

На правах рукописи



Попадюк Ирина Игоревна

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ**

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2017

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

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Салахутдинов Нариман Фаридович
заведующий лабораторией, НИОХ СО РАН

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Казакова Оксана Борисовна
ведущий научный сотрудник,
ФГБУН Уфимский Институт химии РАН

кандидат химических наук
Королева Людмила Сергеевна,
научный сотрудник, ФГБУН Институт
химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химии Коми
научного центра УрО РАН

Защита состоится «22» сентября 2017 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.ed.gov.ru/>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан « » июля 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Шульц Эльвира Эдуардовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние десятилетия желчные кислоты привлекают внимание исследователей из различных областей химической науки: медицинской химии, супрамолекулярной химии, наук о материалах и других. Благодаря широкому спектру их нативной биологической активности, уникальным физико-химическим свойствам, особенностям строения, высокой энантиомерной чистоте и доступности они представляют собой перспективный исходный материал для химических превращений.

Вследствие амфифильной природы желчных кислот, а также присущего им органотропизма, обусловленного участием в процессе кишечно-печёночной циркуляции, желчные кислоты являются перспективными молекулами для создания потенциальных доставщиков препаратов, предназначенных для лечения заболеваний печени, увеличивающих кишечную адсорбцию или снижающих уровень холестерина, а также для создания конъюгатов с лекарственными агентами или биологически активными молекулами для повышения биодоступности последних или уменьшения их токсичности. Кроме того, на основе желчных кислот синтезируют противораковые агенты: некоторые производные проявляют высокую ингибирующую активность против ряда опухолевых клеточных линий.

Степень разработанности темы. В настоящее время в научной литературе имеется довольно большое число публикаций, посвященных химическим модификациям или физико-химическим характеристикам желчных кислот, а также большое число обзоров по биологической активности и использованию в медицинской химии самих кислот и их производных.

Множество возможных путей модификации желчных кислот, таких как образование солей, сложных эфиров или амидов из нативной карбоксильной группы; этерификация, замещение, элиминирование гидроксильных групп, их окисление до карбонильных и последующие модификации оксопроизводных и многие другие наряду с широким спектром биологической активности синтезируемых производных (цитотоксическое, противовоспалительное, противогрибковое и противомикробное действие и многие другие) в настоящее время обуславливает постоянный интерес исследователей к химии соединений этого класса. В то же время глубокие трансформации стероидного остова встречаются редко. В связи с этим, синтез новых биологически активных производных желчных кислот трансформацией как стероидного остова, так и боковой цепи представляет важную и актуальную задачу медицинской химии.

Цель и задачи. Целью диссертационного исследования является синтез новых производных дезоксихолевой кислоты с разнообразным набором функциональных групп как в стероидном остове, так и в боковой цепи молекулы для дальнейшего исследования биологической активности и установления взаимосвязи «структура – свойство».

Основными задачами данной работы являются:

1. Синтез производных дезоксихолевой кислоты, содержащих 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент (известная фармакофорная группа) в цикле А стероидного остова.
2. Получение производных дезоксихолевой кислоты, содержащих различные α,β -ненасыщенные карбонильные фрагменты в циклах А и С стероидного остова.
3. Модификация цикла А стероидного остова дезоксихолевой кислоты азотсодержащими функциональными группами.
4. Создание библиотеки производных дезоксихолевой кислоты с гетероциклическими фрагментами в цикле А стероидного остова или боковой цепи.

Научная новизна, практическая и теоретическая значимость. В результате проведённых исследований был синтезирован большой ряд производных дезоксихолевой кислоты, проявляющих антипролиферативную и противовоспалительную активность *in vitro*.

Осуществлен синтез 3-оксопроизводных дезоксихолевой кислоты, содержащих 12-оксо или 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С стероидного остова. Изучена реакция окисления метилового эфира 3-ацетокси-12-оксо-5 β -холан-24-овой кислоты диоксидом селена (IV) в микроволновом реакторе, подобраны условия получения 3-оксопроизводного дезоксихолевой кислоты, содержащего 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С, позволившие сократить количество используемого окислителя и время протекания реакции. На базе полученных остовов впервые синтезированы соединения, содержащие 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент (известную фармакофорную группу) в цикле А стероидного остова дезоксихолевой кислоты. Синтезирован ряд производных, содержащих различные α,β -ненасыщенные карбонильные фрагменты в цикле А стероидного остова; в ходе работы были подобраны условия для региоселективного формирования двойных связей. Детальное изучение взаимосвязи «структура – биологическая активность» целевых продуктов и интермедиатов показало влияние фармакофорного фрагмента и позволило выявить соединение-лидер – метиловый эфир 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты, – проявляющее высокую антипролиферативную активность *in vitro* в отношении исследованных опухолевых клеточных линий.

Основываясь на результатах анализа «структура–свойство» была проведена модификация положений 2 и 3 дезоксихолевой кислоты гетероатомсодержащими функциональными группами. На основе выявленного соединения-лидера впервые был синтезирован ряд 2-аминометиленовых производных дезоксихолевой кислоты, проявивших антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток различной природы. В ходе проделанной работы подобраны оптимальные условия синтеза метилового эфира 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты (соединения-лидера) в качестве единственного продукта без примеси его структурного изомера.

Взаимодействием метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с илидами серы были синтезированы 3-эпоксипроизводные дезоксихолевой кислоты. В

ходе работы были подобраны условия, позволяющие селективно получать один изомер эпоксипроизводного с высоким выходом. Раскрытием эпоксидного цикла азот- и серацентрированными нуклеофилами синтезирован набор новых производных дезоксихолевой кислоты, модифицированных по положению 3 различными алифатическими и циклическими диаминами, алифатическими аминоспиртами, а также арил- и гетарилсульфанильными фрагментами. Анализ результатов исследования антипролиферативной активности синтезированных соединений показал, что введение в цикл А остова дезоксихолевой кислоты азотсодержащих функциональных групп является более предпочтительным, чем арил- или гетарилсульфанильных фрагментов, с точки зрения увеличения антипролиферативной активности. Было выявлено, что производные дезоксихолевой кислоты, содержащие в цикле А стероидного остова гетарилсульфанильные фрагменты, проявляют противовоспалительную активность в *in vitro* и *in vivo* моделях. Также была показана перспективность использования производных дезоксихолевой кислоты, содержащих в положении 3 стероидного остова алифатический диаминовый фрагмент, в качестве лигандов для комплексообразования (на примере цинка).

Впервые осуществлен синтез библиотеки 1,2,4-оксадиазольных производных дезоксихолевой кислоты, содержащих алкильные или ароматические заместители в гетероциклическом фрагменте. Использование в качестве стартового соединения 3,12-диацетоксипроизводного дезоксихолевой кислоты и последующий частичный или полный гидролиз ацетокси-групп на завершающей стадии синтеза позволили получить целевые соединения на трех типах стероидного остова (3,12-диацетокси-5 β -холан, 3-гидрокси-12-ацетокси-5 β -холан, 3,12-дигидрокси-5 β -холан) и выявить закономерности «структура – биологическая активность» в зависимости от гидрофобности остова. В результате исследований антипролиферативной активности *in vitro* выявлены наиболее активные соединения, содержащие ароматические заместители в цикле 1,2,4-оксадиазола.

Доступность исходной дезоксихолевой кислоты, легкость и эффективность предложенных методик синтеза, высокие выходы и масштабируемость изученных превращений в сочетании с полученными результатами исследования биологической активности синтезированных производных позволяют считать рассматриваемые подходы перспективными в дизайне новых фармакологических агентов.

Методология и методы исследования. В основе методологии исследования лежат работы, посвященные модификациям желчных кислот и природных соединений стероидного или тритерпенового ряда, в работе использовались существующие литературные методики, а также проводилась их модификация для получения новых соединений. Выделение и очистка продуктов осуществлялись методами экстракции, осаждения, колоночной хроматографии, кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H , ^{13}C , включая гетероядерные (^1H – ^{13}C) корреляции, масс-спектрометрия, элементный анализ, определение температуры плавления и высокоэффективная жидкостная хроматография.

Положения, выносимые на защиту.

1. Методики синтеза 2-циано-3-оксо-1(2)-енового фрагмента в цикле А и 12-оксо- или 12-оксо-9(11)-еновых фрагментов в цикле С стероидного остова с учетом особенностей реакционной способности дезоксихолевой кислоты. Способы региоселективного формирования двойных связей в цикле А 3-оксопроизводных дезоксихолевой кислоты в зависимости от типа используемого электрофильного агента.

2. Методика региоселективного синтеза метилового эфира 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты конденсацией метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с метилформиатом в присутствии гидрида натрия. Способ модификации 2-гидроксиметиленового производного диаминами и аминспиртами с образованием 2-аминометиленовых производных дезоксихолевой кислоты.

