

Синтез и антиадренергические свойства β -замещенных спиртов на основе 6-гидроксиметилпиридоксина*

Р. С. Павельев,^a Р. Р. Хайруллина,^a С. А. Кошкин,^a А. Г. Иксанова,^a О. А. Лодочникова,^b Н. Н. Хаертдинов,^a Г. Ф. Ситдикова,^a А. Ф. Сафина,^a Э. Г. Александрова,^a Л. Е. Зиганишина,^a Ю. Г. Штырлин^{a*}

^aКазанский (Приволжский) федеральный университет,
Российская Федерация, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18.

Факс: (843) 233 7531. E-mail: Yurii.Shtyrlin@gmail.com

^bИнститут органической и физической химии им. А. Е. Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук,
Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8

Разработан способ синтеза эпоксидов на основе ацеталей 6-гидроксиметилпиридоксина. Проведены реакции раскрытия полученных эпоксидов азот-, кислород- и серосодержащими нуклеофилами. На моделях *in situ* и *in vivo* изучены цитотоксичность и антиадренергические свойства некоторых синтезированных соединений.

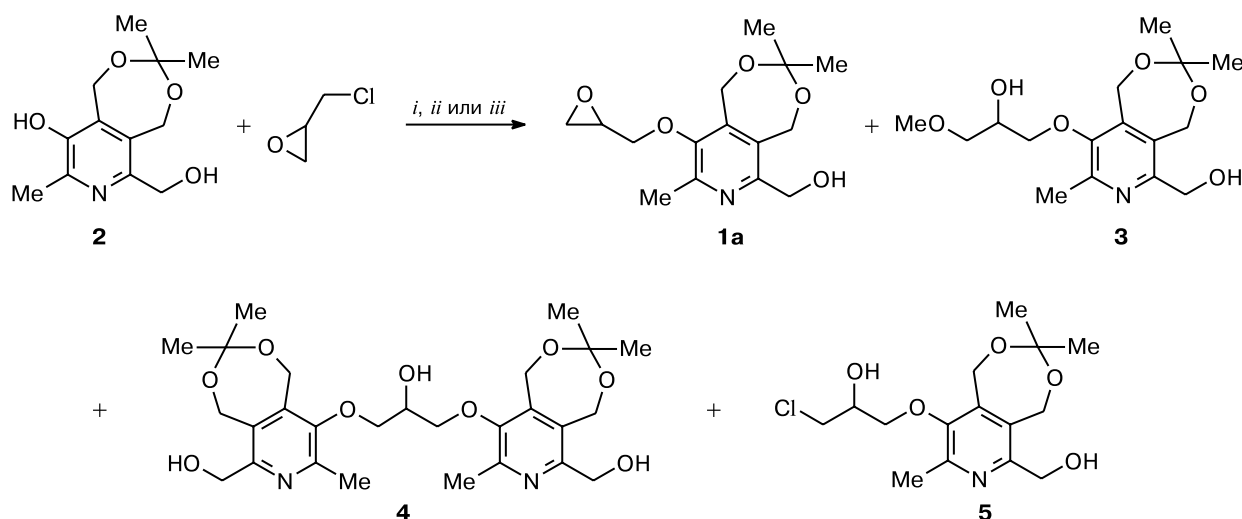
Ключевые слова: пиридоксин, 6-гидроксиметилпиридоксин, эпоксиды, β -замещенные спирты, антиадренергическая активность, β -блокаторы.

Одним из наиболее эффективных подходов к разработке новых лекарственных средств является модификация биологически активных природных соединений, к числу которых относится витамин В₆ (пиридоксин) — один из ключевых коферментов, вовлеченный в метаболизм с более чем 100 ферментами и участвующий во многих биохимических процессах^{1–5}. Известна единственная работа⁶, в которой был использован подобный подход при разработке новых β -адреноблокаторов — структурных аналогов известных лекарственных препаратов (метопролол, бетаксолол, пропранолол, атенолол и др.)^{7,8}.

В продолжение систематических исследований по направленному синтезу физиологически активных веществ на основе 6-гидроксиметилпиридоксина^{9–13} в настоящей работе синтезирован ряд β -замещенных спиртов, изучены их антиадренергические и цитотоксические свойства.

Производное пиридоксина **1a**, содержащее оксирановый фрагмент, получали взаимодействием ацетонида 6-гидроксиметилпиридоксина **2** с рацемическим эпихлоргидрином по реакции нуклеофильного замещения в различных условиях (схема 1). Наибольший выход оксирана наблюдался в реакции ацетони-

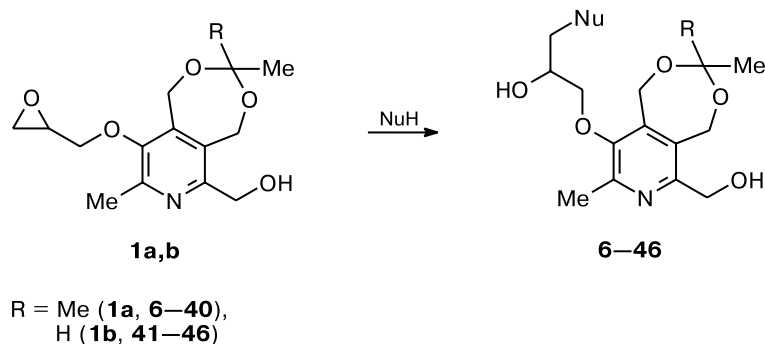
Схема 1



Реагенты, условия и выходы продукта 1a: *i*. MeOH, NaOH, 20 °С, 48 ч, выход 25%; *ii*. MeOH, Et₃N, 20 °С, 48 ч, выход 38%; *iii*. ДМФА, NaH, 70 °С, 24 ч, выход 65%.

* Посвящается академику Российской академии наук Н. С. Зефинову в связи с его 80-летием.

Схема 2*



* Условия реакции и NuH приведены в таблице 1.

Таблица 1. Синтез^a и цитотоксичность^b соединений 6–46

Соединение	NuH	Растворитель	<i>T</i> /°C	Выход ^c (%)	IC ₅₀ /мкмоль · л ⁻¹
6	Pr ⁱ NH ₂	MeOH	100	73	>2820
7	Bu ^t NH ₂	MeOH	100	56	>2820
8	EtC(Me) ₂ NH ₂	MeOH	100	37	1170
9	C ₁₂ H ₂₅ NH ₂	MeOH	100	69	4.9
10	PhNH ₂	MeOH	100	61	167
11	C ₆ H ₁₁ NH ₂	MeOH	100	55	114
12	Et ₂ NH	MeOH	100	37	669
13	Bu ₂ NH	MeOH	100	55	98
14	(C ₈ H ₁₇) ₂ NH	MeOH	100	50	0.1
15	(C ₆ H ₁₁) ₂ NH	MeOH	100	67	10.4
16	Bn ₂ NH	MeOH	100	55	8.6
17	(CH ₂) ₅ NH	MeOH	100	71	2550
18	O(CH ₂ CH ₂) ₂ NH	MeOH	100	87	>2820
19	EtOH	EtOH	50	39	1995
20	Pr ⁱ OH	Pr ⁱ OH	50	68	340
21	PhOH	ДМФА	70	79	129
22	4-Bu ^t C ₆ H ₄ OH	ДМФА	70	60	45
23	2,4-(Bu ^t) ₂ C ₆ H ₃ OH	ДМФА	70	56	— ^d
24	4-Bu ^t -2-(HOCH ₂)C ₆ H ₃ OH	ДМФА	70	80	— ^d
25	3-HOC ₅ H ₄ N	ДМФА	70	58	— ^d
26	Pr ⁱ SH	ДМФА	70	68	202
27	BuSH	ДМФА	70	46	— ^d
28	Bu ^t SH	ДМФА	70	64	23
29	PhSH	ДМФА	70	71	— ^d
30	2-MeC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	30	— ^d
31	4-MeC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	73	— ^d
32	2-ClC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	82	— ^d
33	4-ClC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	74	16
34	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ SH	ДМФА	70	51	0.2
35	2-FC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	25	38
36	4-FC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	67	— ^d
37	2-BrC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	71	— ^d
38	4-BrC ₆ H ₄ SH	ДМФА	70	67	42
39	BnSH	ДМФА	70	74	— ^d
40	H ₂ O	H ₂ O	50	31	— ^d
41	Pr ⁱ NH ₂	MeOH	100	48	> 2820
42	Bu ^t NH ₂	MeOH	100	93	2511
43	EtC(Me) ₂ NH ₂	MeOH	100	47	466
44	(CH ₂) ₅ NH	MeOH	100	65	1260
45	O(CH ₂ CH ₂) ₂ NH	MeOH	100	70	1837
46	EtOH	EtOH	50	78	1990
Метопролол	—	—	—	—	> 2820

^a Условия реакции и реагенты: для соединений 6–18 и 41–45 — **1a** или **1b** (3.4 ммоль), NuH (6.8 ммоль), микроволновое облучение, 1.5 ч; для соединений 19, 20 и 46 — **1a** или **1b** (0.7 ммоль), NaOH (0.7 ммоль), 48 ч; для соединений 21–39 — **1a** (0.5 ммоль), NuH (1.0 ммоль), NaH (1.0 ммоль), 72–120 ч; для соединения 40 — **1a** (0.7 ммоль), KOH (0.8 ммоль), 72 ч. ^b В отношении эмбриональных клеток почки человека НЕК-239. ^c Указан выход выделенных продуктов. ^d Нет данных.

да **2** с эпихлоргидрином в ДМФА в присутствии гидрида натрия. В остальных случаях наблюдалось образование побочных продуктов **3–5**, значительное осмоление реакционной смеси, а выход целевого продукта **1a** не превышал 38%. Соотношение продуктов реакции **1a** : **3** : **4** : **5** по данным спектроскопии ЯМР ^1H в реакционной смеси, полученной по способу *i*, составляет 1 : 1 : 1 : 1, по способу *ii* — 1 : 0 : 0 : 1, по способу *iii* — 1 : 0 : 0 : 0.03. К сожалению, разделить смесь соединений **1a** и **5** методами колоночной хроматографии и перекристаллизации не удалось. Структуру синтезированных соединений определяли с использованием методов одно- и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии, а в некоторых случаях и PCA (рис. 1).

Реакцией раскрытия эпоксидного кольца соединения **1a** азот-, кислород- и серосодержащими нуклеофилами (NuH) были получены β -замещенные спирты **6–40** (схема 2, табл. 1). В качестве нуклеофилов использовали первичные и вторичные амины, спирты и тиолы, различающиеся объемом и липофильностью заместителей при атомах азота, кислорода и серы. Установлено, что реакция аминирования в условиях микроволнового облучения приводит к значительному сокращению времени и повышению выхода целевых продуктов. Селективность реакции раскрытия эпоксидного цикла соединения **1a** была доказана методом одно- и двумерной спектроскопии ЯМР. Во всех случаях образуется продукт раскрытия цикла при атаке нуклеофила с наименее замещенной стороны.

Поскольку ацетонидная защита гидроксиметильных групп в положениях 4 и 5 фрагмента пиридоксина может легко удаляться при гидролизе в кислой среде желудочно-кишечного тракта¹⁴, был синтезирован ряд более устойчивых к гидролизу ацеталей **41–46**, содержащих только одну метильную группу у ацетального атома углерода семичленного цикла (см. схему 1, табл. 1). Исходный эпексид **1b** был получен аналогично соединению **1a** по способу *iii* (см. схему 1) с выходом 58%.

Выделение β -замещенных спиртов **6–46** осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле.

