Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

На правах рукописи

СКРЫЛЬНИКОВА

Мария Алексеевна

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛОВ, ТЕТРАЗОЛА И ХИНОЛИНА

1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Островский Владимир Аронович

Санкт-Петербург – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР 10

1.1 Актуальные проблемы разработки эффективных лекарственных средств для лечения пандемически опасных вирусных инфекций 10

1.2 Азот- и серосодержащие «гибридные» гетероциклические системы как перспективные объекты исследований и разработок в области, обозначенной в п.1.1 12

1.3 Методы синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и тиопирано[2,3-*b*]хинолинов .. 15

1.3.1 Синтез 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов 15

1.3.2 Синтез 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов 23

1.3.3 Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов 25

1.3.4 Синтез 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов 30

1.3.5 Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов 30

1.3.6 Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов 32

1.4 Заключение к литературному обзору 38

1.5 Цели и задачи диссертационного исследования. 39

ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 40

2.1 Синтез целевых соединений 41

2.1.1 Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов 41

2.1.2 Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов 49

2.1.3 Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов 51

2.1.4 Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов 57

2.2 Компьютерный прогноз биологической активности ряда синтезированных целевых соединений 62

2.2.1 Прогноз биологической активности с использованием ресурса PASS 63

2.2.2 Прогноз биологической активности методом 3D-QSAR 68

2.3 Экспериментальное исследование *in vitro* против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) 72

2.3.1 *In vitro* эксперимент для [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов и их прекурсоров 72

2.3.2 *In vitro* эксперимент для тиопирано[2,3-*b*]хинолинов 74

2.4 Молекулярный докинг с использованием пакета программ Schrödinger Suite 2022-4 75

2.4.1 Молекулярный докинг для [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазепинов 76

2.4.2 Молекулярный докинг для тиопирано[2,3-*b*]хинолинов 79

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 87

3.1 Методики синтеза соединений 87

3.2 Рентгеноструктурный анализ 106

3.3 Биологическая активность 107

3.3.1 Исследование цитотоксичности 107

3.3.2 Анализ снижения цитопатического эффекта 107

3.4 Молекулярное моделирование 108

3.4.1 Подготовка белковых структур 108

3.4.2 Подготовка структур лигандов 108

3.4.3 Молекулярный докинг: построение сетки области докинга (GridBox) 108

3.4.4 Молекулярный докинг: процедура докинга 109

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 113

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 114

ПРИЛОЖЕНИЕ А. СПЕКТРЫ ЯМР СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ 128

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. СТРУКТУРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СОЕДИНЕНИЙ В СООТВЕТСТВИЕ С РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫМ АНАЛИЗОМ 181

БЛАГОДАРНОСТИ 184

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования. Драматические события последних десятилетий показали актуальность разработки лекарственных средств против пандемически опасных вирусных инфекций [1]. Анализ библиографии и последние данные (2022 года) о биологической активности субстанций лекарственных средств, одобренных FDA, свидетельствуют о значительной роли полиядерных («гибридных») азотистых гетероциклических систем на современном фармацевтическом рынке. Например, в состав молекул таких высокоэффективных низкомолекулярных лекарственных средств как Quviviq, Vivjoa, Pyrukynd, Rezlidhia, Sotyktu, входят 1,2,3-, 1,2,4-триазольное, тетразольное или хинолиновое кольцо. Стоит также отметить потенциал введения атома серы в молекулу гетероцикла на примере, который явно прослеживается в структуре молекул противовирусных лекарственных средств, таких как «Триазавирин», «Балоксавир марбоксил», «Умифеновир» и «Ламивудин» [2–7]. Таким образом, учитывая тенденцию к разработке фармакологических препаратов на основе гибридных соединений, имеющих в своем составе несколько серо- и азотсодержащих гетероциклических фрагментов, представляется актуальным поиск новых активных компонентов противовирусных лекарственных средств среди триазолотиадиазинов, триазолотиадиазепинов, тетразолотиадиазинов, тетразолотиадиазепинов, тиопиранохинолинов и тетразолильных или триазолильных производных последних.

Степень разработанности темы диссертационного исследования. Анализ публикаций показал перспективность изучения свойств таких гибридных гетероциклических аннелированных систем, как триазолотиадиазины, триазолотиадиазепины, тетразолотиадиазины, тиопиранохинолины. Синтез данных соединений включает в себя разнообразные химические превращения и требует использования различных исходных соединений, что создает сложность в унификации методов их синтеза. Следовательно, существует необходимость в разработке эффективных методов синтеза, которые бы основывались на использовании ограниченного числа ключевых реагентов. Это позволит значительно упростить и ускорить процесс синтеза данных перспективных целевых соединений, способствуя более эффективной подготовке для их дальнейших исследований и возможных применений в качестве активных фармацевтических ингредиентов лекарственных средств. Кроме того, разработка унифицированных методов синтеза таких гетероциклических соединений играет важную роль при необходимости масштабирования лабораторных методов синтеза данных соединений с целью организации малотоннажного производства.

Цели и задачи диссертационного исследования. Целью диссертационного исследования является разработка новых подходов к синтезу аннелированных серосодержащих азотистых гетероциклов, обладающих потенциальной противовирусной активностью, на основе взаимодействия производных триазол-, тетразол-, хинолинтиолов с ключевым аннелирующим реагентом – 3-фенилпроп-2-иналем.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) Изучить закономерности взаимодействия 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов, 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола с 3-фенилпроп-2-иналем.

2) Изучить закономерности взаимодействия 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов и азометинов, полученных в реакциях 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида с триазол- и тетразоламинами, с 3-фенилпроп-2-иналем в условиях тандемной реакции Михаэля/(аза-)Морита-Бейлиса-Хиллмана.

3) Выполнить компьютерный прогноз биологической активности, а также экспериментальное *in vitro* исследование противовирусной активности целевых соединений.

Научная новизна. Синтезированы новые гибридные полиядерные гетероциклические системы ряда [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина, тиопирано[2,3-*b*]хинолина. В ходе исследований были впервые получены тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепины, как представители нового класса полиядерных гетероциклических соединений. Предложен комплекс унифицированных методов, основанных на использовании единого ключевого аннелирующего реагента – 3-фенилпроп-2-иналя, что открывает новые возможности для более эффективного и рационального направленного синтеза полиядерных систем, включающих фрагменты азот- и серосодержащих гетероциклов, принадлежащих к различным рядам.

Впервые проведено систематическое изучение закономерностей взаимодействия 3-фенилпроп-2-иналя с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами и 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолом. Показано, что 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы в данной реакции образуют азометины, а 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол – продукт циклизации – 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепин. Показано, что катализируемая основанием циклизация продуктов взаимодействия 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и 3-фенилпроп-2-иналя – 4-((проп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов – приводит к образованию смеси 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина и (Z)-7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина. В то же время циклизация соответствующих 4-((проп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов привела к образованию исключительно 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Показана принципиальная возможность взаимопревращений 6,7-дигидро-

5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов и 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Встречный синтез последних на основе взаимодействия α-бромкоричного альдегида с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами подтвердил строение и индивидуальность полученных соединений. Впервые получены 3-этил- и 3-пропил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины. Гидрирование азометинового фрагмента тиадиазепинового кольца привело к образованию 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов.

Необходимый для циклизации в тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин 1-((проп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиол удалось получить с использованием 2-тетрагидропиранильной защитной группы по следующей схеме: присоединения 3,4-дигидро-2*H*-пирана к 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолу, конденсация продукта этой реакции с 3-фенилпроп-2-иналем, гидрирование азометинового фрагмента и снятие защитной 2-тетрагидропиранильной группы. Катализируемая основанием внутримолекулярная циклизация последнего привела к образованию (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина только в условиях микроволновой активации. Дегидрирование фрагмента C–NH тиадиазинового кольца позволило получить (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин. Последний был также впервые получен встречным синтезом α-бромкоричного альдегида с 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолом.

Разработан новый метод синтеза 2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегидов, содержащих в положении 4 фрагмент различных азоламинов или гидроксильную группу, на основе тандемной реакции, включающей присоединение по Михаэлю 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида или соответствующих азометинов по тройной связи 3-фенилпроп-2-иналя с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией по (аза-)Морита-Бейлису-Хиллману. Впервые обнаружено, что широкодоступный триэтиламин выполняет роль эффективного катализатора не только в реакции Михаэля, но и в последующей реакции (аза-)Морита-Бейлиса-Хиллмана. Изученная реакция позволила получить целевые соединения с высокими выходами. Введение в тандемную реакцию азометинов 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида впервые позволило ввести в положение 4 тиопиранохинолинового кольца аминогруппу с гетероциклическим заместителем, что значительно расширяет перспективы поиска новых лекарственных кандидатов в ряду 4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолина.

Для предсказания биологической активности полученных соединений был использован современный веб-ресурс PASS Online 2022. Молекулярный докинг, выполненный в программе AutoDock Vina, выявил высокие значения оценочной функции взаимосвязи мишени – нейраминидазы вируса гриппа А – с лигандами – синтезированными целевыми соединениями. Исследование *in vitro*, проведенное против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), выявило

13 соединений-лидеров, активность которых (SI) оказалась в пределах 10–300, что существенно превышает значение для эталона (римантадина). Для интерпретации полученных данных было проведено компьютерное моделирование с использованием профессионального пакета программ Schrödinger Suite 2022-4. По результатам расчетов предпочтительным объектом для взаимодействия исследуемых лигандов является канал M2 и белок PB2 вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Выявлено влияние длины цепи алифатического заместителя, его положения в гетероциклическом фрагменте (в случае 4-тетразолиламино-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолинов), гибридизации атома азота в молекулах [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазина и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина на противовирусную активность.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанные в ходе диссертационной работы подходы к синтезу [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов и тиопирано[2,3-*b*]хинолинов могут быть применены и, в случае необходимости, относительно просто модифицированы для получения широкого спектра аналогичных структур. Методы отличает эффективность, относительная простота исполнения, безопасность, что делает их доступными для масштабирования. Унификация с использованием единого ключевого аннелирующего реагента открывает новые возможности в разработке гибких опытно-промышленных производств таких разноплановых гетероциклических систем. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие выраженную противовирусную активность по сравнению с эталоном – римантадином. Для интерпретации полученных экспериментальных данных проведена оценка эффективности связывания молекул синтезированных соединений с мишенью белка пандемически опасного вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (свиной грипп).

Методология и методы исследования. Использован комплекс методов синтеза, включающий меж- и внутримолекулярное нуклеофильное присоединение, внутримолекулярную циклизацию, нуклеофильное присоединение по Михаэлю, реакцию Морита-Бейлиса-Хиллмана. Установлено строение и индивидуальность синтезированных соединений современными прецизионными методами исследования: спектроскопией ЯМР на ядрах ^{1}H, ^{13}C, в том числе с использованием двумерных экспериментов, рентгеноструктурным анализом, масс-спектрометрией высокого разрешения, ИК Фурье-спектроскопией, тонкослойной хроматографией. Проведен компьютерный прогноз биологической активности с помощью построения моделей взаимосвязи «структура-активность» PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) для качественной оценки активности и моделей «структура-свойство» 3D-QSAR (Quantitative structure activity relationship) в программе AutoDoc Vina для

количественной оценки противовирусной активности подобранных гетероциклических соединений, а также в необходимых случаях с использованием пакета программ Schrödinger Suite 2022-4. *In vitro* исследование проводилось против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 в клетках MDCK.

Положения, выносимые на защиту.

1) Методы синтеза производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, 4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегидов с использованием ограниченного числа ключевых субстратов – таких строительных блоков, как 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы, 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол, 2-меркаптохинолин-3-карбальдегиды с одной стороны, и ключевого аннелирующего реагента – 3-фенилпроп-2-иналя – с другой.
2) Введение фрагмента различных азоламинов в положение 4 тиопирано[2,3-*b*]хинолина по следующей схеме: синтез азометинов из 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и азоламинов, тандемная реакция Михаэля/аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана полученных азометинов с 3-фенилпроп-2-иналем.
3) Компьютерный прогноз биологической активности синтезированных соединений с использованием моделей взаимосвязи «структура-активность» PASS 2022 (Prediction of Activity Spectra for Substances) для качественной оценки активности и моделей «структура-свойство» 3D-QSAR (Quantitative structure activity relationship) в программе AutoDoc Vina для количественной оценки противовирусной активности подобранных гетероциклических соединений, а также с использованием пакета программ Schrödinger Suite 2022-4.
4) Результаты *in vitro* исследований против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1).

Степень достоверности и апробация результатов диссертационной работы обеспечивается взаимодополняющими современными сертифицированными методами инструментального анализа для установления и подтверждения строения и индивидуальности синтезированных соединений, такими как ЯМР-спектроскопия на ядрах ^{1}H, ^{13}C, в том числе с использованием двумерных экспериментов, ИК Фурье-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, тонкослойная хроматография.

Результаты диссертационного исследования были представлены на ряде международных и всероссийских конференций и одном симпозиуме: всероссийская конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021); восьмая междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты

Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Санкт-Петербург, 2023); VII международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2023)» (Екатеринбург-Пермь, 2023); всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023); XXIX International Symposium «Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery» (онлайн, 2023).

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ (5 статей в рецензируемых Scopus и WoS журналах и 5 тезисов докладов). По результатам работы была подана заявка на патент на изобретение (заявка № 2022132624/04(071131)).

