

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293402** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.21

(22) Дата подачи заявки
2021.01.27

(51) Int. Cl. **C07D 221/22** (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ЛАППАКОНИТИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **202011276843.6**

(32) **2020.11.16**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2021/073922**

(87) **WO 2022/099937 2022.05.19**

(71) Заявитель:

**СИНЬЦЗЯН ТЕХНИКАЛ
ИНСТИТУТ ОФ ФИЗИКС ЭНД
КЕМИСТРИ, ЧАЙНИЗ ЭКЭДЕМИ
ОФ САЙЕНСИЗ; ШАНХАЙ
ИНСТИТУТ ОФ МАТЕРИА
МЕДИКА, ЧАЙНИЗ АКАДЕМИ ОФ
САЙЕНСИЗ (CN); ИНСТИТУТ
ОФ ЗЕ КЕМИСТРИ ОФ ПЛАНТ
САБСТАНСИС, ЭКЕДЕМИ ОФ
САЙЕНСИЗ ОФ ЗЕ РИПАБЛИК
ОФ УЗБЕКИСТАН (UZ); ЮЭФЭЙ
ИНСТИТУТ ОФ ОРГАНИК
КЕМИСТРИ ОФ ЗЕ РАШН
ЭКЕДЕМИ ОФ САЙЕНСИЗ (RU)**

(72) Изобретатель:

**Айса Хацзи Акбер, Шэнь Цзиншань
(CN), Сагдуллаев Шамансур (UZ),
Юнусов Мурат (RU), Чжао Цинцзе,
Ван Бяньлинь (CN), Садиков
Алимжан (UZ), Сямуси Хайниму,
Чжао Бо (CN), Джахангиров Фархад
(UZ), Лю Сяоянь, Цзян Сянжуй,
Ван Чжень, Ван Юй, Чжэн Вэй, Сюэ
Вэньцзюань, Чжао Цзяньюй (CN)**

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) Производное лаппаконитина, способ его получения и его применение. Производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также его фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты. Производное представляет собой новые производные лаппаконитина, полученные с помощью способа, включающего шесть вариантов способа, при этом обогащается структура дитерпеновых алкалоидов; оно обладает лучшей антиаритмической и анальгетической активностью, чем у лаппаконитина, и меньшей токсичностью, чем у лаппаконитина, поэтому полученные производные лаппаконитина применяют для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и боли.

202293402

A1

A1

202293402

ПРОИЗВОДНОЕ ЛАППАКОНИТИНА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет на патентную заявку Китая № 202011276843.6, поданную 16 ноября 2020 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение относится к области медицинской химии, и, в частности, оно относится к производному лаппаконитина, способу его получения и его применению.

Уровень техники

Лаппаконитин (LA) представляет собой алкалоид, извлеченный из корней растения *Aconitum sinomontanum* семейства лютиковых. Этот класс соединений обладает широким спектром фармакологической активности.

Прежде всего, будучи первым не вызывающим привыкания неопиоидным анальгетиком в Китае, лаппаконитин (LA) обладает довольно сильным обезболивающим эффектом, при этом его обезболивающий эффект в 7 раз превышает обезболивающее действие анальгетика аминопирина, но не такой сильный, как у морфина. Кроме того, лаппаконитин (LA) также характеризуется медленным началом и большой продолжительностью действия и часто используется в качестве фармацевтического заменителя трамадола. Исследования его механизма действия показали, что лаппаконитин (LA) может ингибировать обратный захват норадреналина и серотонина пресинаптической мембраной и повышать их содержание в синаптической щели, тем самым подавляя высвобождение субстанции P и соматостатина из афферентных нервных волокон и оказывая длительное сильное обезболивающее действие. Лаппаконитин (LA) обладает слабой токсичностью и побочными эффектами и в настоящее время в основном используется в клинической практике в качестве «трехступенчатой» анальгезии для больных раком и в качестве дополнительного

лекарственного средства в химиотерапии для больных раком.

При этом лаппаконитин (LA) также является соединением с антиаритмическим действием. Аритмия представляет собой нарушение, при котором сердечный ритм нерегулярен. Некоторые виды аритмии не имеют явных симптомов, но в случае некоторых может наблюдаться учащенное сердцебиение, а в тяжелых случаях — головокружение, боль в груди или учащенное дыхание. Когда аритмия развивается до определенной степени, то может привести к инсульту, сердечной недостаточности и остановке сердца, что приводит к смерти. Лаппаконитин (LA) обладает довольно сильным антиаритмическим действием, которое может регулировать экспрессию потенциалов действия на разных стадиях за счет контроля экспрессии потенциал-зависимых натриевых, калиевых и кальциевых ионных каналов и связанных с ними белковых генов на каналах, что снижает возбудимость проводящей системы сердца, оказывает антиаритмическое действие. Кроме того, некоторые исследования показали, что антиаритмический эффект лаппаконитина (LA) также может быть связан с антагонизмом натриевых ионных каналов и вовлечением нейротрансмисмиттеров-транспортеров ацетилхолина и глицина. Кроме того, лаппаконитин (LA) также обладает различными другими фармакологическими активностями, такими как обезболивание, местная анестезия, охлаждение, жаропонижающее и противовоспалительное действие, а также уменьшение припухлости тканей и др. Таким образом, лаппаконитин (LA) имеет хорошие перспективы применения и большой потенциал в разработке, и его стоит более глубоко изучить.

В настоящее время лаппаконитин (LA) применяется клинически в качестве лекарственного средства от аритмии в странах Центральной Азии, а также в течение многих лет клинически применяется в качестве обезболивающего препарата в Китае, однако, к сожалению, LA обладает сильной токсичностью при клиническом применении и имеет побочные эффекты, такие как лихорадка и аллергия. Кроме того, LA также имеет недостатки, такие как плохая растворимость в воде, низкая биодоступность и медленное начало анальгетической активности, что ограничивает дальнейшее клиническое применение лаппаконитина LA. Следовательно, очень важно провести исследование структурной модификации лаппаконитина (LA) и разработать производные лаппаконитина (LA) с высокой активностью, низкой токсичностью, высокой растворимостью в воде и высокой биодоступностью.

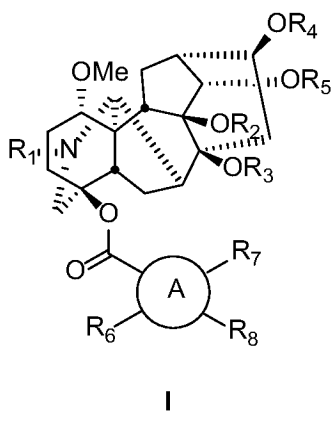
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Целью настоящего изобретения является создание класса соединений на основе лаппаконитина, представленных общей формулой (I), их энантиомеров, диастереомеров, рацематов и их фармацевтически приемлемых неорганических или органических солей, кристаллических форм и сольватов.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение способа получения соединения общей формулы (I).

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение применения соединения общей формулы (I) в приготовлении лекарственного средства для лечения сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и связанных с болью заболеваний.

Производное лаппаконитина формулы I согласно настоящему изобретению характеризуется тем, что производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты:



где R₁ независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного арила, замещенного арилалкила, замещенного арилгетероалкила, арилзамещенной гетерогруппы, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического гетеро-C3-C10циклоалкила, замещенного мостикового циклила, замещенного ароматического C3-C10гетероциклоалкила, замещенного ароматического гетеро-C3-

C10гетероциклического радикала, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, замещенного арилацила, замещенного арилсульфонила, замещенного арилоксикарбонила, замещенного арилгетероацила, замещенного арилгетеросулфонила или замещенного арилгетерооксикарбонила, при этом заместитель выбран из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонил, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламина, галогензамещенного C1-C8алкиламина, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила, ароматического гетеро-C3-C10циклоалкила, мостикового циклила, ароматического-C3-C10гетероциклоалкила, ароматического гетеро-C3-C10гетероциклического радикала, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, C1-C8алкоксикарбонила, арилацила, арилсульфонила, арилоксикарбонила, арилгетероацила, арилгетеросулфонила или арилгетерооксикарбонила;

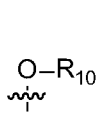
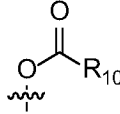
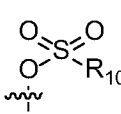
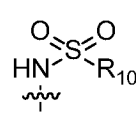
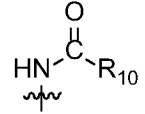
R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, замещенного арилсульфонила, замещенного арилгетеросулфонила, замещенного арилкарбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, замещенного ариламиноформила или арилгетероаминоформила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонил, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламина, галогензамещенного C1-C8алкиламина, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

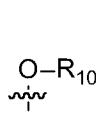
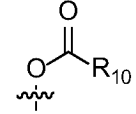
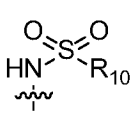
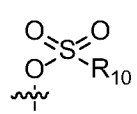
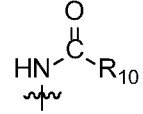
или R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила,

линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, арилсульфонила, арилгетеросулфонила, арилкарбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, ариламиноформила или арилгетероаминоформила;

R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила, замещенного арилгетероалкила, замещенного арила, замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила, арилгетероалкила, арила, гетероарила;

R_6 отсутствует или выбран из , , ,  или , где R_{10} независимо выбран из H, amino, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкиламино, замещенного арила, замещенного гетероарила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила, замещенного мостикового циклила, замещенного ароматического C3-C10гетероциклоалкила или замещенного ароматического гетеро-C3-C10гетероциклического радикала, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_6 выбран из , , ,  или , где R_{10} независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкиламино, арила, гетероарила, C3-C10циклоалкила,

ароматического C3-C10циклоалкила, мостикового циклила, ароматического C3-C10гетероциклоалкила или ароматического гетеро-C3-гетероциклического радикала;

R₇, R₈ независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, нитро, циано, amino, замещенного amino, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенной карбонильной группы, замещенного амидной группы, замещенного сульфонилла, замещенного C1-C8алкоксила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, замещенного арила или замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, карбонильной группы, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

R₇, R₈ независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, нитро, циано, amino, амина, гидроксила, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонилла, C1-C8алкоксила, C1-C8алкоксикарбонила, арила, гетероарила;

кольцо A выбрано из арила, гетероарила;

В указанном производном лаппаконитина формулы I производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты:

где R₁ независимо выбран из водорода, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного арилалкила, замещенного арилгетероалкила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонилла, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, замещенного арилацила, замещенного арилсульфонилла, замещенного арилоксикарбонила, замещенного арилгетероацила, замещенного арилгетеросульфонилла или замещенного арилгетерооксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила,

галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

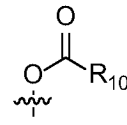
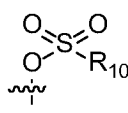
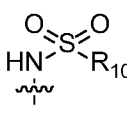
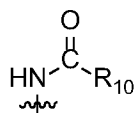
или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, арилалкила, арилгетероалкила, C3-C10циклоалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, C1-C8алкоксикарбонила, арилацила, арилсульфонила, арилоксикарбонила, арилгетероацила, арилгетеросулфонила или арилгетерооксикарбонила;

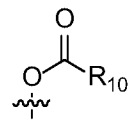
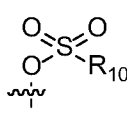
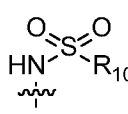
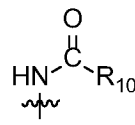
R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила, замещенного арилкарбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, замещенного ариламиноформила или замещенного арилгетероаминоформила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила, арилкарбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, ариламиноформила или арилгетероаминоформила;

R₂ и R₃ дополнительно выбраны из , где R₉ выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила, замещенного арилгетероалкила, замещенного арила, замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила, арилгетероалкила, арила или гетероарила;

R_6 отсутствует или выбран из , , , , где R_{10} независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила или замещенного мостикового циклила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила; 

или R_6 выбран из , , , , , где R_{10} независимо выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенила, линейного или разветвленного C1-C8алкинила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила или мостикового циклила;

R_7 , R_8 независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, циано, амина, замещенного амина, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенной карбонильной группы, замещенной амидной группы, замещенного сульфонила, замещенного C1-C8алкоксила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, замещенного арила или замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, карбонильной группы, нитро, циано, сульфонила, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₇, R₈ независимо выбраны из H, amino, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонил, C1-C8алкоксила, C1-C8алкоксикарбонила, арила или гетероарила;

кольцо A выбрано из арила или гетероарила.

В указанном производном лаппаконитина формулы I производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты.

где R₁ независимо выбран из водорода, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного C3-C10циклоалкила или замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, при этом заместители выбраны из гидроксид, галоген, алкил, алкоксид, алкенил, алкинил, карбоксид, карбонил, нитро, циано, сульфонил, amino, C1-C8алкоксид, галогензамещенного C1-C8алкоксид, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

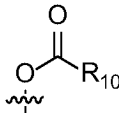
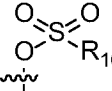
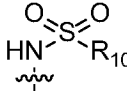
или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, C3-C10циклоалкила или линейного или разветвленного C1-C8алкилацила;

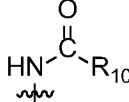
R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила или замещенного арилкарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксид, галоген, алкил, алкоксид, алкенил, алкинил, карбоксид, карбонил, нитро, циано, сульфонил, amino, C1-C8алкоксид, галогензамещенного C1-C8алкоксид, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

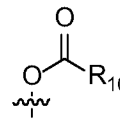
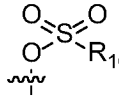
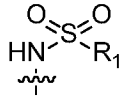
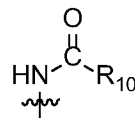
или R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила или арилкарбонила;

R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила, замещенного арилгетероалкила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила или арилгетероалкила;

R_6 отсутствует или выбран из , , , , где R_{10} независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8карбонила, замещенного C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино,

галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила; 

или R_6 выбран из , , , , , где R_{10} независимо выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8карбонила, C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила;

R_7 , R_8 независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, циано, амина, замещенного амина, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенной карбонильной группы, замещенного

амидной группы, замещенного сульфонил, замещенного C1-C8алкоксила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксид, галоген, алкил, алкоксила, алкенил, алкинил, карбоксила, карбонила, карбонильной группы, нитро, циано, сульфонил, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₇, R₈ независимо выбраны из H, амина, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонил, C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила;

кольцо A выбрано из арила или гетероарила.

В указанном производном лаппаконитина формулы I производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты.

где R₁ независимо выбран из водорода, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного C3-C10циклоалкила, при этом заместители выбраны из гидроксид, галоген, алкил, C1-C8алкоксила, циано или амидо;

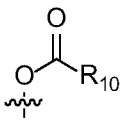
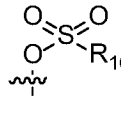
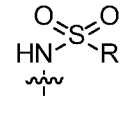
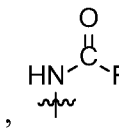
или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила или C3-C10циклоалкила;

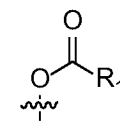
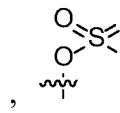
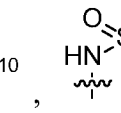
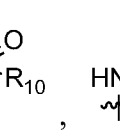
R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила или замещенного арилкарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксид, галоген, алкил, циано, алкоксила или амидо;

или R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила или арилкарбонила;

R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила или замещенного арилгетероалкила, при этом заместители выбраны из гидроксика, галогена, алкила, алкоксика, циано, алкоксика или амидо;

или R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила или арилгетероалкила;

R_6 отсутствует или выбран из , , , , , где R_{10} независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила или замещенного мостикового циклила, при этом заместители выбраны из гидроксика, галогена, алкила, алкоксика, алкенила, алкинила, карбоксика, карбонила, нитро, циано, сульфоника, амина, алкоксика, галогензамещенного алкоксика, амидо или алкоксикарбонила;

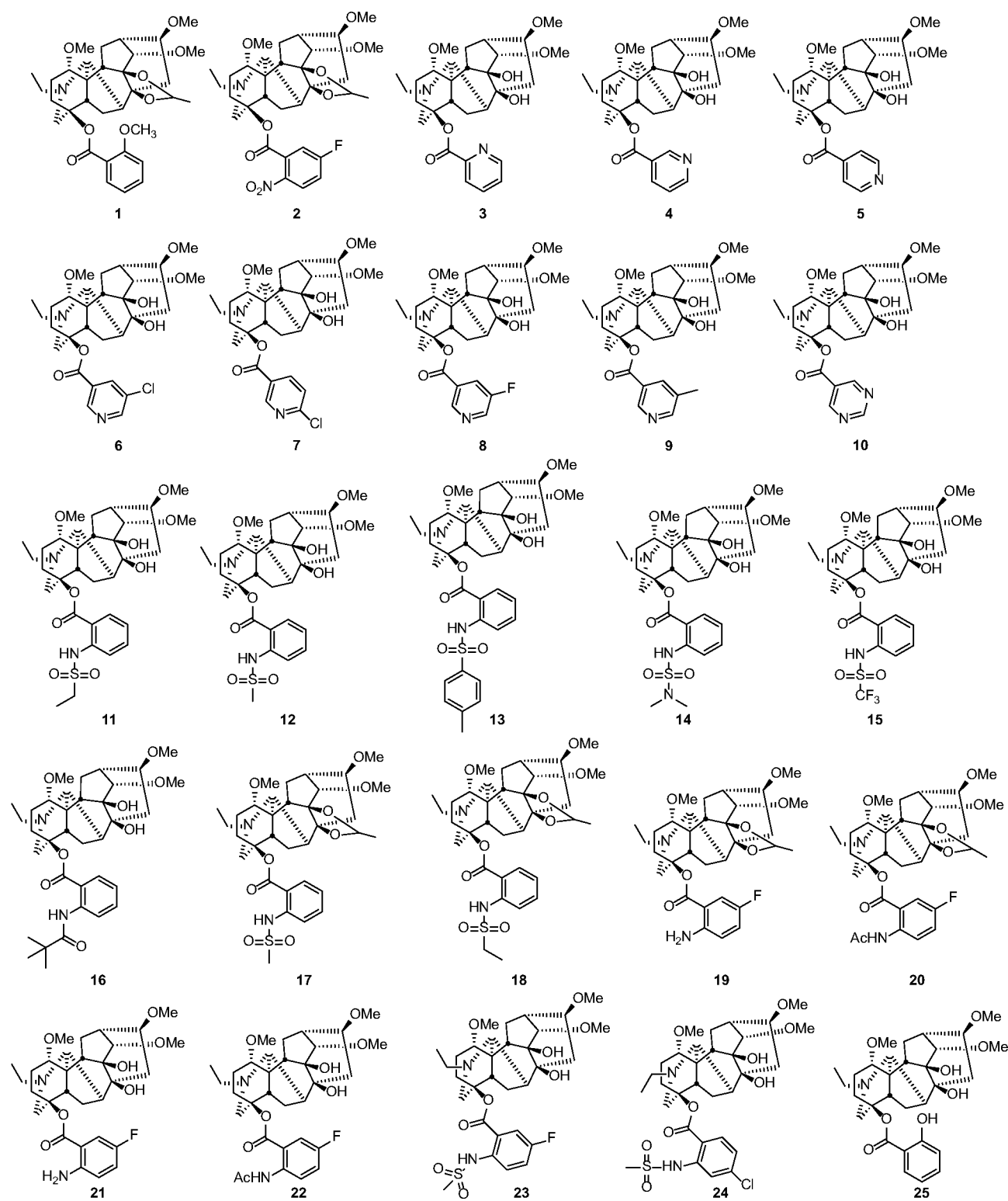
или R_6 выбран из , , , , , где R_{10} независимо выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила или мостикового циклила;

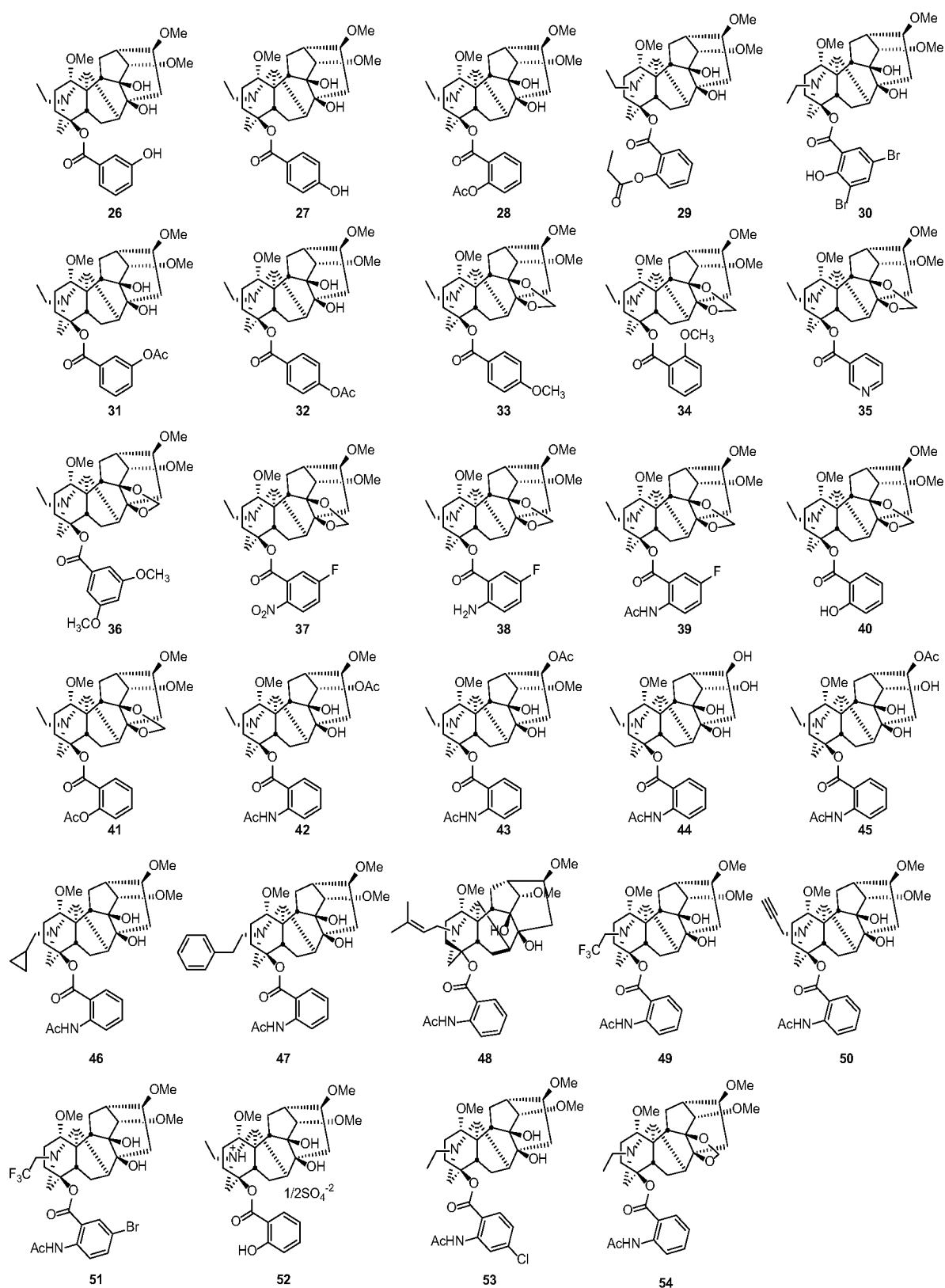
R_7 , R_8 независимо выбраны из H, гидроксика, галогена, карбоксика, циано, амина, замещенного амина, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного ацила, замещенной амидной группы, замещенного сульфоника, замещенного C1-C8алкоксика, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксика, галогена, алкила, алкоксика, алкенила, алкинила, карбоксика, карбонила, нитро, циано, сульфоника, амина, C1-C8алкоксика, галогензамещенного алкоксика, алкиламина, галогензамещенного алкиламина, амидо или алкоксикарбонила;

или R₇, R₈ независимо выбраны из H, amino, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонила, C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила;

кольцо A выбрано из арила или гетероарила.

В указанном производном лаппаконитина формулы I производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты, при этом формула I выбрана из следующих соединений:





среди которых

соединение 1 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метокси)]бензоат;

соединение 2 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(нитро)-5-(фтор)]бензоат;

соединение 3 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(2)-пиколинат;

соединение 4 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(3)-пиколинат;

соединение 5 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(4)-пиколинат;

соединение 6 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-хлор-3-)пиколинат;

соединение 7 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(2-хлор-5-)пиколинат;

соединение 8 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-хлор-3-)пиколинат;

соединение 9 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-метил-3-)пиколинат;

соединение 10 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5)пиримидинкарбоксилат;

соединение 11 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(этилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 12 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 13 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(п-толуолсульфонамидо)]бензоат;

соединение 14 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(N,N-диметилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 15 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(трифторсульфонамидо)]бензоат;

соединение 16 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(изобутириламидо)]бензоат;

соединение 17 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 18 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 19 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(амино)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 20 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 21 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(амино)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 22 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 23 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 24 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)-4-(хлор)]бензоат;

соединение 25 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(гидрокси)]бензойную кислоту;

соединение 26 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[3-(гидрокси)]бензоат;

соединение 27 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(гидрокси)]бензоат;

соединение 28 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(ацетокси)]бензоат;

соединение 29 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(пропионилокси)]бензоат;

соединение 30 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(гидрокси)-3,5-дибром]бензоат;

соединение 31 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[3-(ацетокси)]бензоат;

соединение 32 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(ацетокси)]бензоат;

соединение 33 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[4-(метокси)]бензоат;

соединение 34 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(метокси)]бензоат;

соединение 35 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-3-пиколинат;

соединение 36 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-(3,5-диметокси)бензоат;

соединение 37 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол[2-(нитро)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 38 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол[2-(амино)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 39 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 40 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(гидрокси)]бензоат;

соединение 41 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетокси)]бензоат;

соединение 42 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,16-диметокси-14-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 43 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14-диметокси-16-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 44 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1-метокси-14,16-дигидроксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 45 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1-метокси-14-гидрокси-16-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 46 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-циклопропанлилметил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 47 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этилбензол-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 48 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-(3,3-диметил)аллил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 49 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-трифторметилэтил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 50 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-пропин-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 51 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-трифторметилэтил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо-5-бром)]бензоат;

соединение 52 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетамидо)]бензоатсульфат;

соединение 53 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)-4-(хлор)]бензоат;

соединение 54 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат.

Способ получения производного лаппаконитина формулы I, где способ включает шесть вариантов способа получения, при этом способ 1 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

если исходный материал представляет собой лаппаконитин, способ получения соединения формулы I включает следующее:

а) отбирают лаппаконитин, добавляют толуол в качестве растворителя, добавляют диметилацеталь ацетальдегида или диэтоксиметан, затем добавляют п-толуолсульфокислоту, перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 часа при температуре 110 °С; после завершения реакции выпаривают толуол в качестве растворителя до сухого состояния при пониженном давлении, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 1a или соединения 54;

б) промежуточное соединение 1a или соединение 54, полученное на стадии а), растворяют в смешанном растворителе из этанола и воды, добавляют NaOH, перемешивают и нагревают до 60 °С; через 2 часа реакцию завершают, растворитель выпаривают, экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ 3 раза, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 1b или промежуточного соединения 33a;

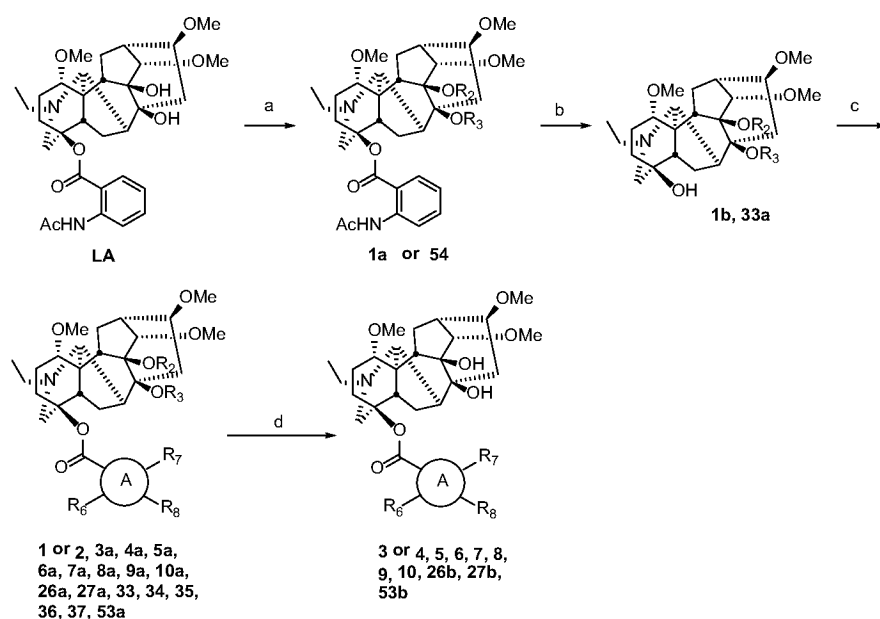
с) в безводных и бескислородных условиях отбирают промежуточное соединение 1b, полученное на стадии б), и добавляют дихлорметан в качестве растворителя с последующим добавлением триэтиламина и 4-диметиламинопиридина; в условиях бани со льдом добавляют о-метоксибензоилхлорид, 5-фтор-2-нитробензоилхлорид, пиридин-2-формилхлорид, никотиноилхлорид, изоникотиноилхлорид, 5-хлорникотиноилхлорид, 6-хлорникотиноилхлорид, 5-фторникотиноилхлорид, 5-метилникотиноилхлорид, 5-пиримидинкарбонилхлорид, 2-нитро-4-хлорбензоилхлорид, 3-нитробензоилхлорид или 4-нитробензоилхлорид в защитной атмосфере N₂ при нагревании с обратным холодильником при 40 °С в течение 5 ч; гасят водой, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, промывают водой, промывают насыщенным

солевым раствором, высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 1, соединения 2, промежуточного соединения 3а, промежуточного соединения 4а, промежуточного соединения 5а, промежуточного соединения 6а, промежуточного соединения 7а, промежуточного соединения 8а, промежуточного соединения 9а, промежуточного соединения 10а, промежуточного соединения 24а, промежуточного соединения 26а, промежуточного соединения 27а или промежуточного соединения 53а;

или к промежуточному соединению 33а добавляют дихлорметан в качестве растворителя, затем добавляют триэтиламин и 4-диметиламинопиридин; в условиях бани со льдом добавляют п-метоксибензоилхлорид, о-метоксибензоилхлорид, никотиноилхлорид, 3,5-диметоксибензоилхлорид или 5-фтор-2-нитробензоилхлорид с получением соединений 33–37;

или отбирают промежуточное соединение 1b, помещают его в герметичную пробирку, добавляют магнетон, 4-диметиламинопиридин, затем по очереди добавляют триэтиламин и безводный дихлорметан, заменяют атмосферу азота, добавляют 4-хлор-2-нитробензоилхлорид, перемешивают при 70 °С в течение 10 часов, гасят реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением промежуточного соединения 53а с помощью колоночной хроматографии;

d) промежуточные соединения 3а, 4а, 5а, 6а, 7а, 8а, 9а, 10а, 26а, 27а или 53а помещают в круглодонную колбу, добавляют 2 М хлористоводородную кислоту, нагревают до температуры 70 °С, перемешивают в течение 1 часа и охлаждают до комнатной температуры; добавляют твердый карбонат натрия для регулирования до pH 9, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 3–10, промежуточных соединений 26b, 27b и 53b;



способ 2 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

а) соединение 2, или соединение 37, или промежуточное соединение 24a, промежуточное соединение 26b, промежуточное соединение 27b, промежуточное соединение 53b помещают в раствор метанола и воды 10:1; восстанавливают цинковым порошком в системе хлористоводородной кислоты, нейтрализуют с помощью насыщенного NaHCO_3 спустя 1 час и добавляют небольшое количество твердого Na_2CO_3 для регулирования до pH 9–10, фильтруют, промывают с помощью дихлорметана, собирают, высушивают и концентрируют фильтрат, органическую фазу высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 19 и 38, промежуточных соединений 24b, 26c, 27c или 53c;

б) соединение 19 или 38, полученное на стадии а), растворяют в дихлорметане, добавляют ацетилхлорид и триэтиламин, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляют воду для гашения, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу высушивают и концентрируют и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 20 или 39;

с) промежуточное соединение 53c, полученное на стадии а), растворяют в пиридине, добавляют ацетилхлорид при температуре 0 °C, повышают температуру до комнатной температуры и проводят реакцию в течение 1 часа, реакцию гасят насыщенным бикарбонатом натрия, три раза экстрагируют дихлорметаном, объединяют