3. Образование единственного стереоизомера эпоксипроизводного – метилового эфира С-3 β -эпокси-12-оксо-5 β -холан-24-овой кислоты – реакцией метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с метилидом диметилсульфоксония. Метод синтеза производных дезоксихолевой кислоты, содержащих в положении 3 различные алифатические и циклические полифункциональные амины, а также арил- и гетарилсульфанильные фрагменты, раскрытием эпоксидного цикла азот- и серацентрированными нуклеофилами.

4. Способ получения биоизостеров дезоксихолевой кислоты трансформацией нативной карбоксильной группы в 3'-замещенные 1',2',4'-оксадиазольные циклы, содержащие алкильные или ароматические заместители.

Степень достоверности и апробация результатов. При выполнении данного исследования было синтезировано 74 соединения, из них 58 ранее не описаны. Строение и чистота соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии (в том числе с применением двумерных корреляционных спектров NOESY, COSY), масс-спектрометрии высокого разрешения, высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях и симпозиумах: Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2012» (Москва, 2012); VI Всероссийская конференция молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012» (Санкт-Петербург, 2012); Молодежная научная школа конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012); 50-я Международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс» (НГУ, Новосибирск, 2012); 4th Annual Russian-Korean Conference “Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology” (Novosibirsk, Russia, 2012); Международный молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2013» (Москва, 2013); X Международная конференция студентов и молодых учёных «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2013); 51-я Международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс» (НГУ, Новосибирск, 2013); Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry", (Sheregesh, Russia, 2015); 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry «MedChem-2015» (Novosibirsk,

Russia, 2015); Междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии «МОБИХИМ-2015» (пгт Новый свет, Крым, 2015); 52nd International Conference on Medicinal Chemistry RICT-2016 (Caen, Normandy, France, 2016); Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии (Санкт-Петербург, пос. Репино, 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 15 тезисов докладов и 3 статьи в российских и международных научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК РФ, и рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 176 страницах, содержит 7 таблиц, 26 рисунков и 53 схемы. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, перечня используемых сокращений и списка литературы, включающего 256 наименований.

Личный вклад соискателя. Соискателем выполнена химическая экспериментальная часть работы, структурная идентификация продуктов с использованием спектральных данных и анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений. Автор провел изучение оригинальной литературы, подготовил публикации и представлял доклады по теме диссертационной работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ: грант № 14-01-31408 и грант № 16-33-00414.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор посвящен современным подходам к модификации желчных кислот с целью синтеза соединений, обладающих ценными физико-химическими и биологическими свойствами, и охватывает доступные литературные данные, опубликованные в период с 2000 по 2015 гг.

Объектом исследований данной работы является дезоксихолевая кислота (ДХК), вторичная желчная кислота, образующаяся из холевой кислоты в кишечнике млекопитающих под воздействием кишечной микрофлоры.

1. Синтез α -замещенных α,β -ненасыщенных карбонильных производных дезоксихолевой кислоты

Задачей данной части работы стал синтез соединения, содержащего 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый в цикле А и 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С стероидного остова ДХК. Ранее было показано, что данные модификации обуславливают высокую активность полусинтетических производных тритерпеновых кислот (олеаноловой и глицирретовой). Еще одной задачей стал синтез соединений, содержащих 12-оксо-9(11)-еновый или 12-оксо фрагмент в цикле С и различные α,β -ненасыщенные 3-оксо фрагменты в цикле А для изучения зависимости «структура–свойство».

Ключевыми интермедиатами в синтезе целевых соединений являются 3-оксопроизводные ДХК **2** и **7**, содержащие в цикле С 12-оксо или 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент соответственно (Схема 1). В качестве стартового соединения был выбран метиловый эфир ДХК **1**, полученный метилированием ДХК диазометаном (Схема 1). Дикетон **2** получили окислением соединения **1** реагентом Джонса с выходом 94%. Интермедиат **7** синтезировали исходя из метилового эфира ДХК **1** по приведенной схеме 1. Защита 3-ОН группы в ходе реакции ацилирования уксусным ангидридом в пиридине (соединение **3**) с последующим окислением свободной гидроксильной группы реагентом Джонса привели к образованию карбонильной группы в 12-м положении (соединение **4**). Дальнейшее формирование 9(11)-двойной связи осуществляли взаимодействием с SeO_2 . Кипячение соединения **4** с шестикратным избытком SeO_2 в уксусной кислоте в течение 24 часов приводило к образованию продукта **5** с выходом 75%. Последующее удаление защитной группы KOH в метаноле приводило к образованию соединения **6**, окислением которого реагентом Джонса получили ключевой интермедиат **7**, его общий выход составил 45% в пересчете на эфир **1**.

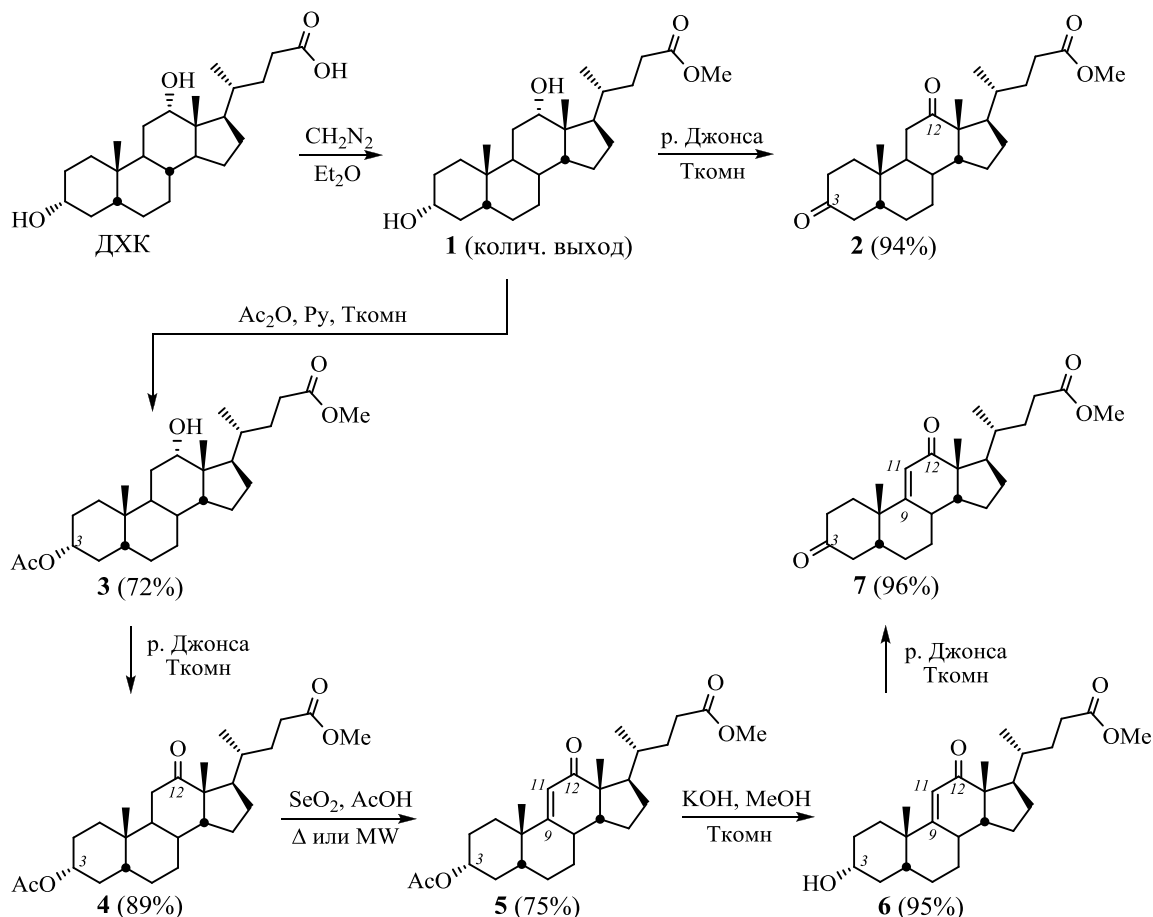


Схема 1

К основным недостаткам стадии окисления 12-оксопроизводного **4** диоксидом селена (IV) можно отнести большой расход реагента, а также длительное время протекания реакции: полная конверсия достигалась при непрерывном кипячении в течение 24 часов. В случае неполной конверсии разделение продукта **5** и реагента **4**

методом колоночной хроматографии является трудоёмким и малоэффективным, поскольку оба вещества имеют близкие величины фактора удерживания.