Работа состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы (136 наименований) и двух приложений. Работа изложена на 184 страницах и содержит 19 таблиц, 75 схем и 29 рисунков.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Актуальные проблемы разработки эффективных лекарственных средств для лечения пандемически опасных вирусных инфекций

Как показывает последнее десятилетие, создание новых лекарственных средств, которые эффективны в отношении вирусных инфекций, наряду с вакцинами, является одной из наиболее актуальных задач современной медицины [8]. Это прежде всего связано с полиэтиологичностью и контагиозностью вирусных инфекций, высокой изменчивостью вирусов и появлением новых особо опасных агентов [9].

Разработка лекарственного средства является сложным длительным процессом, включающим распознавание молекулярной структуры потенциальных соединений-лидеров, рациональный синтез целевых соединений, основанный на результатах ретросинтетического анализа и применении современного арсенала методов органической и биоорганической химии, доклинические и клинические исследования, разработку готового лекарственного средства и вывод его на фармацевтический рынок (Рисунок 1, комплекс вопросов, связанных с доклиническими и клиническими исследованиями не отображен) [10]. Наиболее трудоемкими из них являются этапы поиска потенциально активных структур, а также разработки методов их синтеза.

Рисунок 1 – Схема разработки лекарственных субстанций

В стратегии рационального дизайна лекарств для поиска соединений-лидеров, как правило, используют метод скрининга *in silico* [11], [12]. Это отбор с помощью компьютерного моделирования химических соединений по определенным характерным свойствам с использованием массивных (обычно состоящих из сотен тысяч соединений) существующих или виртуальных коллекций молекулярных структур. Тем не менее, с учетом тенденции к разработке химических соединений, способных проявлять мультитаргетную активность, применение данной методологии крайне неэффективно и вполне закономерно заменяется или дополняется молекулярным докингом [13]. Данный метод компьютерного моделирования основан на построении моделей взаимосвязей «структура-свойства» 3D-QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship), что позволяет количественно оценить биологическую активность выбранных соединений, предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы (лиганда) по отношению к другой (мишени) [14], [15].

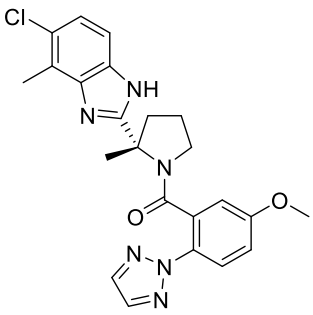
Этап органического синтеза, начинающийся с лабораторной разработки методов синтеза, играет важную роль в цепочке создания эффективных лекарственных средств, занимая существенную долю времени и ресурсов. Как известно, эти методы существенно различаются уровнями сложности, определяемыми природой химического процесса, числом химических стадий, числом и сложностью операций, особенностями химического строения, реакционной способностью исходных веществ и целевых продуктов, природой катализаторов, растворителей, особенностями массо- и теплообмена. Одним из главных критериев, наряду с эффективностью, является безопасность проведения синтетических стадий, включающая и экологическую защиту производственного объекта, что обуславливает дальнейшую возможность масштабирования процесса создания лекарственных субстанций. Необходимы надежные и универсальные методологические подходы к получению биологически активных химических соединений. Здесь на вооружении имеются несколько стратегий к разработке эффективных методов синтеза. Так, большое значение имеет использование тандемных реакций, позволяющих проводить последовательный каскад превращений для получения сложных молекулярных систем с высокой степенью структурной сложности [16]. Это позволяет синтезировать новые соединения с высокой эффективностью и экономичностью. Тем не менее, такой подход нередко снижает выход реакций из-за протекания побочных процессов [17–19]. Нередко, при масштабировании лабораторного синтеза все преимущества такой методологии one-pot обнуляются в силу необходимости очищать целевой продукт от накопившихся примесей. В связи с этим, используя ретросинтетический подход к созданию «малых молекул», химики стараются в многостадийных синтезах придерживаться стратегии конвергентного

синтеза, что позволяет увеличить общий выход целевых соединений в сравнении с использованием линейного подхода [20]. Но и при реализации конвергентного подхода имеются свои проблемы, такие как согласованность в координации действий, соблюдение установленных сроков, обеспечение качественной подготовки промежуточных реагентов, участвующих в финальной стадии конвергентного синтеза. При решении этой проблемы критически важно провести всестороннюю и объективную оценку уровня сложности синтеза АФИ. Главным критерием при такой оценке, безусловно, является количество синтетических стадий и сложность их проведения. Эти параметры имеют прямое влияние на успешность синтеза и его эффективность. Выявление уровня сложности и числа этапов синтеза АФИ позволяет определить, насколько данный процесс может быть ресурсо- и времязатратным. Это также важно с точки зрения масштабирования производства. Если синтез АФИ требует многочисленных сложных стадий, то становится сложнее обеспечить его высокую производительность на промышленном уровне. Поэтому оценка уровня сложности синтеза АФИ имеет прямое отношение к возможности обеспечения доступности и широкого распространения лекарственных средств.

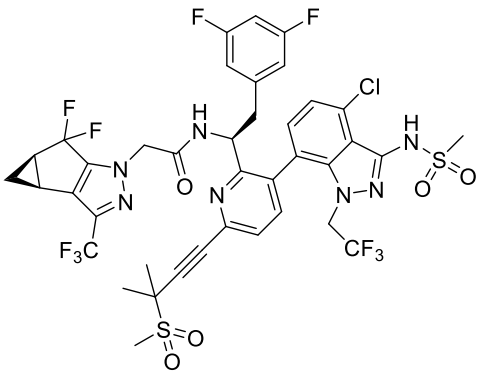
Таким образом, основным приоритетом для исследователей в области разработки новых лекарственных средств являются разработка эффективных и безопасных методов органического синтеза целевых соединений. Успешное проведение синтеза является ключевым моментом в создании активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Для этого необходимо разработать надежные и экономически эффективные методы синтеза, что обеспечит высокую доступность АФИ.

1.2 Азот- и серосодержащие «гибридные» гетероциклические системы как перспективные объекты исследований и разработок в области, обозначенной в п.1.1

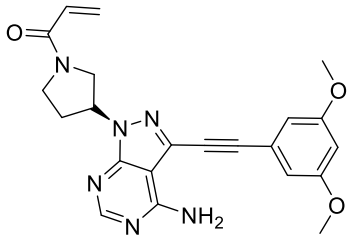
Азотсодержащие гетероциклы являются одними из наиболее значимых структурных компонентов лекарственных средств. Так, анализ данных о высокоэффективных низкомолекулярных лекарственных средствах, одобренных FDA, показал увеличение доли азотистых гетероциклов с 59% в 2014 году до 73% в 2022 году [13], [21]. При этом признанными лидерами в этой области являются фрагменты 1,2,4- и 1,2,3-триазолов, тетразола, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразола и хинолина, входящие в аннелированную или неаннелированную «гибридную» систему (Рисунок 2).



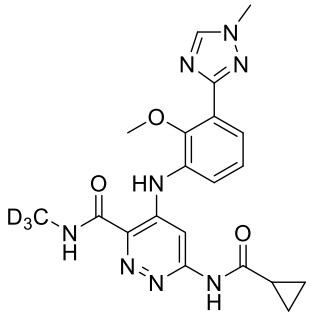
Quiviviq,
OX1/2 dual antagonist
(daridorexant)
for insomnia



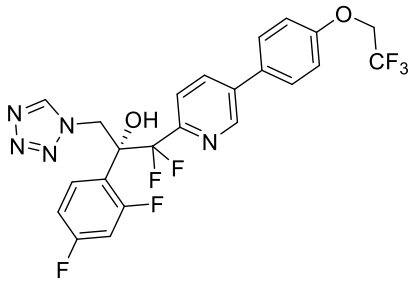
Sunlenca,
HIV-1 capsid inhibitor
(lenacapavir)
for multidrug resistant HIV-1 infection



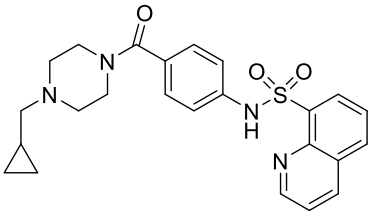
Lytgobi, irreversible
FGFR1-4 inhibitor
(futibatinib)
for iCCA with FGFR2 rearrangements



Sotyktu, TYK2
allosteric inhibitor
(deucravacitinib)
for moderate-to-severe plaque psoriasis



Vivjoa, antifungal
(CYP51 inhibitor)
(oteseconazole)
for RVVC in non-reproductive females



Pyrukynd, PK activator
(mitapivat)
for hemolytic anemia in PK
deficiency hematology

Рисунок 2 – Некоторые высокоэффективные низкомолекулярные лекарственные средства, одобренные FDA в 2022 году

Данные гетероциклы играют важную роль в создании противовирусных лекарственных средств [22]. И здесь стоит отметить потенциал введения атома серы в молекулу гетероцикла [7] на примере таких противовирусных лекарственных средств, как «Триазавирин» [23], «Балоксавир марбоксил» [4], «Умифеновир» [24] и «Ламивудин» (Рисунок 3) [25].

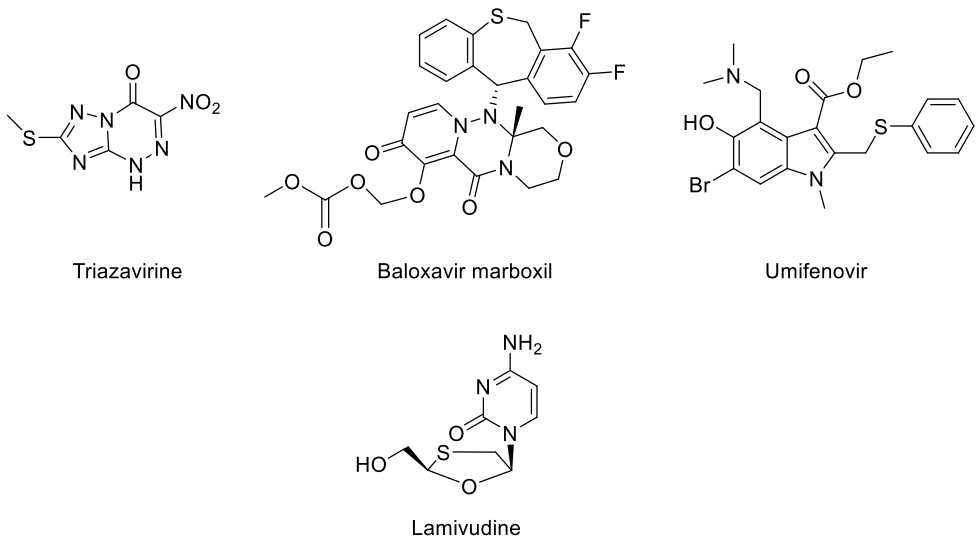


Рисунок 3 – Противовирусные лекарственные средства, в структуре которых содержится азотистый гетероцикл и атом серы

В связи с этим перспективными кандидатами для разработки новых противовирусных лекарственных средств являются аннелированные «гибридные» серо- и азотсодержащие гетероциклы, имеющие в своей структуре тио-1,2,4-триазольный, тиотетразольный, тиохинолиновый фрагменты. К таким соединениям относятся триазолотиадиазины, триазолотиадиазепины, тетразолотиадиазины, тетразолотиадиазепины, тиопиранохинолины и их тетразолильные и триазолильные производные (Рисунок 4). По литературным источникам указанные вещества привлекают внимание исследователей своей реакционной способностью и биологической активностью [26–38]. В то же время данные об их противовирусной активности ограничены [39–41].

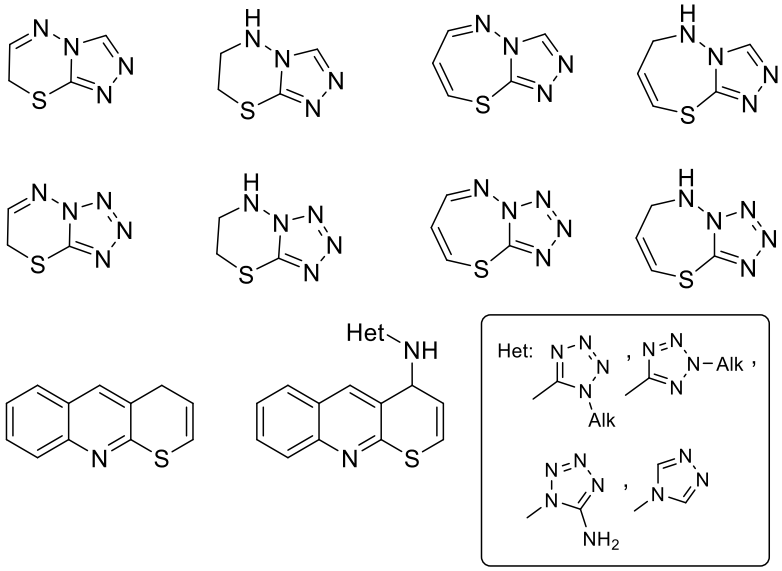


Рисунок 4 – Наиболее перспективные полиядерные «гибридные» серо- и азотсодержащие гетероциклы

Интерес к данным гетероциклам как перспективным скаффолдам для создания новых обладающих противовирусной активностью соединений неизменно растет, стимулируя исследователей к разработке эффективных методов их синтеза и модификации целевых молекул. Необходимы надежные и универсальные подходы к созданию оригинальных эффективных противовирусных лекарственных средств, в том числе широкого спектра действия, на их основе, что в конечном счете позволит создать малотоннажные производства активных фармацевтических ингредиентов. В связи с этим в следующей подглаве были проанализированы существующие методики синтеза указанных соединений, что позволило определить направление разработки новых подходов к их получению.

