработкой соединения **22** азидом натрия в кипящем сухом ацетоне. Восстановление азида **23** водородом в присутствии 10% Pd/C позволило с выходом 75% получить целевой амин **24**.

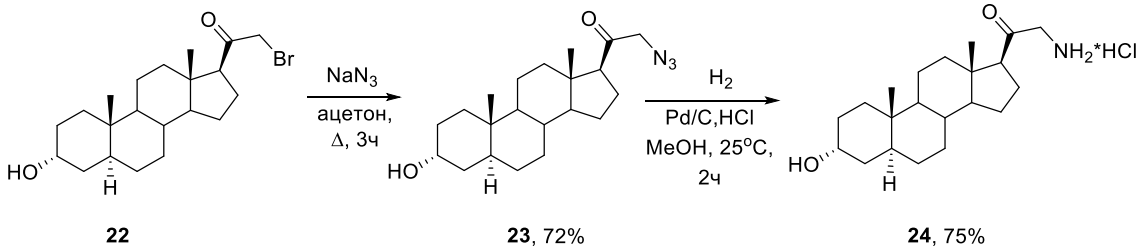


Схема 9. Синтез 21-аминозамещенного аллопрегнанолона **24.**

Было показано, что амин **24** гладко вступает в реакцию с *N*-сукцинимидными производными *N*-Boc-замещенных аминокислот **25a-d**, полученных по литературным методикам, с образованием продуктов **26a-d** (схема 10). Выходы последних после очистки колоночной хроматографией составили 38-67%.

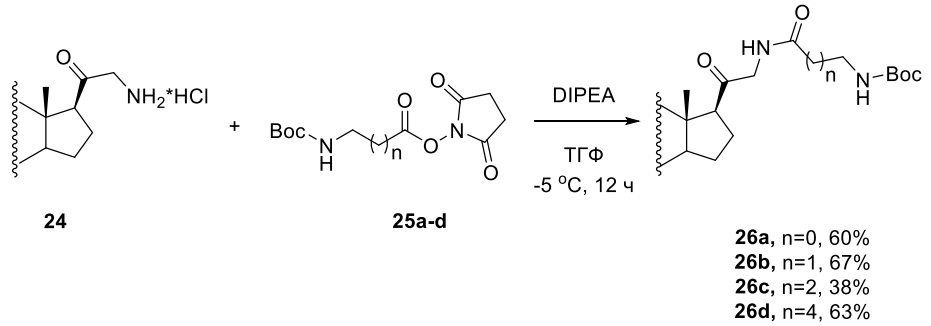


Схема 10.

Последующее снятие *Boc*-защиты в соединениях **26a-d** в кислых условиях позволило получить амины **27a-d** с количественными выходами (схема 11). Примечательно, что реакция сопровождалась побочным процессом этерификации гидроксильной группы в 3 положении.

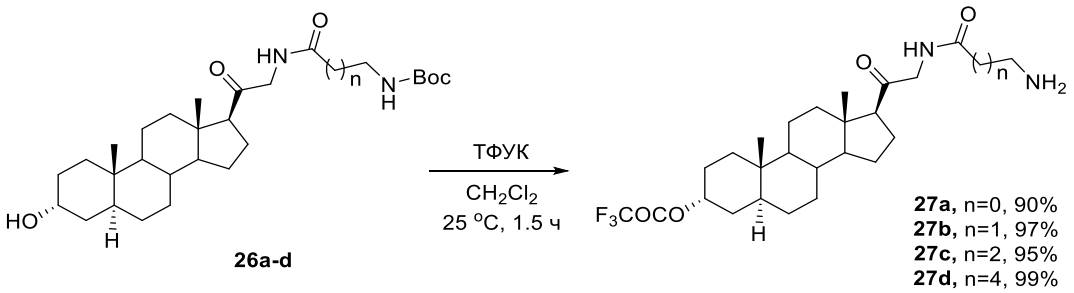


Схема 11.

Имидазо[1,2-*a*]пиридин **31** был получен по литературной методике циклизацией в присутствии каталитических количеств хлорида меди (I) имина **30**, генерируемого из 5-метил-2-аминопиридина **28** и толилальдегида **29**, с этилпропиолатом (схема 12). На следующем этапе омылением группы CO_2Et соединения **31** гидроксидом калия была получена имидазо[1,2-*a*]пиридиновая кислота **32** с высоким выходом.

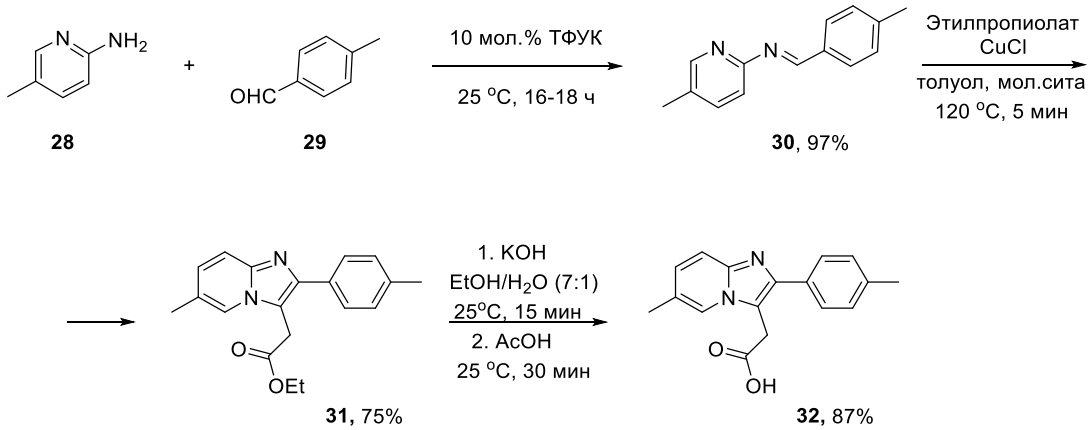


Схема 12. Получение имидазо[1,2-*a*]пиридиновой кислоты **32**.

На финальной стадии синтез целевых гибридных производных **34a-d** был реализован из амина **27a-d** и имидазо[1,2-*a*]пиридина **33**, функционализированного активированной карбоксильной группой *in situ* (схема 13). Реакцию проводили при охлаждении в ДМФА в присутствии основания. Выходы продуктов **34a-d** составили от 41 до 78%.

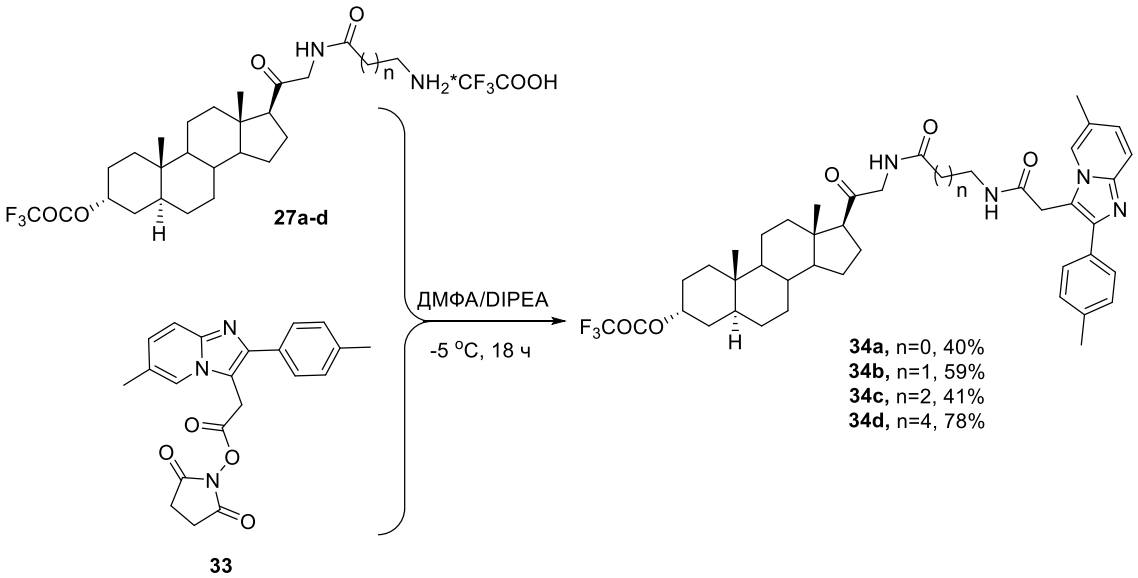


Схема 13. Синтез гибридных молекул **34a-d.**

Таким образом, в рамках данного исследования нами был разработан эффективный метод получения гибридных молекул на основе нейростероида аллопрегнанолона и имидазо[1,2-a]пиридина. Распространение предложенного синтетического подхода на другие

аминокислоты, в том числе непредельного строения, может стать удобным общим методом для модификации аллопрегнанолона по 21-положению введением гетероциклических остатков через линкер варьируемой длины.

III.3.1.2. Оценка биологической активности гибридных производных Аллопрегнанолона

На базе НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова для всех полученных соединений была определена степень сродства к бензодиазепиновому сайту ГАМК$_A$-рецептора методом радиолигандного конкурентного связывания при вытеснении [^{3}H]Флунитразепама с мембраны нейронов мозга крыс. В качестве препарата сравнения использовался классический снотворный препарат Золпидем. В ходе исследования было найдено, что не смотря на значительную потерю в аффинности относительно незамещенного предшественника имидазо[1,2-*a*]пиридинового фрагмента – Золпидема, большинство полученных лигандов сохранило способность связываться с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецептора (таблица 13). Однако, четкой корреляции между длиной линкерного фрагмента и степенью аффинности лиганда выявить не удалось.

Таблица 13. IC$_{50}$ аллопрегнанолон - имидазо[1,2-*a*]пиридиновых гибридов в исследовании *in vitro* на нейронах коры ГМ крыс.

№	Лиганд	IC$_{50}$, нМ
1	**34a**	638±7
2	**34b**	н/а
3	**34c**	831±20
4	**34d**	397±29
5	Золпидем	43±13

[a]IC$_{50}$ представляет собой половину максимальной концентрации лиганда, которая ингибирует связывание [^{3}H] Флунитразепама на 50%. [б]н/а - значение IC$_{50}$ выше 1000 нМ.

На следующем этапе работы была проведена оценка анксиолитических эффектов серии полученных гибридных молекул *in vivo* в тесте «Новый аквариум» на модельных животных - рыбах вида *Danio rerio* семейства карповых (лат. *Cyprinidae*). Однако было найдено, что полученные лиганды не вызывали статистически достоверных изменений в характере поведения рыб, одной из причин чего предположительно может являться блокирование трифторацетатной группой гидроксильного заместителя в 3 положении стероидного каркаса и,

как следствие, нарушение способности стероидного фрагмента связываться со специфическими аллостерическими сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецептора.

III.3.2. Гибридные соединения на основе Авермектина B1a и Ивермектина

III.3.2.1. Синтез гибридных производных

В качестве второго примера гибридных соединений с ГАМК-модулирующей активностью в данной части работы было осуществлено создание «гибридной» молекулы, включающей в себя фармакофорные фрагменты лекарственных препаратов – производных авермектина и Золпидема. Подобно нейростероидным соединениям, авермектины способны аллостерически связываться со специфическими сайтами на поверхности рецептора и неселективно модулировать рецепторную функцию. Создание гибридных молекул на их основе, по нашим предположениям, могло бы не только стать важным фундаментальным исследованием, но и позволило бы получить несимметричные модуляторы с заданной биологической активностью.

Было предложено объединить каркас авермектинов с имидазо[1,2-*a*]пиридиновым ядром с использованием различных линкерных групп (рис.16), для наиболее полного исследования влияние взаиморасположения в пространстве фармакофорных групп на сродство к ГАМК$_A$-рецепторам и активность *in vivo*.

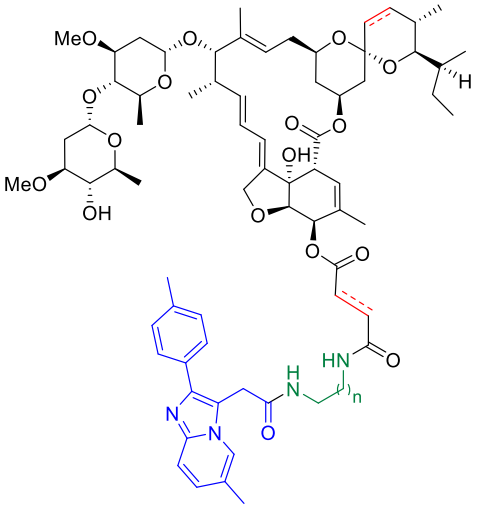


Рисунок 16. Общая схема гибрида на основе Авермектина B$_{1a}$, Ивермектина и Золпидема.

В связи с тем, что основной интерес для нас представляло создание представительной серии лигандов, содержащих в своем составе линкеры различной длины, особенно важным для нас было разработать метод синтеза, позволяющий легко варьировать характер связующего фрагмента. Синтетический подход к исследуемым гибридным соединениям был предложен на

основе литературных методик с использованием в качестве исходных субстратов Авермектина B1$_a$ (**35**) и Ивермектина (**36**) (схема 14). На начальном этапе были получены макроциклические производные, несущие карбоксильный остаток в 5 положении (схема 14). Гемисукцинат Авермектина B1$_a$ (**37**), гемисукцинат Ивермектина (**38**) и малонат Ивермектина (**39**) были получены в соответствии с литературным протоколом путем обработки авермектинов соответствующими ангидридами кислот. Хемоселективность процесса достигалась за счет использования эквимолярной смеси реагентов в мягких условиях реакции. Продукты **37-39** были выделены с выходами 56–89%.

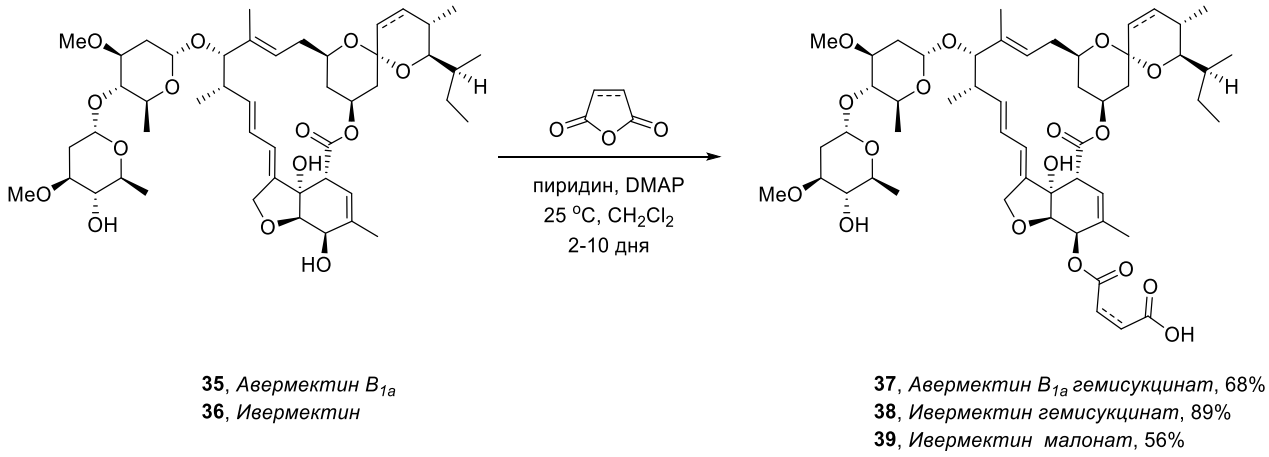


Схема 14. Получение сложноэфирных производных Авермектина B1$_a$ и Ивермектина.

Синтез имидазо[1,2-*a*]пиридинового производного (схема 15), модифицированного линкерным фрагментом, осуществлялся на основе имидазо[1,2-*a*]пиридиновой кислоты **32,** которая была получена в соответствии с описанной в пункте III.6.1 синтетической последовательностью. На следующем этапе проводилась активация *in situ* кислотной функции *N*-гидроксисукцинимидом (NHS) с последующей конденсацией соответствующего имидазо[1,2-*a*]пиридинового производного с *Boc*-замещенными аминами**,** полученными по стандартной методике. В результате этого была получена серия функционализированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов **40a-g** с хорошими выходами. Снятие *Boc*-группы с использованием ТФУК в CH_2Cl_2 позволило получить целевые соединения **41a-g** с выходами от 70 до 81%.

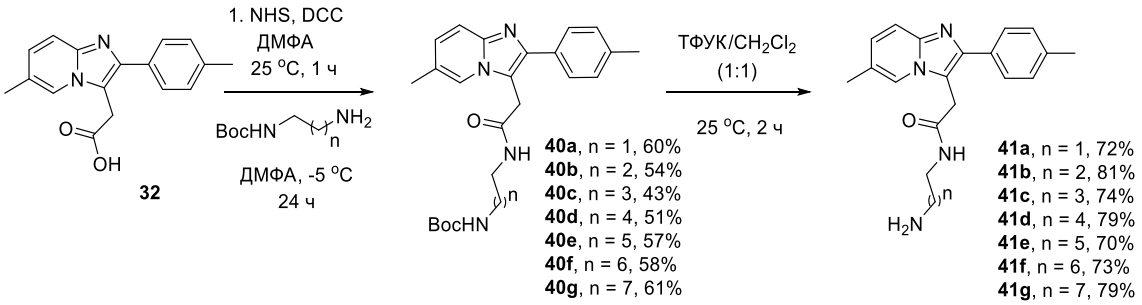


Схема 15. Синтез функционализированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов **41a-g**.

Целевые гибридные молекулы на основе Авермектина $B1_a$ были получены путем реакции сочетания имидазо[1,2-*a*]пиридинов **41a-g** с *NHS*-активированным гемисукцинатом Авермектина $B1_a$ **37** (схема 16). Полная конверсия достигалась в основных условиях в ДМФА при –5 ° С в течение 24 часов. Продукты **42a-g** были выделены с выходами 38-78%.

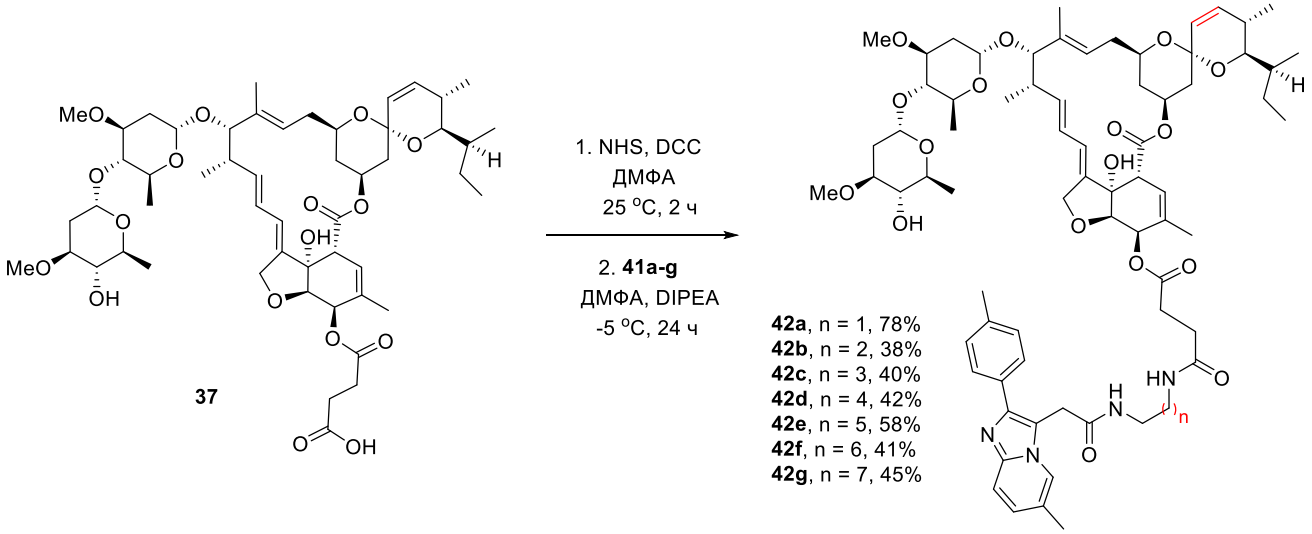


Схема 16. Синтез Авермектин $B1_a$ - имидазо[1,2-*a*]пиридиновых гибридов **42a-g**.

Гибридные соединения на основе Ивермектина были получены аналогичным методом с использованием имидазо[1,2-*a*]пиридинов **41a-g** и *NHS*-активированных гемисукцината и малоната Ивермектина, **38** и **39** соответственно (схема 17). Целевые продукты **43** и **44a-g** были выделены методом колоночной хроматографии с выходами 38-45%.

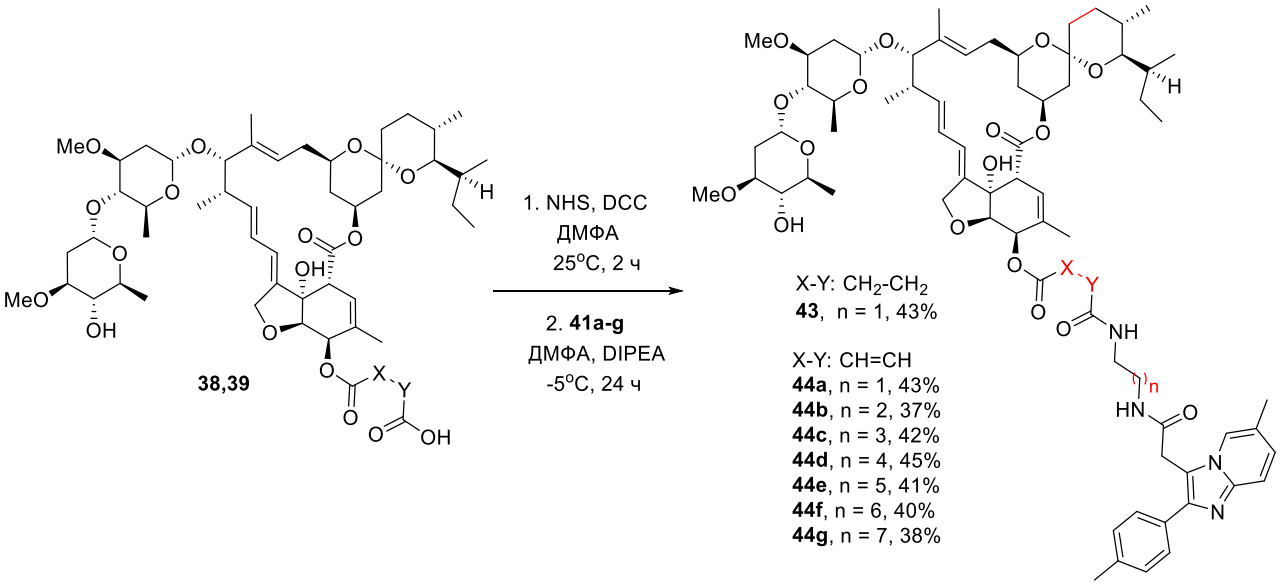


Схема 17. Синтез Ивермектин - имидазо[1,2-*a*]пиридиновых гибридов **43, 44a-g**.

Таким образом, нами была предложена методология, позволяющая в мягких условиях с умеренными выходами получать гибридные молекулы на основе Авермектина B1$_a$, Ивермектина и имидазо[1,2-a]пиридиновых производных объединенных через линкерный фрагмент варьируемой длины.

III.3.2.2. Оценка биологической активности производных Авермектина B$_{1a}$ и Ивермектина

На базе НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова все полученные гибридные молекулы **42-44** были изучены на предмет наличия ГАМК-модулирующей активности. Было важно изучить, сохраняет ли имидазопиридиновый фрагмент способность связываться с бензодиазепиновым сайтом ГАМК$_A$-рецептора, учитывая сложность и пространственное строение полученных гибридных лигандов. Аффинность соединений измеряли в тесте конкурентного радиолигандного связывания путем замещения связанного [^{3}H]Флунитразепама с ГАМК$_A$-рецепторов кортикальной коры крыс. В качестве препарата сравнения использовался Золпидем – предшественник имидазо[1,2-*a*]пиридинового формакофора. Полученные по результатам исследования полуингибирующие концентрации IC$_{50}$ представлены в таблице 14.

Таблица 14. IC$_{50}$ Авермектин B1$_a$ - имидазо[1,2-*a*]пиридиновых гибридов в исследовании *in vitro* на нейронах коры ГМ крыс.

№	Лиганд	IC$_{50}$, нМ
1	**42a**	359±11
2	**42e**	207±13
3	**42b-d,f,g** **43** **44a-g**	н/а
4	Золпидем	43±13

[a]IC$_{50}$ представляет собой половину максимальной концентрации лиганда, которая ингибирует связывание [^{3}H] Флунитразепама на 50%. [б]н/а - значение IC$_{50}$ выше 1000 нМ.

В ходе исследования было найдено, что только два гибрида на основе Авермектина B1$_a$ проявляют сродство к бензодиазепиновому сайту ГАМК$_A$-рецептора на наномолярном уровне. Значения IC$_{50}$ для соединений **42a** и **42e** составили 359 и 207 нМ соответственно (таблица 14, строки 1 и 2). Было обнаружено, что соединение с короткой длиной цепи (n = 1, соединение **42a**) проявляет более слабую способность к связыванию по сравнению с соединением **42e** с длинной цепью (n = 5), что являлось важным для установления корреляции

между структурой гибридных лигандов и их аффинностью к бензодиазепиновому сайту. Данный факт указывал на роль длинны линкерной группы в уровне биологической активности молекулы. Соединения **42b-d, f, g** оказались неактивными, как и гибриды **43** и **44a-g**, полученные на основе Ивермектина (таблица 1, строка 3). Это было особенно неожиданно для соединения **44a**, отличающегося от своего аналога авермектина **42a** исключительно наличием одинарной C_{22} – C_{23} связи. Мы предположили, что существенное различие в активности гибридов Авермектина $B1_a$ и Ивермектина может быть связано со склонностью последних принимать скрученную конформацию (рис. 17), в которой пространственная близость ивермектиновой и имидазо[1,2-*a*]пиридиновой компонент стабилизируется внутримолекулярной водородной связью и гидрофобными взаимодействиями.

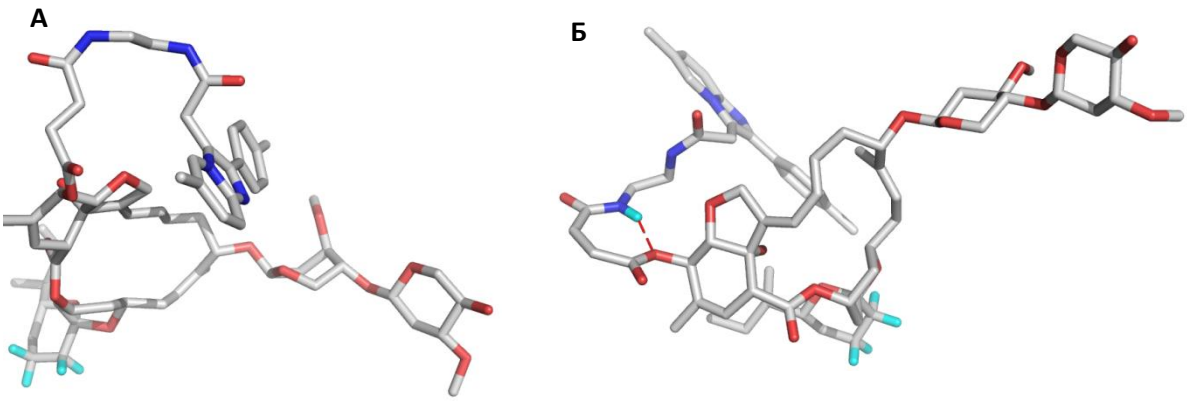


Рисунок 17. Оптимизация геометрии структур гибридов на основе Ивермектина:
А - соединение **43**, Б - соединение **44a**.

Благодарим за моделирование структур Рассохина А.В. (ФГБНУ Научный Центр Неврологии).

На следующем этапе изучения ГАМК-модулирующей активности полученные лиганды **42a-g, 43, 44a-g** были исследованы *in vivo* в тесте «Новый аквариум». В работе с модельными животными использовался стандартный протокол, описанный в разделе III.1.2. В ходе исследования нами были охарактеризованы индуцированные гибридными производными поведенческие реакции у взрослых Данио рерио с использованием Авермектина $B1_a$, Ивермектина и Золпидема в качестве препаратов сравнения. Следует отметить, что в качестве сравнительных данных были исследованы не только растворы индивидуальных веществ, но и их смеси в комбинациях аналогичных составу полученных гибридных лигандов.

Ивермектин в дозе 1 мг/л вызвал потерю нормальной двигательной функции рыб и приводило к резкому увеличению времени первого пересечения средней линии, чрезвычайно короткому времени нахождения наверху и небольшому числу пересечений линии экватора по сравнению с контрольной группой (рис. 18). Для Ивермектина было обнаружено уменьшение расстояния и скорости плавания, изменение окраски тела на темно-синий, продолжительное

замирание и летаргия с последующей смертностью. Одновременное введение Ивермектина и Золпидема оказывало аналогичный эффект, влияние имидазо[1,2-*a*]пиридинового компонента смеси нивелировалось. Как и ожидалось, гибриды **43** и **44a-g** на основе Ивермектина не демонстрировали выраженного влияния на поведение рыб - за исключением плохо определяемого тигмотаксиса и беспорядочных движений не было зарегистрировано существенной разницы по сравнению с контрольной группой. Эти данные хорошо коррелировали с результатами анализа аффинности (таблица 14) и позволили предположить, что гибриды Ивемектин - имидазо[1,2-*a*]пиридин утратили способность связываться не только с бензодиазепиновым сайтом ГАМК, но также и с сайтами связывания Ивермектина.

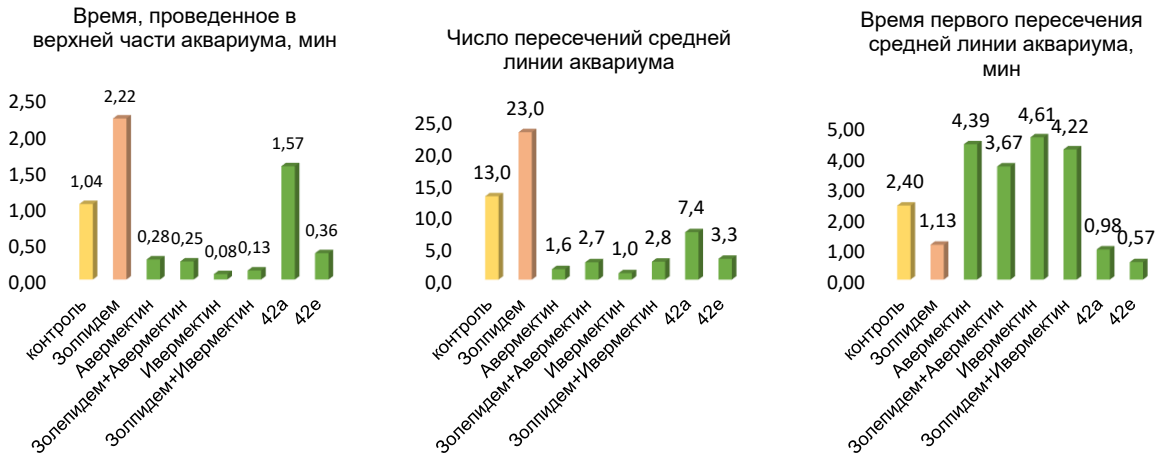


Рисунок 18. Влияние соединений **42a** и **42e** (концентрация 1 мг/л, 20-ти минутная экспозиция) на поведение Данио рерио в тесте «Новый аквариум».

При введении раствора Авермектина рыбам наблюдалось сильное увеличение времени первого пересечения средней линии, короткий временной интервал нахождения в верхней части аквариума и снижение числа пересечений линии экватора. Одновременное введение Авермектина $B1_a$ и Золпидема оказывало сходные поведенческие эффекты. Подтверждение данным радиолигандного конкурентного связывания нашлось и в случае гибридов Авермектина $B1_a$ - имидазо[1,2-*a*]пиридина. Было найдено, что обладают смешанными поведенческими эффектами *in vivo*, при чем выраженность их, очевидно, определялась длиной линкера. Так, лиганд **42a** вызывал увеличивал время, проведенное в верхней части аквариума, уменьшая при этом число пересечений средней линии аквариума и снижая время первого всплытия. При увеличении длины линкерного фрагмента (лиганд **42e**) поведенческие эффекты заметно усиливались с преобладанием тормозной активности. Кроме того при введении растворов обоих лигандов регистрировались такие признаки анксиолитической активности как опущенный хвост и медленные движения у поверхности

воды. Полученные результаты позволили предположить, что полученные нами гибридные лиганды действуют как двойные ПАМ, способные одновременно связываться как с бензодиазепиновым, так и с авермектиновыми сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецептора. Связывание имидазо[1,2-*a*]пиридиновой части лиганда главным образом определяло анксиолитические поведенческие реакции у рыб (опущенный хвост и всплытие), а взаимодействие части молекулы с авермектиновыми сайтами на поверхности ГАМК$_A$-рецептора сопровождалось геотаксисом и общим локомоторным торможением.

Таким образом, нами были получены впервые двойные лекарственные гибридные лиганды на основе Авермектина B1$_a$ и имидазо[1,2-a]пиридина, обладающие модулирующей активностью в отношении рецепторов ГАМК$_A$. Несмотря на ограниченное количество активных соединений в серии, данный результат обеспечивает новое понимание взаимосвязи структура-активность связанных двойных агонистов ГАМК$_A$-рецептора, а также новые знания о сайтах связывания и гибкости рецепторов ГАМК.

IV. ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазолов с амидными заместителями, основанный на медь(I)-катализируемом трёхкомпонентном сочетании 2-аминобензотиазолов с ацетиленами и альдегидами. Получена широкая серия ранее неизвестных функционализированных бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазолов.

2. Впервые показана эффективность приема тио-изостерной замены для препаратов имидазо[1,2-a]пиридинового ряда. На основании in vitro и in vivo экспериментов в ряду бензо[d]имидазо[2,1-b]тиазолов выявлены новые высокоэффективные модуляторы ГАМК$_A$-рецептора.

3. Предложен новый метод синтеза функционализированных дибензо[d,f][1,3]диазепинов основанный на гетероциклизации 2,2'-бифенилдиаминов с производными галогенуксусной кислоты в присутствии молекулярной серы. Показано, что реакция носит общий характер для различных симметрично- и несимметрично-замещенных 2,2'-бифенилдиаминов, а также для амидов и эфиров хлоруксусной кислоты.

4. Разработана one-pot методика синтеза N-арил замещенных оксамидов из 2,2'-бифенилдиаминов, 2-хлорацетамидов, молекулярной серы и воды. Продемонстрирована общность подхода для различных 2,2'-бифенилдиаминов и 2-хлорацетамидов, предложены примеры постмодификации полученных оксамидов.

5. Предложен эффективный синтетический подход к ранее неизвестным имидазо[1,2-a]пиридиновым производным Аллопрегнанолона, обладающим сродством к бензодиазепиновому сайту ГАМК$_A$-рецептора.

6. Разработан метод синтеза ранее неизвестных имидазо[1,2-a]пиридиновых производных Авермектинов. За счет использования линкеров варьируемой длины получена представительная серия продуктов.

7. С помощью комплекса методов оценки ГАМК-модулирующей активности впервые показано, что имидазо[1,2-a]пиридиновые производные Авермектинов могут рассматриваться как несимметричные гибридные модуляторы ГАМК$_A$-рецептора.

V. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структуры всех соединений были установлены с использованием 1D и 2D ЯМР (^{1}H, ^{13}C) спектроскопии. Спектры 1D и 2D ЯМР регистрировали на приборах Bruker AV-600 (^{1}H: 600.13 МГц, ^{13}C: 150.92 МГц), Bruker AV-400 (^{1}H: 400.16 МГц, ^{13}C: 100.63 МГц), и Bruker AM-300 (^{1}H: 300.13 МГц, ^{13}C: 75.47 МГц), для растворов в $CDCl_3$ и ДМСО-*d6*. Химические сдвиги приведены в м.д. в шкале δ относительно растворителя (^{1}H: $CDCl_3$, δ = 7.27 ppm, ДМСО-d_6, δ = 2.50 ppm; ^{13}C: $CDCl_3$, δ = 77.00 ppm, ДМСО-d_6, δ = 39.50 ppm.). Константы спин-спинового взаимодействия (*J*) приведены в герцах (Гц). Мультиплетность сигналов обозначена как: с, синглет; д, дублет; т, триплет; кв, квартет; м, мультиплет; дд, дублет дублетов, дт, дублет триплетов; д. кв, дублет квартетов; тт, триплет триплетов; уш. с, уширенный синглет.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе Bruker MicroTOF, с использованием электрораспылительной ионизации (ESI) с Q-TOF детектированием и Электронной ионизации (ЭИ). ИК-спектры регистрировали на приборе Bruker Vector 22 в виде прессовок с бромидом калия или в тонком слое. Температуры плавления (т. пл.) определяли на столике Кофлера и не корректировали.

Анализ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) проводили на пластинах с силикагелем (силикагель 60 А, пластины из алюминиевого сплава F254) фирмы “Merck”. Хроматограммы проявляли при помощи ультрафиолетовой лампы (365 нм) и/или с использованием химического окрашивания [$KMnO_4/H_2SO_4$], [нингидрин/AcOH/EtOH]. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (230-400 меш). Следующие растворители и реагенты были перегнаны над осушающими реагентами: CH_2Cl_2 (P_2O_5), $CHCl_3$ (CaH_2), ТГФ (Na), диоксан (Na), ДМФА (CaH_2), метанол и этанол (K_2CO_3).

Амины, альдегиды, алкины, CuCl, $CuOTf{\cdot}C_6H_6$, $Cu(OTf)_2$, K_2CO_3, KI, KOH, $NH_3{*}H_2O$, S_8, PCl_5, $TsOH{\bullet}H_2O$, DIPEA, DCC, NBS, $BrCH_2COOH$, Ag_2CO_3, $NaNO_2$, Boc_2O, TFA, MeI, бромацетофеноны, ацилхлориды, Авермектин $B1_a$ и Ивермектин были получены из коммерческих источников (Acros, Sigma-Aldrich) и использовались без дополнительной очистки. Активированные *N*-гидроксисукцинимидом *N*-Boc-замещенные производные аминокислот **25a-d** были получены в соответствии со стандартными литературными методиками [255, 256]. Бром-замещенный аллопреганолон был получен по стандартной литературной методике [257]. *N*-Boc-замещенные производные диаминов были получены по стандартной литературной методике [258]. Синтез соединений **37-39** был реализован по известному литературному методу из Авермектина B1 и Ивермектина карбоксилированием 5-OH группы ангидридами кислот [259]. Реакции проводили в инертной и воздушной атмосфере с использованием перегнанных и сухих растворителей.

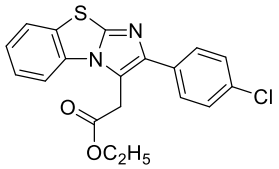
V.1. Получение бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов 4a-o и 6p-v

V.1.1 Общая методика получения эфиров бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов 4a-o

Этиловые эфиры имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов **4a-o** были получены по модифицированной методике ранее разработанной в нашей лаборатории [260]. В V-виалу добавили 2-аминобензотиазол (0.42 ммоль, 1 экв.), альдегид (0.46 ммоль, 1.1 экв.), TsOH (10 мол.%), молекулярные сита 4Å (350 мг) и толуол (3 мл). Реакционную смесь в герметично закрытой виале выдерживали при 120 ºC в течение 14-24 часов. Степень конверсии 2-аминобензотиазола определяли методом ^{1}H ЯМР. По окончании реакции смесь остудили до комнатной температуры, добавили этилпропиолат (0.84 ммоль., 2 экв.) и CuOTf•C_6H_6 (10 мол.%) и $Cu(OTf)_2$ (10 мол.%) и свежую порцию молекулярных сит (150 мг). Полученную смесь выдержали 2 часа при температуре 120°C. Смесь остудили до комнатной температуры, отфильтровали, фильтрат упарили при пониженном давлении. Продукты **4a-o** выделяли методом колоночной хроматографии элюэнт Et_3N/петролейный эфир/EtOAc 1:40:10.

Для веществ **4a-o** Т.пл. и спектры ЯМР соответствовали опубликованным в работе [260].

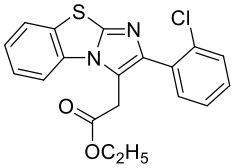
Этил[2-(2-(4-хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4a)



Выход 75% (117 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 100-102 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.84 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.71-7.73 (м, 3H), 7.43-7.48 (м, 3H), 7.37 (дд, *J* = 7.33, 8.07 Гц, 1H), 4.29 (кв, *J* = 7.33 Гц, 2H), 4.19 (с, 2H), 1.30 (т, *J* = 7.33 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{15}ClN_2O_2S^+$ 370, найдено *m/z* 370.

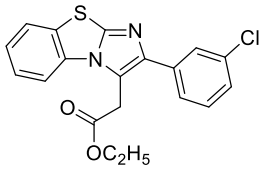
Этил[2-(2-хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4b)



Выход 60% (93 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 124-126 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.72 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.68 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.55-7.58 (м, 1H), 7.48-7.51 (м, 1H), 7.41 (дд, *J* = 7.33, 8.24 Гц, 1H), 7.31-7.36 (м, 3H), 4.18 (кв, *J* = 7.39 Гц, 2H), 4.02 (с, 2H), 1.21 (т, *J* = 7.39 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{15}ClN_2O_2S^+$ 370, найдено m/z 370.

Этил[2-(3-хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4c)

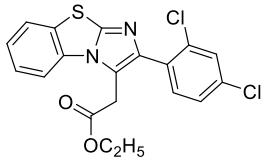


Выход 59% (92 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 86-88 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.84 (д, *J* = 8.67 Гц, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.70 (д, *J* = 7.27 Гц, 1H) 7.64 (дд, *J* = 1.67, 7.32 Гц, 1H), 7.31-7.45 (м, 4H), 4.28 (кв, *J* =

7.26 Гц, 2H), 4.18 (с, 2H), 1.29 (т, *J* = 7.26 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{15}ClN_2O_2S^+$ 370, найдено *m/z* 370.

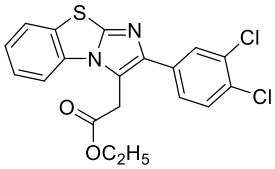
Этил[2-(2,4-дихлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4d)



Выход 72% (122 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 114-116 °C; R_f = 0.37 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.74 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.50 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.35-7.47 (м, 3H), 4.19 (кв, *J* = 7.33 Гц, 2H), 4.00 (с, 2H), 1.22 (т, *J* = 7.33 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_2S^+$ 404, найдено *m/z* 404.

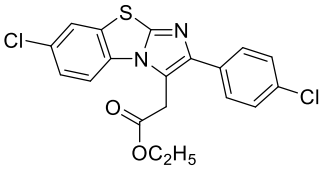
Этил[2-(3,4-дихлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4e)



Выход 55% (93 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 132-135 °C; R_f = 0.40 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.93 (д, *J* = 1.65 Гц, 1H), 7.87 (д, *J* = 8.20 Гц, 1H), 7.71 (д, *J* = 7.92 Гц, 1H) 7.61 (дд, *J* = 1.65, 8.47 Гц, 1H), 7.50 (д, *J* = 8.47 Гц, 1H) 7.44 (дд, *J* = 8.20 Гц, 1H), 7.35 (дд, *J* = 7.92 Гц, 1H), 4.29 (кв, *J* = 7.33 Гц, 2H), 4.17 (с, 2H), 1.31 (т, *J* = 7.33 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_2S^+$ 404, найдено *m/z* 404.