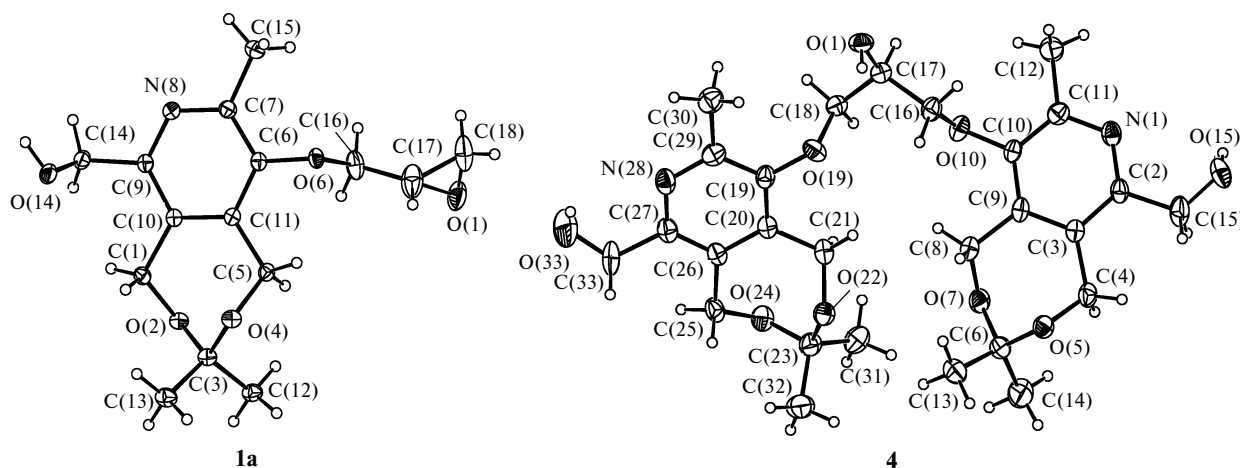


Рис. 1. Структура соединений **1a** и **4** по данным PCA (разупорядоченность не показана для ясности, эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 30%).

Большинство синтезированных соединений более токсичны в отношении эмбриональных клеток почки человека НЕК-293, чем известный β_1 -адреноблокатор метопролол. На примере одного из нетоксичных соединений, соединения **6**, было проведено исследование сократительной активности *in situ* на полосках миокарда предсердия инбредных крыс (рис. 2). При концентрациях 0.1 и 1 мкмоль \cdot л $^{-1}$ метопролол и соединение **6** не оказывают существенного влияния на сократительную активность миокарда (число экспериментов $n = 5$, достоверность $p > 0.05$). При повышении концентрации соединений до 10 и 100 мкмоль \cdot л $^{-1}$ метопролол вызывает достоверное снижение сократительной активности до $89 \pm 4\%$ ($n = 5$, $p < 0.05$) и $95 \pm 2\%$ ($n = 4$, $p < 0.05$) соответственно, а соединение **6** — до $93 \pm 3\%$ ($n = 7$, $p < 0.05$) и $96 \pm 2\%$ ($n = 6$, $p < 0.05$) соответственно. Таким образом, соединение **6** оказывает негативное инотропное действие на работу миокарда предсердия крыс, сопоставимое с действием метопролола.

Для наиболее безопасных соединений **6–8**, **10–13**, **17–21**, **26** и **40–46** проведено исследование кардиодепрессивного действия *in vivo*, которое проявлялось в виде уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) белых беспородных мышей при внутрижелудочном введении веществ (табл. 2). Максимальный

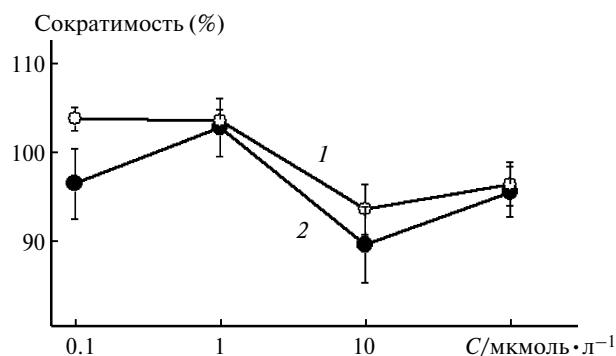


Рис. 2. Влияние соединения **6** (**1**) и метопролола (**2**) на сократительную активность миокарда предсердия инбредных крыс.

эффект наблюдался для соединения **17**, но только у половины группы мышей. Наиболее стабильное снижение ЧСС во всей выборке животных наблюдалось для соединений **19**, **21** и **45**. По продолжительности кардиодепрессивного действия многие вещества показали результаты, сравнимые с метопрололом. Использование ацетальной защиты вместо кетальной приводило к увеличению продолжительности действия соединений. Для соединений **7**, **12**, **26** и **42** не было обнаружено кардиодепрессивного действия (экспериментальные группы содержали 3–5 животных).

Таким образом, скрининг некоторых синтезированных в настоящей работе производных пиридоксина позволил выявить соединения-лидеры, которые как по времени наступления максимального кардиодепрессивного эффекта, так и по его продолжительности сопоставимы с лекарственным препаратом метопрололом. Особо следует отметить, что антиадренергическая активность была обнаружена не только

у β -аминоспиртов, но также у β -алкокси- и β -арил-окиспиртов. По нашему мнению, это открывает дополнительные возможности для исследователей при разработке новых адреноблокаторов.

Таким образом, в настоящей работе разработан подход к синтезу новых физиологически активных производных пиридоксина реакцией раскрытия эпоксидов на основе 6-гидроксиметилпиридоксина различными нуклеофилами. Некоторые из полученных соединений представляют интерес в качестве соединений-лидеров при разработке новых антиадренергических лекарственных средств.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker AVANCE 400» (рабочие частоты 400.13 и 100.61 МГц соответственно). Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов дейтерированных растворите-

Таблица 2. Кардиодепрессивная активность некоторых синтезированных соединений

Соединение	Снижение ЧСС (%)		N	t/мин		τ /мин	
	M \pm m (δ)	$x_{0.5}$ ($x_{0.025}$) [$x_{0.975}$]		M \pm m (δ)	$x_{0.5}$ ($x_{0.025}$) [$x_{0.975}$]	M \pm m (δ)	$x_{0.5}$ ($x_{0.025}$) [$x_{0.975}$]
Метопролол	36.34 \pm 3.25 (7.27)	33.64 (31.18) [46.08]	4	35.25 \pm 3.02 (6.75)	36 (28.23) [41]	74 \pm 4.8 (10.72)	72 (65.23) [88.03]
6	20.62	—*	1 из 3	20	—*	48	—*
8	27.21 \pm 4.56 (10.19)	28.35 (21.33) [35.02]	3 из 4	85.67 \pm 15.65 (34.99)	74 (58.8) [122.45]	84.5 \pm 15.67 (35.03)	67.5 (66) [131.9]
10	20.16 \pm 3.38 (7.56)	21.35 (12.55) [26.77]	3 из 3	54.67 \pm 8.56 (19.14)	49 (39.5) [74.65]	61.33 \pm 14.14 (31.63)	71 (28.25) [86.2]
11	14.28 \pm 2.07 (4.63)	14.28 (11.17) [17.4]	2 из 3	47 \pm 3.79 (8.49)	47 (41.3) [52.7]	67 \pm 6.32 (14.14)	67 (57.5) [76.5]
13	25 \pm 4.1 (9.16)	24.61 (12.96) [34.72]	5 из 5	51.2 \pm 5.73 (12.81)	49 (39.4) [70.1]	66.2 \pm 6.64 (14.84)	62 (48.3) [83.4]
17	43.86 \pm 3.18 (7.12)	43.86 (39.08) [48.64]	2 из 5	67 \pm 1.9 (4.24)	67 (64.15) [69.85]	78.5 \pm 5.38 (12.02)	78.5 (70.43) [86.58]
18	24.39 \pm 4.24 (9.48)	20.35 (16.06) [37.22]	6	32 \pm 9.26 (20.72)	24.5 (11) [59.38]	48.84 \pm 12.06 (26.96)	55 (5.42) [77.5]
19	28.88 \pm 3.71 (8.3)	33.13 (15.52) [35.41]	6	29.83 \pm 6.51 (14.57)	30.5 (9.5) [45.75]	70.33 \pm 6.84 (15.29)	69 (51.25) [89.25]
20	24.45 \pm 8.35 (18.68)	24.45 (6.14) [45.74]	4 из 5	33.27 \pm 17.58 (39.32)	28.03 (0.02) [75.43]	58.5 \pm 13.53 (30.25)	57.5 (25.73) [92.98]
21	28.5 \pm 2.94 (6.57)	28.01 (21.47) [36.35]	4 из 4	40.5 \pm 4.04 (9.04)	41.5 (30.45) [48.85]	82.5 \pm 0.93 (2.08)	82.5 (80.15) [84.85]
40	28.94 \pm 3.65 (8.17)	27.85 (21.72) [38.02]	4 из 6	27.83 \pm 5.11 (11.43)	31 (13.25) [40.38]	94 \pm 7.07 (15.81)	89 (29.38) [113.63]
41	17.8 \pm 6.52 (14.57)	15.3 (5.18) [32.55]	4 из 4	44.25 \pm 7.99 (17.86)	44 (24.28) [64.65]	70.75 \pm 11.65 (26.04)	75 (40.58) [93.7]
43	20.42 \pm 2.34 (5.24)	20.42 (16.91) [23.94]	3 из 3	26.5 \pm 4.74 (10.61)	26.5 (19.38) [33.63]	74.67 \pm 7.81 (17.47)	70 (60.5) [92.8]
44	10.41 \pm 3.67 (8.21)	8.68 (3.47) [18.82]	3 из 3	42.67 \pm 12.65 (28.29)	35 (19.8) [72.05]	92.33 \pm 2.02 (4.51)	92 (88.2) [96.75]
45	30.09 \pm 5.5 (12.45)	29.76 (16.34) [44.38]	4 из 4	31.5 \pm 3.94 (8.81)	31.5 (21.6) [41.4]	82 \pm 8.85 (19.78)	89.5 (55.48) [95.78]
46	21.08 \pm 5.02 (11.22)	25.31 (9.21) [29.36]	3 из 3	53 \pm 4.4 (9.85)	56 (42.7) [60.75]	102.33 \pm 6.64 (14.84)	106 (87) [114.55]
3	16.51 \pm 1.42 (3.18)	15.76 (13.67) [20.62]	4 из 6	37.67 \pm 15.88 (35.52)	29.5 (4.63) [89]	50.33 \pm 15.4 (34.44)	33 (28.25) [87.15]

Примечание: N — число животных; t — время наступления максимального эффекта; τ — продолжительность действия вещества; M \pm m — среднее арифметическое значение и стандартная ошибка среднего арифметического значения; δ — отклонение среднего арифметического значения; $x_{0.5}$, $x_{0.025}$ и $x_{0.975}$ — медиана и перцентили 0.025 и 0.975 соответственно.

* Статистические показатели не вычисляли.