1.3 Методы синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

1.3.1 Синтез 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Один из методов синтеза 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов заключается в алкилировании 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола по меркаптогруппе α-галогенкетонами с последующей циклизацией полученного аддукта. В статье [42] описано алкилирование 3-фенил-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола бромацетофеноном в этаноле в присутствие карбоната калия при нагревании в течение трех часов. Замыкание полученного соединения в тиадиазин было осуществлено с помощью хлорокиси фосфора при нагревании в течение 15 минут (Схема 1). Выход реакции составил 43%. Также в статье [43] описывают подобную реакцию без катализа.

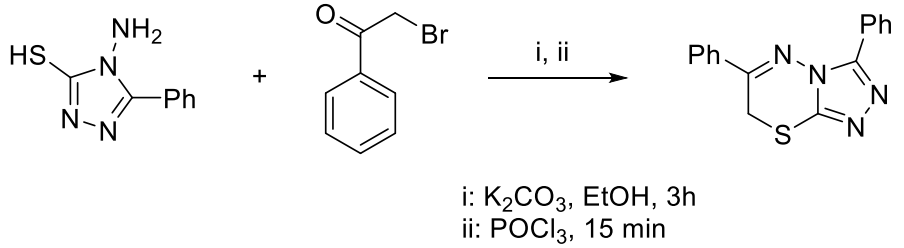


Схема 1 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина

Проведение подобной реакции также возможно в иных условиях: кипячении в метаноле в течение 5 часов с выходом в 71% (Схема 2) [43].

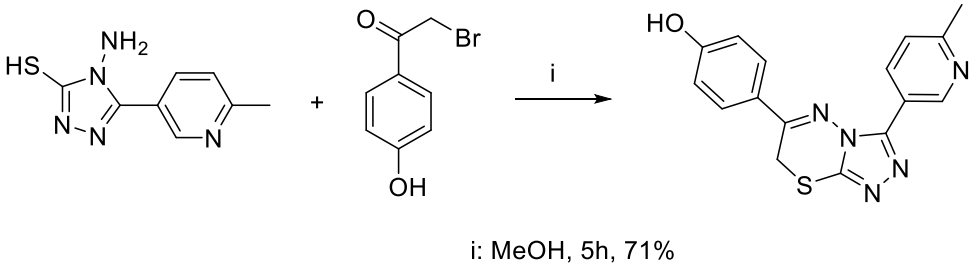
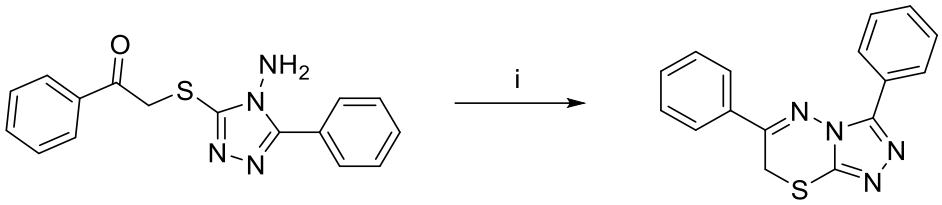


Схема 2 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина

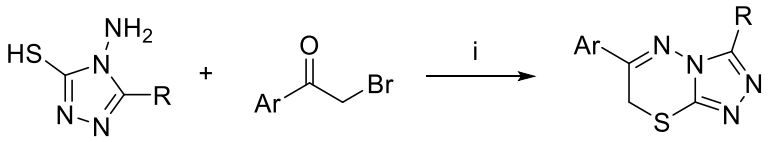
В статье [44] циклизация алкилированного аминотриазолотиола в тиадиазин была осуществлена при нагревании в пиридине в течение трех часов (Схема 3). Выход составил 65%.



i: Pyridine, 3h, 65%

Схема 3 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина

В статье [45] приведены данные о циклизации различных ароматических бромацетофенонов с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами в условиях микроволновой активации (Схема 4).

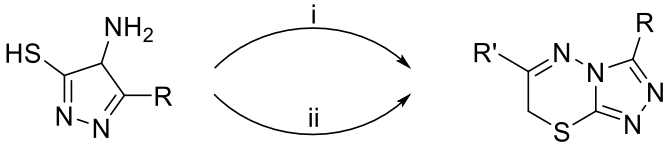


i: EtOH, MWI, 30 min, 90–99%
Ar = Ph, 4-F-Ph, 4-NO_2-Ph, 4-OMe-Ph
R = Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-OMe-Ph

Схема 4 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Данный метод отличается высокой скоростью реакции и высокими выходами.

Авторы статьи [46] показали возможность использования в этой реакции ионных жидкостей в качестве растворителя и катализатора (Схема 5).



i R'$COCH_2Br$ / CH_3CN / K_2CO_3
ii R'$COCH_2Br$ / $EtPyBF_4$

Схема 5 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Выходы для синтеза 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Выходы реакций в соответствие с методикой [46]

R	R’	Выход реакции (путь i), %	Выход реакции (путь ii), %
H	Me	71	–
Me	Me	50	–
H	Ph	75	69
Me	Ph	78	83
Bn	Ph	98	98
Ph	Ph	53	50
4-MeOPh	Ph	96	35
Ph	4-Cl-Ph	93	86
H	4-MeO-Ph	91	–
Me	4-MeO-Ph	78	–

В качестве реагента в реакции с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами помимо α-галогенкетонов может быть использован хлорацетонитрил [47]. Реакцию проводили в кипящей ледяной уксусной кислоте в присутствии серной кислоты как катализатора в течение трех часов (Схема 6).

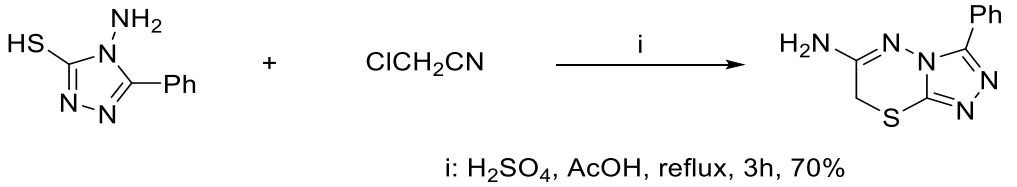


Схема 6 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина

В тоже время использование ацетонитрила, этилцианоацетата, малононитрила или цианоацетамида вместо хлорацетонитрила привело к образованию не 3-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, а 3-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов (Схема 7). В процессе кислотно катализируемой реакции проходил гидролиз сложноэфирной и нитрильной групп.

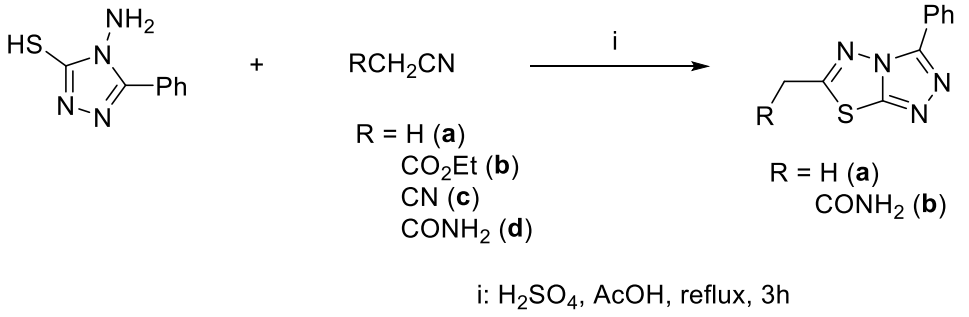
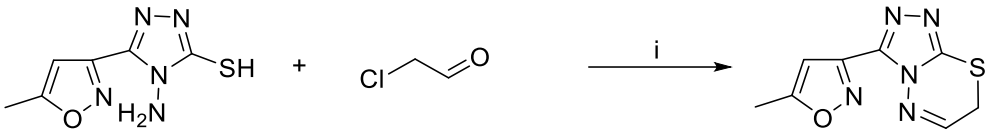


Схема 7 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов

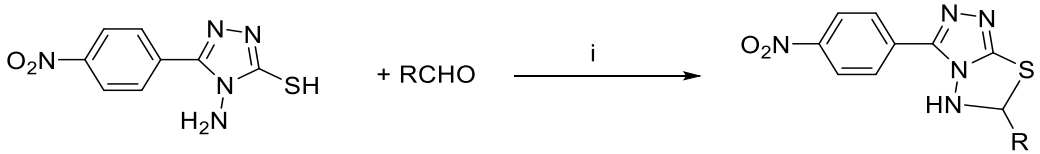
Также было исследовано взаимодействие 4-амино-5-меркапто-3-(5-метилизоксазол-3-ил)1,2,4-триазола с хлорацетальдегидом [48], которое привело к образованию 3-(5-метилизоксазол-3-ил)-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина с высоким выходом. Реакцию проводили в кипящем этаноле в условиях кислотного катализа (HCl) (Схема 8).



i: HCl, EtOH, reflux, 6h, 72%

Схема 8 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина

В тоже время в случае использования муравьиного, коричного и ароматических альдегидов, а также бут-2-еналя (Схема 9) при pH=5–6 образуются исключительно 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолы [49]:



i: HCl, EtOH, 70°C, 8–10h
R = Ar, H, Ph-CH=CH, CH_3-CH=CH

Схема 9 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов

Все вышеописанные методы получения 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов подразумевали использование α-галогенпроизводных карбонильных соединений. В то же время использование различных карбонильных соединений, а также производных ацетонитрилов, не содержащих галоген в α-положении, приводило к образованию [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Поэтому достаточно неожиданным нам показался результат, описанный в статье [47]. Взаимодействие 4-амино-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с ароматическими и алифатическими кетонами в ледяной уксусной кислоте приводило к образованию соответствующих 3-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (Схема 10).

Выходы реакции представлены в таблице 2.

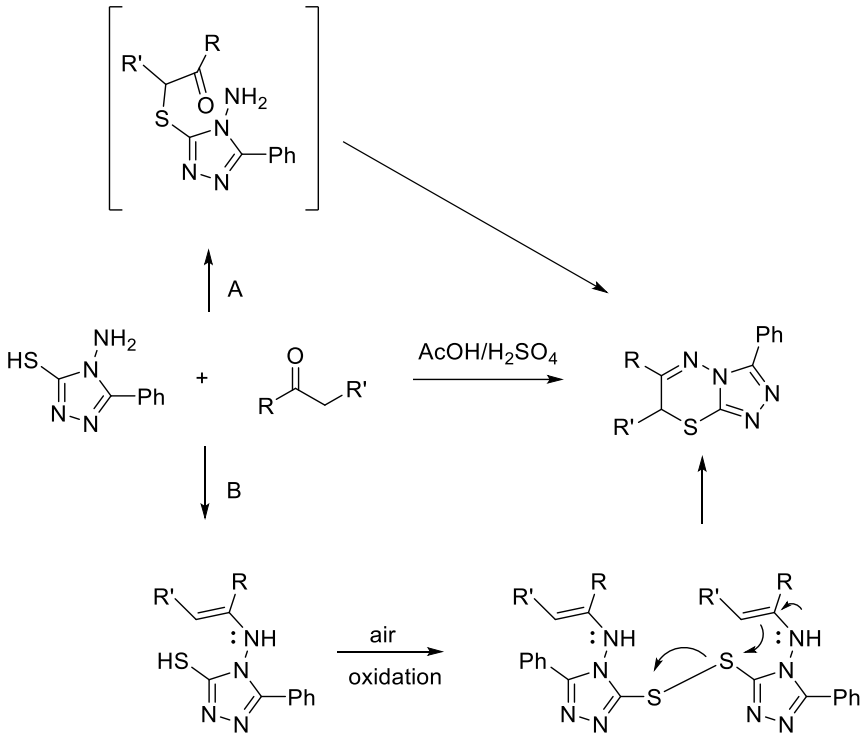


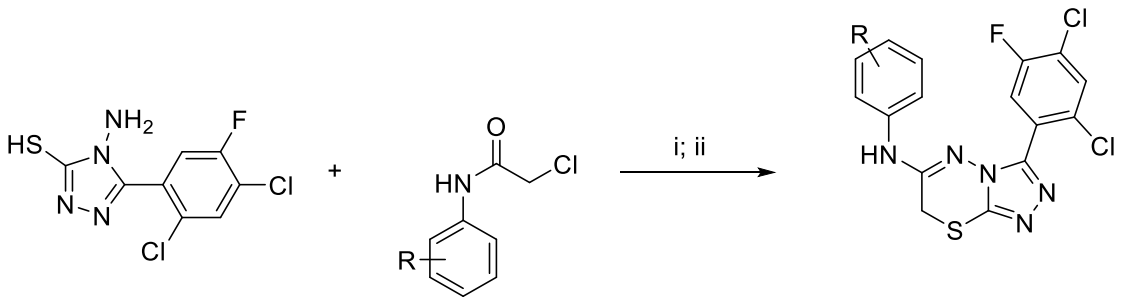
Схема 10 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Таблица 2 – Выходы реакций в соответствие с методикой [47]

R	**R'**	**Выход, %**
Ph	H	69
4-ClPh	H	58
4-BrPh	H	68
4-Tol	H	78
4-MeOPh	H	73
4-H_2NPh	H	60
4-HOPh	H	88
1-Naph	H	80
Me	CO_2Et	87.5
Me	Ac	84.5
Me	Me	55

Помимо алифатических, в реакцию вводили циклические кетоны, такие как циклопента-, циклогекса-, циклогепта- и циклооктаноны. Выходы также были высокими: 66–84%.