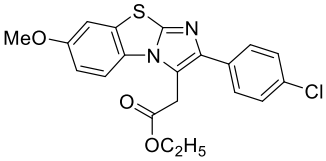
Этил[7-хлор-2-(4-хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4f)



Выход 40% (68 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 188-190 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.77 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.68-7.70 (м, 3H), 7.40-7.45 (м, 3H), 4.27 (кв, *J* = 7.32 Гц, 2H), 4.14 (с, 2H), 1.29 (т, *J* = 7.32 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{14}Cl_2N_2O_2S^+$ 404, найдено *m/z* 404.

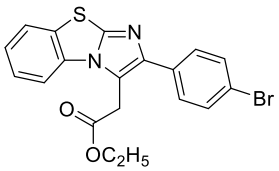
Этил[2-(4хлорфенил-7-метоксиимдазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-3-ил]ацетат (4g)



Выход 77% (129 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 159-163 °C; R_f = 0.33 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц $CDCl_3$): δ 7.71 (д, *J* = 8.80 Гц 1H), 7.70 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.42 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.06 (д, *J* = 1.47 Гц 1H), 6.99 (дд, *J* = 1.47, 8.80 Гц, 1H), 4.27 (кв, *J* = 7.34 Гц, 2H), 4.13 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 1.28 (т, *J* = 7.34 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{17}ClN_2O_3S^+$ 400, найдено *m/z* 400.

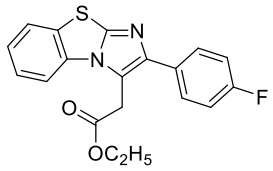
2-[2-(4-Бромфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетамид (4h)



Выход 78% (136 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 105-109 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.84 (д, *J* = 8.15 Гц, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.15 Гц, 1H), 7.67 (д, *J* = 8.11 Гц, 2H), 7.60 (д, *J* = 8.11 Гц, 2H), 7.46 (дд, *J* = 6.67, 8.15 Гц, 1H), 7.37 (дд, *J* = 6.67, 8.15 Гц, 1H), 4.29 (кв, *J* = 7.26 Гц, 2H), 4.19 (с, 2H), 1.30 (т, *J* = 7.26 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{15}BrN_2O_2S^+$ 414, найдено *m/z* 414.

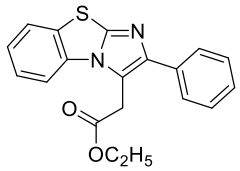
Этил[2-(4-фторфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4j)



Выход 48% (71 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 86-87 °C; R_f = 0.22 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.68-7.81 (м, 4H), 7.41 (дд, *J* = 7.76 Гц, 1H), 7.32 (дд, *J* = 7.76 Гц, 1H), 7.15 (дд, *J* = 8.52 Гц, 2H), 4.28 (кв, *J* = 7.33 Гц, 2H), 4.16 (с, 2H), 1.28 (т, *J* = 7.33 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{15}FN_2O_2S^+$ 354, найдено *m/z* 354.

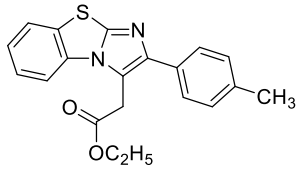
Этил[2-фенилбензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4k)



Выход 46% (65 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 80-82 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.70-7.81 (м, 4H), 7.47 (дд, *J* = 7.64 Гц, 3H), 7.31-7.41 (м, 2H), 4.27 (кв, *J* = 7.12 Гц, 2H), 4.21 (с, 2H), 1.28 (т, *J* = 7.12 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{16}N_2O_2S^+$ 336, найдено *m/z* 336.

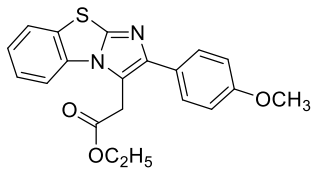
Этил[2-(4-метилфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4l)



Выход 52% (76 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 74-77 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 4:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.80 (д, *J* = 8.05 Гц, 1H), 7.79 (д, *J* = 7.53 Гц, 1H), 7.86 (д, *J* = 8.05 Гц, 2H), 7.43 (дд, *J* = 7.53 Гц, 1H), 7.36 (дд, *J* = 8.05 Гц, 1H), 7.29 (д, *J* = 8.05 Гц, 2H), 4.28 (кв, *J* = 7.29 Гц, 2H), 4.21 (с, 2H), 2.42 (с, 3H), 1.29 (с, *J* = 7.29 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{17}N_2O_2S^+$ 350, найдено *m/z* 350.

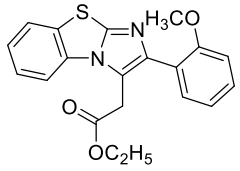
Этил[2-(4-метоксифенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4m)



Выход 45% (64 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 90-92 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир - EtOAc, 4:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.83 (д, *J* = 8.25 Гц, 1H), 7.75 (д, *J* = 8.25 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 8.24 Гц, 2H), 7.46 (дд, *J* = 7.33, 8.24 Гц, 1H), 7.27 (дд, *J* = 7.33, 8.24 Гц, 1H), 7.02 (д, *J* = 8.24 Гц, 2H), 4.28 (кв, *J* = 7.32 Гц , 2H), 4.19 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 1.28 (т, *J* = 7.32 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{17}N_2O_3S^+$ 366, найдено *m/z* 366.

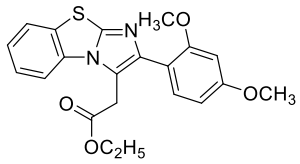
Этил[2-(2-метоксифенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4n)



Выход 42% (65 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 175-177 °C; R_f = 0.34 (петролейный эфир - EtOAc, 4:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.70 (д, *J* = 8.49 Гц, 1H), 7.62 (д, *J* = 8.49 Гц, 2H), 7.28-7.42 (м, 3H), 7.07 (дд, *J* = 7.36 Гц, 1H), 7.00 (д, *J* = 8.49 Гц, 1H), 4.20 (кв, *J* = 7.32 Гц, 2H), 4.04 (с, 2H), 3.79 (с, 3H), 1.22 (т, *J* = 7.32 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{17}N_2O_3S^+$ 366, найдено *m/z* 366.

Этил[2-(2,4-диметоксифенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]ацетат (4o)



Выход 33% (55 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 88-90 °C; R_f = 0.31 (петролейный эфир - EtOAc, 4:1);

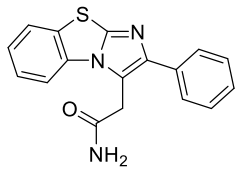
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.87 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.75 (д, *J* = 7.34 Гц, 1H), 7.47 (дд, *J* = 7.34 Гц, 1H), 7.30-7.40 (м, 3H), 6.98 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 4.29 (кв, *J* = 7.34 Гц, 2H), 4.22 (с, 2H), 3.99 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 1.29 (т, *J* = 7.34 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{21}H_{20}N_2O_4S^+$ 396, найдено *m/z* 396.

V.1.2 Общая методика получения амидов имидазо[2,1-*b*]бензотиазолов 6a-v

Гидроксид калия (67 мг, 1.20 ммоль, 2.0 экв.) в этаноле (1 мл) добавляли к раствору этил-2-бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-илацетата (0.60 ммоль, 1.0 экв.) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин до полного гидролиза эфира (мониторинг ТСХ). Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (5 мл) и добавляли ледяную уксусную кислоту (0.8 мл). Образовавшийся осадок фильтровали, сушили при пониженном давлении при комнатной температуре и суспендировали в CH_2Cl_2 (5 мл). Порциями добавляли PCl_5 (125 мг, 0.60 ммоль, 1.0 экв.). Полученную смесь нагревали при 40 °C в течение 40 мин и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Поток газообразного аммиака пропускали через реакционную смесь в течение 30 минут (для соединений одной порцией с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 60 минут. Полученную смесь промывали ледяной водой (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Целевые продукты выделяли методом колоночной хроматографии, элюэнт петролейный эфир/EtOAc, 1:2.

Для веществ **6p-u, v** Т.пл. и спектры ЯМР соответствовали опубликованным в работе [260].

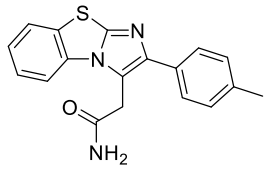
2-(2-Фенилбензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6a)



Выход 74% (136 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 243-245 °C; R_f = 0.21 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.06 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.84-7.87 (м, 2H), 7.68 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.35-7.57 (м, 6H), 4.12 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.4 (CO), 146.3 (C), 144.3 (C), 134.1 (C), 132.7 (C), 129.2 (C), 128.5 (2×CH), 127.3 (2×CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 124.9 (CH), 124.7 (CH), 119.5 (C), 113.5 (CH), 31.7 (CH_2); ИК (KBr) 3438, 2365, 2345, 1676, 1497, 1388, 1073, 745, 703 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{14}N_3OS^+$ 308.0850, найдено *m/z* 308.0852.

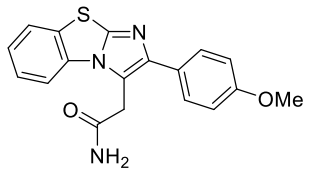
2-(2-(4-Толил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6b)



Выход 65% (125 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 252-253 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.04 (д, *J* = 8.28 Гц, 1H), 7.82-7.85 (м, 2H), 7.50-7.57 (м, 3H), 7.42 (дд, *J* = 7.21, 8.28 Гц, 1H), 7.34 (уш.с, 1H), 7.28 (д, *J* = 8.19 Гц 2H), 4.09 (с, 2H), 2.36 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.6 (CO), 144.5 (C), 136.5 (C), 132.7 (C), 131.4 (C), 129.2 (2×CH), 129.1 (C), 129.0 (C), 127.3 (2×CH), 126.3 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 119.1 (C), 113.4 (CH), 31.8 (CH_2), 20.8 (CH_3); ИК (KBr) 3437, 2361, 2342, 1679, 1508, 1488, 1388, 1370, 1110, 753, см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{18}H_{16}N_3OS^+$ 322.1013, найдено *m/z* 322.1009.

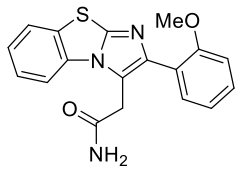
2-(2-(4-Метоксифенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6c)



Выход 71% (144 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 285-287 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.04 (д, *J* = 8.22 Гц, 1H), 7.83-7.85 (м, 2H), 7.60 (д, *J* = 8.82 Гц, 2H), 7.53 (дд, *J* = 7.22, 8.22 Гц, 1H), 7.42 (дд, *J* = 7.22, 8.22 Гц, 1H), 7.32 (уш.с, 1H), 7.06 (д, *J* = 8.82 Гц, 2H), 4.08 (с, 2H), 3.82 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.6 (CO), 158.6 (C), 145.6 (C), 144.3 (C), 132.7 (C), 129.2 (C), 128.6 (2×CH), 126.7 (C), 126.3 (CH), 124.9 (CH), 124.5 (CH), 118.6 (C), 114.0 (2×CH), 113.3 (CH), 55.1 (CH_3), 31.8 (CH_2); ИК (KBr) 3306, 2362, 2343, 1677, 1509, 1374, 1254, 1176, 1038, 830, 739 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{18}H_{16}N_3O_2S^+$ 338.0945, найдено *m/z* 338.0958.

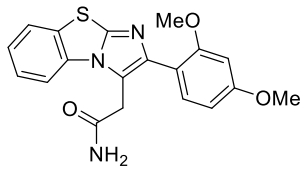
2-(2-(2-Метоксифенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6d)



Выход 75% (152 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 264-265 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.01 (д, *J* = 7.74 Гц, 1H), 7.75 (д, *J* = 7.74 Гц, 1H), 7.35-7.50 (м, 4H), 7.09 (д, *J* = 8.05 Гц, 1H), 7.02 (дд, *J* = 6.85, 7.74 Гц, 1H), 4.05 (с, 2H), 3.66 (с, 3H), сигналы от NH_2–группы не наблюдаются. ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 169.9 (CO), 155.4 (C), 132.1 (C), 130.9 (CH), 128.9 (CH), 128.6 (C), 125.9 (CH), 125.8 (C), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 122.1 (C), 120.0 (CH), 118.7 (C), 113.3 (C), 113.2 (CH), 111.0 (CH), 55.7 (CH_3), 30.4 (CH_2); ИК (KBr) 3372, 2369, 2340, 1669, 1497, 1108, 834, 796 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{18}H_{16}N_3O_2S^+$ 338.0957, найдено *m/z* 338.0957.

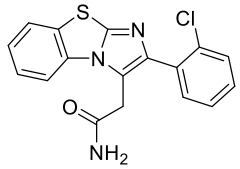
2-(2-(2,4-Диметоксифенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6e)



Выход 63% (139 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 261-263 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.03 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.84-7.87 (м, 2H), 7.53 (дд, *J* = 6.61, 8.13 Гц, 1H), 7.42 (дд, *J* = 6.61, 8.13 Гц, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.27 (уш.с, 1H), 7.18 (д, *J* = 8.13 Гц, 1H), 7.06 (д, *J* = 8.13 Гц, 1H), 4.11 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 3.82 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.8 (CO), 148.7 (C), 148.3 (C), 144.5 (C), 132.8 (C), 129.3 (C), 127.0 (C), 126.3 (CH), 124.9 (2×CH), 124.6 (CH), 119.6 (CH), 118.8 (C), 113.5 (CH), 111.9 (CH), 111.3 (C), 55.6 (CH_3), 55.4 (CH_3), 31.9 (CH_2); ИК (KBr) 3409, 2389, 2340, 1663, 1494, 1094, 835, 799 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{19}H_{18}N_3O_3S^+$ 368.1061, найдено *m/z* 368.1063.

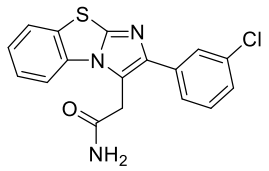
2-(2-(2-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6f)



Выход 59% (121 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 203-205 °C; R_f = 0.28 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.06 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 7.79 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.41-7.65 (м, 7H), 3.87 (с, 2H), сигналы от NH_2–группы не наблюдаются; ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.2 (CO), 145.7 (C), 142.2 (C), 133.0 (C), 132.7 (C), 132.6 (CH), 132.5 (CH), 129.9 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 127.1 (C), 126.3 (CH), 124.92 (2×CH), 121.0 (C), 113.8 (CH), 31.4 (CH_2); ИК (KBr) 3442, 1727, 1499, 1376, 1256, 1080, 1035, 828, 743 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{13}ClN_3OS^+$ 342.0462, найдено *m/z* 342.0452.

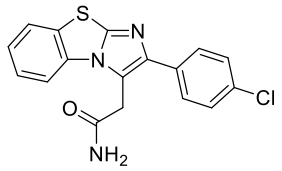
2-(2-(3-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6g)



Выход 78% (160 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 243-245 °C; R_f = 0.28 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.06 (д, *J* = 7.34 Гц, 1H), 7.87-7.93 (м, 2H), 7.73 (с, 1H), 7.65 (д, *J* = 7.34 Гц, 1H), 7.40-7.58 (м, 5H), 4.15 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.3 (CO), 146.3 (C), 142.9 (C), 136.2 (C), 133.4 (C), 132.6 (C), 130.5 (CH), 129.4 (C), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.4 (CH), 125.7 (CH), 125.0 (2×CH), 120.3 (C), 113.6 (CH), 31.7 (CH_2); ИК (KBr) 3440, 1675, 1599, 1493, 1368, 1318, 1078, 1032, 755 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{13}ClN_3OS^+$ 342.0461, найдено *m/z* 342.0462.

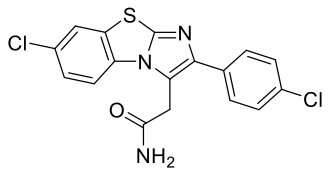
2-(2-(4-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6h)



Выход 61% (125 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 285-287 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.03 (д, *J* = 8.15 Гц, 1H), 7.85 (д, *J* = 7.68 Гц, 2H), 7.68 (д, *J* = 7.68 Гц, 2H), 7.51-7.54 (м, 3H), 7.42 (дд, *J* = 6.99, 8.15 Гц, 1H), 7.32 (уш.с, 1H), 4.10 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.3 (CO), 144.0 (C), 143.7 (C), 133.5 (C), 133.1 (C), 132.3 (C), 129.3 (C), 128.9 (2×CH), 128.6 (2×CH), 126.3 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (C), 120.3 (C), 113.5 (CH), 31.7 (CH_2); ИК (KBr) 3343, 1668, 1497, 1395, 1092, 835, 743 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{13}ClN_3OS^+$ 342.0454, найдено *m/z* 342.0462.

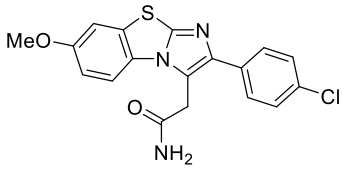
2-(7-Хлор-2-(4-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6i)



Выход 56% (126 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 240-242 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.26 (уш.с, 1H), 7.86 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.69 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.59-7.63 (м, 1H), 7.53-7.56 (м, 2H), 7.36 (уш.с, 1H), 4.11 (с, 2H); ИК (KBr) 3368, 2361, 2343, 1670, 1499, 1296, 1100, 1012, 833, 804 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{12}Cl_2N_3OS^+$ 376.0059, найдено *m/z* 376.0072.

2-(2-(4-Хлорфенил)-7-метоксибензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6j)

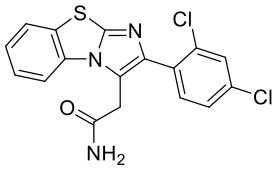


Выход 47% (105 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 275-278 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 7.92 (уш.с, 1H), 7.79 (д, *J* = 8.79 Гц, 1H), 7.70 (м, 3H), 7.52 (д, *J* = 8.79 Гц, 2H), 7.29 (уш.с, 1H), 7.10 (дд, *J* = 2.47, 8.95 Гц, 1H), 4.09 (с,

2H), 3.85 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.3 (CO), 156.6 (C), 142.6 (C), 133.2 (C), 131.7 (C), 130.7 (C), 128.8 (2×CH), 128.6 (3×CH), 126.7 (C), 119.7 (C), 114.2 (C), 113.4 (CH), 109.4 (CH), 55.8 (CH_3), 31.6 (CH_2); ИК (KBr) 3449, 1674, 1501, 1401, 1225, 829, 806 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{18}H_{15}ClN_3O_2S^+$ 372.0560, найдено *m/z* 372.0568.

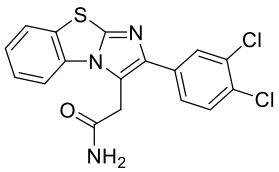
2-(2-(2,4-Дихлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6k)



Выход 90% (203 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 237-239 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.05 (д, *J* = 8.24 Гц 1H), 7.81 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.66 (уш.с, 1H), 7.50-7.53 (м, 3H), 7.43 (дд, *J* = 7.43, 8.24 Гц, 1H), 7.20 (уш.с, 1H), 3.88 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.0 (CO), 145.8 (C), 141.1 (C), 134.0 (C), 133.7 (CH), 133.5 (C), 132.5 (C), 131.8 (C), 129.3 (CH), 129.2 (C), 127.3 (CH), 126.3 (CH), 124.8 (2×CH), 121.4 (C), 113.8 (CH), 31.3 (CH_2); ИК (KBr) 3350, 2362, 2344, 1671, 1493, 1389, 1314, 1125, 1028, 830, 744 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{12}Cl_2N_3OS^+$ 376.0055, найдено *m/z* 376.0073.

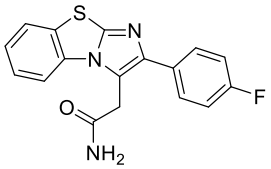
2-(2-(3,4-Дихлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6l)



Выход 68% (153 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 230-232 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.07 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.90-7.92 (м, 3H), 7.75 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 7.67 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 7.56 (дд, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.46 (дд, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.39 (с, 1H), 4.15 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.2 (CO), 134.8 (C), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (C), 129.9 (C), 129.7 (CH), 128.8 (CH), 128.4 (C), 128.3 (CH), 127.2 (C), 126.4 (CH), 125.1 (C), 125.0 (CH), 124.7 (C), 124.5 (C), 50.2 (CH_2); ИК (KBr) 3433, 1727, 1495, 1366, 1254, 1088, 1030, 828, 743 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{12}Cl_2N_3OS^+$ 376.0006, найдено *m/z* 376.0072.

2-(2-(4-Фторфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6m)

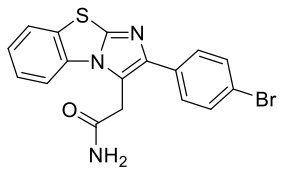


Выход 84% (163 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 266-268 °C; R_f = 0.21 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.05 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.87 (д, *J* = 8.79 Гц, 2H), 7.71 (дд, *J* = 5.60, 8.79 Гц, 2H), 7.54 (дд, *J* = 6.58, 7.33 Гц, 1H), 7.43 (дд, *J* = 6.58, 7.33 Гц, 1H), 7.29-7.35 (м, 3H), 4.10 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 170.4 (CO), 162.0 (д, J_{C-F} = 244.0 Гц, C), 146.3 (C), 144.0 (C), 133.1 (C), 131.1 (д, J_{C-F} = 3.0 Гц, C), 129.9 (C), 129.8 (д, J_{C-F} = 8.1 Гц,

2×CH), 126.1 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 119.9 (C), 115.5 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 21.4 Гц, 2×CH), 113.9 (CH), 31.1 (CH_2); ИК (KBr) 3347, 3149, 2375, 2345, 1668, 1508, 1489, 1396, 1225, 1158, 839, 744 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{13}FN_3OS^+$ 326.0749, найдено *m/z* 326.0758.

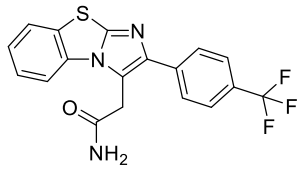
2-(2-(4-Бромфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6n)



Выход 76% (176 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 214-216 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.05 (д, *J* = 7.67 Гц, 1H), 7.92 (уш.с, 1H), 7.88 (д, *J* = 7.67 Гц, 1H), 7.62-7.69 (м, 4H), 7.54 (дд, *J* = 7.67 Гц, 1H), 7.44 (дд, *J* = 7.67 Гц, 1H), 7.35 (уш.с, 1H), 4.12 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.3 (CO), 152.3 (C), 152.2 (C), 143.2 (C), 133.4 (C), 132.6 (C), 131.5 (2×CH), 129.2 (2×CH), 126.4 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 120.4 (C), 120.0 (C), 113.6 (CH), 31.7 (CH_2); ИК (KBr) 3360, 3152, 2388, 2347, 1666, 1498, 1397, 1071, 831, 743 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{17}H_{13}BrN_3OS^+$ 387.9931, найдено *m/z* 387.9937.

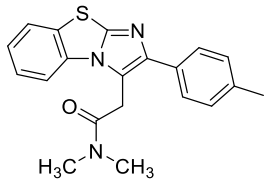
2-(2-(4-(Трифторметил)фенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6o)



Выход 81% (182 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 229-230 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.07 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.86-7.95 (м, 4H), 7.84 (д, *J* = 8.79 Гц, 2H), 7.56 (дд, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.46 (дд, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.39 (уш.с, 1H), 4.18 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.2 (CO), 146.5 (C), 142.8 (C), 138.2 (C), 132.5 (C), 129.4 (C), 127.7 (2×CH), 127.5 (кв, $^2J_{C\text{-}F}$ =33.1 Гц, C), 127.1 (CH), 125.5 (CH), 125.5 (CH), 125.0 (2×CH), 122.5 (кв, $^1J_{C\text{-}F}$ =395.0 Гц, CF_3), 121.0 (C), 113.7 (CH), 31.7 (CH_2); ИК (KBr) 3350, 2363, 2344, 1670, 1496, 1330, 1167, 1112, 1068, 743 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{18}H_{13}F_3N_3OS^+$ 376.0718, найдено *m/z* 376.0726.

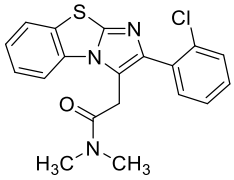
***N,N*-Диметил-2-(2-(4-толил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)ацетамид (6p)**



Выход 32% (42 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 234-236 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.66 (д, *J* = 7.84 Гц, 1H), 7.61 (д, *J* = 7.84 Гц, 1H), 7.50 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.38 (дд, *J* = 7.84 Гц, 1H), 7.24-7.31 (м, 3H), 4.19 (с, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.05 (с, 3H), 2.40 (с, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{19}N_3OS^+$ 349, найдено *m/z* 349.

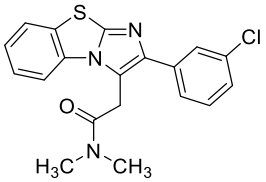
2-(2-(2-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)-*N,N*-диметилацетамид (6q)



Выход 62% (84 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 154-156 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.74 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.68 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.52-7.54 (м, 1H), 7.49-7.50 (м, 1H), 7.40 (дд, *J* = 7.36, 8.44 Гц, 1H), 7.30-7.34 (м, 3H), 4.04 (с, 2H), 2.98 (с, 3H), 2.96 (с, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{16}ClN_3OS^+$ 369, найдено *m/z* 369.

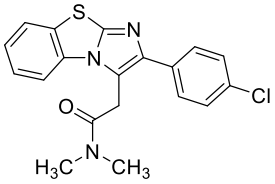
2-(2-(3-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)-*N,N*-диметилацетамид (6r)



Выход 78% (104 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 151-152 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.67 (д, *J* = 7.89 Гц, 1H), 7.58-7.60 (м, 2H), 7.48 (дт, *J* = 7.64, 9.20 Гц, 1H), 7.29-7.39 (м, 4H), 4.19 (с, 2H), 3.10 (с, 3H), 3.07 (с, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{16}ClN_3OS^+$ 369, найдено *m/z* 369.

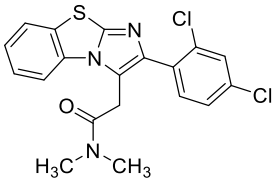
2-[2-(4-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]-*N,N*-диметилацетамид (6s)



Выход 61% (81 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 234-236 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.68 (д, *J* = 8.12 Гц, 1H), 7.53-7.58 (м, 3H), 7.37-7.42 (м, 3H), 7.31 (дд, *J* = 7.33, 8.12 Гц, 1H), 4.17 (с, 2H), 3.15 (с, 3H), 3.07 (с, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{16}ClN_3OS^+$ 369, найдено *m/z* 369.

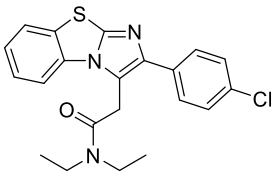
2-[2-(2,4-Дихлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]-*N,N*-диметилацетамид (6t)



Выход 50% (92 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 147-146 °C; R_f = 0.35 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.64-7.70 (м, 2H), 7.52 (д, *J* = 2.01 Гц, 1H), 7.47 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.39 (дд, *J* = 7.36, 8.24 Гц, 1H), 7.31-7.34 (м, 2H), 4.01 (с, 2H), 3.03 (с, 3H), 2.97 (с, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{15}Cl_2N_3OS^+$ 403, найдено *m/z* 403.

2-(2-(4-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил)-*N,N*-диэтилацетамид (6u)

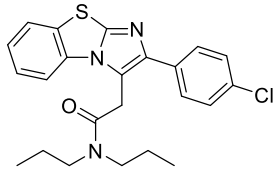


Выход 95% (226 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 229-231 °C; R_f = 0.28 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.64 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.54 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.52 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.38 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.24-7.34 (м, 2H), 4.12 (с, 2H), 3.37-3.48 (м, 4H), 1.12-1.23 (м, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 167.4 (CO), 147.3

(C), 144.2 (C), 133.1 (C), 132.9 (C), 132.8 (C), 130.2 (C), 129.1 (2×CH), 128.6 (2×CH), 125.8 (CH), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 118.7 (C), 113.1 (CH), 42.3 (CH_2), 40.8 (CH_2), 30.7 (CH_2), 14.3 (CH_3), 13.4 (CH_3); ИК (KBr) 3426, 2976, 1634, 1498, 1460, 841, 748 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$ 398.1080, рассчитано для $C_{21}H_{21}ClN_3OS^+$, найдено *m/z* 398.1088.

2-[2-(4-Хлорфенил)бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазол-3-ил]-*N*,*N*-дипропилацетамид (6v)



Выход 75% (191 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 85-87 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир - EtOAc, 4:1);

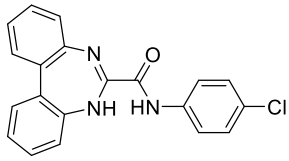
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.67 (д, *J* = 7.34 Гц, 1H), 7.55 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.54 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.40 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.37 (дд, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.29 (дд, *J* = 7.34, 8.07 Гц, 1H), 4.17 (с, 2H), 3.32-3.42 (м, 4H), 1.57-1.71 (м, 4H), 0.90-0.98 (м, 6H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{23}H_{24}ClN_3OS^+$ 425, найдено *m/z* 425.

V.2. Получение дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов

V.2.1. Общая методика получения амидов дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов 9a-v

К суспензии диамина **7** (100 мг, 0.54 ммоль, 1 экв.), серы (414 мг, 1.62 ммоль, 3 экв.), триэтиламина (0.75 мл, 5,40 ммоль, 10 экв.) в 2 мл воды, по частям добавили 2-хлорацетамид **8** (1,08 ммоль, 2 экв.), реакционную смесь кипятили в течение 4 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир – этилацетат, 3:1). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали, растворили в 10 мл этилацетата, раствор промыли водой (3×10 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат, 4:1, 3:1.

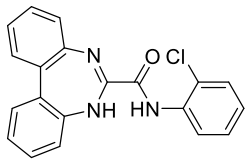
***N*-(4-хлорфенил)-5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9a)**



Выход 76% (132 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 133-135 °C (Т.пл. лит. 135 ºC); R_f = 0.22 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1); Спектр ^{1}H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе [261].

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.59 (уш.с, 1H), 8.51 (уш.с, 1H), 7.87 (д, *J* = 8.80 Гц, 2H), 7.44 (д, *J* = 8.80 Гц, 2H), 7.31 (д, *J* = 7.34 Гц, 2H), 7.00-7.23 (м, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.7 (CO), 153.0 (CH), 147.9 (C), 147.4 (C), 137.1 (CH), 135.0 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (4×CH), 128.6 (CH), 127.8 (C), 125.5 (C), 122.5 (3×CH), 118.6 (C), сигнал C не наблюдается; ИК (KBr) 3402, 3385, 3181, 1635, 1497, 1483, 1446, 1292, 1138, 862, 754 см$^{-1}$; МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{14}ClN_3O^+$ 347, найдено *m/z* 347.

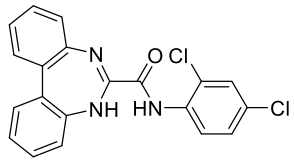
_N_-(2-хлорфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9b)



Выход 84% (146 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 131-134 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.52 (уш.с, 1H), 8.68 (уш.с, 1H), 8.20 (д, J = 8.06 Гц, 1H), 7.60 (д, J = 8.06 Гц, 1H), 7.83 (дд, J = 8.06, 7.33 Гц, 1H), 7.23 - 7.33 (м, 6H), 7.03 - 7.05 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 158.8 (CO), 152.5 (CH), 147.3 (C), 147.0 (C), 139.5 (C), 134.2 (C), 131.5 (C), 130.4 (2×CH), 130.2 (C), 130.0 (2×CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.6 (2×CH), 126.6 (2×CH), 124.8 (C), 122.4 (CH); ИК (KBr) 3323, 1675, 1656, 1491, 1483, 1435, 1283, 771, 749 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{15}ClN_3O^+$ 348.0898, найдено m/z 348.0898.

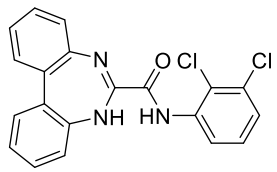
_N_-(2,4-дихлорфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9c)



Выход 81% (155 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 111−112 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.55 (уш.с, 1H), 8.52 (уш.с, 1H), 7.61 (д, J = 8.06 Гц, 2H), 7.42 (дд, J = 8.06, 7.89 Гц, 1H), 7.32 - 7.34 (м, 3H), 6,98 - 7.28 (м, 5H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.2 (CO), 152.0 (CH), 148.0 (C), 147.5 (C), 135.1 (C), 134.2 (CH), 133.1 (CH), 130.2 (C), 130.1 (CH), 129.9 (C), 129.6 (C), 129.6 (C), 129.2 (C), 129.0 (4×CH), 127.9 (CH), 125.5 (CH), 121.4 (CH); ИК (KBr) 2982, 1734, 1488, 1468, 1249, 1188, 836, 756 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{14}Cl_2N_3O^+$ 382.0502, найдено m/z 382.0508.

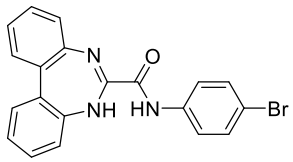
_N_-(2,3-дихлорфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9d)



Выход 86% (171 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 110−112 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.58 (уш.с, 1H), 8.53 (уш.с, 1H), 7.64 (д, J = 8.06 Гц, 2H), 7.41 (дд, J = 8.06, 7.84 Гц, 1H), 7.33 - 7.36 (м, 3H), 6.99 - 7.25 (м, 5H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.1 (CO), 152.0 (CH), 148.2 (C), 147.4 (C), 135.6 (C), 134.3 (CH), 133.5 (CH), 130.3 (C), 130.2 (CH), 129.8 (C), 129.7 (C), 129.6 (C), 129.1 (C), 129.2 (4×CH), 127.7 (CH), 125.4 (CH), 121.3 (CH); ИК (KBr) 2987, 1732, 1486, 1467, 1247, 1185, 841, 753 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{14}Cl_2N_3O^+$ 382.0502, найдено m/z 382.0503.

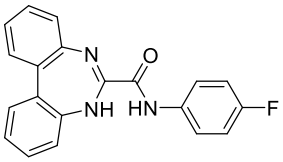
_N_-(4-бромфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9e)



Выход 80% (157 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 146-148 °C; R_f = 0.24 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.60 (уш.с, 1H), 8.53 (уш.с, 1H), 7.82 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.59 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.32-7.34 (м, 3H), 7.22-7.24 (м, 3H), 7.10 (д, J = 7.33 Гц, 1H), 7.00 (д, J = 7.33 Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.7 (CO), 153.0 (CH), 147.9 (C), 147.3 (C), 137.5 (CH), 135.0 (C), 132.0 (3×CH), 130.2 (CH), 129.9 (C), 129.6 (CH), 129.1 (C), 127.8 (C), 125.5 (C), 122.8 (3×CH), 121.4 (C), 116.7 (CH); ИК (KBr) 3326, 3288, 1685, 1655, 1541, 1500, 1439, 1412, 1334, 1116, 831, 747 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{20}H_{15}BrN_3O^+$ 392.0382, найдено m/z 392.0393.

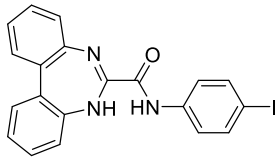
_N_-(4-фторфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9f)



Выход 77% (127 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 194-196 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.54 (уш.с, 1H), 8.51 (уш.с, 1H), 7.82 – 7.88 (м, 2H), 7.30 – 7.32 (м, 3H), 7.20 - 7.26 (м, 5H), 7.09 (дд, J = 8.07, 7.33 Гц, 1H), 7.00 (д, J = 8.07 Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.6 (CO), 159.17 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 241.46 Гц, C) , 157.6 (C), 153.2 (2×CH), 148.0 (C), 147.4 (C), 135.0 (C), 134.6 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 2.47 Гц, C), 130.2 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 10.03 Гц, 2×CH), 129.7 (CH), 129.1 (C), 127.8 (CH), 125.5 (CH), 122.8 (2×CH), 121.4 (CH), 115.8 (д, $J_{C\text{-}F}$ = 22.37 Гц, 2×CH); ИК (KBr) 3320, 1672, 1652, 1492, 1483, 1211, 1158, 834, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{20}H_{15}FN_3O^+$ 332.1195, найдено m/z 332.1194.

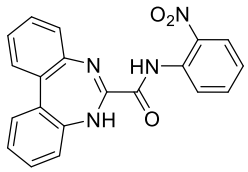
_N_-(4-йодфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9g)



Выход 76% (167 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 148-150 °C; R_f = 0.18 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.55 (уш.с, 1H), 8.50 (уш.с, 1H), 7.66 – 7.81 (м, 4H), 7.30 (д, J = 7.34 Гц, 1H), 7.20 – 7.23 (м, 4H), 6.99 - 7.07 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.7 (CO), 152.9 (CH), 147.9 (C), 147.3 (C), 137.9 (2×CH), 131.6 (C), 131.2 (C), 130.2 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (C), 123.2 (2×CH), 122.0 (C), 121.3 (C), 117.9 (CH), 116.4 (CH); ИК (KBr) 2982, 1734, 1488, 1468, 1249, 1188, 836, 756 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{20}H_{15}IN_3O^+$ 440.0257, найдено m/z 440.0254.

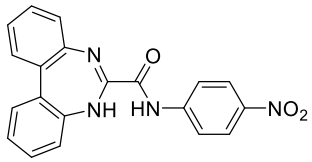
_N_-(2-нитрофенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9h)



Выход 68% (122 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 235-236 °C (Т.пл. лит. 233-235 ºC); R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1); Спектр ^{1}H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе [262].

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.06 (уш.с, 1H), 8.54 (д, J = 7.40 Гц, 1H), 8.24 (д, J = 8.41 Гц, 1H), 7.95 (д, J = 8.66 Гц, 2H), 7.84 (дд, J = 8.66, 7.89 Гц, 1H), 7.36 – 7.43 (м, 4H), 6.89 – 7.35 (м, 3H), 6.61 (дд, J = 8.41, 6.82 Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.5 (CO), 152.1 (CH), 147.1 (C), 147.1 (C), 138.5 (C), 138.3 (C), 136.2 (2×CH), 133.2 (C), 133.1 (C), 130.4 (3×CH), 129.6 (2×CH), 126.4 (2×CH), 124.9 (CH), 122.2 (CH), сигнал C не наблюдается; ИК (KBr) 3345, 3306, 2962, 1665, 1650, 1529, 1514, 1433, 1248, 1035, 829, 748 см$^{-1}$; МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{14}N_4O_3^+$ 358, найдено m/z 358.

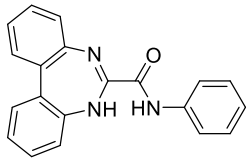
_N_-(4-нитрофенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9i)



Выход 73% (131 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 254-256 °C; R_f = 0.28 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.07 (уш.с, 1H), 8.79 (уш.с, 1H), 8.24 – 8.32 (м, 2H), 8.08 – 8.16 (м, 2H), 7.89 – 7.98 (м, 1H), 7.31 (д, J = 7.61 Гц, 1H), 7.02 – 7.29 (м, 4H), 6.55 – 6.63 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.3 (CO), 156.2 (CH), 152.7 (CH), 147.6 (C), 147.0 (C), 144.3 (CH), 143.5 (CH), 141.4 (C), 136.1 (C), 130.3 (CH), 129.4 (CH), 128.5 (C), 126.8 (2×CH), 125.9 (C), 125.2 (2×CH), 121.9 (C), 120.7 (CH), 112.8 (CH); ИК (KBr) 3326, 3288, 1685, 1655, 1541, 1500, 1439, 1412, 1334, 1116, 831, 747 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{15}N_4O_3^+$ 359.1144, найдено m/z 359.1139.

_N_-фенил-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9j)

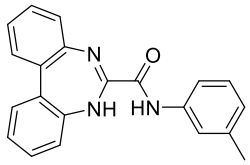


Выход 78% (122 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 139-140 °C (Т.пл. лит. 139-141 ºC); R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1); Спектр ^{1}H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе [261].

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.46 (уш.с, 1H), 8.53 (уш.с, 1H), 7.83 (д, J = 7.32 Гц, 2H), 7.40 (дд, J = 8.16, 7.32 Гц, 2H), 7.32-7.34 (м, 3H), 7.22-7.26 (м, 3H), 7.17 (дд, J = 8.07, 7.33 Гц, 1H), 7.09 (дд, J = 8.07, 7.33 Гц, 1H), 7.00 (д, J = 8.07 Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.0 (CO), 152.7 (CH), 147.5 (C), 146.9 (C), 137.6 (CH), 134.5 (C), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (2×CH), 128.6 (C), 128.5 (C), 127.3 (C), 125.0 (CH), 124.4

(CH), 120.9 (CH), 123.6 (2×CH); ИК (KBr) 3323, 1675, 1654, 1491, 1481, 1435, 1283, 760, 750 см$^{-1}$; МС (ЭУ) рассчитано для $C_{20}H_{15}N_3O^+$ 313, найдено *m/z* 313.

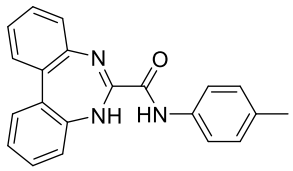
_N_-(3-толил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9k)



Выход 74% (121 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 185-187 °C; R_f = 0.22 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.35 (уш.с, 1H), 8.48 (уш.с, 1H), 7.63 (д, *J* = 8.06 Гц, 2H), 7.26 - 7.33 (м, 3H), 7.18 - 7.26 (м, 4H), 7.07 (дд, *J* = 8.17, 7.33 Гц, 1H), 6.97 (д, *J* = 8.06 Гц, 2H), 2.32 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.0 (CO), 153.1 (CH), 147.9 (C), 147.4 (C), 138.5 (CH), 138.0 (CH), 135.0 (C), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (C), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (2×CH), 127.8 (C), 125.6 (CH), 125.5 (C), 121.4 (C), 121.3 (CH), 117.8 (CH), 21.6 (CH_3); ИК (KBr) 3320, 1672, 1652, 1492, 1483, 1211, 1158, 834, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O^+$ 328.1450, найдено *m/z* 328.1444.

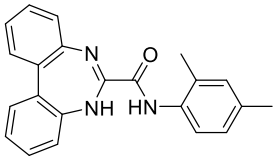
_N_-(4-толил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9l)



Выход 61% (100 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 166-167 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.36 (уш.с, 1H), 8.48 (уш.с, 1H), 7.70 (д, *J* = 8.06 Гц, 2H), 7.30-7.32 (м, 3H), 7.19-7.24 (м, 5H), 7.04 - 7.11 (м, 1H), 6.97 (д, *J* = 6.70 Гц, 1H), 2.29 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.4 (CO), 153.2 (CH), 147.9 (C), 147.4 (C), 138.5 (CH), 138.0 (CH), 134.9 (C), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (C), 129.7 (C), 129.6 (CH), 129.1 (2×CH), 127.8 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (C), 121.3 (C), 121.3 (CH), 117.8 (CH), 21.6 (CH_3); ИК (KBr) 3328, 3285, 1685, 1665, 1541, 1505, 1439, 1412, 1338, 1116, 836, 751 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O^+$ 328.1445, найдено *m/z* 328.1444.