лей. Масс-спектры регистрировали с помощью масс-спектрометра высокого разрешения «AB Sciex 5600», ионизация методом электрораспыления, источник ионизации DuoSpray (зонд Turbo Ion Spray, напряжение 5500 В, давление газа-распылителя 25 psi (~1300 Торр)), регистрация положительных ионов, использовали растворы исследуемых соединений в смеси метанол—вода (1 : 1). Все эксперименты под действием микроволнового облучения проводили в лабораторном микроволновом реакторе «Discover@-CEM», работающем на частоте 2.45 ГГц с непрерывной мощностью облучения от 0 до 300 Вт. Температуры плавления определяли с помощью аппарата «Stanford Research Systems MPA-100 OptiMelt». Хроматографическую очистку полученных соединений проводили с использованием силикагеля Acros (60—200 меш). Ход реакций и чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **1a** и **4** проводили на дифрактометре «Bruker SMART Apex II» (графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$, температура 150 К, ω -сканирование). Кристаллографические данные и параметры уточнения структур приведены в таблице 3. Проведен полуэмпирический учет поглощения по программе SADABS¹⁵. Структуры были расшифрованы прямым методом по программе SHELXS¹⁶. Неводородные атомы уточнены в изотропном, а затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-97¹⁶. Атомы водорода при атомах углерода помещали в вычисленные положения и уточняли по модели «наездника». Атомы водорода гидроксигрупп выявлены из разностных рядов Фурье, их положение уточняли изотропно на финальной стадии уточнения с фиксированной длиной связи 0.85 Å. Все расчеты проводили с помощью программ WinGX¹⁷ и APEX2¹⁸. В кристалле соединения **1a** обнаружена разупорядоченность эпоксидного атома кислорода О(1) по двум положениям с примерно равной заселенностью. В кристалле соединения **4** обнаружена разупорядоченность двух гидроксильных групп — при мостиковом атоме С(17) и при атоме С(15); заселенности двух

Таблица 3. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента для структур **1a** и **4**

Параметр	1a	4
Брутто-формула	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_5$	$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Молекулярная масса	295.33	568.61
Сингония	Моноклинная	
Пространственная группа	$P2_1/c$	$C2/c$
Z	4	8
$a/\text{\AA}$	15.109(6)	43.12(1)
$b/\text{\AA}$	12.105(5)	7.879(3)
$c/\text{\AA}$	7.975(3)	17.215(5)
$\beta/\text{град}$	97.760(5)	107.758(4)
$V/\text{\AA}^3$	1445(1)	5571(3)
$d_{\text{calc}}/\text{г} \cdot \text{см}^{-3}$	1.357	1.356
$\mu/\text{см}^{-1}$	1.02	1.05
Количество измеренных отражений	12896	24585
Количество отражений $I \geq \sigma(I)$	2566	1941
R_{int}	0.0435	0.1259
$R_1 (I > 2\sigma(I))$	0.0661	0.0712
$wR_2 (I > 2\sigma(I))$	0.1616	0.1590
R_1 (по всем отражениям)	0.0879	0.2187
R_2 (по всем отражениям)	0.1757	0.2026

положений примерно одинаковы в обоих случаях. В кристалле соединения **4** кроме молекулы основного вещества выявлены две сольватные молекулы воды. Для одной из них атомы водорода локализованы из разностных рядов Фурье, для второй выявить атомы водорода не удалось, однако они включены в общую структурную формулу. Кристаллографические данные для структур **1a** и **4** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 1014072 и 1014073 соответственно).

(3,3,8-Триметил-9-(оксиран-2-илметокси)-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-6-ил)метанол (1a). *Способ i.* К раствору 1.0 г (4.2 ммоль) соединения **2** и 0.2 г (5 ммоль) NaOH в 15 мл метанола добавили 1.0 мл (12.5 ммоль) эпихлоргидрина. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Растворитель упарили при пониженном давлении, продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат). Выход 0.31 г (25%), бесцветные кристаллы, т.пл. 150—152 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.49 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.48 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 2.70 (д.д, 1 H, CH, $^2J = 4.7$, $^3J = 2.7$); 2.89 (т, 1 H, CH_2 , $^2J = 4.7$); 3.33 (м, 1 H, CH); 3.64 (д.д, 1 H, CH, $^2J = 11.2$, $^3J = 6.4$); 4.09 (д.д, 1 H, CH, $^2J = 11.2$, $^3J = 2.6$); 4.53 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.82 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.96 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.80 (2 CH_3); 44.52 (CH_2); 50.35 (CH); 58.91 (CH_2); 59.08 (CH_2); 61.24 (CH_2); 74.46 (CH_2); 102.80 (C); 129.54 (C_{Pyr}); 141.57 (C_{Pyr}); 148.40 (C_{Pyr}); 148.44 (C_{Pyr}); 149.43 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 296.1494 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 296.1498.

Способ ii. К раствору 1.0 г (4.2 ммоль) соединения **2** и 1.8 мл (12.5 ммоль) триэтиламина в 15 мл метанола добавили 1.0 мл (12.5 ммоль) эпихлоргидрина. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при комнатной температуре. Растворитель упарили при пониженном давлении и продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат). Выход 0.47 г (38%).

Способ iii. К раствору 1.00 г (4.2 ммоль) соединения **2** и 0.10 г (4.2 ммоль) гидроксида натрия в 15 мл диметилформамида добавили 1.0 мл (12.5 ммоль) эпихлоргидрина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 70 °С. Растворитель упарили при пониженном давлении, продукт очистили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат). Выход 0.80 г (65%).

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-метоксипропан-2-ол (3) получен как побочный продукт при проведении реакции по способу *i*. Выход 0.41 г (30%), бесцветные кристаллы, т.пл. 107 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ацетон- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.45 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.44 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 3.36 (с, 3 H, CH_3); 3.53 (м, 2 H, CH_2 , $^2J = 9.6$, $^3J = 5.6$); 3.83 (м, 2 H, CH_2 , $^2J = 9.6$, $^3J = 4.9$); 4.07 (м, 1 H, CH); 4.23 (уш.с, 1 H, OH); 4.54 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.82 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.98 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ацетон- d_6 , δ , м.д.): 18.95 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.98 (2 CH_3); 59.14 (CH_2); 59.23 (CH_2); 60.09 (OCH₃); 62.82 (CH_2); 70.04 (CH); 74.37 (CH_2); 75.68 (CH_2); 103.02 (C); 131.53 (C_{Pyr}); 142.32 (C_{Pyr}); 148.90 (C_{Pyr}); 150.22 (C_{Pyr}); 150.30 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 328.1758 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: 328.1760.

1,3-Бис(6-гидроксиметил-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-илокси)пропан-2-ол (4) получен как побочный продукт при проведении реакции по способу *i*. Выход 0.63 г (28%), бесцветные кристаллы, т.пл. 161 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.43 (с, 12 H, 4 CH_3); 2.41 (с, 6 H, 2 $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 3.88 (м, 4 H, CH_2 , $^2J = 9.7$, $^3J = 5.1$); 4.16 (уш.м, 1 H, CH); 4.48 (уш.д, 4 H, 2 $\text{CH}_2(\text{Pyr})$, $^3J = 3.0$); 4.89 (с, 4 H, 2 $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.95 (с, 4 H, 2 $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 5.08 (уш.т, 2 H, OH); 5.51 (уш.д, H, OH, $^3J = 5.2$).

Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 18.64 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.53 (2 CH_3); 58.19 (CH_2); 59.77 (CH_2); 63.45 (CH_2); 68.72 (CH); 74.60 (CH_2); 101.93 (C); 131.64 (C_{Pyr}); 140.70 (C_{Pyr}); 147.67 (C_{Pyr}); 149.16 (C_{Pyr}); 150.88 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 535.2654 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_9$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9$: 535.2656.

1-Хлор-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (5) получен как побочный продукт при проведении реакции по способам *i*, *ii* и *iii*. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (в смеси с соединением **1a**)): 1.50 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.49 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 3.79 (м, 2 H, CH_2Cl , $^2J = 11.2$, $^3J = 5.4$); 3.86 (д, 2 H, OCH_2 , $^2J = 5.0$); 4.20 (м, 1 H, CH); 4.55 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.71 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.95 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (эксперимент АРТ, 100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д. (в смеси с соединением **1a**)): 18.77 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.73 (2 CH_3); 45.62 (CH_2); 58.74 (CH_2); 59.03 (CH_2); 61.11 (CH_2); 70.22 (CH); 73.48 (CH_2); 102.80 (C); 129.68 (C_{Pyr}); 141.64 (C_{Pyr}); 148.25 (C_{Pyr}); 148.45 (C_{Pyr}); 148.94 (C_{Pyr}). Масс-спектр (в смеси с соединением **1a**), m/z : 332.1269 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClNO}_5$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$: 332.1265.

Раскрытие оксиранового цикла азотсодержащими нуклеофилами (общая методика). К раствору 1 г (3.39 ммоль) эпоксида в 5 мл метанола добавляли 6.80 ммоль соответствующего амина. Реакцию проводили под действием микроволнового излучения в течение 1.5 ч при 100 °С. Растворитель упаривали при пониженном давлении, продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент — этилацетат, затем ацетон).

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(изопропиламино)пропан-2-ол (6) получили с использованием изопропиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.84 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 86 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.09 (д, 6 H, 2 CH_3 , $^3J = 6.2$); 1.50 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.49 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 2.71 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 12.0$, $^3J_{\text{AX}} = 8.3$); 2.88 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 3.9$); 2.82 (секст, 1 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3.74 (д.д, 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.6$); 3.76 (д.д, 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.2$); 3.93—3.99 (м, 1 H, CH); 4.54 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.71 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.84 (уш.с, 1 H, OH); 4.97 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.68 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 20.98 (CH_3); 21.07 (CH_3); 23.64 (2 CH_3); 48.47 (CH_2); 50.07 (CH); 58.64 (CH_2); 59.23 (CH_2); 61.60 (CH_2); 67.53 (CH); 75.42 (CH_2); 102.62 (C); 130.01 (C_{Pyr}); 141.31 (C_{Pyr}); 148.16 (C_{Pyr}); 148.65 (C_{Pyr}); 149.09 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 339.2280 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: 339.2284.

1-(трет-Бутиламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (7) получили с использованием трет-бутиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.70 г (56%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.06 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.38 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.32 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 2.61 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 11.4$, $^3J_{\text{AX}} = 8.9$); 2.73 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 3.2$); 3.61 (д, 2 H, OCH_2 , $^3J = 4.8$); 3.94 (м, 1 H, CH); 4.24 (уш.с, 2 H, 2 OH); 4.45 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.67 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.84 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.93 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.76 (2 CH_3); 27.00 (3 CH_3); 45.17 (CH_2); 55.49 (C); 58.79 (CH_2); 59.13 (CH_2); 61.39 (CH_2); 67.07 (CH); 75.32 (CH_2); 102.74 (C); 129.67 (C_{Pyr}); 141.40 (C_{Pyr}); 148.20 (C_{Pyr}); 148.46 (C_{Pyr}); 149.16 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 369.2390 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: 369.2389.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(трет-пентилами-

но)пропан-2-ол (8) получили с использованием трет-амиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.48 г (37%), бесцветные кристаллы, т.пл. 73—74 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ацетон- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 (т, 3 H, CCH_3 , $^3J = 7.5$ Гц); 1.03 (с, 6 H, 2 CH_3); 1.33—1.49 (м, 8 H, NCH_2 , 2 CH_3); 2.43 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 2.66 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 11.2$, $^3J_{\text{AX}} = 7.2$); 2.77 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.4$); 3.42 (уш.с, 2 H, OH); 3.77 (д.д, 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 6.0$); 3.88 (д.д, 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.1$); 3.96 (м, 1 H, CH); 4.54 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.83 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.99 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ацетон- d_6 , δ , м.д.): 8.51 (CCH_3); 19.06 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.96 (2 CH_3); 26.79 (CCH_3); 26.81 (CCH_3); 33.80 (CH_2); 45.08 (CH_2); 52.75 (NCCCH_2); 59.31 (CH_2); 60.14 (CH_2); 62.90 (CH_2); 70.56 (CH); 77.15 (CH); 102.97 (C); 131.61 (C_{Pyr}); 142.25 (C_{Pyr}); 148.83 (C_{Pyr}); 150.21 (C_{Pyr}); 150.42 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 383.2546 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$: 383.2546.