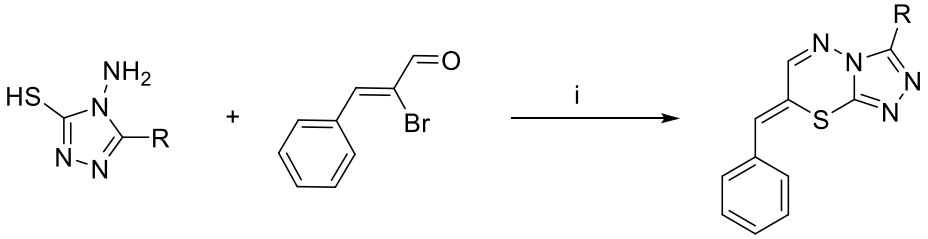
В статье [50] показана возможность использования α-хлорамидов в качестве реагента (Схема 11). Циклизацию проводили в течение 2–3 часов. Выходы составили 60–84%.



i: KOH, EtOH, reflux, 1h, 60–84%
ii: $POCl_3$, reflux, 2–3h
R = 4-Me; 4-Cl; 4-OMe; 4-OEt; 4-F; 2,3-Cl_2; 2,4-Cl_2; 2,6-Cl_2; 2,3-Me_2; 2,4-Me_2; 2,6-Me_2; 3-Cl-4-F; 2,4,6-Me_3; 2,4,5-Cl_3; 2-CF_3

Схема 11 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Авторы патента [35] предложили метод синтеза 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов из 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и полуторного избытка α-бромкоричного альдегида в присутствии двукратного избытка триэтиламина (Схема 12). Реакцию проводили в кипящем этаноле. Выходы составили 45–77%.



i: Et_3N, EtOH, reflux, 5h, 45–77 %

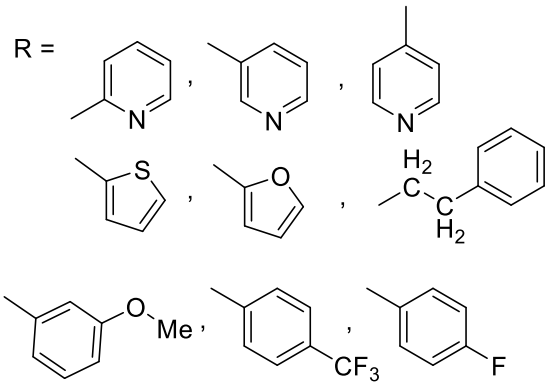


Схема 12 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

В статье [51] авторы использовали в качестве исходных веществ α-бром-α,β-этиленовые кетоны (Схема 13). Реакцию проводили в кипящем этаноле в присутствии 10% раствора гидроксида калия в течение 5 часов.

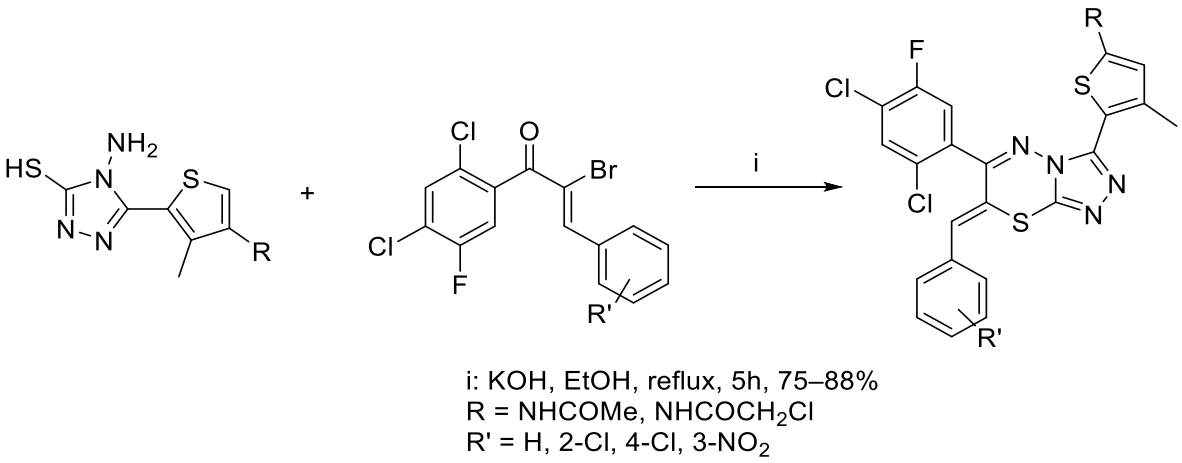


Схема 13 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Выход реакции составил 75–88%.

Отдельное внимание стоит уделить реакции пропаргилирования по атому серы 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов с последующей циклизацией продукта реакции (Схема 14) [52].

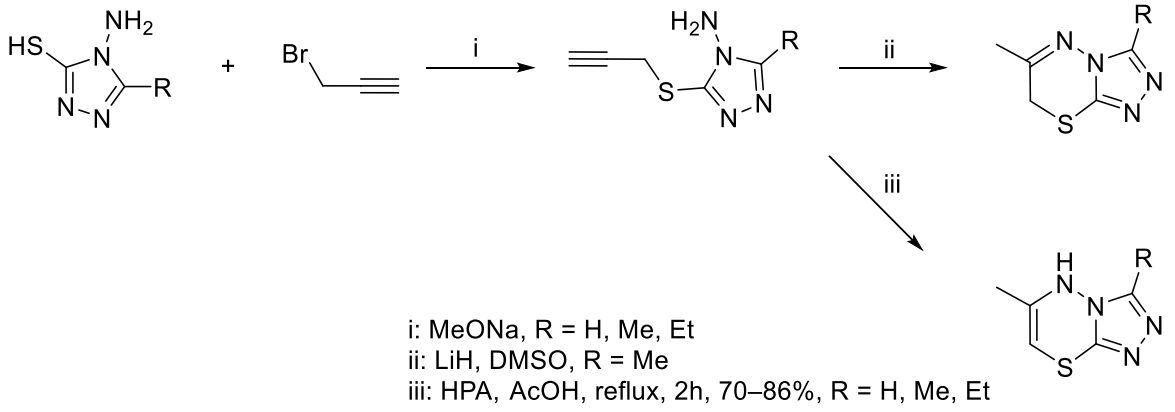
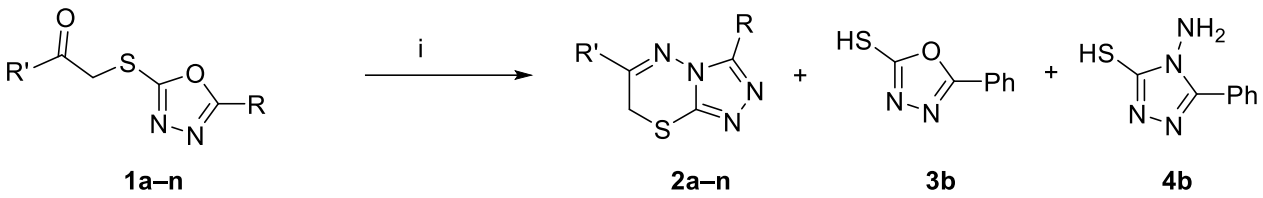


Схема 14 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Циклизация пропаргилтиотриазола в ДМСО в присутствии гидрида лития привела к образованию 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов. В тоже время использование гетерополикислот (HPA) ($H_{14}[NaP_5W_{29}MoO_{110}]$, $H_6P_2W_{18}O_{60}$), позволило получить 5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины.

В статье [53] описан метод получения 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов на основе взаимодействия 2-тио-1,3,4-оксадиазолов с гидразином (Схема 15).



i: N_2H_4*H_2O, AcOH, reflux, 4h, 48–100%
R = Et, Ph, 4-ClPh, 4-BrPh, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl
R' = Me, Ph

Схема 15 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

На примере соединения **1b** было изучено взаимодействие реагентов в различных условиях (Таблица 3). При проведении реакции в этаноле происходило расщепление связи S–C с образованием 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **3b**. В случае использования 10-кратного избытка гидразина происходило образование аминотриазолтиола **4b**.

Таблица 3 – Выходы реакций в соответствие со статьей [53]

Эквивалент N_2H_4·H_2O	**Растворитель**	**Температурные условия, °C**	**Длительность реакции, час**	**Продукт реакции (выход,%)**
1	EtOH	78	4	3b (61)
10	–	120	1	4 (100)
2	AcOH	118	4	2b (79)
2	AcOH	25	192	2b (41)
1	HCl/EtOH	78	5	2b (3)

Реакция **1b** с гидразином в этаноле в присутствии HCl дала **2b** с очень низким выходом, тогда как высокие выходы **2b** были получены с использованием уксусной кислоты.

Авторы предположили следующий механизм реакции (Схема 16):

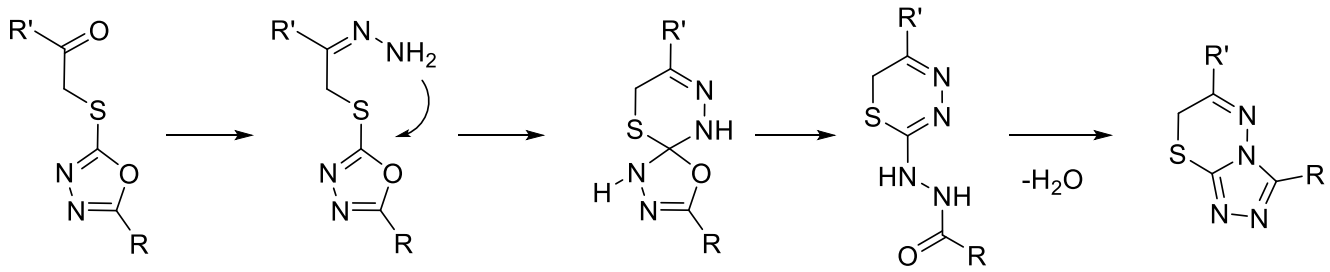


Схема 16 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

1.3.2 Синтез 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

В статье [54] приведено получение 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов гидрированием борогидридом натрия азометинового фрагмента 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина (Схема 17).

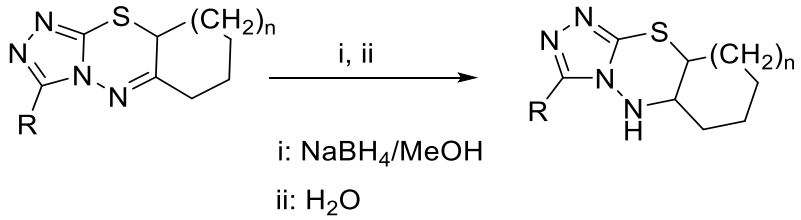


Схема 17 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Авторы статьи [54] описали закономерности взаимодействия азометиновых производных 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов с этилбромацетатом и бромацетофеноном в диметилформамиде с двукратным избытком триэтиламина (Схема 18).

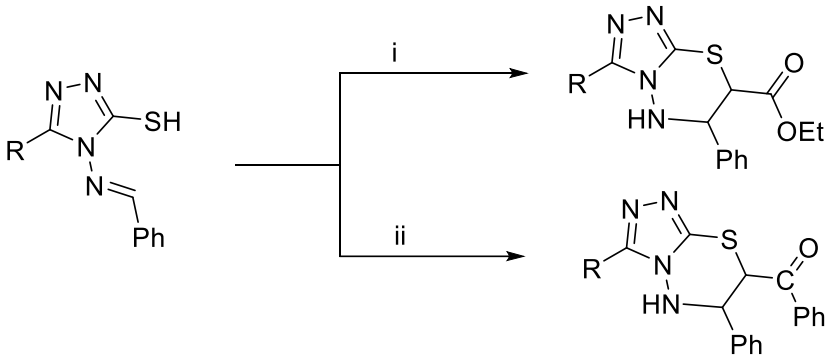


Схема 18 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Схема реакции предусматривает первоначальное алкилирование атома серы и дальнейшую внутримолекулярную циклизацию (Схема 19).

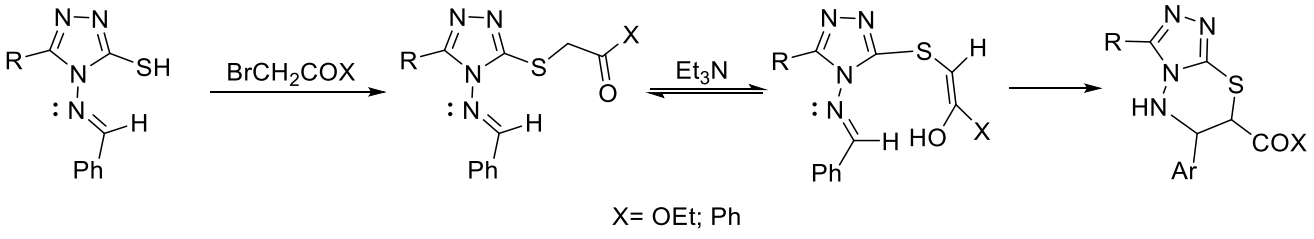


Схема 19 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

В статье [55] описана подобная реакция с участием этилового эфира хлоруксусной кислоты и α-хлорацетанилидов с получением соответствующих 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (Схема 20).