Использование микроволнового излучения в качестве альтернативного способа нагрева реакционных смесей часто оказывается полезным в органическом синтезе, поскольку оно позволяет значительно сократить время протекания органических реакций и избежать нежелательных побочных процессов. Для подбора условий окисления **4** диоксидом селена в уксусной кислоте мы провели ряд экспериментов с использованием микроволнового излучения и изучили зависимость от температуры реакционной смеси, соотношения и концентрации реагентов. В результате было показано, что использование микроволнового реактора в синтезе позволяет сократить время протекания реакции с 24 часов до 30 минут и уменьшить количество используемого SeO_2 с шестикратного избытка до трехкратного.

Далее был осуществлен синтез целевых продуктов, содержащих 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент в цикле А. Для введения нитрильной группы в α -положение к карбонильной, выбран способ, заключающийся в раскрытии изоксазольного цикла, поскольку этот метод часто используется в химии природных соединений (Схема 2). Изоксазольный цикл формировали в два этапа: первоначально получили 1,3-дикарбонильный фрагмент в цикле А, который затем циклизовали взаимодействием с гидроксиламином. Взаимодействие 3-оксопроизводного **7**, содержащего 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С, с метилформиатом в присутствии метилата натрия привело к образованию 2- (**8a**) и 4-гидроксиметиленовых (**8b**) производных в соотношении 10:1 (по данным ЯМР ^1H). В то время как реакция 3,12-диоксопроизводного **2** с метилформиатом в тех же условиях привела к образованию 2- (**9a**) и 4-гидроксиметиленовых (**9b**) производных в соотношении 2:1 (по данным ЯМР ^1H). Различная реакционная способность карбонильных групп циклов А и С соединения **2** позволяет модифицировать цикл А, не затрагивая при этом цикл С. Дальнейшие превращения проводили со смесями изомеров **8a,b** (выход сырого продукта 97%) и **9a,b** (количественный выход сырого продукта).

Индивидуальные изомеры **8a**, **8b**, **9a**, **9b** были выделены колоночной хроматографией с выходами 66, 5, 19, 12% соответственно и охарактеризованы. Низкие выходы обусловлены близкими значениями факторов удерживания соответствующих изомеров, что препятствует полному разделению соединений. Наряду с индивидуальными изомерами в результате хроматографии были выделены фракции, содержащие смеси продуктов **8a,b** (9%) и **9a,b** (35%) соответственно. Конфигурация двойной связи гидроксиметиленовой группы в соединениях **8a**, **8b**, **9a**, **9b** была определена на основании анализа следующих спектральных данных:

– Химические сдвиги ОН-групп находятся в диапазоне 14.2–15.5 м.д. в спектрах ЯМР ^1H всех этих соединений. Такие сдвиги характерны для сильной водородной связи, поэтому существует только одна возможная ориентация двойной связи относительно карбонильной группы при С-3 (Z-конфигурация двойной связи);

– Z-ориентация хорошо согласуется с данными спектров NOESY ^1H - ^1H : для **8a** наблюдаются кросс-пики между (H-26)–(H-1,1') и (H-26)–(H-11); для **9a** – между (H-

26)–(H-1') и (H-26)–(H-11e); для **8b** и **9b** – между (H-26)–(H-5), (H-26)–(H-6e), (H-26)–(H-7a)).

Изоксазольные производные **10a,b**, содержащие 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С, были получены конденсацией **8a,b** с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.1 экв.) в смеси $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре за 8 часов (выход сырого продукта 94%). Дальнейшие превращения проводили со смесью изомеров **10a,b**. Для установления структуры и физико-химических характеристик соединения **10a** и **10b** были выделены колоночной хроматографией с выходами 68 и 9% соответственно. Конденсация смеси гидроксиметиленовых производных **9a,b**, содержащих в цикле С только 12-оксогруппу, с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.1 экв.) в среде $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ при 40°C в течение трех часов привела к образованию смеси соединений **11a,b**, которая далее использовалась без разделения. Индивидуальные изомеры **11a** и **11b** были выделены колоночной хроматографией с выходами 25 и 21% соответственно. Низкие выходы соединений **11a** и **11b** обусловлены близкими значениями их факторов удерживания; в результате хроматографии также была выделена фракция, содержащая смесь продуктов **11a,b** с выходом 30%.

Расщепление изоксазольных циклов в соединениях **10a,b** и **11a,b** проводили метилатом натрия в метаноле при комнатной температуре. Изоксазольный цикл соединения **10a** раскрывался с образованием CN-группы (соединение **12**), в то время как изоксазольный цикл соединения **10b** не подвергался расщеплению в данных условиях. О раскрытии изоксазольного цикла свидетельствует исчезновение сигналов группы СН-26 соединения **10a** в спектрах ЯМР (δ_{H} 8.01 м.д. и δ_{C} 148.65 м.д.), а также возникновение сигнала CN-группы на δ 115.75 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . Продукт **12** был выделен из реакционной смеси колоночной хроматографией на силикагеле (выход 64%). Взаимодействие смеси изомеров **11a,b** с метилатом натрия в метаноле приводило к раскрытию только изоксазольного цикла соединения **11a** и образованию продукта **13**. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдается исчезновение сигналов группы СН-26 соединения **11a** (δ_{H} 7.98 м.д. и δ_{C} 149.13 м.д.) и возникновение сигнала CN-группы на δ_{C} 116.08 м.д. Соединения **13** и **11b** разделяли колоночной хроматографией на силикагеле.

Ряд проведенных нами дополнительных экспериментов с изоксазольными производными **10b** и **11b** показал, что увеличение температуры реакционной смеси или времени реакции не приводят к раскрытию изоксазольного цикла. Детальное исследование указанной реакции не проводилось, поскольку соединения **10b** и **11b** являются минорными изомерами.

Формирование 1(2)-двойной связи в цикле А осуществляли кипячением соединений **12** и **13** с 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-хиноном (DDQ) в бензоле. Окисление соединения **12**, содержащего в цикле С 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент, привело к образованию целевого продукта **14**, содержащего в цикле А 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент, с выходом 55%. Общий выход соединения **14** в пересчете на соединение **7** составил 15%. Второй целевой продукт **15** был получен из соединения **13**, содержащего в цикле С только 12-оксогруппу, таким же способом, общий выход в пересчете на соединение **2** составил 35%.