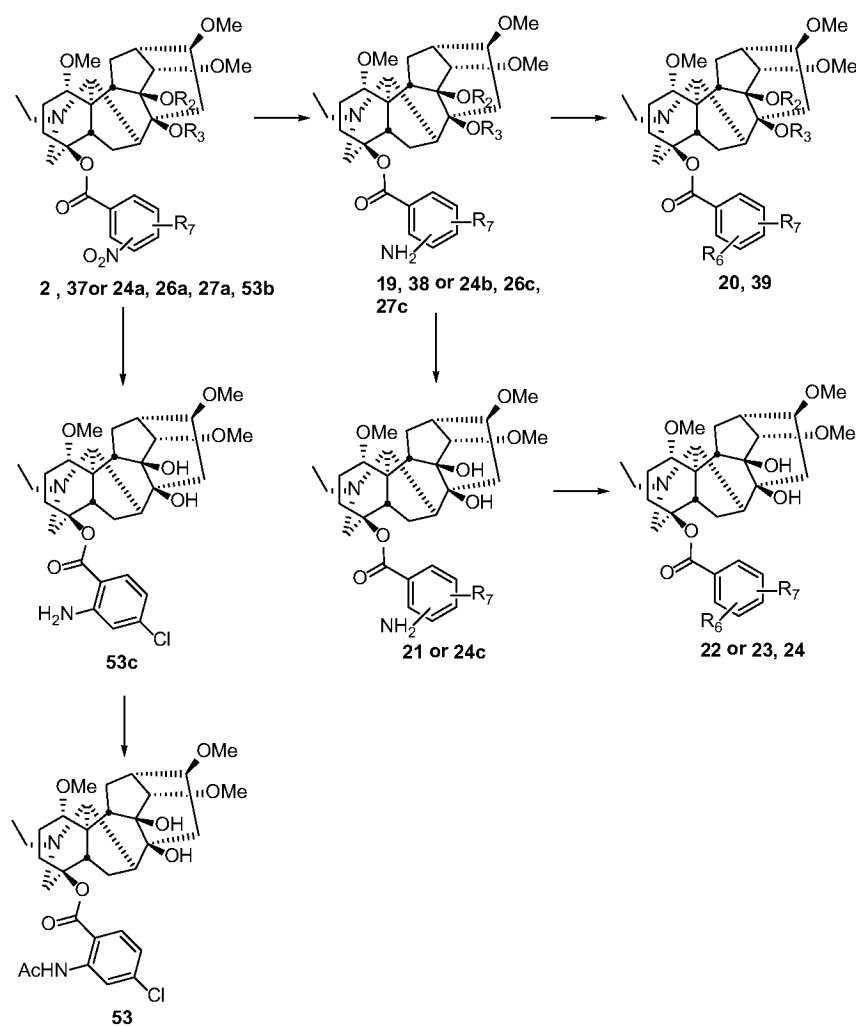
органические фазы и высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 53;

d) соединение 19 или 24b, полученное на стадии а), нагревают до 70 °С в разбавленной хлористоводородной кислоте и перемешивают в течение 1 часа, охлаждают до комнатной температуры, регулируют до pH 9 с помощью твердого карбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют, проводят колоночную хроматографию с получением соединения 21 или промежуточного соединения 24с;

е) соединение 21 вводят в реакцию с ацетилхлоридом в дихлорметане при условии, что в качестве основания используют триэтиламин, с получением соединения 22;

или соединение 21 вводят в реакцию с метилсульфонилхлоридом в пиридине с получением соединения 23;

или промежуточное соединение 24с вводят в реакцию с метилсульфонилхлоридом в пиридине с получением соединения 24;



способ 3 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

способ получения соединения формулы I с применением лапаконитина в качестве исходного материала:

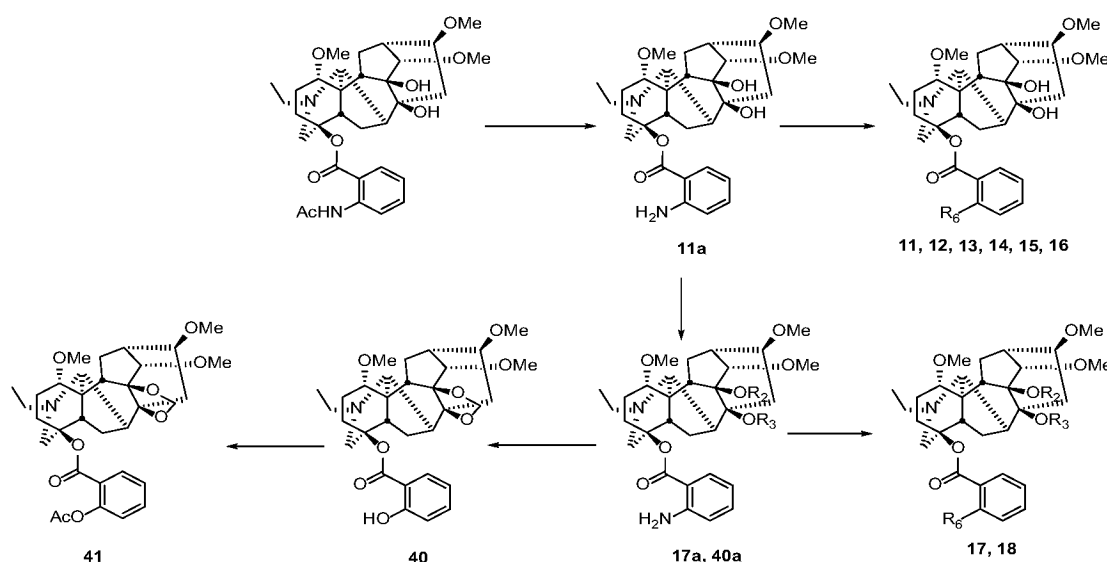
а) ацетильную группу удаляют из лапаконитина в кислой среде с получением промежуточного соединения 11a, которое растворяют в пиридине, на бане со льдом добавляют по каплям этилсульфонилхлорид или метилсульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, N,N-диметилсульфонилхлорид, трифторметилсульфонилхлорид или пивалоилхлорид, после перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре гасят водой, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу концентрируют и высушивают, проводят колоночную хроматографию с получением соединений 11–16;

b) соединение 11, полученное на стадии а), растворяют в толуоле, добавляют диметилацеталь ацетальдегида или диэтилацеталь формальдегида и *p*-толуолсульфонкислоту, перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 часа при температуре 110 °С; после завершения реакции толуол выпаривают при пониженном давлении, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 17а или 40а;

с) промежуточное соединение 17а растворяют в пиридине, на бане со льдом добавляют по каплям метилсульфонилхлорид или этилсульфонилхлорид, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, органическую фазу высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 17–18;

d) промежуточное соединение 40а, полученное на стадии а), растворяют в растворе с объемным соотношением вода:серная кислота, составляющим 10:1, добавляют нитрит натрия при температуре 0 °С, спустя 1 час нагревают до температуры 80 °С, проводят реакцию в течение 1,5 часа, затем нейтрализуют до слабощелочного состояния насыщенным раствором NaHCO_3 и затем экстрагируют дихлорметаном и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 40;

e) соединение 40 растворяют в пиридине, добавляют уксусный ангидрид, перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов, гасят добавлением насыщенного бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 41;



способ 4 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

а) промежуточное соединение 11a или промежуточные соединения 26с–27с растворяют в растворе с объемным соотношением вода:серная кислота, составляющим 10:1, добавляют нитрит натрия при температуре 0 °С, спустя 1 час нагревают до температуры 80 °С в течение 1,5 часа, насыщают с помощью NaHCO₃ и нейтрализуют до слабощелочного состояния, затем экстрагируют дихлорметаном и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 25–27;

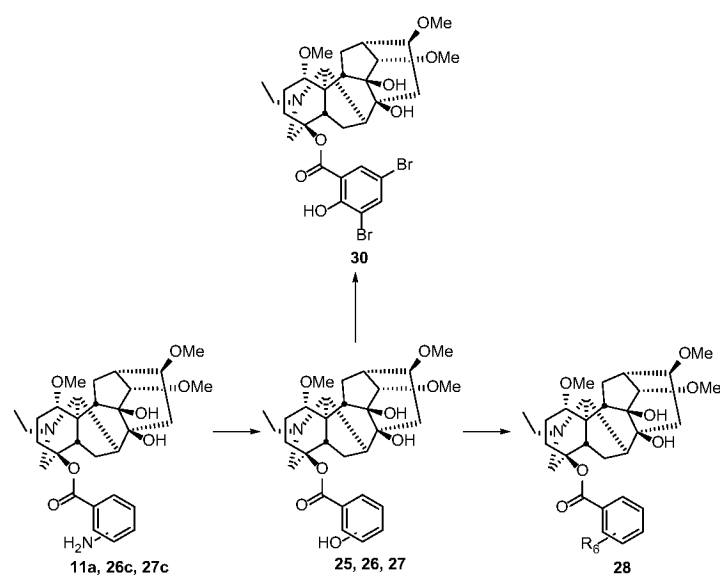
б) соединения 25–27, полученные на стадии а), растворяют в дихлорметане, добавляют ацетилхлорид и триэтиламин, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляют воду для гашения, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу высушивают и концентрируют и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с получением соединений 28 и 31–32;

или соединение 25 растворяют в пиридине, добавляют пропионовый ангидрид, перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, экстрагируют дихлорметаном, промывают водой, органическую фазу высушивают и концентрируют и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 29;

или соединение 25 растворяют в концентрированной хлористоводородной кислоте, добавляют смесь жидкого брома и концентрированной хлористоводородной кислоты, перемешивают при комнатной температуре, спустя 2 часа на бане со льдом реакционный раствор медленно добавляют к насыщенному раствору бикарбоната

натрия, подщелачивают, экстрагируют с помощью DCM, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 30;

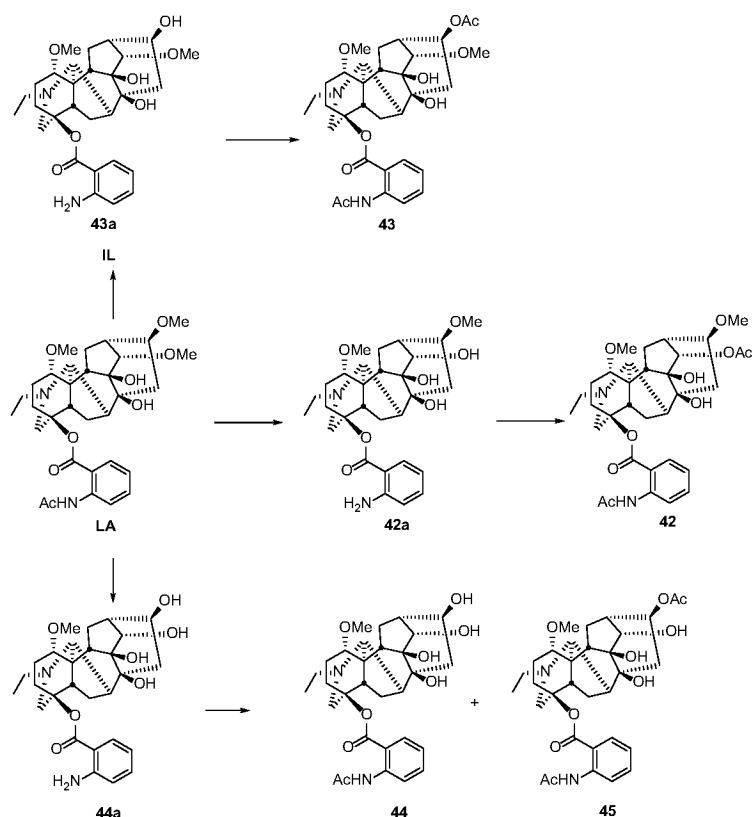
или соединение 25 и серную кислоту добавляют в дистиллированную воду, перемешивают в течение 24 часов и экстрагируют хлороформом, добавляют к водному раствору ацетон и затем выпаривают растворитель с получением неочищенного сульфата лаппаконитина, который перекристаллизовывают с помощью этанола с получением соединения 52;



способ 5 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

если исходный материал представляет собой лаппаконитин, способ получения соединения формулы I включает следующее:

лаппаконитин растворяют в концентрированной хлористоводородной кислоте, нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, регулируют pH до слабощелочного с помощью твердого карбоната натрия, фильтруют, промывают водой, проводят хроматографию на сухой колонке с получением промежуточных соединений 42a–44a, добавляют промежуточные соединения 42a–44a к пиридину в качестве растворителя, добавляют уксусный ангидрид, перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 42–45.



Способ 6 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

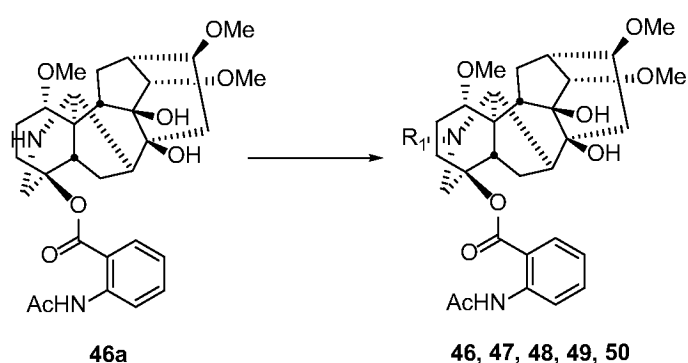
а) промежуточное соединение 46а растворяют в N,N-диметилформамиде, добавляют карбонат калия и бромметилциклопропан или β-бромэтилбензол, проводят реакцию при температуре 75 °С в течение 2 часов, гасят водой, экстрагируют дихлорметаном, высушивают и концентрируют с получением соединений 46–47;

или промежуточное соединение 46а растворяют в ацетонитриле, на бане со льдом добавляют йодид натрия, карбонат цезия и 3,3-диметилаллилбромид, перемешивают при температуре 40 °С, спустя 3 часа завершают реакцию, добавляют воду для гашения, экстрагируют дихлорметаном и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 48;

или промежуточное соединение 46а растворяют в тетрагидрофуране, добавляют диизопропилэтиламин, добавляют трифторметилсульфоновый эфир, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, гасят водой, экстрагируют дихлорметаном, высушивают органическую фазу безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют при пониженном давлении и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 49;

или соединение 46a растворяют в N,N-диметилформамиде, добавляют триэтиламин, добавляют по каплям пропаргилбромид, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляют воду, экстрагируют этилацетатом, высушивают и концентрируют органическую фазу и проводят колоночную хроматографию с выделением соединения 50;

b) к соединению 49 добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту, добавляют по каплям жидкий бром, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционный раствор доводят до слабощелочного состояния, осаждают твердое вещество, фильтруют и высушивают с получением соединения 51.



Фармацевтическая композиция, содержащая производное лаппаконитина формулы I, где она содержит соединение общей формулы (I) или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смеси, или их соли, применяемые в медицине, а также одно или более из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Применение производного лаппаконитина формулы I для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Применение, где сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания представляют собой аритмию, сердечную недостаточность, стенокардию, ишемическую болезнь сердца, поражение миокарда или инфаркт миокарда.

Применение производного лаппаконитина формулы I по п. 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения слабой, умеренной и сильной боли.

Согласно настоящему изобретению в производном лапаконитина, способах его получения и его применении представленные соединения и производные могут быть названы в соответствии с системой наименования TUPAC (Международного союза теоретической и прикладной химии) или CAS (Химической реферативной службы, Колумбус, Огайо).

Что касается формулировки специальных технических терминов, используемых в настоящем изобретении, то, если не указано иное, первоначальные определения, данные для группы или термина в настоящем изобретении, применимы к этой группе или термину во всем описании; для терминов, конкретно не определенных в настоящем изобретении, значение, которое может придать им специалист в данной области техники, следует придавать в соответствии с содержанием или контекстом описания. «Замещенный» означает, что атомы водорода в молекуле заменены другими атомами или молекулами.

Минимальное и максимальное содержание атомов углерода в углеводородной группе обозначается приставкой: например, C1-C8алкил относится к алкильной группе, содержащей 1–8 атомов углерода, другими словами C1-C8алкил включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т. д.; C8-C20алкил относится к алкильной группе, содержащей 8–20 атомов углерода, т. е. октилу, нонилу, децилу, ундецилу, додецилу, тридецилу, тетрадецилу, пентадецилу, гексадецилу, гептадецилу, октадецилу, алкилу и т. п.

Циклоалкил относится к соединениям, содержащим алифатические кольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и другие.

Гетероциклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей 1–3 гетероатома, выбранных из N, O, S, такой как тетрагидропиридил, пиперидинил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил и пиперазинил.

Арил относится к моноциклическим или полициклическим соединениям, таким как бензол, нафталин, инден, антрацен, флуорен и фенантрен.

Гетероарил относится к арильной группе, содержащей 1–3 гетероатома, выбранных из N, O, S, такой как моноциклический или полициклический фуран, тиофен, пиррол,

пиперазин, оксазол, изоксазол, изотиадиазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, индол, хинолин и изохинолин.

Ароматический C3-C10циклоалкил относится к ароматическому циклопропилу, ароматическому циклобутилу, ароматическому циклопентилу, ароматическому циклогексилу, ароматическому циклогептил, ароматическому циклооктил и т. д.

Ароматический C3-C10-гетероциклоалкил относится к ароматическому C3-C10циклоалкилу, содержащему 1–3 гетероатома, выбранных из N, O, S, ароматическому тетрагидропиридилу, ароматическому пиперидилу, ароматическому морфолинил, ароматическому тетрагидрофуранилу, ароматическому тетрагидротииенилу и ароматическому пиперазинилу.

Галоген включает фтор, хлор, бром и йод.

Выражение «фармацевтически приемлемый» относится к тому, что носители, среды-носители, разбавители, вспомогательные вещества и/или образующиеся соли, как правило, химически или физически совместимы с другими ингредиентами, составляющими фармацевтическую лекарственную форму, и физиологически совместимы с рецептором.

Термины «соль» и «фармацевтически приемлемая соль» относятся к соединениям или их стереоизомерам, солям кислот или оснований, полученным с применением неорганических и/или органических кислот и оснований, в том числе к цвиттер-ионным солям (внутренним солям), а также к солям четвертичного аммония. Эти соли могут быть получены либо непосредственно при окончательном разделении и очистке соединений, а также могут быть получены путем соответствующего смешивания вышеупомянутых соединений или их стереоизомеров с определенным количеством кислот или оснований. Эти соли могут быть осаждены в растворе и извлечены фильтрованием, или выделены после выпаривания растворителя, или лиофилизированы после реакции в водной среде. Соли, описанные в настоящем изобретении, могут представлять собой гидрохлорид, сульфат, цитрат, бензолсульфонат, гидробромат, гидрофторид, фосфат, ацетат, пропионат, сукцинат, оксалат, малат, соли янтарной кислоты, fumarat, малеат, тартрат или трифторацетат.

Производное лаппаконитина, способ его получения и его применение согласно настоящему изобретению обладают следующими полезными эффектами:

Синтезированные новые производные лаппаконитина обогащают структуру дитерпеновых алкалоидов, при этом антиаритмическая и анальгетическая активность новых производных лаппаконитина выше, чем у лаппаконитина, а токсичность меньше, чем у лаппаконитина. Следовательно, ожидается, что новые производные лаппаконитина будут разработаны в качестве терапевтических средств для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и боли.

Описание графических материалов

На фиг. 1 показана диаграмма изменения ЭКГ при желудочковой экстрасистолии после внутривенного введения аконитина в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 2 показано изменение ЭКГ при желудочковой тахикардии после внутривенного введения аконитина в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 3 показана диаграмма изменения ЭКГ при трепетании желудочков после внутривенного введения аконитина в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 4 показана диаграмма изменения ЭКГ при фибрилляции желудочков после внутривенного введения аконитина в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 5 показана нормальная ЭКГ в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 6 показана диаграмма высот точки J ЭКГ в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 7 показана двойная диаграмма ЭКГ в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 8 показана диаграмма трепетания желудочков в соответствии с настоящим изобретением.

На фиг. 9 показано влияние тестируемого лекарственного средства, обнаруженное с помощью окрашивания, на частоту инфарктов миокарда после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии у крыс, $\times 200$ раз, $n=6$.

На фиг. 10 показано влияние тестируемого лекарственного средства, обнаруженное с

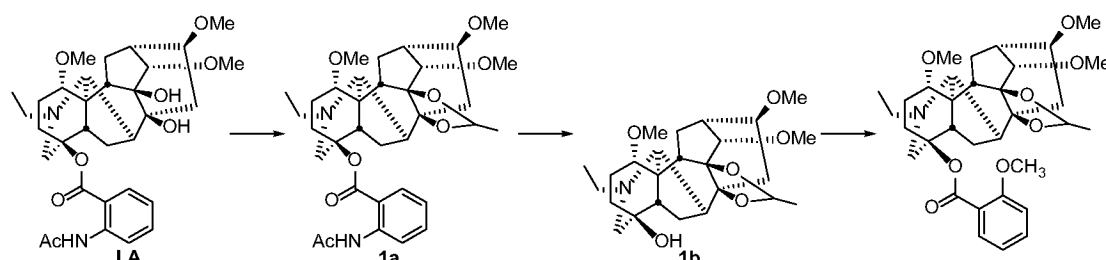
помощью окрашивания гематоксилин-эозином (HE), на гистопатологические изменения миокарда после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии у крыс, $\times 200$ раз, $n=6$.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение подробно описано ниже с помощью прилагаемых графических материалов и примеров.

Пример 1

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метокси)]бензоата в соответствии со способом 1:



Отбирали 60 мг (0,103 ммоль) лаппаконитина, добавляли 4 мл толуола в качестве растворителя, добавляли 39 мг (0,433 ммоль) диметилацетата ацетальдегида, перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 3,5 ч с 39 мг (0,205 ммоль) п-толуолсульфонической кислоты, с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции исходного материала, выпаривали толуол в качестве растворителя при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, высушивали, концентрировали, проводили колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 1a в виде белого порошка (40 мг, выход 63,8%).

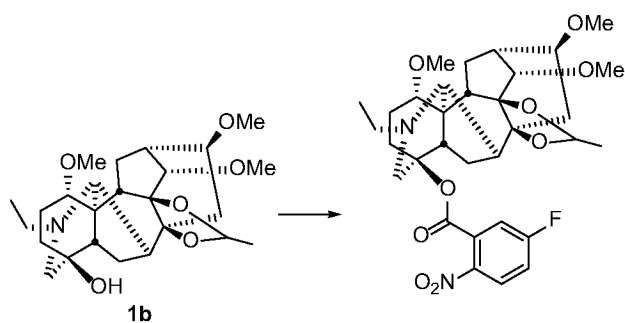
Растворяли 2 г (3,27 ммоль) промежуточного соединения 1a в 5 мл этанола и 1 мл водного раствора, добавляли 327 мг (8,18 ммоль) NaOH, перемешивали и нагревали до 60 °C. Спустя 2 ч с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции исходного материала, растворитель выпаривали, экстрагировали 3 раза с помощью CH₂Cl₂, высушивали, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 956 мг промежуточного соединения 1b с выходом 65,0%.

В безводных и бескислородных условиях отбирали 193 мг (0,429 ммоль) промежуточного соединения 1b, добавляли 2 мл дихлорметана в качестве растворителя и затем добавляли 130 мг (1,29 ммоль) триэтиламина и 5 мг (0,045 ммоль) 4-диметиламинопиридина. В условиях бани со льдом добавляли 85 мг (0,498 ммоль) о-метоксибензоилхлорида, в защитной атмосфере N_2 нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч при 40 °С и гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, объединяли органические фазы, промывали водой, промывали насыщенным солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали, проводили колоночную хроматографию с получением 170 мг указанного в заголовке соединения 1 с выходом 67,8%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,31 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,48-3,37 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 4H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 6H), 1,48 (s, 2H), 1,38 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 584,38 $[M+H]^+$.

Пример 2

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(нитро)-5-(фтор)]бензоата в соответствии со способом 1



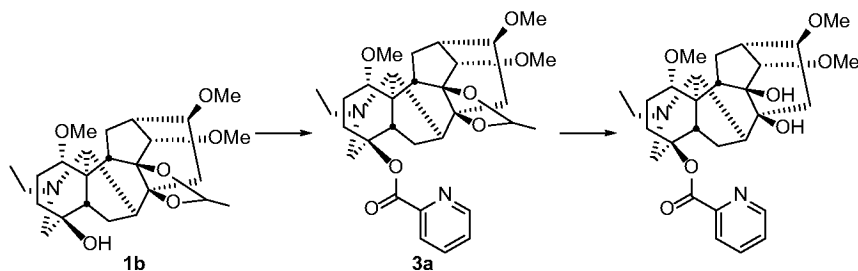
Со ссылкой на способ примера 1 из промежуточного соединения 1b, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и 5-фтор-2-нитробензоилхлорида получали 140 мг указанного в заголовке соединения 2 с выходом 35,2%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,98 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Гц, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,01 (q, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,38 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,66 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,62-2,53 (m,

3H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 3H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 2H), 1,55-1,44 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 164,43 (d, $J = 258,5$ Гц), 163,00, 143,36, 131,91 (d, $J = 8,0$ Гц), 126,66 (dd, $J = 9,4, 5,6$ Гц), 117,91 (dd, $J = 23,2, 6,3$ Гц), 116,65 (dd, $J = 25,3, 8,9$ Гц), 101,58 (d, $J = 11,3$ Гц), 88,93 (d, $J = 9,9$ Гц), 86,80, 86,23, 84,08, 83,09 (d, $J = 5,8$ Гц), 83,00, 60,00, 57,19 (d, $J = 5,3$ Гц), 56,62 (d, $J = 3,9$ Гц), 56,36 (d, $J = 4,6$ Гц), 55,35, 51,58, 48,96, 47,01, 46,59, 46,26, 38,61, 35,44, 30,93, 26,95, 26,43, 24,47, 18,81 (d, $J = 3,6$ Гц), 13,25. ESI-MS масса/заряд 617,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(2)-пиколината в соответствии со способом 1



Со ссылкой на способ примера 1 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 2-пиридинформилхлорида получали 180 мг промежуточного соединения 3a с выходом 72,9%.

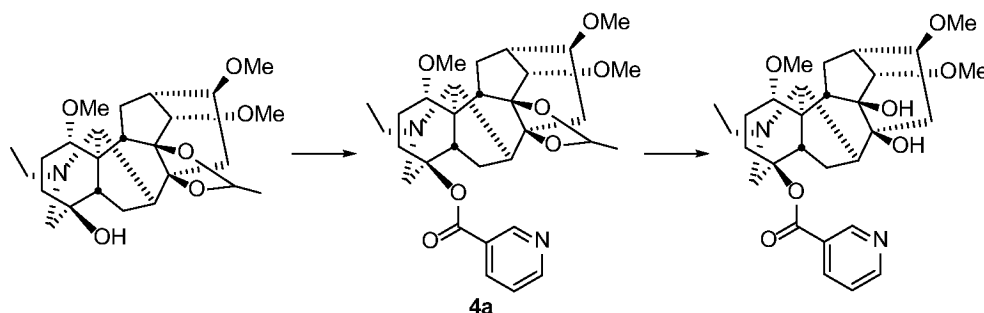
Помещали промежуточное соединение 3a (523 мг, 0,943 ммоль) в круглодонную колбу объемом 25 мл, добавляли 4 мл 2 М хлористоводородной кислоты, нагревали до температуры 70 °C, перемешивали в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли твердый карбонат натрия, регулировали до pH 9, экстрагировали 3 раза дихлорметаном, объединяли органические фазы, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 200 мг указанного в заголовке соединения 4 с выходом 40,1%.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,21-2,01 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 4H), 1,44-1,33 (m, 1H), 1,03 (t, $J =$

7,1 Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 529,33 $[M+H]^+$.

Пример 4

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(3)-пиколината в соответствии со способом 1

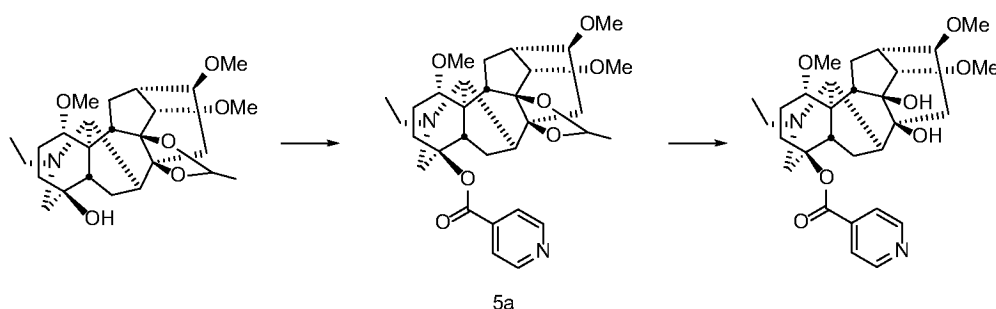


Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и никотиноилхлорида получали промежуточное соединение 4a и из промежуточного соединения 4a получали 170 мг указанного в заголовке соединения 4 с выходом 84,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,14 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,74 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 8,20 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,45 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Гц, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,63-2,46 (m, 4H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,35-2,24 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 12,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,60 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 164,07, 153,10, 150,84, 136,92, 127,14, 123,13, 90,14, 84,24, 84,18, 82,89, 78,55, 75,61, 61,54, 57,91, 56,50, 56,10, 55,46, 50,94, 49,81, 48,97, 48,54, 47,57, 44,83, 36,29, 31,86, 26,78, 26,23, 24,06, 13,50. ESI-MS масса/заряд 529,33 $[M+H]^+$.

Пример 5

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(4)-пиколината в соответствии со способом 1

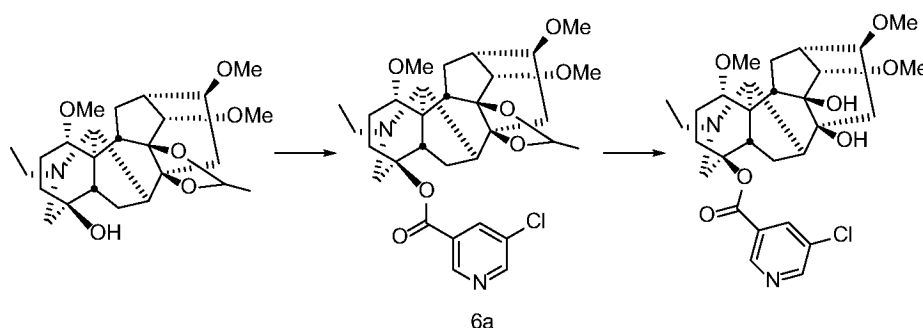


Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и изоникотинилхлорида получали промежуточное соединение 5a и из промежуточного соединения 5a получали 150 мг указанного в заголовке соединения 5 с выходом 88,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,58 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,42 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,4, 7,2$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,60-2,42 (m, 4H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,08 (dd, $J = 12,4, 4,4$ Гц, 1H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 15,2, 8,4$ Гц, 1H), 1,09 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 163,86, 150,46, 138,54, 122,76, 90,14, 84,59, 84,11, 82,88, 78,55, 75,60, 61,50, 57,92, 56,51, 56,09, 55,35, 50,97, 49,81, 48,95, 48,51, 47,57, 44,85, 36,31, 31,74, 26,77, 26,22, 24,05, 13,49. ESI-MS масса/заряд 529,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-хлор-3-пиколината в соответствии со способом 1



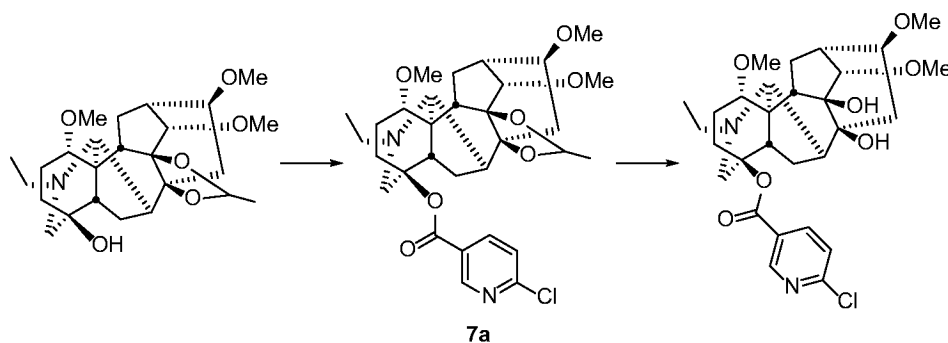
Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 5-хлорникотинилхлорида получали промежуточное соединение 6a и из промежуточного соединения 6a получали 109 мг

указанного в заголовке соединения 6 с выходом 73,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,00 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,16 (t, $J = 2,1$ Гц, 1H), 3,61 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,45 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Гц, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,61-2,46 (m, 3H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Гц, 1H), 2,07-1,92 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,57 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162,86, 152,10, 148,49, 136,44, 132,00, 128,14, 90,11, 84,91, 84,04, 82,86, 78,52, 75,60, 61,51, 57,93, 56,52, 56,12, 55,40, 51,00, 49,78, 48,99, 48,40, 47,55, 44,86, 36,31, 31,79, 26,72, 26,22, 24,06, 13,46. ESI-MS масса/заряд 563,54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 7

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(2-хлор-5-)пиколината в соответствии со способом 1



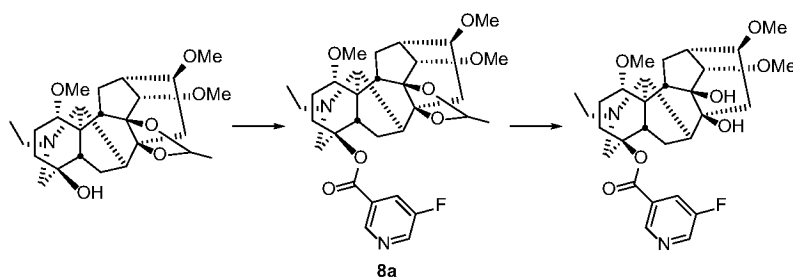
Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 6-хлорникотинилхлорида получали промежуточное соединение 7a и из промежуточного соединения 7a получали 110 мг указанного в заголовке соединения 7 с выходом 68,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,90 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Гц, 1H), 8,14 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Гц, 1H), 3,60 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,61-2,47 (m, 5H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Гц, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 14,6, 7,9$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 163,21, 155,37, 151,14, 139,43, 126,11, 123,96,

90,12, 84,72, 84,10, 82,87, 78,54, 75,60, 61,51, 57,92, 56,51, 56,12, 55,40, 50,96, 49,78, 48,96, 48,47, 47,55, 44,86, 36,28, 31,84, 26,76, 26,21, 24,05, 13,49. ESI-MS масса/заряд 563,51 $[M+H]^+$.