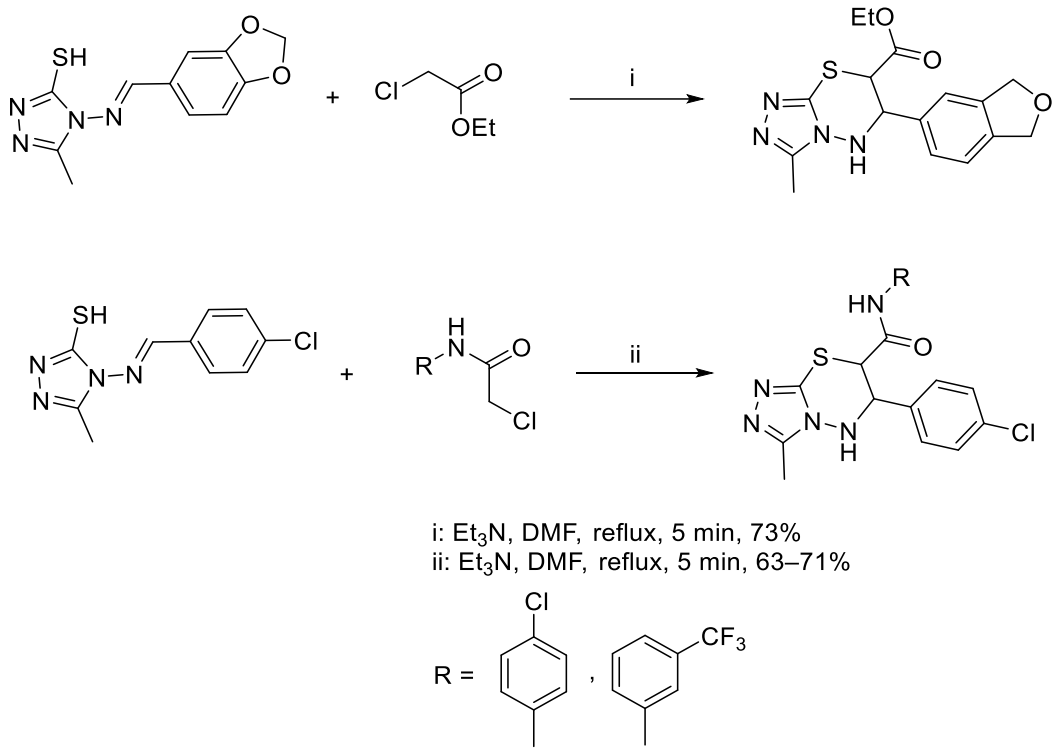


Схема 20 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Две статьи [56,57] были посвящены описанию взаимодействия 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов с α-хлоруксусной кислотой (Схема 21). Синтез проводили как при нагревании, так и в условиях микроволновой активации с образованием 5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6(7*H*)-она. Применение микроволновой активации позволило уменьшить длительность и повысить выход реакции.

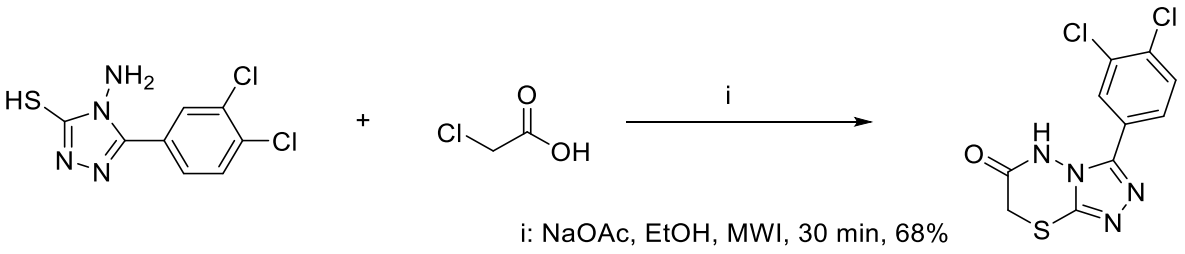


Схема 21 – Синтез 5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин-6(7*H*)-она

Также 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины можно получить взаимодействием 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола с 1,2-дихлорпроизводными, такими как 2,3-дихлорнафтахиноном и 2,3-дихлорхинаксолином (Схема 22) [58].

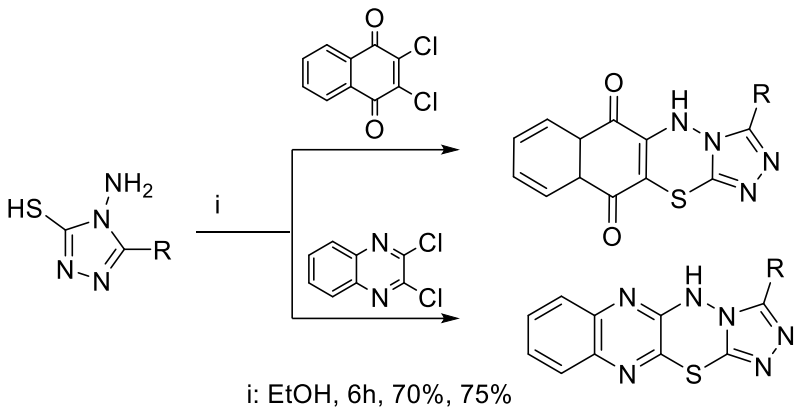


Схема 22 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

1.3.3 Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Взаимодействие 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов с фенилпроп-2-иналями в кипящем этаноле приводит к образованию [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов (Схема 23) [59].

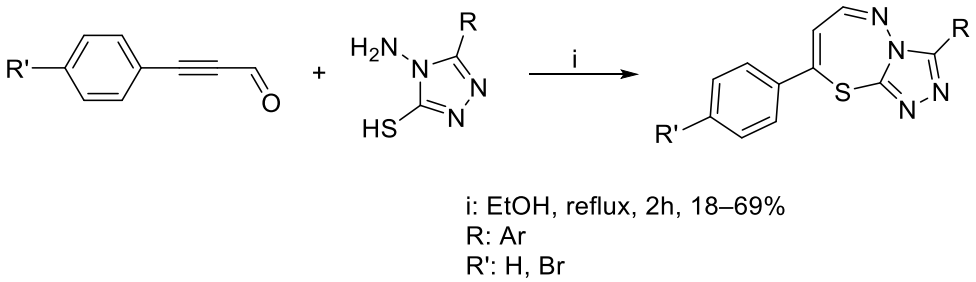


Схема 23 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

В статье [60] описано взаимодействие различных α,β-ацетиленовых кетонов с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом (Схема 24). Кипячение в этаноле позволило получить [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины с невысокими выходами. Реакции на подобных соединениях проводили также с использованием кислотного катализа [61].

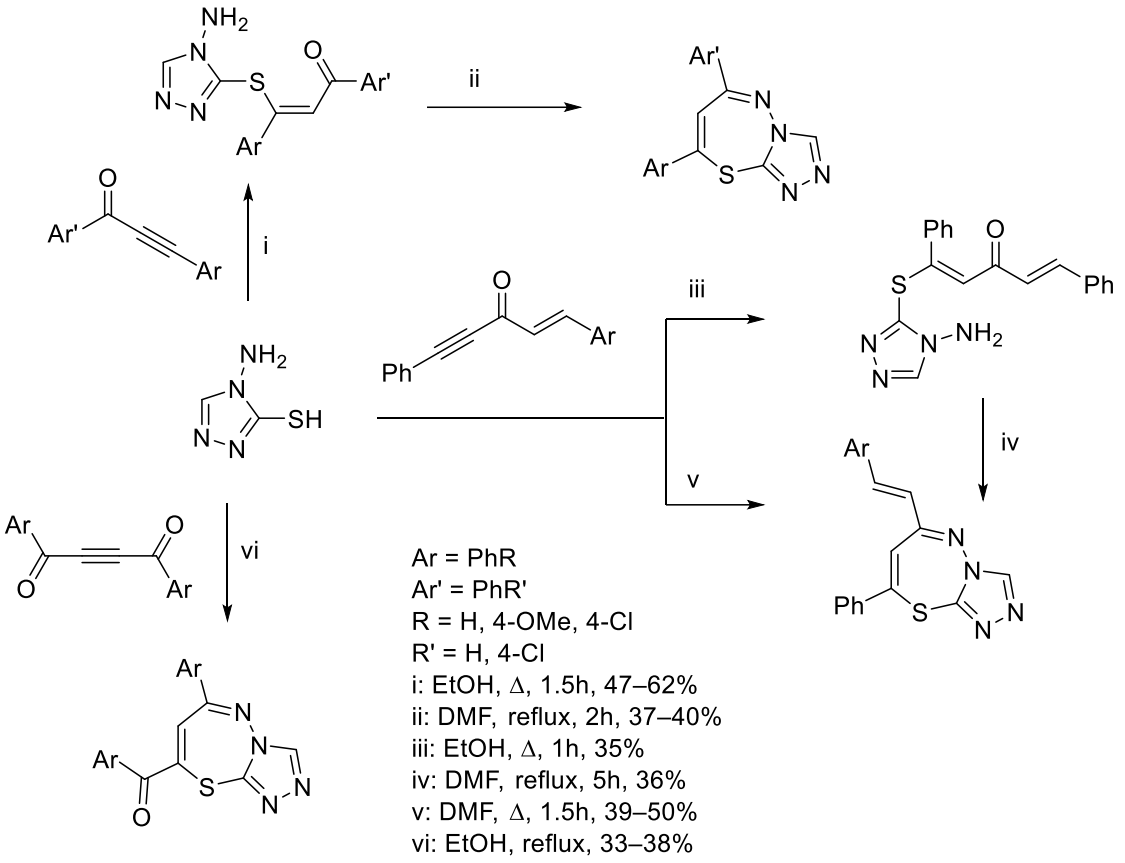


Схема 24 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Взаимодействие ацетиленовых кетонов с различными 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиоломами также описано в статье [62]. Взаимодействие с альфа,бетта-олефиновыми кетонами описано в статье [63].

При конденсации 3-формилхромонов с 4-амино-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом в условиях двухфазной системы (20% водный раствор едкого кали, бензола или дихлорметана как растворителя и тетрабутиламмоний гидросульфата $TBAHSO_4$ как межфазного катализатора) образуются 7-(2'-гидроксибензоил)-3-фенил-1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины (Схема 25) [64].

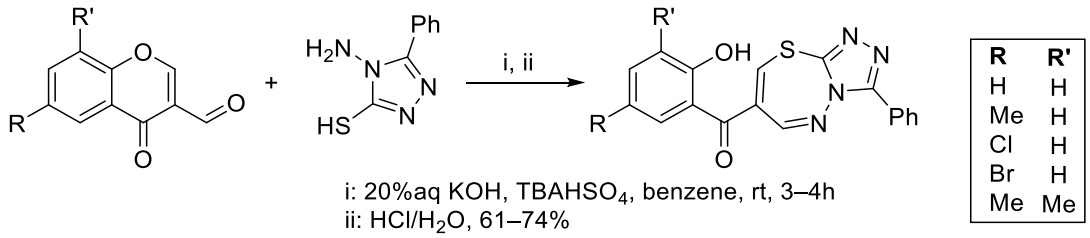
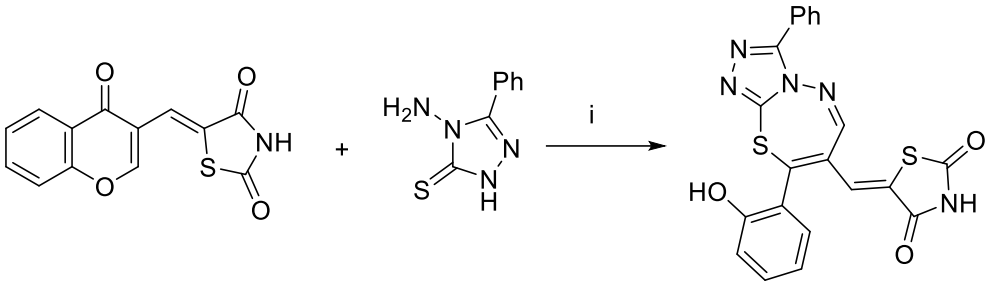


Схема 25 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

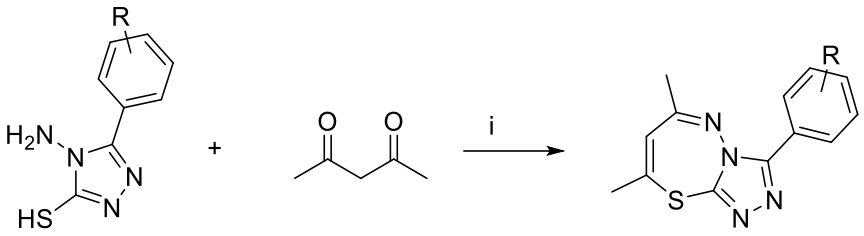
Подобная реакция с раскрытием пиранового цикла описана в статье (Схема 26) [65].



i: EtOH, KOH, reflux, 4h

Схема 26 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина

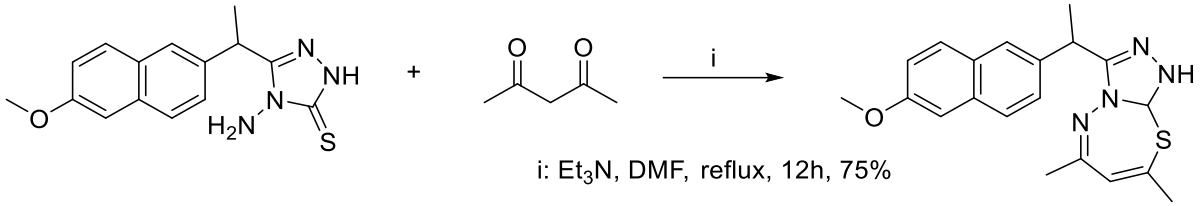
В статье [66] изучали взаимодействие 4-амино-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов с пентан-2,4-дионом в присутствии гетерополикислот Preyssler. Целевые [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины были получены с высокими выходами (Схема 27).



i: Preyssler catalyst, neat, 90°C, 1.5h, 78–93%
or
i: AcOH, reflux, 4h, 59–82%
R = 4-Cl, 4-NO_2, 4-Me, 3-Me, 3-OMe

Схема 27 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Подобные [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины также возможно получить с использованием более доступного катализатора – триэтиламина (Схема 28) [67].



i: Et_3N, DMF, reflux, 12h, 75%

Схема 28 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина

В реакцию с 4-амино-5-(трифторметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом вводили также различные илиденнитрилы с получением 3-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин-6-аминов (Схема 29) [68]. Подобные реакции описаны в статьях [69,70].