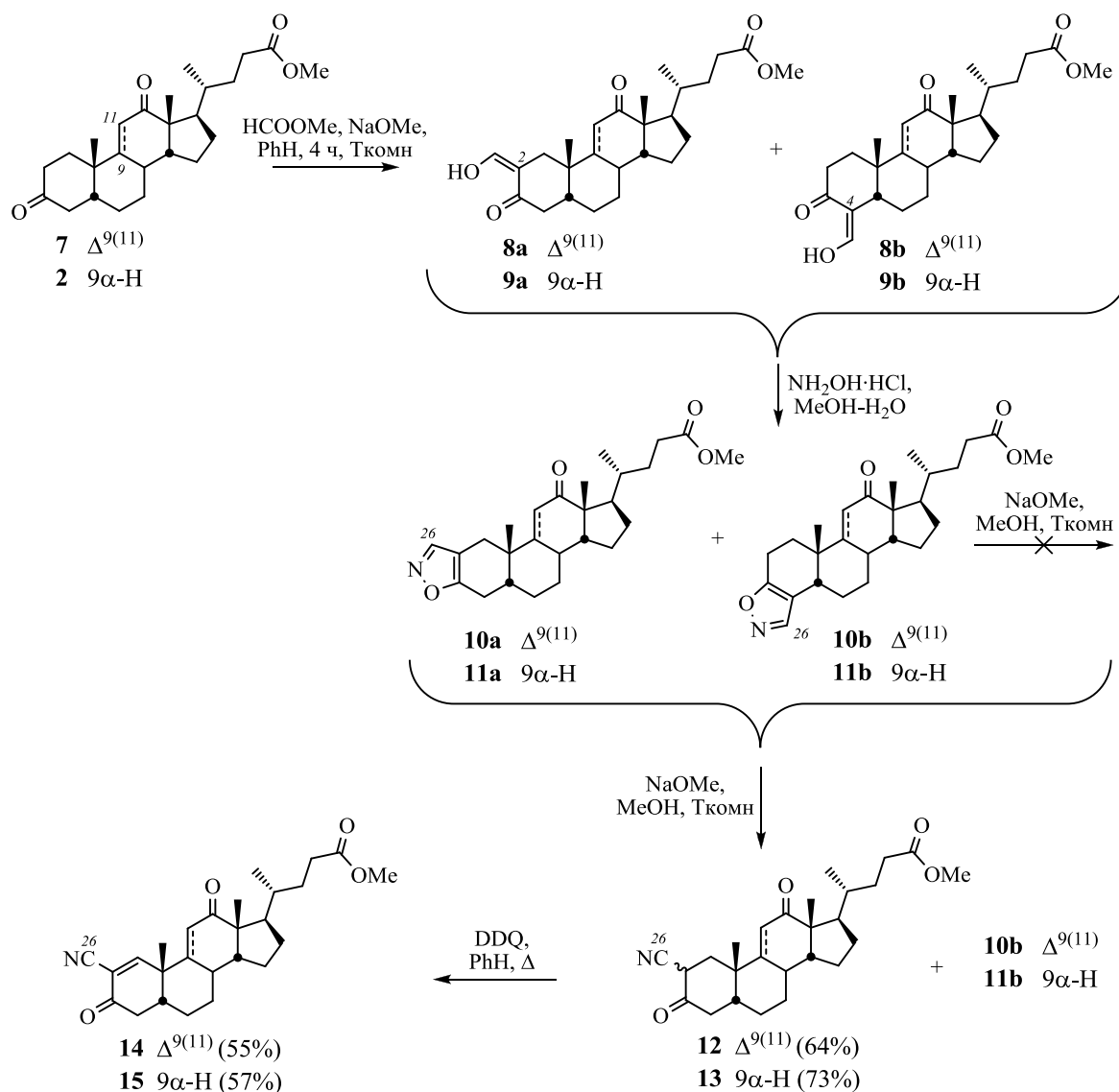


Схема 2

В рамках поставленных задач были получены соединения **16–19** (Схема 3).

Для введения в стероидный остов 4(5)-двойной связи использовалась известная литературная методика, включающая в себя получение 4-бромпроизводного и последующую реакцию дегидробромирования. Так, взаимодействие соединения **7** с бромом в уксусной кислоте с последующим нагреванием бромпроизводного с карбонатом лития и бромидом лития в ДМФА привело к образованию продуктов **16** и **17** в соотношении 4:1 (по данным ЯМР ^1H), содержащих 4(5)- и 1(2)-двойную связь в цикле А соответственно. Соединение **16** было выделено колоночной хроматографией с выходом 60%. Бромирование 3,12-диоксопроизводного **2** и последующее дегидробромирование привело к образованию продуктов **18** и **19** в соотношении 4:1, содержащих 4(5)- и 1(2)-двойную связь в цикле А соответственно, которые были выделены колоночной хроматографией с выходами 63 и 16% (Схема 3).

Еще один общий метод получения α,β -непредельных карбонильных соединений заключается во взаимодействии карбонильного соединения с PhSeCl и последующим окислением промежуточного селенсодержащего продукта. Реакция соединения **7** с PhSeCl (1.1 экв.) в этилацетате и последующее окисление

селенорганического интермедиата перекисью водорода в ТГФ приводит к образованию продукта **17**, содержащего 3-оксо-1(2)-еновый фрагмент, а также следовых количеств соединений **16** и 3-оксо-1,4-диенового производного (по данным ЯМР ^1H). При проведении аналогичной реакции с 3,12-диоксопроизводным **2** наблюдалось образование сложной смеси продуктов (продукт **19** являлся основным) в сочетании с неполной конверсией исходного кетона (50%), которая не изменялась при увеличении времени реакции. Увеличение количества PhSeCl до 1.5 эквивалентов приводило к увеличению доли 3-оксо-1,4-диенового производного в реакционной смеси. Проведение реакции в хлористом метиле или ТГФ также не приводило к полной конверсии исходного кетона или значительному изменению состава реакционной смеси.

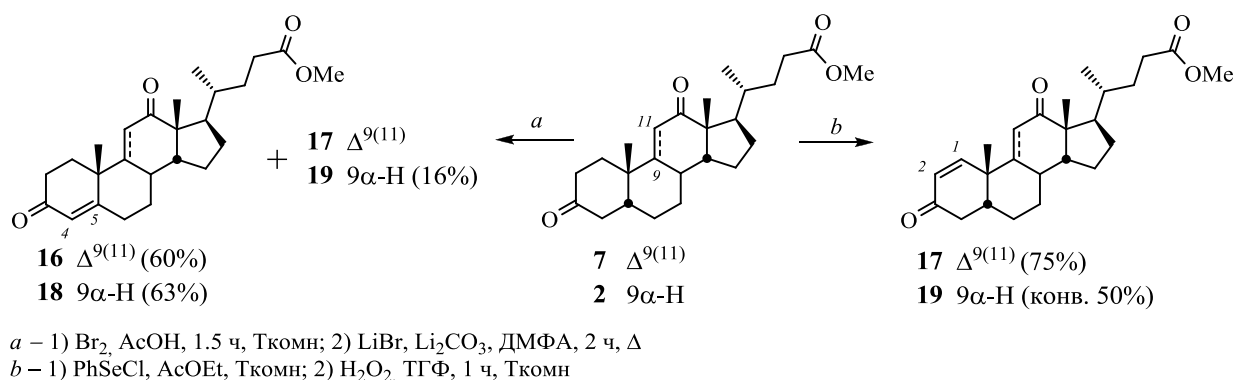


Схема 3

Синтезированные целевые соединения (**14-19**), а также промежуточные продукты синтеза (**2**, **7-11**) были исследованы на антипролиферативную активность *in vitro* в лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН на ряде опухолевых и нормальных клеточных линий. Анализ результатов исследования показал, что среди целевых соединений наиболее активным является производное **14**. Среди промежуточных соединений синтеза наиболее активными оказались гидроксиметиленовые производные **8a**, **9a**, **8b** и изоксазольное производное **10a**. Все синтезированные производные проявляют высокую селективность в отношении опухолевых клеток кишечно-печеночной природы. Кроме того, полученные соединения проявили противовоспалительную активность *in vitro* (способность ингибировать продукцию оксида азота (II) – одного из медиаторов воспалительных процессов в живых организмах – индуцибельной NO-синтазой), обладали близкими значениями IC_{50} вне зависимости от функциональных групп остова, которые были несколько ниже, чем у ДХК.

2. Синтез 2-аминометиленовых производных метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты

Анализ литературы показал, что модификация стероидного остова или карбоксильной группы желчных кислот азотсодержащими функциональными группами зачастую приводит к соединениям, обладающим ценными биологическими свойствами (противоопухолевая, противомикробная, противогрибковая и

противотуберкулезная активности, ингибирование кишечных и печеночных транспортеров желчных кислот и др.).

Данная часть работы посвящена модификации гидроксиметиленовой группы производного **9a** – одного из наиболее активных соединений, выявленного в предыдущей части работы – азотсодержащими фрагментами.

Метилвый эфир 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты **9a** образуется в смеси со своим структурным изомером – 4-гидроксиметиленовым производным **9b** в реакции, описанной выше (Схема 2). В указанных условиях соотношение **9a** : **9b** составило 2:1 согласно данным ЯМР ^1H , выход смеси изомеров **9a,b** после очистки колоночной хроматографией составил 82%. Для увеличения содержания изомера **9a** в реакционной смеси реакцию конденсации проводили с использованием таких оснований, как гидрид натрия и *трет*-бутилат калия. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании гидрида натрия: соотношение соединений **9a** и **9b** в реакционной смеси составило 8:1; в то время как при проведении реакции с Bu^tOK соотношение продуктов составило 3:1, согласно данным ЯМР ^1H (Таблица 1). Следует отметить, что при увеличении времени реакции, проводимой с NaNH , с 4 до 72 часов, в реакционной смеси обнаруживалось только соединение **9a**, выделенное с выходом 74%. Вероятно, отсутствие второго изомера **9b** в реакционной смеси связано с её осмолением и разложением продуктов из-за увеличения времени реакции.

Таблица 1. Соотношение продуктов **9a:9b** в реакциях конденсации с использованием различных оснований.

№	Основание	Время реакции	Соотношение 9a:9b (ЯМР ^1H)
1	NaOMe	4 ч	2 : 1
2	Bu^tOK	4 ч	3 : 1
3	NaNH	4ч	8 : 1
4	NaNH	72 ч	1 : 0

Для модификации **9a** азотсодержащими функциональными группами были выбраны амины: *N,N*-диметилэтилендиамин, *N,N*-диэтилэтилендиамин, *N,N*-диметил-1,3-пропандиамин, *N,N*-диэтил-1,3-пропандиамин, 2-аминоэтанол и 3-аминопропанол. Незамещенные амины не использовались, поскольку взаимодействие с ними может приводить к продуктам димеризации.

Соединение **9a** и 1.5 экв. соответствующего амина кипятили в ТГФ в атмосфере аргона, время реакции составляло от 1.5 до 2.5 часов. В данных условиях в реакцию с аминами вступала только гидроксиметиленовая группа соединения **9a**, что приводило к образованию соответствующих 2-аминометиленовых производных **20-25** с выходами 57-69% (Схема 4).