Пример 8

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-хлор-3-пиколината в соответствии со способом 1

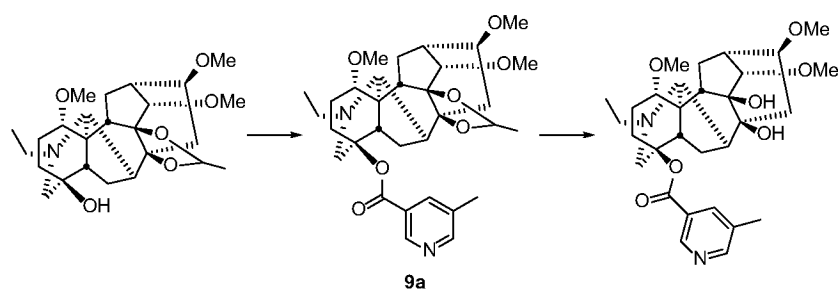


Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 5-фторникотиноилхлорида получали промежуточное соединение 8a и из промежуточного соединения 8a получали 76 мг указанного в заголовке соединения 8 с выходом 82,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,88 (ddd, $J = 8,6, 2,8, 1,5$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,44 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 9,5, 6,2$ Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,61-2,44 (m, 4H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Гц, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162,93, 159,04 (d, $J = 258,0$ Гц), 146,59 (d, $J = 4,4$ Гц), 141,79 (d, $J = 23,0$ Гц), 128,56 (d, $J = 3,7$ Гц), 123,45 (d, $J = 19,1$ Гц), 90,12, 84,90, 84,07, 82,87, 78,54, 75,60, 61,51, 57,92, 56,52, 56,12, 55,39, 50,99, 49,79, 48,98, 48,42, 47,57, 44,85, 36,30, 31,81, 26,74, 26,22, 24,07, 13,48. ESI-MS масса/заряд 547,49 $[M+H]^+$.

Пример 9

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-метил-3-пиколината в соответствии со способом 1

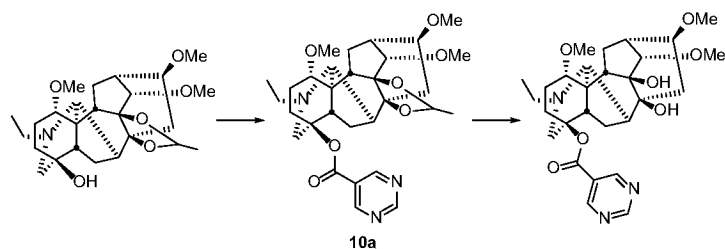


Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 5-метилникотиноилхлорида получали промежуточное соединение 9a и из промежуточного соединения 9a получали 86 мг указанного в заголовке соединения 9 с выходом 91,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,94 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,56 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,98 (q, $J = 1,8$ Гц, 1H), 3,61 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,45 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,3, 7,1$ Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,74-2,63 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 4H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,6, 4,1$ Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 1H), 1,60 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 164,34, 153,64, 148,10, 137,16, 132,84, 126,66, 90,13, 84,20, 84,07, 82,88, 78,55, 75,63, 61,55, 57,91, 56,50, 56,11, 55,45, 50,93, 49,81, 48,98, 48,56, 47,55, 44,85, 36,30, 31,85, 26,79, 26,24, 24,04, 18,24, 13,51. ESI-MS масса/заряд 543,52 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 10

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5)пиримидинкарбоксилата в соответствии со способом 1

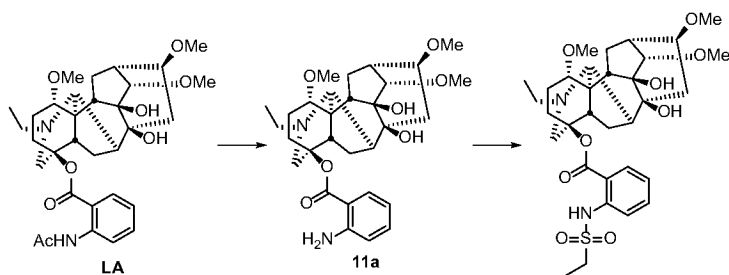


Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 5-пиримидинкарбонилхлорида получали промежуточное соединение 10a и из промежуточного соединения 10a получали 56 мг указанного в заголовке соединения 10 с выходом 77,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,33 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 3,60 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,44 (dd, $J = 4,9, 1,1$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,2, 6,9$ Гц, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,49 (dd, $J = 14,4, 4,7$ Гц, 1H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,23-2,14 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Гц, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162,36, 161,23, 157,84, 125,18, 90,10, 85,31, 84,00, 82,86, 78,52, 75,57, 61,49, 57,93, 56,52, 56,12, 55,40, 51,02, 49,76, 48,97, 48,35, 47,57, 44,85, 36,28, 31,87, 26,73, 26,21, 24,07, 13,46. ESI-MS масса/заряд 530,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(этилсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3



Растворяли 0,5 г (0,855 ммоль) лаппаконитина (LA) в 1 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и 3 мл воды, нагревали при 80 °С, спустя 1 ч с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции, раствор регулировали до щелочного состояния, белое твердое вещество выпадало в осадок, его фильтровали, высушивали, маточный раствор экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушивали и концентрировали с получением 360 мг промежуточного соединения 11a с выходом 77,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,23 (ddd, $J = 8,5, 7,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 5,47 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,54 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,1, 6,8$ Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 3H), 2,44 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,25-2,14 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,70 (dd, $J = 15,5, 8,3$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

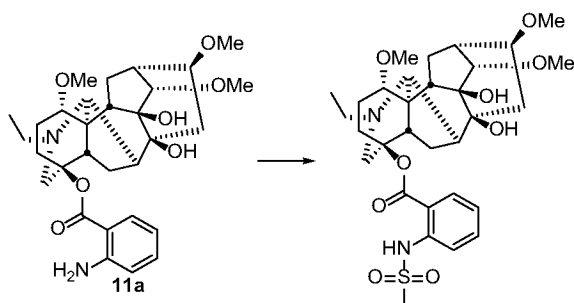
171 мг (0,315 ммоль) промежуточного соединения 11a растворяли в 2 мл пиридина и

добавляли по каплям 49 мг (0,381 ммоль) этилсульфонилхлорида на бане со льдом при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. С помощью TLC наблюдали полное завершение реакции, экстрагировали этилацетатом, промывали водой, органическую фазу высушивали, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 40 мг указанного в заголовке соединения 11 с выходом 20,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,48 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,6, 3,4$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,21-3,12 (m, 3H), 3,01 (s, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,34-2,24 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 1H), 1,58 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,35 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 635,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3

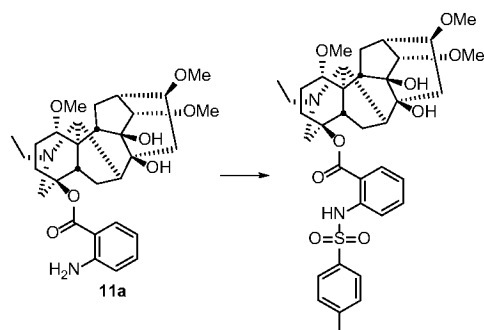


Со ссылкой на способ примера 11 из промежуточного соединения 11a и метилсульфонилхлорида получали 52 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединения 12, с выходом 46,3%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 8,09 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 3,59 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,50 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,42-3,25 (m, 10H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,67-2,49 (m, 3H), 2,54-2,40 (m, 3H), 2,34-2,08 (m, 6H), 1,99 (ddd, $J = 14,8, 12,0, 7,7$ Гц, 1H), 1,85 (td, $J = 13,1, 4,7$ Гц, 1H), 1,42 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 621,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(п-толуолсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3

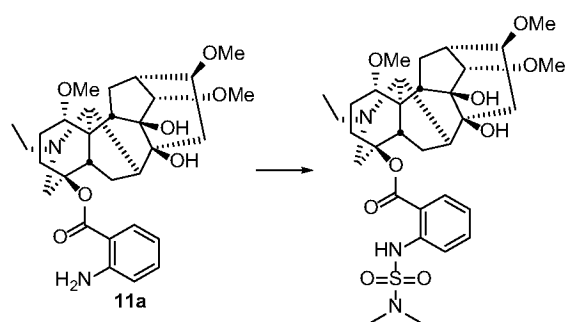


Со ссылкой на способ примера 11 из промежуточного соединения 11a и п-толуолсульфонилхлорида получали 48 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединения 13, с выходом 90,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,87 (s, 1H), 8,67 (dd, $J = 8,6, 1,1$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,8, 7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,17-6,99 (m, 1H), 4,37 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 3,74 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,47 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,33 (d, $J = 5,9$ Гц, 6H), 3,22 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Гц, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,71 (dd, $J = 15,3, 7,1$ Гц, 2H), 2,56 (dt, $J = 19,6, 9,6$ Гц, 2H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,19 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,11 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 2,08-1,96 (m, 3H), 1,85 (t, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,31-1,23 (m, 5H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 697,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(N,N-диметилсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3

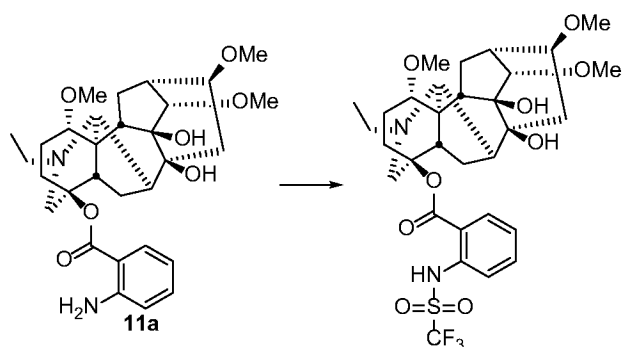


Со ссылкой на способ примера 11 из промежуточного соединения 11a и N,N-диметилсульфонилхлорида получали 43 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 14, с выходом 61,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Гц, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,6, 7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33 (d, $J = 5,3$ Гц, 6H), 2,87 (s, 6H), 2,48-2,29 (m, 3H), 2,19 (q, $J = 10,6, 10,1$ Гц, 2H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 3H), 1,39 (s, 2H), 1,33 (d, $J = 19,0$ Гц, 5H), 1,16 (t, $J = 5,4$ Гц, 3H), 0,95-0,82 (m, 6H). ESI-MS масса/заряд 650,41 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(трифторсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3

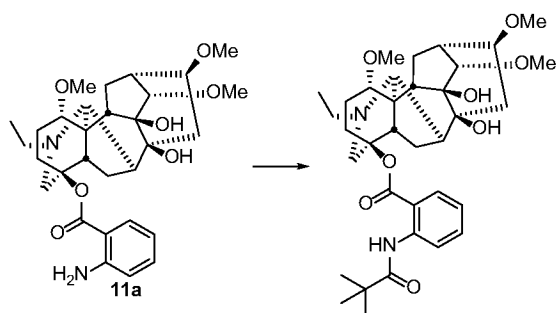


Со ссылкой на способ примера 11 из промежуточного соединения 11a и трифторметилсульфонилхлорида получали 36 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 15, с выходом 85,4%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,10 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,33 (d, $J = 4,7$ Гц, 6H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,05 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 2,72 (td, $J = 15,3, 14,5, 5,9$ Гц, 2H), 2,64-2,46 (m, 5H), 2,40 (dd, $J = 7,9, 5,2$ Гц, 2H), 2,21 (t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,15 (dd, $J = 12,5, 4,5$ Гц, 1H), 2,10-1,97 (m, 3H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,64 (dd, $J = 15,0, 8,2$ Гц, 1H), 1,34 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 1,27 (s, 2H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 675,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 16

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(изобутириламидо)]бензоата в соответствии со способом 3

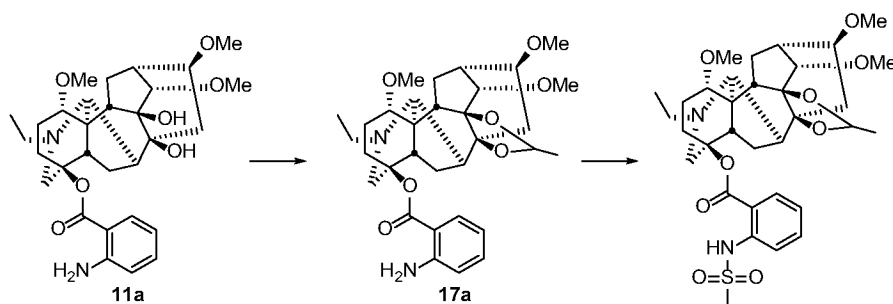


Со ссылкой на способ синтеза примера 11 из промежуточного соединения 11a и пивалоилхлорида получали 55 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 16, с выходом 73,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,15 (d, $J = 19,3$ Гц, 1H), 7,99-7,86 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 17,5$ Гц, 1H), 7,03 (dt, $J = 16,6, 7,9$ Гц, 2H), 6,06 (d, $J = 14,8$ Гц, 1H), 5,33 (t, $J = 9,8$ Гц, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,45 (d, $J = 7,0$ Гц, 4H), 3,33 (d, $J = 5,7$ Гц, 5H), 3,23 (dd, $J = 15,1, 7,4$ Гц, 1H), 2,70 (s, 1H), 2,61-2,33 (m, 5H), 2,28 (s, 1H), 2,25-2,03 (m, 2H), 1,58 (s, 11H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 5H), 1,15 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,90 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 627,49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 17

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3



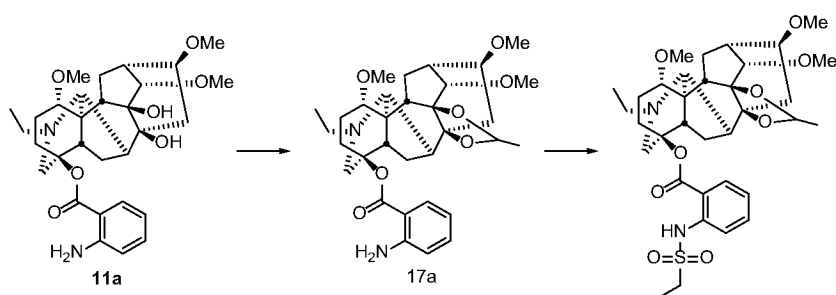
Со ссылкой на способ примера 1 сначала из промежуточного соединения 11a и диметилацеталя ацетальдегида путем осуществления реакции получали промежуточное соединение 17a, а затем со ссылкой на способ примера 11 из промежуточного соединения 17a и метилсульфонилхлорида получали 40 мг белого твердого вещества,

представляющего собой указанное в заголовке соединение 17, с выходом 65,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,53 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,56 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,06 (q, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,45-3,31 (m, 13H), 3,09 (s, 5H), 2,58 (s, 7H), 2,55 (d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,62 (dd, $J = 15,0, 8,5$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,19 (s, 4H). ESI-MS масса/заряд 647,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 18

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоата в соответствии со способом 3

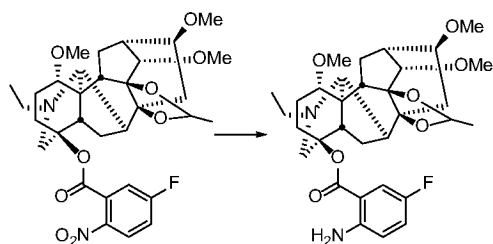


Со ссылкой на способ синтеза примера 11 из промежуточного соединения 17a и этилсульфонилхлорида получали 44 мг указанного в заголовке соединения 18 с выходом 65,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,50 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 6,06 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 3,63 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,51 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,45-3,29 (m, 11H), 3,19 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,54 (d, $J = 13,0$ Гц, 7H), 2,34 (s, 1H), 2,30-2,18 (m, 3H), 2,17 (s, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,61 (dd, $J = 15,1, 8,5$ Гц, 2H), 1,45 (d, $J = 5,2$ Гц, 4H), 1,37 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H), 1,14 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 661,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 19

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(амино)-5-(фторо)]бензоата в соответствии со способом 2

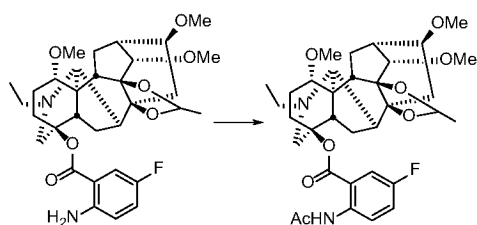


220 мг (0,356 ммоль) продукта в виде соединения 2, полученного в примере 2, растворяли в 7 мл CH_3OH , 0,7 мл H_2O , добавляли 210 мг (3,23 ммоль) порошка Zn , добавляли по каплям 1,07 мл (3,22 ммоль) 3 М HCl , реакцию проводили в течение 60 мин после добавления по каплям, нейтрализовали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 и добавляли небольшое количество твердого Na_2CO_3 до получения pH 9-10, фильтровали, промывали дихлорметаном, фильтрат собирали, высушивали, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением белого порошка (170 мг указанного в заголовке соединения 19 с выходом 81,4%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (dd, $J = 9,8, 3,0$ Гц, 1H), 6,99 (t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,57 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (d, $J = 6,0$ Гц, 7H), 3,22-3,13 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,71-2,60 (m, 3H), 2,50 (d, $J = 17,0$ Гц, 3H), 2,37 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 3,7$ Гц, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,25 (s, 4H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 587,42 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоата в соответствии со способом 2



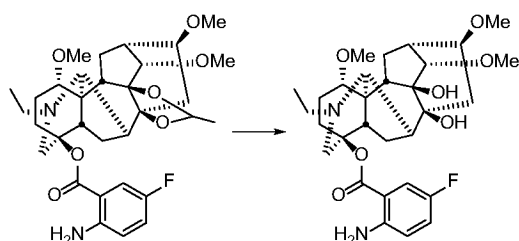
К 100 мг (0,170 ммоль) продукта в виде соединения 19, полученного в примере 19, добавляли 2 мл дихлорметана в качестве растворителя, добавляли 14 мг (0,178 ммоль) ацетилхлорида и 36 мг (0,356 ммоль) триэтиламина, перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. С помощью TLC наблюдали полное завершение реакции,

промывали водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушивали и концентрировали и проводили очистку с помощью колоночной хроматографии с получением 100 мг указанного в заголовке соединения 20 с выходом 93,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,88 (s, 1H), 8,72 (dd, $J = 9,3, 5,1$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,30-7,13 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,37 (d, $J = 9,3$ Гц, 9H), 2,37 (s, 1H), 2,32-2,20 (m, 6H), 1,73 (s, 7H), 1,63 (dd, $J = 15,4, 8,3$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,27 (s, 11H). ESI-MS масса/заряд 629,72 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 21

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(амино)-5-(фтор)]бензоата в соответствии со способом 2

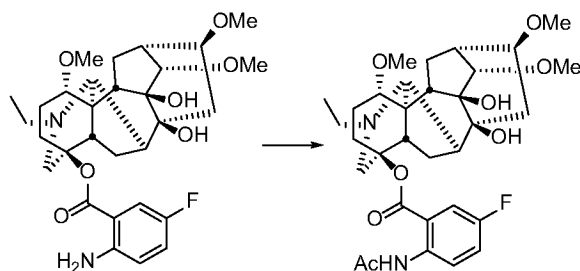


Со ссылкой на способ примера 3 продукт в виде соединения 19, полученный в примере 19, подвергали реакции с 2 М хлористоводородной кислотой с получением 360 мг указанного в заголовке соединения 21 с выходом 80,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (dd, $J = 9,6, 3,2$ Гц, 1H), 6,99 (td, $J = 9,2, 7,6, 3,2$ Гц, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,59 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 10,4, 6,8$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,60-2,46 (m, 4H), 2,44-2,33 (m, 3H), 2,31-2,23 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,09 (dd, $J = 12,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,60 (dd, $J = 15,2, 8,4$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 166,41 (d, $J = 2,5$ Гц), 153,88 (d, $J = 234,9$ Гц), 146,91, 121,69 (d, $J = 23,6$ Гц), 117,74 (d, $J = 7,0$ Гц), 116,38 (d, $J = 23,0$ Гц), 111,89 (d, $J = 6,2$ Гц), 90,17, 84,31, 83,48, 82,93, 78,55, 75,64, 61,57, 57,91, 56,51, 56,11, 55,59, 50,90, 49,84, 48,99, 48,66, 47,56, 44,86, 36,34, 31,93, 26,81, 26,25, 24,07, 13,54. ESI-MS масса/заряд 561,46 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 22

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоата в соответствии со способом 2

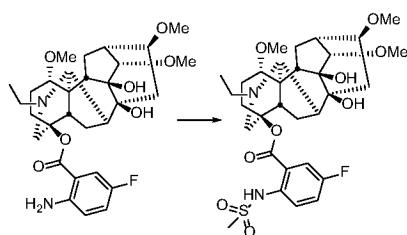


Со ссылкой на способ примера 20 из продукта из примера 21 и ацетилхлорида получали 44 мг указанного в заголовке соединения 22 с выходом 83,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,89 (s, 1H), 8,68 (dd, $J = 9,3, 5,1$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,22 (ddd, $J = 9,4, 7,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,45 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,2, 6,9$ Гц, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,72 (dd, $J = 15,1, 7,4$ Гц, 1H), 2,67-2,45 (m, 5H), 2,46-2,34 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 2,11 (dd, $J = 12,5, 4,4$ Гц, 1H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168,82, 166,26 (d, $J = 2,6$ Гц), 157,10 (d, $J = 242,9$ Гц), 137,99 (d, $J = 2,9$ Гц), 122,04 (d, $J = 7,1$ Гц), 121,32 (d, $J = 22,0$ Гц), 117,05 (d, $J = 6,2$ Гц), 116,91 (d, $J = 24,1$ Гц), 90,09, 85,28, 84,02, 82,85, 78,52, 75,56, 61,45, 57,90, 56,52, 56,10, 55,44, 51,00, 49,79, 48,96, 48,33, 47,57, 44,83, 36,31, 31,76, 26,72, 26,20, 25,38, 24,10, 13,47. ESI-MS масса/заряд 603,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 23

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)-5-(фторо)]бензоата в соответствии со способом 2



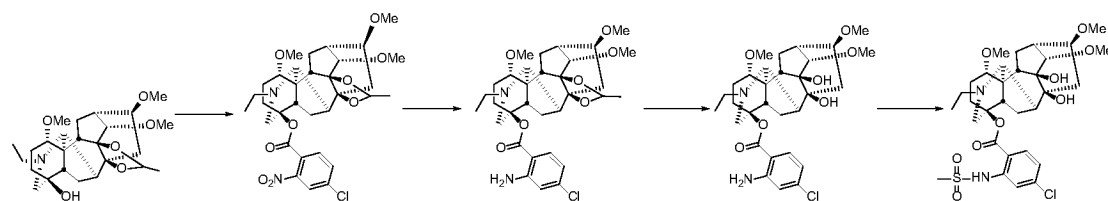
50 мг (0,089 ммоль) продукта в виде соединения 21, полученного в примере 21, растворяли в 2 мл пиридина. Добавляли по каплям 20 мг (0,175 ммоль)

метилсульфонилхлорида на бане со льдом. С помощью TLC наблюдали полное завершение реакции. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушивали и концентрировали. Проводили колоночную хроматографию с получением 30 мг указанного в заголовке соединения 23 с выходом 52,7%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,23 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 9,3, 4,6$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,45 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,23 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,82-2,52 (m, 5H), 2,41 (q, $J = 8,1, 7,4$ Гц, 4H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,22-2,08 (m, 3H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,84 (s, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,55 (dd, $J = 14,9, 8,1$ Гц, 1H), 1,16 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 639,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 24

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)-4-(хлор)]бензоата в соответствии со способами 1 и 2



Со ссылкой на способ примера 1 из промежуточного соединения 1b, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и 2-нитро-4-хлорбензоилхлорида получали 170 мг промежуточного соединения 24a с выходом 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 6,01 (q, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 9,4, 6,7$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,61 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 2,57-2,38 (m, 4H), 2,32-2,26 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,18-2,09 (m, 3H), 2,05-1,93 (m, 1H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162,98, 148,71, 137,62, 132,61, 131,04, 126,41, 123,90, 101,53, 88,99, 86,90, 86,25, 84,31, 83,15, 83,02, 59,98, 57,20, 56,66, 56,35, 55,31, 51,53, 48,86, 47,07, 46,82, 46,33, 38,62, 35,39, 31,14, 29,69, 26,94, 24,46, 18,81, 13,44. ESI-MS масса/заряд 633,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Со ссылкой на способ примера 19 получали 450 мг промежуточного соединения 24b из полученного промежуточного соединения 24a с выходом 87,5%.

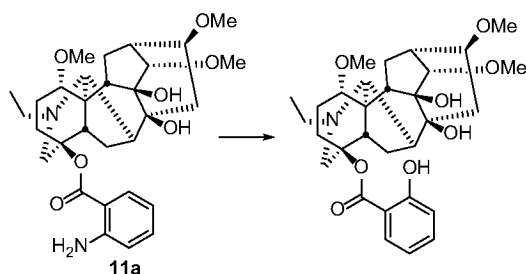
Со ссылкой на способ примера 3 получали 270 мг промежуточного соединения 24c из полученного промежуточного соединения 24b с выходом 62,7%.

Со ссылкой на способ примера 23 из промежуточного соединения 24c получали 34 мг указанного в заголовке соединения 24 с выходом 59,9%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,46 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (s, 6H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,74 (dd, $J = 15,0, 7,2$ Гц, 1H), 2,70-2,53 (m, 4H), 2,47 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 15,0, 8,0$ Гц, 1H), 1,17 (d, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 655,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 25

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(гидрокси)]бензоата в соответствии со способом 4



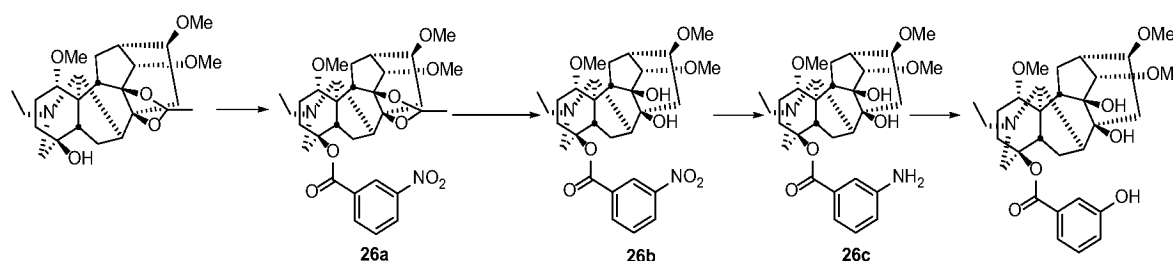
Растворяли 380 мг (0,700 ммоль) промежуточного соединения 11a в растворе с объемным соотношением вода:серная кислота, составляющим 10:1, добавляли в водный раствор с 73 мг (1,03 ммоль) NaNO_2 при температуре 0 °C. После израсходования исходного материала согласно TLC нагревали до температуры 80 °C и после осуществления реакции в течение 1,5 часа проводили нейтрализацию с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 , затем экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 200 мг указанного в заголовке соединения 25 с выходом 52,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,83 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,6,$

7,1, 1,8 Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,83 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 3,60 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,2, 7,0$ Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,63-2,46 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 12,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,82 (t, $J = 13,4$ Гц, 1H), 1,60 (dd, $J = 15,3, 8,3$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,52, 161,71, 135,41, 130,15, 119,00, 117,47, 113,35, 90,13, 84,83, 84,08, 82,88, 78,53, 75,64, 61,53, 57,93, 56,53, 56,13, 55,45, 50,98, 49,80, 49,00, 48,54, 47,54, 44,87, 36,31, 31,83, 26,73, 26,23, 24,05, 13,47. ESI-MS масса/заряд 544,48 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 26

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[3-(гидрокси)]бензоата в соответствии со способами 2 и 4



Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 3-нитробензоилхлорида получали промежуточное соединение 26a и из промежуточного соединения 26a получали промежуточное соединение 26b.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,72 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,25 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,60 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,43 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,76-2,62 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 4H), 2,45-2,33 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,4, 4,2$ Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,57 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 163,20, 148,23, 135,13, 133,14, 129,43, 127,11, 124,41, 90,12, 84,78, 84,10, 82,87, 78,53, 75,62, 61,51, 57,91, 56,50, 56,11, 55,45, 51,01, 49,80, 48,98, 48,39, 47,56, 44,87, 36,32, 31,77, 26,76, 26,24, 24,04, 13,47.

Со ссылкой на способ синтеза примера 19 добавляли промежуточное соединение 26b в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ в качестве растворителя, затем добавляли порошок Zn и 2 М HCl и

перемешивали с получением 148 мг промежуточного соединения 26с с выходом 78,1%.

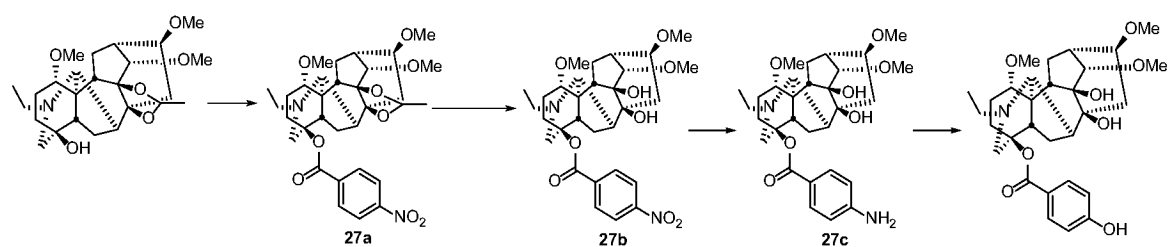
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,82 (dd, $J = 7,9, 2,5$ Гц, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,63 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 10,3, 7,1$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 4H), 2,44-2,23 (m, 5H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,09 (dd, $J = 12,6, 4,2$ Гц, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,75 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,63 (dd, $J = 15,2, 8,3$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165,60, 146,34, 132,33, 129,07, 119,62, 119,10, 115,62, 90,13, 84,31, 82,93, 82,88, 78,54, 75,63, 61,56, 57,87, 56,46, 56,07, 55,46, 50,82, 49,81, 48,97, 48,71, 47,52, 44,78, 36,28, 31,75, 26,76, 26,22, 23,99, 13,50. ESI-MS масса/заряд 543,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Со ссылкой на способ примера 25 путем проведения реакции промежуточного соединения 26с с серной кислотой и нитритом натрия получали 98 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 26, с выходом 70%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,49-7,38 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,60 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,45 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,16 (dd, $J = 10,2, 7,0$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,72-2,60 (m, 3H), 2,58-2,41 (m, 4H), 2,41-2,22 (m, 4H), 2,20-1,93 (m, 5H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,59 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,07 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165,47, 156,34, 132,49, 129,43, 121,31, 120,14, 116,22, 89,96, 84,18, 83,13, 82,88, 78,73, 75,67, 61,61, 57,89, 56,46, 56,08, 55,39, 50,83, 49,77, 49,00, 48,39, 47,57, 44,52, 36,23, 31,63, 26,65, 26,21, 24,00, 13,37. ESI-MS масса/заряд 544,66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(гидрокси)]бензоата в соответствии со способами 2 и 4



Со ссылкой на способы примера 1 и примера 3 из промежуточного соединения 1b, 4-диметиламинопиридина, триэтиламина и 4-нитробензоилхлорида получали промежуточное соединение 27a и из промежуточного соединения 27a получали промежуточное соединение 27b.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,58 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,42 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,73–2,60 (m, 2H), 2,58–2,43 (m, 4H), 2,42–2,31 (m, 4H), 2,30–2,23 (m, 1H), 2,21–2,10 (m, 3H), 2,07 (dd, $J = 12,4, 4,2$ Гц, 1H), 2,04–1,91 (m, 1H), 1,84–1,73 (m, 1H), 1,55 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 163,31, 150,25, 136,69, 130,46, 123,28, 90,01, 84,65, 83,96, 82,77, 78,48, 75,47, 61,36, 57,78, 56,39, 56,00, 55,29, 50,89, 49,76, 48,85, 48,38, 47,52, 44,70, 36,18, 31,66, 26,66, 26,12, 23,99, 13,39. ESI-MS масса/заряд 570,82 $[\text{M-H}]^+$.