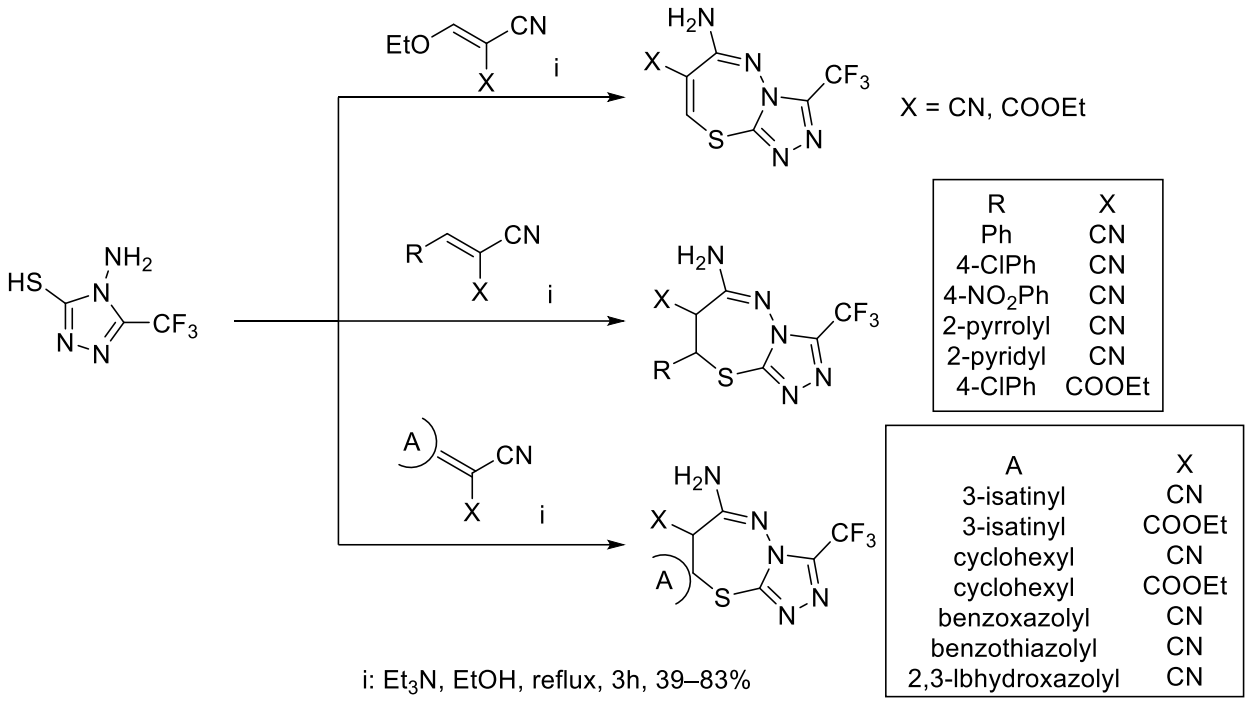


Схема 29 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Другим методом синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов является взаимодействие *β*-галогенальдегидов с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами (Схема 30) [71]. Данная реакция применима для подобных ароматических *β*-галогенальдегидов без использования катализатора [72–74], с использованием кислотного катализа [75,76], а также таких катализаторов, как триэтиламин [67], карбонат калия [43,77–79], пиридин [80].

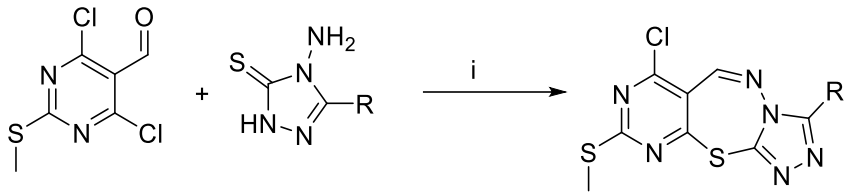


Схема 30 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Также известен способ получения [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов на основе реакции 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов с α-бромхалконами [81]. Предполагается дегидробромирование в α-бромхалконе с последующей циклизацией образующегося продукта реакции (Схема 31). Подобное взаимодействие описано в статье [37].

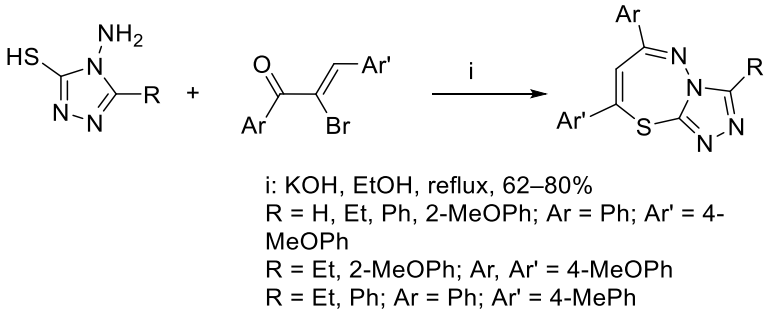


Схема 31 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Различные [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины также можно получить конденсацией 3-фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин-6,8-диона **1** с о-аминотиофенолом, 2-аминоэтанолом или β-меркаптоэтиламином при кипячении в дифениловом эфире. 3-Фенил-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин-6,8-дион получали из 4-амино-5-фенил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола и малонилдихлорида (Схема 32) [82].

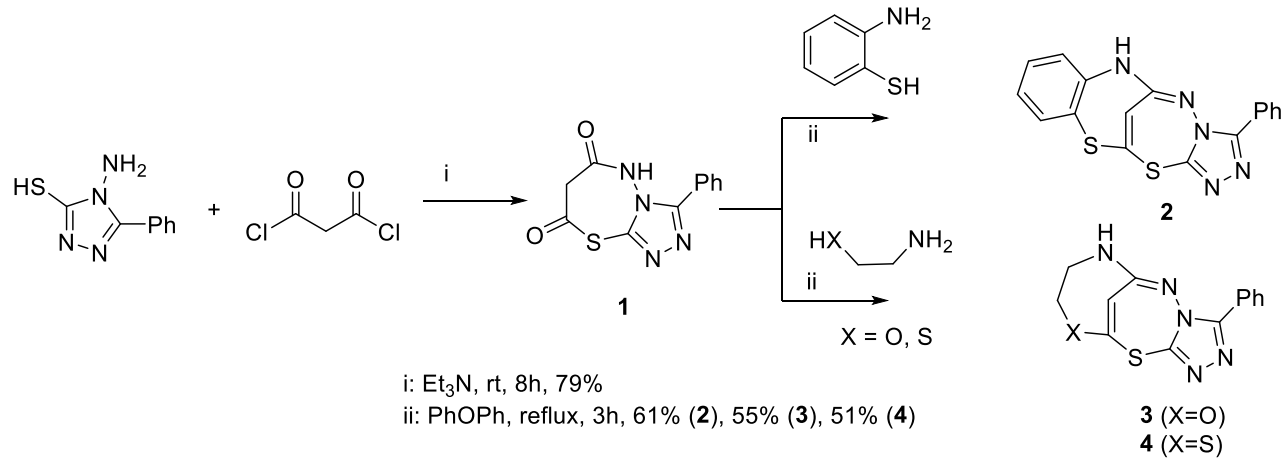


Схема 32 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

В статье [83] была предложена трехкомпонентная реакция с участием 4-амино-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола, бензальдегида, нитрила и органокатализатора **A** под действием микроволнового облучения (Схема 33).

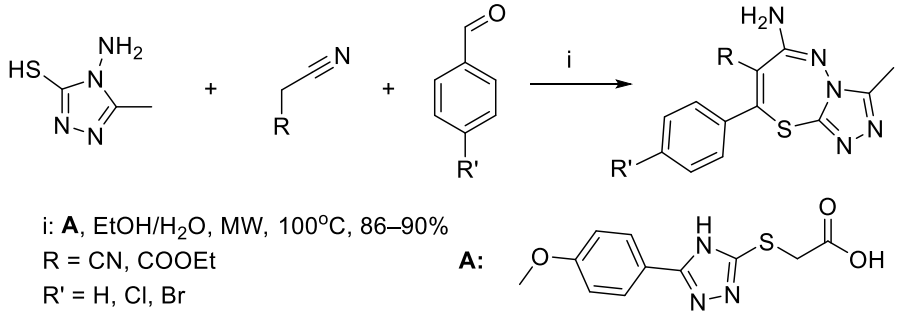
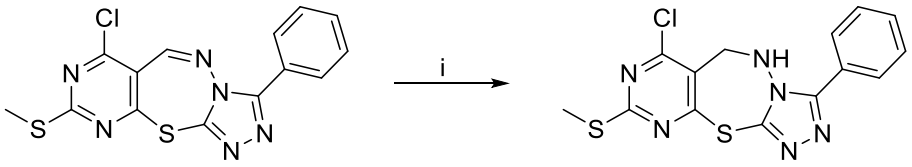


Схема 33 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

1.3.4 Синтез 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Основным способом получения 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов является гидрирование азометинового фрагмента [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов. Так, в статье [84] в качестве гидрирующего реагента используется борогидрид натрия (Схема 34). Подобные реакции описаны в статье [85].



i: $NaBH_4$, EtOH, rt, 85%

Схема 34 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина

1.3.5 Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Методы синтеза тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов заключаются во взаимодействии 1,2-дигалогенпроизводных с 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолом. Первоначально происходит алкилирование по сере с последующим замещением второго атома галогена аминогруппой тетразола, приводящим к образованию конденсированного гетероцикла – тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина (Схема 35).

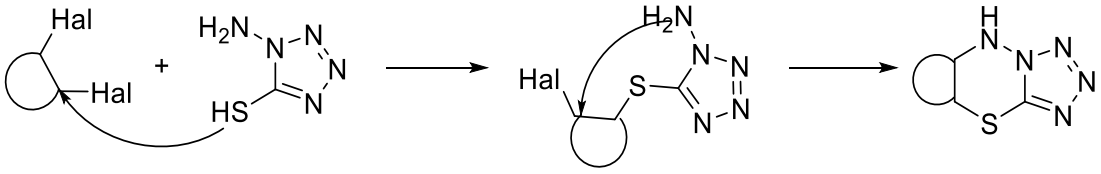


Схема 35 – Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

В статье [86] авторы описали получение трициклических пиримидо[5,4-*e*]тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, используя в качестве исходных соединений 5-бром-2,4-дихлор-6-метилпиримидин **1** и 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолат натрия **2** (Схема 36).

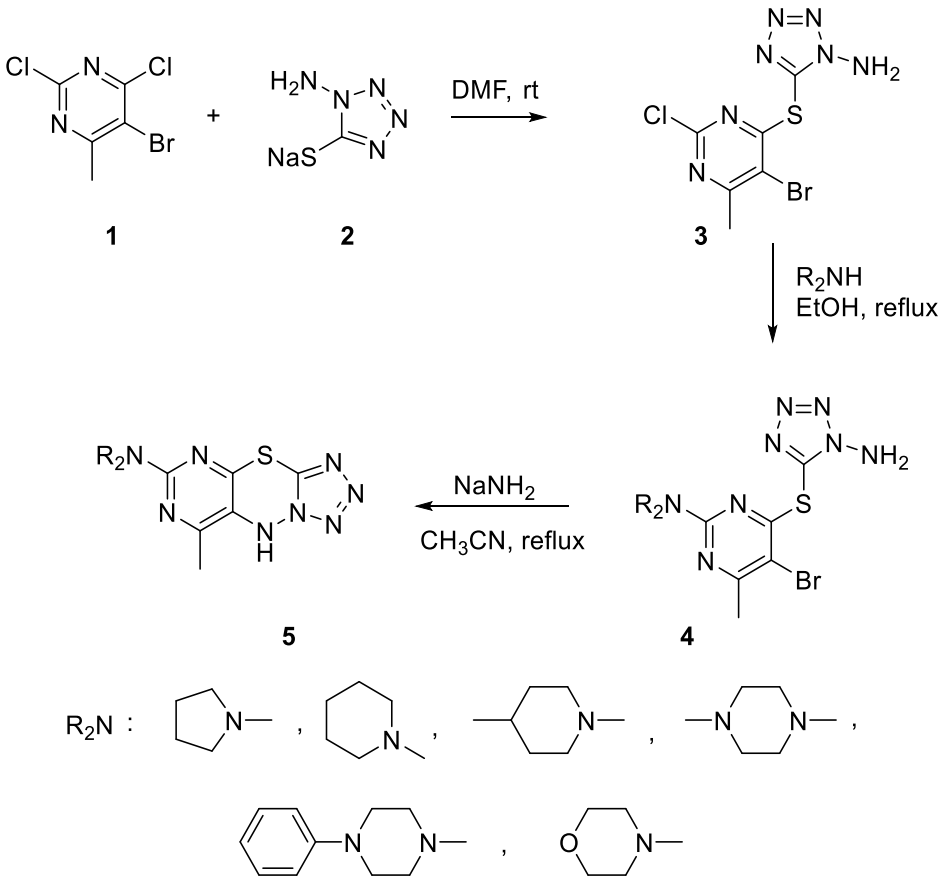


Схема 36 – Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Реакцию проводили в ДМФА при нагревании с образованием соединения **3**. Последующие реакции с различными вторичными аминами приводили к селективному замещению хлора в пиримидиновом кольце с получением соответствующих дигетарилсульфидных промежуточных соединений **4**. Последние соединения впоследствии подвергались внутримолекулярной циклизации в присутствии амида натрия в кипящем ацетонитриле с образованием пиримидо[5,4-*e*]тетразоло[5,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазинов **5**.