1-(Додециламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (9) получили с использованием додециламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 1.12 г (69%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.85 (т, 3 H, CH_3 , $^3J = 6.8$); 1.16—1.34 (м, 19 H, 8 CH_2 , CH_3); 1.47 (с, 6 H, 2 CH_3); 1.55 (м, 2 H, CH_2); 2.42 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 2.56—2.94 (м, 4 H, 2 NCH_2); 3.73 (м, 2 H, OCH_2); 4.08—4.15 (м, 1 H, CH); 4.28 (уш.с, 2 H, OH); 4.52 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.92 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.24 ($\text{CH}_3(\text{Aliph})$); 18.78 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 22.77 (CH_2); 23.71 (2 CH_3); 27.00 (CH_2); 27.36 (CH_2); 29.34 (CH_2); 29.43 (CH_2); 29.65 (CH_2); 29.72 (CH_2); 31.98 (CH_2); 49.17 (CH_2); 50.91 (CH_2); 58.65 (CH_2); 59.25 (CH_2); 61.64 (CH_2); 66.84 (CH_2); 75.08 (CH); 102.75 (C); 129.94 (C_{Pyr}); 141.30 (C_{Pyr}); 148.10 (C_{Pyr}); 148.68 (C_{Pyr}); 148.92 (C_{Pyr}). Масс-спектр, m/z : 481.3647 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5$: 481.3641.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(Фениламино)пропан-2-ол (10) получили с использованием анилина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.80 г (61%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 (с, 3 H, CH_3); 1.38 (с, 3 H, CH_3); 2.30 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 3.13 (д.д, 1 H, CH_2 , $^2J = 12.8$, $^3J = 7.4$); 3.27 (д.д, 1 H, CH_2 , $^3J = 3.6$); 3.66 (д, 2 H, CH_2 , $^3J = 4.9$); 4.09 (м, 1 H, CH); 4.42 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.61 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.81 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 6.51—7.10 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.67 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.60 (2 CH_3); 46.51 (CH_2); 58.60 (CH_2); 59.11 (CH_2); 61.37 (CH_2); 68.99 (CH); 75.40 (CH_2); 102.66 (C); 113.23 (C_{Ar}); 117.99 (C_{Ar}); 129.29 (C_{Ar}); 129.82 (C_{Ar}); 141.30 (C_{Ar}); 147.98 (C_{Ar}); 148.15 (C_{Ar}); 148.35 (C_{Ar}); 149.10 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 389.2080 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: 389.2076.

1-(Циклогексиламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (11) получили с использованием циклогексиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.74 г (55%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.11—2.10 (м, 10 H, 5 CH_2); 1.45 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.38 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 2.72 (м, 1 H, NH); 2.94 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 11.2$, $^3J_{\text{AX}} = 9.6$); 3.09 (д.д, 1 H, NCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 2.8$); 3.65—3.78 (м, 2 H, OCH_2); 4.26 (м, 1 H, CH); 4.50 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.69 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 4.89 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{Pyr})$); 5.26 (уш.с, 2 H, 2 OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 18.76 ($\text{CH}_3(\text{Pyr})$); 23.65 (2 CH_3); 24.07 (CH_2); 24.87 (CH_2); 28.22

(CH₂); 28.47 (CH₂); 46.43 (CH₂); 56.39 (CH₂); 58.25 (CH₂); 59.84 (CH₂); 63.53 (CH₂); 65.89 (CH); 75.16 (CH₂); 102.00 (C); 131.76 (C_{pyr}); 140.77 (C_{pyr}); 147.74 (C_{pyr}); 148.96 (C_{pyr}); 151.12 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 395.2546 [M + H]⁺. C₂₁H₃₅N₂O₅. Вычислено для C₂₁H₃₆N₂O₅: 395.2546.

1-((Диэтиламино)-2-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (12)) получили с использованием диэтиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.46 г (37%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.05 (т, 6 H, 2 CH₃, ³J = 7.2); 1.44 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.41 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.55—2.78 (м, 6 H, 2 CH₂, NCH₂); 3.68 (д.д, 1 H, OCH₂, ²J_{AB} = 9.3, ³J_{AX} = 5.6); 3.70 (м, 1 H, OCH₂, ³J_{BX} = 4.4); 3.97—4.05 (м, 1 H, CH); 4.49 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.68 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.92 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.97 (уш.с, 2 H, 2 OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 11.37 (CH₃(Aliph)); 18.84 (CH₃(Pyr)); 23.68 (2 CH₃); 47.30 (CH₂); 55.68 (CH₂); 58.84 (CH₂); 59.04 (CH₂); 61.29 (CH₂); 66.18 (CH); 75.77 (CH₂); 102.61 (C_{pyr}); 129.50 (C_{pyr}); 141.36 (C_{pyr}); 148.20 (C_{pyr}); 148.25 (C_{pyr}); 149.42 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 369.2390 [M + H]⁺. C₁₉H₃₃N₂O₅. Вычислено для C₁₉H₃₄N₂O₅: 369.2389.

1-((Дибутиламино)-2-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (13)) получили с использованием дибутиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.79 г (55%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.91 (т, 6 H, 2 CH₃, ³J = 7.2); 1.25—1.36 (м, 4 H, 2 CH₂); 1.38—1.51 (м, 4 H, 2 CH₂); 1.47 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.46 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.42—2.54 (м, 2 H, CH₂); 2.55—2.64 (м, 4 H, NCH₂, CH₂); 3.71 (д.д, 1 H, OCH₂, ²J_{AB} = 9.6, ³J_{AX} = 5.7); 3.73 (д.д, 1 H, OCH₂, ³J_{BX} = 4.2); 3.95—4.02 (м, 1 H, CH); 4.52 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.69 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.76 (уш.с, 2 H, OH); 4.96 (с, 2 H, CH₂(Pyr)). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.06 (CH₃(Aliph)); 18.96 (CH₃(Pyr)); 20.60 (CH₂(Aliph)); 23.70 (2 CH₃); 29.06 (CH₂(Aliph)); 54.12 (CH₂(Aliph)); 57.04 (CH₂); 58.90 (CH₂); 61.20 (CH₂); 66.46 (CH); 75.95 (CH₂); 102.67 (C); 129.38 (C_{pyr}); 141.45 (C_{pyr}); 148.12 (C_{pyr}); 148.37 (C_{pyr}); 149.58 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 425.3016 [M + H]⁺. C₂₃H₄₁N₂O₅. Вычислено для C₂₃H₄₂N₂O₅: 425.3015.

1-((Диоктиламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (14)) получили с использованием диоктиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.91 г (50%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.84 (т, 6 H, 2 CH₃, ³J = 7.0); 1.15—1.33 (м, 20 H, CH₂); 1.34—1.48 (м, 4 H, CH₂); 1.46 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.35—2.46 (м, 2 H, CH₂); 2.44 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.46—2.56 (м, 4 H, NCH₂, CH₂); 3.68 (д.д, 1 H, OCH₂, ²J_{AB} = 9.6, ³J_{AX} = 5.8); 3.72 (д.д, 1 H, OCH₂, ³J_{BX} = 3.7); 3.89—3.96 (м, 1 H, CH); 4.51 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.69 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.94 и 4.97 (оба АВ-система, 2 H, CH₂(Pyr), ²J = 16.8). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.15 (CH₃(Aliph)); 18.90 (CH₃(Pyr)); 22.70 (CH₂(Aliph)); 23.71 (2 CH₃); 27.15 (CH₂(Aliph)); 27.46 (CH₂(Aliph)); 29.35 (CH₂(Aliph)); 29.58 (CH₂(Aliph)); 31.89 (CH₂); 54.29 (CH₂); 58.93 (CH₂); 61.23 (CH₂); 66.46 (CH); 75.95 (CH₂); 102.61 (C); 129.36 (C_{pyr}); 141.40 (C_{pyr}); 148.07 (C_{pyr}); 148.33 (C_{pyr}); 149.56 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 537.4268 [M + H]⁺. C₃₁H₅₇N₂O₅. Вычислено для C₃₁H₅₈N₂O₅: 537.4267.

1-((Дициклогексиламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (15)) получили с использованием дициклогексиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 1.08 г (67%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.,

J/Гц): 0.98—1.84 (м, 20 H, 10 CH₂); 1.56 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.48 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.44—2.85 (м, 4 H, 2 CH, NCH₂); 3.68 (д.д, 1 H, OCH₂, ²J_{AB} = 9.6, ³J_{AX} = 5.9); 3.74 (д.д, 1 H, OCH₂, ³J_{BX} = 3.6); 3.88 (м, 1 H, CH); 4.53 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.70 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.97 и 5.01 (оба АВ-система, 2 H, CH₂(Pyr), ²J = 16.4). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 19.02 (CH₃(Pyr)); 23.74 (CH₃); 23.77 (CH₃); 26.03 (2 CH₂(Aliph)); 26.36 (2 CH₂(Aliph)); 26.47 (2 CH₂(Aliph)); 31.04 (NCH); 33.07 (NCH); 47.88 (CH₂); 58.24 (CH₂); 58.99 (CH₂); 59.06 (CH₂); 61.17 (CH₂); 66.14 (CH); 76.39 (CH₂); 102.66 (C); 129.26 (C_{pyr}); 141.45 (C_{pyr}); 147.94 (C_{pyr}); 148.39 (C_{pyr}); 149.69 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 477.3329 [M + H]⁺. C₂₇H₄₅N₂O₅. Вычислено для C₂₇H₄₆N₂O₅: 477.3328.

1-((Дибензиламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (16)) получили с использованием дибензиламина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.92 г (55%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.49 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.42 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.56—2.76 (м, 2 H, NCH₂Ph); 3.48—3.59 (м, 2 H, NCH₂Ph); 3.62 (д.д, 1 H, NCH₂, ²J_{AB} = 9.6, ³J_{AX} = 6.0); 3.68 (д.д, 1 H, NCH₂, ³J_{BX} = 3.7); 3.78—3.90 (м, 2 H, OCH₂); 4.05 (м, 1 H, CH); 4.53 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.69 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.86 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 7.24—7.40 (м, 10 H, 2 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 19.04 (CH₃(Pyr)); 23.79 (2 CH₃); 56.08 (CH₂); 58.82 (2 CH₂); 58.95 (2 CH₂); 61.08 (CH₂); 66.91 (CH); 75.89 (CH₂); 102.70 (C); 127.62 (C_{Ar}); 128.66 (C_{Ar}); 129.21 (C_{Ar}); 138.33 (C_{Ar}); 141.36 (C_{Ar}); 147.93 (C_{Ar}); 148.29 (C_{Ar}); 149.54 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 493.2703 [M + H]⁺. C₂₉H₃₇N₂O₅. Вычислено для C₂₉H₃₈N₂O₅: 493.2702.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ол (17)) получили с использованием пиперидина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 0.91 г (71%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.46 (м, 2 H, CH₂); 1.47 (с, 6 H, 2 CH₃); 1.59 (м, 4 H, 2 CH₂); 2.37 (м, 2 H, NCH₂); 2.47 (м, 2 H, NCH₂); 2.49 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.62 (м, 2 H, NCH₂); 3.69 (д.д, 1 H, OCH₂, ²J_{AB} = 9.6, ³J_{AX} = 5.5); 3.74 (д.д, 1 H, OCH₂, ³J_{BX} = 3.7); 4.05 (м, 1 H, CH); 4.37 (уш.с, 1 H, OH); 4.52 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.69 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.93 и 4.98 (оба АВ-система, 2 H, CH₂(Pyr), ²J = 16.4). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.90 (CH₃(Pyr)); 23.75 (2 CH₃); 24.10 (CH₂); 25.90 (2 CH₂); 54.81 (CH₂); 58.90 (CH₂); 59.03 (CH₂); 60.80 (CH₂); 61.21 (CH₂); 65.82 (CH₂); 75.74 (CH₂); 102.68 (C); 129.39 (C_{pyr}); 141.44 (C_{pyr}); 148.13 (C_{pyr}); 148.38 (C_{pyr}); 149.46 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 381.2390 [M + H]⁺. C₂₀H₃₃N₂O₅. Вычислено для C₂₀H₃₄N₂O₅: 381.2389.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ол (18)) получили с использованием морфолина в качестве азотсодержащего нуклеофила. Выход 1.13 г (87%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.47 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.44 (м, 2 H, CH₂); 2.44 (с, 3 H, CH₃(Pyr)); 2.50 (д.д, 1 H, NCH₂, ²J_{AB} = 12.0, ³J_{AX} = 4.7); 2.54 (д.д, 1 H, NCH₂, ³J_{BX} = 9.4); 2.64 (м, 2 H, CH₂); 3.59 (уш.с, 1 H, OH); 3.66—3.80 (м, 6 H, 2 CH₂, OCH₂); 4.05 (м, 1 H, CH); 4.51 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.69 (с, 2 H, CH₂(Pyr)); 4.84 (уш.с, 1 H, OH); 4.92 и 4.96 (оба АВ-система, 2 H, CH₂(Pyr), ²J = 16.4). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.87 (CH₃(Pyr)); 23.74 (2 CH₃); 53.79 (CH₂); 58.82 (CH₂); 59.04 (CH₂); 60.65 (CH₂); 61.22 (CH₂); 65.93 (CH); 67.03 (CH₂); 75.43 (CH₂); 102.68 (C); 129.44 (C_{pyr}); 141.40 (C_{pyr}); 148.24 (C_{pyr}); 148.34 (C_{pyr}); 149.34 (C_{pyr}). Масс-спектр, m/z : 383.2182 [M + H]⁺. C₁₉H₃₁N₂O₆. Вычислено для C₁₉H₃₂N₂O₆: 383.2182.