Со ссылкой на способ примера 19 добавляли промежуточное соединение 27b в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ в качестве растворителя, затем добавляли порошок Zn и 2 М HCl и перемешивали с получением 140 мг промежуточного соединения 27c с выходом 70,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,60 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,63 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,4, 6,9$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,75–2,68 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 15,1, 7,4$ Гц, 1H), 2,59–2,45 (m, 4H), 2,44–2,34 (m, 2H), 2,32 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,19–2,11 (m, 2H), 2,09 (dd, $J = 12,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,05–1,91 (m, 2H), 1,79–1,68 (m, 1H), 1,64 (q, $J = 8,5$ Гц, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165,66, 150,56, 131,51, 121,04, 113,69, 90,21, 84,47, 82,95, 82,24, 78,59, 75,73, 61,64, 57,91, 56,48, 56,11, 55,61, 50,82, 49,86, 49,01, 48,89, 47,55, 44,87, 36,34, 31,94, 26,83, 26,28, 24,00, 13,56. ESI-MS масса/заряд 543,37 $[\text{M+H}]^+$.

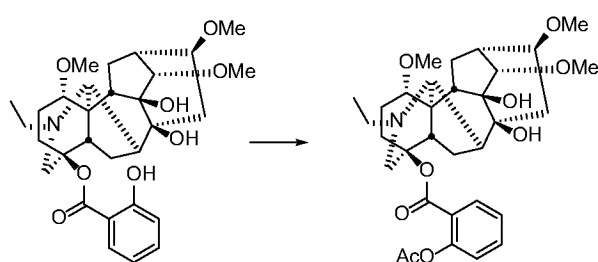
Со ссылкой на способ примера 25 путем проведения реакции промежуточного соединения 27c с серной кислотой и нитритом натрия получали 25 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 27, с выходом 66,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,70 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 3,48 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,35–3,32 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,76–2,64 (m, 2H), 2,62–2,48 (m, 3H),

2,47-2,35 (m, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 3H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,66 (dd, $J = 15,1, 7,8$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 165,39, 160,66, 131,70, 122,99, 115,10, 89,96, 84,06, 82,79, 82,31, 78,91, 75,72, 61,62, 57,95, 56,45, 56,15, 55,50, 50,75, 49,45, 49,05, 48,69, 47,50, 44,72, 36,25, 31,61, 26,53, 26,23, 24,01, 13,36. ESI-MS масса/заряд 544,66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 28

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетокси)]бензоата в соответствии со способом 4

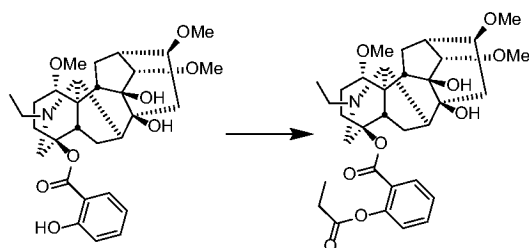


Со ссылкой на способ примера 20 из продукта в виде соединения 25, полученного в примере 25, и ацетилхлорида получали 100 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 28, с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,56-7,46 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,43 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 10,3, 6,9$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,60-2,44 (m, 4H), 2,43-2,30 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 3H), 2,11-1,94 (m, 4H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,60 (dd, $J = 15,1, 8,3$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,48, 163,21, 150,37, 133,32, 131,58, 125,78, 124,36, 123,57, 90,06, 84,11, 83,68, 82,82, 78,45, 75,51, 61,45, 57,83, 56,41, 56,03, 55,43, 50,81, 49,77, 48,92, 48,43, 47,50, 44,68, 36,24, 31,54, 26,60, 26,15, 24,04, 21,05, 13,39. ESI-MS масса/заряд 586,54 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 29

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(пропионилокси)]бензоата в соответствии со способом 4

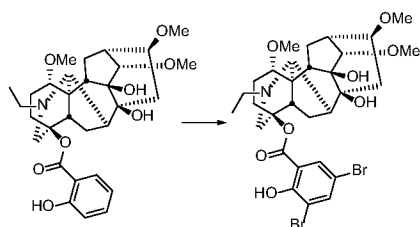


200 мг (0,368 ммоль) продукта в виде соединения 25, полученного в примере 25, растворяли в 4 мл пиридина, добавляли по каплям 52 мг (0,400 ммоль) пропионового ангидрида на бане со льдом, перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. С помощью TLC наблюдали полное завершение реакции, растворитель выпаривали, экстрагировали дихлорметаном, промывали 3 раза водой, органическую фазу высушивали и концентрировали, очищали разделением на колонке с получением 140 мг указанного в заголовке соединения 29 с выходом 63,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,86 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,51 (td, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Гц), 3,48 (s, 1H), 3,46 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,65 (q, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,44-2,35 (m, 3H), 2,31-2,17 (m, 3H), 2,17-1,97 (m, 5H), 1,86 (s, 1H), 1,62 (dd, $J = 15,2, 8,1$ Гц, 1H), 1,26 (t, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,20 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 600,49 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 30

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(гидрокси)-3,5-дибром]бензоата в соответствии со способом 4



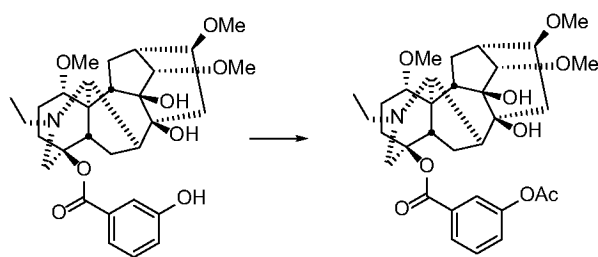
20 мг (0,037 ммоль) продукта в виде соединения 25, полученного в примере 25, порциями растворяли в 1 мл концентрированной хлористоводородной кислоты (флакон А) на бане со льдом и перемешивали в течение 45 минут. Брали небольшой флакон (флакон В) и добавляли 1 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, добавляли 4,1 мкл (0,080 ммоль) бромной воды при перемешивании. Добавляли раствор

из флакона В в раствор из флакона А при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре. С помощью TLC наблюдали полное завершение реакции. Медленно добавляли реакционный раствор к насыщенному раствору бикарбоната натрия на бане со льдом, и регулировали до щелочного состояния рН 9. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, высушивали и концентрировали. С помощью колоночной хроматографии получали 17 мг указанного в заголовке соединения 30 с выходом 65,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,37 (d, $J = 13,8$ Гц, 3H), 3,37 (s, 6H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,32 (s, 2H), 1,61 (s, 18H), 1,45 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 1,29 (d, $J = 11,8$ Гц, 4H), 0,09 (s, 1H). ESI-MS масса/заряд 702,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[3-(ацетокси)]бензоата в соответствии со способом 4



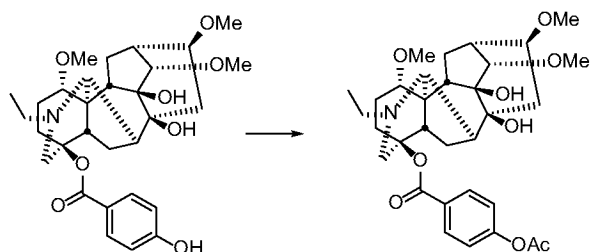
Со ссылкой на способ примера 20 из продукта в виде соединения 26, полученного в примере 26, и ацетилхлорида получали 100 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 31, с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,83 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,63 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 3,63 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,3, 6,9$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,61-2,46 (m, 4H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,4, 4,3$ Гц, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 15,2, 8,2$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,23, 164,44, 150,49, 132,98, 129,22, 126,94, 126,08, 122,63, 90,15, 84,26, 83,61, 82,89, 78,57,

75,68, 61,56, 57,89, 56,48, 56,10, 55,42, 50,89, 49,83, 48,97, 48,68, 47,54, 44,85, 36,33, 31,76, 26,78, 26,23, 24,02, 21,05, 13,51. ESI-MS масса/заряд 586,54 $[M+H]^+$.

Пример 32

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(ацетокси)]бензоата в соответствии со способом 4

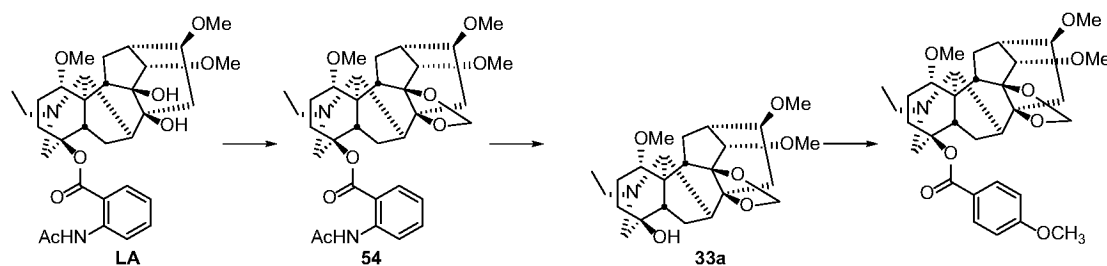


Со ссылкой на способ синтеза примера 20 из продукта в виде соединения 27, полученного в примере 27, и ацетилхлорида получали 100 мг белого порошка, представляющего собой указанное в заголовке соединение 32, с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,97 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,62 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,43 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 10,2, 6,9$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 4H), 2,43-2,33 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 2H), 2,09 (dd, $J = 12,5, 4,3$ Гц, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,60 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168,83, 164,64, 154,07, 131,03, 128,93, 121,42, 90,14, 84,26, 83,36, 82,89, 78,55, 75,65, 61,57, 57,90, 56,49, 56,11, 55,48, 50,87, 49,80, 48,99, 48,69, 47,54, 44,84, 36,30, 31,78, 26,76, 26,24, 24,01, 21,12, 13,50. ESI-MS масса/заряд 586,54 $[M+H]^+$.

Пример 33

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[4-(метокси)]бензоата в соответствии со способом 1



Со ссылкой на способ примера 1 из лаппаконитина и диэтилацеталь формальдегида при воздействии п-толуолсульфонкислоты получали 76 мг соединения 54 с выходом 76,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (td, $J = 7,9, 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,04 (td, $J = 7,7, 7,2, 1,2$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,53 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,0, 6,7$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,45 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,38-2,26 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,66 (dd, $J = 15,5, 8,3$ Гц, 1H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,00, 167,35, 141,67, 134,39, 130,95, 122,29, 120,25, 115,71, 96,60, 88,43, 86,09, 84,60, 84,35, 83,00, 82,86, 60,10, 57,40, 56,65, 56,32, 55,81, 51,02, 48,96, 48,06, 47,52, 45,81, 38,63, 35,59, 31,77, 27,09, 26,69, 25,54, 24,66, 13,45. ESI-MS масса/заряд 597,72 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Со ссылкой на способ примера 1 из соединения 54 получали 1,86 г промежуточного соединения 33а с выходом 85,6%.

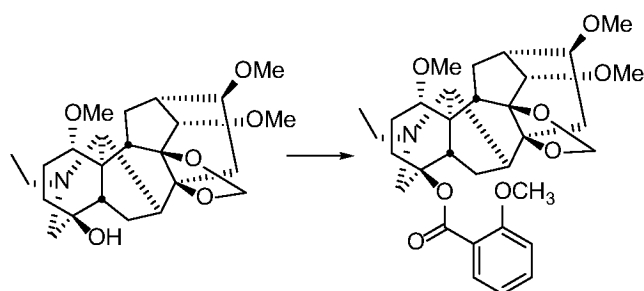
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,46 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,10 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,56 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 10,6, 6,7$ Гц, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,73 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,61 (dd, $J = 15,0, 4,2$ Гц, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,33-2,18 (m, 5H), 2,14 (dd, $J = 12,0, 4,2$ Гц, 1H), 2,11-1,83 (m, 4H), 1,72 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,36 (s, 1H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 435,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Со ссылкой на способ синтеза примера 1 из промежуточного соединения 33а, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и п-метоксибензоилхлорида получали 170 мг белого твердого вещества, представляющего собой указанное в заголовке соединение 33, с выходом 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,91 (t, $J = 9,6$ Гц, 2H), 6,92 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,53-5,43 (m, 1H), 5,44-5,34 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,44-3,26 (m, 7H), 3,02 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,65 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,61 (s, 4H), 1,33 (s, 4H), 1,28 (s, 8H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 0,94-0,86 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 570,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 34

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(метокси)]бензоата в соответствии со способом 1

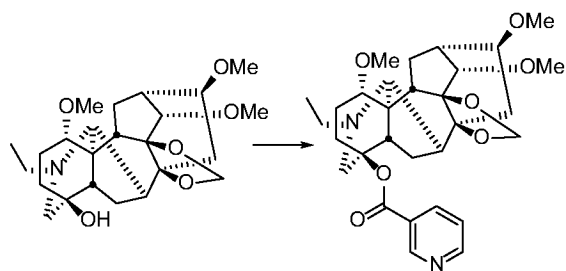


Со ссылкой на способ примера 1 из промежуточного соединения 33a, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и о-метоксибензоилхлорида получали 170 мг указанного в заголовке соединения 34 с выходом 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,74 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,47 (d, $J = 16,0$ Гц, 3H), 3,38 (s, 5H), 3,26 (d, $J = 18,2$ Гц, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,41 (s, 2H), 2,27 (s, 4H), 2,20 (d, $J = 18,4$ Гц, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,21 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд 570,38 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 35

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-3-пиколината в соответствии со способом 1

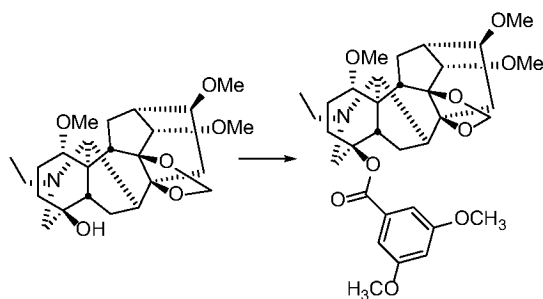


Со ссылкой на способ примера 1 из промежуточного соединения 33а, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и никотиноилхлорида получали 170 мг указанного в заголовке соединения 34 с выходом 68%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,14 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,75 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Гц, 1H), 8,20 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,13 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,56 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,0, 6,8$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 3H), 2,44 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,37-2,25 (m, 4H), 2,25-2,13 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,66 (dd, $J = 15,5, 8,4$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 164,03, 153,15, 150,85, 136,89, 127,11, 123,15, 96,60, 88,45, 86,08, 84,36, 84,24, 83,02, 82,87, 60,13, 57,39, 56,62, 56,31, 55,77, 51,01, 48,94, 48,08, 47,52, 45,79, 38,63, 35,59, 31,81, 27,11, 26,69, 24,61, 13,42. ESI-MS масса/заряд 541,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 36

Получение (1а,14а,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-(3,5-диметокси)бензоата в соответствии со способом 1

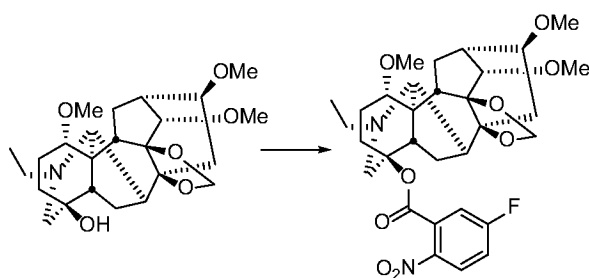


Со ссылкой на способ синтеза примера 1 из промежуточного соединения 33а, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и 3,5-диметоксибензоилхлорида получали 70 мг указанного в заголовке соединения 36 с выходом 38%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,11 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,88 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,50 (s, 1H), 3,44-3,26 (m, 7H), 3,02 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,65 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 2,58-2,42 (m, 1H), 2,42 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,61 (s, 4H), 1,33 (s, 4H), 1,28 (s, 8H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 0,94-0,86 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 600,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 37

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол[2-(нитро)-5-(фтор)]бензоата в соответствии со способом 1

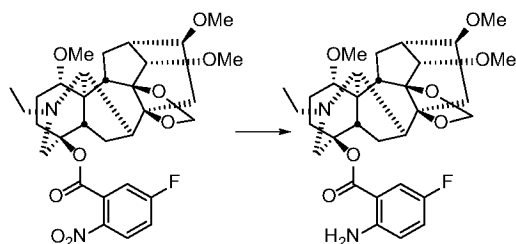


Со ссылкой на способ примера 2 из промежуточного соединения 33a, триэтиламина, 4-диметиламинопиридина и 5-фтор-2-нитробензоилхлорида получали 170 мг указанного в заголовке соединения 37 с выходом 58%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (dd, $J = 8,7, 4,6$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 5,44 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,08 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 10,2, 6,5$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,66 (dt, $J = 12,2, 4,2$ Гц, 1H), 2,63-2,52 (m, 4H), 2,44 (dd, $J = 13,8, 8,7$ Гц, 1H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 5H), 2,07-1,88 (m, 3H), 1,55 (dd, $J = 15,5, 8,3$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 164,54 (d, $J = 259,1$ Гц), 163,07 (d, $J = 1,4$ Гц), 143,09 (d, $J = 3,4$ Гц), 132,13 (d, $J = 8,7$ Гц), 126,76 (d, $J = 9,6$ Гц), 117,84 (d, $J = 23,0$ Гц), 116,57 (d, $J = 25,2$ Гц). 96,60, 88,40, 86,45, 85,97, 84,12, 82,97, 82,84, 60,13, 57,41, 56,62, 56,33, 55,29, 51,12, 49,00, 48,03, 47,12, 45,67, 38,61, 35,61, 31,03, 27,10, 26,49, 24,52, 13,32. ESI-MS масса/заряд 603,66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 38

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол[2-(амино)-5-(фтор)]бензоата в соответствии со способом 2

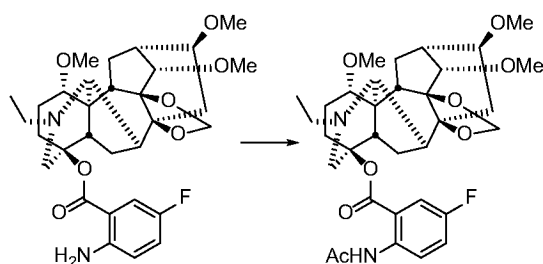


Со ссылкой на способ примера 19 продукт в виде соединения 37, полученный в примере 37, добавляли в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ и затем добавляли порошок Zn и 3 М HCl и перемешивали с получением 148 мг указанного в заголовке соединения 38 с выходом 78,1%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41 (dd, $J = 9,9, 3,0$ Гц, 1H), 7,01 (td, $J = 7,9, 3,1$ Гц, 1H), 6,59 (dd, $J = 8,9, 4,4$ Гц, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,48 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,15 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,70-2,40 (m, 6H), 2,39-2,27 (m, 3H), 2,26-2,19 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,67 (dd, $J = 15,5, 8,4$ Гц, 1H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 166,32, 155,02, 152,68, 147,02, 121,69, 117,86, 117,79, 116,37, 116,14, 96,64, 88,43, 86,04, 84,51, 83,00, 82,86, 60,18, 57,43, 56,63, 56,36, 55,98, 50,96, 49,03, 48,00, 47,61, 45,77, 38,66, 38,58, 35,64, 31,83, 27,14, 26,68, 24,58, 13,41. ESI-MS масса/заряд 573,66 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 39

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилendiокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоата в соответствии со способом 2

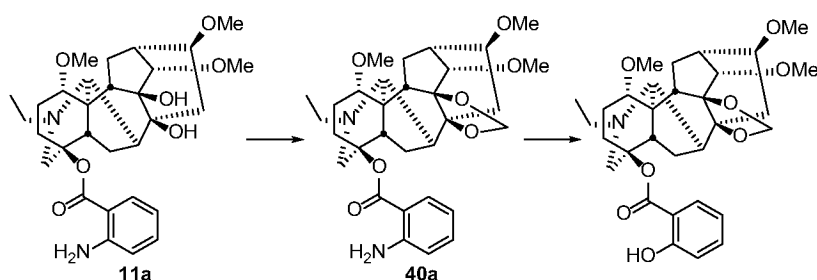


Со ссылкой на способ примера 20 продукт в виде соединения 38, полученный в примере 38, подвергали реакции с ацетилхлоридом с получением 100 мг указанного в заголовке соединения 39 с выходом 93%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,86 (s, 1H), 8,69 (dd, $J = 9,3, 5,1$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Гц, 1H), 7,23 (ddd, $J = 9,3, 7,5, 3,2$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 5,15 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,60 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,33 (s, 6H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,48 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,42 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,38-2,29 (m, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17-2,01 (m, 4H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,64 (dd, $J = 15,5, 8,4$ Гц, 1H), 1,18 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 168,90, 166,17 (d, $J = 2,5$ Гц), 157,11 (d, $J = 243,3$ Гц), 138,13 (d, $J = 2,5$ Гц), 122,20 (d, $J = 7,0$ Гц), 121,53 (d, $J = 22,0$ Гц), 116,83 (d, $J = 23,8$ Гц), 96,69, 88,33, 85,89, 84,75, 83,61, 82,90, 82,80, 60,09, 57,44, 56,64, 56,39, 55,93, 51,10, 49,22, 47,93, 46,49, 45,64, 38,61, 35,65, 31,19, 27,12, 26,02, 25,41, 24,58, 13,00. ESI-MS масса/заряд 614,71 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(гидрокси)]бензоата в соответствии со способами 3 и 4



Со ссылкой на способ примера 1 из промежуточного соединения 11a и диэтилацеталь формальдегида при воздействии п-толуолсульфонкислоты получали 40 мг промежуточного соединения 40a с выходом 65%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 7,23 (ddd, $J = 8,5, 7,1, 1,7$ Гц, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 5,47 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,58 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,54 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,1, 6,8$ Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,66-2,59 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 3H), 2,44 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,35-2,25 (m, 4H), 2,25-2,14 (m, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,70 (dd, $J = 15,5, 8,3$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 167,26, 150,42, 133,80, 131,38, 116,63, 116,17, 111,83, 96,55, 88,47, 86,07, 84,55, 83,02, 82,88, 60,16, 57,37, 56,59, 56,28, 55,97, 50,89, 48,94, 48,01, 47,68,

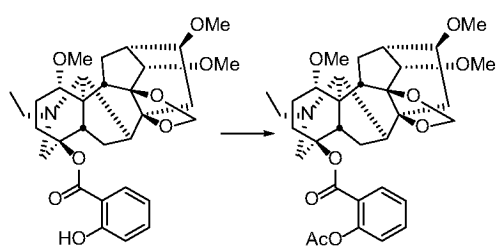
45,79, 38,64, 35,59, 31,89, 27,10, 26,71, 24,59, 13,45. ESI-MS масса/заряд 545,3 $[M+H]^+$.

Со ссылкой на способ примера 25 из раствора промежуточного соединения 40а, раствора с объемным соотношением вода:серная кислота = 10:1 и водного раствора $NaNO_2$ получали 200 мг указанного в заголовке соединения 40 с выходом 71%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,81 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,7, 7,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 6,83 (ddd, $J = 8,1, 7,2, 1,2$ Гц, 1H), 5,46 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,12 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,52 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,0, 6,8$ Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 3H), 2,43 (dd, $J = 13,7, 8,7$ Гц, 1H), 2,36-2,28 (m, 3H), 2,28-2,13 (m, 4H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,64 (dd, $J = 15,5, 8,4$ Гц, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ 169,46, 161,74, 135,44, 130,07, 119,00, 117,52, 113,33, 96,61, 88,45, 86,08, 84,89, 84,30, 83,01, 82,87, 60,12, 57,40, 56,64, 56,33, 55,76, 51,05, 48,96, 48,05, 47,49, 45,81, 38,64, 35,60, 31,80, 27,10, 26,66, 24,60, 13,42. ESI-MS масса/заряд 556,67 $[M+H]^+$.

Пример 41

Получение (1а,14а,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетокси)]бензоата в соответствии со способом 4



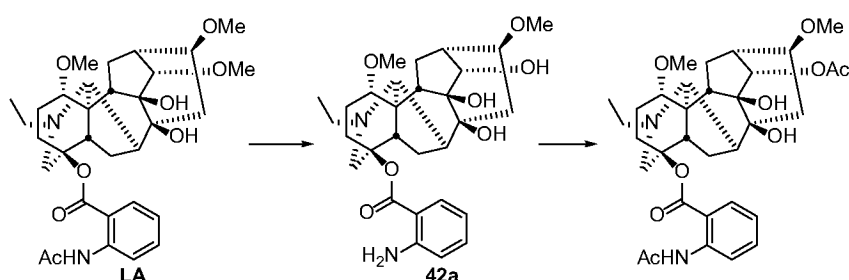
Со ссылкой на способ примера 20 из продукта в виде соединения 40, полученного в примере 40, и ацетилхлорида получали 40 мг указанного в заголовке соединения 41 с выходом 65%.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,51 (td, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,27 (td, $J = 7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 5,47 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 5,12 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,51 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,1, 6,7$ Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 3H), 2,43 (dd, $J = 13,7, 8,7$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31-2,25 (m, 3H), 2,24-

2,13 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 1H), 1,66 (dd, $J = 15,5, 8,4$ Гц, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,49, 163,28, 150,40, 133,39, 131,53, 125,87, 124,49, 123,64, 96,59, 88,47, 86,07, 84,48, 83,87, 83,02, 82,88, 60,14, 57,40, 56,62, 56,32, 55,79, 50,93, 48,94, 48,04, 47,57, 45,79, 38,64, 35,61, 31,63, 27,11, 26,69, 24,68, 21,10, 13,46. ESI-MS масса/заряд 598,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 42

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,16-диметокси-14-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоата в соответствии со способом 5



Отбирали 3,0 г (5,13 ммоль) лаппаконитина, добавляли 6 мл концентрированной хлористоводородной кислоты в качестве растворителя, нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, регулировали до pH 9 с помощью твердого карбоната натрия, фильтровали, промывали водой, высушивали и проводили колоночную хроматографию с получением 450 мг промежуточного соединения 42a с выходом 16,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,61 (dd, $J = 11,0, 8,0$ Гц, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (dd, $J = 10,4, 7,0$ Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,64-2,47 (m, 4H), 2,44 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,26 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,75 (t, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,12 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 529,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

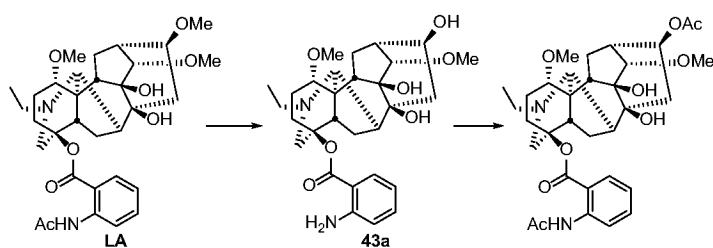
Отбирали 200 мг (0,39 ммоль) промежуточного соединения 42a, добавляли 2 мл пиридина в качестве растворителя, добавляли 116 мг (1,13 ммоль) уксусного ангидрида и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции полученное гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали дихлорметаном, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и

проводили колоночную хроматографию с получением 92 мг указанного в заголовке соединения 42 с выходом 42%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,58 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (dd, $J = 10,3, 6,8$ Гц, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,68-2,50 (m, 6H), 2,50-2,39 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (dd, $J = 15,4, 6,9$ Гц, 1H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,71 (s, 1H), 1,61 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171,98, 169,01, 167,35, 141,66, 134,39, 130,99, 122,28, 120,24, 115,68, 84,49, 84,11, 83,14, 82,45, 78,57, 74,98, 61,39, 56,56, 56,08, 55,51, 51,03, 50,29, 48,99, 48,56, 48,26, 43,44, 36,53, 31,81, 26,70, 26,23, 25,54, 23,88, 21,32, 13,53. ESI-MS масса/заряд 613,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 43

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14-диметокси-16-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоата в соответствии со способом 5



Отбирали 3,0 г (5,13 ммоль) лаппаконитина, добавляли 6 мл концентрированной хлористоводородной кислоты в качестве растворителя, нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, регулировали до pH 9 с помощью твердого карбоната натрия, фильтровали, промывали водой, высушивали и проводили хроматографию на сухой колонке с получением 416 мг промежуточного соединения 43a с выходом 15,3%.