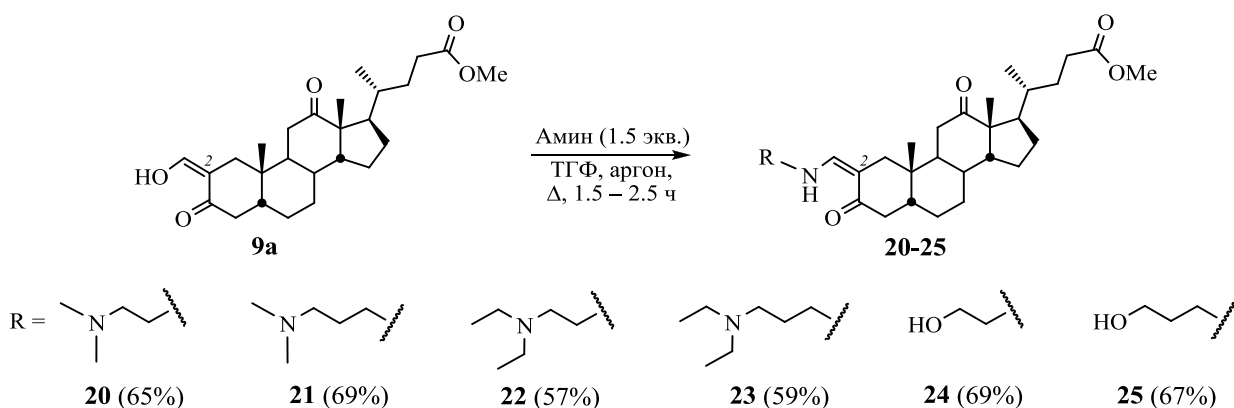


Схема 4

Z-Конфигурацию енаминовой группы соединений **20-25** подтвердили на основании анализа данных ЯМР ^1H : химический сдвиг сигнала N-H расположен на δ 9.62-9.88 м.д., что свидетельствует об участии протона NH-группы в образовании водородной связи с карбонильной группой при атоме C-3.

Анализ результатов исследования антипролиферативной активности *in vitro* полученных соединений показал (эксперименты были выполнены сотрудниками лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН), что введение в цикл А диметиламино-, диэтиламино- или гидроксикалиаминометиленовых фрагментов снижает цитотоксическую активность продуктов по сравнению с 2-гидроксиметиленовым предшественником **9a**, но в то же время цитотоксическое действие соединений **20-25** остается выше такового для ДХК. У синтезированных производных отсутствует выраженная селективность действия в отношении опухолевых клеток кишечно-печеночной природы.

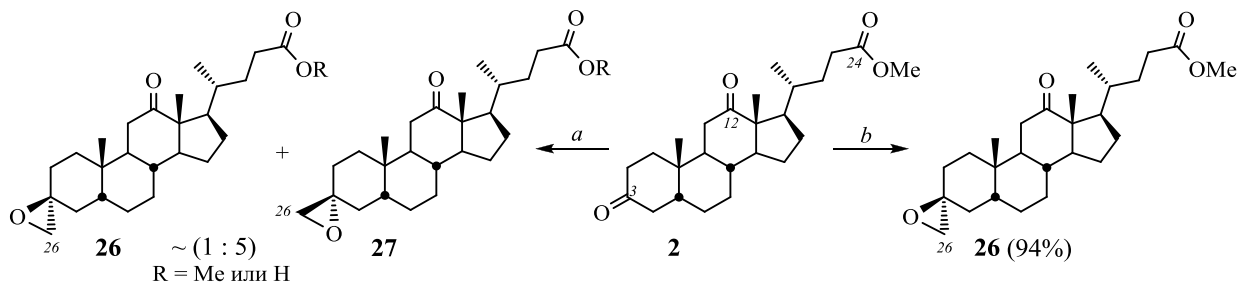
3. Синтез 3-замещенных производных метилового эфира 3-гидрокси-12-оксо-5 β -холан-24-овой кислоты

Для модификации цикла А новыми функциональными группами был выбран подход, заключающийся в формировании эпоксидного цикла в положении 3 стероидного остова и его последующем раскрытии нуклеофильными агентами.

В ходе синтеза эпоксипроизводных ДХК было изучено взаимодействие метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты **2** с двумя илидами серы. Взаимодействие дикетона **2** с 1.5 эквивалентами метилица диметилсульфония (который был получен *in situ* при взаимодействии Me_3SI с гидридом натрия в ДМСО) при 10-12 $^\circ\text{C}$ привело к образованию двух диастереомеров эпоксипроизводных **26** и **27** в соотношении 1:5 (согласно данным ЯМР ^1H) (Схема 5). Данная реакция осложняется тем, что наряду с образованием эпоксидного цикла протекает частичный гидролиз сложноэфирной группы в боковой цепи. Разделение смеси эпоксипроизводных **26** и **27** является трудоемким и малоэффективным процессом, поэтому использование соединения **27** в дальнейшем синтезе является нецелесообразным.

Взаимодействие дикетона **2** с 1.5 эквивалентами метилица диметилсульфония, полученного *in situ* реакцией Me_3SOI с гидридом натрия в

ДМСО, привело к образованию единственного стереоизомера эпоксипроизводного **26** с выходом 94% (Схема 5). Данная реакция протекала без образования побочных продуктов, что позволило использовать эпоксид **26** в последующих реакциях без очистки.



a – 1) Me₃SI (1.5 экв.), NaH, ДМСО, 10-12°С, 3 ч; 2) CH₂N₂, Et₂O
b – Me₃SOI (1.5 экв.), NaH, ДМСО, Tкомн, 2 ч

Схема 5

Структура соединения **26** была установлена методами ЯМР-спектроскопии, данные ЯМР согласуются с приведенными в литературе для стероидного соединения, содержащего С-3β-эпоксидный фрагмент. В спектрах ЯМР для обоих диастереомеров **26** и **27** наблюдаются характерные сигналы эпоксидного цикла. Протоны эпоксидной группы соединения **26** расположены на δ 2.59 и 2.57 м.д. в виде дублетов АВ-системы (²J=4.7 Гц), а для изомера **27** оба протона были эквивалентными и резонировали в виде синглета на δ 2.52 м.д. (ЯМР ¹H). Сигналы эпоксидного углерода (С-26) соединений **26** и **27** находились на δ 52.85 и 55.08 м.д. соответственно; сигналы углерода С-3 находились на δ 58.05 и 59.58 м.д. соответственно (по данным ЯМР ¹³C).

Для последующего изучения зависимости «структура – биологическая активность» в качестве соединения-референса нами был синтезирован метиловый эфир 3α-гидрокси-12-оксо-5β-холан-24-овой кислоты **28**, в положении 3 которого находится только гидроксильная группа. Соединение **28** получали гидролизом 3-ацетокси группы синтезированного ранее соединения **5** гидроксидом калия в метаноле (Схема 6).

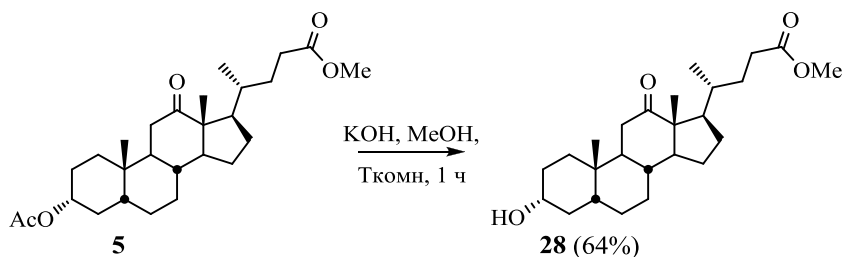


Схема 6

3.1. Раскрытие эпоксидного цикла метилового эфира 3-эпокси-12-оксо-5β-холан-24-овой кислоты азотцентрированными нуклеофилами

Для модификации остова ДХК алифатическими азотсодержащими фрагментами были выбраны диамины и аминоспирты, использованные в предыдущей части работы, а также 1-метилпиперазин, 1-этилпиперазин и морфолин.

Для подбора условий раскрытия эпоксидного цикла проводили реакцию соединения **26** с морфолином. Показано, что в метаноле при комнатной температуре эпоксидный цикл не раскрывался, что, вероятно, связано с недостаточной нуклеофильностью атома азота морфолина и ограниченной растворимостью эпоксида **26** в указанных условиях. Повышение температуры реакционной смеси, а также присутствие основания повышают скорость реакции раскрытия эпоксидного цикла. Комбинирование данных условий – проведение реакции при кипячении в присутствии основания NEt_3 – приводило к полной конверсии исходного эпоксипроизводного за 2 часа и образованию целевого продукта с количественным выходом (Схема 7).