Раскрытие оксиранового цикла алифатическими кислородсодержащими нуклеофилами (общая методика). К раствору 0.21 г (0.70 ммоль) соединения **1a** в 15.0 мл этанола или пропан-2-ола добавляли 0.7 ммоль NaOH. Реакционную смесь перемешивали 48 ч при 50 °С. Растворитель упаривали при пониженном давлении, продукт очищали колоночной хроматографией (элюент — этилацетат).

1-Этокси-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (19) получили по вышеописанной методике с использованием этанола в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.09 г (39%), бесцветные кристаллы, т.пл. 104 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.21 (т, 3 H, CH_3 , $^3J = 7.0$); 1.48 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.45 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 3.51–3.63 (м, 4 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O} + \text{CHCH}_2\text{O}$); 3.77 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.7$); 3.79 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.7$); 4.12 (м, 1 H, CH); 4.53 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.94 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.20 (CH_3); 18.80 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 23.76 (2 CH_3); 58.82 (CH_2); 59.06 (CH_2); 61.18 (CH_2); 67.08 (CH); 69.56 (CH_2); 71.02 (CH_2); 74.15 (CH_2); 102.75 (C); 129.42 (C_{PyT}); 141.46 (C_{PyT}); 148.20 (C_{PyT}); 148.42 (C_{PyT}); 149.27 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 342.1917 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: 342.1917.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-изопропоксипропан-2-ол (20) получили с использованием пропан-2-ола в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.17 г (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 84–85 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.13 (д, 6 H, 2 CH_3 , $^3J = 6.1$); 1.44 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.40 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 3.58 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.8$); 3.60 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.0$); 3.64 (септ, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.78 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.7$); 3.80 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.6$); 4.09 (м, 1 H, CH); 4.56 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.72 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.96 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.65 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 22.06 ($\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CH}$); 22.14 ($\text{CH}_3\text{CH}_3\text{CH}$); 23.76 (2 CH_3); 58.89 (CH_2); 59.04 (CH_2); 60.92 (CH_2); 68.49 (CH_2); 69.68 (CH); 72.53 (CH_2); 74.23 (CH_2); 102.79 (C); 129.66 (C_{PyT}); 142.04 (C_{PyT}); 148.07 (C_{PyT}); 148.31 (C_{PyT}); 149.43 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 356.2073 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_6$: 356.2073.

Раскрытие оксиранового цикла серосодержащими и ароматическими кислородсодержащими нуклеофилами (общая методика). К раствору серосодержащего или ароматического кислородсодержащего нуклеофила (1.0 ммоль) и 0.02 г (1.0 ммоль) гидроксида натрия в 15.0 мл диметилформамида добавляли 0.15 г (0.51 ммоль) исходного эпоксида **1a**. Реакционную смесь перемешивали в течение 3–5 суток при 70 °С, ход реакции контролировали с помощью ТСХ. Растворитель упаривали при пониженном давлении, продукт очищали колоночной хроматографией (элюент — этилацетат).

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-феноксипропан-2-ол (21) получили с использованием фенола в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.16 г (79%), бесцветные кристаллы, т.пл. 114 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.47 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.47 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.79 (уш.с, 1 H, OH); 3.94 (д, 2 H, OCH_2 , $^3J = 4.9$); 4.17 (д, 2 H, OCH_2 , $^3J = 5.4$); 4.36 (м, 1 H, CH); 4.54 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.94 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 6.92–7.34 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.91 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 23.74 (2 CH_3); 58.81 (CH_2); 59.03 (CH_2); 61.12 (CH_2); 68.20 (CH_2); 69.27 (CH); 73.75 (CH_2); 102.79 (C); 114.61 (C_{Ar}); 121.57 (C_{Ar}); 129.42 (C_{Ar}); 129.74 (C_{Ar}); 141.46 (C_{Ar}); 148.31 (C_{Ar}); 148.38 (C_{Ar}); 149.15 (C_{Ar}); 158.33 (C_{Ar}). Масс-

спектр, m/z : 390.1929 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: 390.1917.

1-(4-(трет-Бутил)фенокси)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (22) получили с использованием 4-трет-бутилфенола в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.14 г (60%), бесцветные кристаллы, т.пл. 110 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.30 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.47 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.49 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.60 (уш.с, 1 H, OH); 3.92 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.4$); 3.93 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.8$); 4.15 (д, 2 H, CHCH_2O , $^3J = 5.3$); 4.35 (м, 1 H, CH); 4.55 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.81 (уш.с, 1 H, OH); 4.94 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 6.85–7.34 (м, 4 H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.90 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 23.73 (2 CH_3); 31.61 (3 CH_3); 34.22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58.82 (CH_2); 59.05 (CH_2); 61.16 (CH_2); 68.29 (CH); 69.27 (CH_2); 73.81 (CH_2); 102.76 (C); 114.09 (2 CH_{Ar}); 126.50 (2 CH_{Ar}); 129.46 (C_{Ar}); 141.45 (C_{Ar}); 144.25 (C_{Ar}); 148.25 (C_{Ar}); 148.38 (C_{Ar}); 149.18 (C_{Ar}); 156.06 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 446.2543 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_6$: 446.2543.

1-(2,4-Ди-трет-бутилфенокси)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (23) получили с использованием 2,4-ди-трет-бутилфенола в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.14 г (56%), бесцветные кристаллы, т.пл. 82–83 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.32 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.41 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.47 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.48 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 3.04 (уш.с, 1 H, OH); 3.95 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 6.2$); 4.01 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.0$); 4.18 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 10.0$, $^3J_{\text{AX}} = 5.4$); 4.18 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.8$); 4.44 (м, 1 H, CH); 4.55 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.72 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.96 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 6.80–7.40 (м, 3 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.90 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 23.72 (2 CH_3); 30.19 (3 CH_3); 31.67 (3 CH_3); 34.40 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 35.11 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58.78 (CH_2); 59.07 (CH_2); 61.20 (CH_2); 68.40 (CH); 69.60 (CH_2); 74.62 (CH_2); 102.76 (C); 111.56 (C_{Ar}); 123.63 (C_{Ar}); 124.21 (C_{Ar}); 129.54 (C_{Ar}); 137.18 (C_{Ar}); 141.45 (C_{Ar}); 143.41 (C_{Ar}); 148.33 (C_{Ar}); 149.17 (C_{Ar}); 154.80 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 502.3169 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_6$: 502.3169.

1-(4-(трет-Бутил)-2-(гидроксиметил)фенокси)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (24) получили с использованием 4-трет-бутил-2-гидроксиметилфенола в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.19 г (80%), бесцветные кристаллы, т.пл. 64–65 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.28 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.43 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.40 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 3.84 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.7$); 3.87 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.3$); 4.16 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 10.0$, $^3J_{\text{AX}} = 5.6$); 4.19 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 3.9$); 4.28 (м, 1 H, CH); 4.50 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.60 и 4.66 (оба АВ-система, 2 H, CH_2OH , $^2J_{\text{AB}} = 12.0$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.88 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 6.77–7.34 (м, 3 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.72 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 23.65 (2 CH_3); 31.55 (3 CH_3); 34.19 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58.62 (CH_2); 59.22 (CH_2); 61.43 (CH_2); 61.93 (CH_2); 69.06 (CH); 69.52 (CH_2); 73.68 (CH_2); 102.73 (C); 111.96 (C_{Ar}); 125.97 (C_{Ar}); 127.01 (C_{Ar}); 128.70 (C_{Ar}); 129.81 (C_{Ar}); 141.34 (C_{Ar}); 144.10 (C_{Ar}); 148.30 (C_{Ar}); 148.47 (C_{Ar}); 149.17 (C_{Ar}); 154.78 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 476.2648 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}_7$. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_7$: 476.2648.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(пиридин-3-илокси)пропан-2-ол (25) получили с использованием 3-гидроксипиридина в качестве кислородсодержащего нуклеофила. Выход 0.12 г (58%), прозрачное маслообразное вещество

желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.47 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.45 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 3.94 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.4$); 3.95 (1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.6$); 4.17—4.26 (м, 2 H, OCH_2); 4.93 (с, 2 H, CH); 4.55 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.72 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.93 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 7.17—8.39 (м, 4 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.80 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 23.68 (2 CH_3); 58.70 (CH_2); 59.10 (CH_2); 61.29 (CH_2); 68.79 (CH); 69.89 (CH_2); 73.72 (CH_2); 102.76 (C); 121.46 (CH_{Ar}); 124.17 (CH_{Ar}); 129.65 (C_{Ar}); 137.80 (C_{Ar}); 141.39 (C_{Ar}); 142.64 (C_{Ar}); 148.30 (C_{Ar}); 148.48 (C_{Ar}); 149.09 (C_{Ar}); 154.77 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 391.1864 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: 391.1864.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(изопропилтио)пропан-2-ол (26) получили с использованием изопропилтиола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.13 г (68%), бесцветные кристаллы, т.пл. 65—66 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.25 (д, 6 H, 2 CH_3 , $^3J = 6.7$); 1.45 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.40 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 2.70 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 13.2$, $^3J_{\text{AX}} = 7.2$); 2.81 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.7$); 2.94 (септ, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.30 (уш.с, 1 H, OH); 3.73 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.2$, $^3J_{\text{AX}} = 5.8$); 3.76 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.0$); 4.01 (м, 1 H, CH); 4.49 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.68 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.90 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.84 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 23.53 (2 CH_3); 23.69 (2 CH_3); 34.14 (CH_2); 35.62 (CH); 58.80 (CH_2); 59.04 (CH_2); 61.26 (CH_2); 69.26 (CH); 75.75 (CH_2); 102.66 (C); 129.54 (C_{PyT}); 141.13 (C_{PyT}); 148.25 (C_{PyT}); 148.28 (C_{PyT}); 149.14 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 372.1845 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$: 372.1845.