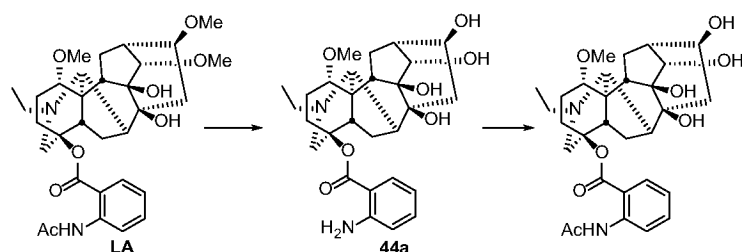
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,66-6,56 (m, 2H), 5,64 (s, 2H), 3,78 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,60 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,4, 6,8$ Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 4H), 2,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,35-2,24 (m, 3H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 3H), 1,76 (t, $J = 13,6$ Гц, 1H), 1,64 (dd, $J = 15,2, 8,2$ Гц, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 529,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Со ссылкой на способ примера 42 путем проведения реакции промежуточного соединения 43а с пиридином и уксусным ангидридом получали 156 мг указанного в заголовке соединения 43 с выходом 45%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,83 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,1, 6,9$ Гц, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,78-2,47 (m, 6H), 2,44 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 2,39-2,27 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 2H), 2,09 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,90-1,79 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 15,2, 8,2$ Гц, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170,26, 169,02, 167,36, 141,65, 134,36, 131,02, 122,28, 120,22, 115,75, 89,60, 84,54, 83,89, 78,28, 75,60, 75,19, 61,42, 57,89, 56,39, 55,54, 50,92, 49,51, 48,98, 48,41, 47,62, 43,54, 37,56, 31,77, 26,66, 25,55, 25,53, 24,07, 21,26, 13,42. ESI-MS масса/заряд 613,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 44

Получение (1а,14а,16β)-20-этил-1-метокси-14,16-дигидроксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоата в соответствии со способом 5



Отбирали 3,0 г (5,13 ммоль) лаппаконитина, добавляли 6 мл концентрированной хлористоводородной кислоты в качестве растворителя, нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, регулировали до pH 9 с помощью твердого карбоната натрия, фильтровали, промывали водой и проводили хроматографию на сухой колонке с получением 593 мг промежуточного соединения 44а с выходом 22,5%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 2H), 5,68 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,94 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 3,58 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 9,8, 6,6$ Гц, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,68 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,64-2,45 (m, 6H), 2,28-2,12 (m, 4H), 2,06 (s, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,87 (t, $J = 11,6$ Гц, 1H), 1,58 (dd, $J = 14,9, 8,1$ Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц,

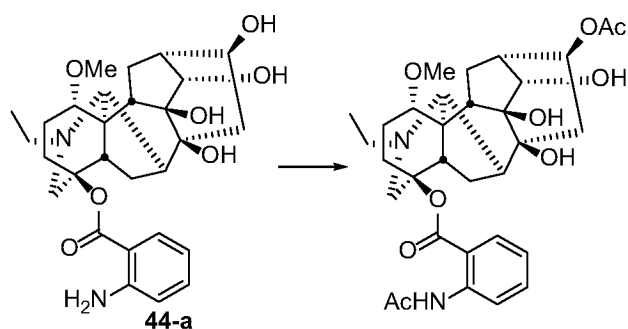
CDCl_3) δ 167,24, 150,42, 133,92, 131,49, 116,75, 116,28, 111,76, 84,46, 82,87, 81,00, 78,78, 75,11, 73,08, 62,11, 56,56, 55,98, 50,76, 49,87, 49,20, 48,75, 47,81, 45,73, 41,84, 31,83, 26,14, 25,61, 24,00, 13,39. ESI-MS масса/заряд 515,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Со ссылкой на способ примера 42 путем проведения реакции промежуточного соединения 44a с пиридином и уксусным ангидридом получали 100 мг указанного в заголовке соединения 44 с выходом 10%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,01 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,48 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,01 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,92 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,82 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,56 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,32-3,26 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 10,2, 6,8$ Гц, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,68 (dd, $J = 15,1, 7,4$ Гц, 1H), 2,63-2,53 (m, 3H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,17-2,03 (m, 4H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,55 (dd, $J = 14,9, 8,1$ Гц, 1H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,16, 167,31, 141,55, 134,39, 131,01, 122,39, 120,30, 115,77, 84,64, 84,41, 81,11, 78,76, 75,16, 73,03, 61,93, 56,58, 55,66, 50,84, 49,71, 49,11, 48,77, 48,12, 45,73, 41,70, 31,77, 26,27, 25,53, 25,44, 24,09, 13,49. ESI-MS масса/заряд 557,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 45

Получение (1a,14a,16 β)-20-этил-1-метокси-14-гидрокси-16-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоата в соответствии со способом 5:



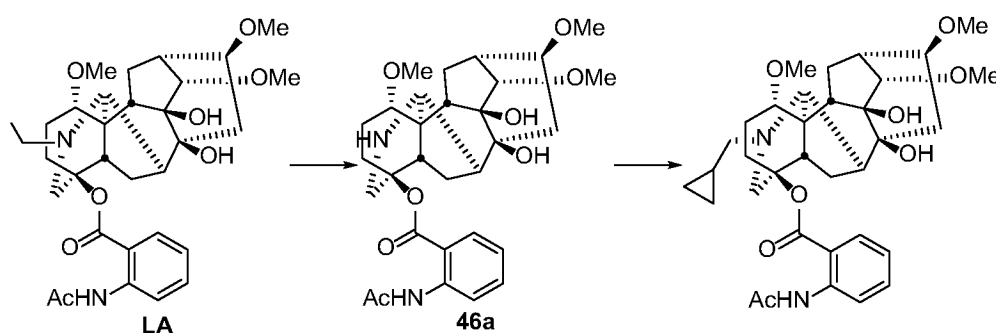
Со ссылкой на способ примера 42 путем проведения реакции промежуточного соединения 44a с пиридином и уксусным ангидридом получали 105 мг указанного в заголовке соединения 45 с выходом 30%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,06 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,50 (ddd, $J = 8,8, 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 4,89 (dd, $J = 9,3, 6,5$ Гц,

1H), 3,91 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,59 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,1, 6,8$ Гц, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,72-2,58 (m, 4H), 2,58-2,42 (m, 4H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 4H), 2,07 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,91-1,79 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 170,31, 169,13, 167,26, 141,52, 134,35, 130,97, 122,34, 120,25, 115,72, 84,38, 83,85, 80,54, 78,57, 75,17, 75,17, 61,50, 56,39, 55,57, 50,91, 49,83, 48,99, 48,17, 47,94, 42,49, 40,56, 31,62, 26,36, 25,66, 25,49, 23,97, 21,35, 13,29. ESI-MS масса/заряд 599,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 46

Получение (1a,14a,16 β)-20-циклопропилметил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоата в соответствии со способом 6



100 мг (0,171 ммоль) лаппаконитина добавляли к 5 мл раствора ледяной уксусной кислоты, добавляли 91 мг (0,511 ммоль) N-бромсукцинимид и смесь экстрагировали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, высушивали, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 92 мг промежуточного соединения 46a с выходом 96,6%.

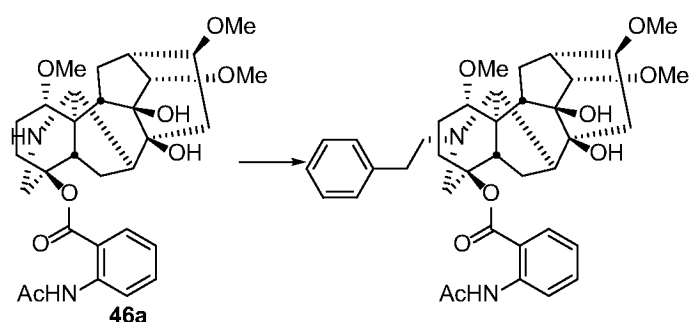
70 мг (0,126 ммоль) промежуточного соединения 46a добавляли к 1,5 мл раствора диметилформамида, 50 мг (0,362 ммоль) карбоната калия и 17 мг (0,126 ммоль) бромметилциклопропана, проводили реакцию при температуре 75 °C в течение 2 ч, добавляли воду, экстрагировали дихлорметаном, высушивали, концентрировали с получением 50 мг указанного в заголовке соединения 46 с выходом 65,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,03 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,68 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 10,2, 7,0$ Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 2,76-2,61 (m, 3H), 2,55-2,43 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,07

(m, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,61 (dd, $J = 15,1, 8,2$ Гц, 1H), 1,01-0,85 (m, 1H), 0,54 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 0,16 (s, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,00, 167,38, 141,58, 134,31, 131,05, 122,30, 120,20, 115,83, 90,15, 84,49, 83,98, 82,81, 78,52, 75,65, 61,39, 59,74, 57,91, 56,35, 56,13, 55,97, 51,08, 49,79, 48,45, 47,87, 44,66, 36,43, 31,83, 26,83, 26,19, 25,53, 24,13, 9,67, 4,36, 3,82. ESI-MS масса/заряд 611,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 47

Получение (1a,14a,16 β)-20-этилбензол-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоата в соответствии со способом 6



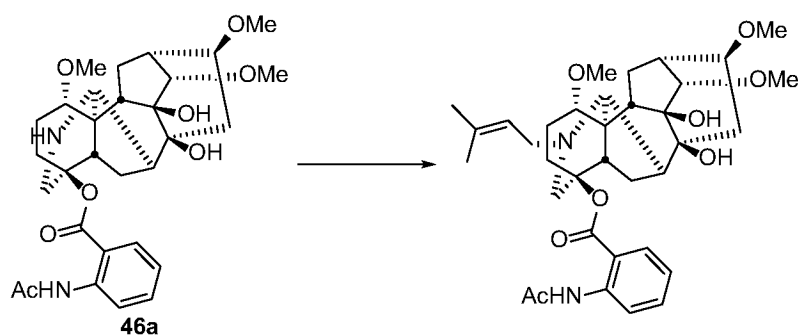
Со ссылкой на способ примера 46 путем проведения реакции промежуточного соединения 46а и β -бромэтилбензола в системе диметилформамида и карбоната калия получали 50 мг указанного в заголовке соединения 47 с выходом 42%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,96 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,55 (ddd, $J = 8,7, 7,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 3,59 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 9,5, 7,6$ Гц, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,91-2,77 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,50 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 2,42 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,59 (dd, $J = 15,0, 8,2$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171,29, 168,31, 141,97, 141,90, 135,14, 132,15, 129,96, 129,23, 126,89, 124,14, 121,86, 118,35, 91,20, 86,06, 85,06, 84,57, 79,98, 75,93, 62,68, 58,20, 57,82, 57,19, 56,55, 56,35, 52,45, 52,23, 49,82, 49,36, 44,53, 37,58, 35,56, 32,80, 27,69, 27,39, 25,19, 25,10. ESI-MS масса/заряд 661,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 48

Получение (1a,14a,16 β)-20-(3,3-диметил)аллил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-

триол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоата в соответствии со способом 6

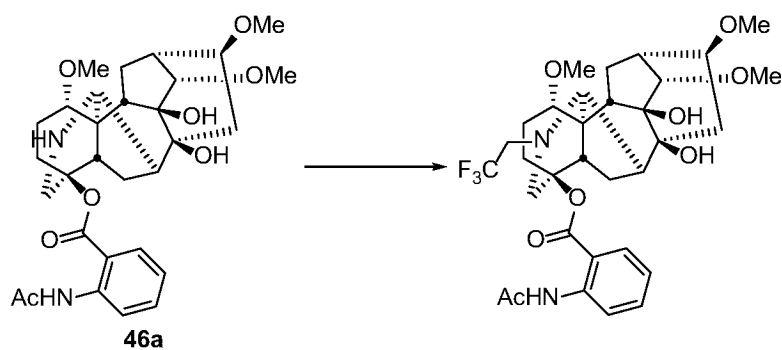


170 мг (0,305 ммоль) промежуточного соединения 46a растворяли в ацетонитриле. Добавляли 45 мг (0,327 ммоль) йодида натрия, 285 мг (0,875 ммоль) карбоната цезия и 141 мг (0,946 ммоль) 3,3-диметилаллилбромид на бане со льдом и перемешивали при температуре 40 °С. С помощью TLC наблюдали полное завершение реакции. Смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном и проводили колоночную хроматографию с получением 130 мг указанного в заголовке соединения 48 с выходом 68,2%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,08 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,94 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,05 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,36-5,23 (m, 1H), 3,55 (d, $J = 17,5$ Гц, 3H), 3,48-3,38 (m, 6H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,32 (s, 5H), 3,22 (s, 1H), 3,13 (d, $J = 10,1$ Гц, 3H), 2,68 (s, 1H), 2,63 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,54 (d, $J = 15,3$ Гц, 1H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,26 (d, $J = 7,5$ Гц, 7H), 1,78 (s, 3H), 1,35-1,24 (m, 1H). ESI-MS масса/заряд 625,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 49

Получение (1a,14a,16 β)-20-трифторметилэтил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоата в соответствии со способом 6

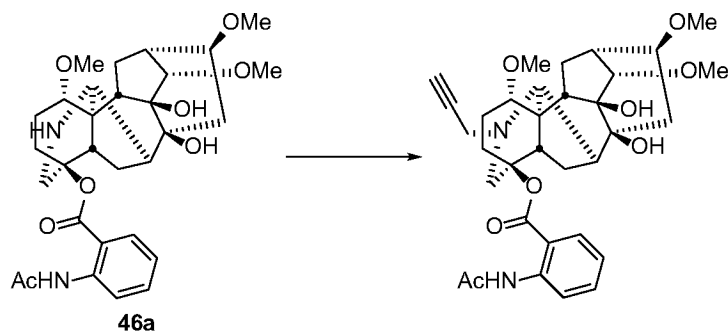


300 мг (0,538 ммоль) промежуточного соединения 46a растворяли в 3 мл тетрагидрофурана, добавляли 492 мг (3,81 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, добавляли 625 мг (3,81 ммоль) трифторметансульфонилового эфира, перемешивали при комнатной температуре, с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции, гасили водой, экстрагировали дихлорметаном, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли при пониженном давлении и с помощью колоночной хроматографии получали 295 мг указанного в заголовке соединения 49 с выходом 85,8%.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,03 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,48 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 16,3$ Гц, 7H), 3,31-3,20 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,80 (dd, $J = 15,4, 7,5$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,26 (s, 4H), 2,19-1,94 (m, 5H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,73 (dd, $J = 15,3, 7,7$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 639,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 50

Получение сложного эфира (1a,14a,16 β)-20-пропин-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензойной кислоты в соответствии со способом 6

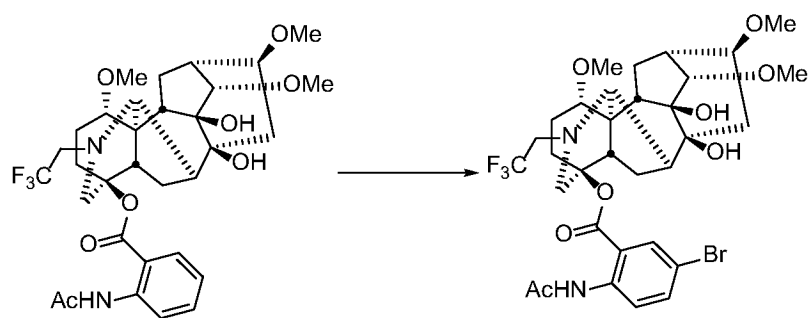


Растворяли 300 мг (0,539 ммоль) промежуточного соединения 46a в диметилформамиде, добавляли 163 мг (1,62 ммоль) триэтиламина, по каплям добавляли 192 мг пропаргилбромид (1,62 ммоль), перемешивали при комнатной температуре, с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции, промывали водой, экстрагировали этилацетатом, высушивали, концентрировали и разделяли с помощью колоночной хроматографии с получением 256 мг указанного в заголовке соединения 50 с выходом 79,8%.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 11,06 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,54 (ddd, $J = 8,7, 7,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,06 (ddd, $J = 8,3, 7,3, 1,2$ Гц, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,48 (d, $J = 4,9$ Гц, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 15,2$ Гц, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,28 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,56 (dd, $J = 15,5, 9,4$ Гц, 2H), 2,46 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,31 (d, $J = 10,9$ Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (s, 0H), 1,83 (s, 1H), 1,67 (dd, $J = 15,8, 7,6$ Гц, 3H). ESI-MS масса/заряд 595,51 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 51

Получение (1a,14a,16 β)-20-трифторметилэтил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламида-5-бром)]бензоата в соответствии со способом 6

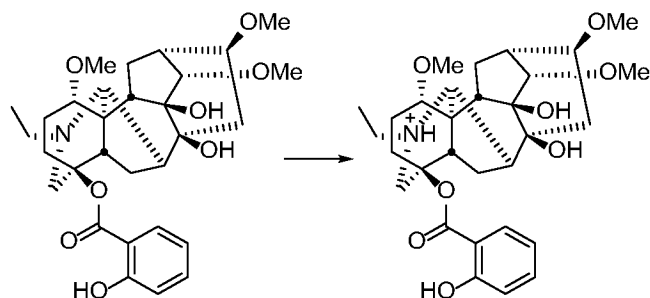


Концентрированную хлористоводородную кислоту добавляли к 108 мг (0,169 ммоль) продукта в виде соединения 49, полученного в примере 49, добавляли по каплям 81 мг (0,507 ммоль) жидкого брома, перемешивали при комнатной температуре, с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции, pH реакционного раствора регулировали до 9, осаждали твердое вещество, фильтровали и высушивали с получением 96 мг указанного в заголовке соединения 51 с выходом 79,1%.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10,97 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Гц, 1H), 3,67 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,23 (dd, $J = 9,9, 7,0$ Гц, 1H), 3,19-3,09 (m, 3H), 3,04 (s, 1H), 2,82 (dd, $J = 15,3, 7,4$ Гц, 1H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 4H), 2,28 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19-1,94 (m, 5H), 1,82 (t, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,69 (dd, $J = 15,2, 8,0$ Гц, 1H). ESI-MS масса/заряд 717,43 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 52

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетамидо)]бензоатсulfата в соответствии со способом 4

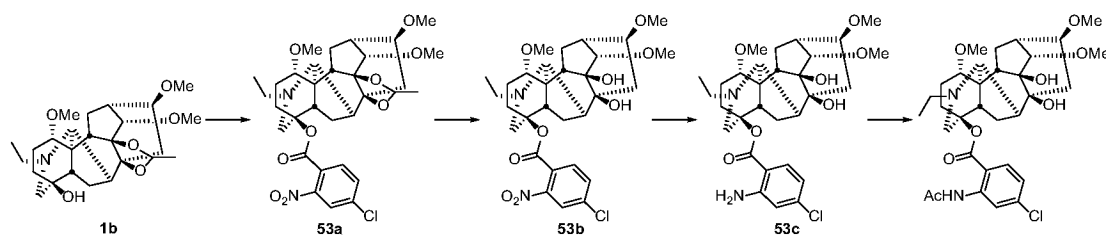


140 мг (0,258 ммоль) продукта в виде соединения 25, полученного в примере 25, и 12 мг (0,122 ммоль) концентрированной серной кислоты добавляли в 20 мл дистиллированной воды. После перемешивания в течение 24 ч смесь экстрагировали с помощью 3×15 мл хлороформа и к водной фазе добавляли ацетон. Затем ацетон выпаривали с получением неочищенного продукта в виде сульфата лаппаконитина, который затем перекристаллизовывали из этанола с получением 120 мг указанного в заголовке соединения 52 с выходом 78,6%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,04-6,85 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,89 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,47-3,31 (m, 4H), 3,28 (s, 6H), 3,23 (s, 4H), 3,17 (s, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 2,44 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,35-2,13 (m, 4H), 2,07-1,96 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,73 (dd, $J = 15,1, 8,0$ Гц, 1H), 1,25 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO-d_6) δ 167,32, 159,96, 135,68, 130,41, 119,32, 117,42, 113,76, 88,69, 82,13, 80,47, 79,70, 76,56, 73,66, 61,16, 57,20, 56,00, 55,67, 55,58, 50,22, 48,97, 46,87, 41,91, 41,30, 35,71, 28,27, 26,29, 22,55, 21,26, 18,74, 10,18. ESI-MS масса/заряд 544,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 53

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)-4-(хлор)]бензоата в соответствии со способами 1 и 2



Помещали 3,30 г (7,34 ммоль) промежуточного соединения 1b в герметичную пробирку объемом 50 мл, добавляли магнетон, по очереди добавляли 90 мг (0,737 ммоль) 4-диметиламинопиридина, затем 2,23 г (22,0 ммоль) триэтиламина, 20 мл безводного дихлорметана, заменяли атмосферу азота, добавляли 2,42 г (11,01 ммоль) 4-хлор-2-нитробензоилхлорида при комнатной температуре, перемешивали при 70 °С в течение 24 ч, гасили реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали 3 раза дихлорметаном, органические фазы объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 2,0 г неочищенного промежуточного соединения 53a с выходом 43,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,68–7,58 (m, 2H), 6,03 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,57 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,46 (s, 1H), 3,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 9,4, 6,7$ Гц, 1H), 2,99 (s, 1H), 2,61 (d, $J = 11,8$ Гц, 2H), 2,57–2,38 (m, 4H), 2,32–2,26 (m, 1H), 2,26–2,19 (m, 2H), 2,18–2,09 (m, 3H), 2,05–1,93 (m, 1H), 1,92–1,81 (m, 1H), 1,52–1,45 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 162,98, 148,71, 137,62, 132,61, 131,04, 126,41, 123,90, 101,53, 88,99, 86,90, 86,25, 84,31, 83,15, 83,02, 59,98, 57,20, 56,66, 56,35, 55,31, 51,53, 48,86, 47,07, 46,82, 46,33, 38,62, 35,39, 31,14, 29,69, 26,94, 24,46, 18,81, 13,44.

Помещали 2,0 г (3,16 ммоль) промежуточного соединения 53a в круглодонную колбу объемом 50 мл, добавляли 10 мл 2 М хлористоводородной кислоты, нагревали до температуры 80 °С, перемешивали в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли твердый карбонат натрия, регулировали до pH 9 и затем экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 1,13 г промежуточного соединения 53b с выходом 59,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,64–7,58 (m, 2H), 3,52 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,40 (d, $J = 1,0$ Гц, 3H), 3,31 (d, $J =$

0,9 Гц, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (dd, $J = 10,2$, 7,0 Гц, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,55 (m, 5H), 2,44-2,29 (m, 4H), 2,26 (s, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,15 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 2,07 (dd, $J = 12,5$, 4,2 Гц, 1H), 1,98 m, 2H), 1,89 (dd, $J = 20,5$, 8,3 Гц, 1H), 1,60 (s, 2H), 1,46 (dd, $J = 15,2$, 8,3 Гц, 1H), 1,11 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 163,06, 148,36, 137,41, 132,73, 130,82, 126,76, 123,98, 90,09, 86,36, 84,09, 82,86, 78,47, 75,58, 61,52, 57,92, 56,53, 56,12, 55,00, 51,03, 49,70, 48,94, 48,19, 47,51, 44,81, 36,25, 31,23, 26,72, 26,18, 23,95, 13,51.

1,13 г (1,86 ммоль) промежуточного соединения 53b помещали в круглодонную колбу объемом 50 мл, добавляли 15 мл метанола, 1,5 мл воды, 1,82 мг (27,9 ммоль) цинкового порошка. При комнатной температуре по каплям добавляли 9,3 мл 3 М раствора хлористоводородной кислоты. После перемешивания в течение 1 ч с помощью TLC наблюдали полное завершение реакции. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для регулирования pH 9, полученное фильтровали через слой диатомовой земли, собирали фильтрат, экстрагировали 3 раза дихлорметаном, органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 700 мг промежуточного соединения 53с с выходом 65,2%.

700 мг (1,21 ммоль) промежуточного соединения 53с растворяли в 5 мл безводного пиридина, добавляли 142 мг (1,81 ммоль) ацетилхлорида при 0 °С. После нагревания до комнатной температуры и осуществления реакции в течение 1 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали и проводили колоночную хроматографию с получением 500 мг указанного в заголовке соединения 53 с выходом 66,8%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,10 (s, 1H), 8,78 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,6$, 2,2 Гц, 1H), 3,57 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,44 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,3$, 6,9 Гц, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 4H), 2,45-2,35 (m, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 2,10 (dd, $J = 12,4$, 4,4 Гц, 1H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,61 (s, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,04, 166,77, 142,42, 140,59, 132,06, 122,51, 120,01, 113,89, 90,08, 85,05, 84,06, 82,83, 78,53, 75,57, 61,46,

57,89, 56,51, 56,09, 55,42, 50,95, 49,78, 48,94, 48,48, 47,54, 44,83, 36,25, 31,81, 26,75, 26,16, 25,49, 24,09, 13,50.

Пример 54

Получение (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)]бензоата в соответствии со способом 1

Со ссылкой на пример 33 конкретные операции выполняются в соответствии со следующими стадиями.

Со ссылкой на способ примера 1 из лаппаконитина и диэтилацеталя формальдегида при воздействии п-толуолсульфонкислоты получали 76 мг соединения 54 с выходом 76,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,05 (s, 1H), 8,68 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (td, $J = 7,9, 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,04 (td, $J = 7,7, 7,2, 1,2$ Гц, 1H), 5,48 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,59 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,53 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (dd, $J = 10,0, 6,7$ Гц, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,45 (dd, $J = 13,8, 8,8$ Гц, 1H), 2,38-2,26 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,66 (dd, $J = 15,5, 8,3$ Гц, 1H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 169,00, 167,35, 141,67, 134,39, 130,95, 122,29, 120,25, 115,71, 96,60, 88,43, 86,09, 84,60, 84,35, 83,00, 82,86, 60,10, 57,40, 56,65, 56,32, 55,81, 51,02, 48,96, 48,06, 47,52, 45,81, 38,63, 35,59, 31,77, 27,09, 26,69, 25,54, 24,66, 13,45. ESI-MS масса/заряд 597,72 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 55

Испытание в отношении антиаритмического эффекта производного лаппаконитина согласно настоящему изобретению при подготовке к лечению

Использовали соответственно модель аритмии, индуцированной аконитином, у мышей и модель аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс; проводили экспериментальное исследование ингибирующего действия аконитина на модели аритмии у мышей.

1. Метод испытания: доза производного лаппаконитина по настоящему изобретению составляла 5 или 10 мг/кг, способ введения представлял собой

внутрибрюшинное введение по 0,05 мл/10 г, при этом в каждой дозовой группе было по 5 мышей, и также в модельной контрольной группе внутрибрюшинно вводили такое же количество физиологического раствора.

Мышей случайным образом разделяли на группы и через 30 минут после внутрибрюшинного введения тестируемого лекарственного средства в соответствующей концентрации мышей анестезировали 2% раствором хлоралгидрата (0,2 мл/10 г), подключали электроды для ЭКГ прибора BL-420 экспериментальной системы для измерения биологических функций для регистрации II отведения ЭКГ. В то же время в бедренную вену вводили 10 мкг/мл раствора аконитина (0,1 мл/мин) и наблюдали и регистрировали дозу аконитина во время экстрасистолии, желудочковой тахикардии, трепетания желудочков, фибрилляции желудочков и гибели мышей.

2. Метод испытания: доза производного лаппаконитина по настоящему изобретению составляла 0,1, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 мг/кг, способ введения представлял собой внутрибрюшинное введение по 0,05 мл/10 г, в каждой дозовой группе было по 5 мышей, и также в модельной контрольной группе внутрибрюшинно вводили такое же количество физиологического раствора.

Мышей случайным образом разделяли на группы и через 30 минут после внутрибрюшинного введения тестируемого лекарственного средства в соответствующей концентрации мышей анестезировали 2% раствором хлоралгидрата (0,2 мл/10 г), подключали электроды для ЭКГ прибора BL-420 экспериментальной системы для измерения биологических функций для регистрации II отведения ЭКГ. В то же время в бедренную вену вводили 10 мкг/мл раствора аконитина (0,1 мл/мин) и наблюдали и регистрировали дозу аконитина во время экстрасистолии, желудочковой тахикардии, трепетания желудочков, фибрилляции желудочков и гибели мышей.

3. Статистический метод: формула для расчета дозы аконитина = $10 \text{ мкг/мл} \times \text{объем (мл)} \div \text{масса тела (г)} \div 0,001 = \text{мкг/кг}$, все данные выражены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, сравнение данных между группами проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (ONE-WAY ANOVA) с помощью статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20. Если при проведении парных сравнений предполагается равенство дисперсий, использовали критерий Бонферрони; если равенство дисперсий не предполагается, использовали

критерий Т3 Даннета. Результаты статистического анализа считались статистически значимыми, если $P < 0,05$.

4. Результаты экспериментов

Оценка модели аритмии, вызванной аконитином, у мышей: изменения ЭКГ при желудочковой экстрасистолии, желудочковой тахикардии, трепетании желудочков и фибрилляции желудочков в модели аритмии, вызванной аконитином, у мышей соответствовали тем, о которых сообщалось в литературе. Моделирование выполнено успешно; как показано на фиг. 1, после внутривенного введения аконитина на электрокардиограмме на ранней стадии появлялся широкий деформированный комплекс QRS, что свидетельствует об успешном моделировании желудочковой экстрасистолии; как показано на фиг. 2, широкий и деформированный зубец QRS на электрокардиограмме и увеличение частоты сердечных сокращений свидетельствуют об успешном моделировании желудочковой тахикардии; как показано на фиг. 3, на электрокардиограмме отсутствует нормальный зубец QTS-T, он заменен относительно регулярными крупноамплитудными колебаниями, что свидетельствует об успешном моделировании трепетания желудочков; как показано на фиг. 4, зубец QRS на электрокардиограмме полностью исчезает, и появляются очень неравномерные небольшие вейвлеты, свидетельствующие об успешном моделировании фибрилляции желудочков.

Влияние производного аконитина согласно настоящему изобретению на вызванную аконитином аритмию у мышей

Как видно из таблицы 1, по сравнению с эталонной группой тестируемые соединения не вызывали гибель или аритмию у мышей в дозах 10 мг/кг или 5 мг/кг, обладали лучшей антиаритмической активностью, при этом активность многих соединений лучше, чем у лаппаконитина.

Таблица 1. Влияние соединений из примеров на вызванные аконитином изменения ЭКГ у мышей и дозировку аконитина на момент смерти ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Образцы	Дозировка а	Дозировка аконитина, мкг/кг ($x \pm SD$)				
		Ранняя экстрасистола	Желудочковая тахикардия	Трепетание желудочков	Фибрилляция желудочков	Смерть
Модель	—	40,4 $\pm$ 8,9	50,4 $\pm$ 5,9	108,7 $\pm$ 32,9	139,5 $\pm$ 37,7	155,6 $\pm$ 34,3
Лаппаконитин	1,5	95,8 $\pm$ 30,4 **	125,2 $\pm$ 13,1 **	193,7 $\pm$ 30,5 **	265,0 $\pm$ 52,7 **	314,9 $\pm$ 56,7 **
Лаппаконитин	6	Аритмия после введения				
Лаппаконитин	10	Смерть после введения				
Соединение примера 3	из 10	43,8 $\pm$ 10,9	54,8 $\pm$ 14,6	100,6 $\pm$ 23,1	130,7 $\pm$ 16,3	181,6 $\pm$ 51,1
Соединение примера 4	из 10	220,1 $\pm$ 95,8 **	187,4 $\pm$ 83,0 **	276,8 $\pm$ 73,4 **	356,0 $\pm$ 81,2 **	402,8 $\pm$ 64,8 **
Соединение примера 5	из 10	92,8 $\pm$ 31,7 **	100,8 $\pm$ 29,9 **	152,1 $\pm$ 45,8	182,6 $\pm$ 55,7	209,1 $\pm$ 49,5
Соединение примера 6	из 10	150,0 $\pm$ 52,9 **	108,9 $\pm$ 76,5 **	203,9 $\pm$ 20,5 **	371,9 $\pm$ 107,2 **	418,4 $\pm$ 97,4 **
Соединение примера 7	из 10	53,9 $\pm$ 6,7 **	71,3 $\pm$ 14,4 **	91,4 $\pm$ 22,6	141,3 $\pm$ 20,5	175,8 $\pm$ 43,9
Соединение примера 8	из 10	56,5 $\pm$ 4,9 **	77,5 $\pm$ 7,4 **	115,8 $\pm$ 8,7 *	164,5 $\pm$ 24,6	172,8 $\pm$ 23,2
Соединение примера 9	из 10	98,0 $\pm$ 38,7 **	119,4 $\pm$ 41,4 **	134,2 $\pm$ 8,7 *	218,0 $\pm$ 30,7 **	252,2 $\pm$ 30,8 **
Соединение примера 10	из 10	39,0 $\pm$ 5,4	54,4 $\pm$ 8,1	115,3 $\pm$ 33,4	154,1 $\pm$ 24,9	162,1 $\pm$ 17,7
Соединение примера 11	из 10	172,9 $\pm$ 88,2 **	217,0 $\pm$ 35,2 **	309,8 $\pm$ 23,9 **	505,5 $\pm$ 78,5 **	537,5 $\pm$ 85,3 **
Соединение примера 12	из 10	183,9 $\pm$ 75,1 **	209,8 $\pm$ 79,4 **	232,3 $\pm$ 77,4 **	374,9 $\pm$ 83,4 **	427,6 $\pm$ 95,9 **

Соединение примера 13	из	10	43,61 ± 9,12	55,27 ± 8,48	136,21 ± 9,94	154,36 ± 20,55	170,02 ± 22,37
Соединение примера 20	из	10	94,73 ± 16,52 **	131,18 ± 22,98 **	229,3 ± 27,29 **	336,82 ± 91,77 **	355,39 ± 112,67 **
Соединение примера 21	из	10	151,2 ± 77,3 **	183,3 ± 79,3 **	256,0 ± 98,5 **	339,4 ± 125,6 **	361,5 ± 130,3 **
Соединение примера 22	из	10	193,3 ± 73,6 **	222,8 ± 70,8 **	416,5 ± 104,3 **	468,2 ± 82,3 **	498,2 ± 72,6 **
Соединение примера 23	из	5	164,0 ± 50,1 **	210,8 ± 63,1 **	220,6 ± 64,7 **	446,1 ± 90,3 **	476,0 ± 105,4 **
Соединение примера 24	из	5	219,3 ± 128,9 *	225,2 ± 111,6 **	223,5 ± 0 **	478,7 ± 64,0 **	543,0 ± 64,4 **
Соединение примера 25	из	5	140,37 ± 32,35 **	153,15 ± 9,78 **	185,02 ± 43,7 *	306,31 ± 67,56 **	352,74 ± 48,26 **
Соединение примера 28	из	5	147,82 ± 23,1 **	178,6 ± 14,26 **	218,82 ± 123,04	330,51 ± 127,65 *	414,69 ± 124,49 **
Соединение примера 30	из	10	139,3 ± 38,1 **	167,1 ± 42,4 **	220,1 ± 37,2 **	221,3 ± 49,9 *	257,2 ± 77,7 *
Соединение примера 33	из	10	47,2 ± 5,5 *	59,2 ± 6,2	88,5 ± 16,8	153,3 ± 31,9	177,4 ± 38,2
Соединение примера 35	из	10	93,5 ± 17,9 **	110,8 ± 12,8 **	124,0 ± 18,2 **	170,3 ± 17,5 **	184,8 ± 16,9 **
Соединение примера 36	из	10	79,1 ± 19,8 **	92,9 ± 20,5 **	131,2 ± 50,6 *	196,3 ± 67,9 *	215,4 ± 66,2 *
Соединение примера 39	из	10	78,3 ± 13,8 **	98,6 ± 16,2 **	120,9 ± 22,2 **	216,1 ± 50,5 **	236,1 ± 45,4 **
Соединение примера 40	из	10	118,8 ± 18,5 **	140,9 ± 20,6 **	183,0 ± 56,1 **	266,8 ± 72,1 **	285,8 ± 75,3 **
Соединение примера 41	из	10	94,2 ± 52,4 *	108,2 ± 51,7 *	137,5 ± 36,0 **	194,3 ± 58,0 **	214,0 ± 75,0 *
Соединение примера 42	из	10	84,78 ± 28,56 *	105,73 ± 22,08 **	177,59 ± 38,38 **	242,46 ± 71,25 **	257,19 ± 74,29

Соединение примера 43	из	10	227,03 ± 30,91 **	241,56 ± 33,86 **	295,01 ± 55,83 **	535,52 ± 149,69 **	573,29 ± 123,87 **
Соединение примера 44	из	10	121,82 ± 42,18 **	147,52 ± 49,63 **	193,2 ± 53,33 **	241,65 ± 67,17 *	267,6 ± 71,35 *
Соединение примера 45	из	10	74,32 ± 15,58 **	91,24 ± 21,93 **	150,67 ± 26,66 **	218,62 ± 27,82 **	240,08 ± 43,11 *
Соединение примера 47	из	10	159,92 ± 53,63 **	166,42 ± 46,79 **	233,73 ± 33,07 **	317,78 ± 49,1 **	343,88 ± 63,55 **
Соединение примера 48	из	5	115,4 ± 25,3 **	154,4 ± 36,3 **	174,4 ± 17,5 **	245,0 ± 53,9 **	279,6 ± 60,0 **
Соединение примера 49	из	10	51,9 ± 4,2 *	67,0 ± 3,7 *	104,3 ± 27,0	164,5 ± 23,0	174,4 ± 29,8
Соединение примера 50	из	10	58,4 ± 12,2 *	75,3 ± 12,4 *	128,4 ± 7,8 *	188,9 ± 38,0 *	197,2 ± 41,1
Соединение примера 51	из	10	45,9 ± 7,7	60,4 ± 13,7	117,5 ± 3,3	163,9 ± 29,6	174,1 ± 25,8
Соединение примера 53	из	10	169,8 ± 93,6 *	203,1 ± 94,4 **	250,9 ± 0 **	377,6 ± 120,4 **	420,7 ± 116,5 **
Соединение примера 54	из	10	114,06 ± 23,45 **	132,76 ± 32,88 **	187,37 ± 37,78 *	226,99 ± 15,17 **	261,28 ± 12,79 **

Примечание: ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Влияние производного аконитина согласно настоящему изобретению на вызванную аконитином аритмию у мышей

Как видно из таблицы 2, по сравнению с эталонной группой соединение примера 12 в дозе 1 мг/кг значительно увеличивало время появления желудочковой тахикардии ($P < 0,01$), а также при дозе 8 мг/кг значительно увеличивались время появления желудочковой тахикардии, трепетания желудочков, фибрилляции желудочков и продолжительность жизни ($P < 0,05$), при дозе 16 мг/кг значительно увеличивались время появления желудочковой тахикардии и продолжительность жизни ($P < 0,05$) и значительно увеличивалось время появления трепетания желудочков и фибрилляции желудочков ($P < 0,01$); при дозе 32 мг/кг значительно увеличивались время появления

фибрилляции желудочков ($P < 0,01$), желудочковой тахикардии, трепетания желудочков и продолжительность жизни ($P < 0,01$). В остальных дозовых группах существенных изменений не произошло. Приведенные выше результаты показывают, что соединение примера 12 дозозависимым образом оказывает профилактическое действие на аритмию, вызванную аконитином, у мышей при дозах 8, 16 и 32 мг/кг.