_N_-(2,4-диметилфенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9m)

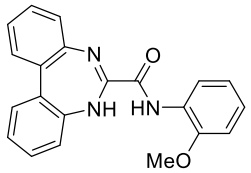


Выход 76% (130 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 130−132 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.12 (уш.с, 1H), 8.44 (уш.с, 1H), 7.27-7.32 (м, 3H), 7.16-7.24 (м, 3H), 7.13 (м, 3H), 7.06 (дд, *J* = 8.31, 7.33 Гц, 1H), 6.95 (д, *J* = 8.31 Гц, 1H), 2.18 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.8 (CO), 152.9 (CH), 148.0 (C), 147.7 (C), 135.7 (CH), 135.0 (C), 134.9 (C), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 130.0 (C), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (C), 128.2 (2×CH), 127.7 (C), 127.4 (CH), 125.4 (CH), 121.3 (CH), 18.56 (2×CH_3), сигнал от C не

наблюдается; ИК (KBr) 2982, 1734, 1488, 1468, 1249, 1188, 836, 756 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{22}H_{20}N_3O^+$ 342.1594, найдено *m/z* 342.1600.

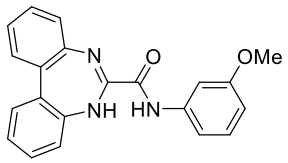
_N_-(2-метоксифенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9n)



Выход 71% (123 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 174-176 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.31 (уш.с, 1H), 8.63 (уш.с, 1H), 8.24 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 7.30-7.31 (м, 3H), 7.15-7.27 (м, 5H), 7.08-7.11 (м, 1H), 7.00-7.05 (м, 2H), 3.95 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 158.2 (CO), 152.9 (CH), 149.2 (CH), 147.5 (C), 147.0 (C), 135.0 (CH), 130.4 (C), 130.3 (C), 129.7 (C), 129.6 (CH), 129.4 (C), 128.0 (C), 126.6 (C), 125.3 (CH), 121.5 (CH), 121.1 (2×CH), 119.4 (CH), 111.6 (2×CH), 56.6 (CH_3); ИК (KBr) 3345, 3306, 2962, 1665, 1650, 1529, 1514, 1433, 1248, 1035, 829, 748 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O_2^+$ 344.1397, найдено *m/z* 344.1394.

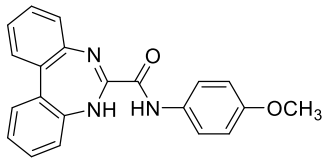
_N_-(3-метоксифенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9o)



Выход 69% (119 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 165-167 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.42 (уш.с, 1H), 8.52 (уш.с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.44 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.29-7.32 (м, 4H), 7.19-7.27 (м, 3H), 7.08 (дд, *J* = 8.17, 7.33 Гц, 1H), 6.99 (дд, *J* = 8.07 Гц, 1H), 6.75 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.0 (CO), 159.5 (CH), 153.1 (CH), 148.0 (C), 147.4 (C), 139.3 (CH), 135.0 (C), 130.3 (C), 130.2 (C), 130.1 (CH), 130.0 (C), 129.8 (C), 129.6 (C), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 125.5 (CH), 121.4 (CH), 113.0 (CH), 110.6 (CH), 106.4 (CH), 55.6 (CH_3); ИК (KBr) 3323, 1675, 1654, 1491, 1481, 1435, 1283, 760, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O_2^+$ 344.1397, найдено *m/z* 344.1394.

_N_-(4-метоксифенил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9p)

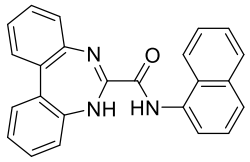


Выход 70% (120 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 154-155 °C; R_f = 0.31 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.36 (уш.с, 1H), 8.47 (уш.с, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.89 Гц, 2H), 7.31 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.15 - 7.27 (м, 3H), 7.03 - 7.15 (м, 2H), 6.89 - 6.97 (м, 3H), 3.76 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.1 (CO), 156.5 (CH), 153.4 (CH), 147.9 (C), 147.5 (C), 134.9 (C), 131.2 (CH), 130.3 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (C), 129.6 (C), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 125.4 (C), 122.3 (2×CH), 121.3 (C), 114.4 (2×CH),

55.7 (CH_3); ИК (KBr) 3345, 3306, 2962, 1665, 1650, 1529, 1514, 1433, 1248, 1035, 829, 748 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O_2^+$ 344.1394, найдено *m/z* 344.1394.

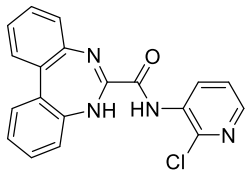
_N_-(нафтален-1-ил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9q)



Выход 85% (155 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 173-176 °C; R_f = 0.31 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.78 (уш.с, 1H), 8.58 (уш.с, 1H), 7.95 - 8.01 (м, 2H), 7.88 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 7.83 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.56-7.66 (м, 3H), 7.34-7.37 (м, 3H), 7.03-7.26 (м, 5H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.2 (CO), 153.1 (CH), 147.8 (C), 147.6 (C), 134.2 (CH), 133.0 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (C), 129.3 (C), 128.8 (CH), 128.2 (C), 127.9 (C), 126.9 (2×CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 126.1 (3×CH), 125.7 (C), 122.7 (CH), 121.9 (2×CH), 121.5 (C); ИК (KBr) 3323, 1675, 1654, 1491, 1481, 1435, 1283, 769, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{24}H_{18}N_3O^+$ 364.1444, найдено *m/z* 364.1444.

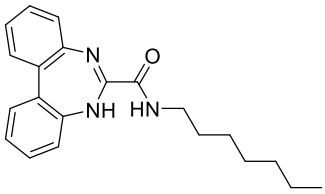
_N_-(2-хлорпиридин-3-ил)-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9r)



Выход 40% (70 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 275-276 °C; R_f = 0.34 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.07 (уш.с, 1H), 8.52 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 8.27 (д, *J* = 5.13 Гц, 1H), 7.54 (дд, *J* = 8.06, 5.13 Гц, 1H), 7.25 - 7.34 (м, 3H), 7.13 - 7.20 (м, 4H), 7.05 (д, *J* = 8.06 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.4 (CO), 152.1 (CH), 147.2 (C), 145.7 (CH), 142.2 (C), 131.6 (C), 131.1 (C), 130.8 (CH), 130.4 (3×CH), 129.6 (3×CH), 128.6 (CH), 124.6 (C), 124.4 (CH), 117.4 (C), 115.6 (C); ИК (KBr) 3323, 1675, 1654, 1491, 1481, 1435, 1283, 760, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{19}H_{14}ClN_4O^+$ 349.0850, найдено *m/z* 349.0851.

_N_-гептил-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9t)

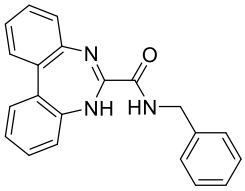


Выход 69% (116 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 165-167 °C; R_f = 0.30 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.70 (т, *J* = 6.1 Гц, 1H), 8.29 (уш.с, 1H), 7.27-7.30 (м, 2H), 7.23 – 7.12 (м, 2H), 7.05 (дд, *J* = 3.29, 7.86 Гц, 2H), 6.91 (д, *J* = 7.86 Гц, 2H), 3.10-3.26 (м, 2H), 1.38-1.60 (м, 2H), 1.25 (д, *J* = 3.07 Гц, 8H), 0.84 (т, *J* = 6.68 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 160.9 (CO), 153.2 (C), 147.9 (C) 147.6 (C), 134.9 (CH), 130.3 (CH), 130.0 (CH), 129.7 (C), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 125.3 (CH), 121.1 (C), 39.1 (CH_2), 31.6 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.5 (CH_2), 14.4 (CH_3);

ИК (KBr) 2965, 1701, 1456, 1423, 1247, 1180, 889, 742 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{26}N_3O^+$ 336.2070, найдено *m/z* 336.2070.

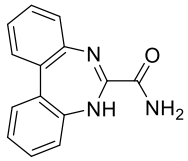
_N_-бензил-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9u)



Выход 88% (144 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 141-143 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.29 (т, *J* = 6.59 Гц, 1H), 8.38 (уш.с, 1H), 7.14 – 7.33 (м, 10H), 7.02 – 7.08 (м, 2H), 6.93 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 4.43 (д, *J* = 6.59 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 161.4 (CO), 153.2 (2×CH), 148.1 (C), 147.8 (C), 139.4 (2×CH), 135.0 (C), 130.3 (C), 129.6 (C), 128.8 (4×CH), 127.9 (3×CH), 127.4 (2×CH), 125.4 (C), 121.2 (CH); ИК (KBr) 2982, 1734, 1488, 1468, 1249, 1188, 836, 756 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O^+$ 328.1442, найдено *m/z* 328.1444.

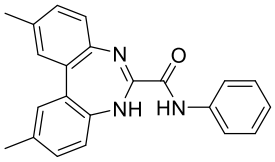
5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9v)



Выход 61% (73 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 195-197 °C (Т.пл. лит. 194-196 ºC); R_f = 0.38 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1); Спектр ^{1}H ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе [261].

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.26 (уш.с, 1H), 8.07 (уш.с, 1H), 7.79 (уш.с, 1H), 7.14-7.30 (м, 5H), 7.00-7.07 (м, 2H), 6.91 (д, *J* = 7.97 Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 163.2 (CO), 153.3 (CH), 147.9 (C), 147.6 (C), 134.8 (C), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.8 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 125.3 (C), 121.0 (CH); ИК (KBr) 3323, 1675, 1654, 1491, 1481, 1435, 1283, 760, 750 см$^{-1}$; МС (ЭУ) рассчитано для $C_{14}H_{11}N_3O^+$ 237, найдено *m/z* 237.

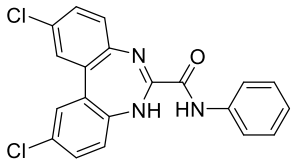
2,10-диметил-_N_-фенил-5_H_-дибензо[_d,f_][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9w)



Выход 87% (160 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 128-129 °C; R_f = 0.24 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.85 (уш.с, 1H), 7.96 (д, *J* = 8.05 Гц, 1H), 7.75 (уш.с, 1H), 7.26 – 7.35 (м, 3H), 7.15 – 7.24 (м, 2H), 7.07 – 7.10 (м, 4H), 6.68 (д, *J* = 7.75 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.35 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 158.2 (CO), 152.0 (CH), 146.8 (C), 146.6 (C), 134.9 (C), 134.8 (C), 132.6 (C), 131.2 (CH), 130.2 (CH), 130.1 (CH), 129.9 (C), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.1 (C), 127.5 (CH), 127.4 (C), 125.2 (CH), 120.9 (CH), 120.0 (CH), 20.9 (CH_3), 17.5 (CH_3); ИК (KBr) 3288, 2975, 1682, 1648, 1489, 1286, 1153, 812, 755 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{22}H_{20}N_3O^+$ 342.1596, найдено *m/z* 342.1601.

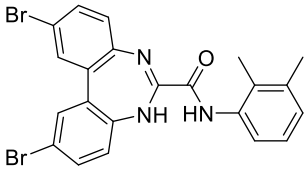
2,10-Дихлор-*N*-фенил-5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9x)



Выход 71% (140 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 108-110 °C; R_f = 0.31 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.65 (уш.с, 1H), 7.75 (уш.с, 1H), 7.65 (д, *J* = 7.78 Гц, 2H), 7.33 – 7.45 (м, 5H), 7.27 – 7.31 (м, 1H), 7.20 (дд, *J* = 7.42, 5.28 Гц, 1H), 6.94 (д, *J* = 8.29 Гц, 1H), 6.54 (д, *J* = 8.41 Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.9 (CO), 151.7 (CH), 145.6 (C), 145.5 (C), 136.6 (C), 135.3 (C), 132.6 (2×CH), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 131.0 (C), 130.4 (C), 129.2 (2×CH), 125.1 (CH), 121.6 (CH), 121.1 (C), 119.7 (2×CH), 118.0 (C); ИК (KBr) 2991, 1686, 1487, 1433, 1283, 1195, 1105, 780 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{20}H_{14}Cl_2N_3O^+$ 382.0505, найдено *m/z* 382.0508.

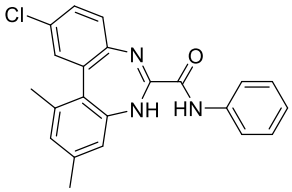
2,10-Дибром-*N*-(2,3-диметилфенил)-5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9y)



Выход 77% (208 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 110 - 113 °C; R_f = 0.35 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.17 (уш.с, 1H), 8.77 (уш.с, 1H), 7.50 (м, 3H), 7.38 – 7.41 (м, 2H), 7.04 – 7.15 (м, 3H), 6.96 (д, *J* = 8.50 Гц, 1H), 2.28 (с, 3H), 2.13 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.1 (CO), 153.5 (CH), 147.1 (C), 146.8 (C), 137.5 (C), 135.6 (CH), 132.7 (CH), 132.4 (CH), 131.6 (CH), 130.8 (C), 130.7 (C), 129.7 (C), 127.8 (CH), 125.9 (CH), 123.6 (CH), 122.5 (CH), 120.4 (C), 117.6 (C), 20.6 (CH_3), 14.2 (CH_3), сигналы от двух C не наблюдаются; ИК (KBr) 3009, 1689, 1542, 1475, 1381, 1239, 819, 776 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{22}H_{18}Br_2N_3O^+$ 499.9781, найдено *m/z* 499.9792.

2-Хлор-9,11-диметил-*N*-фенил-5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-карбоксамид (9z)



Выход 5% (10 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 115 - 117 °C; R_f = 0.32 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.69 (уш.с, 1H), 7.67 (д, *J* = 7.92 Гц, 2H), 7.40 (дд, *J* = 7.92, 5.41 Гц, 2H), 7.14 – 7.27 (м, 4H), 7.04 (уш.с, 1H), 6.90 (уш.с, 1H), 6.56 (уш.с, 1H), 2.34 (с, 3H), 2.29 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 158.2 (CO), 153.7 (C), 146.5 (C), 138.8 (C), 137.6 (C), 136.8 (CH), 133.7 (C), 132.1 (CH), 130.9 (C), 129.7 (C), 129.2 (3×CH), 127.7 (CH), 124.9 (CH), 119.8 (C), 119.7 (3×CH), 116.2 (C), 21.4 (CH_3), 20.6 (CH_3); HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{22}H_{19}ClN_3O^+$ 376.1210, найдено *m/z* 376.1211.

V.2.4. Масштабирование синтеза дибензо[*d,f*][1,3]диазепинов

Масштабирование 5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-карбоксамида (9v)

К раствору диамина (2.0 г, 10 ммоль), серы (7.7 г, 30 ммоль) в 10 мл ДМФА добавили триэтиламина (3.2 мл, 30 ммоль), выдерживали при интенсивном перемешивании 15 минут,

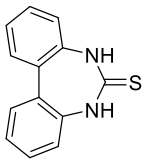
затем добавили хлорацетамида (1.0 г, 12 ммоль), реакционную смесь нагревали до 60 ˚С в течение 6 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции, в реакционную смесь добавили избыток воды (60 мл), осадок отфильтровали, промыли водой (5×30 мл), сушили на воздухе, затем перерастворили в ацетоне, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукты выделяли перекристаллизацией из этанола.

Масштабирование *N*-(2,4-дихлорфенил)-5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-карбоксамида (9c)

К раствору диамина (2.2 г, 12 ммоль) , серы (7.7 г, 30 ммоль) в 10 мл ДМФА добавили триэтиламина (3.2 мл, 30 ммоль), выдерживали при интенсивном перемешивании 15 минут, затем добавили хлорацетамида (1.0 г, 10 ммоль), реакционную смесь нагревали до 60 ºС в течение 6 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции, в реакционную смесь добавили избыток воды (60 мл), осадок отфильтровали, промыли водой (5×30 мл), сушили на воздухе, затем перерастворили в ацетоне, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукты выделяли перекристаллизацией из этанола.

V.2.1. Синтез 5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6(7*H*)-тиона (11)

К суспензии диамина (50 мг, 0.3 ммоль), серы (460 мг, 1.8 ммоль), триэтиламина (126 мкл, 3 ммоль) в 2 мл воды, по частям добавили хлоруксусной кислоты (34 мг, 0.4 ммоль), реакционную смесь кипятили в течение 4 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, осадок отфильтровали, растворили в 10 мл этилацетата, раствор промыли водой (3×10 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат 4:1, 3:1.

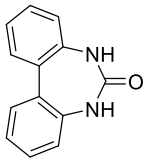


Выход 82% (56 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 243-245 °С (Т.пл. лит. 244-245 ºС); R_f = 0.30 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1); Спектр ^{1}H ЯМР и Т.пл. соответствует данным, описанным в работе [263].

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.08 (уш.с, 1H), 7.95 (уш.с, 1H), 7.41 (д, J = 7.70 Гц, 2H), 7.30 (дд, J = 8.90, 7.70 Гц, 2H), 7.20 (дд, J = 8.90, 7.70 Гц, 2H), 7.11 (д, J = 7.70 Гц, 2H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{13}H_{10}N_2S^+$ 226, найдено *m/z* 226.

V.2.2. Синтез 5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6(7*H*)-она (12)

К раствору тиона **22** (100 мг, 0.4 ммоль) в 5 мл ацетонитрила, добавили Ag_2CO_3 (122 мг, 0.4 ммоль) и воды (100 мкл, 0.4 ммоль), реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 4 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции реакционную смесь пропустили через цилит, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат 4:1, 3:1.

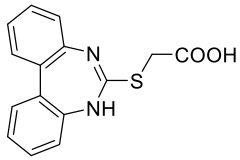


Выход 68% (63 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 310-311 °C (Т.пл. лит. 310 °C); R_f = 0.28 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1); Спектр ^{1}H ЯМР и Т.пл. соответствует данным, описанным в работе [264].

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.79 (уш.с, 2H), 7.45 (д, *J* = 7.75 Гц, 2H), 7.30 (дд, *J* = 8.82, 7.75 Гц, 2H), 7.16 (дд, *J* = 8.82, 7.75 Гц, 2H), 7.09 (д, *J* = 7.75 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 164.9 (CO), 140.6 (2×C), 129.8 (2×C), 129.4 (2×CH), 129.0 (2×CH), 124.5 (2×CH), 121.3 (2×CH); ИК (KBr) 2805, 1756, 1481, 1474, 1285, 1175, 854, 741 см$^{-1}$; МС (ЭУ) рассчитано для $C_{13}H_{10}N_2O^+$ 210, найдено *m/z* 210.

V.2.3. Синтез 2-((5H-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-ил)тио)уксусная кислоты (13)

К раствору тиона **5** (50 мг, 0.2 ммоль) в 2 мл безводного ацетона, при интенсивном перемешивании добавили бромуксусной кислоты (20 мкл, 0.3 ммоль), реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 18 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 5:1). По окончании реакции растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат 3:1, 1:1.

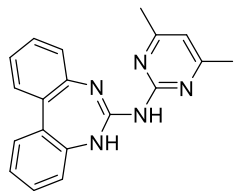


Выход 45% (28 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 110−112 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.78 (уш.с, 1H), 7.46 (дд, *J* = 1.20, 7.70 Гц, 1H), 7.36 (дд, *J* = 1.20, 7.62 Гц, 1H), 7.33-7.32 (м, 2H), 7.16 (дд, *J* = 1.20, 7.62 Гц, 2H), 7.09 (д, *J* = 7.90 Гц, 1H), 6.91 (д, *J* = 7.90 Гц, 1H), 2.54 (с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 170.9 (CS), 164.9 (CO), 140.5 (C×2), 129.8 (C×2), 129.4 (CH×2), 129.0 (CH×2), 124.5 (CH×2), 121.3 (CH×2), 59.9 (CH_2); ИК (KBr) 2301, 1732, 1502, 1498, 1221, 1175, 841, 751 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{15}H_{13}N_2O_2S^+$ 285.0699, найдено *m/z* 285.0692.

V.2.4. Синтез *N*-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-5*H*-дибензо[*d,f*][1,3]диазепин-6-амина (15)

К раствору тиона **5** (53 мг, 0.23 ммоль) в 0.5 мл ТГФ, добавили метил йодида (16 мкл, 0.3 ммоль), реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре ночь. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 5:1). Выпавший осадок отфильтровали, сушили на воздухе. Полученный метилтиодиазепин перенесли в V-образную виалу, добавили 4,6-диметилпиридин амина (51 мг, 0.4 ммоль), реакционную смесь при интенсивном перемешивании нагревали до 170˚С в течение 1,5 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (CH_2Cl_2 - MeOH 10:1). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, растворили в 10 мл этилацетата, раствор промыли 2% водным раствором HCl (3×10 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4, растворитель упарили при пониженном давлении.



Выход 65% (42 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 130−132 °С; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.06 (уш.с, 2H), 7.42 (д, *J* = 7.84 Гц, 2H), 7,30 (дд, *J* = 7.58, 1.48 Гц, 2H), 7.21 (дд, *J* = 7.58, 1.48 Гц, 2H), 7.10 (д, *J* = 7.84 Гц, 2H), 5.76 (уш.с, 1H), 2.50 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 194.2 (C), 141.4 (CH), 139.4 (C), 130.5 (C), 130.4 (C), 130.1 (C), 129.6 (2×CH), 129.2 (2×CH), 127.9 (C), 126.0 (2×CH), 124.5 (C), 123.5 (C), 122.0 (2×CH), 23.7 (2×CH_3); ИК (KBr) 2895, 1754, 1456, 1441, 1252, 1186, 858, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{19}H_{18}N_5^+$ 316.1550, найдено *m/z* 316.1557.

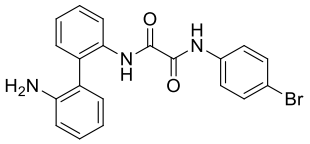
V.3. Получение производных *N*^{1}-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксамидов

V.3.1. Общая методика получения *N*-замещенных оксамидов 16a-q и оксацетамидов 18a,b

К суспензии 2,2’-бифенилдиамина **7** (0.8 ммоль, 1.0 экв.), серы (164 мг, 2.4 ммоль, 3.0 экв.) и триэтиламина (1.12 мл, 8.0 ммоль, 10.0 экв.) в воде (5 мл) порционно добавляли 2-хлорацетамид **8** (1.6 ммоль, 2.0 экв.) или 2-бромацетофенон **17** (1.6 ммоль, 2.0 экв.) и выдерживали при 100 ºС в течение 4-7 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1), оценивая конверсию 2,2’-бифенилдиамина. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, деконтировали 4/5 объема воды и добавили 4 мл ДМФА до растворения осадка. К полученному раствору добавили TsOH (15 мг, 0.08 ммоль, 10 мол.%) и нагревали реакционную смесь до 140-150 ºС в течение 5-12 часов. По окончании реакции реакционную смесь охладили до комнатной температуры, промыли дистиллированной водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенную органическую фракцию дополнительно промыли водой (5×15 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4. Растворитель

упарили при пониженном давлении. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат 4:1, 3:1.

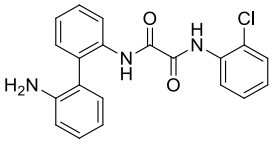
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(4-бромфенил)оксамид (16a)



Выход 78% (256 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 220-222 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.85 (с, 1H), 9.33 (с, 1H), 8.31 (д, *J* = 8.10 Гц, 1H), 7.54 (д, *J* = 8.89 Гц, 2H), 7.48 - 7.45 (м, 3H), 7.41 – 7.25 (м, 3H), 7.13 (д, *J* = 7.43 Гц, 1H), 6.99 – 6.88 (м, 2H), 3.68 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.6 (CO), 157.5 (CO), 143.3 (C), 135.4 (C), 134.0 (C), 132.2 (2×CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.6 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 126.1 (CH), 122.9 (C), 121.5 (CH), 121.3 (2×CH), 119.6 (CH), 118.1 (C), 116.2 (CH); ИК (KBr) 3402, 3385, 3181, 1635, 1497, 1483, 1446, 1292, 1138, 862, 754 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}BrN_3O_2^+$ 410.0495, найдено *m/z* 410.0499.

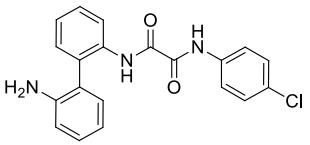
N^1-(2'-Аамино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(2-хлорфенил)оксамид (16b)



Выход 55% (161 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 177-180 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.31 (с, 1H), 10.11 (с, 1H), 8.15 (д, *J* = 8.16 Гц, 1H), 7.85 (д, *J* = 7.89 Гц, 1H), 7.56 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 7.52 – 7.43 (м, 1H), 7.40 – 7.33 (м, 3H), 7.27 (дд, *J* = 7.89, 6.58 Гц, 1H), 7.17 (дд, *J* = 8.16, 6.58 Гц, 1H), 7.00 (д, *J* = 6.62 Гц, 1H), 6.89 (д, *J* = 7.83 Гц, 1H), 6.72 (дд, *J* = 7.83, 6.47 Гц, 1H), 4.87 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 158.5 (CO), 157.6 (CO), 145.5 (C), 134.4 (C), 133.8 (C), 132.1 (C), 131.6 (CH), 131.2 (CH), 129.9 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 126.7 (C), 126.4 (CH), 124.9 (CH), 123.0 (C), 122.3 (CH), 117.9 (CH), 116.4 (CH); ИК (KBr) 3413, 3332, 3231, 1676, 1508, 1440, 1054, 1032, 753 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}ClN_3O_2^+$ 366.0996, найдено *m/z* 366.1003.

N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(4-хлорфенил)оксамид (16c)

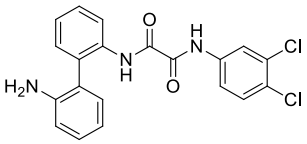


Выход 76% (222 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 202-205 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 11.02 (с, 1H), 10.07 (с, 1H), 8.15 (д, *J* = 8.05 Гц, 1H), 7.84 (д, *J* = 8.86 Гц, 2H), 7.52 – 7.43 (м, 1H), 7.40 (д, *J* = 8.86 Гц, 2H), 7.33 – 7.31 (м, 2H), 7.17 (дд, *J* = 8.05, 7.62 Гц, 1H), 7.00 (дд, *J* = 8.12, 7.62 Гц, 1H), 6.93 (д, *J* = 8.12 Гц, 1H), 6.74 (д, *J* = 7.33 Гц, 1H), 3.35 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 157.6 (CO), 157.5 (CO),

143.3 (C), 134.9 (C), 134.1 (C), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.6 (C), 130.5 (C) 129.9 (CH), 129.2 (2×CH), 128.8 (CH), 126.1 (CH), 122.9 (C), 121.5 (CH), 120.9 (2×CH), 119.6 (CH), 116.2 (CH); ИК (KBr) 3469, 3390, 3318, 2924, 1679, 1522, 1494, 1305, 1100, 829, 762 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}ClN_3O_2^+$ 366.0990, найдено *m/z* 366.1003.

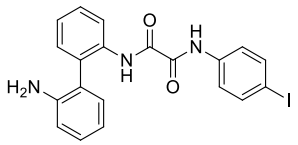
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(3,4-дихлорфенил)оксамид (16d)



Выход 70% (224 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 199-203 °C; R_f = 0.28 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.84 (с, 1H), 9.34 (с, 1H), 8.30 (д, *J* = 8.24 Гц, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.48 (дд, *J* = 8.24, 7.60 Гц, 1H), 7.42 – 7.29 (м, 5H), 7.13 (д, *J* = 6.38 Гц, 1H), 6.97 – 6.91 (м, 2H), 3.69 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.6 (CO), 157.3 (CO), 143.3 (C), 136.3 (C), 135.7 (C), 133.9 (C), 133.2 (C), 131.2 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (CH), 130.6 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 126.2 (CH), 122.9 (C), 121.6 (CH), 121.4 (CH), 119.7 (CH), 118.9 (CH), 116.3 (CH); ИК (KBr) 3435, 3320, 1683, 1512, 1494, 1446, 1390, 1153, 878, 755 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{16}Cl_2N_3O_2^+$ 401.0622, найдено *m/z* 401.0614.

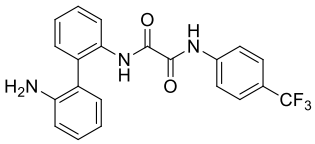
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(4-йодфенил)оксамид (16e)



Выход 71% (260 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 227-228 °C; R_f = 0.28 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.97 (с, 1H), 10.05 (с, 1H), 8.16 (д, *J* = 8.06 Гц, 1H), 7.70 – 7.62 (м, 4H), 7.54 – 7.40 (м, 1H), 7.33 – 7.32 (м, 2H), 7.17 (дд, *J* = 8.06, 6.59 Гц, 1H), 7.00 (д, *J* = 7.64 Гц, 1H), 6.90 (д, *J* = 7.85 Гц, 1H), 6.72 (дд, *J* = 7.64, 6.59 Гц, 1H), 4.85 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.7 (CO), 152.9 (CO), 138.0 (C), 137.9 (CH), 131.5 (C), 131.1 (C), 130.2 (C), 129.6 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.8 (C), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 122.1 (CH), 121.3 (CH), 117.9 (CH), 116.3 (CH), 109.9 (CH); ИК (KBr) 3445, 3361, 3309, 1675, 1514, 1394, 1304, 1004, 826, 746 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}IN_3O_2^+$ 458.0306, найдено *m/z* 458.0355.

N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(4-(трифторметил)фенил)оксамид (16f)

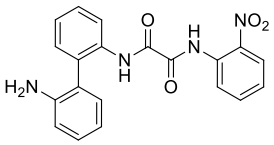


Выход 74% (236 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 183-184 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.92 (с, 1H), 9.64 (с, 1H), 8.26 (д, *J* = 7.99 Гц, 1H), 7.77 (д, *J* = 8.49 Гц, 2H), 7.58 (д, *J* = 8.49 Гц, 2H), 7.55 – 7.16 (м, 4H), 7.16 – 7.04 (м, 1H), 7.03 – 6.80 (м, 2H), 3.71 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.9 (CO), 157.5 (CO), 143.3

(C), 139.4 (C), 134.0 (C), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.9 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 126.4 (C), 126.3 (C), 126.3 (CH), 126.2 (CH), 123.0 (C), 121.8 (CH), 119.8 (3×CH), 119.7 (CH), 116.3 (CH); ИК (KBr) 3463, 3371, 3274, 1660, 1517, 1328, 1115, 1064, 851, 757 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{17}F_3N_3O_2^+$ 400.1263, найдено *m/z* 400.1267.

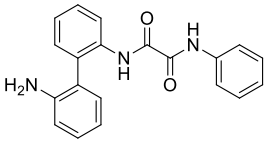
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(2-нитрофенил)оксамид (16g)



Выход 68% (205 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 210-212 °C; R_f = 0.27 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 12.15 (с, 1H), 9.73 (с, 1H), 8.76 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 8.42 (д, *J* = 8.17 Гц, 1H), 8.29 (д, *J* = 8.44 Гц, 1H), 7.67 (дд, *J* = 8.44, 7.37 Гц, 1H), 7.49 (дд, *J* = 8.17, 7.37 Гц, 1H), 7.43 – 7.24 (м, 2H), 7.20 (дд, *J* = 8.56, 7.19 Гц, 1H), 7.14 (д, *J* = 7.44 Гц, 1H), 6.98 – 6.89 (м, 2H), 6.87 – 6.79 (м, 1H), 3.69 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.9 (CO), 157.4 (CO), 143.4 (C), 139.2 (C), 136.2 (C), 134.2 (C), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (C), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 122.9 (C), 121.5 (CH), 120.4 (CH), 119.6 (CH), 116.9 (CH), 116.2 (CH), 21.4 (CH_3); ИК (KBr) 3468, 3370, 3268, 1666, 1512, 1327, 1110, 1060, 854, 758 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}N_4O_4^+$ 377.1252, найдено *m/z* 377.1244.

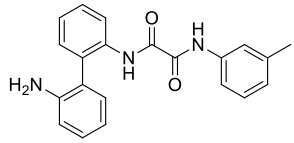
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-фенилоксамид (16h)



Выход 69% (183 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 145-148 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.88 (с, 1H), 9.44 (с, 1H), 8.32 (д, *J* = 8.10 Гц, 1H), 7.65 – 7.58 (м, 3H), 7.44 (дд, *J* = 8.10, 6.94 Гц, 1H), 7.40 – 7.22 (м, 4H), 7.21 – 7.09 (м, 2H), 6.93 (д, *J* = 7.45 Гц, 1H), 6.88 (д, *J* = 7.78 Гц, 1H), 3.70 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.9 (CO), 157.6 (CO), 143.5 (C), 136.4 (C), 134.2 (C), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.7 (C), 129.9 (CH), 129.1 (2×CH), 128.8 (CH), 125.9 (CH), 125.3 (CH), 122.9 (C), 121.6 (CH), 119.9 (2×CH), 119.5 (CH), 116.3 (CH); ИК (KBr) 3459, 3374, 3275, 1662, 1511, 1325, 1112, 1070, 848, 754 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}N_3O_2Na^+$ 354.1202, найдено *m/z* 354.1213.

N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(3-толил)оксамид (16i)

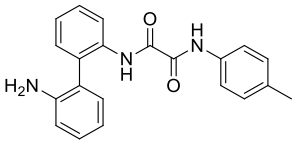


Выход 73% (202 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 169-171 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.84 (с, 1H), 9.27 (с, 1H), 8.35 (д, *J* = 8.13 Гц, 1H), 7.50 – 7.48 (м, 2H), 7.45 – 7.21 (м, 5H), 7.13 (д, *J* = 7.43 Гц, 1H), 6.99 (д, *J* = 7.53 Гц, 1H),

6.94 (д, *J* = 7.55 Гц, 1H), 6.92 – 6.89 (м, 1H), 3.69 (уш.с, 2H), 2.35 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 157.9 (CO), 157.4 (CO), 143.4 (C), 139.2 (C), 136.2 (C), 134.2 (C), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (C), 129.9 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 122.9 (C), 121.5 (CH), 120.4 (CH), 119.6 (CH), 116.9 (CH), 116.2 (CH), 21.4 (CH_3); ИК (KBr) 3463, 3374, 3271, 1670, 1515, 1327, 1121, 1068, 857, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{20}N_3O_2^+$ 346.1546, найдено *m/z* 346.1550.

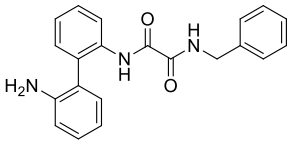
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(4-толил)оксамид (16j)



Выход 61% (168 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 208-210 °C; R_f = 0.22 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.85 (с, 1H), 9.30 (с, 1H), 8.35 (д, *J* = 8.08 Гц, 1H), 7.53 - 7.44 (м, 3H), 7.35 (дд, *J* = 7.47, 6.11 Гц, 1H), 7.31 - 7.25 (м, 2H), 7.17 - 7.14 (м, 3H), 6.94 (д, *J* = 7.47 Гц, 1H), 6.90 (д, *J* = 8.15 Гц, 1H), 3.69 (уш.с, 2H), 2.34 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 158.0 (CO), 157.3 (CO), 143.5 (C), 135.0 (C), 134.3 (C), 133.8 (C), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.5 (C), 129.9 (CH), 129.6 (2×CH), 128.8 (CH), 125.9 (CH), 122.9 (C), 121.5 (CH), 119.8 (2×CH), 119.5 (CH), 116.2 (CH), 20.9 (CH_3); ИК (KBr) 3368, 3317, 3034, 1675, 1522, 1494, 1445, 1303, 818, 752 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{20}N_3O_2^+$ 346.1557, найдено *m/z* 346.1550.

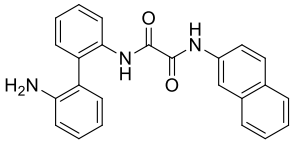
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-бензилоксамид (16k)



Выход 85% (234 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 176-177 °C; R_f = 0.26 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.73 (с, 1H), 8.34 (д, *J* = 8.18 Гц, 1H), 7.83 (т, *J* = 5.95 Гц, 1H), 7.45 (дд, *J* = 8.18, 6.56 Гц, 1H), 7.36 – 7.31 (м, 8H), 7.12 (д, *J* = 7.47 Гц, 1H), 6.94 (д, *J* = 7.44 Гц, 1H), 6.89 (д, *J* = 7.77 Гц, 1H), 4.48 (д, *J* = 5.95 Гц, 2H), 3.66 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 159.8 (CO), 157.6 (CO), 143.5 (C), 136.8 (C), 134.4 (C), 131.0 (CH), 130.9 (CH), 130.2 (C), 129.9 (CH), 128.8 (2×CH), 128.8 (CH), 127.9 (3×CH), 125.7 (CH), 122.8 (C), 121.2 (CH), 119.5 (CH), 116.2 (CH), 43.9 (CH_2); ИК (KBr) 3431, 3335, 1670, 1523, 1448, 1307, 1004, 748, 698 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{20}N_3O_2^+$ 346.1552, найдено *m/z* 346.1550.

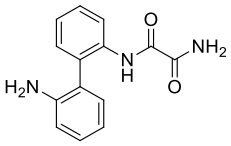
2-((2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)амино)-*N*-(нафтален-2-ил)ацетамид (16l)



Выход 77% (234 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 200-203 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.97 (с, 1H), 10.03 (с, 1H), 8.27 (д, J = 8.06 Гц, 1H), 7.99 - 7.95 (м, 1H), 7.88 – 7.84 (м, 2H), 7.60 – 7.48 (м, 5H), 7.35 – 7.33 (м, 2H), 7.13 (дд, J = 8.12, 6.70 Гц, 1H), 7.01 (д, J = 7.52 Гц, 1H), 6.85 (д, J = 8.07 Гц, 1H), 6.71 (дд, J = 8.07, 6.70 Гц, 1H), 4.83 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.7 (CO), 158.1 (CO), 145.6 (C), 134.8 (C), 134.1 (C), 132.7 (C), 131.8 (C), 131.5 (CH), 131.1 (CH), 129.5 (CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 126.7 (2×CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 122.8 (C), 121.9 (CH), 117.8 (CH), 116.3 (CH); ИК (KBr) 3441, 3344, 1684, 1523, 1496, 1446, 1304, 1158, 856, 772 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{24}H_{20}N_3O_2^+$ 382.1545, найдено *m/z* 382.1550.

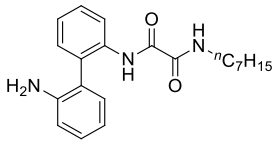
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксамид (16m)



Выход 80% (163 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 199 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.74 (с, 1H), 8.27 (с, 1H), 8.11 (д, J = 8.12 Гц, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.50 – 7.37 (м, 1H), 7.31 - 7.27 (м, 2H), 7.16 (дд, J = 8.12, 6.91 Гц, 1H), 6.95 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 6.85 (д, J = 7.53 Гц, 1H), 6.71 (дд, J = 8.24, 6.91 Гц, 1H), 4.71 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 162.2 (CO), 158.4 (CO), 145.5 (C), 134.7 (C), 131.6 (C), 131.4 (CH),131.0 (CH), 129.6 (CH), 128.5 (CH), 125.9 (CH), 122.7 (CH), 121.9 (CH), 117.8 (CH), 116.2 (CH); ИК (KBr) 3455, 3375, 3328, 1692, 1623, 1582, 1447, 1304, 761 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{14}H_{14}N_3O_2^+$ 256.1084, найдено *m/z* 256.1081.

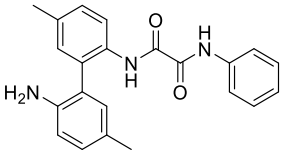
N^1-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-гептилоксамид (16n)



Выход 74% (209 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 165-168 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.83 (с, 1H), 8.98 (т, J = 5.85 Гц, 1H), 8.16 (д, J = 8.11 Гц, 1H), 7.45 (м, 1H), 7.29 – 7.27 (м, 2H), 7.24 – 7.06 (м, 1H), 6.95 (д, J = 7.58 Гц, 1H), 6.87 (д, J = 7.94 Гц, 1H), 6.70 (дд, J = 7.58, 6.86 Гц, 1H), 4.74 (д, J = 5.85 Гц, 2H), 3.15 – 2.96 (м, 2H), 1.56 – 1.35 (м, 2H), 1.23 (с, 8H), 0.85 (т, J = 6.70 Гц, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 159.9 (CO), 158.1 (CO), 145.6 (C), 134.7 (C), 131.4 (CH), 131.0 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (2 × CH), 125.9 (CH), 122.6 (C), 121.7 (C), 117.7 (CH), 116.2 (CH), 31.6 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.7 (CH_2), 22.5 (2 × CH_2), 14.4 (CH_3); ИК (KBr) 3461, 3380, 3271, 1664, 1512, 1327, 1112, 1067, 852, 754 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) [M+H]$^+$, рассчитано для $C_{21}H_{28}N_3O_2^+$ 354.2169, найдено *m/z* 354.2176.

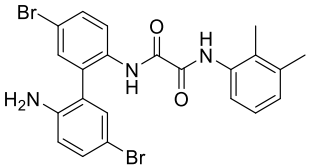
N^1-(2'-амино-5,5'-диметил-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-фенилоксамид (16o)



Выход 70% (201 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 165-167 °C; R_f = 0.21 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.84 (с, 1H), 9.24 (с, 1H), 8.38 (д, *J* = 8.12 Гц, 1H), 7.88 (д, *J* = 8.72 Гц, 1H), 7.48 (дд, *J* = 7.75, 6.46 Гц, 1H), 7.41 – 7.22 (м, 3H), 7.13 (д, *J* = 6.46 Гц, 1H), 7.03 (м, 2H), 6.96 – 6.90 (м, 1H), 6.89 (д, *J* = 7.75 Гц, 1H), 3.68 (с, 2H), 2.31 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 158.1 (CO), 157.3 (CO), 143.4 (C), 135.3 (C), 134.3 (C), 131.8 (C), 131.2 (CH), 131.1 (CH), 130.9 (CH), 130.4 (C), 129.9 (CH), 128.8 (CH), 128.2 (C), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 122.9 (C), 121.3 (CH), 121.3 (CH), 119.5 (CH), 116.2 (CH), 20.9 (CH_3), 17.36 (CH_3); ИК (KBr) 3444, 3393, 1682, 1510, 1383, 1130, 1023, 814, 479 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{22}H_{22}N_3O_2^+$ 360.1694, найдено *m/z* 360.1707.

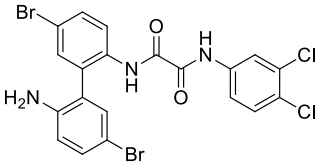
N^1-(2'-амино-5,5'-дибром-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(2,3-диметилфенил)оксамид (16p)



Выход 58% (239 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 115-117 °C; R_f = 0.25 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.76 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 8.25 (д, *J* = 8.56 Гц, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.56 Гц, 1H), 7.62 (д, *J* = 7.76 Гц, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.36 (д, *J* = 7.76 Гц, 1H), 7.25 (м, 1H), 7.13 (дд, *J* = 8.00, 7.71 Гц, 1H), 7.05 (д, *J* = 7.71 Гц, 1H), 6.78 (д, *J* = 8.00 Гц, 1H), 3.55 (с, 2H), 2.33 (с, 3H), 2.23 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 158.2 (CO), 157.3 (CO), 142.2 (C), 137.6 (C), 133.9 (C), 133.8 (CH), 133.3 (C), 133.1 (CH), 132.2 (CH), 131.2 (C), 127.9 (CH), 127.8 (C), 126.1 (CH), 123.6 (C), 123.1 (CH), 120.1 (CH), 118.8 (C), 117.9 (CH), 111.4 (C), 29.7 (CH_3), 20.6 (CH_3); ИК (KBr) 3446, 3390, 1680, 1515, 1387, 1124, 1025, 820, 471 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{22}H_{20}Br_2N_3O_2^+$ 517.9900, найдено *m/z* 517.9898.