1-(Бутилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (27) получили с использованием *n*-бутилтиола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.09 г (46%), бесцветные кристаллы, т.пл. 79 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.89 (т, 3 H, CH_3 , $^3J = 7.3$ Гц); 1.38 (м, 2 H, CH_2); 1.46 (с, 6 H, 2 CH_3); 1.55 (м, 2 H, CH_2); 2.41 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 2.54 (т, 2 H, CH_2 , $^3J = 7.3$); 2.68 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 13.2$, $^3J_{\text{AX}} = 7.6$); 2.80 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.5$); 3.29 (уш.с, 1 H, OH); 3.74 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 5.10$); 3.76 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.11$); 4.02 (м, 1 H, CH); 4.50 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.68 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.91 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.72 ($\text{CH}_{3(\text{BuS})}$); 18.90 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 21.96 (CH_2); 23.68 (2 CH_3); 31.80 (CH_2); 32.35 (CH_2); 35.74 (CH_2); 58.80 (CH_2); 59.03 (CH_2); 61.25 (CH_2); 69.03 (CH); 75.66 (CH_2); 102.70 (C); 129.51 (C_{PyT}); 141.34 (C_{PyT}); 148.26 (C_{PyT}); 149.12 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 386.2008 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$: 386.2001.

1-(трет-Бутилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (28) получили с использованием трет-бутилтиола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.13 г (64%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.35 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.49 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.50 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 2.77 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 12.8$, $^3J_{\text{AX}} = 7.0$); 2.86 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.6$); 2.95 (уш.с, 1 H, OH); 3.77 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 6.0$); 3.81 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.0$); 4.07 (м, 1 H, CH); 4.56 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.72 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.97 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.80 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 23.68 (2 CH_3); 31.03 (CH_2); 32.00 (CH_2); 42.66 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 58.84 (CH_2); 59.04 (CH_2); 61.21 (CH_2); 69.70 (CH); 75.91 (CH_2); 102.68 (C); 129.61 (C_{PyT}); 141.51 (C_{PyT}); 148.26 (C_{PyT}); 149.18 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 386.2001 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$: 386.2001.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(фенилтио)пропан-2-ол (29) получили с использованием тиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.15 г (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 85 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.39 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.31 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 3.05 (д.д., 1 H, CH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 13.7$, $^3J_{\text{AX}} = 7.0$); 3.12 (д.д., 2 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 6.0$); 3.46 (уш.с, 1 H, OH); 3.71 (д, 2 H, OCH_2 , $^3J = 4.7$); 3.96 (м, 1 H, CH); 4.43 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.62 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.82 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 7.09—7.32 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.67 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 23.56 (2 CH_3); 37.18 (CH_2); 58.63 (CH_2); 58.99 (CH_2); 61.28 (CH_2); 68.85 (CH); 75.31 (CH_2); 102.54 (C); 126.52 (C_{Ar}); 129.02 (C_{Ar}); 129.64 (C_{Ar}); 135.17 (C_{Ar}); 141.27 (C_{Ar}); 148.14 (C_{Ar}); 148.24 (C_{Ar}); 149.03 (C_{Ar}); 162.59 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 406.1684 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}$: 406.1688.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(2-толилтио)пропан-2-ол (30) получили с использованием 2-метилтиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.06 г (30%), бесцветные кристаллы, т.пл. 107—108 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.49 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.41 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 2.44 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Ph})$); 3.12 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 13.6$, $^3J_{\text{AX}} = 7.0$); 3.19 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.9$); 3.83 (д, 2 H, OCH_2 , $^3J = 4.7$); 4.06 (м, 1 H, CH); 4.53 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.70 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.93 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 7.08—7.43 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.95 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 20.63 ($\text{CH}_3(\text{Ar})$); 23.76 (2 CH_3); 36.89 (CH_2); 58.85 (CH_2); 59.04 (CH_2); 61.18 (CH_2); 69.04 (CH); 75.48 (CH_2); 102.77 (C); 126.77 (C_{Ar}); 126.82 (C_{Ar}); 129.40 (C_{Ar}); 129.47 (C_{Ar}); 130.59 (C_{Ar}); 134.11 (C_{Ar}); 138.52 (C_{Ar}); 141.39 (C_{Ar}); 148.32 (C_{Ar}); 149.12 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 420.1845 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$: 420.1845.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(*n*-толилтио)пропан-2-ол (31) получили с использованием 4-метилтиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.16 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 70—71 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.39 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.22 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 2.30 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{Ph})$); 2.99 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 13.7$, $^3J_{\text{AX}} = 7.0$); 3.06 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.9$); 3.47 (уш.с, 1 H, OH); 3.69 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 10.0$, $^3J_{\text{AX}} = 5.6$); 3.70 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 4.1$); 3.92 (м, 1 H, CH); 4.43 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.62 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.81 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.88 (уш.с, 1 H, OH); 7.00—7.22 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.75 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 21.03 ($\text{CH}_3(\text{Ar})$); 23.64 (2 CH_3); 38.15 (CH_2); 58.70 (CH_2); 59.04 (CH_2); 61.30 (CH_2); 68.88 (CH); 75.37 (CH_2); 102.63 (C); 129.62 (C_{Ar}); 129.92 (2 CH_{Ar}); 130.74 (2 CH_{Ar}); 131.12 (C_{Ar}); 137.02 (C_{Ar}); 141.29 (C_{Ar}); 148.21 (C_{Ar}); 148.28 (C_{Ar}); 149.06 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 420.1845 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$: 420.1845.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-((2-хлорфенил)тио)пропан-2-ол (32) получили с использованием 2-хлортиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.18 г (82%), бесцветные кристаллы, т.пл. 111 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.51 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.45 (с, 3 H, $\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 3.19 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 13.5$, $^3J_{\text{AX}} = 6.9$); 3.27 (д.д., 1 H, SCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.9$); 3.51 (уш.с, 1 H, OH); 3.86 (д, 2 H, OCH_2 , $^3J = 4.7$); 4.10 (м, 1 H, CH); 4.56 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.73 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 4.96 (с, 2 H, $\text{CH}_{2(\text{PyT})}$); 7.17—7.45 (м, 4 H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.85 ($\text{CH}_{3(\text{PyT})}$); 23.68 (2 CH_3); 36.51 (CH_2); 58.76 (CH_2); 59.04

(CH₂); 61.23 (CH₂); 68.91 (CH); 75.36 (CH₂); 102.74 (C); 127.42 (CH₂(Ph)); 127.64 (C_{Ar}); 129.60 (C_{Ar}); 130.03 (C_{Ar}); 130.11 (C_{Ar}); 134.34 (C_{Ar}); 134.69 (C_{Ar}); 141.37 (C_{Ar}); 148.25 (C_{Ar}); 148.33 (C_{Ar}); 149.03 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 440.1299 [M + H]⁺. C₂₁H₂₇ClNO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₈ClNO₅S: 440.1298.

1-(4-Хлорфенилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (33) получили с использованием 4-хлортиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.17 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 93 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.49 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.45 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 2.93 (уш.с, 1 H, OH); 3.13 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.7, ³J_{AX} = 7.2); 3.22 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.6); 3.83 (д, 2 H, OCH₂, ³J = 4.8); 4.04 (м, 1 H, CH); 4.54 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.71 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.82 (уш.с, 1 H, OH); 4.91 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 7.26—7.36 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.99 (CH₃(PyT)); 23.76 (CH₃(Ar)); 38.00 (2 CH₃); 58.18 (CH₂); 59.02 (CH₂); 61.14 (CH₂); 68.95 (CH); 75.28 (CH₂); 102.81 (C); 129.48 (C_{Ar}); 131.59 (C_{Ar}); 133.15 (C_{Ar}); 133.50 (C_{Ar}); 141.37 (C_{Ar}); 148.28 (C_{Ar}); 148.38 (C_{Ar}); 149.06 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 440.1299 [M + H]⁺. C₂₁H₂₇ClNO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₈ClNO₅S: 440.1298.

1-(2,4-Дихлорфенилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (34) получили с использованием 2,4-дихлортиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.12 г (51%), бесцветные кристаллы, т.пл. 122—123 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.47 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.42 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 3.13 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.5, ³J_{AX} = 7.0); 3.21 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.7); 3.77—3.86 (м, 2 H, OCH₂); 4.06 (м, 1 H, CH); 4.52 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.69 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.90 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 7.16—7.45 (м, 3 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.91 (CH₃(PyT)); 23.72 (2 CH₃); 36.76 (CH₂); 58.76 (CH₂); 59.05 (CH₂); 61.19 (CH₂); 68.95 (CH); 75.30 (CH₂); 102.80 (C); 127.74 (C_{Ar}); 129.59 (C_{Ar}); 129.87 (C_{Ar}); 131.07 (C_{Ar}); 133.02 (C_{Ar}); 133.11 (C_{Ar}); 135.49 (C_{Ar}); 141.38 (C_{Ar}); 148.24 (C_{Ar}); 148.35 (C_{Ar}); 148.99 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 474.0909 [M + H]⁺. C₂₁H₂₆Cl₂NO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₇Cl₂NO₅S: 474.0909.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(2-фторфенилтио)пропан-2-ол (35) получили с использованием 2-фтортиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.05 г (25%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98—100 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.46 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.39 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 3.08 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.6, ³J_{AX} = 7.1); 3.16 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.8); 3.75—3.83 (м, 2 H, OCH₂); 3.98 (м, 1 H, CH); 4.50 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.68 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.90 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 7.01—7.47 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.80 (CH₃(PyT)); 23.68 (2 CH₃); 37.37 (CH₂S, ⁴J = 1.2 Гц); 58.74 (CH₂); 59.04 (CH₂); 61.23 (CH₂); 69.08 (CH); 75.29 (CH₂); 102.72 (C); 116.04 (C_{Ar}, ²J = 22.7); 121.58 (C_{Ar}, ²J = 17.8); 124.79 (C_{Ar}, ³J = 3.5); 129.53 (C_{Ar}, ³J = 6.1); 129.58 (C_{Ar}); 133.42 (C_{Ar}); 141.37 (C_{Ar}); 148.28 (C_{Ar}, ⁴J = 2.7); 148.29 (C_{Ar}); 149.05 (C_{Ar}); 161.97 (C_{Ar}, ¹J = 245.7). Масс-спектр, m/z : 424.1594 [M + H]⁺. C₂₁H₂₇FNO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₈FNO₅S: 424.1594.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(4-фторфенилтио)пропан-2-ол (36) получили с использованием 4-фтортиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.14 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 92—93 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.50 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.47 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 2.71 (уш.с, 1 H, OH, ³J = 2.9); 3.09 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.8, ³J_{AX} = 7.4); 3.19 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.5); 3.83 (д.д, 1 H, OCH₂, ²J_{AB} = 9.6, ³J_{AX} = 5.6); 3.83

(д.д, 1 H, OCH₂, ³J_{BX} = 4.4); 4.01 (м, 1 H, CH); 4.54 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.70 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.77 (уш.с, 1 H, OH); 4.92 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 6.99—7.48 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 19.02 (CH₃(PyT)); 23.78 (2 CH₃); 39.13 (CH₂); 58.84 (CH₂); 59.01 (CH₂); 61.12 (CH₂); 68.89 (CH); 75.33 (CH₂); 102.81 (C); 116.45 (C_{Ar}, ²J = 22.0); 129.43 (C_{Ar}); 129.87 (C_{Ar}, ⁴J = 3.3); 133.24 (C_{Ar}, ³J = 8.1); 141.36 (C_{Ar}); 148.29 (C_{Ar}); 149.11 (C_{Ar}); 162.29 (C_{Ar}, ¹J = 247.4); 162.69 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 424.1594 [M + H]⁺. C₂₁H₂₇FNO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₈FNO₅S: 424.1594.