Взаимодействие эпоксида **26** с первичными алифатическими диаминами (замещенные этилендиамины или 1,3-пропандиамины), алифатическими аминспиртами или вторичными циклическими диаминами (замещенные пиперазины и морфолин) приводило к раскрытию эпоксидного цикла и образованию единственного продукта (соединения **29-37**, Схема 7) с выходами от 26% до 78% после очистки колоночной хроматографией.

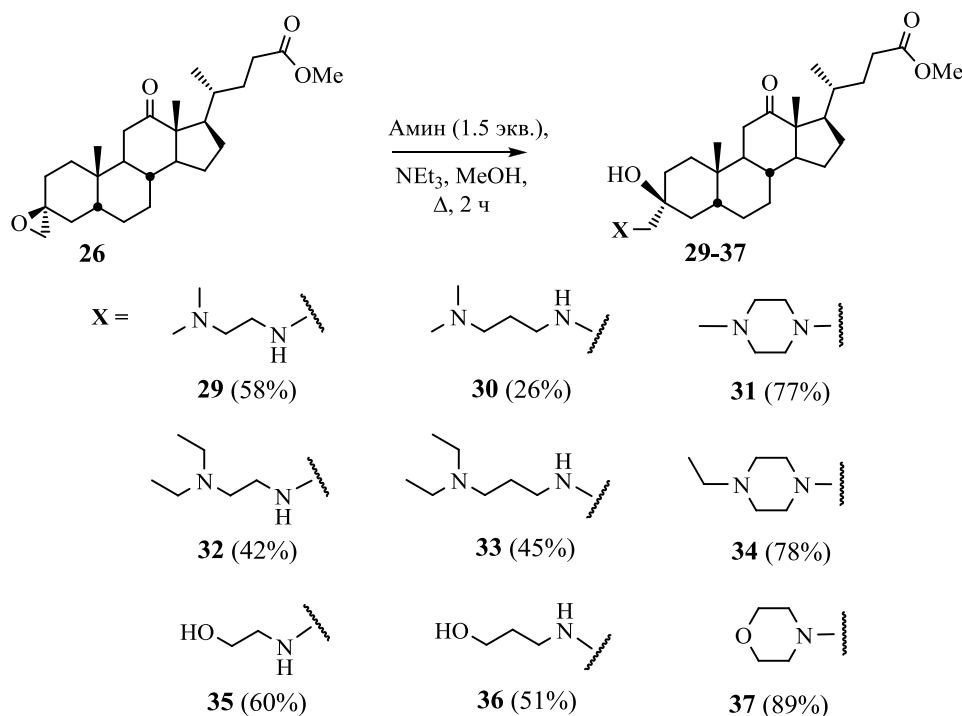


Схема 7

Анализ данных ЯМР ^1H показал, что для синтезированных производных **29-37** наблюдается смещение характеристического сигнала группы $\text{CH}_2\text{-26}$: для соединений **29, 30, 32, 33** в область слабого поля (δ 2.62–2.70 м.д.), для соединений **31** и **35-37** в область сильного поля (δ 2.20–2.54 м.д.); в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются смещения сигналов атомов углерода C-3 и C-26: сигналы C-3 для всех соединений смещаются в область слабого поля (δ 69.73–70.58 м.д.), сигналы C-26 для соединений **29, 30, 32, 33** смещаются в область сильного поля (δ 47.77–49.38 м.д.), для соединений **31** и **34-37** в область слабого поля (δ 60.75–69.52 м.д.).

Следует отметить, что карбонильная группа в положении 12 стероидного остова, а также сложноэфирная группа в боковой цепи не реагировали с диаминами и

аминоспиртами в указанных условиях – образование иминов или амидов не наблюдалось.

Сотрудниками лаборатории металл-органических координационных полимеров ИХХ СО РАН была показана перспективность использования соединения **30** в качестве лиганда для комплексообразования. Был синтезирован комплекс **30–ZnCl₂**, в котором цинк координирует атомы азота диаминового фрагмента. Структура комплекса подтверждена рентгеноструктурным анализом, выполненным сотрудниками лаборатории кристаллохимии ИХХ СО РАН (Рисунок 1).

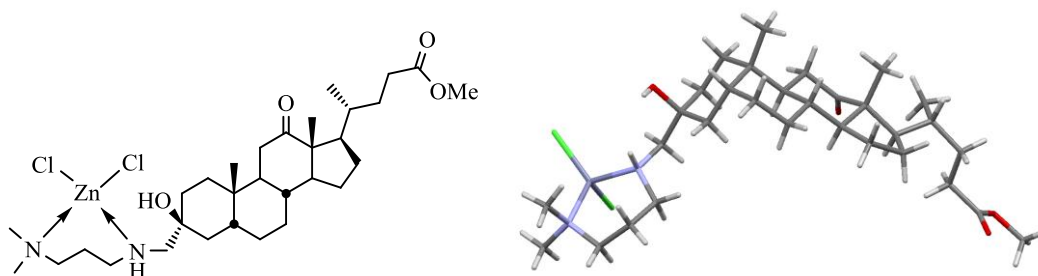


Рисунок 1. Структура комплекса **30–ZnCl₂**

Синтезированные соединения **26**, **28-37** были исследованы на антипролиферативную активность *in vitro* сотрудниками лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН на ряде опухолевых и нормальных клеточных линий. Анализ результатов исследования показал, что наиболее активными являются производные **31**, **33**, **35-37**, проявившие высокую селективность в отношении опухолевых клеток кишечного-печеночной природы. Сравнительный анализ данных по биологической активности соединений **20-25** и **29-30**, **32-33**, **35-36**, содержащих алифатические диаминовые заместители или фрагменты аминспиртов, показал, что введение данных заместителей в положение 3 стероидного остова, является более предпочтительным, чем в положение 2, с точки зрения увеличения антипролиферативной активности конечных соединений. Сравнение антипролиферативной активности комплекса **30–ZnCl₂** и соединения **30** показало, что комплексообразование не приводит к значительному изменению биологической активности.

3.2. Раскрытие эпоксидного цикла метилового эфира 3-эпокси-12-оксо-5β-холан-24-овой кислоты серацентрированными нуклеофилами

В целях расширения круга производных ДХК была проведена модификация цикла А соединения **26** ароматическими карбо- или гетероциклическими фрагментами путем раскрытия эпоксидного цикла серацентрированными нуклеофилами. Для осуществления указанных превращений в качестве S-нуклеофилов были выбраны пяти- и шестичленные гетероциклы, содержащие сульфанильную группу, и несколько производных тиофенолов.

Взаимодействие полученного ранее эпоксипроизводного **26** с тиолами проводили в метаноле при комнатной температуре в присутствии метилата натрия. Метилат натрия использовался для формирования тиолят-анионов – более нуклеофильных агентов по сравнению с тиолами. Другие основания не применялись

во избежание побочных реакций, например, гидролиза сложноэфирной группы в боковой цепи молекулы. Данная реакция приводит к образованию единственного продукта в каждом случае (соединения **38-44**, выходы 52–78%, Схема 8). Предложенная методика хорошо зарекомендовала себя в случае всех использованных S-нуклеофилов, в том числе содержащих дополнительную нуклеофильную группу (2-аминотиофенол, 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиол), наличие которой не препятствует селективному раскрытию эпоксидного цикла S-нуклеофилом, и в результате реакции образуется только один продукт (соединения **40** и **41**).