N^1-(2'-амино-5,5'-дибром-[1,1'-бифенил]-2-ил)-N^2-(3,4-дихлорфенил)оксамид (16q)

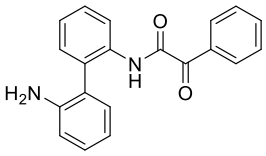


Выход 65% (217 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 110-111 °C; R_f = 0.24 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.72 (с, 1H), 9.24 (с, 1H), 8.19 (д, *J* = 8.83 Гц, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.62 (д, *J* = 6.56 Гц, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.43 - 7.39 (м, 3H), 7.26 (с, 1H), 6.81 (д, *J* = 8.83 Гц, 1H), 3.71 (уш.с, 2H);^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 158.9 (CO), 157.7 (CO), 145.2 (C), 137.9 (C), 133.9 (C), 133.9 (CH), 133.3 (C), 133.1 (CH), 132.5 (CH), 131.8 (CH), 131.4 (C), 131.1 (CH), 126.9 (C), 124.5 (CH), 123.6 (C), 122.4 (CH), 121.2 (CH), 118.4 (C), 118.3 (CH), 108.2

(C); ИК (KBr) 3444, 3393, 1682, 1510, 1383, 1130, 1023, 814, 479 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{14}Br_2Cl_2N_3O_2^+$ 557.8797, найдено *m/z* 557.8803.

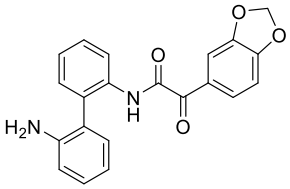
***N*-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-2-оксо-2-фенилацетамид (18a)**



Выход 25% (63 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 166-168 °C; R_f = 0.29 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.36 (уш.с, 1H), 8.44 (д, *J* = 8.18 Гц, 1H), 8.34 (д, *J* = 7.48 Гц, 2H), 7.66 – 7.59 (м, 1H), 7.54 – 7.44 (м, 4H), 7.39 – 7.31 (м, 2H), 7.15 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.95 (д, *J* = 7.48 Гц, 1H), 6.89 (д, *J* = 8.18 Гц, 1H), 3.68 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 187.4 (CO), 159.3 (CO), 143.5 (C), 134.4 (CH), 133.2 (C), 131.3 (2×CH), 131.0 (2×CH), 130.4 (C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (2×CH), 128.1 (C), 125.7 (CH), 122.9 (C), 121.6 (CH), 119.5 (CH), 116.1 (CH); HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{17}N_2O_2^+$ 317.1308, найдено *m/z* 317.1305.

***N*-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-2-оксацетамид (18b)**

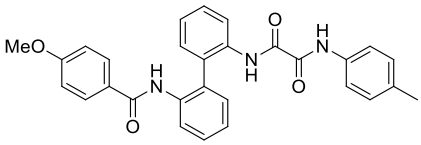


Выход 50% (144 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 175-177 °C; R_f = 0.30 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.36 (уш.с, 1H), 8.42 (д, *J* = 8.03 Гц, 1H), 8.19 (д, *J* = 8.33 Гц, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.52 – 7.45 (м, 1H), 7.37 (д, *J* = 7.55 Гц, 1H), 7.34 – 7.29 (м, 1H), 7.28 – 7.25 (м, 1H), 7.14 (д, *J* = 7.55 Гц, 1H), 6.94 (д, *J* = 7.44 Гц, 1H), 6.89 (д, *J* = 8.03 Гц, 2H), 6.07 (с, 2H), 3.68 (уш.с, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 184.9 (CO), 159.7 (CO), 153.1 (C), 147.9 (C), 143.5 (C), 134.6 (C), 130.9 (CH), 130.3 (C), 129.8 (CH), 129.2 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (C), 125.6 (CH), 122.9 (C), 121.5 (CH), 119.4 (CH), 116.0 (CH), 110.5 (CH), 108.1 (CH), 101.9 (CH), 29.7 (CH_2); HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{17}N_2O_4^+$ 317.1308, найдено *m/z* 317.1305.

V.3.2. Синтез *N*^{1}-(2'-(4-метоксибензамидо)-[1,1'-бифенил]-2-ил)-*N*^{2}-(4-толил)оксамида (19)

К раствору *p*-толилоксамида (**16t**) (48 мг, 0.1 ммоль, 1.0 экв) в 1.4 мл сухого хлористого метилена добавили пиридина (14 мкл, 0.13 ммоль, 1.3 экв) и 4-метоксибензоил хлорида (24 мг, 0.2 ммоль, 1.1 экв). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2.5 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат 3:1.

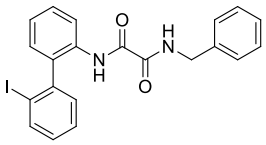


Выход 76% (51 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 207-209 °C; R_f = 0.31 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.76 (с, 1H), 9.65 (с, 1H), 9.59 (с, 1H), 8.03 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 7.68 (д, *J* = 8.42 Гц, 2H), 7.61 (м, 3H), 7.49 (дд, *J* = 8.07, 7.64 Гц, 1H), 7.37 (м, 2H), 7.25 (д, *J* = 7.66 Гц, 1H), 7.20 (м, 2H), 7.14 (д, *J* = 8.42 Гц, 2H), 6.94 (д, *J* = 8.79 Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 2.26 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 165.4 (CO), 162.2 (CO), 158.3 (CO), 158.2 (C), 136.7 (C), 135.3 (C), 134.7 (C), 134.5 (C), 134.3 (C), 132.8 (C), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 129.6 (2×CH), 129.5 (2×CH), 129.2 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (C), 126.6 (CH), 125.5 (CH), 122.9 (CH), 120.9 (2×CH), 114.0 (2×CH), 55.8 (CH_3), 20.9 (CH_3); ИК (KBr) 3329, 3302, 1681, 1524, 1440, 1305, 1030, 756, 483 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{29}H_{26}N_3O_4^+$ 480.1918, найдено *m/z* 480.1905.

V.3.3. Синтез *N*^{1}-(бензил-*N*^{2}-(2'-йод-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксамида (20)

К раствору концентрированной HCl (36-38%; 67 мкл, 2.2 ммоль, 1.3 экв) в смеси вода/ацетон (1:1мл) добавили бензилоксамида (73 мг, 0.5 ммоль, 1.0 экв) (**16k**), затем по каплям в течение 5 минут добавляли 20% водный раствор $NaNO_2$ (16 мг, 0.23 ммоль, 1.5 экв) при охлаждении до 5 ºC, выдерживали при этой же температуре еще 10 минут и затем час при комнатной температуре с интенсивным перемешиванием. Затем добавили раствор KI (49 мг, 0.3 ммоль, 2.0 экв) в 0.3 мл воды и оставили при перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 1:1). По окончании реакции смесь разбавили избытком этилацетата (10 мл), органическую фазу промыли насыщенным раствором $NaHSO_3$ до обесцвечивания, сушили над Na_2SO_4, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир – этилацетат 3:1.

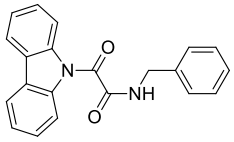


Выход 81% (52 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 72-75 °C; R_f = 0.30 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.06 (с, 1H), 8.42 (д, *J* = 8.07 Гц, 1H), 8.06 (д, *J* = 7.34, 1H), 7.83 (т, *J* = 5.77 Гц, 1H), 7.55 – 7.46 (м, 4H), 7.44 – 7.38 (м, 4H), 7.36 – 7.28 (м, 7H), 4.48 (д, *J* = 5.77 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 159.8 (CO), 157.6 (CO), 143.5 (C), 136.8 (C), 134.4 (C), 131.0 (CH), 130.9 (CH), 130.2 (C), 129.9 (CH), 128.8 (2×CH), 128.8 (CH), 127.9 (3×CH), 125.7 (CH), 122.8 (C), 121.2 (CH), 119.5 (CH), 116.2 (CH), 43.9 (CH_2); ИК (KBr) 3431, 3335, 1670, 1523, 1448, 1307, 1004, 748, 698 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{18}N_3O_2^+$ 457.1552, найдено *m/z* 457.1550.

V.3.4. Синтез *N*-бензил-2-(9*H*-карбазол-9-ил)-2-оксацетамида (21)

К суспензии бензилоксамида (**16k**) (68 мг, 0.2 ммоль, 1.0 экв) в 2 мл смеси вода/ацетон 1:1 добавили соляную кислоту (90 мкл, 0.26 ммоль, 1.3 экв) и нитрит натрия (20 мг, 0.3 ммоль, 1.5 экв) при охлаждении. Реакционную смесь выдерживали при 0 ºС в течение часа. Затем добавили этанол (22 мкл, 0.4 ммоль, 2.0 экв) и выдерживали при комнатной температуре ночь. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петр. эфир – этилацетат 5:1, 4:1.



Выход 74% (49 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 157-159 °С; R_f = 0.31 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.91 (м, 4H), 7.40 (м, 9H), 7.08 (уш.с, 1H), 4.71 (д, *J* = 5.95 Гц, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 163.0 (CO), 161.8 (CO), 137.8 (C), 136.5 (C), 128.9 (2×CH), 128.8 (C), 128.2 (2×CH), 128.1 (CH), 127.3 (2×CH), 126.7 (C), 124.6 (2×CH), 119.8 (2×CH), 115.9 (2×CH), 99.9 (C), 43.9 (CH_2); ИК (KBr) 3329, 3312, 1674, 1524, 1432, 1030, 766, 473 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{17}N_2O_2^+$ 329.1282, найдено *m/z* 329.1285.

V.3.5. Масштабирование получения *N*-арил замещенных оксамидов
Масштабирование *N*^{1}-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)-*N*^{2}-бензилоксамида (16k)

К суспензии дифенилдиамина (1.0 г, 5.4 ммоль, 1.0 экв), серы (4.2 г, 16 ммоль, 3.0 экв), триэтиламина (7.5 мл, 54.0 ммоль, 10.0 экв) в 50 мл воды, по частям добавили хлорацетамид (2.0 г, 10.9 ммоль, 2.0 экв), реакционную смесь кипятили в течение 6 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, деконтировали 40 из 50 мл воды, в реакционную смесь добавили 40 мл ДМФА (при этом осадок растворился) и 10 мол.% TsOH. Смесь выдерживали при температуре 140 ºС в течение 8 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции в смесь прилили избыток воды (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), раствор промыли водой (5×30 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли перекристаллизаций из этанола (50 мл). Продукт был выделен в количестве 1.3 г (71%).

Масштабирование *N*^{1}-(2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)оксамида (16m)

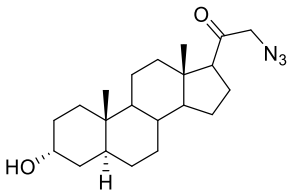
К раствору дифенилдиамина (1.0 г, 5.4 ммоль, 1.0 экв), серы (3.8 г, 15.0 ммоль, 3.0 экв) в 10 мл ДМФА добавили триэтиламина (2.1 мл, 15.0 ммоль, 3.0 экв), выдерживали при

интенсивном перемешивании 15 минут, затем добавили хлорацетамида (0.9 г, 9.8 ммоль, 2 экв), реакционную смесь нагревали до 90 ºС в течение 6 часов. За ходом реакции следили по ТСХ (петролейный эфир - этилацетат 3:1). По окончании реакции, в реакционную смесь добавили избыток воды (60 мл), осадок отфильтровали, промыли водой (5×30 мл), сушили на воздухе, затем перерастворили в ацетоне, растворитель упарили при пониженном давлении. Продукт выделяли перекристаллизацией из этанола (50 мл). Продукт был выделен в количестве 1.0 г (72%).

V.4. Получение гибридных соедниненений на основе аллопрегнанолона и имидазо[1,2-*a*]пиридина

V.4.1. Синтез 21-азид-3*α*-гидрокси-5*α*-прегнан-20-она (23)

Смесь бром-производного аллопрегнанолона **22** (200 мг, 0.50 ммоль) и азида натрия (80 мг, 1.25 ммоль) в сухом ацетоне (10 мл) кипятили в течение 3 часов. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ в системе петролейный эфир - EtOAc, 1:1. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (30 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединённые органические слои промыли водой (30 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл) и сушили над Na_2SO_4. Затем растворитель отогнали при пониженном давлении, в результате чего продукт **24** был получен без дополнительной очистки в виде аналитически чистого образца.



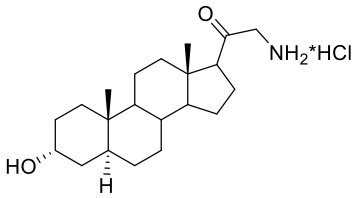
Выход 76% (137 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 149-150 °С, R_f = 0.20 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4.10 – 4.01 (м, 1H), 3.88 (с, 2H), 2.51 (т, *J* = 8.9 Гц, 1H), 2.26 – 2.12 (м, 1H), 1.92 – 1.87 (м, 2H), 1.75 – 1.17 (м, 18H), 1.04 – 0.92 (м, 2H), 0.79 (с, 3H), 0.66 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): δ 203.9 (CO), 65.4, 59.7, 57.4, 55.9, 53.1, 44.0, 43.3, 38.1, 35.1, 34.9, 34.5, 31.2, 30.9, 28.0, 27.4, 23.5, 22.1, 19.8, 12.7, 10.2; ИК (KBr): 3554, 2964, 2916, 2839, 2100, 1470, 1355, 1273, 1252, 1212, 1190, 1163, 1127, 1092, 1068, 1036, 1002, 884 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $[C_{21}H_{33}N_3O_2Na]^+$ 382.2465, найдено *m/z* 382.2447.

V.4.2. Синтез гидрохлорида 21-амино-3*α*-гидрокси-5*α*-прегнан-20-она (24)

К раствору азида **23** (0.05 г, 0.14 ммоль,) в метаноле (3.1 мл) добавили 10% палладий на угле (0.01 г). Полученную смесь дегазировали при пониженном давлении и барботировали водород (операцию повторили три раза). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 часов при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции

осуществляли методом ТСХ в системе петролейный эфир – EtOAc, 1:1. Катализатор отфильтровали, фильтрат разбавили водным раствором соляной кислоты 1.0 М (0.01 мл, 5.11 ммоль), растворитель упарили при пониженном давлении. В результате продукт был получен без дополнительной очистки в виде аналитически чистого образца.

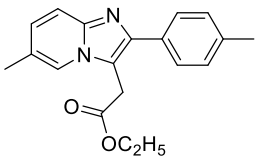


Выход 75% (43 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 250-251 ºС, R_f = 0.48 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 3.83-3.79 (м, 1H), 3.87-3.71 (м, 1H), 2.62-2.56 (м, 1H), 2.11-2.01 (м, 1H), 1.89-1.85 (м, 1H), 1.66-1.13 (м, 22H), 0.95-0.85 (м, 1H), 0.77-0.71 (м, 2H), 0.72 (с, 3H), 0.56 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (125 МГц, DMSO-d_6): δ 203.3 (CO), 65.8, 60.3, 56.6, 54.3, 44.7, 38.9, 38.4, 35.8, 35.5, 35.3, 32.1, 31.9, 28.3, 28.2, 24.0, 22.5, 20.5, 12.5, 10.3; ИК (KBr): 3348, 2844, 1447, 1222, 1210, 1129, 1103, 1067, 977, 900, 888 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{37}NO_2$ $[M+H]^+$ 334.2741, найдено *m/z* 334.2733.

V.4.3. Синтез этил 2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетата (31)

(*E*)-*N*-(5-метилпиридин-2-ил)-1-(4-толил)метанимина (0.47 ммоль, 1.0 экв.) в смеси с CuCl (0.14 г, 1.4 ммоль, 3 экв.) и этилпропиолатом (0.096 мл, 0.94 ммоль, 2 экв.) в сухом толуоле (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. По окончании реакции смесь остудили до комнатной температуры, экстрагировали EtOAc (3×5 мл), промыли 28% раствором NH_3 (3×10 мл), органическую фракцию сушили над Na_2SO_4. Растворитель отогнали при пониженном давлении, имидазо[1,2-*a*]пиридин **31** выделяли колоночной хроматографией [265].



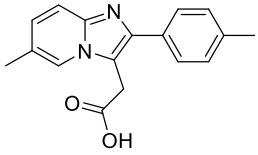
Выход 60% (87 мг), желтое кристаллическое вещество, Т.пл. 75 °С (Т.пл. лит. 74 ºС); R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1). Спектры ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе [266].

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.90 (с, 1H), 7.74 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.62 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.29 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.11 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 4.24 (кв, *J* = 7.39 Гц, 2H), 4.02 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 1.29 (т, *J* = 7.39 Гц, 3H); МС (ЭУ) рассчитано для $C_{19}H_{20}N_2O_2^+$ 308, найдено *m/z* 308.

V.4.4. Синтез метил-2-(4-метилфенил)-имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-уксусной кислоты (32)

К раствору эфира имидазо[1,2-*a*]пиридина **31** (1.2 г, 3.90 ммоль, 1 экв.) в 53 мл этанола при перемешивании добавили раствор КОН (0.44 г, 7.80 ммоль, 2 экв.) в этаноле (6 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Растворитель отогнали при пониженном давлении, остаток растворили в воде (30 мл) и к по

каплям добавили ледяную уксусную кислоту, до pH = 3. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и сушили на воздухе.



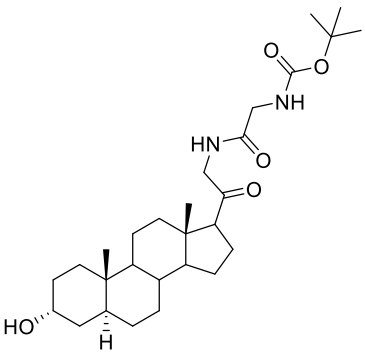
Выход 87% (950 мг), желтое твердое вещество, Т.пл. 234-235 °C (Т.пл. лит. 234-235 ºC); R_f = 0.30 (CH_2Cl_2 - CH_3OH, 4:1). Спектры ЯМР и Т.пл. соответствуют данным, описанным в работе [267].

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.73 (с, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.05 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.95 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.05, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 3.74 (с, 2H), 2.17 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), сигнал OH группы в спектре не наблюдается; МС (ЭУ) рассчитано для $C_{17}H_{16}N_2O_2^+$ 280, найдено *m/z* 280.

V.4.5. Общая методика получения соединений 26a-d

К суспензии активированной аминокислоты **25** (0.270 ммоль) и аминомаллопрегнанолона (0.100 г, 0.270 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при перемешивании и охлаждении до -5 ºC порционно добавляли раствор DIPEA (0.047 мл, 0.270 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь выдержали при охлаждении в течение ночи. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты **26a-d** выделяли методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир – EtOAc, 1:3).

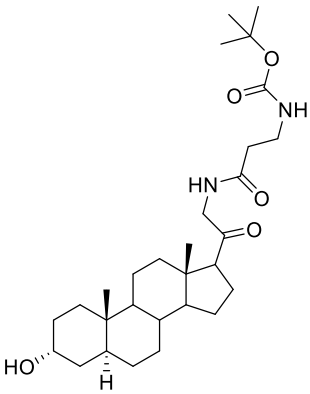
21-*Трет*-бутил(*N*-2-оксоэтил)карбамат-3*α*-гидрокси-5*β*-прегнан-20-он (26a)



Выход 60% (79 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 88-90 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:3);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 6.89 (т, *J* = 4.84 Гц, 1H), 4.12-3.93 (м, 2H), 3.78 (д, *J* = 5.81 Гц, 2H), 2.65 (с, 2H), 2.45 (т, *J* = 9.10 Гц, 1H), 2.14-2.05 (м, 1H), 1.94-1.87 (м, 1H), 1.68-1.42 (м, 9H), 1.39 (с, 9H), 1.36-1.08 (м, 9H), 0.96-0.81 (м, 1H), 0.78-0.72 (м, 1H), 0.70 (с, 3H), 0.54 (с, 3H), сигнал OH-группы в спектре не наблюдается; ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 205.7 (CO), 169.8 (CO), 168.4 (CO), 66.6 (CH_2), 61.0 (CH_2), 56.8 (CH_2), 54.1 (CH_2), 50.4 (CH_2), 45.1 (CH), 39.1 (2×C), 38.9 (C), 36.1 (CH), 35.8 (CH), 35.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.0 (CH), 28.9 (CH), 28.4 (CH), 28.3 (3×CH_3), 25.5 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.1 (CH_2), 20.7 (CH_2), 13.5 (CH_3), 11.2 (CH_3); ИК (KBr) 3308, 2930, 1704, 1654, 1518, 1365, 1288, 1248, 1164, 1002 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{28}H_{47}N_2O_5$ 491.6852; найдено *m/z* 491.6876.

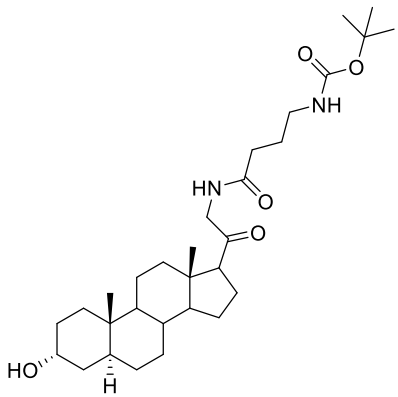
21-*Трет*-бутил(*N*-2-оксопропил)карбамат-3*α*-гидрокси-5*β*-прегнан-20-он (26b)



Выход 67% (88 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 130-131 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:3);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 6.31 (уш. с, 1H), 5.12 (уш. с, 1H), 4.11-3.90 (м, 2H), 3.34 (кв, *J* = 6.50 Гц, 2H), 2.47-2.36 (м, 3H), 2.16-1.88 (м, 2H), 1.68-1.40 (м, 9H), 1.36 (с, 9H), 1.33-1.06 (м, 11H), 0.96-0.73 (м, 2H), 0.71 (с, 3H), 0.54 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 205.8 (CO), 169.7 (CO), 168.9 (CO), 66.9 (CH_2), 61.4 (CH_2), 56.7 (CH_2), 54.2 (CH_2+CH_2), 50.3 (CH_2), 45.2 (CH), 39.0 (2×C), 38.8 (C), 36.7 (CH), 35.7 (CH), 35.8 (CH_2), 32.1 (CH_2), 32.0 (CH), 28.9 (CH), 28.5 (CH), 28.5 (3×CH_3), 25.5 (CH_2), 24.3 (CH_2), 23.2 (CH_2), 20.8 (CH_2), 13.5 (CH_3), 11.6 (CH_3); ИК (KBr) 3351, 2924, 1692, 1654, 1519, 1446, 1365, 1271, 1246, 1168 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{29}H_{49}N_2O_5$ 505.7042; найдено *m/z* 505.7064.

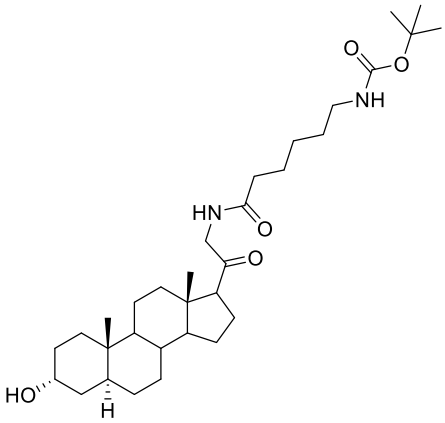
21-*Трет*-бутил(*N*-2-оксобутил)карбамат-3*α*-гидрокси-5*β*-прегнан-20-он (26c)



Выход 38% (50 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 110-112 °C; R_f = 0.21 (петролейный эфир - EtOAc, 1:3);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 4.11-3.98 (м, 2H), 3.11 (т, *J* = 6.64 Гц, 1H), 2.66 (с, 2H), 2.44 (т, *J* = 9.05 Гц, 1H), 2.23 (т, *J* = 7.34 Гц, 2H), 2.15-2.05 (м, 1H), 1.94-1.88 (м, 1H), 1.80-1.39 (м, 10H), 1.37 (с, 9H), 1.33-1.05 (м, 13H), 0.96-0.73 (м, 2H), 0.71 (с, 3H), 0.54 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$): δ 206.1 (CO), 172.7 (CO), 156.3 (CO), 74.2 (CH_2), 66.5 (CH_2), 61.0 (CH_2), 56.9 (CH_2), 54.1 (CH_2), 50.7 (CH_2), 45.0 (CH), 39.1 (CH_2), 39.0 (2×C), 38.1 (C), 36.8 (CH), 35.8 (CH), 35.5 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.0 (CH), 29.0 (CH), 28.6 (CH), 28.4 (3×CH_3), 26.0 (CH_2), 25.4 (CH_2), 23.1 (CH_2), 20.7 (CH_2), 13.6 (CH_3), 11.2 (CH_3); ИК (KBr) 3338, 2928, 1707, 1521, 1447, 1385, 1363, 1248, 1212, 1167, 1001, 650 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF): рассчитано для $C_{30}H_{51}N_2O_5[M+H]^+$ 519.7213; найдено *m/z* 519.7245.

21-*Трет*-бутил(*N*-2-оксогексил)карбамат-3*α*-гидрокси-5*β*-прегнан-20-он (26d)



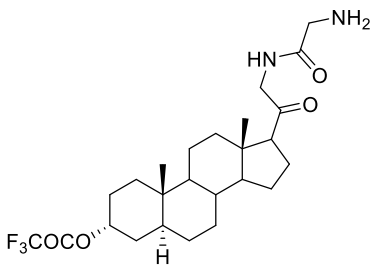
Выход 63% (83 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 76-78 °C; R_f = 0.34 (петролейный эфир- EtOAc, 1:3);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 6.27 (м, 1H), 4.52 (уш. с, 1H), 4.06-4.02 (м, 2H), 3.99-3.97 (м, 2H), 3.08-2.98 (м, 2H), 2.44 (т, *J* = 9.04 Гц, 1H), 2.17 (т, *J* = 7.50 Гц, 2H), 2.12-2.05 (м, 1H), 1.93-1.88 (м, 1H), 1.68-1.40 (м, 12H), 1.37 (с, 9H), 1.33-1.05 (м, 12H), 0.96-0.81 (м, 1H), 0.78-0.73 (м, 1H), 0.71 (с, 3H), 0.54 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 206.1 (CO), 172.7 (CO), 156.3 (CO), 74.4 (CH_2), 66.4 (CH_2), 61.0 (CH_2), 56.8 (CH_2), 54.2 (CH_2), 50.8 (CH_2), 45.0 (CH), 39.2 (CH_2), 39.1 (2×C), 38.3 (C), 36.7 (CH), 35.9 (CH), 35.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 32.1 (CH), 31.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 29.2 (CH), 28.5 (CH), 28.4 (3×CH_3), 26.3 (CH_2), 25.5 (CH_2), 23.1 (CH_2), 20.7 (CH_2), 13.5 (CH_3), 11.6 (CH_3); ИК (KBr) 3338, 2928, 1707, 1521, 1447, 1385, 1363, 1248, 1212, 1167, 1001, 650 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{32}H_{55}N_2O_5$ 547.7852; найдено *m/z* 547.7843.

V.4.6. Общая методика получения соединений 27a-d

Соединение **26** (0.20 ммоль, 1 экв.) растворили в смеси ТФУК и CH_2Cl_2 (1:1, 3 мл). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1-2 ч, затем растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты **27a-d** выделяли перекристаллизацией из диэтилового эфира.

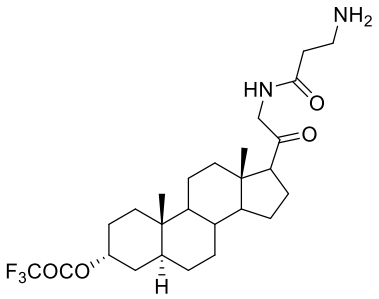
21-*N*-2-оксоэтил-*3α*-гидрокси-*5β*-прегнан-20-он 2,2,2-трифторацетат (27a)



Выход 90% (87 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 97-98 ºC, R_f = 0.15 (петролейный эфир - EtOAc, 1:3);

^{1}H ЯМР (600 МГц, CD_3OD): δ 7.16 (уш.с, 1H), 5.19-5.15 (м, 1H), 4.08-3.90 (м, 2H), 3.65 (с, 2H), 3.33-3.30 (м, 2H), 2.63 (с, 1H), 2.49-2.43 (м, 2H), 2.11 (с, 1H), 2.09-1.84 (м, 8H), 1.67-1.18 (м, 10H), 1.10-0.78 (м, 1H), 0.75 (с, 3H), 0.55 (с, 3H); HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{25}H_{38}F_3N_2O_4$ 486.2752; найдено *m/z* 486.2784.

21-*N*-2-оксопропил-*3α*-гидрокси-*5β*-прегнан-20-он 2,2,2-трифторацетат (27b)

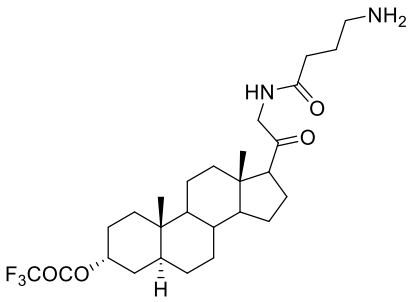


Выход 97% (97 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 96-98 ºC, R_f = 0.16 (петролейный эфир – EtOAc, 1:3);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.15 (уш.с, 1H), 5.25 (уш.с, 1H), 4.08-3.98 (м, 2H), 3.42 (м, 2H), 3.26 (уш.с, 2H), 2.62 (с, 2H), 2.48-2.42 (м, 1H), 2.10-1.72 (м, 3H), 1.63-1.42 (м, 7H), 1.38-1.22 (м, 10H), 0.98-0.78 (м, 2H), 0.70 (с, 3H), 0.52 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 206.1 (CO), 206.3 (CO), 172.9 (CO), 66.7 (CH_2), 60.9 (CH_2), 56.5 (CH_2), 54.3 (CH_2), 51.2 (CH_2), 38.7 (2×C), 36.2 (CH_2), 35.9 (CH), 35.5 (CH_2), 32.2 (CH), 31.9 (CH), 29.9 (CH), 28.9 (CH),

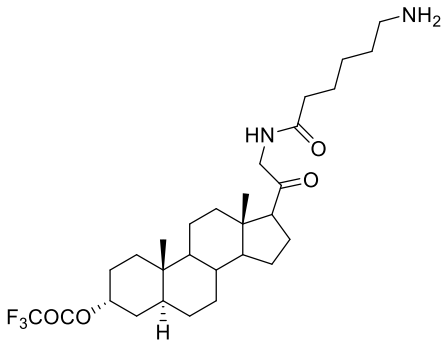
28.5 (CH_2+CH_2), 26.5 (CH), 25.2 (CH_2), 23.0 (CH_2), 20.8 (CH_2), 20.7 (C), 13.3 (CH_3), 11.2 (CH_3); HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{26}H_{40}F_3N_2O_4$ 500.2984; найдено *m/z* 500.2957.

21-*N*-2-оксобутил-*3α*-гидрокси-*5β*-прегнан-20-он 2,2,2-трифторацетат (27c)



Выход 95% (97 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 91-93 ºC, R_f = 0.17 (петролейный эфир – EtOAc, 1:3);
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.19 (уш.с, 1H), 5.32-5.21 (м, 1H), 4.10-3.99 (м, 2H), 3.12 (м, 2H), 2.49 (т, *J* = 8.3 Гц, 1H), 2.40-2.31 (м, 2H), 2.21-2.13 (м, 1H), 1.87-1.60 (м, 7H), 1.53-1.34 (м, 6H), 1.25-1.14 (м, 10H), 1.12-0.95 (м, 2H), 0.84 (с, 3H), 0.67 (с, 3H); HRMS (ESI/Q-TOF): рассчитано для $C_{27}H_{42}F_3N_2O_4$ $[M+H]^+$ 514.3204; найдено *m/z* 514.3245.

21-*N*-2-оксогексил-*5β*-прегнан-20-он-3-ил 2,2,2-трифторацетат (27d)



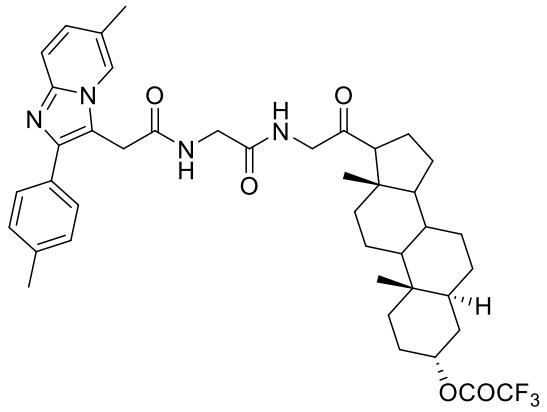
Выход 90% (98 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 95-97 ºC, R_f = 0.15 (петролейный эфир – EtOAc, 1:3);
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.13 (уш.с, 1H), 5.29-5.21 (м, 1H), 4.08-3.97 (м, 1H), 3.07 (м, 2H), 2.53 (т, *J* = 8.2 Гц, 1H), 2.41-2.28 (м, 2H), 2.21-2.07 (м, 1H), 1.98-1.54 (м, 11H), 1.53-1.37 (м, 7H), 1.29-1.15 (м, 10H), 1.06-0.87 (м, 2H), 0.82 (с, 3H), 0.61 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$): δ 212.3 (CO), 210.4 (CO), 174.5 (CO), 78.2 (CH_2), 74.3 (CH_2), 69.2 (CH_2), 60.9 (CH_2), 56.8 (CH_2), 50.6 (CH_2), 45.1 (CH_2+CH_2), 39.9 (CH_2), 38.7 (2×C), 36.2 (CH_2), 35.8 (CH), 35.5 (CH_2), 32.2 (CH), 31.8 (CH), 29.6 (CH), 28.9 (CH), 28.6 (CH_2+CH_2), 26.6 (CH), 25.3 (CH_2), 23.1 (CH_2), 20.8 (C), 13.5 (CH_3), 11.2 (CH_3); HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{29}H_{46}F_3N_2O_4$ 543.3404; найдено *m/z* 543.3452.

V.4.7. Общая методика получения соединений 34a-d

К раствору 6-метил-2-(4-метилфенил)-имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-уксусной кислоты (0.026 г, 0.092 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавили *N*-гидроксисукцинимид (0.014 г, 0.120 ммоль, 1.3 экв.) и *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид (0.025 г, 0.120 ммоль, 1.3 экв.). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем оставили в холодильнике (4 ºC) на 18 часов. Образовавшийся осадок отфильтровали. К суспензии активированной кислоты **33** и амина **27** (0.092 ммоль, 1 экв.) ДМФА (1 мл) при охлаждении до -5 ºC в атмосфере аргона порционно добавили раствор DIPEA (16 мкл, 0.92 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл). Реакционную

смесь выдержали при охлаждении в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3×10 мл) и сушили над Na_2SO_4. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Соединения **34a-d** выделяли методом колоночной хроматографии (элюент: гексан - EtOAc, 4:1).

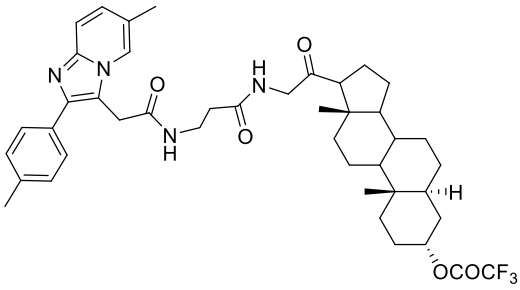
17-((2-(6-Метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетил)глицилглицил)-5α-андростан-3-ил 2,2,2-трифторацетат (34a)



Выход 40% (19 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 118-119 °C; R_f = 0.20 (гескан - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.88 (с, 1H), 7.52 (д, *J* = 7.90 Гц, 2H), 7.42 (д, *J* = 9.19 Гц, 1H), 7.36 (уш. с, 1H), 7.19 (д, *J* = 7.90 Гц, 2H), 7.04 (д, *J* = 9.19 Гц, 1H), 6.91 (уш.с, 1H), 5.26 (с, 1H), 4.12-3.71 (м, 8H), 3.20-3.06 (м, 2H), 2.51 (т, *J* = 9.51 Гц, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.24-2.13 (м, 10H), 1.99-0.86 (м, 7H), 0.83 (с, 3H), 0.62 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 205.5 (CO), 169.5 (CO), 168.7 (CO), 157.3 (CO), 156.8 (C), 143.6 (C), 138.8 (CH), 130.0 (C), 129.6 (2×CH), 128.8 (CH), 128.1 (2×CH), 123.3 (C), 121.5 (CH), 116.1 (C), 112.9 (C), 77.3 (CH), 75.8 (CH_2), 61.0 (CH_2), 56.7 (CH_2), 53.8 (CH_2), 50.6 (CH_2), 45.0 (C), 43.4 (CH), 39.9 (CH_2), 38.8 (CH), 36.2 (C), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 32.6 (CH), 32.5 (C), 31.8 (CH), 28.1 (CH), 25.8 (CH_2), 24.5 (CH_2), 23.2 (CH_2), 21.4 (CH_2), 20.8 (CH_3), 18.4 (CH_3), 13.6 (CH_3), 11.4 (CH_3); ИК (KBr) 3923, 2928, 1780, 1671, 1537, 1389, 1218, 1171, 1025, 730 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{42}H_{52}F_3N_4O_5$ 749.3884; найдено 749.3863.

17-(2-(3-(2-(6-Метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)пропанамидо) ацетил)-5α-андростан-3-ил 2,2,2-трифторацетат (34b)

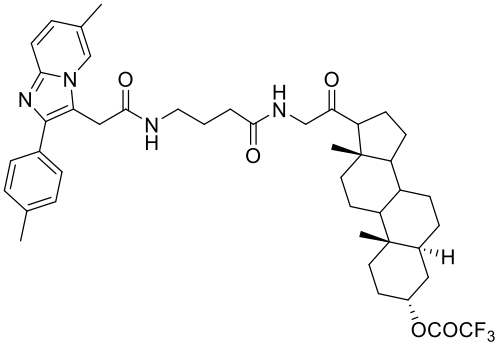


Выход 29% (20 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 120-124 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.77 (с, 1H), 7.53 (д, *J* = 8.08 Гц, 2H), 7.46 (д, *J* = 9.22 Гц, 1H), 7.17 (д, *J* = 8.08 Гц, 2H), 6.99 (м, 1H), 6.53 (уш.с, 1H), 6.24 (уш.с, 1H), 5.17 (т, *J* = 2.61 Гц, 1H), 3.96-3.90 (м, 1H), 3.88 (с, 2H), 3.79-3.73 (м, 1H), 3.49-3.35 (м, 4H), 2.40-2.34 (м, 2H), 2.32 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.10-2.02 (м, 1H), 1.89-1.56 (м, 7H), 1.52-1.00 (м, 10H), 0.97-0.76 (м, 3H), 0.73 (с, 3H), 0.50 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 205.7 (CO), 171.0 (CO),

168.7 (CO), 156.8 (CO), 153.0 (C), 144.2 (C), 137.7 (CH), 130.5 (C), 129.4 (2×CH), 128.1 (2×CH), 127.8 (CH), 122.3 (C), 121.2 (CH), 119.8 (CH), 113.4 (C), 112.8 (C), 75.7 (CH_2), 60.8 (CH_2), 56.6 (CH_2), 53.7 (CH_2), 50.5 (CH_2), 49.1 (CH), 44.9 (C), 39.8 (CH), 38.7 (CH_2), 36.1 (C), 35.7 (CH_2), 35.4 (CH_3), 34.0 (CH_2), 32.7 (C), 32.5 (CH), 32.3 (CH_2), 31.6 (CH), 28.0 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.6 (CH), 24.9 (CH_2), 24.4 (CH_2), 23.0 (CH_2), 20.7 (CH_3), 18.4 (CH_3), 13.4 (CH_3), 11.3 (CH_3); ИК (KBr) 3327, 2929, 2851, 1626, 1575, 1312, 1244, 641 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{43}H_{54}F_3N_4O_5$ 763.4041; Найдено 763.4033.

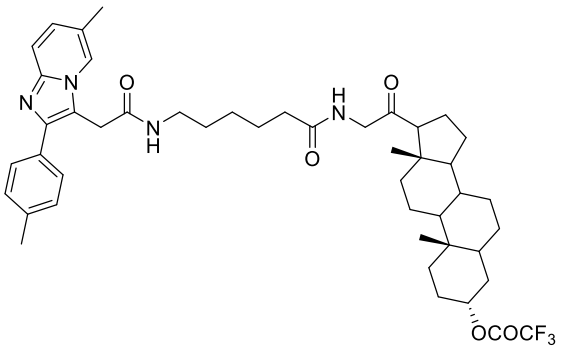
17-(2-(4-(2-(6-Метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)бутанамидо) ацетил)-5α-андростан-3-ил 2,2,2-трифторацетат (34c)



Выход 33% (24 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 130-133 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.87 (с, 1H), 7.65 (д, *J* = 7.93 Гц, 2H), 7.57 (д, *J* = 9.10 Гц, 1H), 7.27 (д, *J* = 7.93 Гц, 2H), 7.13 (д, *J* = 9.10 Гц, 1H), 6.59 (уш.с, 1H), 6.46 (с, 1H), 5.25 (с, 1H), 4.14-4.07 (м, 1H), 4.01 (с, 2H), 3.92-3.84 (м, 1H), 3.34-3.26 (м, 2H), 2.52-2.44 (м, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 2.18 (м, 4H), 2.15-1.88 (м, 4H), 1.84-1.55 (м, 6H), 1.48-1.13 (м, 8H), 1.07-0.86 (м, 3H), 0.81 (с, 3H), 0.58 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 206.2 (CO), 172.5 (CO), 168.8 (CO), 157.3 (CO), 156.2 (C), 143.8 (C), 138.2 (CH), 130.5 (C), 129.7 (2×CH), 128.7 (CH), 128.1 (2×CH), 123.1 (C), 121.4 (CH), 119.5 (CH), 113.4 (C), 112.8 (C), 110.1 (C), 75.8 (CH_2), 60.9 (CH_2), 56.7 (CH_2), 53.8 (CH_2), 50.6 (CH_2), 45.0 (CH), 39.9 (CH), 39.3 (C), 38.8 (CH), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 33.3 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.5 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.0 (C), 28.1 (CH_2), 25.8 (CH), 25.0 (CH), 24.5 (CH_2), 23.1 (CH_2), 20.8 (CH_3), 18.5 (CH_3), 13.6 (CH_3), 11.4 (CH_3); ИК (KBr) 3411, 2928, 1780, 1655, 1541, 1219, 1171, 800, 730 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{44}H_{56}F_3N_4O_5$ 777.4197; Найдено 777.4181.