1-(2-Бромфенилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (37) получили с использованием 2-бромтиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.18 г (71%), бесцветные кристаллы, т.пл. 115—116 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.49 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.43 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 3.17 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.3, ³J_{AX} = 6.8); 3.25 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.8); 3.70 (уш.с, 1 H, OH); 3.80—3.89 (м, 2 H, OCH₂); 4.10 (м, 1 H, CH); 4.53 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.71 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.94 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 7.00—7.61 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.82 (CH₃(PyT)); 23.68 (2 CH₃); 36.78 (CH₂); 58.73 (CH₂); 59.05 (CH₂); 61.25 (CH₂); 68.81 (CH); 75.36 (CH₂); 102.71 (C); 127.51 (C_{Ar}); 127.58 (C_{Ar}); 128.01 (C_{Ar}); 129.41 (C_{Ar}); 129.52 (C_{Ar}); 129.63 (C_{Ar}); 133.27 (C_{Ar}); 141.36 (C_{Ar}); 148.22 (C_{Ar}); 148.32 (C_{Ar}); 149.00 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 484.0793 [M + H]⁺. C₂₁H₂₇BrNO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₈BrNO₅S: 484.0793.

1-(4-Бромфенилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (38) получили с использованием 4-бромтиофенола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.17 г (67%), бесцветные кристаллы, т.пл. 93—94 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.49 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.44 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 2.98 (уш.с, 1 H, OH); 3.13 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.7, ³J_{AX} = 7.2); 3.21 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.6); 3.82 (д, 2 H, OCH₂, ³J = 4.8); 4.04 (м, 1 H, CH); 4.53 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.70 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.91 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 7.20—7.52 (м, 4 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.99 (CH₃(PyT)); 23.76 (2 CH₃); 37.74 (CH₂); 58.80 (CH₂); 59.01 (CH₂); 61.14 (CH₂); 68.93 (CH); 75.26 (CH₂); 102.80 (C); 120.95 (C_{Ar}); 129.43 (C_{Ar}); 131.65 (2 C_{Ar}); 132.37 (2 C_{Ar}); 134.20 (C_{Ar}); 141.35 (C_{Ar}); 148.26 (C_{Ar}); 148.35 (C_{Ar}); 149.04 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 484.0793 [M + H]⁺. C₂₁H₂₇BrNO₅S. Вычислено для C₂₁H₂₈BrNO₅S: 484.0793.

1-(Бензилтио)-3-((6-(гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (39) получили с использованием бензилтиола в качестве серосодержащего нуклеофила. Выход 0.16 г (74%), бесцветные кристаллы, т.пл. 98 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.44 (с, 6 H, 2 CH₃); 2.34 (с, 3 H, CH₃(PyT)); 2.58 (д.д, 1 H, SCH₂, ²J_{AB} = 13.7, ³J_{AX} = 7.2); 2.66 (д.д, 1 H, SCH₂, ³J_{BX} = 5.6); 3.60—3.68 (м, 2 H, OCH₂, ³J = 4.8); 3.71 (с, 2 H, CH₂Ph); 3.91 (м, 1 H, CH); 4.09 (уш.с, 1 H, OH); 4.48 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.66 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 4.85 (с, 2 H, CH₂(PyT)); 7.18—7.40 (м, 5 H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 18.72 (CH₃(PyT)); 23.63 (2 CH₃); 34.67 (SCH₂); 36.68 (SCH₂); 58.70 (CH₂); 59.02 (CH₂); 61.25 (CH); 69.12 (CH₂); 75.62 (CH₂); 102.62 (C); 127.22 (C_{Ar}); 128.59 (C_{Ar}); 128.85 (C_{Ar}); 129.62 (C_{Ar}); 137.92 (C_{Ar}); 141.32 (C_{Ar}); 148.19 (C_{Ar}); 148.26 (C_{Ar}); 149.05 (C_{Ar}). Масс-спектр, m/z : 420.1845 [M + H]⁺. C₂₂H₃₀NO₅S. Вычислено для C₂₂H₃₁NO₅S: 420.1845.

3-((6-(Гидроксиметил)-3,3,8-триметил-1,5-дигидро[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-1,2-диол (40). Раствор 0.20 г (0.68 ммоль) соединения **1a** и 0.05 г (0.82 ммоль) КОН в 25.0 мл воды перемешивали 3 дня при 50 °С.

Растворитель упарили при пониженном давлении, продукт очистили методом колоночной хроматографии (элюент — ацетон). Выход 0.07 г (31%), бесцветные кристаллы, т.пл. 149—150 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CD_3OD , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.48 (с, 6 H, 2 CH_3); 2.45 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 3.66 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 11.2$, $^3J_{\text{AX}} = 5.8$); 3.68 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 5.7$); 3.76 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^2J_{\text{AB}} = 9.6$, $^3J_{\text{AX}} = 6.1$); 3.86 (д.д., 1 H, OCH_2 , $^3J_{\text{BX}} = 3.9$); 3.92—4.01 (м, 1 H, CH); 4.59 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.94 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 5.01 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CD_3OD , δ , м.д.): 18.51 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 23.97 (2 CH_3); 59.82 (CH_2); 61.22 (CH); 63.85 (CH_2); 64.19 (CH_2); 72.23 (CH_2); 75.80 (CH_2); 103.74 (C); 133.96 (C_{PyT}); 143.44 (C_{PyT}); 149.98 (C_{PyT}); 151.24 (C_{PyT}); 151.32 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 314.1604 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: 314.1604.

(3,8-Диметил-9-(оксиран-2-илметокси)-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-6-ил)метанол (1b) получили аналогично соединению **1a** по способу *iii*, используя соответствующий ацеталь вместо кетала **2**. Выход 0.68 г (58%), бесцветные кристаллы, т.пл. 95—96 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (смесь диастереомеров)): 1.41 (д, 3 H, CH_3 , $^3J = 5.2$); 2.52 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.70 (т.д., 1 H, CH_2 , $^2J = 4.7$, $^3J = 2.7$); 2.90 (т, 1 H, CH_2 , $^3J = 4.5$); 3.31—3.37 (м, 1 H, CH); 3.60—3.70 (м, 1 H, CH_2); 4.07—4.17 (м, 1 H, CH_2); 4.54—4.65 (м, 3 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, CHCH_3); 4.84 (д.д., 3 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, OH, $^2J = 15.4$); 5.10—5.18 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. (смесь диастереомеров)): 18.92 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.36 (CH_3); 19.41 (CH_3); 44.43 (CH_2); 44.45 (CH_2); 50.23 (CH); 50.26 (CH); 61.18 (CH_2); 61.75 (CH_2); 61.86 (CH_2); 62.16 (CH_2); 62.21 (CH_2); 74.65 (CH_2); 74.73 (CH_2); 102.42 (CH); 102.52 (CH); 129.98 (C_{PyT}); 141.90 (C_{PyT}); 148.57 (C_{PyT}); 148.97 (C_{PyT}); 148.99 (C_{PyT}); 149.46 (C_{PyT}); 149.51 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 282.1336 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_5$: 282.1336.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,8-диметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(изопропиламино)пропан-2-ол (41) получили аналогично соединению **6** из эпоксида **1b** и изопропиламина. Выход 48% (0.55 г), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (смесь диастереомеров)): 1.10 (д, 6 H, 2 CH_3 , $^3J = 5.9$); 1.33 (д, 3 H, CH_3 , $^3J = 5.2$); 1.91 (с, 1 H, NH); 2.38 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.69—2.94 (ABX-система, 2 H, NCH_2CH , $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$); 3.61—3.72 (ABX-система, 2 H, OCH_2CH); 4.01—4.11 (ABX-система, 1 H, CH); 4.45—4.90 (м, 7 H, 2 $\text{CH}_2(\text{PyT})$, CHCH_3 , 2 OH); 5.07 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. (смесь диастереомеров)): 18.80 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.35 (CH_3); 21.97 (CH_3); 22.01 (CH_3); 48.86 (CH_2); 49.30 (CH); 61.56 (CH_2); 61.66 (CH_2); 61.72 (CH_2); 62.43 (CH_2); 68.11 (CH); 76.16 (CH_2); 102.36 (CH); 102.41 (CH); 130.32 (C_{PyT}); 141.64 (C_{PyT}); 148.82 (C_{PyT}); 148.92 (C_{PyT}); 149.37 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 341.2072 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: 341.2071.

1-(трет-Бутиламино)-3-((6-(гидроксиметил)-3,8-диметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-пропан-2-ол (42) получили аналогично соединению **7** из эпоксида **1b** и трет-бутиламина. Выход 1.11 г (93%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (смесь диастереомеров)): 1.18 (с, 9 H, 3 CH_3); 1.30 (д, 3 H, CH_3 , $^3J = 4.7$); 1.88 (с, 1 H, NH); 2.35 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.73—2.93 (ABX-система, 2 H, NCH_2CH); 3.66 (ABX-система, 2 H, OCH_2CH); 4.06—4.16 (ABX-система, 1 H, CH); 4.50 (с, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.56 (д, 1 H, CHCH_3 , $^2J = 15.2$); 4.76 (д.д., 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, $^2J = 15.3$); 4.97—5.11 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 5.47 (уш.с, 2 H, 2 OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. (смесь диастереомеров)): 18.77 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.29 (CH_3); 19.30 (CH_3); 24.67 (CH_2); 27.45

(3 CH_3); 44.62 (CH); 52.99 (CH_2); 61.61 (CH_2); 61.68 (CH_2); 67.63 (CH); 76.00 (CH_2); 102.29 (CH); 102.34 (CH); 130.40 (C_{PyT}); 141.60 (C_{PyT}); 148.84 (C_{PyT}); 148.88 (C_{PyT}); 149.35 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 355.2228 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: 355.2227.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,8-диметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(трет-пентиламино)-пропан-2-ол (43) получили аналогично соединению **8** из эпоксида **1b** и трет-амиламина. Выход 0.59 г (47%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (смесь диастереомеров)): 0.88 (т, 3 H, CH_3 , $^3J = 7.5$); 1.17 (с, 6 H, 2 CH_3); 1.35 (д, 3 H, CH_3 , $^3J = 5.2$); 1.53 (кв, 2 H, CH_2CH_3 , $^3J = 7.4$); 2.41 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.71—3.00 (ABX-система, 2 H, NCH_2CH); 3.66—3.79 (ABX-система, 2 H, OCH_2CH); 4.01—4.19 (ABX-система, 1 H, CH); 4.54 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.58 (д, 1 H, CHCH_3 , $^2J = 15.2$); 4.79 (д.д., 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, $^2J = 15.3$); 5.02—5.14 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 5.26 (уш.с, 2 H, 2 OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. (смесь диастереомеров)): 8.21 (CH_3); 18.93 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.37 (CH_3); 25.06 (CH_2); 25.11 (CH_2); 32.38 (CH_2); 44.41 (CH_2); 44.72 (CH_2); 55.79 (CH_2); 61.43 (CH_2); 61.79 (CH_2); 62.28 (CH_2); 62.31 (CH_2); 67.87 (CH); 76.07 (CH); 102.39 (CH); 102.41 (CH); 130.14 (C_{PyT}); 141.69 (C_{PyT}); 148.67 (C_{PyT}); 148.90 (C_{PyT}); 149.42 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 369.2384 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$: 369.2384.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,8-диметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-(пиперидин-1-ил)пропан-2-ол (44) получили аналогично соединению **17** из эпоксида **1b** и пиперидина. Выход 0.81 г (65%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (смесь диастереомеров)): 1.35 (д, 3 H, CH_3 , $^3J = 5.2$); 1.40—1.52 (м, 2 H, CH_2); 1.56—1.70 (м, 4 H, 2 CH_2); 2.41 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.47—2.77 (ABX-система, 6 H, 2 CH_2 , NCH_2CH); 3.63—3.76 (ABX-система, 2 H, OCH_2CH); 4.07—4.18 (ABX-система, 1 H, CH); 4.47—4.61 (м, 3 H, CHCH_3 , $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.65—4.81 (м, 4 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, 2 OH, $^2J = 15.1$); 5.04—5.15 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. (смесь диастереомеров)): 18.89 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.38 (CH_3); 23.67 (CH_2); 25.29 (CH_2); 54.77 (CH_2); 60.80 (CH_2); 61.40 (CH_2); 61.80 (CH_2); 62.34 (CH_2); 65.63 (CH); 75.90 (CH_2); 102.41 (CH); 102.45 (CH); 130.08 (C_{PyT}); 141.68 (C_{PyT}); 148.57 (C_{PyT}); 148.94 (C_{PyT}); 149.45 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 367.2227 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$: 367.2227.