Таблица 2. Влияние соединения примера 12 на вызванные аконитином изменения ЭКГ у мышей и дозировку аконитина на момент смерти ($\bar{x} \pm s$, n = 5)

Группы	Дозировка аконитина при изменении ЭКГ (мкг/кг)				Дозировка аконитина на момент смерти (мкг/кг)	
	Доза (мг/кг)	Желудочковая экстрасистолия	Желудочковая тахикардия	Трепетание желудочков	Фибрилляция желудочков	
Модель		65,15 ± 9,56	114,92 ± 22,70	275,24 ± 28,98	361,80 ± 37,00	399,56 ± 51,16
Соединение 12 при мера	0,1	46,53 ± 11,13	114,02 ± 13,79	294,04 ± 10,31	315,54 ± 13,75	347,87 ± 22,70
	0,5	44,25 ± 17,82	135,52 ± 28,63	309,38 ± 40,48	357,26 ± 48,15	376,57 ± 46,94
	1	52,49 ± 3,46	215,23 ± 8,37 **	417,50 ± 135,47	451,02 ± 90,51	469,74 ± 87,42
	2	60,13 ± 7,19	165,48 ± 35,20	288,47 ± 58,54	339,70 ± 56,14	373,75 ± 68,35
	4	55,96 ± 16,70	196,31 ± 70,55	340,30 ± 106,70	385,82 ± 118,40	428,18 ± 78,82
	8	58,27 ± 17,53	198,92 ± 23,74 *	442,86 ± 65,11 *	517,67 ± 63,20 *	541,78 ± 24,37 *
	16	66,41 ± 15,85	206,14 ± 26,92 *	466,84 ± 32,87 **	531,07 ± 26,50 **	555,87 ± 23,27 *
	32	59,84 ± 12,51	212,22 ± 20,99 **	508,21 ± 56,87 **	589,75 ± 69,27 *	645,63 ± 59,05 **

Примечание: ** P < 0,01, * P < 0,05, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Как видно из таблицы 3, по сравнению с эталонной группой соединение примера 11 в дозе 0,5 мг/кг значительно увеличивало время появления на ЭКГ трепетания желудочков, фибрилляции желудочков и продолжительность жизни (P < 0,01); при дозе 4 мг/кг значительно увеличивались время появления трепетания желудочков (P < 0,05), время появления фибрилляции желудочков и продолжительность жизни (P < 0,01), при дозах 8, 16 и 32 мг/кг значительно увеличивались время появления желудочковой тахикардии, трепетания желудочков, фибрилляции желудочков и продолжительность

жизни ($P < 0,01$), при этом при других дозах существенных изменений не наблюдалось. Приведенные выше результаты показывают, что соединение примера 11 дозозависимым образом оказывает профилактическое действие на аритмию, вызванную аконитином, у мышей при дозах 4, 8, 16 и 32 мг/кг.

Таблица 3. Влияние соединения примера 11 на вызванные аконитином изменения ЭКГ у мышей и дозировку аконитина на момент смерти ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Группы	Доза (мг/кг)	Дозировка аконитина при изменении ЭКГ (мкг/кг)				Дозировка аконитина на момент смерти (мкг/кг)
		Желудочковая экстрасистолия	Желудочковая тахикардия	Трепетание желудочков	Фибрилляция желудочков	
Модель		65,15 ± 9,56	114,92 ± 22,70	275,24 ± 28,98	361,80 ± 37,00	399,56 ± 51,16
Соединение из примера 11	0,1	63,06 ± 12,85	157,27 ± 24,55	388,84 ± 85,41	430,64 ± 84,45	479,19 ± 59,60
	0,5	58,80 ± 5,54	210,12 ± 44,78	519,41 ± 145,80 **	596,88 ± 101,80 **	661,99 ± 89,78 **
	1	50,49 ± 10,57	156,23 ± 14,51	367,74 ± 58,00	428,03 ± 51,58	473,22 ± 58,09
	2	59,62 ± 15,03	178,81 ± 37,12	408,23 ± 76,94	474,53 ± 111,19	501,91 ± 40,47
	4	71,03 ± 17,99	209,95 ± 39,75	483,97 ± 59,16 *	600,67 ± 102,05 **	641,69 ± 83,17 **
	8	87,31 ± 9,85	253,59 ± 32,94 **	691,77 ± 75,57 **	683,06 ± 74,72 **	748,15 ± 51,13 **
	16	91,55 ± 9,34 *	370,67 ± 81,04 **	735,43 ± 136,70 **	802,48 ± 140,47 **	883,70 ± 75,74 **
	32	86,57 ± 12,09	426,46 ± 74,13 **	642,08 ± 33,12 **	743,30 ± 67,77 **	775,28 ± 59,19 **

Примечание: ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Как видно из таблицы 4, по сравнению с эталонной группой соединение примера 53 в дозах 0,5 и 1 мг/кг значительно увеличивало время появления на ЭКГ желудочковой тахикардии, трепетания желудочков, фибрилляции желудочков и продолжительность жизни ($P < 0,01$); при дозе 2 мг/кг значительно увеличивалось время появления желудочковой тахикардии ($P < 0,05$), при дозе 8 мг/кг значительно увеличивались время появления желудочковой тахикардии ($P < 0,01$), время появления фибрилляции желудочков и продолжительность жизни ($P < 0,05$), при дозах 16 и 32 мг/кг значительно увеличивалось время появления желудочковой тахикардии ($P < 0,01$), при этом при других дозах существенных изменений не наблюдалось. Приведенные выше результаты показывают, что соединение примера 53 дозозависимым образом оказывает профилактическое действие на аритмию, вызванную аконитином, у мышей при дозах 0,5 и 1 мг/кг.

Таблица 4. Влияние соединения примера 53 на вызванные аконитином изменения ЭКГ у мышей и дозировку аконитина на момент смерти ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Группы	Доза (мг/кг)	Дозировка аконитина при изменении ЭКГ (мкг/кг)				Дозировка аконитина на момент смерти (мкг/кг)
		Желудочковая экстрасистолия	Желудочковая тахикардия	Трепетание желудочков	Фибрилляция желудочков	
Модель		65,15 ± 9,56	114,92 ± 22,70	275,24 ± 28,98	361,80 ± 37,00	399,56 ± 51,16
	0,1	70,00 ± 6,45	180,28 ± 21,48	341,02 ± 50,96	406,38 ± 38,38	446,61 ± 27,76
	0,5	143,85 ± 22,78 *	281,50 ± 43,40 **	495,28 ± 40,73 **	579,95 ± 67,15 **	626,14 ± 72,83 **
	1	102,84 ± 27,13	349,94 ± 54,36 **	654,21 ± 84,05 **	779,95 ± 96,51 **	863,48 ± 85,01 **
Соединение из примера 53	2	48,65 ± 18,28	212,05 ± 27,23 *	342,01 ± 38,94	420,20 ± 64,58	466,30 ± 54,50
	4	58,16 ± 30,43	227,42 ± 45,37 **	417,26 ± 75,76	474,99 ± 94,77	505,78 ± 80,73
	8	68,84 ± 6,76	237,86 ± 49,67 **	432,55 ± 98,02	520,33 ± 76,20 *	561,95 ± 76,80 *
	16	64,51 ± 12,82	236,14 ± 49,40 **	337,16 ± 41,17	360,55 ± 48,78	392,35 ± 51,60
	32	41,41 ± 7,10	220,02 ± 35,41 **	361,26 ± 70,22	419,13 ± 52,93	461,41 ± 52,17

Примечание: ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Из таблицы 5 видно, что по сравнению с эталонной группой однократное внутрибрюшинное введение лаппаконитина в дозах 16 и 32 мг/кг является летальным для мышей, что свидетельствует о его высокой токсичности при дозах выше 16 мг/кг. В дозе 4 мг/кг лаппаконитин значительно увеличивал время появления желудочковой тахикардии ($P < 0,05$), при дозе 8 мг/кг значительно увеличивались время появления желудочковой тахикардии ($P < 0,01$), время появления трепетания желудочков ($P < 0,05$) и

продолжительность жизни ($P < 0,01$). При других дозировках существенных изменений не наблюдалось. Приведенные выше результаты показывают, что лаппаконитин оказывает потенциальное профилактическое действие на аритмию, вызванную аконитином, у мышей только в дозе 8 мг/кг, и что лаппаконитин в дозе выше 16 мг/кг обладает летальной токсичностью для мышей.

Таблица 5. Влияние лаппаконитина на вызванные аконитином изменения ЭКГ у мышей и дозировку аконитина на момент смерти ($\bar{x} \pm s$, n = 5)

Группы	Доза (мг/кг)	Дозировка аконитина при изменении ЭКГ (мкг/кг)				Дозировка аконитина на момент смерти (мкг/кг)	
		Желудочковая экстрасистолия	Желудочковая тахикардия	Трепетание желудочков	Фибрилляция желудочков		
Модель		65,15 ± 9,56	114,92 ± 22,70	275,24 ± 28,98	361,80 ± 37,00	±	399,56 ± 51,16
	0,1	66,48 ± 13,16	176,28 ± 66,71	243,94 ± 94,02	294,57 ± 85,38	±	358,78 ± 25,82
	0,5	67,13 ± 10,27	157,82 ± 20,37	251,65 ± 43,89	310,72 ± 28,12	±	352,30 ± 45,72
	1	97,12 ± 28,01	166,05 ± 48,04	278,59 ± 54,21	380,86 ± 45,03	±	476,86 ± 94,56
Лаппаконитин	2	73,66 ± 19,59	157,90 ± 30,30	290,61 ± 37,41	390,84 ± 77,46	±	487,96 ± 27,62
	4	68,08 ± 12,50	185,34 ± 25,26 *	298,66 ± 17,07	404,82 ± 21,11	±	451,38 ± 38,12
	8	70,19 ± 3,78	218,41 ± 30,57 **	350,97 ± 27,36 *	497,03 ± 80,05	±	606,73 ± 54,12 **
	16	—	—	—	—	—	—
	32	—	—	—	—	—	—

Примечание: ** P < 0,01, * P < 0,05, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Результаты экспериментов: по сравнению с эталонной группой соединения примеров 11 и 12 по настоящему изобретению в дозах 8, 16 и 32 мг/кг увеличили время появления желудочковой тахикардии, трепетания желудочков и фибрилляции желудочков у мышей

после внутривенного введения аконитина и значительно продлили продолжительность жизни мышей; соединение примера 53 значительно увеличило время появления желудочковой тахикардии, трепетания желудочков и фибрилляции желудочков и продлило продолжительность жизни мышей в дозах 0,5 и 1 мг/кг; все мыши погибли после введения доз 16 и 32 мг/кг, которые обладали сильной токсичностью, но оказывали значительное влияние на время появления желудочковой тахикардии, трепетания желудочков и продолжительность жизни мышей в дозе 8 мг/кг. Следовательно, можно сделать вывод, что новые производные лаппаконитина, соединение примера 11 в дозах 4, 8, 16, 32 мг/кг и соединение примера 53 в дозах 0,5 и 1 мг/кг оказывают значительное влияние на предотвращение аритмии у мышей.

Экспериментальное исследование ингибирующего действия согласно настоящему изобретению на аритмию, вызванную перевязкой коронарной артерии, у крыс

Получение модели аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс: 88 крыс SPF SD (фактически требовалось приблизительно 150) были случайным образом разделены на 11 групп в зависимости от массы тела, по 8 животных в каждой группе. Применяли три соединения серии TPN, соединение примера 11, соединение примера 51 и лаппаконитин в 3 отдельных группах дозировок, которые составляли 2, 4 и 8 мг/кг (пересчет в дозы для мышей), вводимые однократно внутривенно, и объем введения составлял 0,5 мл/100 г. Также были созданы группа плацебо и модельная контрольная группа, которым давали равный объем раствора СМС-Na, и через 30 минут после введения испытуемого средства через желудочный зонд их анестезировали 3% раствором хлоралгидрата (1 мл/100 г внутрибрюшинной инъекции) и надрезали кожу в четвертом межреберье левой грудной стенки грудины, рассекали до сердца послойно, вскрывали перикард, между легочным конусом и ушком левого предсердия на 2 мм ниже отхождения лигировали левую переднюю нисходящую коронарную артерию атравматическим швом нитью 5-0. В эталонной группе проводился только разрез под коронарную артерию без перевязки. После помещения дренажной трубки в грудную полость, ее закрывали и аспирировали до отрицательного давления. Определение успешности модели: ① после лигирования ЭКГ показала высокий зубец Т, подъем сегмента ST или даже слияние с зубцом Т, а также увеличилась амплитуда комплекса QRS; ② после лигирования у крыс с лигированием коронарных артерий цвет миокарда в соответствующей зоне кровоснабжения менялся на белый, после моделирования

регистрировали высоту точки J, высоту зубца T и частоту аритмий. Влияние однократного введения через желудочный зонд соединений по настоящему изобретению на содержание фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина I β (IL-1 β) и ионов Na⁺, K⁺, Ca²⁺ в ткани миокарда и плазме после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс: через 2 часа после моделирования у крыс каждой группы брали кровь из левой общей сонной артерии, в пробирку EP добавляли антикоагулянт 3,8% додекагидрат тринатрия цитрата, центрифугировали при 2500 об/мин в течение 10 мин, плазму отделяли и хранили при -80 °C. В соответствии с методом для набора реактивов определяли влияние на содержание фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина I β (IL-1 β) в ткани миокарда и плазме крови крыс и ионов Na⁺, K⁺, Ca²⁺ в плазме крови.

Влияние однократного введения через желудочный зонд соединений по настоящему изобретению на частоту инфарктов миокарда после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс, определяли методом окраски по Массону: через 2 часа после моделирования брали ишемизированную ткань миокарда, фиксировали 10% раствором формальдегида и проводили окраску по Массону в соответствии со следующими стадиями: последовательно промывали водопроводной и дистиллированной водой и окрашивали ядра красящим раствором гематоксилина Рего или гематоксилина Вейгерта в течение 5–10 мин. Тщательно промывали водой, при чрезмерном окрашивании возможна дифференцировка в солянокислом спирте, промывали дистиллированной водой и использовали кислый красный фуксин Понсо для окрашивания по Массону в течение 5–10 мин, погружали на некоторое время в 2% водный раствор ледяной уксусной кислоты, дифференцировали 1% водным раствором фосфорномолибденовой кислоты в течение 3–5 мин, непосредственно окрашивали анилиновым синим или светло-зеленым раствором в течение 5 мин без промывания. Погружали на некоторое время в 0,2% водный раствор ледяной уксусной кислоты, затем обрабатывали 95% спиртом, абсолютным этиловым спиртом, чистым ксилолом и заключали в нейтральную смолу.

Использовали метод окраски гематоксин-эозином (HE) для выявления гистопатологических изменений ткани миокарда у крыс после аритмии, вызванной перевязкой коронарных артерий, после однократного внутривенного введения соединений по настоящему изобретению: через 2 часа после моделирования брали

ишемизированную ткань миокарда, фиксировали в 10% растворе формальдегида и окрашивали гематоксилин-эозином (HE) в соответствии со следующими этапами: (1) заливка парафиномы срезов по 4 мкм; (2) депарафинизация ксилолом в течение 5 мин, промывка 100% этанолом в течение 2 мин, 95% этанолом в течение 1 мин, 75% этанолом в течение 1 мин, дистиллированной водой в течение 2 мин, (3) окраска гематоксилином в течение 5 мин, промывка водопроводной водой в течение 1 мин, (4) дифференцировка в солянокислом спирте в течение 30 с, замачивание в воде на 15 мин; (5) помещение в раствор эозина на 2 мин; обезвоживание в соответствии с обычными методами и заключение в нейтральную смолу. Морфологические изменения наблюдали при увеличении в 400 раз под микроскопом для биологических систем.

Статистический метод: все данные выражены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение, сравнение данных между группами проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (ONE-WAY ANOVA) с помощью статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20. Если при проведении парных сравнений предполагается равенство дисперсий, использовали критерий Бонферрони; если равенство дисперсий не предполагается, использовали критерий ТЗ Даннета. Результаты статистического анализа считались статистически значимыми, если $P < 0,05$.

Результаты экспериментов

Однократное введение через желудочный зонд производных лаппаконитина по настоящему изобретению согласно ЭКГ оказывает защитное действие в отношении аритмии у крыс после перевязки коронарных артерий: как показано на фиг. 5–8, типичное явление подъема точки J после перевязки коронарной артерии у крыс показано на фиг. 6 и сопровождается бигеминией, как показано на фиг. 7, и желудочковой тахикардией и другими видами аритмии, как показано на фиг. 8. Из таблицы 5 видно, что по сравнению с контрольными крысами высота точки J ($P < 0,01$) и высота пика зубца Т ($P < 0,05$) в модельной группе были значительно увеличены; 3 производных лаппоконитина дозозависимо снижали частоту аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, и по сравнению с контрольной группой не было существенной разницы в степени подъема точки J и степени высоты зубца Т для каждой дозы трех препаратов; по сравнению с модельной группой, 2 мг/кг, 4 мг/кг, 8 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 11 и лаппаконитина могут значительно снизить степень подъема точки J у крыс ($P < 0,01$); 4 мг/кг, 8 мг/кг соединения примера

11, 8 мг/кг соединения примера 53 и 8 мг/кг соединения примера 53 значительно снижали степень высоты пика зубца Т у крыс ($P < 0,05$). Приведенные выше результаты показывают, что соединение примера 11, соединение примера 53 и лаппаконитин в дозах 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг при однократном введении через зонд могут улучшать ЭКГ при аритмии у крыс после перевязки коронарной артерии и оказывать защитное действие в отношении аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии.

Таблица 6. Влияние соединений примеров 11, 53 и лаппаконитина на типичную ЭКГ при аритмии после перевязки коронарной артерии у крыс и частоту возникновения аритмии ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Группы	Дозировка (мг/кг)	Подъем точки J (мВ)	Пик зубца Т (мВ)	Частота аритмии (%)	возникновения
Холостой раствор	-	$-0,122 \pm 0,038$	$0,018 \pm 0,01$	-	
Модель	-	$0,157 \pm 0,033^{##}$	$0,122 \pm 0,035^{\#}$	80,00	
	2	$-0,028 \pm 0,067$	$0,055 \pm 0,029$	62,50	
Соединение примера 11	из 4	$-0,048 \pm 0,81^{**}$	$0,038 \pm 0,031^{*}$	45,45	
	8	$-0,068 \pm 0,082^{**}$	$0,030 \pm 0,027^{*}$	77,78	
	2	$0,017 \pm 0,103^{**}$	$0,053 \pm 0,023$	66,67	
Соединение примера 53	из 4	$-0,043 \pm 0,076^{**}$	$0,035 \pm 0,040$	40,00	
	8	$-0,052 \pm 0,069^{**}$	$0,022 \pm 0,015^{*}$	33,33	
	2	$-0,017 \pm 0,071^{**}$	$0,070 \pm 0,053$	66,67	
Лаппаконитин	4	$-0,048 \pm 0,054^{**}$	$0,050 \pm 0,022$	40,00	
	8	$-0,025 \pm 0,047^{**}$	$0,040 \pm 0,028^{*}$	33,33	

Примечание: $^{##} P < 0,01$, $^{\#} P < 0,05$, сравнение группы плацебо с эталонной группой; $^{**} P < 0,01$, $^{*} P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Однократное введение производного лаппаконитина по настоящему изобретению оказывает влияние на содержание в ткани миокарда и плазме крови фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкина I β (IL-1 β) и содержание ионов Na $^{+}$, K $^{+}$, Ca $^{2+}$ в плазме после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс: из таблицы 7 видно, что по сравнению с модельной группой 2 мг/кг, 4 мг/кг, 8 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина могут значительно снизить уровень высвобождения IL-1 β в плазме крови и ткани миокарда ($P < 0,01$); 2 мг/кг соединения примера 11 и лаппаконитина могут значительно снизить высвобождение TNF- α в плазме ($P < 0,01$) и миокарде ($P < 0,05$); 4, 8 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина могут значительно снижать высвобождение TNF- α в плазме крови и ткани миокарда ($P < 0,01$); приведенные выше результаты показывают,

что соединение примера 11, соединение примера 53 и лаппаконитин в дозах 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг при однократном введении через желудочный зонд оказывают снижающее действие на высвобождение воспалительных факторов после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии у крыс.

Таблица 7. Влияние соединений примеров 11, 53 и лаппаконитина на высвобождение воспалительных факторов в плазме крови и ткани миокарда после перевязки коронарной артерии у крыс ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Группы	Дозировка	IL-1 β (пг/мл)	плазмы	IL-1 β в ткани миокарда (пг/мл)	TNF- α плазмы (пг/мл)	TNF- α в ткани миокарда (пг/мл)
Холостой раствор	-	4,34 $\pm$ 0,49		2,32 $\pm$ 0,46	50,78 $\pm$ 2,59	35,55 $\pm$ 5,15
Модель	-	12,64 $\pm$ 0,95 ^{##}		7,11 $\pm$ 0,29 ^{##}	114,07 $\pm$ 8,59 ^{##}	63,11 $\pm$ 1,46 ^{##}
	2 мг/кг	10,62 $\pm$ 0,99 **		4,40 $\pm$ 0,57 **	91,79 $\pm$ 11,13 *	56,04 $\pm$ 3,58 *
Соединение из примера 11	4 мг/кг	8,16 $\pm$ 0,90 **		4,02 $\pm$ 0,63 **	82,14 $\pm$ 9,48 **	48,17 $\pm$ 4,20 **
	8 мг/кг	6,63 $\pm$ 1,27 **		3,10 $\pm$ 0,73 **	61,45 $\pm$ 2,25 **	43,24 $\pm$ 5,50 **
	2 мг/кг	9,09 $\pm$ 0,18 **		4,76 $\pm$ 0,64 **	93,00 $\pm$ 2,41 **	56,20 $\pm$ 3,69 *
Соединение из примера 53	4 мг/кг	8,89 $\pm$ 1,13 **		4,06 $\pm$ 0,54 **	82,98 $\pm$ 7,44 **	47,21 $\pm$ 3,88 **
	8 мг/кг	5,75 $\pm$ 1,27 **		3,04 $\pm$ 0,74 **	70,12 $\pm$ 5,08 **	44,81 $\pm$ 2,92 **
	2 мг/кг	9,41 $\pm$ 0,56 **		4,82 $\pm$ 0,51 **	94,07 $\pm$ 6,20 **	55,07 $\pm$ 4,03 *
Лаппаконитин	4 мг/кг	8,78 $\pm$ 1,06 **		3,80 $\pm$ 0,55 **	74,59 $\pm$ 7,17 **	47,29 $\pm$ 3,38 **
	8 мг/кг	6,89 $\pm$ 1,48 **		3,20 $\pm$ 0,79 **	64,20 $\pm$ 9,61 **	42,68 $\pm$ 4,48 **

Примечание: ^{##} $P < 0,01$, сравнение группы плацебо с модельной группой; ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Из таблицы 8 видно, что по сравнению с модельной группой 2 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина могут значительно снижать экспрессию Na⁺, K⁺ и Ca²⁺ в плазме крови ($P < 0,05$); соединение примера 11 и соединение примера 53 в дозе 4 мг/кг значительно снижают экспрессию Na⁺ ($P < 0,05$) и K⁺, Ca²⁺ в плазме крови ($P < 0,01$); 4 мг/кг соединения примера 11 и лаппаконитина значительно снижают экспрессию Na⁺ ($P < 0,05$) и K⁺, Ca²⁺ в плазме крови ($P < 0,01$); 8 мг/кг соединения примера 11 и лаппаконитина значительно снижают экспрессию Na⁺

($P < 0,05$) и K^+ , Ca^{2+} в плазме крови ($P < 0,01$); 8 мг/кг соединения примера 53 значительно снижают экспрессию Na^+ ($P < 0,05$) и K^+ , Ca^{2+} в плазме крови ($P < 0,01$). Приведенные выше результаты показывают, что соединение примера 11, соединение примера 51 и лаппаконитин в дозах 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг при однократном введении через зонд снижают экспрессию связанных с миокардом ионных каналов после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс.

Таблица 8. Влияние соединений из примеров 11, 53 и лаппаконитина на высвобождение ионов в плазме после перевязки коронарной артерии, у крыс ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Группы	Дозировка	Na^+ (ммоль/л)	K^+ (ммоль/л)	Ca^{2+} (ммоль/л)
Холостой раствор	-	$82,53 \pm 20,75$	$4,89 \pm 0,83$	$0,46 \pm 0,06$
Модель	-	$207,02 \pm 34,25^{###}$	$7,46 \pm 0,29^{###}$	$0,92 \pm 0,06^{###}$
Соединение из примера 11	2 мг/кг	$122,19 \pm 14,19^{**}$	$6,19 \pm 0,53^*$	$0,61 \pm 0,13^*$
	4 мг/кг	$113,96 \pm 23,80^*$	$5,87 \pm 1,02^{**}$	$0,58 \pm 0,12^{**}$
	8 мг/кг	$104,81 \pm 26,63^{**}$	$5,75 \pm 0,65^{**}$	$0,55 \pm 0,11^{**}$
	2 мг/кг	$122,42 \pm 21,22^*$	$6,14 \pm 0,52^*$	$0,63 \pm 0,16^*$
Соединение из примера 53	4 мг/кг	$121,67 \pm 8,69^*$	$5,83 \pm 0,68^{**}$	$0,59 \pm 0,11^{**}$
	8 мг/кг	$121,23 \pm 16,39^*$	$5,74 \pm 0,52^{**}$	$0,55 \pm 0,20^{**}$
	2 мг/кг	$124,56 \pm 17,02^*$	$6,16 \pm 0,51^*$	$0,61 \pm 0,15^*$
Лаппаконитин	4 мг/кг	$118,12 \pm 11,35^*$	$6,07 \pm 0,49^*$	$0,60 \pm 0,14^{**}$
	8 мг/кг	$98,89 \pm 9,28^{**}$	$5,93 \pm 0,48^{**}$	$0,58 \pm 0,17^{**}$

Примечание: $^{###} P < 0,01$, сравнение группы плацебо с модельной группой; $^{**} P < 0,01$, $^* P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Влияние однократного введения через зонд производного лаппаконитина по настоящему изобретению на изменение частоты инфаркта миокарда после аритмии, вызванной перевязкой коронарных артерий, у крыс

Из фиг. 9 видно, что у крыс после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, в ткани миокарда определили явный инфаркт после окраски по Массону. Нормальная

ткань миокарда окрашивалась в пурпурно-красный цвет, а область инфаркта — в сине-фиолетовый цвет. Инфаркт в модельной группе был очевидным, и ряд соединений с высоким содержанием лаппаконитина в разной степени улучшали течение инфаркта.

Из таблицы 9 видно, что частота инфарктов миокарда в модельной группе значительно увеличилась ($22,20 \pm 3,43\%$). По сравнению с модельной группой, в группе, получавшей 2 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина, значительно снижалась частота инфаркта миокарда у крыс после моделирования ($P < 0,05$); в группе, получавшей 4 мг/кг и 8 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина, значительно снижалась частота инфаркта миокарда у крыс после моделирования ($P < 0,01$); Приведенные выше результаты показывают, что соединение примера 11, соединение примера 53 и лаппаконитин в дозе 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг при однократном введении через желудочный зонд улучшали течение инфаркта миокарда после аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии у крыс.

Таблица 9. Влияние испытуемого лекарственного средства на частоту инфаркта миокарда ($n = 6$, $\bar{x} \pm s$)

Группы	Дозировка	Частота инфарктов (%)
Модель	-	22,20 $\pm$ 3,43
	2 мг/кг	12,03 $\pm$ 4,27 *
Соединение из примера 11	4 мг/кг	8,84 $\pm$ 2,38 **
	8 мг/кг	3,14 $\pm$ 1,12 **
	2 мг/кг	12,53 $\pm$ 1,33 *
Соединение из примера 53	4 мг/кг	5,99 $\pm$ 1,30 **
	8 мг/кг	4,03 $\pm$ 0,66 **
	2 мг/кг	14,16 $\pm$ 1,01 *
Лаппаконитин	4 мг/кг	9,71 $\pm$ 1,63 **
	8 мг/кг	6,73 $\pm$ 2,47 **

Примечание: ** $P < 0,01$, * $P < 0,05$, сравнение группы, получавшей соединение, с эталонной группой

Влияние однократного внутрижелудочного введения производных лаппаконитина по настоящему изобретению на патологические изменения ткани миокарда после аритмии, вызванной перевязкой коронарных артерий, у крыс: как видно из фиг. 10, миофибриллы миокарда в группе ложной операции (плацебо) расположены упорядоченно, клетки миокарда регулярны, в интерстиции миокарда не было выраженного отека и вазодилатации, практически отсутствовал воспалительный инфильтрат; в группе, получавшей 4 мг/кг и 8 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина, миофибриллы миокарда были расположены упорядоченно, наблюдалось незначительное количество воспалительного инфильтрата, что значительно отличалось от модельной группы; в группе, получавшей 2 мг/кг соединения примера 11, соединения примера 53 и лаппаконитина, ядра ткани миокарда были однородными по размеру, наблюдались умеренный отек и вазодилатация, а количество воспалительного инфильтрата было выше, чем в соответствующих группах, получавших 4 мг/кг и 8 мг/кг.

Результаты экспериментов: после перевязки коронарной артерии у крыс в модельной группе на ЭКГ наблюдались типичные явления, такие как подъем точки J, бигеминия и трепетание желудочков, и частота аритмии составляла 80%. По сравнению с модельной группой соединение примера 11 и соединение примера 53 оказывали улучшающее действие на аномальный сердечный ритм, вызванный перевязкой коронарной артерии, после однократного внутривенного введения 2 мг/кг, 4 мг/кг и 8 мг/кг соответственно и значительно снижали высвобождение воспалительных факторов в миокарде и плазме, значительно снижали экспрессию связанных с аритмией ионных каналов. Этот эксперимент дополнительно подтвердил, что соединение примера 11 и соединение примера 53 обладают защитным действием в отношении аритмии, вызванной перевязкой коронарной артерии, у крыс.