17-(2-(6-(2-(6-Метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)гексанамидо) ацетил)-5α-андростан-3-ил 2,2,2-трифторацетат (34d)



Выход 25% (18 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 129-131 °C; R_f = 0.22 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.77 (с, 1H), 7.58 (д, *J* = 8.07 Гц, 2H), 7.49 (д, *J* = 9.08 Гц, 1H), 7.27 (д, *J* = 8.07

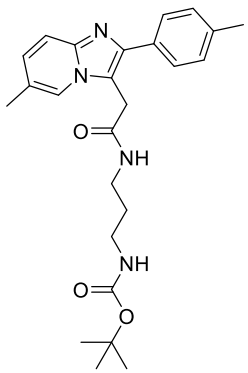
Гц, 2H), 7.06 (д, *J* = 9.08 Гц, 1H), 6.31 (уш.с, 1H), 6.15 (уш.с, 1H), 5.27 – 5.20 (м, 1H), 4.12 – 4.03 (м, 2H), 3.96 (с, 2H), 3.36-3.23 (м, 2H), 2.46 (т, *J* = 9.17 Гц, 1H), 2.37 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 2.13 (м, 2H), 1.93 – 1.69 (м, 6H), 1.59 – 1.54 (м, 5H), 1.46 – 1.12 (м, 15H), 1.03 – 0.87 (м, 2H), 0.79 (с, 3H), 0.58 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 206.2 (CO), 172.7 (CO), 168.5 (CO), 156.7 (CO), 144.3 (C), 137.9 (C), 131.1 (C), 130.9 (C), 129.5 (2×CH), 128.8 (CH), 128.0 (2×CH), 122.5 (C), 121.1 (CH), 116.8 (CH), 113.0 (C), 75.7 (CH_2), 60.9 (CH_2), 56.7 (CH_2), 53.8 (CH_2), 50.6 (CH_2), 44.9 (CH_2), 39.8 (CH), 39.4 (CH_2), 38.7 (CH_2), 36.0 (CH), 35.8 (CH_2), 35.4 (CH_2), 32.7 (C), 32.5 (CH), 32.4 (CH), 31.7 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.1 (C), 26.2 (CH_2), 25.8 (CH), 24.9 (CH), 24.4 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.3 (CH_2), 20.7 (CH_3), 18.4 (CH_3), 13.5 (CH_3), 11.3 (CH_3), сигнал C не наблюдается; ИК (KBr) 3306, 2931, 1780, 1654, 1540, 1390, 1219, 1170, 799, 731 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{46}H_{60}F_3N_4O_5$ 805.4508; найдено 805.4412.

V.5. Получение гибридных соединений на основе авермектинов и имидазо[1,2-*a*]пиридина

V.5.1. Общая методика получения имидазо[1,2-*a*]пиридинов 43a-g

К раствору имидазо[1,2-a]пиридиновой кислоты **32** (280 мг, 1.00 ммоль, 1.0 экв.) в ДМФА (21 мл) добавили *N*-гидроксисукцинимид (140 мг, 1.30 ммоль, 1.3 экв.) и DCC (260 мг, 1.25 ммоль, 1.25 экв.). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем оставили в холодильнике (4 ºC) на 18 часов. Образовавшийся осадок отфильтровали. К раствору активированной кислоты добавили *N-Boc*-замещенный диамин (1.00 ммоль, 1.0 экв.). Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре 15 минут, за протеканием реакции следили по ТСХ. По окончании реакции смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3×20 мл) и сушили над Na_2SO_4. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Соединения **40a-d** выделяли методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир - EtOAc, 1:5).

***Трет*-бутил(2-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)этил)-карбамат (40a)**

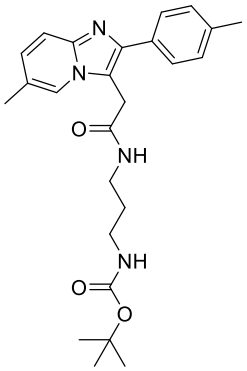


Выход 60% (253 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 186-188 °C; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.78 (с, 1H), 7.58 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.46 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.24 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.05 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 6.68

(уш.с, 1H), 4.92 (уш.с, 1H), 3.96 (с, 2H), 3.38-3.34 (м, 2H), 3.21-3.19 (м, 2H), 2.40 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 1.38 (с, 9H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d6*): δ 168.4 (CO), 144.7 (C), 144.3 (C), 137.8 (C), 131.2 (C), 129.5 (2×CH), 128.0 (2×CH), 127.9 (CH), 122.5 (C), 121.0 (CH), 116.8 (CH), 112.8 (C), 79.0 (C), 49.2 (CH_2), 40.7 (CH_2), 32.7 (CH_2), 28.4 (3×CH_3) 21.3 (CH_3), 18.4 (CH_3), сигнал CO-группы не наблюдается; ИК (KBr) 3323, 2929, 1701, 1651, 1626, 1562, 1273, 1243, 1169, 976, 826, 797, 735, 641 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{24}H_{31}N_4O_3$ 423.2391, найдено *m/z* 423.2404.

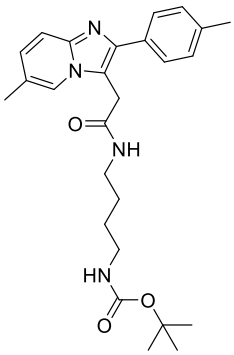
***Трет*-бутил (3-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)-пропил) карбамат (40b)**



Выход 54% (235 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 189-191 °C; R_f = 0.21 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.80 (с, 1H), 7.56 (д, *J* = 7.88 Гц, 2H), 7.50 (д, *J* = 9.12 Гц, 1H), 7.21 (д, *J* = 7.88 Гц, 2H), 7.04-7.02 (м, 2H), 5.00 (уш.с, 1H), 3.91 (с, 2H), 3.28-3.22 (м, 2H), 3.03-2.97 (м, 2H), 2.36 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 1.55 – 1.51 (м, 2H), 1.35 – 1.34 (м, 9H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 174.3 (CO), 168.8 (CO), 156.5 (C), 143.9 (C), 137.7 (CH), 130.7 (C), 129.4 (2×CH), 128.1 (2×CH), 127.4 (C), 122.6 (C), 121.1 (CH), 116.4 (CH), 113.2 (C), 79.3 (C), 36.8 (CH_2), 36.0 (CH_2), 32.4 (CH_2), 30.1 (CH_2), 28.3 (3×CH_3), 21.2 (CH_3), 18.3 (CH_3); ИК (KBr) 3328, 2935, 1724, 1671, 1643, 1547, 1262, 1238, 1161, 982, 824, 798, 736, 647 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{25}H_{33}N_4O_3$ 437.2542, найдено *m/z* 437.2547.

***Трет*-бутил(4-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)бутил) карбамат (40c)**

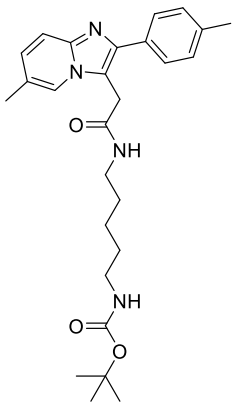


Выход 43% (193 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 191-193 °C; R_f = 0.24 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.73 (с, 1H), 7.55 (д, *J* = 7.88 Гц, 2H), 7.41 (д, *J* = 9.13 Гц, 1H), 7.20 (д, *J* = 7.88 Гц, 2H), 7.01 (д, *J* = 9.13 Гц, 1H), 6.37 (уш.с, 1H), 4.63 (уш.с, 1H), 3.93 (с, 2H), 3.26 – 3.20 (м, 2H), 3.11 – 2.95 (м, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 1.41 (м, 13H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 168.6 (2×CO), 155.9 (C), 144.5 (C), 144.2 (C), 137.7 (CH), 130.9 (C), 129.4 (2×CH), 127.9 (2×CH), 122.4 (C), 120.9 (CH), 116.6 (CH), 112.9 (C), 79.1 (C), 39.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.6 (CH_2),

28.4 (3×CH_3), 27.4 (CH_2), 26.6 (CH_2), 21.2 (CH_3), 18.3 (CH_3); ИК (KBr) 3326, 2929, 1684, 1627, 1534, 1246, 1173, 1012, 826, 798 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{26}H_{35}N_4O_3$ 451.2707, найдено *m/z* 451.2704.

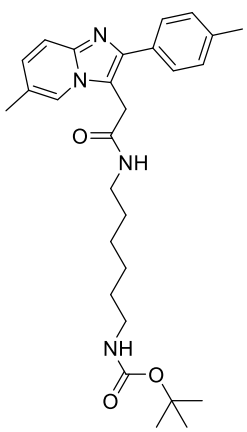
***Трет*-бутил(5-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)пентил) карбамат (40d)**



Выход 51% (236 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 190-192 °C; R_f = 0.23 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.71 (с, 1H), 7.50 (д, *J* = 7.68 Гц, 2H), 7.38 (д, *J* = 9.12 Гц, 1H), 7.15 (д, *J* = 7.68 Гц, 2H), 6.97 (д, *J* = 9.12 Гц, 1H), 6.55 (уш.с, 1H), 4.74 (уш.с, 1H), 3.86 (с, 2H), 3.18 – 3.15 (м, 2H), 2.99 – 2.91 (м, 2H), 2.32 (с, 3H), 2.27 (с, 3H), 1.38 – 1.37 (м, 15H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 168.6 (2×CO), 156.0 (C), 144.1 (C), 143.9 (C), 137.7 (CH), 130.7 (C), 129.3 (2×CH), 127.9 (2×CH), 122.5 (C), 121.0 (CH), 116.3 (CH), 113.2 (C), 78.9 (C), 39.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.4 (3×CH_3), 23.8 (CH_2), 21.2 (CH_3), 18.3 (CH_3); ИК (KBr) 2985, 1747, 1472, 1471, 1241, 1185, 842, 750 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{27}H_{37}N_4O_3$ 465.2857, найдено *m/z* 465.2857.

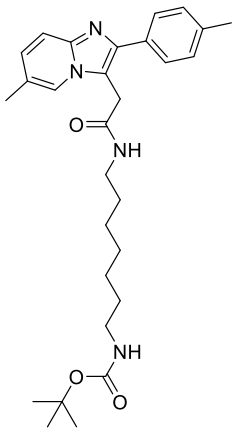
***Трет*-бутил(6-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)гексил)-карбамат (40e)**



Выход 57% (240 мг), желтое масло; R_f = 0.20 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.75 (с, 1H), 7.59 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.46 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.22 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.05 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.03 (уш.с, 1H), 6.18 (уш.с, 1H), 3.95 (с, 2H), 3.24-3.18 (м, 2H), 3.00-3.06 (м, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 1.42 (с, 9H), 1.41-1.33 (м, 8H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 168.4 (CO), 156.0 (CO), 144.5 (C), 144.3 (C), 137.7 (C), 131.1 (C), 129.4 (2×CH), 127.9 (2×CH), 127.8 (CH), 122.4 (C), 121.0 (CH), 116.7 (CH), 113.0 (C), 79.0 (C), 48.9 (CH_2), 39.5 (CH_2), 34.0 (CH_2), 32.7 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.4 (3×CH_3), 26.2 (CH_2), 21.2 (CH_3), 18.4 (CH_3); ИК (пленка) 3301, 2932, 1694, 1655, 1537, 1365, 1250, 1173, 826, 799, 755 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{28}H_{39}N_4O_3$ 479.3017, найдено *m/z* 479.3014.

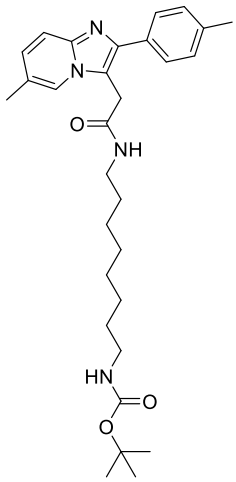
***Трет*-бутил(7-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)гептил) карбамат (40f)**



Выход 58% (285 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 195-196 °C; R_f = 0.26 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.71 (с, 1H), 7.52 (д, *J* = 7.91 Гц, 2H), 7.37 (д, *J* = 9.10 Гц, 1H), 7.16 (д, *J* = 7.91 Гц, 2H), 6.97 (д, *J* = 9.10 Гц, 1H), 6.38 (т, *J* = 5.64 Гц, 1H), 4.68 (уш.с, 1H), 3.89 (с, 2H), 3.19 – 3.15 (м, 2H), 3.02 – 2.97 (м, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 1.39 – 1.38 (м, 16H), 1.19 - 1.17 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 168.5 (2×CO) 155.9 (C), 144.4 (C), 144.1 (C), 137.6 (CH), 130.9 (C), 129.3 (2×CH), 127.9 (2×CH), 122.3 (C), 120.9 (CH), 116.5 (CH), 113.1 (C), 78.9 (C) 40.5 (CH_2), 39.7 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.5 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.4 (3×CH_3), 26.6 (CH_2), 20.9 (CH_3), 18.3 (CH_3); ИК (KBr) 3314, 2932, 1684, 1645, 1487, 1480, 1215, 1141, 854, 758 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{29}H_{41}N_4O_3$ 493.3165, найдено *m/z* 493.3173.

***Трет*-бутил(7-(2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамидо)октил)-карбамат (40g)**



Выход 61% (309 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 190-191 °C; R_f = 0.26 (петролейный эфир - EtOAc, 1:5);

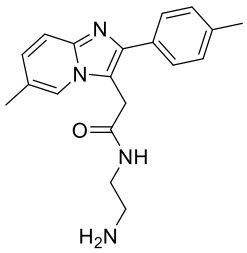
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.69 (с, 1H), 7.49 (д, *J* = 7.91 Гц, 2H), 7.34 (д, *J* = 9.14 Гц, 1H), 7.12 (д, *J* = 7.91 Гц, 2H), 6.93 (д, *J* = 9.14 Гц, 1H), 6.57 (т, *J* = 5.54 Гц, 1H), 4.77 (уш.с, 1H), 3.83 (с, 2H), 3.15 (м, 2H), 2.99 (м, 2H), 2.30 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.38–1.36 (м, 13H), 1.20–1.14 (м, 8H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 168.5 (2×CO) 156.0 (C), 144.4 (C), 143.9 (C), 137.5 (CH), 130.9 (C), 129.3 (2×CH), 127.9 (2×CH), 122.3 (C), 121.0 (CH), 116.3 (CH), 113.2 (C), 78.8 (C) 40.5 (CH_2), 39.7 (CH_2), 32.4 (CH_2), 29.9 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.4 (3×CH_3), 26.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 20.9 (CH_3), 18.2 (CH_3); ИК (KBr) 3315, 2927, 2856, 1686, 1509, 1458, 1365, 1250, 1171, 826, 586 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{30}H_{43}N_4O_3$ 507.3310, найдено *m/z* 507.3330.

V.5.2. Общая методика получения функционализированных имидазо[1,2-*a*]пиридинов 44a-g

Имидазо[1,2-*a*]пиридин **40** (0.48 ммоль) растворили в смеси ТФУК и CH_2Cl_2 (1:1, 7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1–2 часа, по окончании реакции

растворитель отогнали при пониженном давлении. Продукты **41a-g** выделяли перекристаллизацией из диэтилового эфира в форме соли.

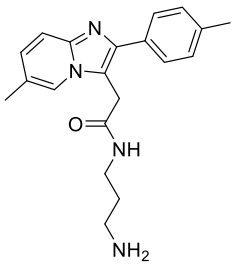
***N*-(2-аминоэтил)-2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамид (41a)**



Выход 72% (111 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 162-164 °C; R_f = 0.32 (CH_2Cl_2 - CH_3OH, 4:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.66 (уш.с, 2H), 7.98-7.93 (м, 2H), 7.91 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.82 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.62 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 7.44 (д, *J* = 7.33 Гц, 2H), 4.10 (с, 2H), 3.40-3.38 (м, 2H), 2.95-2.92 (м, 2H), 2.45 (с, 3H), 2.41 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 168.3 (CO), 140.2 (C), 138.4 (C), 135.3 (C), 134.3 (C), 130.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 126.7 (C), 125.0 (CH), 121.2 (CH), 117.0 (CH), 112.3 (C), 37.4 (CH_2), 36.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 20.9 (CH_3), 18.0 (CH_3); ИК (KBr) 3064, 1678, 1203, 1182, 1138, 824, 799, 722, 512 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{19}H_{23}N_4O$ 323.1866, найдено *m/z* 323.1867.

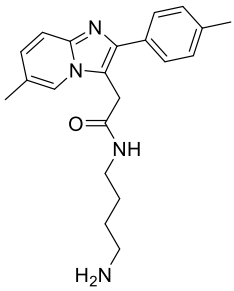
***N*-(3-аминопропил)-2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамид (41b)**



Выход 81% (131 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 161-163°C; R_f = 0.20 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.71 (уш.с, 1H), 8.57 (т, *J* = 5.45 Гц, 1H), 7.84 (м, 5H), 7.61 (д, *J* = 7.96 Гц, 2H), 7.45 (д, *J* = 7.96 Гц, 2H), 4.09 (с, 2H), 3.22 – 3.19 (м, 2H), 2.83 – 2.80 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 1.78 – 1.68 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 167.8 (CO), 158.6 (C), 140.5 (C), 138.5 (C), 136.6 (C), 133.9 (C), 130.4 (2×CH), 128.7 (2×CH), 127.1 (C), 125.1 (CH), 117.9 (CH), 111.9 (CH), 37.3 (CH_2), 36.6 (CH_2), 30.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 21.4 (CH_3), 18.1 (CH_3); ИК (KBr) 3025, 1684, 1203, 1169, 1142, 826, 797, 735 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{20}H_{25}N_4O$ 337.2018, найдено *m/z* 337.2023.

***N*-(3-аминобутил)-2-(6-метил-2-(*4*-толил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)ацетамид (41c)**

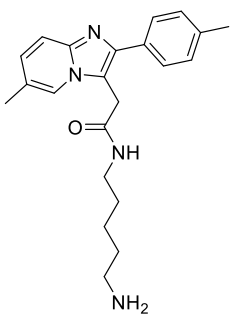


Выход 74% (124 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 167-169 °C; R_f = 0.18 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.69 (уш.с, 1H), 8.53 (т, *J* = 5.40 Гц, 1H), 7.91 (д, *J* = 9.14 Гц, 1H), 7.85 – 7.82 (м, 3H), 7.63 (д, *J* = 7.99 Гц, 2H), 7.44 (д, *J* = 7.99 Гц, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.17 – 3.11 (м, 2H), 2.82 – 2.78 (м, 2H), 2.45 – 2.42

(м, 6H), 1.56 – 1.47 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 167.4 (CO), 158.6 (C), 140.3 (C), 138.6 (C), 135.6 (C), 134.1 (C), 130.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 126.9 (C), 125.0 (CH), 117.9 (CH), 111.9 (CH), 38.9 (CH_2), 38.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 24.9 (CH_2), 21.4 (CH_3), 18.1 (CH_3); ИК (KBr) 3069, 2931, 1675, 1534, 1203, 1137, 801, 722 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{21}H_{27}N_4O$ 351.2187, найдено *m/z* 351.2179.

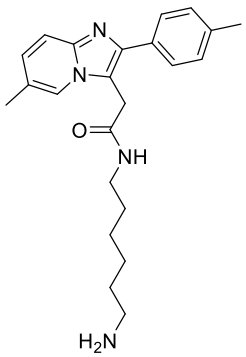
_N_-(3-аминопентил)-2-(6-метил-2-(_4_-толил)имидазо[1,2-_a_]пиридин-3-ил)ацетамид (41d)



Выход 79% (138 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 165-166 °C; R_f = 0.19 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.69 (уш.с, 1H), 8.46 (т, *J* = 5.19 Гц, 1H), 7.90 (д, *J* = 9.10 Гц, 1H), 7.84 – 7.78 (м, 3H), 7.63 (д, *J* = 8.00 Гц, 2H), 7.43 (д, *J* = 8.00 Гц, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.15 – 3.09 (м, 2H), 2.76 – 2.73 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 1.60 – 1.43 (м, 4H), 1.36 – 1.29 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 167.4 (CO), 158.6 (C), 140.3 (C), 138.6 (C), 135.6 (C), 134.1 (C), 130.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 126.9 (C), 125.0 (CH), 117.9 (CH), 111.9 (CH), 38.9 (CH_2), 38.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.1 (CH_2), 24.9 (CH_2), 21.4 (CH_3), 18.1 (CH_3); ИК (KBr) 3072, 2041, 1662, 1521, 1200, 1125, 807, 717 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{22}H_{29}N_4O$ 365.2324, найдено *m/z* 365.2336.

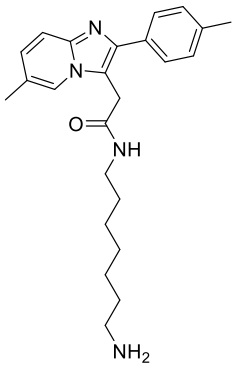
_N_-(6-аминогексил)-2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-_a_]пиридин-3-ил)ацетамид (41e)



Выход 70% (127 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 152-154 °C; R_f = 0.40 (CH_2Cl_2 - CH_3OH, 5:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6): δ 8.67 (с, 1H), 8.43 (уш.с, 1H), 7.89 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.81 (д, *J* = 8.80 Гц, 1H), 7.80-7.73 (м, 2H), 7.63 (д, *J* = 7.45 Гц, 2H), 7.43 (д, *J* = 7.45 Гц, 2H), 4.05 (с, 2H), 3.13-3.11 (м, 2H), 2.77-2.74 (м, 2H), 2.45 (с, 3H), 2.41 (с, 3H), 1.53-1.46 (м, 4H), 1.31-1.28 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d_6): δ 167.4 (CO), 140.1 (C), 138.9 (C), 134.9 (C), 131.1 (C), 130.2 (2×CH), 128.6 (2×CH), 126.4 (C), 124.8 (CH), 123.4 (CH), 117.8 (CH), 112.3 (C), 39.1 (CH_2), 33.7 (CH_2), 30.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.3 (CH_2), 25.9 (CH_2), 21.3 (CH_3), 18.1 (CH_3); ИК (KBr) 2928, 1676, 1201, 1178, 1132, 832, 800, 721 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{23}H_{31}N_4O$ 379.2492, найдено *m/z* 379.2496.

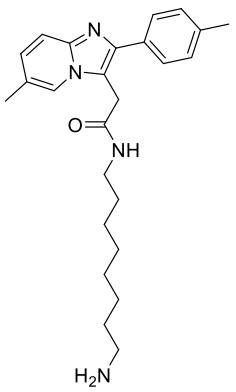
_N_-(3-аминогептил)-2-(6-метил-2-(_4_-толил)имидазо[1,2-_a_]пиридин-3-ил)ацетамид (41f)



Выход 73% (137 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 158-159 °C; R_f = 0.21 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*): δ 8.71 (уш.с, 1H), 8.43 (т, *J* = 5.65 Гц, 1H), 7.92 (д, *J* = 9.01 Гц, 1H), 7.86 (д, *J* = 9.01 Гц, 1H), 7.75 – 7.73 (м, 2H), 7.62 (д, *J* = 8.00 Гц, 2H), 7.43 (д, *J* = 8.00 Гц, 2H), 4.06 (с, 2H), 3.14 – 3.08 (м, 2H), 2.79 – 2.73 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 1.53 – 1.41 (м, 4H), 1.27 – 1.26 (м, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d6*): δ 167.2 (CO), 158.8 (C), 140.6 (C), 138.5 (C), 135.9 (C), 133.7 (C), 130.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 127.1 (C), 125.2 (CH), 118.1 (CH), 111.8 (CH), 39.5 (CH_2), 39.3 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.7 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 21.4 (CH_3), 18.1 (CH_3); ИК (KBr) 3052, 2021, 1662, 1542, 1209, 1114, 801, 728 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{24}H_{33}N_4O^+$ 393.2647, найдено *m/z* 393.2649.

_N_-(3-аминооктил)-2-(6-метил-2-(4-толил)имидазо[1,2-_a_]пиридин-3-ил)ацетамид (41g)



Выход 79% (154 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 157-159 °C; R_f = 0.22 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

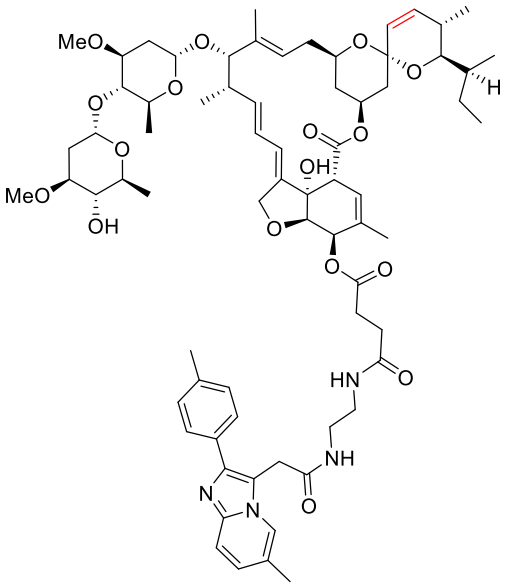
^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d6*): δ 8.70 (уш.с, 1H), 8.43 (т, *J* = 5.42 Гц, 1H), 7.90 (д, *J* = 9.01 Гц, 1H), 7.85 (д, *J* = 9.01 Гц, 1H), 7.78 – 7.76 (м, 2H), 7.64 (д, *J* = 8.01 Гц, 2H), 7.43 (д, *J* = 8.01 Гц, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.15 – 3.09 (м, 2H), 2.75 – 2.71 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.42 (с, 3H), 1.55 – 1.41 (м, 4H), 1.27 – 1.25 (м, 8H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d6*): δ 167.3 (CO), 158.5 (C), 140.4 (C), 138.6 (C), 135.6 (C), 134.0 (C), 130.3 (2×CH), 128.7 (2×CH), 126.9 (C), 125.1 (CH), 118.1 (CH), 112.0 (CH), 39.4 (CH_2), 39.3 (CH_2), 30.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.0 (2×CH_2), 27.5 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.3 (CH_2), 21.4 (CH_3), 18.1 (CH_3); ИК (KBr) 3068, 2931, 1673, 1534, 1181, 1138, 800, 722 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{25}H_{35}N_4O$ 407.2809, найдено *m/z* 407.2805.

V.5.3. Общая методика получения гибридных молекул на основе авермектина и ивермектина 42a-g, 43, 44a-g

К раствору соответствующего авермектина (0.103 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2.5 мл) добавили *N*-гидроксисукцинимид (15 мг, 0.129 ммоль, 1.25 экв.) и DCC (26 мг, 0.129 ммоль, 1.25 экв.) Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем оставили в холодильнике (4ºC) на 18 часов. Образовавшийся осадок отфильтровали. К раствору

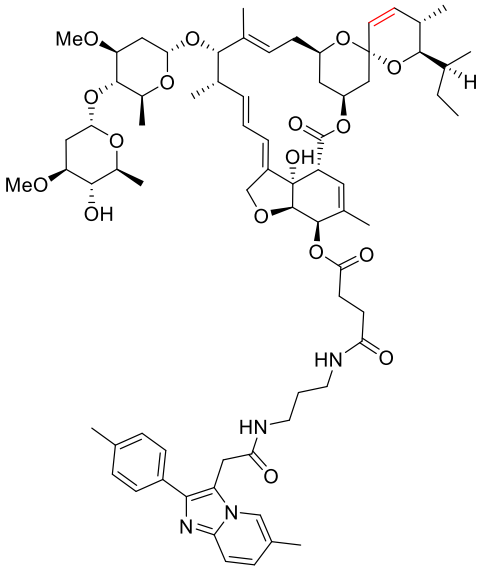
активированного авермектина и имидазо[1,2-*a*]пиридина **41** (0.103 ммоль, 1 экв.) при охлаждении до -5ºС в атмосфере аргона порционно добавили раствор DIPEA (20 мкл, 0.103 ммоль, 1 экв.) в 1 мл ДМФА. Реакционную смесь выдержали при охлаждении в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3×20 мл) и сушили над Na_2SO_4. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Соединения **42-44** выделяли методом колоночной хроматографии (элюент: CH_2Cl_2:CH_3OH, 80:1).

Соединение 42a



Выход 78% (103 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 150-153 °C; R_f = 0.40 (CH_2Cl_2 – CH_3OH, 10:1); ^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.70 (с, 1H), 7.68 (д, *J* = 9.54 Гц, 1H), 7.60 (д, *J* = 7.72 Гц, 2H), 7.25 (д, *J* = 7.72 Гц, 2H), 7.14 (д, *J* = 9.54 Гц, 1H), 6.95 (уш.с, 1H), 6.62-6.60 (м, 1H), 6.16-6.07 (м, 2H), 5.83-5.74 (м, 3H), 5.57-5.54 (м, 2H), 5.42-5.38 (м, 1H), 5.32-5.26 (м, 1H), 5.11-5.08 (м, 2H), 4.82-4.79 (м, 1H), 4.58 (AB-система, *J* = 13.94 Гц, 1H), 4.30 (AB-система, *J* = 13.94 Гц, 1H), 4.16-4.07 (м, 3H), 3.99-3.85 (м, 4H), 3.80-3.75 (м, 1H), 3.68-3.65 (м, 2H), 3.52-3.45 (м, 3H), 3.44 (с, 3H), 3.40 (с, 3H), 3.29-3.13 (м, 4H), 2.79-2.53 (м, 5H), 2.40 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.34-2.22 (м, 7H), 1.63-1.49 (м, 9H), 1.35-1.27 (м, 13H), 0.97-0.91 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$): δ 172.9 (CO), 172.6 (CO), 171.9 (CO), 169.3 (CO), 144.1 (C), 139.8 (C), 137.9 (C), 137.4 (CH), 136.0 (CH), 135.1 (C), 131.1 (C), 130.1 (C), 129.3 (2×CH), 128.6 (CH), 128.3 (2×CH+CH), 127.8 (CH), 125.0 (CH), 123.1 (C), 122.3 (C), 120.8 (CH), 120.6 (CH), 118.4 (CH), 116.8 (CH), 112.5 (C), 98.5 (CH), 95.8 (C), 95.1 (CH), 82.1 (CH), 80.4 (CH), 79.3 (CH), 78.1 (CH), 77.3 (CH), 77.0 (CH), 76.9 (CH), 76.8 (CH), 76.0 (CH), 74.7 (CH), 70.5 (CH), 68.5 (CH), 68.1 (CH_2), 67.8 (CH), 67.3 (CH), 56.4 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.9 (CH), 40.7 (CH_2), 40.1 (C), 39.5 (CH), 38.9 (CH_2), 36.3 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 32.9 (CH_3), 31.5 (CH_2), 30.5 (CH_2), 29.5 (CH_2), 27.3 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.4 (CH_3), 18.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 12.8 (CH_3), 12.0 (CH_3); ИК (KBr) 3389, 2932, 1737, 1663, 1382, 1160, 986, 732 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{71}H_{97}N_4O_{17}$ 1277.6843, найдено *m/z* 1277.6854.

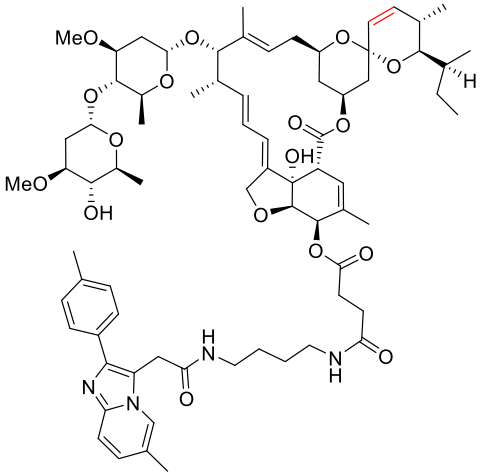
Соединение 42b



Выход 38% (51 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 130-132 °C; R_f = 0.23 (CH_2Cl_2-CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.86 – 7.85 (м, 1H), 7.64 – 7.59 (м, 2H), 7.26 – 7.25 (м, 2H), 7.14 – 7.11 (м, 1H), 6.66 – 6.62 (м, 1H), 6.38 – 6.34 (м, 1H), 5.91 – 5.72 (м, 5H), 5.57 – 5.54 (м, 2H), 5.45 – 5.37 (м, 2H), 5.02 – 5.00 (м, 2H), 4.80 – 4.79 (м, 1H), 4.65 (AB-система, *J* = 14.19 Гц, 1H), 4.53 (AB-система, *J* = 14.19 Гц, 1H), 4.06 – 3.75 (м, 8H), 3.67 – 3.60 (м, 2H), 3.52 – 3.51 (м, 3H), 3.44 (с, 3H), 3.42 (с, 3H), 3.33 – 3.14 (м, 6H), 2.72 – 2.70 (м, 3H), 2.48 – 2.45 (м, 3H), 2.40 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.31 – 2.22 (м, 4H), 1.67 – 1.45 (м, 9H), 1.29 – 1.26 (м, 14H), 1.19 – 1.17 (м, 2H), 0.94 – 0.92 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.2 (CO), 172.6 (CO), 172.0 (CO), 169.0 (CO), 143.7 (C), 139.3 (C), 138.1 (CH), 138.0 (C), 136.3 (CH), 135.2 (C), 133.0 (C), 130.3 (C), 129.5 (2×CH), 128.7 (C), 128.2 (2×CH), 127.8 (CH), 124.8 (CH), 123.0 (C), 121.2 (CH), 120.6 (CH), 118.3 (CH), 116.5 (CH), 112.5 (C), 98.5 (CH), 95.8 (C), 94.9 (CH), 82.1 (CH), 80.6 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 77.1 (CH), 76.9 (CH), 76.8 (CH), 76.1 (CH), 74.9 (CH), 70.4 (CH), 68.6 (CH), 68.4 (CH), 68.2 (CH_2), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.8 (CH), 40.7 (CH_2), 39.7 (CH), 39.6 (C), 36.3 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.1 (CH), 32.9 (CH_3), 30.6 (CH_2), 30.1 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 12.9 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3368, 2932, 1775, 1670, 1541, 1363, 1184, 971, 735 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{72}H_{99}N_4O_{17}$ 1291.6972, найдено *m/z* 1291.7000.

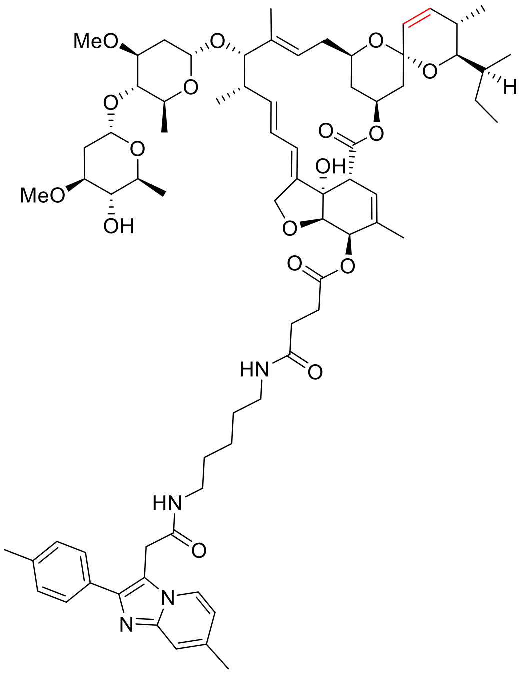
Соединение 42c



Выход 40% (54 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 131-132 °C; R_f = 0.24 (CH_2Cl_2-CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.81 (с, 1H), 7.65 (д, *J* = 9.21 Гц, 1H), 7.60 (д, *J* = 7.83 Гц, 2H), 7.31 – 7.28 (м, 2H), 7.15 (д, *J* = 9.21 Гц, 1H), 5.96 – 5.83 (м, 2H), 5.79 – 5.70 (м, 3H), 5.59 – 5.51 (м, 2H), 5.43 – 5.36 (м, 2H), 5.07 – 4.89 (м, 2H), 4.80 – 4.76 (м, 1H), 4.65 (AB-система, *J* = 14.29 Гц, 1H), 4.54 (AB-система, *J* = 14.29 Гц, 1H), 4.07 – 3.93 (м, 4H), 3.90 – 3.73 (м, 4H), 3.72 – 3.55 (м, 2H), 3.51 – 3.45 (м, 3H), 3.45 – 3.41 (м, 6H), 3.29 – 3.11 (м, 6H), 2.79 – 2.68 (м, 3H), 2.47 – 2.36 (м, 6H), 2.36 – 2.17 (м, 7H), 1.75 – 1.68 (м, 3H), 1.63 – 1.56 (м, 3H), 1.47 – 1.37 (м, 5H), 1.31 – 1.23 (м, 15H), 1.20 – 1.16 (м, 2H), 1.00 – 0.85 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 172.9 (CO), 172.6 (CO), 171.4 (CO), 168.6 (CO), 144.0 (C), 139.5 (C), 138.1 (CH), 137.8 (C), 135.0 (C), 132.6 (C), 130.3 (C), 129.5 (2×CH), 128.5 (C), 128.1 (2×CH+CH), 124.8 (CH), 123.0 (C), 121.7 (CH), 121.0 (CH), 120.6 (CH), 118.4 (CH), 116.7 (CH), 112.5 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.9 (CH), 81.9 (CH), 80.6 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.5 (CH), 77.0 (CH), 76.9 (CH), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 70.3 (CH), 68.8 (CH), 68.1 (2×CH), 67.3 (CH_2+CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.8 (CH), 40.7 (CH_2), 39.7 (CH), 39.7 (C), 38.6 (CH_2), 36.3 (CH_2), 35.9 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH), 34.1 (CH_2), 32.9 (CH_3), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 15.1 (CH_3), 12.9 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3354, 2938, 1780, 1671, 1539, 1364, 1185, 981, 740 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{73}H_{101}N_4O_{17}$ 1305.7137, найдено *m/z* 1305.7156.

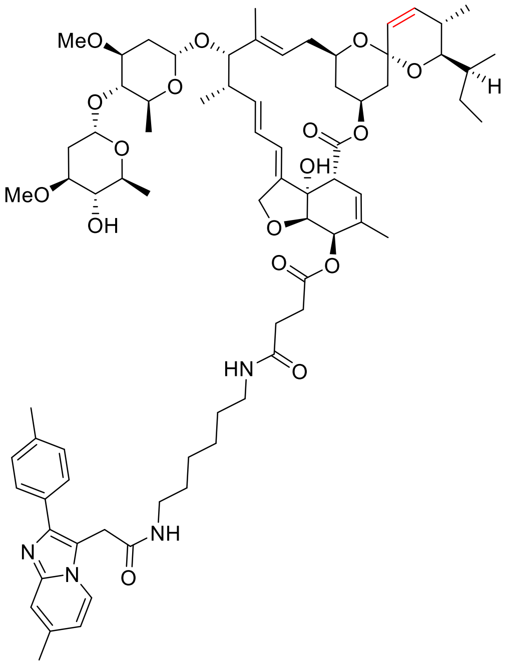
Соединение 42d



Выход 42% (57 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 137-139°C; R_f = 0.23 (CH_2Cl_2-CH_3OH, 10:1);

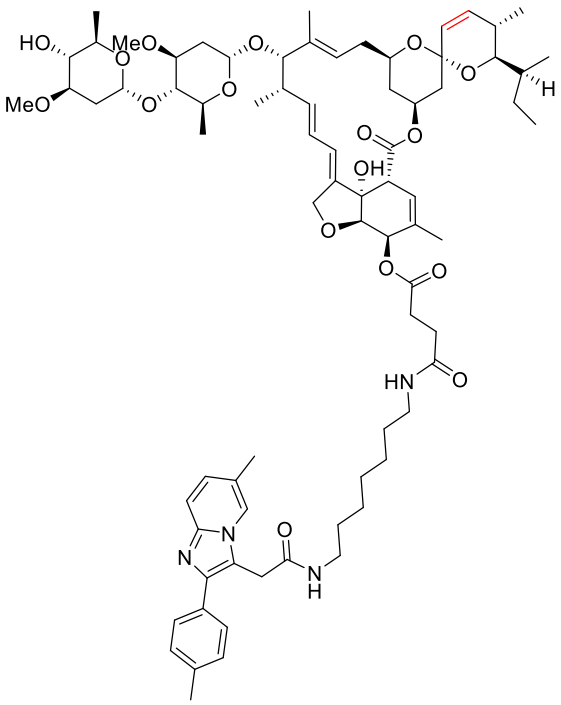
^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.82 (с, 1H), 7.65 (д, *J* = 9.16 Гц, 1H), 7.60 (д, *J* = 7.98 Гц, 2H), 7.28 – 7.25 (м, 2H), 7.15 (д, *J* = 9.16 Гц, 1H), 6.08 – 5.83 (м, 2H), 5.82 – 5.65 (м, 3H), 5.57 – 5.52 (м, 2H), 5.44 – 5.31 (м, 2H), 5.19 – 4.89 (м, 2H), 4.82 – 4.75 (м, 1H), 4.66 (AB-система, *J* = 14.22 Гц, 1H), 4.55 (AB-система, *J* = 14.22 Гц, 1H), 4.10 – 3.91 (м, 5H), 3.91 – 3.71 (м, 3H), 3.71 – 3.55 (м, 2H), 3.55 – 3.46 (м, 3H), 3.47 – 3.41 (м, 6H), 3.37 – 3.09 (м, 6H), 2.83 – 2.62 (м, 3H), 2.59 – 2.47 (м, 2H), 2.47 – 2.39 (м, 3H), 2.39 – 2.33 (м, 3H), 2.36 – 2.19 (м, 5H), 2.11 – 1.92 (м, 2H), 1.88 – 1.69 (м, 4H), 1.54 – 1.48 (м, 7H), 1.30 – 1.25 (м, 15H), 1.18 – 1.14 (м, 2H), 0.95 – 0.82 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.2 (CO), 172.7 (CO), 171.5 (CO), 168.5 (CO), 148.1 (C), 139.2 (C), 138.3 (CH), 138.0 (C), 135.0 (C), 133.1 (C), 130.0 (C), 129.6 (3×CH), 128.9 (C), 128.1 (2×CH), 125.0 (CH), 124.7 (C), 121.1 (CH), 120.4 (CH), 118.4 (2×CH), 116.4 (CH), 110.1 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.5 (CH), 77.0 (CH), 76.9 (CH), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 70.3 (CH), 68.9 (CH), 68.1 (2×CH), 67.2 (CH_2+CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 41.3 (CH_2), 39.7 (CH), 39.4 (C), 39.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH), 34.1 (CH_2), 31.2 (2×CH_2), 29.7 (CH_2), 28.3 (CH_3), 28.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 23.7 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.4 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3358, 2945, 1779, 1673, 1537, 1379, 1171, 974, 731 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{74}H_{103}N_4O_{17}$ 1319.7299, найдено *m/z* 1319.7313.