1-((6-(Гидроксиметил)-3,8-диметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)-3-морфолинопропан-2-ол (45) получили аналогично соединению **18** из эпоксида **1b** и морфолина. Выход 0.87 г (70%), прозрачное маслообразное вещество желтого цвета. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$ (смесь диастереомеров)): 1.30 (уш.с, 3 H, CH_3); 2.00—2.69 (ABX-система, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$, NCH_2CH); 2.35 (с, 3 H, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 3.45—3.77 (ABX-система, 6 H, 2 CH_2 , OCH_2CH); 3.98 (ABX-система, 1 H, CH); 4.41—4.59 (м, 3 H, CHCH_3 , $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.75 (д.д., 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, $^2J = 15.1$); 5.03 (м, 2 H, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д. (смесь диастереомеров)): 18.66 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.22 (CH_3); 53.63 (CH_2); 60.51 (CH_2); 60.48 (CH_2); 61.56 (CH_2); 62.30 (CH_2); 65.87 (CH); 66.70 (CH_2); 75.63 (CH_2); 102.20 (CH); 102.24 (CH); 130.21 (C_{PyT}); 141.52 (C_{PyT}); 148.67 (C_{PyT}); 148.78 (C_{PyT}); 149.26 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 369.2020 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$: 369.2020.

1-Этоксис-3-((6-(гидроксиметил)-3,8-диметил-1,5-дигидро[1,3]-диоксепино[5,6-с]пиридин-9-ил)окси)пропан-2-ол (46) получили аналогично соединению **19** из эпоксида **1b** и этанола. Выход 0.18 г (78%), бесцветное кристаллическое ве-

щество, т.пл. 81–82 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, смесь диастереомеров): 1.23 (т, 3 Н, CH_3 , $^3J = 7.0$); 1.41 (д, 3 Н, CH_3 , $^3J = 5.3$); 2.58 (с, 3 Н, $\text{CH}_3(\text{PyT})$); 2.65 (уш.с, 1 Н, ОН); 3.52–3.65 (ABX-система, 4 Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, OCH_2CH); 3.78–3.90 (ABX-система, 2 Н, CHCH_2O); 4.08–4.21 (ABX-система, 1 Н, CH); 4.62–4.72 (м, 3 Н, CHCH_3 , $\text{CH}_2(\text{PyT})$); 4.88 (д.д, 2 Н, $\text{CH}_2(\text{PyT})$, $^2J = 15.5$); 5.12–5.22 (м, 2 Н, $\text{CH}_2(\text{PyT})$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д., смесь диастереомеров): 15.23 (CH_3); 18.07 ($\text{CH}_3(\text{PyT})$); 19.30 (CH_3); 60.33 (CH_2); 61.72 (CH_2); 61.80 (CH_2); 62.13 (CH_2); 67.16 (CH); 69.57 (CH_2); 70.89 (CH_2); 74.92 (CH_2); 102.40 (CH); 102.45 (CH); 131.07 (C_{PyT}); 148.13 (C_{PyT}); 148.45 (C_{PyT}); 149.97 (C_{PyT}). Масс-спектр, m/z : 328.1755 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_6$. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: 328.1755.

Биологические исследования. Для улучшения растворимости в воде исследуемые соединения переводили в тарترات пиридиния с использованием L-винной кислоты: исследуемое соединение и L-винную кислоту (по 60 мкмоль) растворяли в MeOH, после чего растворитель упаривали в вакууме.

Изучение цитотоксичности некоторых производных пиридоксина. Цитотоксичность некоторых синтезированных производных пиридоксина (см. табл. 1) исследовали на культурах клеток НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека 293) с использованием пролиферативного МТТ-теста (МТТ — бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия, «Promega»). Клетки (1 тыс. клеток в лунке) культивировали в 90 мкл питательной среды DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина и 1% пенициллина-стрептомицина в атмосфере, содержащей 5% CO_2 при 37 °С в 96-луночном планшете в течение 24 ч. Далее добавляли 10 мкл исследуемого соединения и инкубировали в стандартных условиях 72 ч. Концентрация исходных растворов составляла $2.82 \cdot 10^{-5}$ моль $\cdot \text{л}^{-1}$. Далее среду с препаратами заменяли на питательную среду (80 мкл) и добавляли по 20 мкл МТТ-реактанта (5 мг $\cdot \text{мл}^{-1}$), инкубировали 3.5 ч, среду убирали и добавляли 100 мкл ДМСО. Через 10 мин измеряли оптическую плотность клеточных растворов при 555 нм (референтная длина волны — 650 нм) на планшетном ридере «TECAN». Результаты представляли в процентном отношении к контрольному образцу, не подвергавшемуся действию исследуемых веществ. Для исследуемых соединений строили графики зависимости доза—эффект и определяли концентрацию полумаксимального ингибирования роста клеток (IC_{50} , $p < 0.05$).

Изучение сократимости миокарда предсердия инбредных крыс под действием соединения 6. Эксперименты проводили на изолированных полосках предсердия инбредных крыс (самцы, вес 280–320 г) в возрасте двух-трех месяцев. Исследование соответствует «Руководству по уходу и использованию лабораторных животных», опубликованному американским Национальным институтом здоровья (NIH, Публикация № 85-23, пересмотрена в 1996 г.) и утвержденному локальным комитетом по этике Казанского федерального университета (№ 0.1.1.67-06/101/14 от 12.06.2014). В день эксперимента крыс ингаляционно анестезировали 5%-ным изофлураном («Abbott Laboratories»), после чего быстро иссекали сердца и погружали их в раствор Кребса, содержащий (ммоль $\cdot \text{л}^{-1}$): NaCl, 137.0; NaH_2PO_4 , 1.0; KCl, 5.0; MgSO_4 , 1.0; CaCl_2 , 2.2; NaHCO_3 , 11.0; глюкоза, 11; аскорбиновая кислота, 0.3; pH 7.2–7.4, атмосфера 95% O_2 и 5% CO_2 .

Для регистрации сократительной активности работающего миокарда из правого предсердия вырезали полоски длиной 4–6 мм и диаметром 0.2–0.4 мм и устанавливали их в специальной перфузионной камере («BIOПАС», Inc).

В ходе эксперимента полоски ткани при постоянной перфузии раствором Кребса стимулировали электрическим током с частотой 0.1 Гц с помощью двух серебряных электродов. Силу сокращений регистрировали с помощью изометрического датчика TDS 125C («BIOПАС», Inc). Действие исследуемых соединений анализировали в процентах по сравнению с базальным уровнем. При статистической обработке результатов использовали T -тест Стьюдента для парных выборок. Критерий $p < 0.05$ считали достоверным.

Изучение кардиодепрессивного действия производных пиридоксина (см. табл. 2) проводили на белых беспородных лабораторных мышах обоего пола массой 24 ± 6 г. Подопытных животных содержали в условиях вивария (с естественным режимом освещения при температуре 22–24 °С и относительной влажности воздуха 40–50%) с использованием стандартной диеты (ГОСТ Р 50258-92). Исследования проводили в соответствии с правилами качественной лабораторной практики (GLP) при проведении доклинических исследований в Российской Федерации, а также правилами и Международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1986 г.). Потенциальное кардиодепрессивное действие соединений исследовали в опытах на наркотизированных мышах. Соединения вводили внутривенно и внутривентально в дозе 60 ммоль $\cdot \text{кг}^{-1}$ однократно за 3 ± 1 мин до наркотизации изофлураном (1.5 об.%) («EICKMEYER ISO FLO Vaporiser» («EICKMEYER»). Электрокардиограммы животных регистрировали во всех стандартных отведениях в течение 1.5–2 ч после введения исследуемых соединений с помощью цифровой записывающей станции «PowerLab 4/35 ADInstruments». В качестве препарата сравнения использовали метопролол. О кардиодепрессивной активности соединений судили по уменьшению частоты сердечных сокращений. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 с вычислением среднего арифметического значения активности (М), его стандартного отклонения (δ) и стандартной ошибки (m), а также медианы ($x_{0.5}$) и перцентилей 0.025 и 0.975 ($x_{0.025}$ и $x_{0.975}$). Для оценки достоверности различий выборок, имеющих нормальное распределение, применяли параметрический t -критерий Стьюдента. За достоверное принимали различие при уровне вероятности 95% и более ($p \leq 0.05$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности.

Список литературы

1. W. A. Wood, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, **312**, 185.
2. P. Baxter, *Biochim. Biophys. Acta, Proteins Proteomics*, 2003, **1647**, 36.
3. J. A. Driskell, *Nutr. Res.*, 1994, **14**, 293.
4. R. Lheureux, A. Penaloza, M. Gris, *Eur. J. Emerg. Med.*, 2005, **12**, 78.
5. P. T. Clayton, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 2006, **29**, 317.
6. M. Urbain, A. Schumer, J. Gubin, M. Descamps, C. Tornay, *Eur. J. Med. Chem.*, 1982, **17**, 359.
7. M. Muthukrishnan, D. R. Garud, R. R. Joshi, R. A. Joshi, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 1872.

8. J. S. Yadav, A. R. Reddy, A. V. Narsaiah, B. V. S. Reddy, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2007, **261**, 207.
9. Н. В. Штырлин, А. Д. Стрельник, Л. П. Сысоева, О. А. Лодочникова, Е. Н. Климовицкий, Ю. Г. Штырлин, *Журн. орган. химии*, 2009, **45**, 1274 [N. V. Shtyrlin, A. D. Strel'nik, L. P. Sysoeva, O. A. Lodochnikova, E. N. Klimovitskii, Yu. G. Shtyrlin, *Russ. J. Org. Chem. (Engl. Transl.)*, 2009, **45**, 1266].
10. N. V. Shtyrlin, R. S. Pavelyev, M. V. Pugachev, L. P. Sysoeva, R. Z. Musin, Yu. G. Shtyrlin, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 3967.
11. M. V. Pugachev, N. V. Shtyrlin, L. P. Sysoeva, E. V. Nikitina, T. I. Abdullin, A. G. Iksanova, A. A. Ilaeva, R. Z. Musin, E. A. Berdnikov, Yu. G. Shtyrlin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**, 4388.
12. M. V. Pugachev, N. V. Shtyrlin, S. V. Sapozhnikov, L. P. Sysoeva, A. G. Iksanova, E. V. Nikitina, R. Z. Musin, O. A. Lodochnikova, E. A. Berdnikov, Yu. G. Shtyrlin, *Bioorg. Med. Chem.*, 2013, **21**, 7330.
13. A. U. Ziganshin, O. S. Kalinina, A. D. Strel'nik, M. R. Garipov, S. A. Koshkin, L. E. Ziganshina, Yu. G. Shtyrlin, *Int. J. Pharmacol.*, 2015, **11**, 400.
14. Г. Р. Шайхутдинова, Дис. канд. хим. наук, Казанс. гос. ун-т, Россия, Казань, 2000, 133.
15. G. M. Sheldrick, *SADABS, Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*, University of Göttingen, Göttingen (Germany), 2004.
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 2008, **64**, 112.
17. L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837.
18. *APEX (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program. Version 7.31A*, Bruker Advanced X-Ray Solutions, Bruker XS Inc., Madison (WI), 2006.

Поступила в редакцию 5 мая 2015;
после доработки — 20 октября 2015