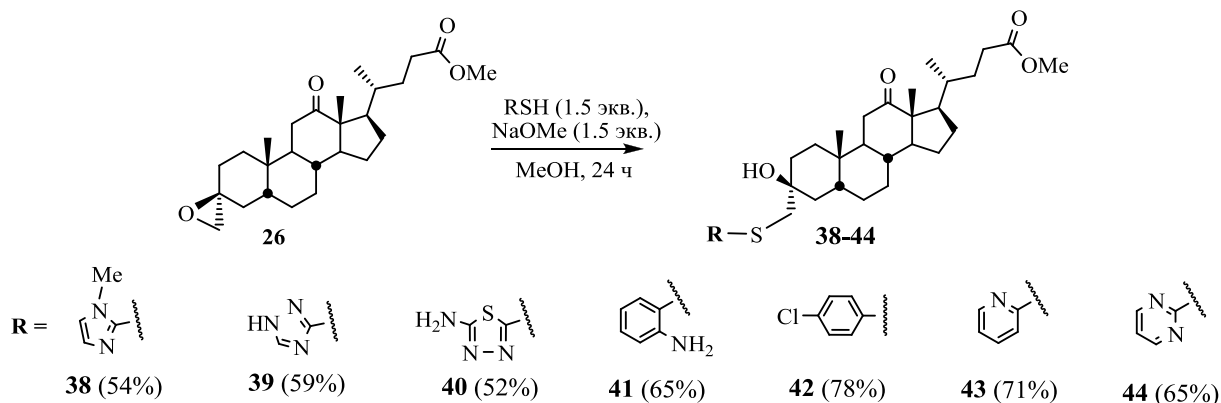


Схема 8

Исследование антипролиферативной активности *in vitro* синтезированных соединений **26**, **28**, **38-44** (проведено сотрудниками лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН) на ряде опухолевых клеток показало, что производные **38**, **39** и **44** проявляют выраженную селективность действия в отношении опухолевых клеток кишечно-печеночной природы. Исследование противовоспалительной активности *in vitro* (на примере ингибирования продукции оксида азота (II) индуцибельной NO-синтазой) выявило среди синтезированных производных наиболее активные соединения: **39**, **40**, **41**, а также эпоксипроизводное **26**. Введение в остов ДХК азотсодержащих групп является более предпочтительным, чем арил- или гетарилсульфанильных фрагментов, с точки зрения увеличения антипролиферативной активности.

В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН были продолжены исследования противовоспалительной активности синтезированных соединений на моделях гистаминового и формалинового отека мышины лапы *in vivo*. В модели гистаминового отека наиболее активными показали себя производные **38** и **43**, активность которых была сопоставима с активностью диклофенака натрия, известного противовоспалительного лекарственного средства. На модели формалинового воспаления было показано, что активность, наблюдаемая для соединений **38**, **43**, **44** и эпоксипроизводного **26**, также сравнима по уровню с эффектом диклофенака натрия.

Корреляция между способностью синтезированных соединений к подавлению продукции NO *in vitro* с их противовоспалительным потенциалом *in vivo* не была выявлена.

4. Синтез гетероциклических производных дезоксиголевой кислоты

Карбоксильная группа зачастую является важной составляющей фармакофорного фрагмента, однако её наличие в потенциальном лекарственном агенте нередко имеет свои недостатки. Во избежание последних и сохранения полезных свойств карбоксильного фрагмента проводят замену карбоксильной группы на её биоизостеры, например, пятичленные гетероциклы, в частности, 1,2,4-оксадиазолы.

В рамках означенной цели была поставлена задача синтезировать ряд производных ДХК трансформацией карбоксильной группы в 3-замещенные 1,2,4-оксадиазольные фрагменты.

Ключевыми реагентами в синтезе целевых соединений являются *N'*-гидрокси(алкил/арил)имидамиды, которые взаимодействуют с активированной карбоксильной группой ДХК с образованием соответствующих интермедиатов (имидамидов карбоновых кислот). На следующей стадии под воздействием циклизующего агента образуются целевые гетероциклические производные.

Синтез *N'*-гидрокси(алкил/арил)имидамидов **46a-e** осуществлялся взаимодействием ароматических и алифатических нитрилов различного строения (соединения **45a-e**) с гидроксиламином в спирте (Схема 9).

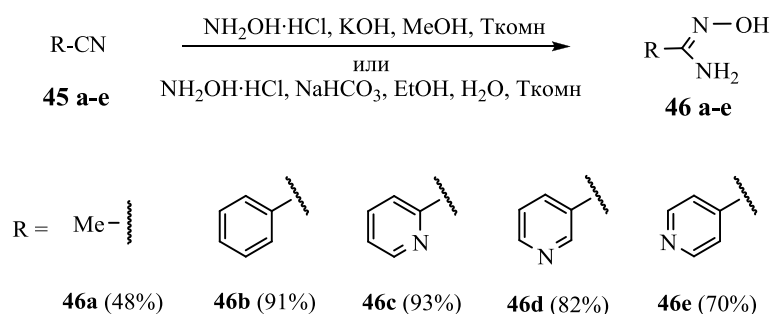


Схема 9

Для активации карбоксильной группы был выбран карбонилдиимидазол (CDI). В результате реакции ДХК с CDI и *N'*-гидроксиимидамидами **46a** и **46b** образовалась сложная смесь трудно идентифицируемых продуктов, что, по всей видимости, связано с полифункциональностью ДХК. В связи с этим далее указанные превращения проводились с 3,12-диацетоксипроизводным ДХК **47**, полученным ацилированием ДХК уксусной кислотой (Схема 10). Активация карбоксильной группы диацетата **47** карбонилдиимидазолом и последующее взаимодействие с *N'*-гидроксиимидамидами **46a-e** привели к образованию соответствующих имидамидов **48a-e** с выходами 89, 82, 97, 55 и 58% соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C об образовании соединений **48a-e** свидетельствует смещение характеристического сигнала C-24 в область сильного поля: для соединения **47** δ_C ~180 м.д., для продуктов **48a-e** δ_C ~171 м.д. В спектрах ЯМР ¹H наблюдается исчезновение сигналов N-OH-группы исходных *N'*-гидроксиимидамидами и C(O)OH диацетата **47**. 1,2,4-Оксадиазольные производные **49a-e** получили циклизацией промежуточных производных **48a-e** в присутствии фторида тетрабутиламмония при кипячении в ТГФ.

По данным спектров ЯМР ^1H об образовании 1,2,4-оксадиазольного цикла свидетельствует исчезновение сигналов NH_2 -группы имидамидов и смещение в слабое поле сигналов групп CH_2 -23: для соединения **48a** δ_{H} 2.38 и 2.23 м.д., для соединений **48b-e** δ_{H} \sim 2.5 и \sim 2.4 м.д., для соединения **49a** δ_{H} 2.83 и 2.68 м.д., для соединений **49b-e** δ_{H} \sim 2.9 и \sim 2.8 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдается смещение в слабое поле сигналов C-5' (для соединений **48a-e** δ_{C} \sim 171 м.д. (C-24), для **49a-e** δ_{C} \sim 180 м.д.) и C-3' (для соединений **48a-e** δ_{C} \sim 153-156 м.д., для **49a-e** δ_{C} \sim 166-168 м.д.).

Различная реакционная способность гидроксильных групп стероидного остова позволила в дальнейшем осуществить полный гидролиз обеих 3- и 12-ацетоксигрупп (получение нативного остова ДХК) или же селективно гидролизовать только 3-ацетоксигруппу. Удаление ацетильной защиты с 3-ОН-группы проводили в условиях щелочного гидролиза при комнатной температуре за 1 час (соединения **50a-e**), для полного гидролиза 12-ацетокси-группы реакционную смесь кипятили от 6 до 10 часов (соединения **51a-e**) (Схема 10).