Соединение 42e



Выход 58% (76 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 133-134 °C; R_f = 0.41 (CH_2Cl_2 – CH_3OH, 10:1); ^1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.80 (с, 1H), 7.64 (д, *J* = 8.86 Гц, 2H), 7.59 (д, *J* = 7.74 Гц, 1H), 7.28 (д, *J* = 8.86 Гц, 2H), 7.12 (д, *J* = 7.74 Гц, 1H), 6.90-5.85 (м, 3H), 5.77-5.72 (м, 3H), 5.57-5.54 (м, 2H), 5.49-5.48 (м, 1H), 5.40-5.39 (м, 1H), 5.39-5.33 (м, 2H), 5.03-4.99 (м, 1H), 4.78-4.77 (м, 1H), 4.65 (AB-система, *J* = 14.51 Гц, 1H), 4.54 (AB-система, *J* = 14.51 Гц, 1H), 4.03-4.00 (м, 3H), 3.95-3.75 (м, 4H), 3.66-3.58 (м, 1H), 3.50-3.47 (м, 2H), 3.44 (с, 3H), 3.40 (с, 3H), 3.35-3.31 (м, 1H), 3.26-3.10 (м, 6H), 2.75-2.70 (м, 2H), 2.55-2.43 (м, 4H), 2.41 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.37-2.21 (м, 6H), 2.08-2.06 (м, 1H), 1.83-1.78 (м, 1H), 1.77-1.69 (м, 3H), 1.63-1.45 (м, 9H), 1.40-1.32 (м, 4H), 1.29-1.27 (м, 6H), 1.12-1.24 (м, 5H), 0.95-0.88 (м, 10H), сигнал NH-группы не наблюдается; ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$): δ 173.1 (CO), 172.6 (CO), 171.3 (CO), 168.4 (CO), 144.2 (C), 140.0 (C), 139.3 (C), 138.1 (CH), 136.2 (CH), 135.2 (C), 133.0 (C), 130.8 (C), 129.5 (2×CH), 128.2 (CH), 128.0 (2×CH+CH), 127.8 (CH), 124.7 (CH), 122.7 (C), 121.2 (C), 121.1 (CH), 120.5 (CH), 118.4 (CH), 116.8 (CH), 98.6 (CH), 95.8 (C), 95.0 (CH), 82.0 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.4 (CH), 77.2 (CH), 77.0 (CH), 76.8 (CH), 76.2 (CH), 75.0 (CH), 70.4 (CH), 68.6 (CH), 68.4 (CH_2), 68.2 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.8 (CH), 40.6 (CH_2), 39.8 (C), 39.2 (CH), 39.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 32.7 (CH_3), 31.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.8 (CH), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.2 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 13.0 (CH_3), 12.0 (CH_3), сигнал C не наблюдается; ИК (KBr) 3370, 2933, 1737, 1655, 1542, 1381, 1160, 986, 732 $см^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{75}H_{105}N_4O_{17}$ 1333.7469, найдено *m/z* 1333.7460.

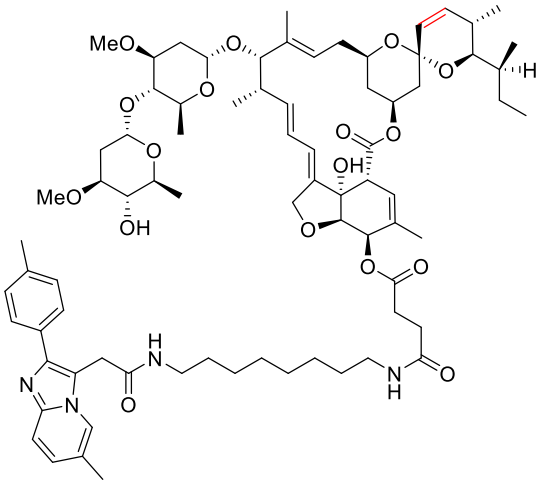
Соединение 42f



Выход 41% (57 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 139-141 °C; R_f = 0.38 (CH_2Cl_2-CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.79 (с, 1H), 7.66 – 7.57 (м, 3H), 7.28 – 7.21 (м, 2H), 7.13 (д, *J* = 9.18 Гц, 1H), 5.84 – 5.73 (м, 5H), 5.59 – 5.49 (м, 2H), 5.43 – 5.34 (м, 2H), 5.07 – 4.95 (м, 2H), 4.83 – 4.75 (м, 1H), 4.65 (AB-система, *J* = 14.19 Гц, 1H), 4.55 (AB-система, *J* = 14.19 Гц, 1H), 4.07 – 3.76 (м, 8H), 3.73 – 3.56 (м, 2H), 3.54 – 3.46 (м, 3H), 3.45 – 3.41 (м, 6H), 3.30 – 3.08 (м, 6H), 2.81 – 2.68 (м, 3H), 2.53 – 2.44 (м, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.36 – 2.19 (м, 7H), 1.89 – 1.81 (м, 1H), 1.78 – 1.69 (м, 3H), 1.65 – 1.46 (м, 11H), 1.40 – 1.18 (м, 15H), 1.18 – 1.15 (м, 2H), 0.97 – 0.91 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.2 (CO), 172.6 (CO), 171.3 (CO), 168.4 (CO), 144.1 (C), 140.0 (C), 139.3 (C), 138.1 (CH), 136.2 (CH), 135.2 (C), 133.2 (C), 130.8 (C), 129.6 (2×CH), 128.5 (CH), 128.0 (2×CH+CH), 127.8 (CH), 124.7 (CH), 122.9 (C), 121.2 (C), 121.1 (CH), 120.4 (CH), 118.3 (CH), 116.6 (CH), 110.2 (C), 98.5 (CH), 95.8 (C), 94.9 (CH), 82.0 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.4 (CH), 77.2 (CH), 77.0 (CH), 76.8 (CH), 76.1 (CH), 74.9 (CH), 70.3 (CH), 68.6 (CH), 68.4 (CH_2), 68.1 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 40.6 (CH_2), 39.7 (C), 39.4 (CH), 39.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 35.2 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.7 (CH_3), 31.4 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.8 (CH), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 27.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.2 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 16.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 13.0 (CH_3), 12.0 (CH_3); ИК (KBr) 3368, 2931, 1773, 1634, 1541, 1347, 1173, 984, 722 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{76}H_{107}N_4O_{17}$ 1347.7605, найдено *m/z* 1347.7626.

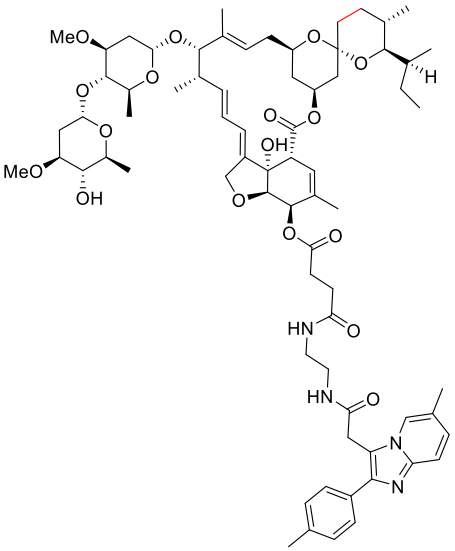
Соединение 42g



Выход 45% (63 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 146-147 °C; R_f = 0.36 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.80 (с, 1H), 7.68 – 7.59 (м, 3H), 7.33 – 7.28 (м, 2H), 7.15 (д, *J* = 9.17 Гц, 1H), 5.88 – 5.69 (м, 5H), 5.58 – 5.54 (м, 2H), 5.46 – 5.34 (м, 2H), 5.10 – 4.91 (м, 2H), 4.84 – 4.77 (м, 1H), 4.67 (AB-система, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.57 (AB-система, *J* = 14.6 Гц, 1H), 4.09 – 3.72 (м, 8H), 3.71 – 3.56 (м, 2H), 3.56 – 3.47 (м, 3H), 3.45 (с, 3H), 3.43 (с, 3H), 3.30 – 3.15 (м, 6H), 2.85 – 2.68 (м, 3H), 2.59 – 2.46 (м, 4H), 2.42 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 2.37 – 2.11 (м, 7H), 2.11 – 2.02 (м, 2H), 1.85 – 1.71 (м, 4H), 1.71 – 1.52 (м, 7H), 1.29 – 1.26 (м, 17H), 1.18 – 1.16 (м, 2H), 0.96 – 0.90 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.4 (CO), 172.9 (CO), 172.6 (CO), 171.3 (CO), 145.8 (C), 140.0 (C), 139.2 (C), 138.2 (CH), 138.1 (CH), 135.0 (C), 133.3 (C), 129.8 (C), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.5 (CH), 124.7 (CH), 123.0 (C), 121.2 (C), 121.1 (CH), 120.4 (CH), 118.4 (CH), 117.5 (CH), 114.5 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.4 (CH), 77.2 (CH), 77.0 (CH), 76.8 (CH), 76.1 (CH), 74.9 (CH), 70.3 (CH), 68.8 (CH), 68.3 (CH_2), 68.1 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 40.6 (CH_2), 39.7 (C), 39.5 (CH), 39.4 (CH_2), 36.6 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 33.9 (CH_2), 32.7 (CH_3), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.6 (CH_2), 29.8 (CH), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.2 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3389, 2948, 1780, 1637, 1532, 1321, 1190, 971, 748 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{77}H_{109}N_4O_{17}$ 1361.7752, найдено *m/z* 1361.7782.

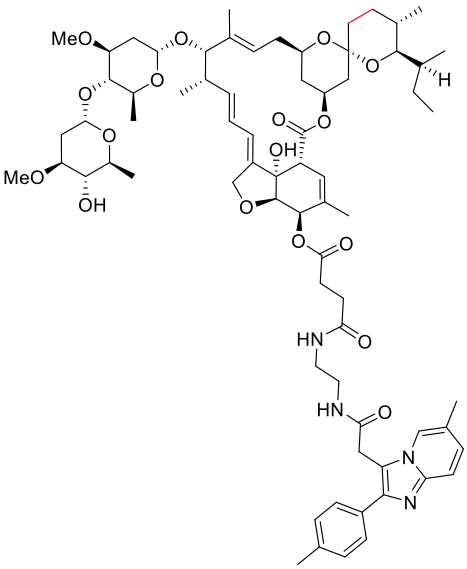
Соединение 43



Выход 40% (40 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 134-136 °C; R_f = 0.21 (CH_2Cl_2 – CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.69 (с, 1H), 7.53 (д, *J* = 7.54 Гц, 2H), 7.41 (д, *J* = 8.87 Гц, 1H), 7.20 (д, *J* = 7.54 Гц, 2H), 7.01-7.03 (м, 1H), 6.83 (д, *J* = 15.31 Гц, 1H), 6.75 (д, *J* = 15.31 Гц, 1H), 6.86-6.89 (м, 1H), 5.59-5.78 (м, 2H), 5.53-5.60 (м, 2H), 5.28-5.42 (м, 3H), 4.99-5.03 (м, 1H), 4.78-4.80 (м, 1H), 4.61-4.70 (м, 1H), 4.50-4.56 (м, 1H), 4.28-4.47 (м, 1H), 4.07-4.10 (м, 1H), 3.94-3.96 (м, 3H), 3.75-3.85 (м, 2H), 3.50-3.68 (м, 2H), 3.45-3.49 (м, 2H), 3.43 (с, 3H), 3.41 (с, 3H), 3.34-3.38 (м, 3H), 3.20-3.26 (м, 2H), 3.15-3.18 (м, 2H), 2.50-2.55 (м, 2H), 2.37 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 2.21-2.34 (м, 3H), 1.65-1.86 (м, 5H), 1.30-1.61 (м, 13H), 1.24-1.28 (м, 9H), 1.16-1.19 (м, 3H), 0.94 (т, *J* = 7.26 Гц, 3H), 0.84-0.87 (м, 4H), 0.78-0.81 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$): δ 173.3 (CO), 170.0 (CO), 165.1 (CO), 164.2 (CO), 144.2 (C), 139.2 (C), 138.1 (CH), 137.9 (C), 136.6 (C), 135.0 (CH), 132.8 (C), 130.8 (C), 129.7 (CH), 129.5 (2×CH), 128.1 (CH), 127.9 (2×CH+CH), 124.7 (CH), 122.7 (C), 121.7 (C), 120.7 (CH), 120.5 (CH), 118.4 (CH), 116.6 (CH), 112.5 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 77.2 (CH), 77.0 (CH), 76.8 (CH), 76.7 (CH), 76.1 (CH), 71.1 (CH), 68.9 (CH_2), 68.2 (CH), 67.7 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.8 (CH), 41.3 (CH), 40.4 (C), 39.8 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.3 (CH_2), 34.1 (CH), 32.5 (CH_3), 31.2 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (CH_2+CH_2), 21.2 (CH_3), 20.2 (CH_3), 19.6 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3397, 2931, 1722, 1673, 1539, 1454, 1343, 1165, 986, 759 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{71}H_{97}N_4O_{17}^+$ 1277.6843, найдено *m/z* 1277.6828.

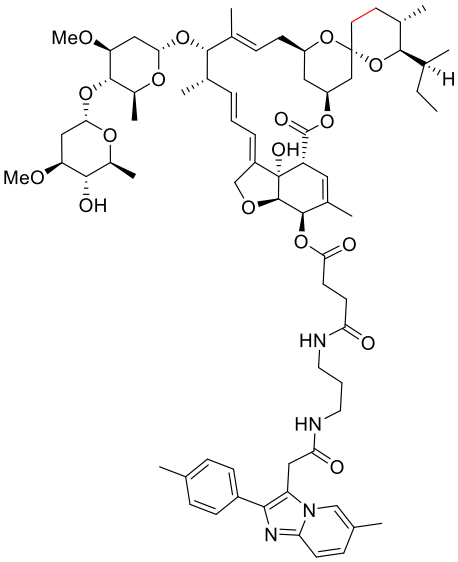
Соединение 44a



Выход 43% (57 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 143-144 °C; R_f = 0.20 (CH_2Cl_2 – CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): δ 7.70 (с, 1H), 7.66 (д, *J* = 8.87 Гц, 1H), 7.60 (д, *J* = 8.08 Гц, 2H), 7.24 (д, *J* = 8.08 Гц, 2H), 7.12 (д, *J* = 8.87 Гц, 1H), 6.61 (т, *J* = 5.64 Гц, 1H), 6.14 (т, *J* = 5.64 Гц, 1H), 6.07-6.05 (м, 1H), 5.86-5.73 (м, 2H), 5.58-5.56 (м, 1H), 5.40-5.39 (м, 1H), 5.26-5.21 (м, 1H), 5.14-5.13 (м, 1H), 5.07-5.06 (м, 1H), 4.82-4.79 (м, 1H), 4.58 (AB-система, *J* = 14.59 Гц, 1H), 4.33 (AB-система, *J* = 14.59 Гц, 1H), 4.09-3.85 (м, 4H), 3.82-3.77 (м, 1H), 3.73-3.62 (м, 3H), 3.57-3.45 (м, 4H), 3.44 (с, 3H), 3.41 (с, 3H), 3.35-3.18 (м, 5H), 3.19-3.15 (м, 1H), 2.75-2.70 (м, 1H), 2.60-2.56 (м, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.29-2.21 (м, 8H), 1.95-1.82 (м, 2H), 1.72-1.65 (м, 2H), 1.62-1.47 (м, 9H), 1.35-1.01 (м, 14H), 0.95 (т, *J* = 8.06 Гц, 3H) 0.89-0.85 (м, 4H), 0.81-0.80 (м, 3H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$): δ 172.9 (CO), 172.5 (CO), 172.1 (CO), 169.3 (CO), 144.1 (C), 139.8 (C), 137.9 (C), 137.5 (CH), 135.0 (C), 131.4 (C), 130.3 (C), 129.3 (2×CH+CH), 128.5 (CH), 128.3 (2×CH), 125.0 (CH), 123.0 (C), 122.2 (C), 120.8 (CH), 120.7 (CH), 118.6 (CH), 116.8 (CH), 112.6 (C), 98.6 (CH), 97.6 (C), 95.0 (CH), 82.1 (CH), 80.6 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.2 (CH), 77.0 (CH), 76.9 (CH), 76.8 (CH), 76.7 (CH), 76.1 (CH), 70.5 (CH), 68.8 (CH_2), 68.1 (CH), 67.9 (CH), 67.3 (CH), 56.4 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.9 (CH), 41.5 (CH_2), 40.1 (C), 39.7 (CH), 39.1 (CH_2), 36.7 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 33.9 (CH_2), 32.9 (CH_3), 31.2 (CH_2), 29.6 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.3 (CH_2), 24.5 (CH_3), 20.4 (CH_3), 19.0 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.1 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.0 (CH_3); ИК (KBr) 3387, 2930, 1737, 1656, 1541, 1451, 1380, 1166, 1052, 986, 757 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{71}H_{99}N_4O_{17}^+$ 1279.7078, найдено *m/z* 1279.7073.

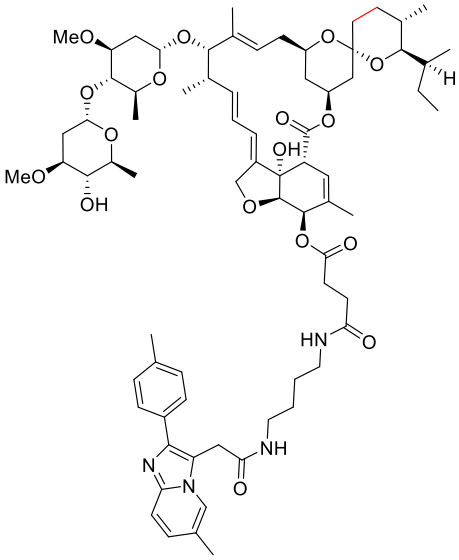
Соединение 44b



Выход 37% (49 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 131-133 °C; R_f = 0.24 (CH_2Cl_2-CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.93 (с, 1H), 7.70 (д, *J* = 9.14 Гц, 1H), 7.57 (д, *J* = 7.96 Гц, 2H), 7.25 (д, *J* = 7.96 Гц, 2H), 7.19 (д, *J* = 9.14 Гц, 1H), 6.90 (т, *J* = 5.54 Гц, 1H), 6.48 (т, *J* = 6.10 Гц, 1H), 5.89 – 5.84 (м, 1H), 5.82 – 5.65 (м, 2H), 5.54 (с, 2H), 5.41 – 5.38 (м, 1H), 5.36 – 5.28 (м, 1H), 5.06 – 4.94 (м, 1H), 4.80 – 4.77 (м, 1H), 4.65 (AB-система, *J* = 14.21 Гц, 1H), 4.57 (AB-система, *J* = 14.21 Гц, 1H), 4.07 – 3.98 (м, 1H), 3.98 – 3.92 (м, 2H), 3.90 – 3.71 (м, 3H), 3.69 – 3.61 (м, 2H), 3.55 – 3.43 (м, 3H), 3.44 – 3.41 (м, 6H), 3.26 – 3.16 (м, 4H), 2.81 – 2.56 (м, 5H), 2.57 – 2.43 (м, 3H), 2.38 (с, 3H), 2.35 – 2.21 (м, 4H), 2.10 – 1.90 (м, 2H), 1.81 – 1.60 (м, 7H), 1.53 – 1.48 (м, 8H), 1.30 – 1.22 (м, 17H), 0.94 – 0.79 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.4 (CO), 172.6 (CO), 172.2 (CO), 172.0 (CO), 144.2 (C), 139.1 (C), 138.5 (C), 137.9 (CH), 135.1 (C), 133.3 (C), 129.6 (2×CH+CH), 128.5 (CH), 128.3 (2×CH), 124.7 (CH), 123.8 (C), 121.5 (C), 120.9 (CH), 120.5 (CH), 118.3 (CH), 115.8 (CH), 113.6 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 77.2 (CH), 77.0 (CH), 76.9 (CH), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 70.4 (CH), 68.9 (CH_2), 68.3 (CH), 68.1 (CH), 67.2 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 40.1 (CH_2), 40.1 (C), 39.7 (CH), 39.1 (CH_2), 36.6 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 31.2 (CH_3), 31.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 25.3 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.0 (CH_3); ИК (KBr) 3367, 2942, 1762, 1684, 1559, 1354, 940, 728 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{72}H_{101}N_4O_{17}$ 1293.7108, найдено *m/z* 1293.7156.

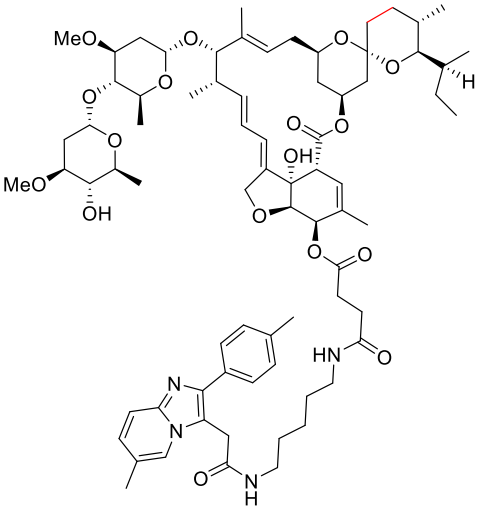
Соединение 44c



Выход 42% (57 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 134-136 °C; R_f = 0.23 (CH_2Cl_2-CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.78 (с, 1H), 7.66 – 7.58 (м, 3H), 7.26 – 7.24 (м, 1H), 7.21 – 7.09 (м, 2H), 6.08 (уш.с, 1H), 5.99 – 5.91 (м, 1H), 5.90 – 5.84 (м, 1H), 5.79 – 5.72 (м, 2H), 5.58 (уш.с, 1H), 5.42 – 5.39 (м, 1H), 5.34 – 5.28 (м, 2H), 5.05 – 4.99 (м, 1H), 4.79 (уш.с, 1H), 4.63 (AB-система, *J* = 14.9 Гц, 1H), 4.50 (AB-система, *J* = 14.9 Гц, 1H), 4.03 – 3.89 (м, 4H), 3.88 – 3.58 (м, 5H), 3.55 – 3.44 (м, 2H), 3.44 – 3.38 (м, 6H), 3.35 – 3.13 (м, 9H), 2.81 – 2.59 (м, 3H), 2.63 – 2.45 (м, 3H), 2.41 – 2.36 (м, 6H), 2.33 – 2.21 (м, 6H), 2.18 – 2.01 (м, 2H), 1.88 – 1.70 (м, 2H), 1.59 – 1.43 (м, 19H), 1.25 – 1.18 (м, 5H), 0.91 – 0.77 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 172.8 (CO), 172.6 (CO), 171.4 (CO), 168.6 (CO), 144.1 (C), 139.5 (C), 138.0 (C), 137.8 (CH), 135.0 (C), 132.6 (C), 130.4 (CH), 129.5 (2×CH), 128.4 (CH), 128.1 (2×CH), 124.9 (CH), 122.9 (C), 121.7 (C), 120.9 (CH), 120.6 (CH), 118.5 (CH), 116.8 (CH), 112.9 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.9 (CH), 81.9 (CH), 80.7 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 77.2 (CH), 76.8 (CH), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 70.3 (CH), 68.8 (CH_2), 68.1 (CH), 68.1 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.8 (CH), 41.4 (CH_2), 40.2 (C), 39.7 (CH), 38.6 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.6 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH), 32.7 (CH_2), 31.2 (CH_3), 31.1 (CH_2), 29.7 (2×CH_2), 29.4 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.4 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3360, 2934, 1756, 1681, 1545, 1154, 950, 727 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{73}H_{103}N_4O_{17}^+$ 1307.7300, найдено *m/z* 1307.7313.

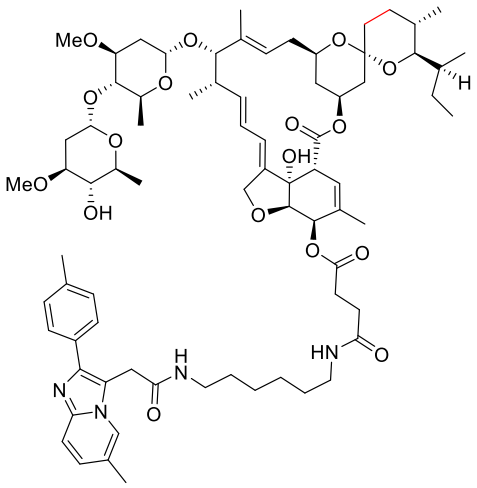
Соединение 44d



Выход 45% (61 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 135-137 °C; R_f = 0.25 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.82 (с, 1H), 7.65 – 7.58 (м, 3H), 7.28 – 7.22 (м, 2H), 7.14 (д, *J* = 8.71 Гц, 1H), 6.06 (уш.с, 1H), 5.97 (уш.с, 1H), 5.91 – 5.83 (м, 1H), 5.77 – 5.69 (м, 1H), 5.57 – 5.48 (м, 2H), 5.39 (уш.с, 1H), 5.36 – 5.24 (м, 1H), 5.05 – 4.96 (м, 1H), 4.79 (с, 1H), 4.64 (AB-система, *J* = 13.53 Гц, 1H), 4.52 (AB-система, *J* = 13.53 Гц, 1H), 4.09 – 3.92 (м, 3H), 3.89 – 3.70 (м, 3H), 3.70 – 3.58 (м, 3H), 3.54 – 3.45 (м, 3H), 3.44 – 3.41 (м, 6H), 3.40 – 3.02 (м, 9H), 2.80 – 2.56 (м, 3H), 2.56 – 2.43 (м, 2H), 2.41 – 2.28 (м, 6H), 2.28 – 2.15 (м, 2H), 2.10 – 1.95 (м, 1H), 1.78 – 1.67 (м, 4H), 1.60 – 1.37 (м, 18H), 1.30 – 1.24 (м, 9H), 1.19 – 1.14 (м, 3H), 0.94 – 0.79 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.2 (CO), 172.7 (CO), 171.5 (CO), 168.4 (CO), 143.3 (C), 139.2 (C), 138.0 (C), 137.9 (CH), 135.0 (C), 133.3 (C), 133.1 (CH), 129.5 (2×CH), 129.3 (CH), 128.1 (2×CH), 124.9 (CH), 121.4 (C), 121.0 (C), 120.8 (CH), 120.4 (CH), 118.3 (CH), 116.2 (CH), 113.0 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 80.4 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 77.1 (CH), 76.8 (CH), 76.7 (CH), 76.0 (CH), 70.3 (CH), 68.8 (CH_2), 68.2 (CH), 68.1 (CH), 67.3 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 41.4 (CH_2), 39.8 (C), 39.7 (CH), 39.5 (CH_2), 39.2 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 31.2 (CH_3), 31.1 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (2×CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.5 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3368, 2902, 1775, 1681, 1541, 1375, 1184, 953, 730 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{74}H_{105}N_4O_{17}^+$ 1321.7441, найдено *m/z* 1321.7469.

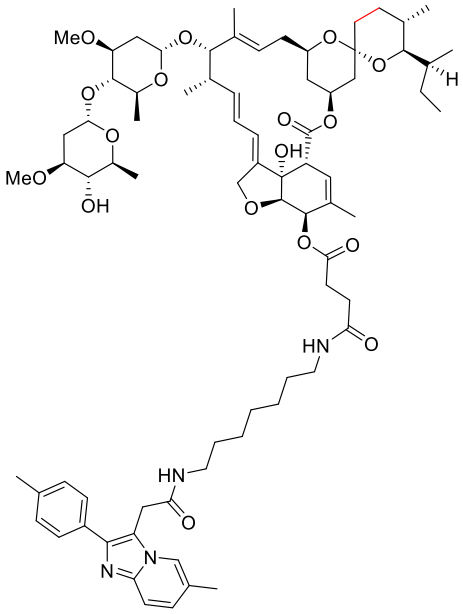
Соединение 44e



Выход 41% (56 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 141-143 °C; R_f = 0.23 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.81 (с, 1H), 7.62 (м, 3H), 7.26 (м, 1H), 7.14 (д, *J* = 8.90 Гц, 1H), 6.05 – 5.82 (м, 2H), 5.81 – 5.65 (м, 2H), 5.59 – 5.46 (м, 2H), 5.41 – 5.27 (м, 2H), 5.06 – 4.96 (м, 1H), 4.82 – 4.75 (м, 1H), 4.65 (AB-система, *J* = 14.32 Гц, 1H), 4.55 (AB-система, *J* = 14.32 Гц, 1H), 4.07 – 3.94 (м, 3H), 3.92 – 3.72 (м, 3H), 3.73 – 3.60 (м, 3H), 3.56 – 3.45 (м, 2H), 3.45 – 3.37 (м, 7H), 3.37 – 3.02 (м, 9H), 2.82 – 2.63 (м, 3H), 2.57 – 2.48 (м, 3H), 2.43 – 2.31 (м, 6H), 2.29 – 2.17 (м, 2H), 2.11 – 1.91 (м, 2H), 1.82 – 1.61 (м, 4H), 1.59 – 1.45 (м, 13H), 1.43 – 1.32 (м, 6H), 1.32 – 1.23 (м, 8H), 1.21 – 1.15 (м, 4H), 0.95 – 0.79 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.1 (CO), 172.6 (CO), 171.4 (CO), 168.4 (CO), 143.9 (C), 139.2 (C), 138.2 (C), 138.0 (CH), 135.0 (C), 133.3 (C), 133.0 (CH), 129.6 (2×CH), 129.5 (CH), 128.1 (2×CH), 127.5 (C), 124.7 (CH), 121.1 (CH), 121.0 (C), 120.8 (CH), 120.5 (CH), 118.3 (CH), 116.5 (CH), 113.1 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 80.4 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.4 (CH), 76.9 (CH), 76.7 (CH), 76.1 (CH), 70.3 (CH), 68.8 (CH_2), 68.2 (CH), 68.1 (CH), 67.2 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 41.2 (CH_2), 39.7 (C), 39.7 (CH), 39.0 (CH_2), 38.9 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 32.5 (CH_2), 31.2 (CH_3), 30.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (2×CH_2), 26.1 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.5 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3343, 2928, 1771, 1678, 1550, 1373, 1145, 956, 744 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{75}H_{107}N_4O_{17}^+$ 1335.7604, найдено *m/z* 1335.7626.

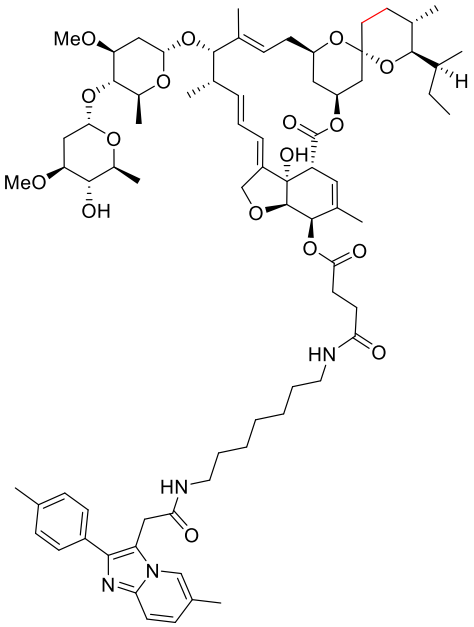
Соединение 44f



Выход 40% (56 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 135-136 °C; R_f = 0.24 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.81 (с, 1H), 7.67 (д, *J* = 9.19 Гц, 1H), 7.61 (д, *J* = 8.00 Гц, 2H), 7.28 (м, 2H), 7.15 (д, *J* = 9.19 Гц, 1H), 5.92 – 5.80 (м, 2H), 5.76 – 5.72 (м, 2H), 5.57 – 5.53 (м, 2H), 5.42 – 5.38 (м, 1H), 5.36 – 5.27 (м, 1H), 5.05 – 4.97 (м, 1H), 4.83 – 4.75 (м, 1H), 4.66 (AB-система, *J* = 14.46 Гц, 1H), 4.57 (AB-система, *J* = 14.46 Гц, 1H), 4.08 – 4.02 (м, 1H), 3.99 (с, 1H), 3.95 (с, 1H), 3.88 – 3.73 (м, 3H), 3.73 – 3.58 (м, 3H), 3.55 – 3.46 (м, 2H), 3.46 – 3.40 (м, 6H), 3.38 – 3.31 (м, 1H), 3.29 – 3.13 (м, 9H), 2.73 – 2.68 (м, 3H), 2.60 – 2.44 (м, 2H), 2.44 – 2.19 (м, 8H), 2.07 – 1.96 (м, 1H), 1.82 – 1.71 (м, 4H), 1.69 – 1.10 (м, 34H), 0.97 – 0.77 (м, 10H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.4 (CO), 173.5 (CO), 171.3 (CO), 168.3 (CO), 144.1 (C), 139.3 (C), 138.1 (C), 138.0 (CH), 135.0 (C), 133.4 (C), 133.3 (CH), 129.6 (2×CH), 128.8 (CH), 128.1 (2×CH), 126.3 (C), 124.7 (CH), 121.1 (C), 121.0 (CH), 120.8 (CH), 120.3 (CH), 118.3 (CH), 116.6 (CH), 113.1 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 80.5 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.4 (CH), 76.6 (CH), 76.5 (CH), 76.1 (CH), 70.4 (CH), 68.9 (CH_2), 68.3 (CH), 68.1 (CH), 67.2 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 41.2 (CH_2), 39.7 (C), 39.7 (CH), 39.6 (CH_2), 39.4 (CH_2), 36.9 (CH_2), 35.7 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 32.5 (CH_2), 31.2 (CH_3), 30.5 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.5 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (2×CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.5 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3364, 2948, 1745, 1661, 1532, 1398, 1181, 965, 738 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{76}H_{109}N_4O_{17}^+$ 1349.7749, найдено *m/z* 1349.7782.

Соединение 44g



Выход 38% (53 мг), бесцветное твердое вещество, Т.пл. 138-140 °C; R_f = 0.27 (CH_2Cl_2:CH_3OH, 10:1);

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.81 – 7.79 (м, 1H), 7.65 – 7.62 (м, 2H), 7.17 – 7.14 (м, 1H), 5.89 – 5.71 (м, 4H), 5.56 – 5.52 (м, 2H), 5.44 – 5.26 (м, 2H), 5.01 – 4.98 (м, 1H), 4.80 – 4.78 (м, 1H), 4.66 (AB-система, *J* = 14.14 Гц, 1H), 4.56 (AB-система, *J* = 14.14 Гц, 1H), 4.06 – 3.94 (м, 3H), 3.89 – 3.74 (м, 3H), 3.71 – 3.57 (м, 3H), 3.49 – 3.43 (м, 8H), 3.34 – 3.25 (м, 1H), 3.21 – 3.15 (м, 9H), 2.78 – 2.76 (м, 3H), 2.48 – 2.27 (м, 10H), 2.05 – 2.01 (м, 2H), 1.74 – 1.68 (м, 4H), 1.56 – 1.13 (м, 36H), 0.97 – 0.78 (м, 10H); Не наблюдаются сигналы от двух H. ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$): δ 173.4 (CO), 172.9 (CO), 172.6 (CO), 171.2 (CO), 144.0 (C), 139.2 (C), 138.1 (C), 138.0 (CH), 135.0 (C), 133.4 (C), 132.4 (CH), 129.6 (2×CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 125.9 (C), 124.7 (CH), 121.1 (C), 121.0 (CH), 120.6 (CH), 120.4 (CH), 118.4 (CH), 116.6 (CH), 111.6 (C), 98.5 (CH), 97.5 (C), 94.8 (CH), 81.8 (CH), 80.5 (CH), 80.4 (CH), 79.4 (CH), 78.2 (CH), 77.3 (CH), 77.2 (CH), 76.8 (CH), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 70.3 (CH), 68.8 (CH_2), 68.3 (CH), 68.1 (CH), 67.2 (CH), 56.5 (CH_3), 56.4 (CH_3), 45.7 (CH), 41.2 (CH_2), 39.7 (C), 39.7 (CH), 39.6 (CH_2), 39.5 (CH_2), 36.8 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 34.5 (CH_2), 34.2 (CH_2), 34.1 (CH), 32.5 (CH_2), 31.2 (CH_3), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.3 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.9 (CH_2), 28.1 (CH_2), 27.3 (2×CH_2), 26.6 (CH_2), 26.5 (CH_2), 21.3 (CH_3), 20.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3), 17.4 (CH_3), 15.2 (CH_3), 12.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); ИК (KBr) 3367, 2951, 1756, 1645, 1541, 1160, 952, 739 см$^{-1}$; HRMS (ESI/Q-TOF) $[M+H]^+$, рассчитано для $C_{77}H_{111}N_4O_{17}^+$ 1363.7899, найдено *m/z* 1363.7939.

V.6. Изучение поведенческих эффектов на взрослых рыбах вида Данио рерио

V.6.1. Животные

В экспериментах были использованы взрослые половозрелые (5–7 месяцев) рыбы дикого типа *Danio rerio* (с короткими плавниками). *Данио рерио* закупались у местного коммерческого дистрибьютора (ZooMix, Барнаул, Россия). Животные распологались группами по 100 особей на 50-литровый резервуар, заполненный дополнительно очищенной водопроводной водой. В резервуарах поддержиалась стандартные условия (25°C, pH 6.5-7.5). Освещение (590–600 лк) обеспечивали 36 потолочных люминесцентных ламп мощностью 18 Вт. Цикл свет/темнота

поддерживался в режиме 12/12 часов в соответствии со стандартами содержания *Данио рерио* [268]. Кормление производилось два раза в день кормом Tetramin-Pro (Terta GMBH, Osnabruck, Германия).

V.6.2. Поведенческое тестирование и фармакологические манипуляции

Поведенческое тестирование проводилось в светлое время суток (с 9:00 до 18:00) с использованием подготовленной воды стандартной температуры и жесткости. Перед тестированием животное предварительно экспонировали в пластиковом стакане емкостью 0.5 л в течение 20 минут в растворе лекарственного препарата или без лекарств, в 0.1% растворе диметилсульфоксида (ДМСО, Acrus, Москва, Россия). Стандартное время предварительной обработки 20 минут и доза препарата 1.0 мг/л были выбраны экспериментально на основе опыта применения различных препаратов-модуляторов ГАМК$_A$-рецепторов. В качестве препарата сравнения использовался Золпидем. *Данио рерио* вводились в тест «Новый аквариум», оценивающий их уровень тревожности и локомоторной функции [269, 270]. Тестовая установка состояла из прямоугольного аквариума объемом 1.8 л (высота 15 см × длина 20 см × ширина 6 см) заполненого водой до высоты 14.5 см и разделенного на две равные горизонтальные части линией (рис. 1).

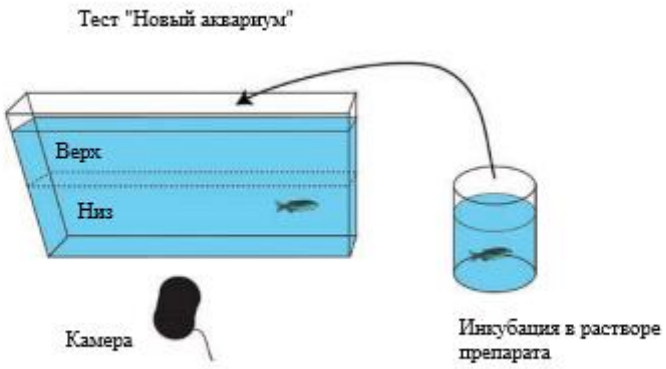


Рисунок 1. Аквариум для проведения поведенческого теста «Новый аквариум».

Поведенческие реакции записывались фронтальной и верхней веб-камерами для дальнейшего анализа. Стандартное время видеозаписи для эксперимента составляло 6 мин. Затем поведение рыб данио было обработано обученным наблюдателем. В качестве стандартных критериев оценки поведенческкого профиля использовались: время, проведенное в верхней части аквариума, время первого пересечения средней линии, количество и продолжительность замираний, количество беспорядочных движений. Под замиранием понималось полное отсутствие движения, кроме жабр и глаз, более 2 с. В экспериментах на

отмены поведенческих эффектов Флумазенил применяли в дозе 1.0 мг/л водный раствор со временем обработки 10 мин.

V.6.3. Статистическая обработка результатов

Группы исследования эффектов каждого из лигандов, а также контрольные группы содержали в своем составе по 10 животных. Данные поведенческих тестов анализировали с использованием критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия множественных сравнений Даннетта и описывались как среднее ± стандартная ошибка среднего. Тесты проводились по методике двойных слепых исследований. В окончательный анализ были включены данные о всех исследованных животных без исключения. Статистическая значимость была установлена как $P < 0.05$ для всех тестов.

V.6.4. Исследование токсичности

Исследование токсических эффектов испытуемых веществ на рыб проводили в течение 96 ч. Смертность регистрировалась через 24, 48, 72 и 96 ч, по результатам исследования были определены полулетальные дозы ($ЛД_{50}$). Для каждой исследуемой концентрации лигандов, а также для контроля использовалось не менее семи рыб (начиная с 1.0 мг/л). Тестируемые вещества вводили как минимум в пяти концентрациях, в геометрической прогрессии с коэффициентом не более 2.2. Максимально концентрация составляла 100 мг/л. Эксперименты на животных одобрены НИИ Фармакологии им. В. В. Закусова и полностью придерживались национальных руководящих принципов и правил в отношении исследований с использованием живых организмов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Boc	трет-бутилоксикарбонил
CDI	N,N′-карбонилдиимидазол
DBU	1,8-диазобицикло[5.4.0]ундецен-7
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
EC_{50}	полумаксимальная эффективная концентрация
Hal	галоген
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
in situ	«на месте» (лат.), непосредственно в реакционной смеси
in vitro	«в стекле» (лат.), проведение экспериментов вне живого организма
in vivo	«в (на) живом» (лат.), проведение экспериментов на (или внутри) живой ткани при живом организме
Ki	коэффициент, характеризующий сродство лиганда к клеточному рецептору
LC_{50}	летальная концентрация
MS 4Å	молекулярные сита с диаметром пор 4 ангстрема
NHS	*N*-Гидроксисукцинимид
PMB	4-метоксибензил
Py	пиридин
Tf	трифторметилсульфонил
TMS	триметилсилил
Ts	*п*-толилсульфонил
UVA	ультрафиолетовое излучение с длиной волны 315 – 400 нм
в/в	внутривенное введение
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ИК	инфракрасная спектроскопия
ТГФ	тетрагидрофуран

ТСХ	тонкослойная хроматография
ТФУК	трифторуксусная кислота
ЯМР	спектроскопия ядерного магнитного резонанса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Florey E., McLennan H. The effects of factor I and of gamma-aminobutyric acid on smooth muscle preparations // The Journal of physiology. – 1959. – Т. 145, № 1. – С. 66.

2. Olsen R. W., Tobin A. J. Molecular biology of $GABA_A$ receptors // The FASEB journal. – 1990. – Т. 4, № 5. – С. 1469-1480.

3. Macdonald R. L., Olsen R. W. $GABA_A$ receptor channels // Annual review of neuroscience. – 1994. – Т. 17, № 1. – С. 569-602.

4. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-amino-butyric acid A receptor subtypes // Pharmacol. Rev. – 1995. – Т. 47. – С. 181-234.

5. Chebib M., Johnston G. A. GABA-activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology // Journal of medicinal chemistry. – 2000. – Т. 43, № 8. – С. 1427-1447.

6. Amundarain M. J., Ribeiro R. P., Costabel M. D., Giorgetti A. $GABA_A$ receptor family: overview on structural characterization // Future medicinal chemistry. – 2019. – Т. 11, № 3. – С. 229-245.

7. Althoff T., Hibbs R. E., Banerjee S., Gouaux E. X-ray structures of GluCl in apo states reveal a gating mechanism of Cys-loop receptors // Nature. – 2014. – Т. 512, № 7514. – С. 333-337.

8. Zhang J., Xue F., Liu Y., Yang H., Wang X. The structural mechanism of the Cys-loop receptor desensitization // Molecular neurobiology. – 2013. – Т. 48, № 1. – С. 97-108.

9. Yuan H., Low C.-M., Moody O. A., Jenkins A., Traynelis S. F. Ionotropic GABA and glutamate receptor mutations and human neurologic diseases // Molecular pharmacology. – 2015. – Т. 88, № 1. – С. 203-217.

10. Braat S., Kooy R. F. The $GABA_A$ receptor as a therapeutic target for neurodevelopmental disorders // Neuron. – 2015. – Т. 86, № 5. – С. 1119-1130.

11. Solomon V. R., Tallapragada V. J., Chebib M., Johnston G., Hanrahan J. R. GABA allosteric modulators: An overview of recent developments in non-benzodiazepine modulators // European journal of medicinal chemistry. – 2019.