В реакции 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолата натрия с 5-бром-4,6-дихлорпиримидином [87] с дальнейшей обработкой полученного соединения вторичным амином происходит перегруппировка типа Смайлса: ипсо-нуклеофильная атака NH_2-группы с образованием промежуточного спиро-соединения и дальнейший разрыв связи C-S с получением аминозамещенного аминомеркаптотетразола **6** (Схема 37).

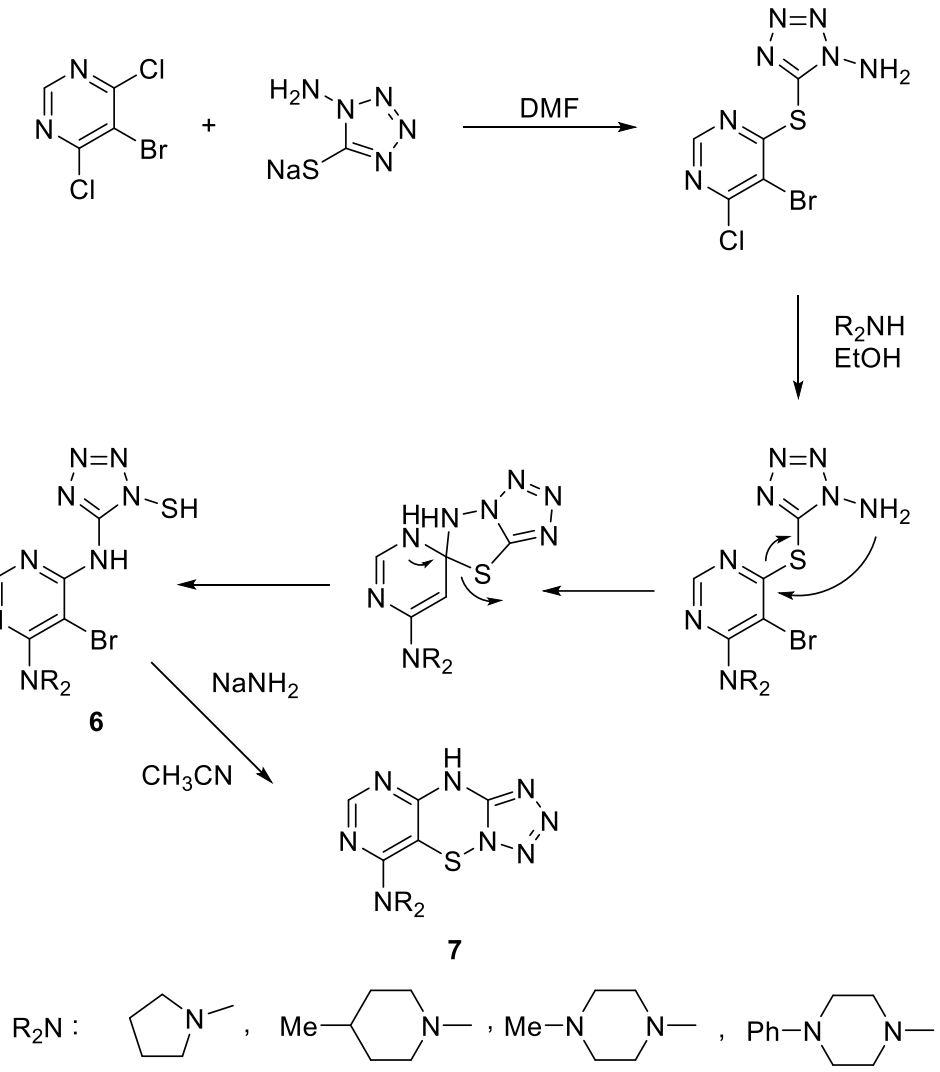


Схема 37 – Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов

Дальнейшая обработка соединений **6** амидом натрия в ацетонитриле без нагревания также привела к образованию 9*H*-пиримидо[5,4-*e*]тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **7**.

1.3.6 Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

Авторы статьи [88] разработали методику получения стереоконтролируемого синтеза 2*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолиновых каркасов с помощью тандемной реакции Михаэля/Кневенагеля (Схема 38).

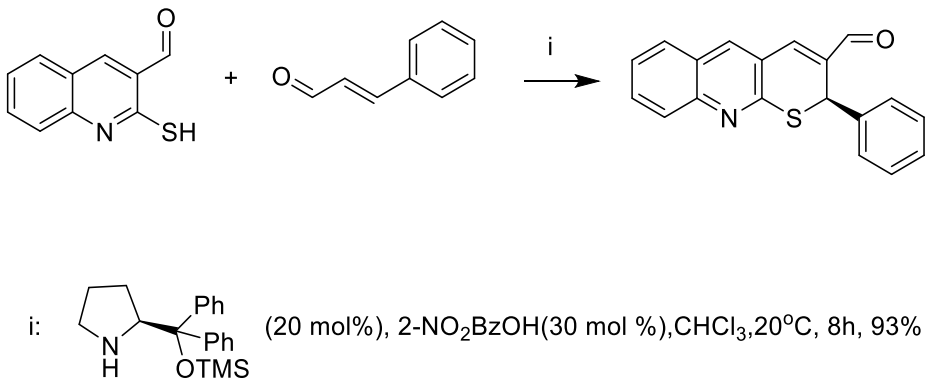


Схема 38 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолина

Для получения тиопиранохинолина по данной методике использовали 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид и *транс*-коричный альдегид. Реакцию проводили при комнатной температуре с использованием органкатализаторов – хиральных пирролидинов (I-III) (Рисунок 5).

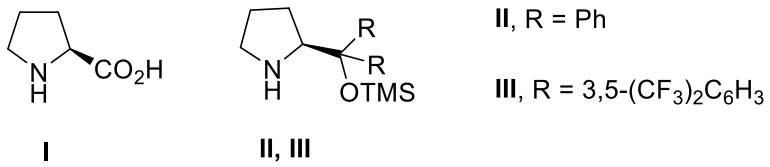
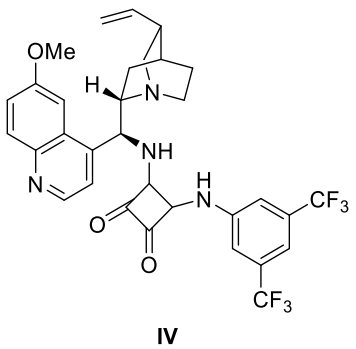


Рисунок 5 – Органокатализаторы, используемые для получения энантиоселективных тиопиранохинолинов

По результатам эксперимента наиболее оптимальным оказалось использование пирролидина **II** в качестве катализатора и 2-нитробензойной кислоты в качестве сокатализатора. Выход целевого продукта составил 93%.

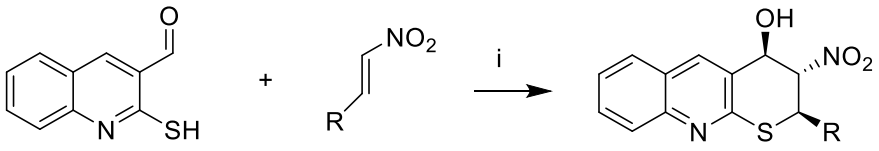
Авторы работы [89] получили оптически активные 2*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолины тандемной реакцией Михаэля/Анри 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов с нитроолефинами. Катализ при этом осуществлялся хиральными скварамидами. Наилучший результат показал органкатализатор 3-((3,5-бис(трифторметил)фенил)амино)-4-(((S)-(6-метоксихинолин-4-ил)((1S,2S, 4S, 5R)-5-винилхинуклидин-2-ил)метил)амино)циклобутан-1,2-дион IV (Рисунок 6).



IV

Рисунок 6 – Структурная формула органокатализатора IV

Реакцию проводили в этилацетате при 20°C в присутствии 15 мол.% катализатора IV (Схема 39).



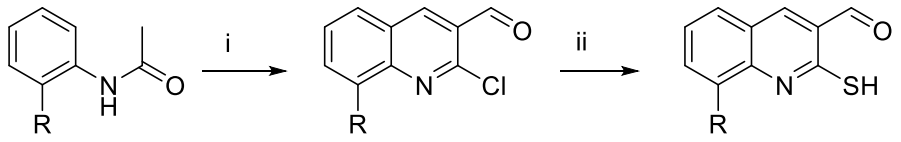
i: **IV** (15 mol%), EtOAc, 20°C, 1–12h, 78–93%

R=Ph, 4-FC_6H_4 , 4-ClC_6H_4 , 3-ClC_6H_4 , 2-ClC_6H_4 , 4-BrC_6H_4, 4-CNC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$, 4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 1-naphthyl, Et, Pr, i-Br, Cy, $BnCH_2$

Схема 39 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

В работе используется широкий диапазон субстратов по отношению к нитроолефинам. Наилучшие выходы показал ряд ароматических нитроолефинов с электронодонорными (R=4-MeC_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-нафтил) и с электроноакцепторными заместителями (R=4-FC_6H_4, 4-ClC_6H_4, 3-ClC_6H_4, 2-ClC_6H_4, 4-BrC_6H_4, 4-CNC_6H_4, 4-$NO_2C_6H_4$) в фенильном кольце (выходы – 80–89%). Менее реакционноспособные нитроэтилены с линейными и разветвленными алкильными заместителями в β-положении также оказались подходящими субстратами (выходы – 78–93%).

В статье [90] описано взаимодействие 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов **3** и ацетилендикарбоксилатов **4** на основе тандемной реакции Михаэля/Виттига. 3-Формил-2-хлорхинолины **2** были получены из соответствующих ацетанилидов. Требуемые 2-меркаптохинолин-3-карбальдегиды **3** синтезированы реакцией соответствующих 2-хлорхинолин-3-карбальдегидов с сульфидом натрия в ДМФА при комнатной температуре (Схема 40).



1 **2** **3**

i: DMF, $POCl_3$
ii: Na_2S, DMF, rt
R = H, Me

Схема 40 – Синтез 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов

Трехкомпонентное сочетание 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида **3**, диалкила ацетилендикарбоксилата **4** и трифенилфосфина **5** привело к образованию 2*H*-тиопирано[2,3-

b]хинолин-2,3-дикарбоксилата **6** (Схема 41). Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 15–30 мин в дихлорметане.

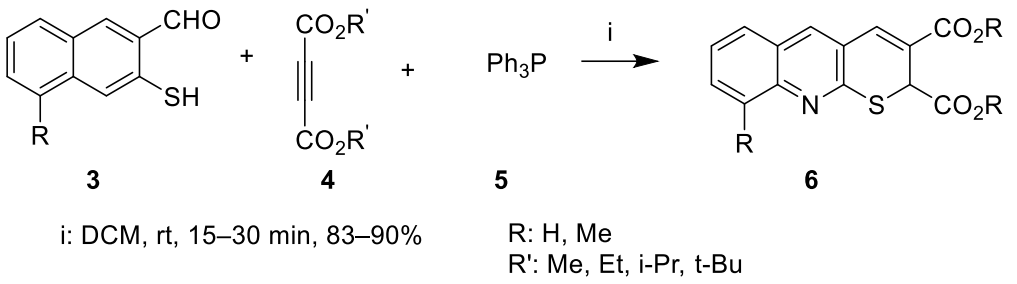


Схема 41 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

Синтез 2*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-2,3-дикарбоксилата **6** протекает через образование цвиттерионного интермедиата **7**, который образуется в результате реакции трифенилфосфина **5** с диалкилацетилендикарбоксилатом **4**. Цвиттерионный интермедиат **7** затем протонируется протоном SH группы 3-формил-2-меркаптохинолина **3**. Образующийся анион **8** затем атакует двойную углерод-углеродную связь промежуточного соединения **9** и дает фосфоран **10**, который подвергается внутримолекулярной реакции Виттига с образованием желаемого продукта реакции **6** (Схема 42).

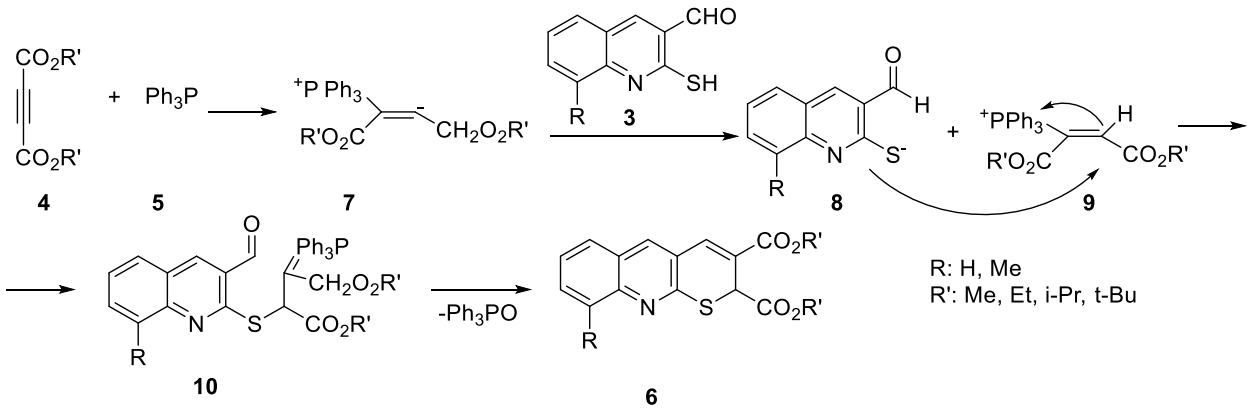


Схема 42 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

Авторам статьи удалось получить соединения **6** с высокими выходами (83–90%) без использования катализаторов. Также преимуществом этой реакции является простота выделения полученных веществ из реакционной массы.