Пример 56

Экспериментальное исследование влияния производного лаппаконитина по настоящему изобретению на поведение мышей в модели «корчей», вызванных введением уксусной кислоты

1. Эксперимент в отношении обезболивания. Анальгетическую активность соединений оценивали с использованием модели «корчей», вызванных введением уксусной кислоты, у мышей. После введения определенного объема и концентрации раствора уксусной кислоты в брюшную полость мышей он может стимулировать раздражение висцеральной и париетальной брюшины мышей, вызывая большую площадь воспалительной боли в организме, что длительное вызывает у мышей корчащиеся поведенческие реакции, такие как втягивание живота, втягивание задних конечностей тела и поднятие бедер. Соединения с анальгетической активностью могут значительно уменьшить количество корчей у мышей с моделью боли.

2. Получение лекарственных средств: получали 1% раствор уксусной кислоты с физиологическим раствором и сразу же использовали, лаппаконитин и другие производные равномерно встряхивали с небольшим количеством физиологического раствора, затем добавляли 0,5% раствор СМС-На до конечного объема и равномерно суспендировали, концентрация составляла 3 мг/мл.

3. Дозировка и способ введения: объем введения 1% раствора ледяной уксусной кислоты составлял 10 мл/кг, способ введения представлял собой внутривентральную

инъекцию (i.p.), доза лаппаконитина и его производных составляла 30 мг/кг, объем введения составлял 10 мл/кг, доза лекарственного средства составляла 30 мг/кг, которые вводили путем однократного внутривентрального введения (i.g.).

4. Экспериментальный метод: животным сначала через зонд вводили испытуемое вещество или физиологический раствор, а затем через 50 минут внутривентрально вводили 1% водный раствор ледяной уксусной кислоты, после чего в течение 15 мин вручную регистрировали количество корчей мышей. Комнатная температура в комнате наблюдения поддерживалась на уровне 25–27 °C.

Процент обезболивания (%) = (количество корчей в модельной контрольной группе - количество корчей в группе, получавшей соединение)/количество корчей в модельной контрольной группе × 100%.

5. Результаты обезболивающего действия

Таблица 10. Анальгетическая активность производных лаппаконитина

Примеры	Размер образца	Дозировка а (мг/кг)	Обезболивание, %	Примеры	Размер образца	Дозировка (мг/кг)	Обезболивание, %
LA	6	30	74,1	3	6	30	27,5
4	6	30	32,8	5	6	30	44,6
14	7	30	23,8	16	6	30	68,9
17	6	30	72,7	18	6	30	55,5
20	6	30	24,2	21	6	30	18,7
22	4 ^a	30	43,8	25	5 ^b	15	19,3
27	5 ^b	15	61,7	28	5 ^a	30	64,2
29	5 ^a	30	92,0	31	6	30	38,5
32	3 ^b	15	45,1	33	7	30	16,6
34	4 ^c	30	97,3	35	6	30	40,0
39	3 ^a	30	68,3	40	4 ^a	30	10,6
41	6	30	21,8	54	6	30	85,5

Описание:

а) количество выборок меньше 6, так как размер выборки недостаточен;

б) 30 мг вызвали смерть нескольких мышей, испытанных при дозе 15 мг;

с) 30 мг вызвали гибель 2 мышей.

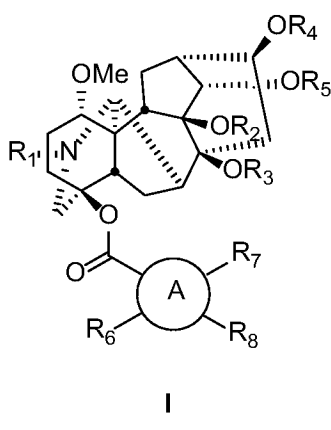
Из таблицы 10 видно, что анальгетическая активность соединений 29, 34 и 54 по настоящему изобретению лучше, чем у лаппаконитина, а анальгетическая активность соединений 17, 16 и 39 сравнима с активностью лаппаконитина.

Наконец, следует отметить, что приведенные выше примеры используются только для иллюстрации технических решений настоящего изобретения, а не для их ограничения. Хотя настоящее изобретение было подробно описано со ссылкой на варианты

осуществления, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что любая модификация или эквивалентная замена технических решений настоящего изобретения не выходят за рамки сущности и объема технических решений настоящего изобретения и должны быть включены в объем формулы настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Производное лаппаконитина формулы I, где производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты:



где R_1 независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного арила, замещенного арилалкила, замещенного арилгетероалкила, арилзамещенной гетерогруппы, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического гетеро-C3-C10циклоалкила, замещенного мостикового циклила, замещенного ароматического C3-C10гетероциклоалкила, замещенного ароматического гетеро-C3-C10гетероциклического радикала, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, замещенного арилацила, замещенного арилсульфонила, замещенного арилоксикарбонила, замещенного арилгетероацила, замещенного арилгетеросулфонила или замещенного арилгетерооксикарбонила, при этом заместитель выбран из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_1 независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, арила, арилалкила, арилгетероалкила, гетероарила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила, ароматического гетеро-C3-C10циклоалкила, мостикового циклила, ароматического-C3-C10гетероциклоалкила, ароматического гетеро-C3-C10гетероциклического радикала, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, C1-C8алкоксикарбонила, арилацила, арилсульфонила, арилоксикарбонила, арилгетероацила, арилгетеросулфонила или арилгетерооксикарбонила;

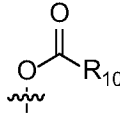
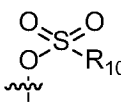
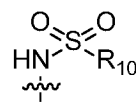
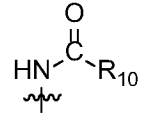
R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, замещенного арилсульфонила, замещенного арилгетеросулфонила, замещенного арилкарбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, замещенного ариламиноформила или арилгетероаминоформила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

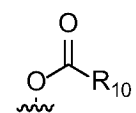
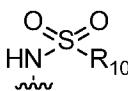
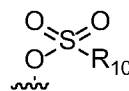
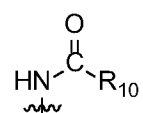
или R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила, линейного или разветвленного C1-C8алкилсульфонила, арилсульфонила, арилгетеросулфонила, арилкарбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, ариламиноформила или арилгетероаминоформила;

R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила, замещенного арилгетероалкила, замещенного арила, замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-

С8алкоксила, С1-С8алкиламино, галогензамещенного С1-С8алкиламино, амидо или С1-С8алкоксикарбонила;

или R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из линейного или разветвленного С1-С8алкила, аралкила, арилгетероалкила, арила, гетероарила;

R_6 отсутствует или выбран из , , ,  или , где R_{10} независимо выбран из Н, amino, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкила, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкиламино, замещенного арила, замещенного гетероарила, замещенного С3-С10циклоалкила, замещенного ароматического С3-С10циклоалкила, замещенного мостикового циклила, замещенного ароматического С3-С10гетероциклоалкила или замещенного ароматического гетеро-С3-С10гетероциклического радикала, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, amino, С1-С8алкоксила, галогензамещенного С1-С8алкоксила, С1-С8алкиламино, галогензамещенного С1-С8алкиламино, амидо или С1-С8алкоксикарбонила;

или R_6 выбран из , , ,  или , где R_{10} независимо выбран из линейного или разветвленного С1-С8алкила, линейного или разветвленного С1-С8алкиламино, арила, гетероарила, С3-С10циклоалкила, ароматического С3-С10циклоалкила, мостикового циклила, ароматического С3-С10гетероциклоалкила или ароматического гетеро-С3-гетероциклического радикала;

R_7 , R_8 независимо выбраны из Н, гидроксила, галогена, карбоксила, нитро, циано, amino, замещенного amino, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкила, замещенной карбонильной группы, замещенного амидной группы, замещенного сульфонилла, замещенного С1-С8алкоксила, замещенного С1-С8алкоксикарбонила, замещенного арила или замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, карбонильной группы, нитро, циано, сульфонилла, amino, С1-

С8алкоксила, галогензамещенного С1-С8алкоксила, галогензамещенного С1-С8алкиламино, амидо или С1-С8алкоксикарбонила;

R₇, R₈ независимо выбраны из Н, гидроксила, галогена, карбоксила, нитро, циано, амина, амина, гидроксила, карбонила, линейного или разветвленного С1-С8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонил, С1-С8алкоксила, С1-С8алкоксикарбонила, арила, гетероарила;

кольцо А выбрано из арила, гетероарила.

2. Производное лаппаконитина формулы I по п. 1, где производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты:

где R₁ независимо выбран из водорода, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкила, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкинилалкила, замещенного арилалкила, замещенного арилгетероалкила, замещенного С3-С10циклоалкила, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкилацила, замещенного линейного или разветвленного С1-С8алкилсульфонил, замещенного С1-С8алкоксикарбонила, замещенного арилацила, замещенного арилсульфонил, замещенного арилоксикарбонила, замещенного арилгетероацила, замещенного арилгетеросульфонил или замещенного арилгетерооксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонил, амина, С1-С8алкоксила, галогензамещенного С1-С8алкоксила, С1-С8алкиламино, галогензамещенного С1-С8алкиламино, амидо или С1-С8алкоксикарбонила;

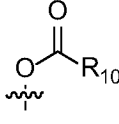
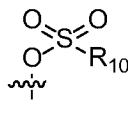
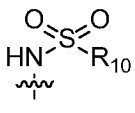
или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного С1-С8алкила, линейного или разветвленного С1-С8алкенилалкила, линейного или разветвленного С1-С8алкинилалкила, арилалкила, арилгетероалкила, С3-С10циклоалкила, линейного или разветвленного С1-С8алкилацила, линейного или разветвленного С1-С8алкилсульфонил, С1-С8алкоксикарбонила, арилацила, арилсульфонил, арилоксикарбонила, арилгетероацила, арилгетеросульфонил или арилгетерооксикарбонила;

R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила, замещенного арилкарбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, замещенного ариламиноформила или замещенного арилгетероаминоформила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

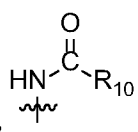
или R_2 , R_3 , R_4 и R_5 независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила, арилкарбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкиламиноформила, ариламиноформила или арилгетероаминоформила;

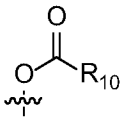
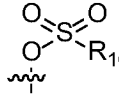
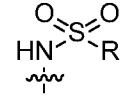
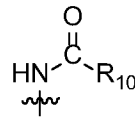
R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила, замещенного арилгетероалкила, замещенного арила, замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_2 и R_3 дополнительно выбраны из , где R_9 выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила, арилгетероалкила, арила или гетероарила;

R_6 отсутствует или выбран из , , , , где R_{10} независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила или замещенного мостикового циклила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила,

карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-

C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила; 

или R₆ выбран из , , , , , где R₁₀ независимо выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенила, линейного или разветвленного C1-C8алкинила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила или мостикового циклила;

R₇, R₈ независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, циано, amino, замещенного amino, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенной карбонильной группы, замещенной амидной группы, замещенного сульфонила, замещенного C1-C8алкоксила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, замещенного арила или замещенного гетероарила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, карбонильной группы, нитро, циано, сульфонила, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₇, R₈ независимо выбраны из H, amino, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонила, C1-C8алкоксила, C1-C8алкоксикарбонила, арила или гетероарила;

кольцо A выбрано из арила или гетероарила.

3. Производное лаппаконитина формулы I по п. 1, где производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты;

где R₁ независимо выбран из водорода, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного C3-

C10циклоалкила или замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, C3-C10циклоалкила или линейного или разветвленного C1-C8алкилацила;

R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила или замещенного арилкарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила или арилкарбонила;

R₂ и R₃ дополнительно выбраны из , где R₉ выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила, замещенного арилгетероалкила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R₂ и R₃ дополнительно выбраны из , где R₉ выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила или арилгетероалкила;

R_6 отсутствует или выбран из $\text{O}-R_{10}$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-R_{10}$, $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-R_{10}$, $\text{HN}-\text{S}(=\text{O})_2-R_{10}$, $\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-R_{10}$, где R_{10} независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8карбонила, замещенного C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_6 выбран из $\text{O}-R_{10}$, $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-R_{10}$, $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-R_{10}$, $\text{HN}-\text{S}(=\text{O})_2-R_{10}$, $\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-R_{10}$, где R_{10} независимо выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8карбонила, C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила;

R_7 , R_8 независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, циано, amino, замещенного amino, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенной карбонильной группы, замещенного амидной группы, замещенного сульфонилла, замещенного C1-C8алкоксила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, карбонильной группы, нитро, циано, сульфонилла, amino, C1-C8алкоксила, галогензамещенного C1-C8алкоксила, C1-C8алкиламино, галогензамещенного C1-C8алкиламино, амидо или C1-C8алкоксикарбонила;

или R_7 , R_8 независимо выбраны из H, amino, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонилла, C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила;

кольцо А выбрано из арила или гетероарила.

4. Производное лаппаконитина формулы I по п. 1, где производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты;

где R₁ независимо выбран из водорода, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила, замещенного C3-C10циклоалкила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, C1-C8алкоксила, циано или амидо;

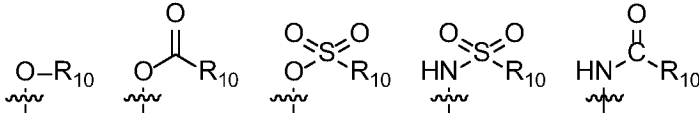
или R₁ независимо выбран из линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкенилалкила, линейного или разветвленного C1-C8алкинилалкила или C3-C10циклоалкила;

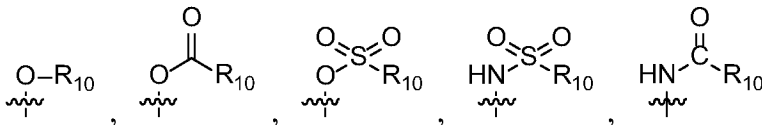
R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, замещенного арилацила, замещенного арилгетероацила или замещенного арилкарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, циано, алкоксила или амидо;

или R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо выбраны из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, линейного или разветвленного C1-C8алкилацила, арилацила, арилгетероацила или арилкарбонила;

R₂ и R₃ дополнительно выбраны из , где R₉ выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного аралкила или замещенного арилгетероалкила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, циано, алкоксила или амидо;

или R₂ и R₃ дополнительно выбраны из , где R₉ выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, аралкила или арилгетероалкила;

R_6 отсутствует или выбран из , где R_{10} независимо выбран из H, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного C3-C10циклоалкила, замещенного ароматического C3-C10циклоалкила или замещенного мостикового циклила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, амина, алкоксила, галогензамещенного алкоксила, амидо или алкоксикарбонила;

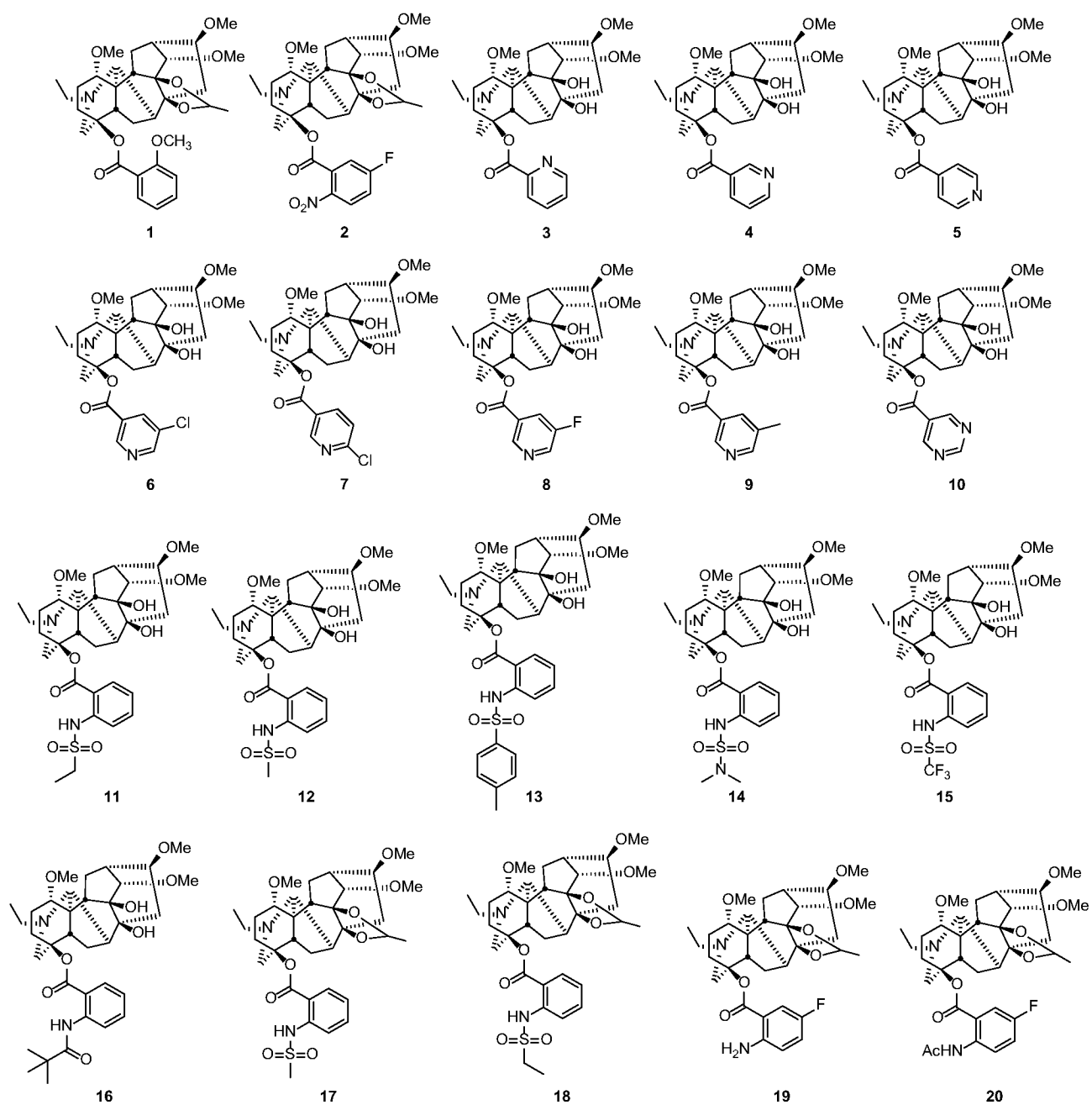
или R_6 выбран из , где R_{10} независимо выбран из H, линейного или разветвленного C1-C8алкила, C3-C10циклоалкила, ароматического C3-C10циклоалкила или мостикового циклила;

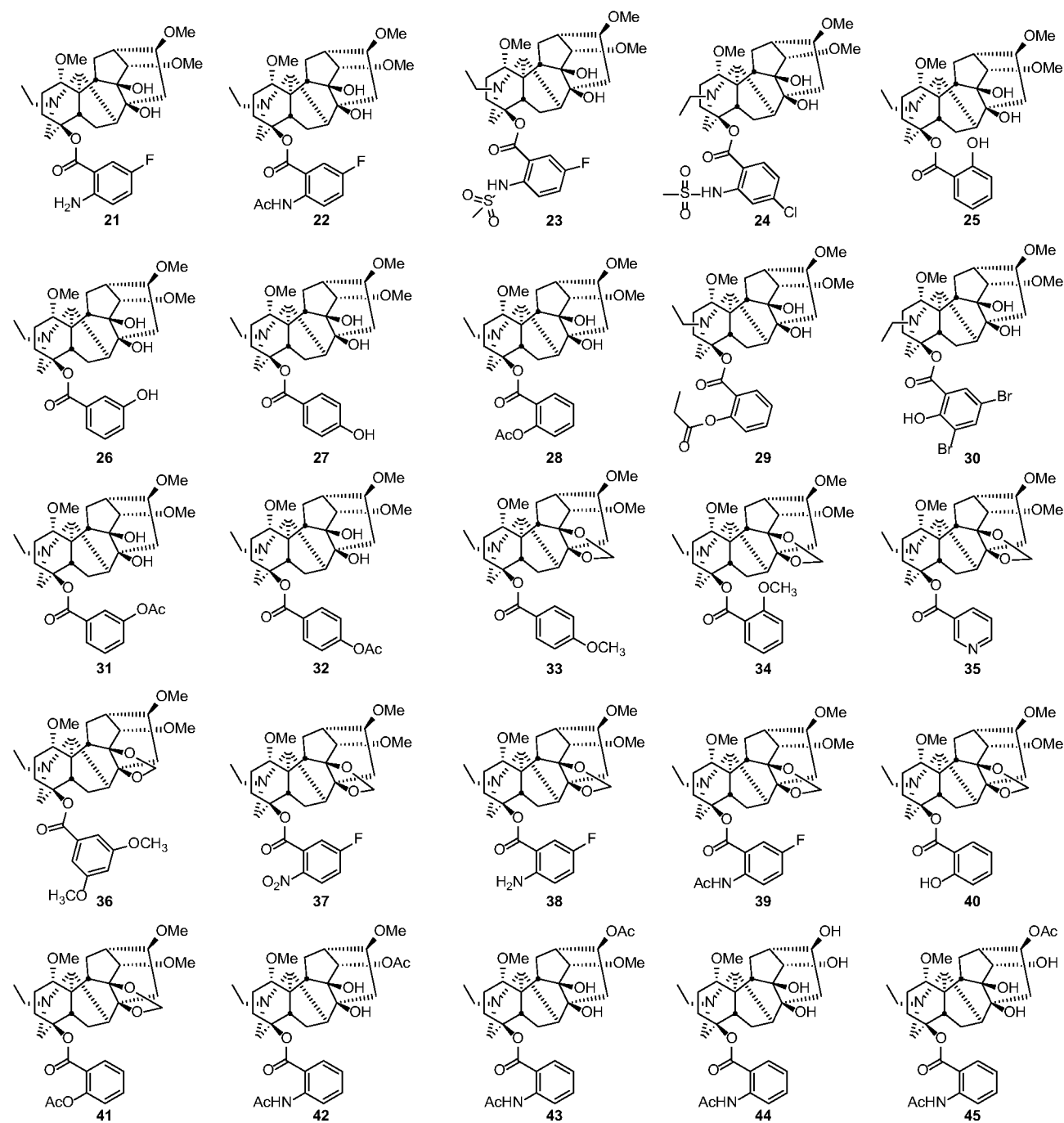
R_7 , R_8 независимо выбраны из H, гидроксила, галогена, карбоксила, циано, амина, замещенного амина, замещенного карбонила, замещенного линейного или разветвленного C1-C8алкила, замещенного ацила, замещенной амидной группы, замещенного сульфонила, замещенного C1-C8алкоксила, замещенного C1-C8алкоксикарбонила, при этом заместители выбраны из гидроксила, галогена, алкила, алкоксила, алкенила, алкинила, карбоксила, карбонила, нитро, циано, сульфонила, амина, C1-C8алкоксила, галогензамещенного алкоксила, алкиламино, галогензамещенного алкиламино, амидо или алкоксикарбонила;

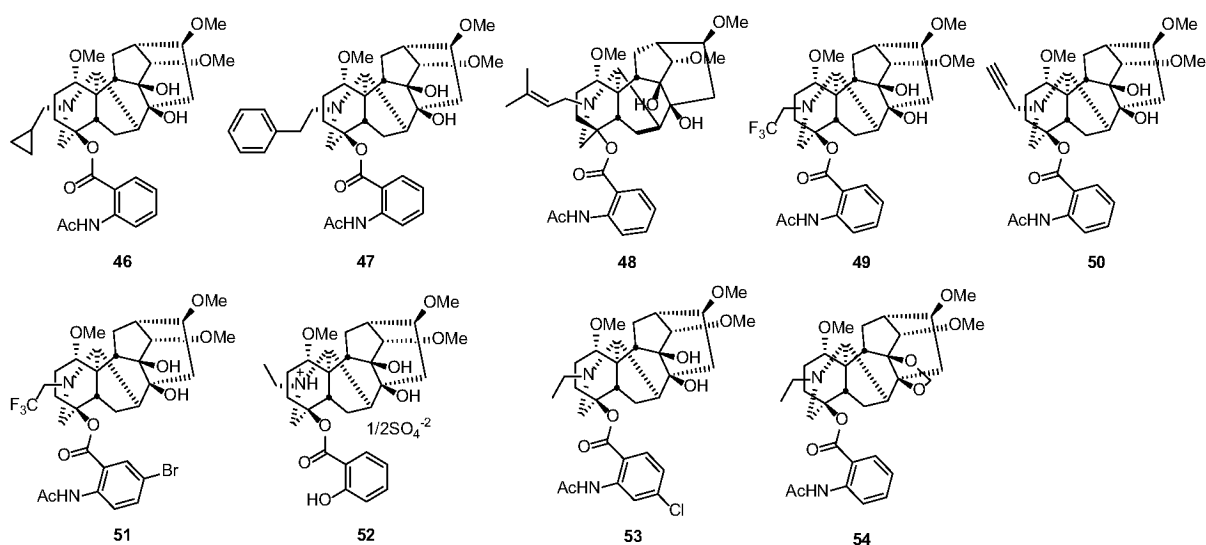
или R_7 , R_8 независимо выбраны из H, амина, карбонила, линейного или разветвленного C1-C8алкила, карбонильной группы, амидной группы, сульфонила, C1-C8алкоксила или C1-C8алкоксикарбонила;

кольцо A выбрано из арила или гетероарила.

5. Производное лаппаконитина формулы I по п. 1, где производное представляет собой энантиомер, диастереомер, рацемат и их смеси, а также их фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, кристаллические формы и сольваты, при этом формула I выбрана из следующих соединений:







, среди которых

соединение 1 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метокси)]бензоат;

соединение 2 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(нитро)-5-(фтор)]бензоат;

соединение 3 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(2)-пиколинат;

соединение 4 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(3)-пиколинат;

соединение 5 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(4)-пиколинат;

соединение 6 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-хлор-3-)пиколинат;

соединение 7 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(2-хлор-5-)пиколинат;

соединение 8 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-хлор-3-)пиколинат;

соединение 9 представляет собой (1a,14a,16β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5-метил-3-)пиколинат;

соединение 10 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-(5)пиримидинкарбоксилат;

соединение 11 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(этилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 12 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 13 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(п-толуолсульфонамидо)]бензоат;

соединение 14 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(N,N-диметилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 15 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(трифторсульфонамидо)]бензоат;

соединение 16 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(изобутириламидо)]бензоат;

соединение 17 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 18 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(метилсульфонамидо)]бензоат;

соединение 19 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(амино)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 20 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(этилидендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 21 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(амино)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 22 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 23 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 24 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(метилсульфонамидо)-4-(хлор)]бензоат;

соединение 25 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(гидрокси)]бензойную кислоту;

соединение 26 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[3-(гидрокси)]бензоат;

соединение 27 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(гидрокси)]бензоат;

соединение 28 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетокси)]бензоат;

соединение 29 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(пропионилокси)]бензоат;

соединение 30 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(гидрокси)-3,5-дибром]бензоат;

соединение 31 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[3-(ацетокси)]бензоат;

соединение 32 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[4-(ацетокси)]бензоат;

соединение 33 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[4-(метокси)]бензоат;

соединение 34 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(метокси)]бензоат;

соединение 35 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-3-пиколинат;

соединение 36 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-(3,5-диметокси)бензоат;

соединение 37 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол[2-(нитро)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 38 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол[2-(амино)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 39 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетамидо)-5-(фторо)]бензоат;

соединение 40 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(гидроксид)]бензоат;

соединение 41 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(ацетоксид)]бензоат;

соединение 42 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,16-диметокси-14-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 43 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14-диметокси-16-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 44 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1-метокси-14,16-дигидроксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 45 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1-метокси-14-гидрокси-16-ацетоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(ацетамидо)]бензоат;

соединение 46 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-циклопропан-1-метил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 47 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этилбензол-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 48 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-(3,3-диметил)аллил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламидо)]бензоат;

соединение 49 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-трифторметилэтил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоат;

соединение 50 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-пропин-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоат;

соединение 51 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-трифторметилэтил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино-5-бром)]бензоат;

соединение 52 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоатсульфат;

соединение 53 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-4,8,9-триол-4-[2-(2-ацетиламино)-4-(хлор)]бензоат;

соединение 54 представляет собой (1a,14a,16 β)-20-этил-1,14,16-триметоксиаконитан-8,9-(метилендиокси)-4-ол-4-[2-(2-ацетиламино)]бензоат.