12. Bharate S. S., Mignani S., Vishwakarma R. A. Why are the majority of active compounds in the CNS domain natural products? A critical analysis // Journal of medicinal chemistry. – 2018. – Т. 61, № 23. – С. 10345-10374.

13. Olsen R. W., Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update // Pharmacological reviews. – 2008. – Т. 60, № 3. – С. 243-260.

14. Olsen R. W. $GABA_A$ receptor: positive and negative allosteric modulators // Neuropharmacology. – 2018. – Т. 136. – С. 10-22.

15. Rudolph U., Crestani F., Benke D., BruÈnig I., Benson J., Fritschy J., Martin J., Bluethmann H., MoÈhler H. $GABA_A$ receptor subtypespecificity of benzodiazepine actions // Nature. – 1999. – T. 401, № 6755. – C. 796-800.

16. McKernan R., Rosahl T., Reynolds D., Sur C., Wafford K., Atack J., Farrar S., Myers J., Cook G., Ferris P. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the $GABA_A$ receptor α 1 subtype // Nature neuroscience. – 2000. – T. 3, № 6. – C. 587-592.

17. Ralvenius W. T., Benke D., Acuna M. A., Rudolph U., Zeilhofer H. U. Analgesia and unwanted benzodiazepine effects in point-mutated mice expressing only one benzodiazepine-sensitive $GABA_A$ receptor subtype // Nature communications. – 2015. – T. 6, № 1. – C. 1-12.

18. Sieghart W., Savić M. M. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVI: $GABA_A$ Receptor Subtype- and Function-selective Ligands: Key Issues in Translation to Humans // Pharmacological Reviews. – 2018. – T. 70, № 4. – C. 836.

19. Sullivan S. K., Petroski R. E., Verge G., Gross R. S., Foster A. C., Grigoriadis D. E. Characterization of the interaction of indiplon, a novel pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic, with the $GABA_A$ receptor // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2004. – T. 311, № 2. – C. 537-546.

20. Petroski R. E., Pomeroy J. E., Das R., Bowman H., Yang W., Chen A. P., Foster A. C. Indiplon is a high-affinity positive allosteric modulator with selectivity for α1 subunit-containing $GABA_A$ receptors // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2006. – T. 317, № 1. – C. 369-377.

21. Faizi M., Dabirian S., Tajali H., Ahmadi F., Zavareh E. R., Shahhosseini S., Tabatabai S. A. Novel agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis, binding assay and pharmacological evaluation of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidinone and 3-amino-1,2,4-triazole derivatives // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2015. – T. 23, № 3. – C. 480-487.

22. Guerrini G., Vergelli C., Cantini N., Giovannoni M. P., Daniele S., Mascia M. P., Martini C., Crocetti L. Synthesis of New $GABA_A$ Receptor Modulator with Pyrazolo[1,5-a]quinazoline (PQ) Scaffold // International journal of molecular sciences. – 2019. – T. 20, № 6. – C. 1438.

23. Iorio M. T., Rehman S., Bampali K., Stoeger B., Schnürch M., Ernst M., Mihovilovic M. D. Variations on a scaffold-Novel $GABA_A$ receptor modulators // European journal of medicinal chemistry. – 2019. – T. 180. – C. 340-349.

24. R Atack J. $GABA_A$ receptor subtype-selective modulators. I. α2/α3-selective agonists as non-sedating anxiolytics // Current topics in medicinal chemistry. – 2011. – T. 11, № 9. – C. 1176-1202.

25. Scott-Stevens P., Atack J., Sohal B., Worboys P. Rodent pharmacokinetics and receptor occupancy of the $GABA_A$ receptor subtype selective benzodiazepine site ligand L-838417 // Biopharmaceutics & drug disposition. – 2005. – T. 26, № 1. – C. 13-20.
26. Owen R. M., Blakemore D., Cao L., Flanagan N., Fish R., Gibson K. R., Gurrell R., Huh C. W., Kammonen J., Mortimer-Cassen E. Design and Identification of a Novel, Functionally Subtype Selective $GABA_A$ Positive Allosteric Modulator (PF-06372865) // Book Design and Identification of a Novel, Functionally Subtype Selective $GABA_A$ Positive Allosteric Modulator (PF-06372865) / EditorACS Publications, 2019.
27. Nickolls S. A., Gurrell R., van Amerongen G., Kammonen J., Cao L., Brown A. R., Stead C., Mead A., Watson C., Hsu C. Pharmacology in translation: the preclinical and early clinical profile of the novel α2/3 functionally selective $GABA_A$ receptor positive allosteric modulator PF-06372865 // British journal of pharmacology. – 2018. – T. 175, № 4. – C. 708-725.
28. Carling R. W., Moore K. W., Street L. J., Wild D., Isted C., Leeson P. D., Thomas S., O'Connor D., McKernan R. M., Quirk K. 3-phenyl-6-(2-pyridyl) methyloxy-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines and analogues: high-affinity γ-aminobutyric acid-A benzodiazepine receptor ligands with α2, α3, and α5-subtype binding selectivity over α1 // Journal of medicinal chemistry. – 2004. – T. 47, № 7. – C. 1807-1822.
29. Russell M. G., Carling R. W., Atack J. R., Bromidge F. A., Cook S. M., Hunt P., Isted C., Lucas M., McKernan R. M., Mitchinson A. Discovery of functionally selective 7,8,9,10-tetrahydro-7,10-ethano-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines as $GABA_A$ receptor agonists at the α3 subunit // Journal of medicinal chemistry. – 2005. – T. 48, № 5. – C. 1367-1383.
30. Carling R. W., Madin A., Guiblin A., Russell M. G., Moore K. W., Mitchinson A., Sohal B., Pike A., Cook S. M., Ragan I. C. 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine: A Functionally Selective γ-Aminobutyric Acid A ($GABA_A$) α2/α3-Subtype Selective Agonist That Exhibits Potent Anxiolytic Activity but Is Not Sedating in Animal Models // Journal of medicinal chemistry. – 2005. – T. 48, № 23. – C. 7089-7092.
31. Atack J. R. Subtype-selective $GABA_A$ receptor modulation yields a novel pharmacological profile: the design and development of TPA023 // Advances in PharmacologyElsevier, 2009. – C. 137-185.
32. Atack J., Wafford K., Street L., Dawson G., Tye S., Van Laere K., Bormans G., Sanabria-Bohórquez S., De Lepeleire I., de Hoon J. MRK-409 (MK-0343), a $GABA_A$ receptor subtype-selective partial agonist, is a non-sedating anxiolytic in preclinical species but causes sedation in humans // Journal of Psychopharmacology. – 2011. – T. 25, № 3. – C. 314-328.
33. De Haas S., De Visser S., Van Der Post J., Schoemaker R., Van Dyck K., Murphy M., De Smet M., Vessey L., Ramakrishnan R., Xue L. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of MK-0343,

a $GABA_A$ α2, 3 subtype selective agonist, compared to lorazepam and placebo in healthy male volunteers // Journal of Psychopharmacology. – 2008. – T. 22, № 1. – C. 24-32.

34. Carling R. W., Russell M. G., Moore K. W., Mitchinson A., Guiblin A., Smith A., Wafford K. A., Marshall G., Atack J. R., Street L. J. 2,3,7-Trisubstituted pyrazolo[1,5-d][1,2,4] triazines: Functionally selective $GABA_A$ α3-subtype agonists // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2006. – T. 16, № 13. – C. 3550-3554.

35. L. Teuber F. W., Y. Fukuda, Y. Ichimaru. Benzimidazole compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds and their use. // WO/1999/019323. – 1999.

36. Mirza N. R., Larsen J. S., Mathiasen C., Jacobsen T. A., Munro G., Erichsen H. K., Nielsen A. N., Troelsen K., Nielsen E., Ahring P. NS11394 [3′-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile], a unique subtype-selective GABAA receptor positive allosteric modulator: in vitro actions, pharmacokinetic properties and in vivo anxiolytic efficacy // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2008. – T. 327, № 3. – C. 954-968.

37. Munro G., Lopez-Garcia J., Rivera-Arconada I., Erichsen H., Nielsen E., Larsen J., Ahring P., Mirza N. Comparison of the novel subtype-selective $GABA_A$ receptor-positive allosteric modulator NS11394 3′-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzoimidazol-1-yl]-biphenyl-2-carbonitrile with diazepam, zolpidem, bretazenil, and gaboxadol in rat models of inflammatory and neuropathic pain // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2008. – T. 327, № 3. – C. 969-981.

38. Spröte C., Richter F., Bauer A., Gerstenberger J., Richter A. The α2β3γ2 $GABA_A$ receptor preferring agonist NS11394 aggravates dystonia in the phenotypic dtsz model // European journal of pharmacology. – 2016. – T. 791. – C. 655-658.

39. de Lucas A. G., Ahring P., Larsen J., Rivera-Arconada I., Lopez-Garcia J., Mirza N., Munro G. GABAA α5 subunit-containing receptors do not contribute to reversal of inflammatory-induced spinal sensitization as indicated by the unique selectivity profile of the $GABA_A$ receptor allosteric modulator NS16085 // Biochemical pharmacology. – 2015. – T. 93, № 3. – C. 370-379.

40. Russell M. G., Carling R. W., Street L. J., Hallett D. J., Goodacre S., Mezzogori E., Reader M., Cook S. M., Bromidge F. A., Newman R. Discovery of imidazo[1,2-b][1,2,4]triazines as $GABA_A$ α2/3 subtype selective agonists for the treatment of anxiety // Journal of medicinal chemistry. – 2006. – T. 49, № 4. – C. 1235-1238.

41. Blackaby W. P., Atack J. R., Bromidge F., Castro J. L., Goodacre S. C., Hallett D. J., Lewis R. T., Marshall G. R., Pike A., Smith A. J. Imidazo[1,2-a]pyrimidines as functionally selective $GABA_A$ ligands // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2006. – T. 16, № 5. – C. 1175-1179.

42. Goodacre S. C., Street L. J., Hallett D. J., Crawforth J. M., Kelly S., Owens A. P., Blackaby W. P., Lewis R. T., Stanley J., Smith A. J. Imidazo[1,2-a]pyrimidines as functionally selective and orally

bioavailable $GABA_A$α2/α3 binding site agonists for the treatment of anxiety disorders // Journal of medicinal chemistry. – 2006. – T. 49, № 1. – C. 35-38.

43. Goodacre S. C., Hallett D. J., Carling R. W., Castro J. L., Reynolds D. S., Pike A., Wafford K. A., Newman R., Atack J. R., Street L. J. Imidazo[1,2-a]pyrazin-8-ones, imidazo[1,2-d][1,2,4]triazin-8-ones and imidazo[2,1-f][1,2,4]triazin-8-ones as α2/α3 subtype selective $GABA_A$ agonists for the treatment of anxiety // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2006. – T. 16, № 6. – C. 1582-1585.

44. Lewis R. T., Blackaby W. P., Blackburn T., Jennings A. S., Pike A., Wilson R. A., Hallett D. J., Cook S. M., Ferris P., Marshall G. R. A pyridazine series of α2/α3 subtype selective $GABA_A$ agonists for the treatment of anxiety // Journal of medicinal chemistry. – 2006. – T. 49, № 8. – C. 2600-2610.

45. Patel J., Meiners B., Salama A., Malick J., Resch J., U'Prichard D., Giles R., Hesp B., Goldberg M. A novel potent non-benzodiazepine anxioselective agent with reduced dependence liability: ICI 198, 256 // Progress in clinical and biological research. – 1990. – T. 361. – C. 483-488.

46. Alhambra C., Becker C., Blake T., Damewood Jr J. R., Daniels T., Dembofsky B. T., Gurley D. A., Hall J. E., Herzog K. J., Horchler C. L. Development and SAR of functionally selective allosteric modulators of $GABA_A$ receptors // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2011. – T. 19, № 9. – C. 2927-2938.

47. Liu X. F., Chang H.-F., Schmiesing R. J., Wesolowski S. S., Knappenberger K. S., Arriza J. L., Chapdelaine M. J. Developing dual functional allosteric modulators of $GABA_A$ receptors // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2010. – T. 18, № 23. – C. 8374-8382.

48. Williams M., Bennett D. A., Loo P. S., Braunwalder A. F., Amrick C. L., Wilson D. E., Thompson T. N., Schmutz M., Yokoyoma N., Wasley J. CGS 20625, a novel pyrazolopyridine anxiolytic // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1989. – T. 248, № 1. – C. 89-96.

49. Hadingham K., Wingrove P., Le Bourdelles B., Palmer K., Ragan C., Whiting P. Cloning of cDNA sequences encoding human alpha2 and alpha3 gamma-aminobutyric acid A receptor subunits and characterization of the benzodiazepine pharmacology of recombinant alpha1-, alpha2-, alpha3-, and alpha5-containing human gamma-aminobutyric acid A receptors // Molecular Pharmacology. – 1993. – T. 43, № 6. – C. 970-975.

50. Hintermann S., Hurth K., Nozulak J., Tintelnot-Blomley M., Aichholz R., Blanz J., Kaupmann K., Mosbacher J. Exploring subtype selectivity and metabolic stability of a novel series of ligands for the benzodiazepine binding site of the $GABA_A$ receptor // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2011. – T. 21, № 5. – C. 1523-1526.

51. Mitchinson A., Atack J. R., Blurton P., Carling R. W., Castro J. L., Curley K. S., Russell M. G., Marshall G., McKernan R. M., Moore K. W. 2,5-Dihydropyrazolo[4,3-c]pyridin-3-ones: functionally

selective benzodiazepine binding site ligands on the $GABA_A$ receptor // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2004. – T. 14, № 13. – C. 3441-3444.

52. Blackaby W. P., Atack J. R., Bromidge F., Lewis R., Russell M. G., Smith A., Wafford K., McKernan R. M., Street L. J., Castro J. L. Pyrazolopyridinones as functionally selective $GABA_A$ ligands // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2005. – T. 15, № 22. – C. 4998-5002.

53. Rivas F. M., Stables J. P., Murphree L., Edwankar R. V., Edwankar C. R., Huang S., Jain H. D., Zhou H., Majumder S., Sankar S. Antiseizure activity of novel γ-aminobutyric acid (A) receptor subtype-selective benzodiazepine analogues in mice and rat models // Journal of medicinal chemistry. – 2009. – T. 52, № 7. – C. 1795-1798.

54. Fischer B. D., Licata S. C., Edwankar R. V., Wang Z.-J., Huang S., He X., Yu J., Zhou H., Johnson Jr E. M., Cook J. M. Anxiolytic-like effects of 8-acetylene imidazobenzodiazepines in a rhesus monkey conflict procedure // Neuropharmacology. – 2010. – T. 59, № 7-8. – C. 612-618.

55. Savić M. M., Majumder S., Huang S., Edwankar R. V., Furtmüller R., Joksimović S., Clayton Sr T., Ramerstorfer J., Milinković M. M., Roth B. L. Novel positive allosteric modulators of $GABA_A$ receptors: Do subtle differences in activity at α1 plus α5 versus α2 plus α3 subunits account for dissimilarities in behavioral effects in rats? // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2010. – T. 34, № 2. – C. 376-386.

56. Namjoshi O. A., Wang Z.-j., Rallapalli S. K., Johnson Jr E. M., Johnson Y.-T., Ng H., Ramerstorfer J., Varagic Z., Sieghart W., Majumder S. Search for α3β2/3γ2 subtype selective ligands that are stable on human liver microsomes // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2013. – T. 21, № 1. – C. 93-101.

57. Poe M. M., Methuku K. R., Li G., Verma A. R., Teske K. A., Stafford D. C., Arnold L. A., Cramer J. W., Jones T. M., Cerne R. Synthesis and characterization of a novel γ-aminobutyric acid type A ($GABA_A$) receptor ligand that combines outstanding metabolic stability, pharmacokinetics, and anxiolytic efficacy // Journal of medicinal chemistry. – 2016. – T. 59, № 23. – C. 10800-10806.

58. Witkin J. M., Smith J. L., Ping X., Gleason S., Poe M., Li G., Jin X., Hobbs J., Schkeryantz J., McDermott J. Bioisosteres of ethyl 8-ethynyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-benzo[f]imidazo[1,5-a][1,4] diazepine-3-carboxylate (HZ-166) as novel alpha2, 3 selective potentiators of $GABA_A$ receptors: Improved bioavailability enhances anticonvulsant efficacy // Neuropharmacology. – 2018. – T. 137. – C. 332-343.

59. Lewter L. A., Fisher J. L., Siemian J. N., Methuku K. R., Poe M. M., Cook J. M., Li J.-X. Antinociceptive effects of a novel α2/α3-subtype selective $GABA_A$ receptor positive allosteric modulator // ACS chemical neuroscience. – 2017. – T. 8, № 6. – C. 1305-1312.

60. Witkin J. M., Cerne R., Davis P., Freeman K., do Carmo J., Rowlett J., Methuku K., Okun A., Gleason S., Li X. The α2, 3-selective potentiator of $GABA_A$ receptors, KRM-II-81, reduces nociceptive-associated behaviors induced by formalin and spinal nerve ligation in rats // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2019. – T. 180. – C. 22-31.

61. Fritschy J. M., Mohler H. $GABA_A$-receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits // Journal of Comparative Neurology. – 1995. – T. 359, № 1. – C. 154-194.

62. The hippocampus book. / Andersen P., Morris R., Amaral D., Bliss T., O'Keefe J.: Oxford university press, 2006.

63. Olton D. S., Becker J. T., Handelmann G. E. Hippocampus, space, and memory // Behavioral and Brain sciences. – 1979. – T. 2, № 3. – C. 313-322.

64. Harrison P. J. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications // Psychopharmacology. – 2004. – T. 174, № 1. – C. 151-162.

65. Lodge D. J., Grace A. A. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia // Journal of Neuroscience. – 2007. – T. 27, № 42. – C. 11424-11430.

66. Lüscher B. P., Baur R., Goeldner M., Sigel E. Influence of $GABA_A$ receptor α subunit isoforms on the benzodiazepine binding site // PLOS one. – 2012. – T. 7, № 7.

67. Quirk K., Blurton P., Fletcher S., Leeson P., Tang F., Mellilo D., Ragan C., McKernan R. [3H] L-655,708, a novel ligand selective for the benzodiazepine site of $GABA_A$ receptors which contain the α5 subunit // Neuropharmacology. – 1996. – T. 35, № 9-10. – C. 1331-1335.

68. Knust H., Achermann G., Ballard T., Buettelmann B., Gasser R., Fischer H., Hernandez M.-C., Knoflach F., Koblet A., Stadler H. The discovery and unique pharmacological profile of RO4938581 and RO4882224 as potent and selective $GABA_A$ α5 inverse agonists for the treatment of cognitive dysfunction // Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2009. – T. 19, № 20. – C. 5940-5944.

69. Ballard T. M., Knoflach F., Prinssen E., Borroni E., Vivian J. A., Basile J., Gasser R., Moreau J.-L., Wettstein J. G., Buettelmann B. RO4938581, a novel cognitive enhancer acting at $GABA_A$ α5 subunit-containing receptors // Psychopharmacology. – 2009. – T. 202, № 1-3. – C. 207-223.

70. Martínez-Cué C., Martínez P., Rueda N., Vidal R., García S., Vidal V., Corrales A., Montero J. A., Pazos Á., Flórez J. Reducing $GABA_A$ α5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of down syndrome // Journal of Neuroscience. – 2013. – T. 33, № 9. – C. 3953-3966.

71. Block A., Ahmed M. M., Rueda Revilla N., Hernandez M., Martínez-Cué Pesini C., Gardiner K. The $GABA_A$α5-selective modulator, RO4938581, rescues protein anomalies in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome //. – 2018.
72. Dawson G. R., Maubach K. A., Collinson N., Cobain M., Everitt B., MacLeod A., Choudhury H., McDonald L., Pillai G., Rycroft W. An inverse agonist selective for α5 subunit-containing $GABA_A$ receptors enhances cognition // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2006. – T. 316, № 3. – C. 1335-1345.
73. Atack J. R., Eng W. S., Gibson R. E., Ryan C., Francis B., Sohal B., Dawson G. R., Hargreaves R. J., Burns H. D. The plasma–occupancy relationship of the novel $GABA_A$ receptor benzodiazepine site ligand, α5IA, is similar in rats and primates // British journal of pharmacology. – 2009. – T. 157, № 5. – C. 796-803.
74. Eimerbrink M., White J., Pendry R., Hodges S., Sadler L., Wiles J., Weintraub M., Chumley M., Boehm G. Administration of the inverse benzodiazepine agonist MRK-016 rescues acquisition and memory consolidation following peripheral administration of bacterial endotoxin // Behavioural brain research. – 2015. – T. 288. – C. 50-53.
75. Eimerbrink M., Pendry R., Hodges S., Wiles J., Peterman J., White J., Hayes H., Chumley M., Boehm G. The α5-$GABA_A$R inverse agonist MRK-016 upregulates hippocampal BDNF expression and prevents cognitive deficits in LPS-treated mice, despite elevations in hippocampal Aβ // Behavioural brain research. – 2019. – T. 359. – C. 871-877.
76. Fischell J., Van Dyke A. M., Kvarta M. D., LeGates T. A., Thompson S. M. Rapid antidepressant action and restoration of excitatory synaptic strength after chronic stress by negative modulators of alpha5-containing $GABA_A$ receptors // Neuropsychopharmacology. – 2015. – T. 40, № 11. – C. 2499-2509.
77. Zanos P., Nelson M. E., Highland J. N., Krimmel S. R., Georgiou P., Gould T. D., Thompson S. M. A negative allosteric modulator for alpha5 subunit-containing GABA receptors exerts a rapid and persistent antidepressant-like action without the side effects of the NMDA receptor antagonist ketamine in mice // eneuro. – 2017.
78. Xiong Z., Zhang K., Ishima T., Ren Q., Chang L., Chen J., Hashimoto K. Comparison of rapid and long-lasting antidepressant effects of negative modulators of α5-containing $GABA_A$ receptors and (R)-ketamine in a chronic social defeat stress model // Pharmacology Biochemistry and Behavior. – 2018. – T. 175. – C. 139-145.
79. Liu R., Hu R. J., Zhang P., Skolnick P., Cook J. M. Synthesis and pharmacological properties of novel 8-substituted imidazobenzodiazepines: high-affinity, selective probes for α5-containing $GABA_A$ receptors // Journal of medicinal chemistry. – 1996. – T. 39, № 9. – C. 1928-1934.

80. Soto P. L., Ator N. A., Rallapalli S. K., Biawat P., Clayton T., Cook J. M., Weed M. R. Allosteric modulation of $GABA_A$ receptor subtypes: effects on visual recognition and visuospatial working memory in rhesus monkeys // Neuropsychopharmacology. – 2013. – T. 38, № 11. – C. 2315-2325.
81. Savić M. M., Clayton T., Furtmüller R., Gavrilović I., Samardžić J., Savić S., Huck S., Sieghart W., Cook J. M. PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at $GABA_A$ receptors containing α5 subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats // Brain research. – 2008. – T. 1208. – C. 150-159.
82. Clayton T., Poe M. M., Rallapalli S., Biawat P., Savić M. M., Rowlett J. K., Gallos G., Emala C. W., Kaczorowski C. C., Stafford D. C. A review of the updated pharmacophore for the alpha 5 $GABA(_A)$ benzodiazepine receptor model // International journal of medicinal chemistry. – 2015. – T. 2015.
83. Kawaharada S., Nakanishi M., Nakanishi N., Hazama K., Higashino M., Yasuhiro T., Lewis A., Clark G. S., Chambers M. S., Maidment S. A. ONO-8590580, a Novel $GABA_A$ α5 Negative Allosteric Modulator Enhances Long-Term Potentiation and Improves Cognitive Deficits in Preclinical Models // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2018. – T. 366, № 1. – C. 58-65.
84. Maramai S., Benchekroun M., Ward S. E., Atack J. R. Subtype Selective γ-Aminobutyric Acid Type A Receptor ($GABA_AR$) Modulators Acting at the Benzodiazepine Binding Site: An Update // Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – T. 63, № 7. – C. 3425-3446.
85. Heckers S., Konradi C. GABAergic mechanisms of hippocampal hyperactivity in schizophrenia // Schizophrenia research. – 2015. – T. 167, № 1-3. – C. 4-11.
86. M Gill K., A Grace A. The role of α5 $GABA_A$ receptor agonists in the treatment of cognitive deficits in schizophrenia // Current pharmaceutical design. – 2014. – T. 20, № 31. – C. 5069-5076.
87. Engin E., Zarnowska E. D., Benke D., Tsvetkov E., Sigal M., Keist R., Bolshakov V. Y., Pearce R. A., Rudolph U. Tonic inhibitory control of dentate gyrus granule cells by α5-containing $GABA_A$ receptors reduces memory interference // Journal of Neuroscience. – 2015. – T. 35, № 40. – C. 13698-13712.
88. Möhler H., Rudolph U. Disinhibition, an emerging pharmacology of learning and memory // F1000Research. – 2017. – T. 6.
89. Gill K. M., Lodge D. J., Cook J. M., Aras S., Grace A. A. A Novel α5 $GABA_A$ R-Positive Allosteric Modulator Reverses Hyperactivation of the Dopamine System in the MAM Model of Schizophrenia // Neuropsychopharmacology. – 2011. – T. 36, № 9. – C. 1903-1911.
90. Stamenić T. T., Poe M. M., Rehman S., Santrač A., Divović B., Scholze P., Ernst M., Cook J. M., Savić M. M. Ester to amide substitution improves selectivity, efficacy and kinetic behavior of a

benzodiazepine positive modulator of $GABA_A$ receptors containing the α5 subunit // European journal of pharmacology. – 2016. – T. 791. – C. 433-443.

91. Prevot T. D., Li G., Vidojevic A., Misquitta K. A., Fee C., Santrac A., Knutson D. E., Stephen M. R., Kodali R., Zahn N. M. Novel benzodiazepine-like ligands with various anxiolytic, antidepressant, or pro-cognitive profiles // Molecular neuropsychiatry. – 2019. – T. 5, № 2. – C. 84-97.

92. Sieghart W., Ramerstorfer J., Sarto-Jackson I., Varagic Z., Ernst M. A novel $GABA_A$ receptor pharmacology: drugs interacting with the α+β-interface // British journal of pharmacology. – 2012. – T. 166, № 2. – C. 476-485.

93. Pirker S., Schwarzer C., Wieselthaler A., Sieghart W., Sperk G. $GABA_A$ receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain // Neuroscience. – 2000. – T. 101, № 4. – C. 815-850.

94. Nusser Z., Sieghart W., Somogyi P. Segregation of different $GABA_A$ receptors to synaptic and extrasynaptic membranes of cerebellar granule cells // Journal of Neuroscience. – 1998. – T. 18, № 5. – C. 1693-1703.

95. Gutiérrez A., Khan Z. U., De Blas A. L. Immunocytochemical localization of the α6 subunit of the γ-aminobutyric acidA receptor in the rat nervous system // Journal of Comparative Neurology. – 1996. – T. 365, № 3. – C. 504-510.

96. Yang L., Xu T., Zhang K., Wei Z., Li X., Huang M., Rose G. M., Cai X. The essential role of hippocampal alpha6 subunit-containing $GABA_A$ receptors in maternal separation stress-induced adolescent depressive behaviors // Behavioural brain research. – 2016. – T. 313. – C. 135-143.

97. Chiou L. C., Lee H. J., Ernst M., Huang W. J., Chou J. F., Chen H. L., Mouri A., Chen L. C., Treven M., Mamiya T. Cerebellar α6-subunit-containing $GABA_A$ receptors: a novel therapeutic target for disrupted prepulse inhibition in neuropsychiatric disorders // British journal of pharmacology. – 2018. – T. 175, № 12. – C. 2414-2427.

98. Liao Y.-H., Lee H.-J., Huang W.-J., Fan P.-C., Chiou L.-C. Hispidulin alleviated methamphetamine-induced hyperlocomotion by acting at α6 subunit-containing $GABA_A$ receptors in the cerebellum // Psychopharmacology. – 2016. – T. 233, № 17. – C. 3187-3199.

99. Fan P.-C., Huang P., Sieghart W., Ernst M., Knutson D. E., Cook J., Chiou L.-C. The alpha 6 subunit-containing $GABA_A$ receptors: A novel target for migraine treatment // CEPHALALGIA. – 2017. –T. 37 – C. 295-295.

100. Kramer P., Bellinger L. Reduced $GABA_A$ receptor α6 expression in the trigeminal ganglion enhanced myofascial nociceptive response // Neuroscience. – 2013. – T. 245. – C. 1-11.

101. Knutson D. E., Kodali R., Divović B., Treven M., Stephen M. R., Zahn N. M., Dobričić V., Huber A. T., Meirelles M. A., Verma R. S. Design and synthesis of novel deuterated ligands

functionally selective for the γ-aminobutyric acid type A receptor ($GABA_AR$) α6 subtype with improved metabolic stability and enhanced bioavailability // Journal of medicinal chemistry. – 2018. – T. 61, № 6. – C. 2422-2446.

102. Zhang P., Zhang W., Liu R., Harris B., Skolnick P., Cook J. M. Synthesis of novel imidazobenzodiazepines as probes of the pharmacophore for" diazepam-insensitive" $GABA_A$ receptors // Journal of medicinal chemistry. – 1995. – T. 38, № 10. – C. 1679-1688.

103. Treven M., Siebert D. C., Holzinger R., Bampali K., Fabjan J., Varagic Z., Wimmer L., Steudle F., Scholze P., Schnürch M. Towards functional selectivity for α6β3γ2 $GABA_A$ receptors: a series of novel pyrazoloquinolinones // British journal of pharmacology. – 2018. – T. 175, № 3. – C. 419-428.

104. Wilby M., Hutchinson P. The pharmacology of chlormethiazole: a potential neuroprotective agent? // CNS drug reviews. – 2004. – T. 10, № 4. – C. 281-294.

105. Usala M., Thompson S. A., Whiting P. J., Wafford K. A. Activity of chlormethiazole at human recombinant $GABA_A$ and NMDA receptors // British journal of pharmacology. – 2003. – T. 140, № 6. – C. 1045-1050.

106. VandeVrede L., Tavassoli E., Luo J., Qin Z., Yue L., Pepperberg D. R., Thatcher G. R. Novel analogues of chlormethiazole are neuroprotective in four cellular models of neurodegeneration by a mechanism with variable dependence on $GABA_A$ receptor potentiation // British journal of pharmacology. – 2014. – T. 171, № 2. – C. 389-402.

107. Wafford K. A., van Niel M. B., Ma Q. P., Horridge E., Herd M. B., Peden D. R., Belelli D., Lambert J. J. Novel compounds selectively enhance δ subunit containing $GABA_A$ receptors and increase tonic currents in thalamus // Neuropharmacology. – 2009. – T. 56, № 1. – C. 182-189.

108. Vardya I., Hoestgaard-Jensen K., Nieto-Gonzalez J. L., Dósa Z., Boddum K., Holm M. M., Wolinsky T. D., Jones K. A., Dalby N. O., Ebert B., Jensen K. Positive modulation of δ-subunit containing $GABA_A$ receptors in mouse neurons // Neuropharmacology. – 2012. – T. 63, № 3. – C. 469-479.

109. Yakoub K., Jung S., Sattler C., Damerow H., Weber J., Kretzschmann A., Cankaya A. S., Piel M., Rösch F., Haugaard A. S. Structure–Function Evaluation of Imidazopyridine Derivatives Selective for δ-Subunit-Containing γ-Aminobutyric Acid Type A ($GABA_A$) Receptors // Journal of medicinal chemistry. – 2018. – T. 61, № 5. – C. 1951-1968.

110. Lukasiewicz P. D., Eggers E. D., Sagdullaev B. T., McCall M. A. $GABA_C$ receptor-mediated inhibition in the retina // Vision research. – 2004. – T. 44, № 28. – C. 3289-3296.

111. Bormann J. The ‘ABC’of GABA receptors // Trends in pharmacological sciences. – 2000. – T. 21, № 1. – C. 16-19.

112. Krall J., Brygger B. M., Sigurðardóttir S. B., Ng C. K., Bundgaard C., Kehler J., Nielsen B., Bek T., Jensen A. A., Frølund B. Discovery of α-Substituted Imidazole-4-acetic Acid Analogues as a Novel Class of ρ1 γ-Aminobutyric Acid Type A Receptor Antagonists with Effect on Retinal Vascular Tone // ChemMedChem. – 2016. – T. 11, № 20. – C. 2299-2310.

113. Woodward R., Polenzani L., Miledi R. Characterization of bicuculline/baclofen-insensitive (rho-like) gamma-aminobutyric acid receptors expressed in Xenopus oocytes. II. Pharmacology of gamma-aminobutyric acid A and gamma-aminobutyric acid B receptor agonists and antagonists // Molecular Pharmacology. – 1993. – T. 43, № 4. – C. 609-625.

114. Benton D., Kyriacou C. P., Rick J. T., Taberner P. V. Behavioural interactions between imidazoleacetic and γ-hydroxybutyric acid in rats and mice // European journal of pharmacology. – 1974. – T. 27, № 3. – C. 288-293.

115. Tunnicliff G. Pharmacology and function of imidazole 4-acetic acid in brain // General Pharmacology: The Vascular System. – 1998. – T. 31, № 4. – C. 503-509.

116. Costanzo A., Guerrini G., Bruni F., Selleri S. Reactivity of 1-(2-nitrophenyl)-5-aminopyrazoles under basic conditions and synthesis of new 3-,7-, and 8-substituted pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazine 5-oxides, as benzodiazepine receptor ligands // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1994. – T. 31, № 6. – C. 1369-1376.

117. Yokoyama N., Ritter B., Neubert A. D. 2-Arylpyrazolo[4,3-c]quinolin-3-ones: a novel agonist, a partial agonist and an antagonist of benzodiazepines // Journal of Medicinal Chemistry. – 1982. – T. 25, № 4. – C. 337-339.

118. Colotta V., Cecchi L., Melani F., Catarzi D., Filacchioni G., Martini C., Giannaccini G., Tonelli M., Lucacchini A. Tricyclic heteroaromatic systems. Synthesis and benzodiazepine binding activity of 1-substituted-3-methyl-and 3-phenylpyrazolo[4,5-c]quinolin-4-ones // Drug design and discovery. – 1992. – T. 8, № 4. – C. 325-339.

119. Costanzo A., Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Costagli C., Selleri S., Besnard F., Costa B., Martini C., Malmberg-Aiello P. Benzodiazepine receptor ligands. 7. Synthesis and pharmacological evaluation of new 3-esters of the 8-chloropyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-5-oxide. 3-(2-Thienylmethoxycarbonyl) derivative: an anxioselective agent in rodents // Journal of medicinal chemistry. – 2002. – T. 45, № 26. – C. 5710-5720.

120. Guerrini G., Costanzo A., Ciciani G., Bruni F., Selleri S., Costagli C., Besnard F., Costa B., Martini C., De Siena G. Benzodiazepine receptor ligands. 8: Synthesis and pharmacological evaluation of new pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazine-5-oxide 3-and 8-disubstituted: High affinity ligands endowed with inverse-agonist pharmacological efficacy // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2006. – T. 14, № 3. – C. 758-775.

121. Guerrini G., Ciciani G., Cambi G., Bruni F., Selleri S., Besnard F., Montali M., Martini C., Ghelardini C., Galeotti N. Novel 3-iodo-8-ethoxypyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine-5-oxide as promising lead for design of α5-inverse agonist useful tools for therapy of mnemonic damage // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2007. – Т. 15, № 7. – С. 2573-2586.

122. Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Selleri S., Guarino C., Melani F., Montali M., Daniele S., Martini C., Ghelardini C. New Fluoro Derivatives of the Pyrazolo[5,1-c][1,2,4] benzotriazine 5-Oxide System: Evaluation of Fluorine Binding Properties in the Benzodiazepine Site on γ-Aminobutyrric Acid Type A ($GABA_A$) Receptor. Design, Synthesis, Biological, and Molecular Modeling Investigation // Journal of medicinal chemistry. – 2010. – Т. 53, № 21. – С. 7532-7548.

123. Guerrini G., Ciciani G., Cambi G., Bruni F., Selleri S., Melani F., Montali M., Martini C., Ghelardini C., Norcini M. Novel 3-aroylpyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine 5-oxides 8-substituted, ligands at $GABA_A$/benzodiazepine receptor complex: Synthesis, pharmacological and molecular modeling studies // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2008. – Т. 16, № 8. – С. 4471-4489.

124. Guerrini G., Ciciani G., Cambi G., Bruni F., Selleri S., Guarino C., Melani F., Montali M., Martini C., Ghelardini C. Synthesis, in vivo evaluation, and molecular modeling studies of new pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine 5-oxide derivatives. Identification of a bifunctional hydrogen bond area related to the inverse agonism // Journal of medicinal chemistry. – 2009. – Т. 52, № 15. – С. 4668-4682.

125. Guerrini G., Ciciani G., Costanzo A., Daniele S., Martini C., Ghelardini C., Mannelli L. D. C., Ciattini S. Synthesis of novel cognition enhancers with pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazine core acting at γ-aminobutyric acid type A ($GABA_A$) receptor // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2013. – Т. 21, № 8. – С. 2186-2198.

126. Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Selleri S., Melani F., Daniele S., Martini C., Costanzo A. New 3-, 8-disubstituted pyrazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazines useful for studying the interaction with the HBp-3 area (hydrogen bond point area) in the benzodiazepine site on the γ-aminobutyric acid type A ($GABA_A$) receptor // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2011. – Т. 19, № 10. – С. 3074-3085.

127. Guerrini G., Ciciani G., Bruni F., Selleri S., Martini C., Daniele S., Ghelardini C., Mannelli L. D. C., Costanzo A. Development of ligands at γ-aminobutyrric acid type A ($GABA_A$) receptor subtype as new agents for pain relief // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2011. – Т. 19, № 24. – С. 7441-7452.

128. Krasowski M. D., O'Shea S. M., Rick C. E. M., Whiting P. J., Hadingham K. L., Czajkowski C., Harrison N. L. α Subunit isoform influences $GABA_A$ receptor modulation by propofol // Neuropharmacology. – 1997. – Т. 36, № 7. – С. 941-949.

129. Krasowski M. D., Hopfinger A. J. The discovery of new anesthetics by targeting $GABA_A$ receptors // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2011. – T. 6, № 11. – C. 1187-1201.
130. Trapani G., Latrofa A., Franco M., Altomare C., Sanna E., Usala M., Biggio G., Liso G. Propofol Analogues. Synthesis, Relationships between Structure and Affinity at $GABA_A$ Receptor in Rat Brain, and Differential Electrophysiological Profile at Recombinant Human $GABA_A$ Receptors // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – T. 41, № 11. – C. 1846-1854.
131. Giuseppe M. T., Cosimo A., Enrico S., Giovanni B., Gaetano L. Propofol in Anesthesia. Mechanism of Action, Structure-Activity Relationships, and Drug Delivery // Current Medicinal Chemistry. – 2000. – T. 7, № 2. – C. 249-271.
132. Hall M. A., Xi J., Lor C., Dai S., Pearce R., Dailey W. P., Eckenhoff R. G. m-Azipropofol (AziPm) a Photoactive Analogue of the Intravenous General Anesthetic Propofol // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – T. 53, № 15. – C. 5667-5675.
133. Stewart D. S., Savechenkov P. Y., Dostalova Z., Chiara D. C., Ge R., Raines D. E., Cohen J. B., Forman S. A., Bruzik K. S., Miller K. W. p-(4-Azipentyl)propofol: A Potent Photoreactive General Anesthetic Derivative of Propofol // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – T. 54, № 23. – C. 8124-8135.
134. Stein M., Middendorp S. J., Carta V., Pejo E., Raines D. E., Forman S. A., Sigel E., Trauner D. Azo-Propofols: Photochromic Potentiators of $GABA_A$ Receptors // Angewandte Chemie International Edition. – 2012. – T. 51, № 42. – C. 10500-10504.
135. Yip G. M. S., Chen Z.-W., Edge C. J., Smith E. H., Dickinson R., Hohenester E., Townsend R. R., Fuchs K., Sieghart W., Evers A. S., Franks N. P. A propofol binding site on mammalian $GABA_A$ receptors identified by photolabeling // Nature Chemical Biology. – 2013. – T. 9, № 11. – C. 715-720.
136. Franks N. P. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal // Nature Reviews Neuroscience. – 2008. – T. 9, № 5. – C. 370-386.
137. Belelli D., Lambert J. J., Peters J. A., Wafford K., Whiting P. J. The interaction of the general anesthetic etomidate with the γ-aminobutyric acid type A receptor is influenced by a single amino acid // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1997. – T. 94, № 20. – C. 11031-11036.
138. Li G.-D., Chiara D. C., Cohen J. B., Olsen R. W. Numerous Classes of General Anesthetics Inhibit Etomidate Binding to γ-Aminobutyric Acid Type A ($GABA_A$) Receptors // Journal of Biological Chemistry. – 2010. – T. 285, № 12. – C. 8615-8620.
139. Li G.-D., Chiara D. C., Sawyer G. W., Husain S. S., Olsen R. W., Cohen J. B. Identification of a $GABA_A$ Receptor Anesthetic Binding Site at Subunit Interfaces by Photolabeling with an Etomidate Analog // The Journal of Neuroscience. – 2006. – T. 26, № 45. – C. 11599-11605.

140. Feng H.-J., Jounaidi Y., Haburcak M., Yang X., Forman S. A. Etomidate produces similar allosteric modulation in α1β3δ and α1β3γ2L $GABA_A$ receptors // British Journal of Pharmacology. – 2014. – T. 171, № 3. – C. 789-798.

141. Godefroi E. F., Janssen P. A. J., Van der Eycken C. A. M., Van Heertum A. H. M. T., Niemegeers C. J. E. DL-1-(1-Arylalkyl)imidazole-5-carboxylate Esters. A Novel Type of Hypnotic Agents // Journal of Medicinal Chemistry. – 1965. – T. 8, № 2. – C. 220-223.

142. Husain S. S., Ph.D., Pejo E., B.S., Ge R., M.D., Ph.D., Raines Douglas E., M.D. Modifying Methoxycarbonyl Etomidate Inter-Ester Spacer Optimizes In Vitro Metabolic Stability and In Vivo Hypnotic Potency and Duration of Action // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2012. – T. 117, № 5. – C. 1027-1036.

143. Cotten Joseph F., Husain S S., Forman Stuart A., Miller Keith W., Kelly Elizabeth W., B.A., Nguyen Hieu H., B.A., Raines Douglas E., Methoxycarbonyl-etomidate: A Novel Rapidly Metabolized and Ultra–short-acting Etomidate Analogue that Does Not Produce Prolonged Adrenocortical Suppression // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2009. – T. 111, № 2. – C. 240-249.

144. Cotten J. F., Le Ge R., Banacos N., Pejo E., Husain S. S., Williams J. H., Raines D. E. Closed-loop continuous infusions of etomidate and etomidate analogs in rats: a comparative study of dosing and the impact on adrenocortical function // Anesthesiology. – 2011. – T. 115, № 4. – C. 764-773.

145. Vanlersberghe C., Camu F. Etomidate and Other Non-Barbiturates // Modern Anesthetics / Schüttler J., Schwilden H. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008. – C. 267-282.