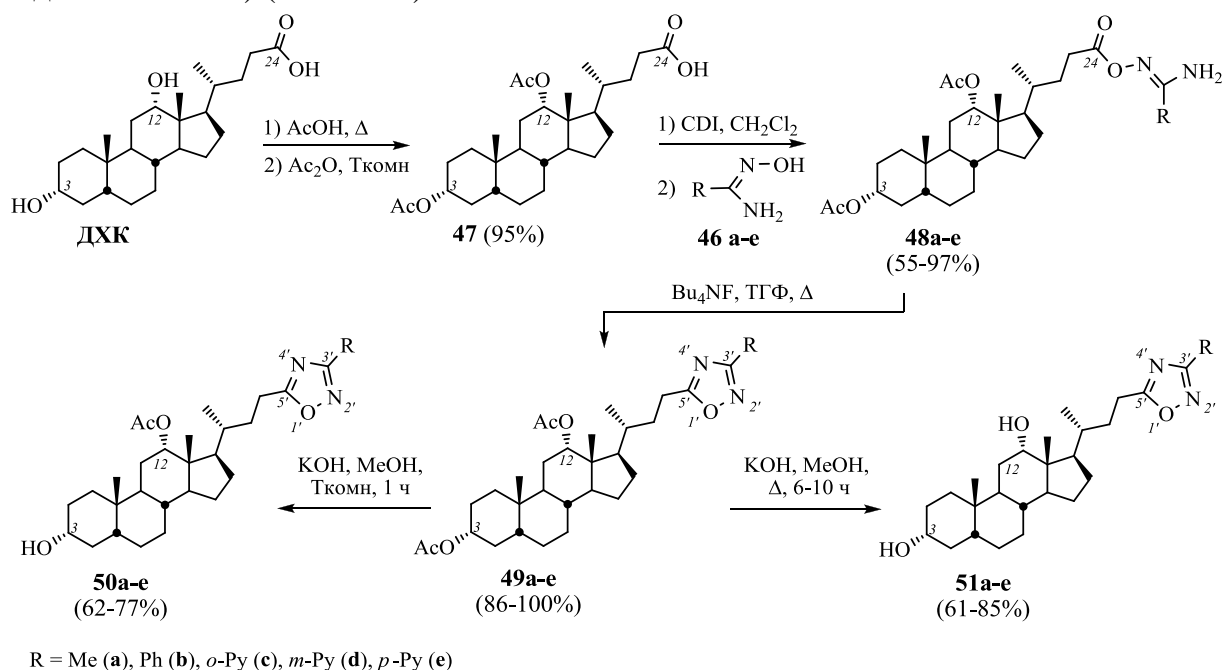


Схема 10

Исследование биологической активности ряда синтезированных метил-, фенил и *мета*-пиридинил содержащих производных **48a,b,d-51a,b,d** сотрудниками лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН показало, что биоизостерическая замена нативной карбоксильной группы ДХК на 3-замещенные 1,2,4-оксадиазолы приводит к увеличению антипролиферативной активности *in vitro*, а самыми активными оказались производные **50d** и **51b**, содержащие *мета*-пиридинильный и фенильный заместители в гетероциклическом фрагменте соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Выполнен направленный синтез соединений, содержащих 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент в цикле А и 12-оксо- или 12-оксо-9(11)-еновый фрагмент в цикле С стероидного остова дезоксихолевой кислоты. Осуществлено региоселективное формирование двойных связей в цикле А 3-оксопроизводных дезоксихолевой кислоты в зависимости от типа используемого электрофильного агента. Анализ результатов исследования антипролиферативной активности показал, что наличие 2-циано-3-оксо-1(2)-енового фрагмента, а также гидроксиметиленовой группы или изоксазольного кольца в цикле А и/или 12-оксо-9(11)-енового фрагмента в цикле С стероидного остова важно для проявления высокой антипролиферативной активности полученных соединений.
2. Показано, что конденсация метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с метилформиатом в присутствии гидрида натрия приводит к региоселективному формированию метилового эфира 2-гидроксиметилен-3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты. Синтезирован ряд 2-аминометиленовых производных дезоксихолевой кислоты модификацией гидроксиметиленовой группы диаминами и аминспиртами. Изучение антипролиферативной активности показало, что введение азотсодержащих функциональных групп в положение 2 стероидного остова приводит к увеличению антипролиферативной активности по сравнению с исходной кислотой.
3. Изучение реакции метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с метилидом диметилсульфония и метилидом диметилсульфоксония показало, что при использовании последнего образуется единственный стереоизомер эпоксипроизводного – метиловый эфир С-3 β -эпокси-12-оксо-5 β -холан-24-овой кислоты. Раскрытием эпоксидного цикла азот- и серацентрированными нуклеофилами синтезирована серия новых производных дезоксихолевой кислоты, содержащих в положении 3 различные алифатические и циклические полифункциональные амины или арил- и гетарилсульфанильные фрагменты. Выявлено, что с точки зрения увеличения антипролиферативной активности введение азотсодержащих функциональных групп в положение 3 стероидного остова является более предпочтительным, чем в положение 2, а также более предпочтительным, чем введение в положение 3 арил- или гетарилсульфанильных фрагментов.
4. Синтезирован ряд биоизостеров дезоксихолевой кислоты, обладающих антипролиферативной активностью, трансформацией нативной карбоксильной группы в 3'-замещенные 1',2',4' оксадиазольные циклы, содержащие алкильные или ароматические заместители.

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ В
СЛЕДУЮЩИХ СООБЩЕНИЯХ:**

1. Popadyuk I.I., Markov A.V., Salomatina O.V., Logashenko E.B., Shernyukov A.V., Zenkova M.A., Salakhutdinov N.F. Synthesis and biological activity of novel deoxycholic acid derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – P. 5022-5034.
2. Попадюк И.И., Саломатина О.В., Салахутдинов Н.Ф. Современные подходы к модификациям желчных кислот с целью синтеза соединений, обладающих ценными физико-химическими и биологическими свойствами // *Успехи химии.* – 2017. – Вып. 86(5). – С. 388-443.
3. Popadyuk I.I., Markov A.V., Babich V.O., Salomatina O.V., Logashenko E.B., Zenkova M.A., Salakhutdinov N.F. Novel derivatives of deoxycholic acid bearing aliphatic or cyclic diamine moieties at the C-3 position: synthesis and evaluation of anti-proliferative activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.06.072.

**ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА
ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:**

1. И.И. Попадюк. Синтез производных дезоксихолевой кислоты. Материалы Международного молодежного научного форума "ЛОМОНОСОВ-2012" – М.: МАКС Пресс, 2012. МГУ, Москва. – 9-13 апреля 2012 г. (http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2012/structure_31_1939.htm)
2. И.И. Попадюк. Синтез производных дезоксихолевой кислоты. Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых учёных, аспирантов и студентов с международным участием "Менделеев-2012". Санкт-Петербург – 3-6 апреля 2012.
3. И.И. Попадюк, О.В. Саломатина. Модификация стероидного остова дезоксихолевой кислоты. Молодежная научная школа конференция "Актуальные проблемы органической химии 2012". Новосибирск – 9-14 июля 2012 – С. 102.
4. И.И. Попадюк. Синтез производных дезоксихолевой кислоты. Материалы 50-й Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс": Химия / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск, 2012, с. 60
5. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Modification of Steroid Framework of a Deoxycholic Acid. Book of abstracts of 4th Annual Russian-Korean Conference "Current Issues of Natural Products Chemistry and Biotechnology", Novosibirsk, Russia. – 18-21 September 2012. – P. 137.
6. И.И. Попадюк. Синтез новых производных дезоксихолевой кислоты модификацией колец А и С стероидного остова. Материалы Международного молодежного научного форума "ЛОМОНОСОВ-2013" – М.: МАКС Пресс, 2013 (http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2013/structure_31_2347.htm)
7. И.И. Попадюк. Синтез новых производных дезоксихолевой кислоты путем комбинированной модификации колец А и С стероидного остова Труды X Международной конференции студентов и молодых учёных. "Перспективы развития фундаментальных наук". Томск. – 23-26 апреля 2013 г. – С. 424.
8. И.И. Попадюк. Синтез новых производных дезоксихолевой кислоты модификацией

- колец А и С стероидного остова. Материалы 51-й Международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс": Химия / Новосиб. гос. ун-т. Новосибирск. – 2012. – С. 46
9. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Synthesis of Methyl-3 β -epoxy-12-oxocholan-24-oate and its reactions with S- and N-nucleophiles. Book of Abstracts of the Siberian Youth Conference "Current Topics in Organic Chemistry". Sheregesh, Russia. – 21-27 March 2015. – P. 68
10. O.V. Salomatina, I.I. Popadyuk, E.B. Logashenko, A.V. Markov, M.A. Zenkova, N.F. Salakhutdinov. 2-Cyano Substituted Derivatives of Glycyrrhetic and Deoxycholic Acids: Synthesis and Biological Activities. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry "MedChem-2015". Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 109
11. I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov. Modification of Deoxycholic Acid Ring A with S- and N-Containing Functional Groups. Book of abstracts of the 2-nd Russian Conference on Medicinal Chemistry "MedChem-2015". Novosibirsk, Russia. – 5-10 July 2015. – P. 105
12. О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, П.А. Огурцова, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез 3-оксаспиропроизводных 18 β H-глицирретовой и дезоксихолевой кислот и их взаимодействие с S- и N-нуклеофилами Тезисы докладов Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии - 2015. Крым, пгт Новый свет. 27-30 сентября 2015 г. – С. 71
13. И.И. Попадюк, Е.В. Покочуева, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез гидроксиметиленовых производных дезоксихолевой кислоты и их взаимодействие с азотсодержащими нуклеофилами. Тезисы докладов Междисциплинарного симпозиума по медицинской, органической и биологической химии - 2015. Крым, пгт Новый свет. 27-30 сентября 2015 г. – С. 99
14. Irina I. Popadyuk, Polina A. Ogurtsova, Oxana V. Salomatina, Nariman F. Salakhutdinov. Synthesis of glycyrrhetic and deoxycholic acid derivatives containing 1,2,4-oxadiazole fragment. Book of abstract 52èmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique (RICT 2016; Interfacing Chemical Biology and Drug Discovery, 52nd International Conference on Medicinal Chemistry), Caen, Normandy, France. – July 6-8, 2016. – P. 152
15. П.А. Огурцова, И.И. Попадюк, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов. Синтез производных глицирретовой и дезоксихолевой кислот, содержащих фрагмент 1,2,4-оксадиазола. Тезисы Кластера конференций по органической химии "ОргХим-2016", XIX Молодёжная конференция-школа по органической химии II-22. Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня-01 июля 2016. –С. 167