6. Способ получения производного лаппаконитина формулы I по п. 1, где способ включает шесть вариантов способа получения, при этом способ 1 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

если исходный материал представляет собой лаппаконитин, способ получения соединения формулы I включает следующее:

а) отбирают лаппаконитин, добавляют толуол в качестве растворителя, добавляют диметилацеталь ацетальдегида или диэтоксиметан, затем добавляют п-толуолсульфокислоту, перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 часа при температуре 110 °С; после завершения реакции выпаривают толуол в качестве растворителя до сухого состояния при пониженном давлении, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 1a или соединения 54;

б) промежуточное соединение 1a или соединение 54, полученное на стадии а), растворяют в смешанном растворителе из этанола и воды, добавляют NaOH, перемешивают и нагревают до 60 °С; через 2 часа реакцию завершают, растворитель

выпаривают, экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 3 раза, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 1b или промежуточного соединения 33a;

с) в безводных и бескислородных условиях отбирают промежуточное соединение 1b, полученное на стадии b), и добавляют дихлорметан в качестве растворителя с последующим добавлением триэтиламина и 4-диметиламинопиридина; в условиях бани со льдом добавляют о-метоксибензоилхлорид, 5-фтор-2-нитробензоилхлорид, пиридин-2-формилхлорид, никотиноилхлорид, изоникотиноилхлорид, 5-хлорникотиноилхлорид, 6-хлорникотиноилхлорид, 5-фторникотиноилхлорид, 5-метилникотиноилхлорид, 5-пиримидинкарбонилхлорид, 2-нитро-4-хлорбензоилхлорид, 3-нитробензоилхлорид или 4-нитробензоилхлорид в защитной атмосфере N_2 при нагревании с обратным холодильником при 40 °C в течение 5 ч; гасят водой, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, промывают водой, промывают насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 1, соединения 2, промежуточного соединения 3a, промежуточного соединения 4a, промежуточного соединения 5a, промежуточного соединения 6a, промежуточного соединения 7a, промежуточного соединения 8a, промежуточного соединения 9a, промежуточного соединения 10a, промежуточного соединения 24a, промежуточного соединения 26a, промежуточного соединения 27a или промежуточного соединения 53a;

или к промежуточному соединению 33a добавляют дихлорметан в качестве растворителя, затем добавляют триэтиламин и 4-диметиламинопиридин; в условиях бани со льдом добавляют п-метоксибензоилхлорид, о-метоксибензоилхлорид, никотиноилхлорид, 3,5-диметоксибензоилхлорид или 5-фтор-2-нитробензоилхлорид с получением соединений 33–37;

или отбирают промежуточное соединение 1b, помещают его в герметичную пробирку, добавляют магнетон, 4-диметиламинопиридин, затем по очереди добавляют триэтиламин и безводный дихлорметан, заменяют атмосферу азота, добавляют 4-хлор-2-нитробензоилхлорид, перемешивают при 70 °C в течение 10 часов, гасят реакцию насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением промежуточного соединения 53a с помощью колоночной

хроматографии;

d) промежуточные соединения 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a, 10a, 26a, 27a или 53a помещают в круглодонную колбу, добавляют 2 М хлористоводородную кислоту, нагревают до температуры 70 °С, перемешивают в течение 1 часа и охлаждают до комнатной температуры; добавляют твердый карбонат натрия для регулирования до pH 9, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 3–10, промежуточных соединений 26b, 27b и 53b;

способ 2 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

a) соединение 2, или соединение 37, или промежуточное соединение 24a, промежуточное соединение 26b, промежуточное соединение 27b, промежуточное соединение 53b помещают в раствор метанола и воды 10:1; восстанавливают цинковым порошком в системе хлористоводородной кислоты, нейтрализуют с помощью насыщенного NaHCO_3 спустя 1 час и добавляют небольшое количество твердого Na_2CO_3 для регулирования до pH 9–10, фильтруют, промывают с помощью дихлорметана, собирают, высушивают и концентрируют фильтрат, органическую фазу высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 19 и 38, промежуточных соединений 24b, 26c, 27c или 53c;

b) соединение 19 или 38, полученное на стадии a), растворяют в дихлорметане, добавляют ацетилхлорид и триэтиламин, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляют воду для гашения, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу высушивают и концентрируют и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 20 или 39;

c) промежуточное соединение 53c, полученное на стадии a), растворяют в пиридине, добавляют ацетилхлорид при температуре 0 °С, повышают температуру до комнатной температуры и проводят реакцию в течение 1 часа, реакцию гасят насыщенным бикарбонатом натрия, три раза экстрагируют дихлорметаном, объединяют органические фазы и высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 53;

d) соединение 19 или 24b, полученное на стадии а), нагревают до 70 °С в разбавленной хлористоводородной кислоте и перемешивают в течение 1 часа, охлаждают до комнатной температуры, регулируют до pH 9 с помощью твердого карбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют, проводят колоночную хроматографию с получением соединения 21 или промежуточного соединения 24с;

е) соединение 21 вводят в реакцию с ацетилхлоридом в дихлорметане при условии, что в качестве основания используют триэтиламин, с получением соединения 22;

или соединение 21 вводят в реакцию с метилсульфонилхлоридом в пиридине с получением соединения 23;

или промежуточное соединение 24с вводят в реакцию с метилсульфонилхлоридом в пиридине с получением соединения 24;

способ 3 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

способ получения соединения формулы I с применением лаппаконитина в качестве исходного материала:

а) ацетильную группу удаляют из лаппаконитина в кислой среде с получением промежуточного соединения 11а, которое растворяют в пиридине, на бане со льдом добавляют по каплям этилсульфонилхлорид или метилсульфонилхлорид, *p*-толуолсульфонилхлорид, *N,N*-диметилсульфонилхлорид, трифторметилсульфонилхлорид или пивалоилхлорид, после перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре гасят водой, экстрагируют этилацетатом, органическую фазу концентрируют и высушивают, проводят колоночную хроматографию с получением соединений 11–16;

б) соединение 11, полученное на стадии а), растворяют в толуоле, добавляют диметилацеталь ацетальдегида или диэтилацеталь формальдегида и *p*-толуолсульфонкислоту, перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3,5 часа при температуре 110 °С; после завершения реакции толуол выпаривают при пониженном давлении, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением промежуточного соединения 17а или 40а;

с) промежуточное соединение 17a растворяют в пиридине, на бане со льдом добавляют по каплям метилсульфонилхлорид или этилсульфонилхлорид, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, экстрагируют этилацетатом, промывают водой, органическую фазу высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 17–18;

d) промежуточное соединение 40a, полученное на стадии а), растворяют в растворе с объемным соотношением вода:серная кислота, составляющим 10:1, добавляют нитрит натрия при температуре 0 °С, спустя 1 час нагревают до температуры 80 °С, проводят реакцию в течение 1,5 часа, затем нейтрализуют до слабощелочного состояния насыщенным раствором NaHCO_3 и затем экстрагируют дихлорметаном и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 40;

е) соединение 40 растворяют в пиридине, добавляют уксусный ангидрид, перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов, гасят добавлением насыщенного бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном 3 раза, объединяют органические фазы, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 41;

способ 4 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

a) промежуточное соединение 11a или промежуточные соединения 26с–27с растворяют в растворе с объемным соотношением вода:серная кислота, составляющим 10:1, добавляют нитрит натрия при температуре 0 °С, спустя 1 час нагревают до температуры 80 °С в течение 1,5 часа, насыщают с помощью NaHCO_3 и нейтрализуют до слабощелочного состояния, затем экстрагируют дихлорметаном и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 25–27;

b) соединения 25–27, полученные на стадии а), растворяют в дихлорметане, добавляют ацетилхлорид и триэтиламин, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляют воду для гашения, экстрагируют дихлорметаном, органическую фазу высушивают и концентрируют и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с получением соединений 28 и 31–32;

или соединение 25 растворяют в пиридине, добавляют пропионовый ангидрид, перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, экстрагируют

дихлорметаном, промывают водой, органическую фазу высушивают и концентрируют и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с получением соединения 29;

или соединение 25 растворяют в концентрированной хлористоводородной кислоте, добавляют смесь жидкого брома и концентрированной хлористоводородной кислоты, перемешивают при комнатной температуре, спустя 2 часа на бане со льдом реакционный раствор медленно добавляют к насыщенному раствору бикарбоната натрия, подщелачивают, экстрагируют с помощью DCM, высушивают, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 30;

или соединение 25 и серную кислоту добавляют в дистиллированную воду, перемешивают в течение 24 часов и экстрагируют хлороформом, добавляют к водному раствору ацетон и затем выпаривают растворитель с получением неочищенного сульфата лаппаконитина, который перекристаллизуют с помощью этанола с получением соединения 52;

способ 5 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

если исходный материал представляет собой лаппаконитин, способ получения соединения формулы I включает следующее:

лаппаконитин растворяют в концентрированной хлористоводородной кислоте, нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, регулируют pH до слабощелочного с помощью твердого карбоната натрия, фильтруют, промывают водой, проводят хроматографию на сухой колонке с получением промежуточных соединений 42a–44a, добавляют промежуточные соединения 42a–44a к пиридину в качестве растворителя, добавляют уксусный ангидрид, перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагируют дихлорметаном, высушивают над безводным сульфатом натрия, концентрируют и проводят колоночную хроматографию с получением соединений 42–45;

способ 6 выполняют в соответствии со следующими стадиями:

а) промежуточное соединение 46a растворяют в N,N-диметилформамиде, добавляют карбонат калия и бромметилциклопропан или β-бромэтилбензол, проводят реакцию при температуре 75 °C в течение 2 часов, гасят водой, экстрагируют дихлорметаном, высушивают и концентрируют с получением соединений 46–47;

или промежуточное соединение 46a растворяют в ацетонитриле, на бане со льдом добавляют йодид натрия, карбонат цезия и 3,3-диметилаллилбромид, перемешивают при температуре 40 °C, спустя 3 часа завершают реакцию, добавляют воду для гашения, экстрагируют дихлорметаном и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 48;

или промежуточное соединение 46a растворяют в тетрагидрофуране, добавляют диизопропилэтиламин, добавляют трифторметилсульфониловый эфир, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, гасят водой, экстрагируют дихлорметаном, высушивают органическую фазу безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют при пониженном давлении и проводят колоночную хроматографию с получением соединения 49;

или соединение 46a растворяют в N,N-диметилформамиде, добавляют триэтиламин, добавляют по каплям пропаргилбромид, перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляют воду, экстрагируют этилацетатом, высушивают и концентрируют органическую фазу и проводят колоночную хроматографию с выделением соединения 50;

b) к соединению 49 добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту, добавляют по каплям жидкий бром, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционный раствор доводят до слабощелочного состояния, осаждают твердое вещество, фильтруют и высушивают с получением соединения 51.

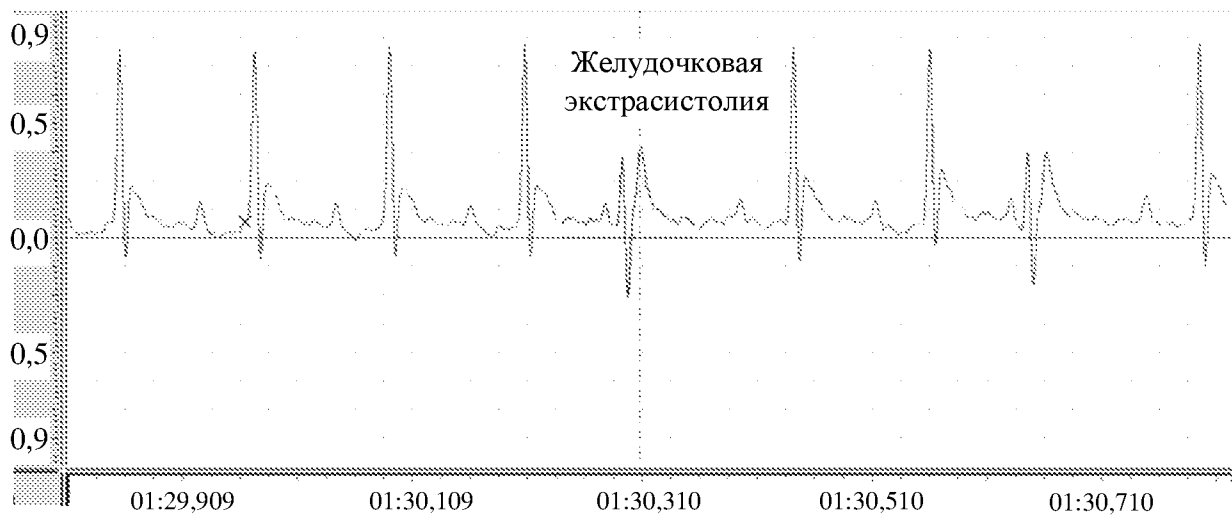
7. Фармацевтическая композиция, содержащая производное лаппаконитина формулы I по любому из пп. 1–5, где она содержит соединение общей формулы (I) или его таутомер, мезомер, рацемат, энантиомер, диастереомер, или их смеси, или их соли, применяемые в медицине, а также одно или более из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

8. Применение производного лаппаконитина формулы I по п. 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

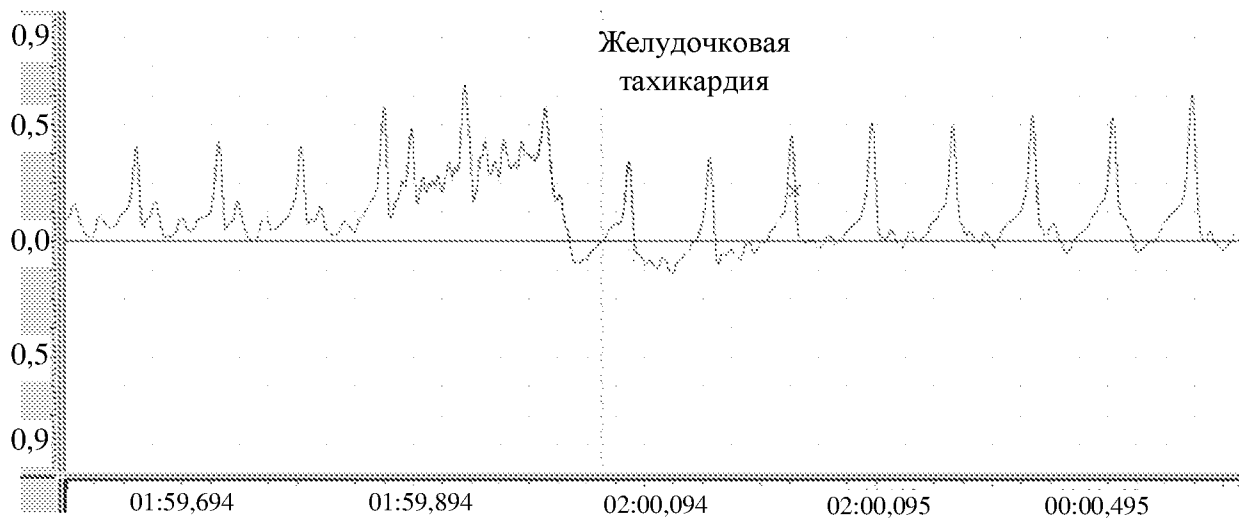
9. Применение по п. 8, где сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания представляют собой аритмию, сердечную недостаточность, стенокардию, ишемическую

болезнь сердца, поражение миокарда или инфаркт миокарда.

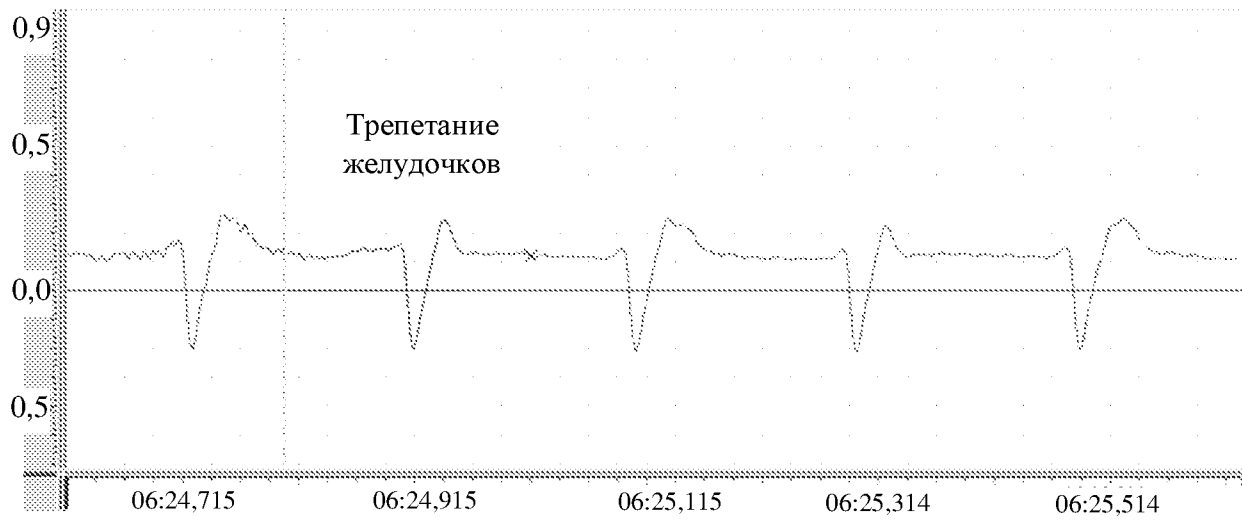
10. Применение производного лаппаконитина формулы I по п. 1 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения слабой, умеренной и сильной боли.



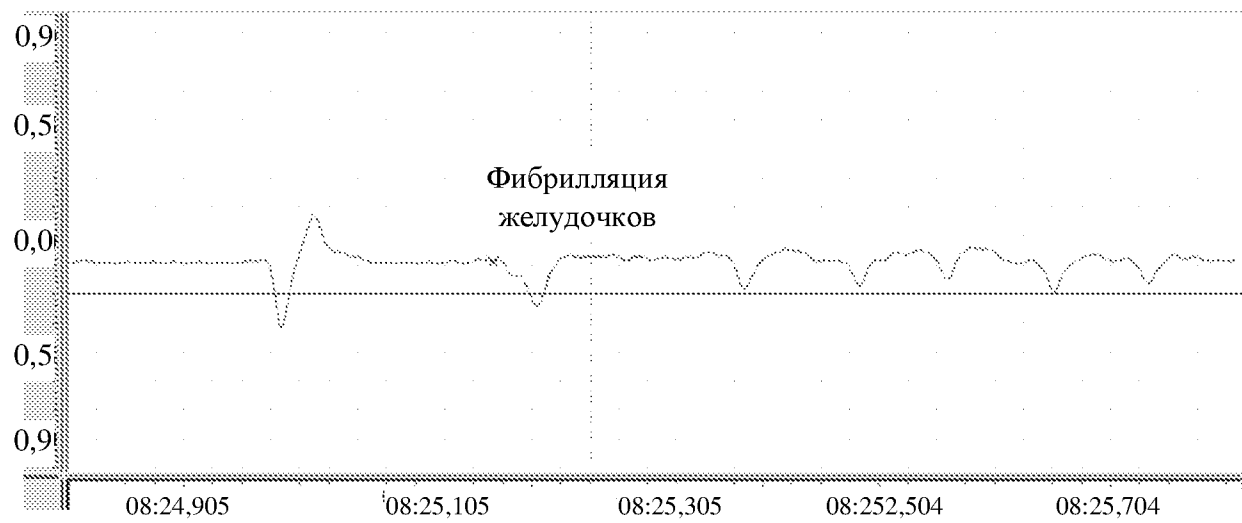
Фиг. 1



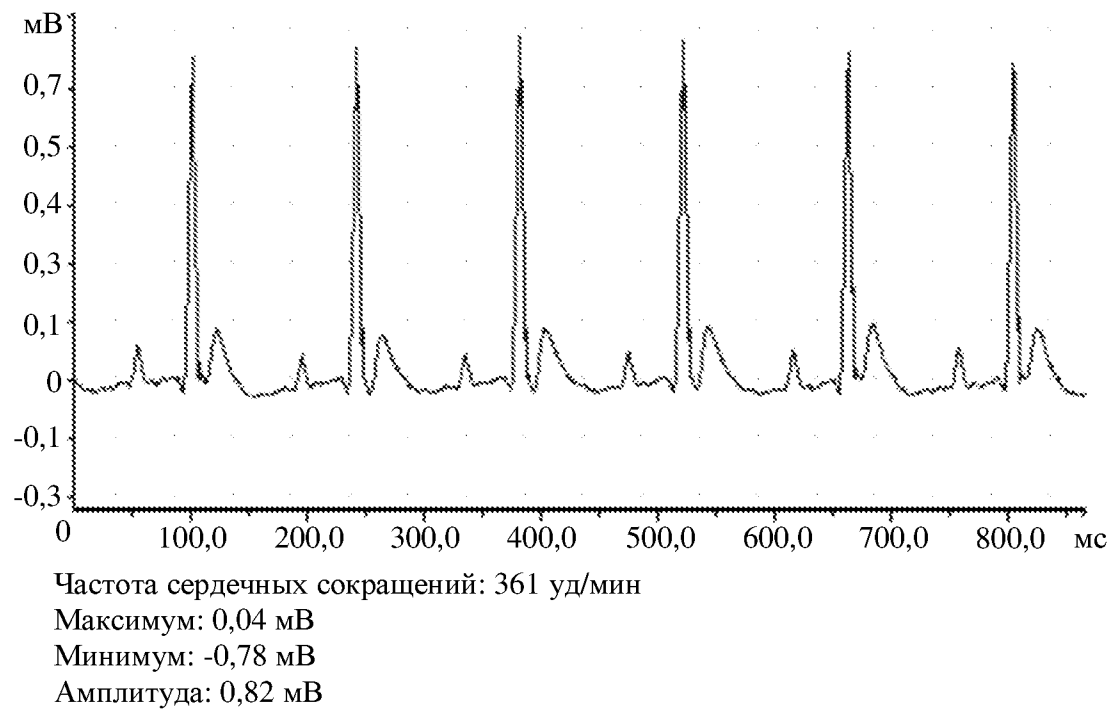
Фиг. 2



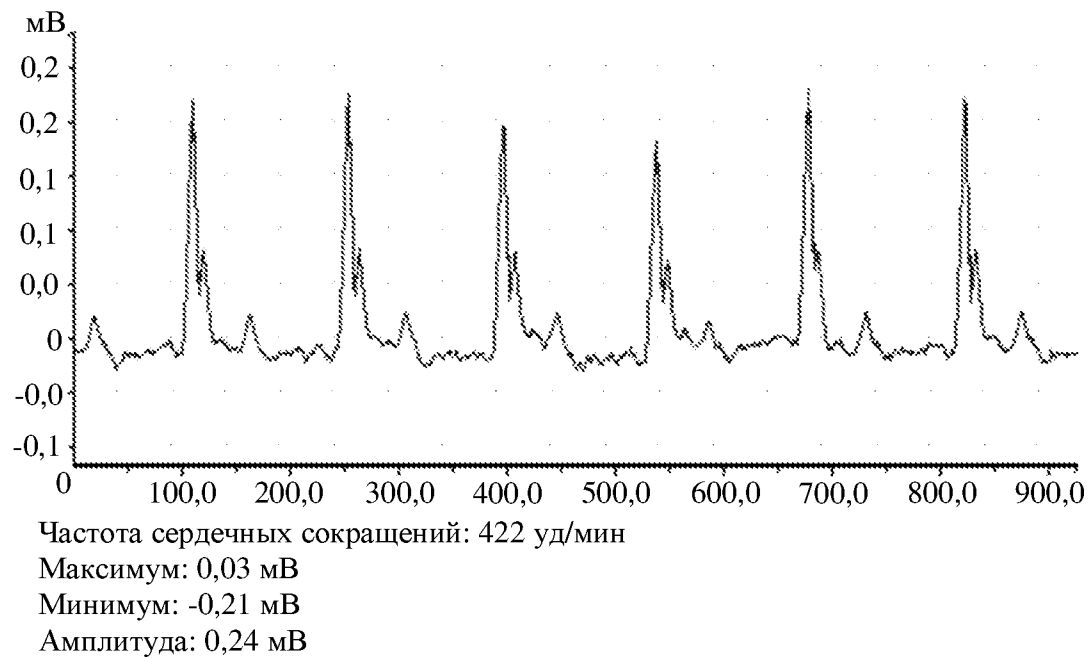
Фиг. 3



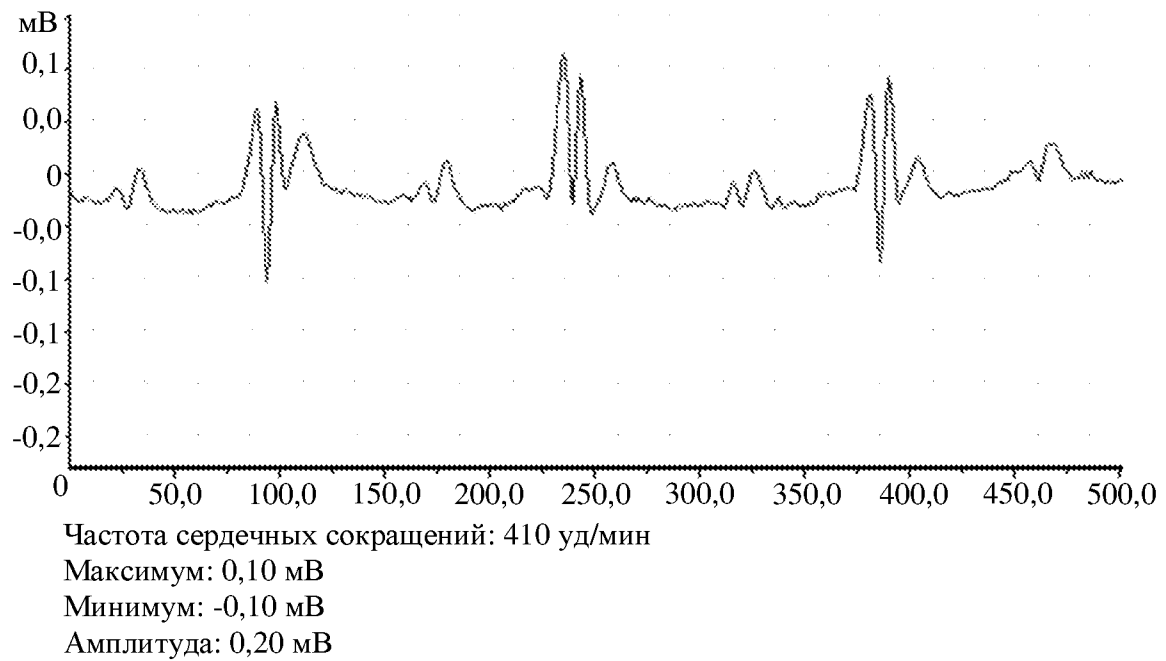
Фиг. 4



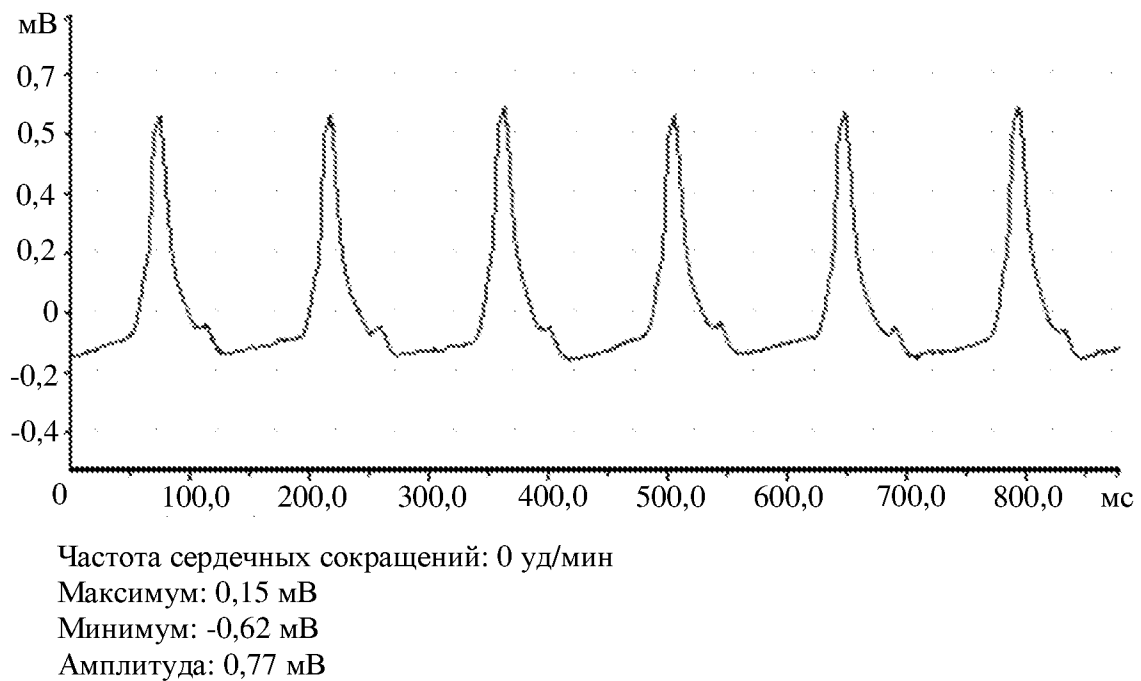
Фиг. 5



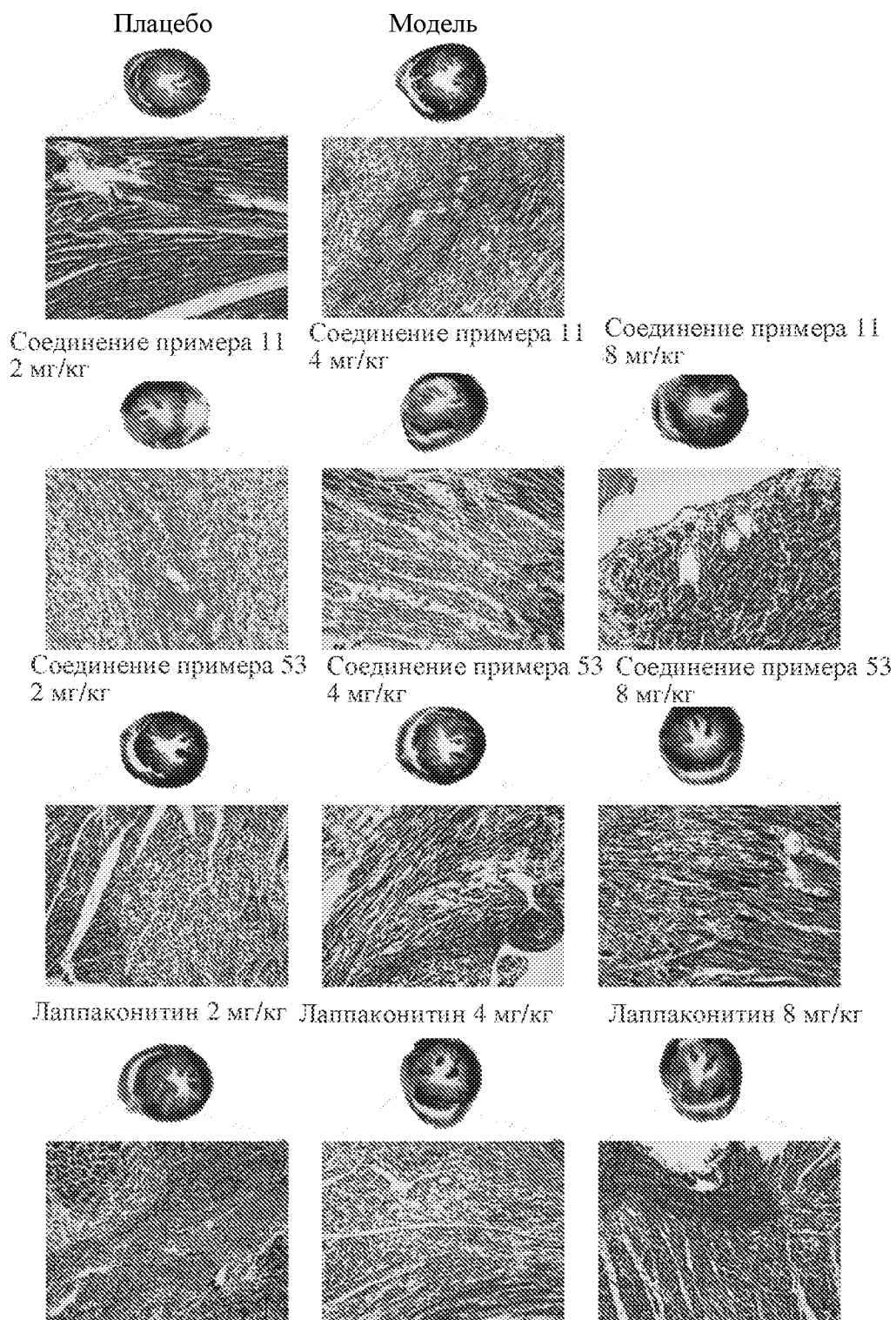
Фиг. 6



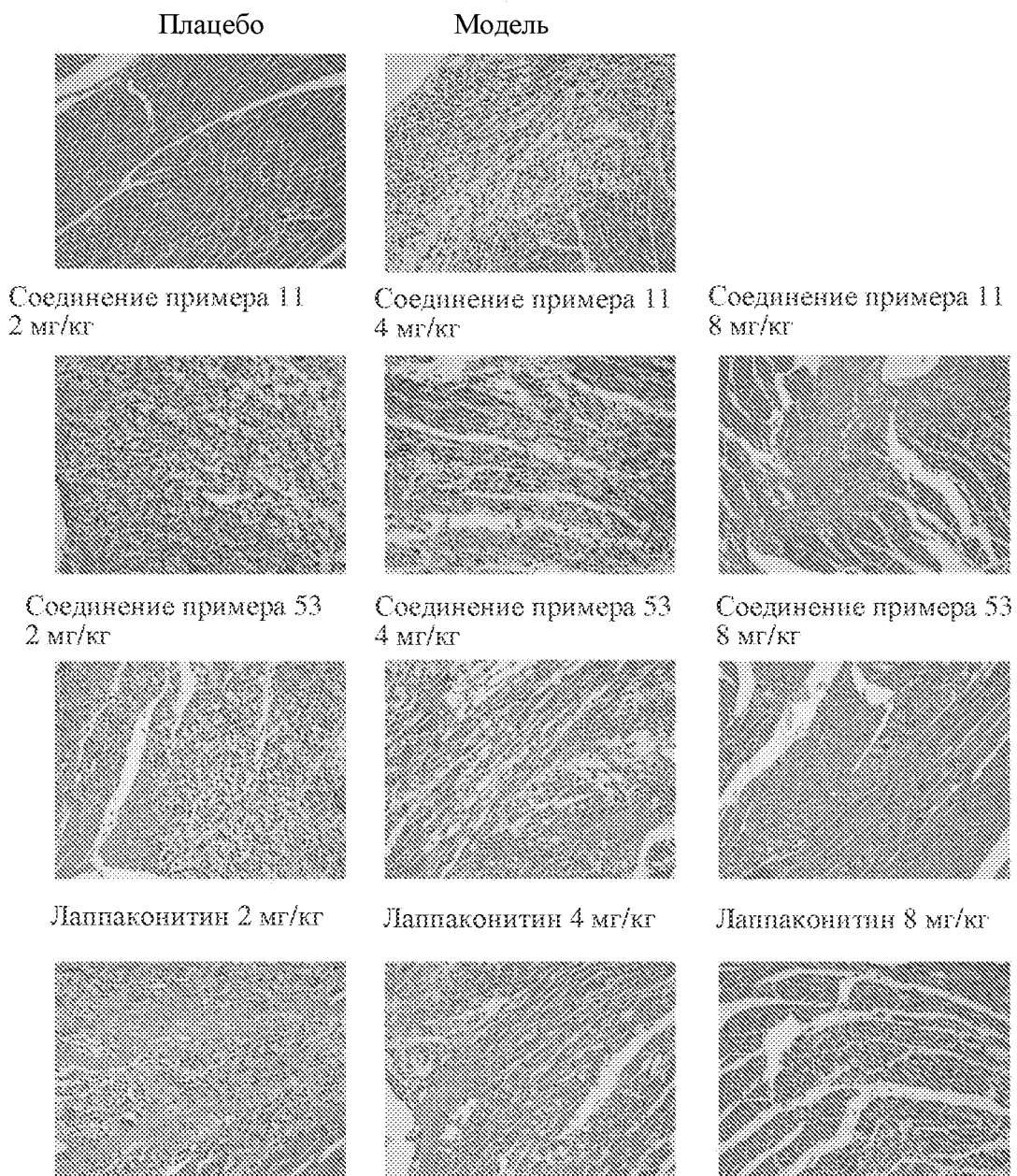
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10