146. Ge R. L., Pejo E., Haburcak M., Husain S. S., Forman S. A., Raines D. E. Pharmacological studies of methoxycarbonyl etomidate's carboxylic acid metabolite // Anesthesia and analgesia. – 2012. – T. 115, № 2. – C. 305-308.

147. Cotten Joseph F., Forman Stuart A., Laha Joydev K., Cuny Gregory D., Husain S. S., Miller Keith W., Nguyen Hieu H., Kelly Elizabeth W., Stewart D., Liu A., Raines Douglas E., Carboetomidate: A Pyrrole Analog of Etomidate Designed Not to Suppress Adrenocortical Function // Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2010. – T. 112, № 3. – C. 637-644.

148. Pejo E., Cotten J. F., Kelly E. W., Le Ge R., Cuny G. D., Laha J. K., Liu J., Lin X. J., Raines D. E. In vivo and in vitro pharmacological studies of methoxycarbonyl-carboetomidate // Anesthesia and analgesia. – 2012. – T. 115, № 2. – C. 297-304.

149. Pejo E., Feng Y., Chao W., Cotten J. F., Le Ge R., Raines D. E. Differential effects of etomidate and its pyrrole analogue carboetomidate on the adrenocortical and cytokine responses to endotoxemia // Critical care medicine. – 2012. – T. 40, № 1. – C. 187-192.

150. Dormán G., Prestwich G. D. Using photolabile ligands in drug discovery and development // Trends in Biotechnology. – 2000. – T. 18, № 2. – C. 64-77.

151. Colca J. R., Harrigan G. G. Photo-Affinity Labeling Strategies in Identifying the Protein Ligands of Bioactive Small Molecules: Examples of Targeted Synthesis of Drug Analog Photoprobes // Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. – 2004. – T. 7, № 7. – C. 699-704.

152. Husain S. S., Nirthanan S., Ruesch D., Solt K., Cheng Q., Li G.-D., Arevalo E., Olsen R. W., Raines D. E., Forman S. A., Cohen J. B., Miller K. W. Synthesis of Trifluoromethylaryl Diazirine and Benzophenone Derivatives of Etomidate that Are Potent General Anesthetics and Effective Photolabels for Probing Sites on Ligand-Gated Ion Channels // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – T. 49, № 16. – C. 4818-4825.

153. Chiara D. C., Dostalova Z., Jayakar S. S., Zhou X., Miller K. W., Cohen J. B. Mapping General Anesthetic Binding Site(s) in Human α1β3 γ-Aminobutyric Acid Type A Receptors with [^{3}H]TDBzl-Etomidate, a Photoreactive Etomidate Analogue // Biochemistry. – 2012. – T. 51, № 4. – C. 836-847.

154. Nabbout R., Chiron C. Stiripentol: An example of antiepileptic drug development in childhood epilepsies // European Journal of Paediatric Neurology. – 2012. – T. 16. – C. S13-S17.

155. Fisher J. L. The effects of stiripentol on GABAA receptors // Epilepsia. – 2011. – T. 52, № s2. – C. 76-78.

156. Fisher J. L. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the $GABA_A$ receptor as a positive allosteric modulator // Neuropharmacology. – 2009. – T. 56, № 1. – C. 190-197.

157. Fisher J. L. Interactions between modulators of the $GABA_A$ receptor: Stiripentol and benzodiazepines // European Journal of Pharmacology. – 2011. – T. 654, № 2. – C. 160-165.

158. Aboul-Enein M. N., El-Azzouny A. A., Attia M. I., Maklad Y. A., Amin K. M., Abdel-Rehim M., El-Behairy M. F. Design and synthesis of novel stiripentol analogues as potential anticonvulsants // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – T. 47. – C. 360-369.

159. Schlichter R., Rybalchenko V., Poisbeau P., Verleye M., Gillardin J.-M. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine // Neuropharmacology. – 2000. – T. 39, № 9. – C. 1523-1535.

160. Verleye M., Pansart Y., Gillardin J.-M. Effects of etifoxine on ligand binding to $GABA_A$ receptors in rodents // Neuroscience Research. – 2002. – T. 44, № 2. – C. 167-172.

161. Zorumski C. F., Paul S. M., Izumi Y., Covey D. F., Mennerick S. Neurosteroids, stress and depression: Potential therapeutic opportunities // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2013. – T. 37, № 1. – C. 109-122.

162. Reddy D. S., Estes W. A. Clinical Potential of Neurosteroids for CNS Disorders // Trends in Pharmacological Sciences. – 2016. – T. 37, № 7. – C. 543-561.

163. Majewska M. D., Mienville J.-M., Vicini S. Neurosteroid pregnenolone sulfate antagonizes electrophysiological responses to GABA in neurons // Neuroscience Letters. – 1988. – T. 90, № 3. – C. 279-284.

164. Majewska M. D., Harrison N. L., Schwartz R. D., Barker J. L., Paul S. M. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor // Science. – 1986. – T. 232, № 4753. – C. 1004.

165. Makriyannis A., DiMeglio C. M., Fesik S. W. Anesthetic steroid mobility in model membrane preparations examined by high-resolution proton and deuterium NMR spectroscopy // Journal of Medicinal Chemistry. – 1991. – T. 34, № 5. – C. 1700-1703.

166. Chisari M., Eisenman L. N., Covey D. F., Mennerick S., Zorumski C. F. The sticky issue of neurosteroids and $GABA_A$ receptors // Trends in Neurosciences. – 2010. – T. 33, № 7. – C. 299-306.

167. Zeng C.-m., Manion B. D., Benz A., Evers A. S., Zorumski C. F., Mennerick S., Covey D. F. Neurosteroid Analogues. 10. The Effect of Methyl Group Substitution at the C-6 and C-7 Positions on the GABA Modulatory and Anesthetic Actions of (3α,5α)- and (3α,5β)-3-Hydroxypregnan-20-one // Journal of Medicinal Chemistry. – 2005. – T. 48, № 8. – C. 3051-3059.

168. Paul S. M., Doherty J. J., Robichaud A. J., Belfort G. M., Chow B. Y., Hammond R. S., Crawford D. C., Linsenbardt A. J., Shu H.-J., Izumi Y., Mennerick S. J., Zorumski C. F. The Major Brain Cholesterol Metabolite 24(S)-Hydroxycholesterol Is a Potent Allosteric Modulator of N-Methyl-d-Aspartate Receptors // The Journal of Neuroscience. – 2013. – T. 33, № 44. – C. 17290.

169. Carver C. M., Reddy D. S. Neurosteroid Structure-Activity Relationships for Functional Activation of Extrasynaptic $\delta GABA_A$ Receptors // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2016. – T. 357, № 1. – C. 188-204.

170. Monagle J., Siu L., Worrell J., Goodchild C. S., Serrao J. M. A Phase 1c Trial Comparing the Efficacy and Safety of a New Aqueous Formulation of Alphaxalone with Propofol // Anesthesia and analgesia. – 2015. – T. 121, № 4. – C. 914-924.

171. McNeill H. G., Clarke S. J., Dundee J. W., Briggs L. P. Minaxolone: an evaluation with and without premedication // Anaesthesia. – 1981. – T. 36, № 6. – C. 592-596.

172. Blanco M.-J., La D., Coughlin Q., Newman C. A., Griffin A. M., Harrison B. L., Salituro F. G. Breakthroughs in neuroactive steroid drug discovery // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2018. – T. 28, № 2. – C. 61-70.

173. Kasal A., Buděšínský M., Mareš P., Krištofíková Z., Leitão A. J., Melo M. L. S. e., Silva M. M. C. Neurosteroids: Can a 2alpha,3alpha-epoxy ring make up for the 3alpha-hydroxyl group? // Steroids. – 2016. – T. 105. – C. 12-18.

174. Martinez Botella G., Salituro F. G., Harrison B. L., Beresis R. T., Bai Z., Blanco M.-J., Belfort G. M., Dai J., Loya C. M., Ackley M. A. Neuroactive steroids. 2. 3α-Hydroxy-3β-methyl-21-(4-cyano-1 H-pyrazol-1′-yl)-19-nor-5β-pregnan-20-one (SAGE-217): a clinical next generation neuroactive steroid positive allosteric modulator of the (γ-aminobutyric acid) A receptor // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – T. 60, № 18. – C. 7810-7819.

175. Martinez Botella G., Salituro F. G., Harrison B. L., Beresis R. T., Bai Z., Shen K., Belfort G. M., Loya C. M., Ackley M. A., Grossman S. J., Hoffmann E., Jia S., Wang J., Doherty J. J., Robichaud A. J. Neuroactive Steroids. 1. Positive Allosteric Modulators of the γ-Aminobutyric Acid A Receptor: Structure–Activity Relationships of Heterocyclic Substitution at C-21 // Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – T. 58, № 8. – C. 3500-3511.

176. Elia A. E., Lalli S., Monsurrò M. R., Sagnelli A., Taiello A. C., Reggiori B., La Bella V., Tedeschi G., Albanese A. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis // European Journal of Neurology. – 2016. – T. 23, № 1. – C. 45-52.

177. Hogenkamp D. J., Tran M. B., Yoshimura R. F., Johnstone T. B., Kanner R., Gee K. W. Pharmacological profile of a 17β-heteroaryl-substituted neuroactive steroid // Psychopharmacology. – 2014. – T. 231, № 17. – C. 3517-3524.

178. Bandyopadhyaya A. K., Manion B. D., Benz A., Taylor A., Rath N. P., Evers A. S., Zorumski C. F., Mennerick S., Covey D. F. Neurosteroid analogues. 15. A comparative study of the anesthetic and GABAergic actions of alphaxalone, Δ16-alphaxalone and their corresponding 17-carbonitrile analogues // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2010. – T. 20, № 22. – C. 6680-6684.

179. Stastna E., Krishnan K., Manion B. D., Taylor A., Rath N. P., Chen Z.-W., Evers A. S., Zorumski C. F., Mennerick S., Covey D. F. Neurosteroid Analogues. 16. A New Explanation for the Lack of Anesthetic Effects of Δ16-Alphaxalone and Identification of a Δ17(20) Analogue with Potent Anesthetic Activity // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – T. 54, № 11. – C. 3926-3934.

180. Rey M., Kruse M. S., Alvarez L. D., Ghini A. A., Veleiro A. S., Burton G., Coirini H. Neuroprotective action of synthetic steroids with oxygen bridge. Activity on GABAA receptor // Experimental Neurology. – 2013. – T. 249. – C. 49-58.

181. Durán F. J., Edelsztein V. C., Ghini A. A., Rey M., Coirini H., Dauban P., Dodd R. H., Burton G. Synthesis and GABAA receptor activity of 2,19-sulfamoyl analogues of allopregnanolone // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – T. 17, № 18. – C. 6526-6533.

182. Duran F. J., Ghini A. A., Dauban P., Dodd R. H., Burton G. Synthesis of 6,19-Sulfamidate Bridged Pregnanes // The Journal of Organic Chemistry. – 2005. – T. 70, № 21. – C. 8613-8616.

183. Espino C. G., Fiori K. W., Kim M., Du Bois J. Expanding the Scope of C−H Amination through Catalyst Design // Journal of the American Chemical Society. – 2004. – T. 126, № 47. – C. 15378-15379.

184. Upasani R. B., Yang K. C., Acosta-Burruel M., Konkoy C. S., McLellan J. A., Woodward R. M., Lan N. C., Carter R. B., Hawkinson J. E. 3α-Hydroxy-3β-(phenylethynyl)-5β-pregnan-20-ones: Synthesis and Pharmacological Activity of Neuroactive Steroids with High Affinity for GABAA Receptors // Journal of Medicinal Chemistry. – 1997. – T. 40, № 1. – C. 73-84.

185. Anderson A., Boyd A. C., Byford A., Campbell A. C., Gemmell D. K., Hamilton N. M., Hill D. R., Hill-Venning C., Lambert J. J., Maidment M. S., May V., Marshall R. J., Peters J. A., Rees D. C., Stevenson D., Sundaram H. Anesthetic Activity of Novel Water-Soluble 2β-Morpholinyl Steroids and Their Modulatory Effects at $GABA_A$ Receptors // Journal of Medicinal Chemistry. – 1997. – T. 40, № 11. – C. 1668-1681.

186. Hunter P. Harnessing Nature's wisdom // EMBO reports. – 2008. – T. 9, № 9. – C. 838-840.

187. Ji H. F., Li X. J., Zhang H. Y. Natural products and drug discovery // EMBO reports. – 2009. – T. 10, № 3. – C. 194-200.

188. Koehn F. E., Carter G. T. The evolving role of natural products in drug discovery // Nature reviews Drug discovery. – 2005. – T. 4, № 3. – C. 206-220.

189. Harvey A. L., Edrada-Ebel R., Quinn R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era // Nature reviews drug discovery. – 2015. – T. 14, № 2. – C. 111-129.

190. Vasilevich N. I., Kombarov R. V., Genis D. V., Kirpichenok M. A. Lessons from Natural Products Chemistry Can Offer Novel Approaches for Synthetic Chemistry in Drug Discovery: Miniperspective // Journal of medicinal chemistry. – 2012. – T. 55, № 16. – C. 7003-7009.

191. Granger R. E., Campbell E. L., Johnston G. A. R. (+)- And (−)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant α1β2γ2L $GABA_A$ receptors // Biochemical Pharmacology. – 2005. – T. 69, № 7. – C. 1101-1111.

192. Hall A. C., Turcotte C. M., Betts B. A., Yeung W.-Y., Agyeman A. S., Burk L. A. Modulation of human $GABA_A$ and glycine receptor currents by menthol and related monoterpenoids // European Journal of Pharmacology. – 2004. – T. 506, № 1. – C. 9-16.

193. Mohammadi B., Haeseler G., Leuwer M., Dengler R., Krampfl K., Bufler J. Structural requirements of phenol derivatives for direct activation of chloride currents via $GABA_A$ receptors // European Journal of Pharmacology. – 2001. – T. 421, № 2. – C. 85-91.

194. Priestley C. M., Williamson E. M., Wafford K. A., Sattelle D. B. Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human $GABA_A$ receptors and a homo-oligomeric

GABA receptor from Drosophila melanogaster // British Journal of Pharmacology. – 2003. – T. 140, № 8. – C. 1363-1372.

195. Watt E. E., Betts B. A., Kotey F. O., Humbert D. J., Griffith T. N., Kelly E. W., Veneskey K. C., Gill N., Rowan K. C., Jenkins A., Hall A. C. Menthol shares general anesthetic activity and sites of action on the $GABA_A$ receptor with the intravenous agent, propofol // European Journal of Pharmacology. – 2008. – T. 590, № 1. – C. 120-126.

196. Zhang X.-B., Jiang P., Gong N., Hu X.-L., Fei D., Xiong Z.-Q., Xu L., Xu T.-L. A-Type GABA Receptor as a Central Target of TRPM8 Agonist Menthol // PLOS ONE. – 2008. – T. 3, № 10. – C. e3386.

197. Corvalán N. A., Zygadlo J. A., García D. A. Stereo-selective activity of menthol on $GABA_A$ receptor // Chirality. – 2009. – T. 21, № 5. – C. 525-530.

198. Hall A. C., Griffith T. N., Tsikolia M., Kotey F. O., Gill N., Humbert D. J., Watt E. E., Yermolina Y. A., Goel S., El-Ghendy B., Hall C. D. Cyclohexanol analogues are positive modulators of $GABA_A$ receptor currents and act as general anaesthetics in vivo // European Journal of Pharmacology. – 2011. – T. 667, № 1. – C. 175-181.

199. Luk K.-C., Stern L., Weigele M., O'Brien R. A., Spirt N. Isolation and Identification of "Diazepam-Like" Compounds From Bovine Urine // Journal of Natural Products. – 1983. – T. 46, № 6. – C. 852-861.

200. Mariel M., Alejandro C. P. $GABA_A$-Receptor Ligands of Flavonoid Structure // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2002. – T. 2, № 8. – C. 853-867.

201. Medina J. H., Viola H., Wolfman C., Marder M., Wasowski C., Calvo D., Paladini A. C. Overview—flavonoids: a new family of benzodiazepine receptor ligands // Neurochemical research. – 1997. – T. 22, № 4. – C. 419-425.

202. Dekermendjian K., Kahnberg P., Witt M.-R., Sterner O., Nielsen M., Liljefors T. Structure−Activity Relationships and Molecular Modeling Analysis of Flavonoids Binding to the Benzodiazepine Site of the Rat Brain $GABA_A$ Receptor Complex // Journal of Medicinal Chemistry. – 1999. – T. 42, № 21. – C. 4343-4350.

203. Marder M., Estiú G., Blanch L. B., Viola H., Wasowski C., Medina J. H., Paladini A. C. Molecular modeling and QSAR analysis of the interaction of flavone derivatives with the benzodiazepine binding site of the $GABA_A$ receptor complex // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2001. – T. 9, № 2. – C. 323-335.

204. Huen M. S. Y., Leung J. W. C., Ng W., Lui W. S., Chan M. N. S., Tze-Fei Wong J., Xue H. 5,7-Dihydroxy-6-methoxyflavone, a benzodiazepine site ligand isolated from Scutellaria baicalensis

Georgi, with selective antagonistic properties // Biochemical Pharmacology. – 2003. – T. 66, № 1. – C. 125-132.

205. Ren L., Chan W. M., Wang F., Xu Z., Zhao C., Mat W. K., Chai Y., Wong J. T.-F., Tsang S. Y., Xue H. Effects of flavone 6-substitutions on $GABA_A$ receptors efficacy // European Journal of Pharmacology. – 2011. – T. 670, № 1. – C. 121-129.

206. Cho S., Park J.-H., Pae A. N., Han D., Kim D., Cho N.-C., No K. T., Yang H., Yoon M., Lee C., Shimizu M., Baek N.-I. Hypnotic effects and GABAergic mechanism of licorice (Glycyrrhiza glabra) ethanol extract and its major flavonoid constituent glabrol // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2012. – T. 20, № 11. – C. 3493-3501.

207. Jin Z., Kim S., Cho S., Kim I.-H., Han D., Jin Y.-H. Potentiating effect of glabridin on $GABA_A$ receptor-mediated responses in dorsal raphe neurons // Planta medica. – 2013. – T. 79, № 15. – C. 1408-1412.

208. Shrestha S., Park J.-H., Lee D.-Y., Cho J.-G., Cho S., Yang H.-J., Yong H.-I., Yoon M.-S., Han D.-S., Baek N.-I. Rhus parviflora and its biflavonoid constituent, rhusflavone, induce sleep through the positive allosteric modulation of $GABA_A$-benzodiazepine receptors // Journal of Ethnopharmacology. – 2012. – T. 142, № 1. – C. 213-220.

209. Fernandez S. P., Karim N., Mewett K. N., Chebib M., Johnston G. A., Hanrahan J. R. Flavan-3-ol esters: new agents for exploring modulatory sites on $GABA_A$ receptors // British Journal of Pharmacology. – 2012. – T. 165, № 4. – C. 965-977.

210. Goutman J. D., Waxemberg M. D., Doñate-Oliver F., Pomata P. E., Calvo D. J. Flavonoid modulation of ionic currents mediated by $GABA_A$ and $GABA_C$ receptors // European Journal of Pharmacology. – 2003. – T. 461, № 2. – C. 79-87.

211. Hall B. J., Chebib M., Hanrahan J. R., Johnston G. A. R. Flumazenil-independent positive modulation of γ-aminobutyric acid action by 6-methylflavone at human recombinant α1β2γ2L and α1β2 $GABA_A$ receptors // European Journal of Pharmacology. – 2004. – T. 491, № 1. – C. 1-8.

212. Hall B. J., Chebib M., Hanrahan J. R., Johnston G. A. R. 6-Methylflavanone, a more efficacious positive allosteric modulator of γ-aminobutyric acid (GABA) action at human recombinant α2β2γ2L than at α1β2γ2L and α1β2 $GABA_A$ receptors expressed in Xenopus oocytes // European Journal of Pharmacology. – 2005. – T. 512, № 2. – C. 97-104.

213. Karim N., Gavande N., Wellendorph P., Johnston G. A. R., Hanrahan J. R., Chebib M. 3-Hydroxy-2′-methoxy-6-methylflavone: A potent anxiolytic with a unique selectivity profile at $GABA_A$ receptor subtypes // Biochemical Pharmacology. – 2011. – T. 82, № 12. – C. 1971-1983.

214. Gavande N., Karim N., Johnston G. A. R., Hanrahan J. R., Chebib M. Identification of Benzopyran-4-one Derivatives (Isoflavones) as Positive Modulators of $GABA_A$ Receptors // ChemMedChem. – 2011. – T. 6, № 8. – C. 1340-1346.

215. Benkherouf A. Y., Soini S. L., Stompor M., Uusi-Oukari M. Positive allosteric modulation of native and recombinant $GABA_A$ receptors by hops prenylflavonoids // European journal of pharmacology. – 2019. – T. 852. – C. 34-41.

216. Singhuber J., Baburin I., Ecker G. F., Kopp B., Hering S. Insights into structure–activity relationship of $GABA_A$ receptor modulating coumarins and furanocoumarins // European Journal of Pharmacology. – 2011. – T. 668, № 1. – C. 57-64.

217. Syafni N., Moradi-Afrapoli F., Danton O., Wilhelm A., Stadler M., Hering S., Potterat O., Hamburger M. HPLC-Based Activity Profiling for $GABA_A$ Receptor Modulators in Murraya exotica // Natural Product Communications. – 2019. – T. 14, № 1. – C. 1934578X1901400112.

218. Khom S., Baburin I., Timin E., Hohaus A., Trauner G., Kopp B., Hering S. Valerenic acid potentiates and inhibits $GABA_A$ receptors: Molecular mechanism and subunit specificity // Neuropharmacology. – 2007. – T. 53, № 1. – C. 178-187.

219. Trauner G., Khom S., Baburin I., Benedek B., Hering S., Kopp B. Modulation of $GABA_A$ Receptors by Valerian Extracts is Related to the Content of Valerenic Acid // Planta Med. – 2008. – T. 74, № 01. – C. 19-24.

220. Benke D., Barberis A., Kopp S., Altmann K.-H., Schubiger M., Vogt K. E., Rudolph U., Möhler H. GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts // Neuropharmacology. – 2009. – T. 56, № 1. – C. 174-181.

221. Kopp S., Baur R., Sigel E., Möhler H., Altmann K.-H. Highly Potent Modulation of $GABA_A$ Receptors by Valerenic Acid Derivatives // ChemMedChem. – 2010. – T. 5, № 5. – C. 678-681.

222. Khom S., Strommer B., Ramharter J., Schwarz T., Schwarzer C., Erker T., Ecker G., Mulzer J., Hering S. Valerenic acid derivatives as novel subunit-selective $GABA_A$ receptor ligands –in vitro and in vivo characterization // British Journal of Pharmacology. – 2010. – T. 161, № 1. – C. 65-78.

223. Campbell W. C. An introduction to the avermectins // New Zealand veterinary journal. – 1981. – T. 29, № 10. – C. 174-178.

224. Fisher. A.-S. Structure determination of avermectins // J. Am. chem. Soc. – 1980. – T. 86, № 3. – C. 157-159.

225. Fritz L. C., Wang C. C., Gorio A. Avermectin B1a irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuscular junction by reducing muscle membrane resistance // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1979. – T. 76, № 4. – C. 2062-2066.

226. Kass I., Wang C., Walrond J., Stretton A. Avermectin B_{1a}, a paralyzing anthelmintic that affects interneurons and inhibitory motoneurons in Ascaris // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1980. – T. 77, № 10. – C. 6211-6215.

227. Pong S., Wang C. Avermectin B_{1a} increases the number of GABA receptors in thoroughly washed rat brain membranes // Sot. Neurosci. Abstr. – T. 6 –, 1980. – C. 542.

228. Pong S. S., Wang C. C., Fritz L. C. Studies on the mechanism of action of avermectin B_{1a}: Stimulation of release of γ-aminobutyric acid from brain synaptosomes // Journal of Neurochemistry. – 1980. – T. 34, № 2. – C. 351-358.

229. Chabala J. C., Mrozik H., Tolman R. L., Eskola P., Lusi A., Peterson L. H., Woods M. F., Fisher M. H., Campbell W. C. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent // Journal of medicinal chemistry. – 1980. – T. 23, № 10. – C. 1134-1136.

230. C Campbell W. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents // Current pharmaceutical biotechnology. – 2012. – T. 13, № 6. – C. 853-865.

231. Strong M., Johnstone P. Interventions for treating scabies // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. № 3.

232. Dourmishev A. L., Dourmishev L. A., Schwartz R. A. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology // International journal of dermatology. – 2005. – T. 44, № 12. – C. 981-988.

233. Strycharz J. P., Yoon K. S., Clark J. M. A new ivermectin formulation topically kills permethrin-resistant human head lice (Anoplura: Pediculidae) // Journal of medical entomology. – 2008. – T. 45, № 1. – C. 75-81.

234. Сидоркин В. Применение Ивермектина при гиподерматозе крупного рогатого скота // Ветеринария. – 2001. № 6. – С. 31-33.

235. Vercruysse J., Rew R. S. Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy // CABI, – 2002. – №32

236. Shoop W., Soll M. Ivermectin, abamectin and eprinomectin // Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CABI – 2002. – C. 1-29.

237. Dutton C. J., Gibson S. P., Goudie A. C., Holdom K. S., Pacey M. S., Ruddock J. C., Bulock J. D., Richards M. K. Novel avermectins produced by mutational biosynthesis // The Journal of antibiotics. – 1991. – T. 44, № 3. – C. 357-365.

238. Conder G., Baker W., Genchi C. Chemistry, pharmacology and safety: doramectin and selamectin // Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CAB International, Wallingford, UK. – 2002. – C. 30-50.

239. Bishop B., Bruce C., Evans N., Goudie A., Gration K., Gibson S., Pacey M., Perry D., Walshe N., Witty M. Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats // Veterinary parasitology. – 2000. – Т. 91, № 3-4. – С. 163-176.

240. Shoop W. L., Egerton J. R., Eary C. H., Haines H. W., Michael B. F., Mrozik H., Eskola P., Fisher M. H., Slayton L., Ostlind D. A., Skelly B. J., Fulton R. K., Barth D., Costa S., Gregory L. M., Campbell W. C., Seward R. L., Turner M. J. Eprinomectin: A novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle // International Journal for Parasitology. – 1996. – Т. 26, № 11. – С. 1237-1242.

241. Улумбекова Г. Э. Здравоохранение России: 2018–2024 гг. Что надо делать? // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. № 1 (11).

242. Зефирова О., Зефиров Н. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2002. – Т. 43, № 4.

243. Meanwell N. A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design // Journal of medicinal chemistry. – 2011. – Т. 54, № 8. – С. 2529-2591.

244. Patani G. A., LaVoie E. J. Bioisosterism: a rational approach in drug design // Chemical reviews. – 1996. – Т. 96, № 8. – С. 3147-3176.

245. Rassokhina I. V., Tikhonova T. A., Kobylskoy S. G., Babkin I. Y., Shirinian V. Z., Gevorgyan V., Zavarzin I. V., Volkova Y. A. Synthesis of imidazo[2,1-b]thiazoles via copper-catalyzed A^3-coupling in batch and continuous flow // The Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Т. 82, № 18. – С. 9682-9692.

246. Briggs J. P. The zebrafish: a new model organism for integrative physiology // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2002. – Т. 282, № 1. – С. R3-R9.

247. Walsh R. N., Cummins R. A. The open-field test: a critical review // Psychological bulletin. – 1976. – Т. 83, № 3. – С. 482.

248. Maximino C., de Brito T. M., da Silva Batista A. W., Herculano A. M., Morato S., Gouveia Jr A. Measuring anxiety in zebrafish: a critical review // Behavioural brain research. – 2010. – Т. 214, № 2. – С. 157-171.

249. Laurie D. J., Seeburg P., Wisden W. The distribution of 13 $GABA_A$ receptor subunit mRNAs in the rat brain. II. Olfactory bulb and cerebellum // Journal of Neuroscience. – 1992. – Т. 12, № 3. – С. 1063-1076.

250. Forkuo G. S., Nieman A. N., Yuan N. Y., Kodali R., Yu O. B., Zahn N. M., Jahan R., Li G., Stephen M. R., Guthrie M. L. Alleviation of multiple asthmatic pathologic features with orally available and subtype selective $GABA_A$ receptor modulators // Molecular pharmaceutics. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 2088-2098.

251. Nguyen T. B. Recent advances in organic reactions involving elemental sulfur // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2017. – Т. 359, № 7. – С. 1066-1130.

252. Мохорт Н., Серединская Н., Киричок Л., Фиалков Ю., Липтуга Н. Синтез гибридных молекул на основе известных субстанций—перспективный путь создания леккарственных препаратов с поливалентной фармакологической активностью // Журнал Національної академії медичних наук України. – 2014. № 20,№ 3. – С. 300-305.

253. Chen F.-J. L., Yongjia; Xu, Man; Xia, Yuanzhi; Wink, Donald J.; Lee, Daesung. C-H Insertion by Alkylidene Carbenes To Form 1,2,3-Triazines and Anionic [3+2] Dipolar Cycloadditions To Form Tetrazoles: Crucial Roles of Stereoelectronic and Steric Effects // Organic Letters. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 718-723.

254. Pore V. S. D., Jaisingh M.; Charolkar, Chaitanya R.; Nawale, Laxman U.; Khedkar, Vijay M.; Sarkar, Dhiman. Design and synthesis of 11α-substituted bile acid derivatives as potential anti-tuberculosis agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Т. 25, № 19. – С. 4185-4190.

255. Hu Y., Chen J., Li B., Zhang Z., Gridnev I. D., Zhang W. Nickel-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of 2-Amidoacrylates // Angewandte Chemie. – 2020. – Т. 132, № 13. – С. 5409-5413.

256. Chen X. G., Li P., Holtz J. S. W., Chi Z., Pajcini V., Asher S. A., Kelly L. A. Resonance Raman examination of the electronic excited states of glycylglycine and other dipeptides: Observation of a carboxylate→ amide charge transfer transition // Journal of the American Chemical Society. – 1996. – Т. 118, № 40. – С. 9705-9715.

257. Hamilton N. M., Dawson M., Fairweather E. E., Hamilton N. S., Hitchin J. R., James D. I., Jones S. D., Jordan A. M., Lyons A. J., Small H. F. Novel steroid inhibitors of glucose 6-phosphate dehydrogenase // Journal of medicinal chemistry. – 2012. – Т. 55, № 9. – С. 4431-4445.

258. Muller D., Zeltser I., Bitan G., Gilon C. Building Units for N-Backbone Cyclic Peptides. 3. Synthesis of Protected Nα-(ω-Aminoalkyl)amino Acids and Nα-(ω-Carboxyalkyl)amino Acids // The Journal of Organic Chemistry. – 1997. – Т. 62, № 2. – С. 411-416.

259. Zavarzin I. V., Kuleshova E. S., Chernoburova E. I., Shchetinina M. A., Kolobov A. V., Plakhtinskii V. V., Dzhafarov M. K. Synthesis and biological activity of new avermectin 5-O-and 4 ″-O-acyl derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2014. – Т. 63, № 2. – С. 538-542.

260. Рассохина И. В. Трехкомпонентная конденсация ацетиленов с альдегидами и гетероциклическими аминами в синтезе аннелированных производных имидазола // Диссертация на соискание степени кандидата химических наук. – 2017.

261. Заварзин И. В. Монотиооксамиды и тиогидразиды оксаминовых кислот в органическом синтезе // Диссертация на соискание степени доктора химических наук. – 2009.

262. Yarovenko V. N., Polushina A. V., Levchenko K. S., Zavarzin I. V., Krayushkin M. M., Kotovskaya S. K., Charushin V. N. Synthesis and reactivity of monothiooxamides of the aminonitroarene series // Russian Chemical Bulletin. – 2009. – T. 58, № 6. – C. 1276-1280.

263. Alajarin M., Lopez-Leonardo C., Orenes R.-A., Pastor A., Sanchez-Andrada P., Vidal A. Exploring the Conversion of Macrocyclic 2,2′-Biaryl Bis(thioureas) into Cyclic Monothioureas: An Experimental and Computational Investigation // The Journal of Organic Chemistry. – 2018. – T. 83, № 22. – C. 14022-14035.

264. Ibrahim M. R., Fataftah Z. A., Hamed O. A. Synthesis of N,N'-diacylated 2,2'-biphenyleneurea // Journal of Chemical & Engineering Data. – 1988. – T. 33, № 1. – C. 69-70.

265. Rassokhina I. V., Shirinian V. Z., Zavarzin I. V., Gevorgyan V., Volkova Y. A. Copper (II)-mediated aerobic synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines via cascade aminomethylation/cycloisomerization of alkynes // The journal of organic chemistry. – 2015. – T. 80, № 21. – C. 11212-11218.

266. Nair D. K., Mobin S. M., Namboothiri I. N. N. Synthesis of imidazopyridines from the Morita–Baylis–Hillman acetates of nitroalkenes and convenient access to Alpidem and Zolpidem // Organic letters. – 2012. – T. 14, № 17. – C. 4580-4583.

267. Lichitsky B. V., Tretyakov A. D., Komogortsev A. N., Mityanov V. S., Dudinov A. A., Krayushkin M. M. Synthesis of Substituted Imidazo[1,2-a]Pyridin-3-yl-Acetic Acids by Multicomponent Condensation of 2-Aminopyridines with Arylglyoxals and Meldrum’s Acid // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2019. – T. 55, № 2. – C. 156-159.

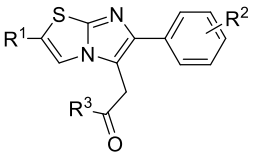
268. Westerfield M. A guide for the laboratory use of zebrafish (Danio rerio) // The zebrafish book. – 2000. – T. 4.

269. Nishimura Y., Okabe S., Sasagawa S., Murakami S., Ashikawa Y., Yuge M., Kawaguchi K., Kawase R., Tanaka T. Pharmacological profiling of zebrafish behavior using chemical and genetic classification of sleep-wake modifiers // Frontiers in pharmacology. – 2015. – T. 6. – C. 257.

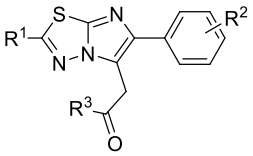
270. Kalueff A. V., Echevarria D. J., Homechaudhuri S., Stewart A. M., Collier A. D., Kaluyeva A. A., Li S., Liu Y., Chen P., Wang J. Zebrafish neurobehavioral phenomics for aquatic neuropharmacology and toxicology research // Aquatic Toxicology. – 2016. – T. 170. – C. 297-309.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Результаты моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий для серии 1,3-тиазол-аннелированных гетероциклов.



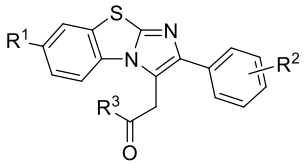
№	R^1	R^2	R^3	Docking score	№	R^1	R^2	R^3	Docking score
1	H	H	OEt	-4.191	13	H	H	NH_2	-4.852
2	H	*p*-Cl	OEt	-6.554	14	H	*p*-Cl	NH_2	-4.632
3	H	*p*-Br	OEt	-4.432	15	H	*p*-Br	NH_2	-4.847
4	H	*p*-F	OEt	-4.293	16	H	*p*-F	NH_2	-4.236
5	H	*p*-NO_2	OEt	-4.629	17	H	*p*-NO_2	NH_2	-4.123
6	H	*m*- NO_2	OEt	-5.242	18	H	*m*- NO_2	NH_2	-4.843
7	H	*o*-,*p*-Cl_2	OEt	-3.280	19	H	*o*-,*p*-Cl_2	NH_2	-4.572
8	H	*p*-Me	OEt	-4.543	20	H	*p*-Me	NH_2	-5.024
9	H	*p*-Et	OEt	-4.572	21	H	*p*-Et	NH_2	-4.832
10	H	*p*-OMe	OEt	-5.294	22	H	*p*-OMe	NH_2	-4.746
11	H	*m*-,*p*-$(OMe)_2$	OEt	-4.472	23	H	*m*-,*p*-$(OMe)_2$	NH_2	-4.923
12	H	*p*-Cl	NMe_2	-4.695	24	H	*p*-Cl	NEt_2	-4.048



№	R^1	R^2	R^3	Docking score	№	R^1	R^2	R^3	Docking score
1	H	H	OEt	-5.965	13	H	H	NH_2	-5.642
2	H	*p*-Cl	OEt	-4.466	14	H	*p*-Cl	NH_2	-6.234
3	H	*p*-Br	OEt	-4.853	15	H	*p*-Br	NH_2	-5.288
4	H	*p*-F	OEt	-5.309	16	H	*p*-F	NH_2	-5.014

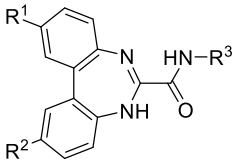
Продолжение таблицы.

5	H	*p*-NO_2	OEt	-4.665	17	H	*p*-NO_2	NH_2	-4.329
6	H	*m*- NO_2	OEt	-5.236	18	H	*m*- NO_2	NH_2	-4.758
7	H	*o*-,*p*-Cl_2	OEt	-3.586	19	H	*o*-,*p*-Cl_2	NH_2	-5.674
8	H	*p*-Me	OEt	-5.150	20	H	*p*-Me	NH_2	-5.856
9	H	*p*-Et	OEt	-5.024	21	H	*p*-Et	NH_2	-5.772
10	H	*p*-OMe	OEt	-4.480	22	H	*p*-OMe	NH_2	-5.239
11	H	*m*-,*p*-$(OMe)_2$	OEt	-4.472	23	H	*m*-,*p*-$(OMe)_2$	NH_2	-6.732
12	H	*p*-Cl	NPr_2	-4.428	24	H	*p*-Cl	NEt_2	-5.185

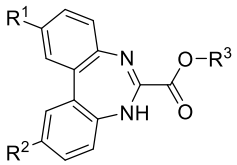


№	R^1	R^2	R^3	Docking score	№	R^1	R^2	R^3	Docking score
1	H	H	OEt	-7.965	13	H	H	NH_2	-11.085
2	H	*p*-Cl	OEt	-7.529	14	H	*p*-Cl	NH_2	-12.457
3	H	*p*-Br	OEt	-8.157	15	H	*p*-Br	NH_2	-12.003
4	H	*p*-F	OEt	-8.652	16	H	*p*-F	NH_2	-11.946
5	H	*p*-NO_2	OEt	-7.349	17	H	*p*-NO_2	NH_2	-10.874
6	H	*m*- NO_2	OEt	-7.344	18	H	*m*- NO_2	NH_2	-10.986
7	H	*o*-,*p*-Cl_2	OEt	-9.243	19	H	*o*-,*p*-Cl_2	NH_2	-12.125
8	H	*p*-Me	OEt	-9.452	20	H	*p*-Me	NH_2	-11.429
9	H	*p*-Et	OEt	-8.571	21	H	*p*-Et	NH_2	-10.645
10	H	*p*-OMe	OEt	-7.385	22	H	*p*-Me	NMe_2	-10.951
11	H	*m*-,*p*-$(OMe)_2$	OEt	-8.249	23	H	*p*-Cl	NMe_2	-11.626
12	H	*p*-Cl	NPr_2	-10.379	24	H	*p*-Cl	NEt_2	-10.234

Приложение 2. Результаты моделирования лиганд-рецепторных взаимодействий для серии функционализированных дибензо[*d*,*f*][1,3]диазепинов.



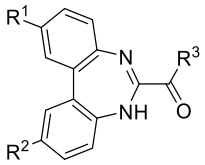
№	R^1	R^2	R^3	Docking score	№	R^1	R^2	R^3	Docking score
1	H	H	*p*-ClC_6H_4	-8.133	13	Br	Br	C_6H_5	-7.221
2	H	H	*p*-BrC_6H_4	-7.125	14	Me	Me	C_6H_5	-8.331
3	H	H	*p*-FC_6H_4	-7.012	15	H	H	Me	-9.577
4	H	H	*p*-$NO_2C_6H_4$	-8.438	16	H	H	Et	-7.233
5	H	H	*o*-,*p*-$Cl_2C_6H_4$	-9.472	17	H	H	Pr	-8.123
6	H	H	C_6H_5	-7.247	18	H	H	Bu	-8.851
7	H	H	*p*-MeC_6H_4	-9.472	19	H	H	*i*-Pr	-7.567
8	H	H	*p*-$OMeC_6H_4$	-8.533	20	H	H	*н*-C_7H_{15}	-8.013
9	H	H	*бензотиазол-2-ил*	-9.820	21	Br	Br	Me	-9.262
10	H	H	*1-нафтил*	-9.615	22	Me	Me	Me	-7.156
11	Br	Br	*p*-ClC_6H_4	-8.322	23	Br	Br	*н*-C_7H_{15}	-8.132
12	Me	Me	*p*-ClC_6H_4	-8.653	24	Me	Me	*н*-C_7H_{15}	-7.919



№	R^1	R^2	R^3	Docking score	№	R^1	R^2	R^3	Docking score
1	H	H	*p*-ClC_6H_4	-5.885	13	Br	Br	C_6H_5	-4.129
2	H	H	*p*-BrC_6H_4	-5.032	14	Me	Me	C_6H_5	-6.484
3	H	H	*p*-FC_6H_4	-5.366	15	H	H	Me	-4.241
4	H	H	*p*-$NO_2C_6H_4$	-5.467	16	H	H	Et	-6.011
5	H	H	*o*-,*p*-$Cl_2C_6H_4$	-4.115	17	H	H	Pr	-5.198

Продолжение таблицы.

6	H	H	C_6H_5	-5.969	18	H	H	Bu	-5.988
7	H	H	*p*-MeC_6H_4	-5.256	19	H	H	*i*-Pr	-5.134
8	H	H	*p*-$OMeC_6H_4$	-5.174	20	H	H	*н*-C_7H_{15}	-5.562
9	H	H	*o*-,*p*-$(OMe)_2$-C_6H_4	-5.385	21	Br	Br	Me	-4.571
10	H	H	*1-нафтил*	-5.068	22	Me	Me	Me	-5.215
11	Br	Br	*p*-Cl-C_6H_4	-5.467	23	Br	Br	*н*-C_7H_{15}	-4.431
12	Me	Me	*p*-Cl-C_6H_4	-4.413	24	Me	Me	*н*-C_7H_{15}	-4.995



№	R^1	R^2	R^3	Docking score	№	R^1	R^2	R^3	Docking score
1	H	H	*p*-ClC_6H_4	-4.971	13	13	Br	Br	-4.437
2	H	H	*p*-BrC_6H_4	-5.328	14	14	Me	Me	-5.466
3	H	H	*p*-FC_6H_4	-5.367	15	15	H	H	-5.103
4	H	H	*p*-$NO_2C_6H_4$	-4.524	16	16	H	H	-4.015
5	H	H	*o*-,*p*-$Cl_2C_6H_4$	-5.789	17	17	H	H	-4.744
6	H	H	C_6H_5	-4.924	18	18	H	H	-5.069
7	H	H	*p*-MeC_6H_4	-4.445	19	19	H	H	-4.159
8	H	H	*p*-$OMeC_6H_4$	-5.893	20	20	H	H	-5.103
9	H	H	*o*-,*p*-$(OMe)_2$-C_6H_4	-5.421	21	21	Br	Br	-5.045
10	H	H	*1-нафтил*	-5.689	22	22	Me	Me	-4.417
11	Br	Br	*p*-ClC_6H_4	-5.463	23	23	Br	Br	-4.289
12	Me	Me	*p*-ClC_6H_4	-4.748	24	24	Me	Me	-5.033