В работе [91] описан синтез 12*H*-тиохромено[2,3-*b*]хинолинов **13** и 5*H*-бензо[7,8]тиоцино[2,3-*b*]хинолинов **14** путем внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса аддукта реакции Морита-Бейлиса-Хиллмана **12** (Схема 43).

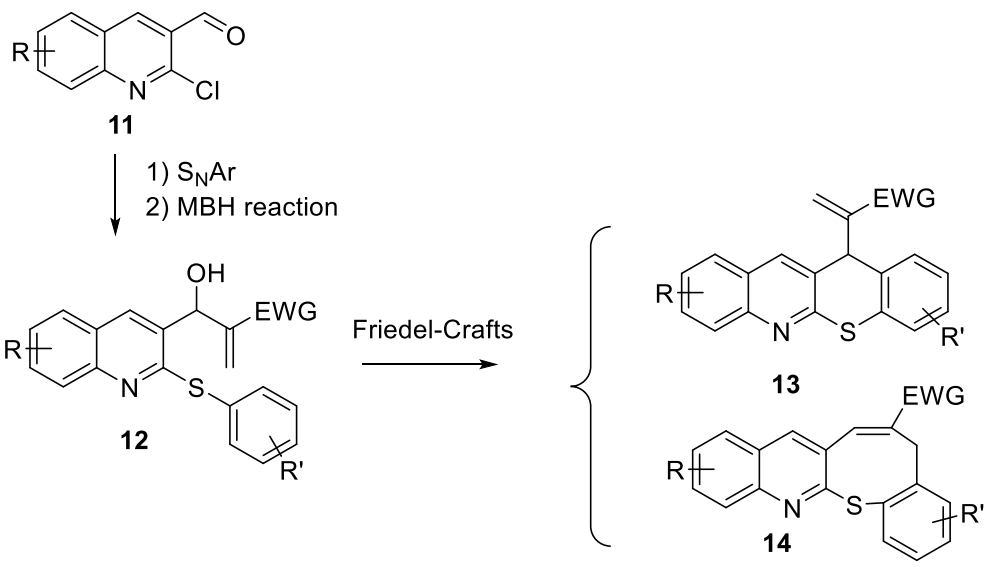
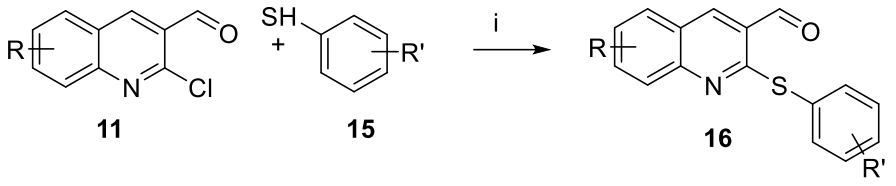


Схема 43 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов **13**

Исходные 2-хлор-3-формилхинолины **11** получали из соответствующих ацетамидов при помощи реагента Вильсмейера. Синтез 2-(фенилтио)хинолин-3-карбальдегидов **16** осуществлялся взаимодействием 2-хлор-3-формилхинолинов **11** и бензотиолов **15** в ДМСО при 90°C в течение 2 часов в присутствии NaH (Схема 44). Выход соединений **6** составил 61-89%.



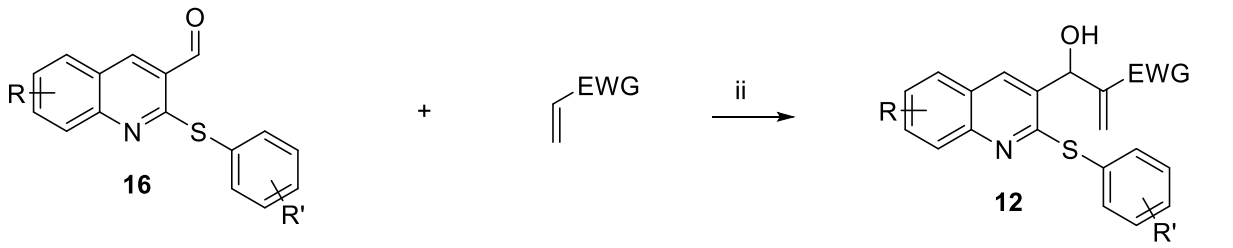
i: NaH, DMSO,90°C, 2h, 61–81%

R: H; Me; Cl; 8-Me; 7-Me; 5,7-Me_2

R': H; 4-i-Pr; 2-Me; 3-Me; 4-Me; 4-Cl; 2-Cl; 4-Br; 2,4-Cl_2

Схема 44 – Синтез 2-(арилтио)хинолин-3-карбальдегидов

Затем проводили реакцию Морита-Бейлиса-Хиллмана между 2-арилтиохинолин-3-карбальдегидами **16** и активированными алкенами в присутствии DABCO при комнатной температуре в течение 3–28 дней (Схема 45). Выход соединений **12** составил 6–98%.



ii: DABCO, rt, 3–28 days, 6–98%

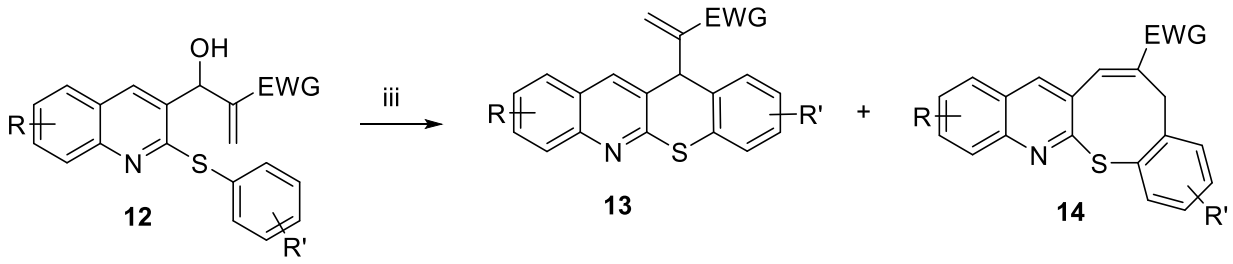
EWG: CO_2Me, CO_2Et, CO_2n-Bu

R: H; Me; Cl; 8-Me; 7-Me; 5,7-Me_2

R': H; 4-i-Pr; 2-Me; 3-Me; 4-Me; 4-Cl; 2-Cl; 4-Br; 2,4-Cl_2

Схема 45 – Синтез хинолинов **12**

Обработка соединений **12** трифторметансульфокислотой в дихлорэтане при комнатной температуре в течение 0.5–2 часов приводит к образованию соединений **13** и **14** (Схема 46). Выход целевых веществ **13** составил 21–49%, веществ **14** – 57–82%.



iii: CF_3SO_3H, $ClCH_2CH_2Cl$, rt, 0.5–2h, **13** 21–49%, **14** 57–82%

R: H; Me; Cl; 8-Me; 7-Me; 5,7-Me_2

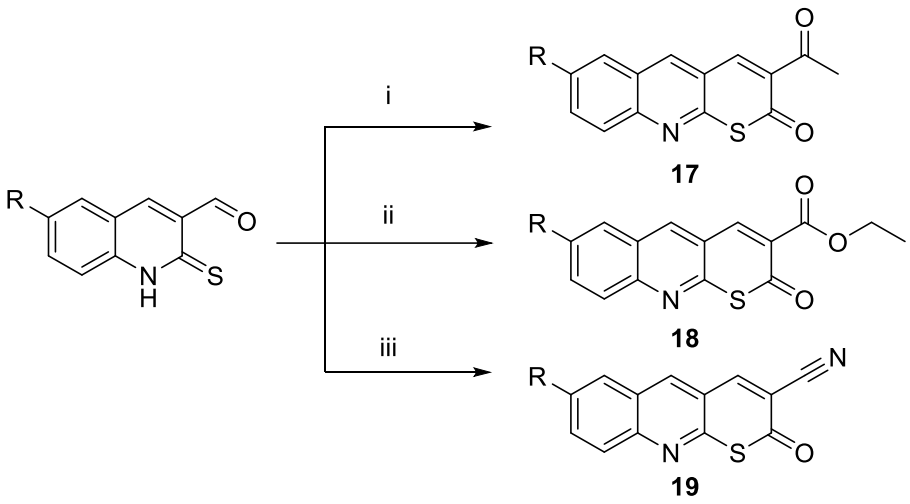
R': H; 4-i-Pr; 2-Me; 3-Me; 4-Me; 4-Cl; 2-Cl; 4-Br; 2,4-Cl_2

EWG: CO_2Me, CO_2Et, CO_2n-Bu

Схема 46 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов **13**

При взаимодействии соединений **12** с 95% серной кислотой в дихлорметане вещества **14** обнаружены не были. Выход соединений **13** в данных условиях составил 62–90%.

В статье [92] описан синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинонов из 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и СН-кислот – производных малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира – в условиях микроволновой активации. Данный метод позволяет увеличить скорость реакции и получить целевые соединения с высокими выходами. Авторами работы был предложен синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинонов по следующей схеме (Схема 47).



i: $CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$, piperidine, ACN, MWI, 9–12 min, 68–80%
ii: $CO_2C_2H_5CH_2CO_2C_2H_5$, piperidine, ACN, MWI, 9–12 min, 69–78%
iii: $CNCH_2CO_2C_2H_5$, piperidine, ACN, MWI, 9–12 min, 65–79%

R = Me, OMe, Cl, Br, NO_2

Схема 47 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

Согласно данной схеме 3-ацетил-2*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-2-оны **17** были получены взаимодействием 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида с ацетоуксусным эфиром (выходы – 68–80%). Взаимодействие 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида с диэтилмалонатом привело к образованию этил 2-оксо-2*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбоксилатов **18** (выходы – 69–78%). 2-Оксо-2*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбонитрилы **19** были получены из этилцианоацетата (выход 65–79%). Все реакции проводили в присутствии каталитического количества пиперидина в условиях микроволновой активации (9–12 мин) в ацетонитриле.

1.4 Заключение к литературному обзору

В ходе анализа научной библиографии по теме исследования становится очевидным, что существующие методы синтеза полиядерных азот- и серосодержащих гетероциклических соединений, таких как триазолотиадиазины, триазолотиадиазепины, тетразолотиадиазины, тиопиранохинолины, не всегда обеспечивают эффективное получение данных соединений. Важной проблемой, выявленной в ходе анализа, была необходимость применения жестких условий реакций, что сказывалось на выходе реакции и усложняло процесс очистки целевых соединений. Кроме того, используемые тандемные реакции требуют труднодоступных реагентов, включая специфические органокатализаторы. Однако наиболее существенным ограничением оказалась разноплановость и трудность унификации данных методов, что затрудняет направленный синтез и системный поиск в указанных гетероциклических рядах перспективных лекарственных кандидатов. На следующих этапах разработки АФИ эти факторы могут стать значительной преградой для масштабирования и разработки гибких опытно-

промышленных технологий. Именно здесь возникает вопрос о необходимости пересмотра подходов к синтезу гетероциклических систем указанных рядов. Одним из перспективных решений в этом контексте может стать создание унифицированных методов, основанных на использовании таких ключевых реагентов, как 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы, 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол, 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид с одной стороны, и 3-фенилпроп-2-иналь – с другой. Такое методологическое решение может позволить значительно повысить эффективность синтеза целевых гетероциклических соединений указанных рядов. Важно подчеркнуть, что данное направление исследований может способствовать созданию гибких производственных процессов, которые будут весьма полезными в решении актуальных проблем фармацевтической промышленности. Исходя из вышеперечисленного, разработка унифицированных методов синтеза с использованием ключевого аннелирующего реагента – 3-фенилпроп-2-иналя – является важной и перспективной задачей, которая заслуживает дальнейшего внимания и исследований в рамках данной диссертационной работы.

Изложенные выше результаты анализа литературных данных учтены при формулировке цели и задач настоящей диссерационной работы.

1.5 Цели и задачи диссертационного исследования.

Целью диссертационного исследования является разработка новых подходов к синтезу аннелированных серосодержащих азотистых гетероциклов, обладающих потенциальной противовирусной активностью, на основе взаимодействия производных триазол-, тетразол-, хинолинтиолов с ключевым аннелирующим реагентом – 3-фенилпроп-2-иналем.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) Изучить закономерности взаимодействия 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов, 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола с 3-фенилпроп-2-иналем.
2) Изучить закономерности взаимодействия 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов и азометинов, полученных в реакциях 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида с триазол- и тетразоламинами, с 3-фенилпроп-2-иналем в условиях тандемной реакции Михаэля/(аза-)Морита-Бейлиса-Хиллмана.
3) Выполнить компьютерный прогноз биологической активности, а также экспериментальное *in vitro* исследование противовирусной активности целевых соединений.

ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для успешной разработки новых лекарственных средств требуется экспериментальное тестирование большого числа соединений [93]. Использование реагентов и субстратов с несколькими реакционными центрами позволяет получать широкий спектр веществ различной структуры с использованием ограниченного круга исходных соединений [94]. Этот подход значительно оптимизирует использование материальных ресурсов при поиске лекарственных кандидатов. В данном контексте особый интерес представляют α,β-ацетиленовые альдегиды, которые обладают высокой реакционной способностью к нуклеофильному присоединению благодаря наличию активированной тройной связи и карбонильной группы. В качестве модельного реагента был выбран 3-фенилпроп-2-иналь. В качестве субстрата были использованы 2-меркаптохинолин-3-карбальдегиды, обладающие двумя реакционными центрами – меркапто- и карбонильной группами, а также такие амбидентные нуклеофилы, как 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы, 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол. В реакциях, исследуемых нами, 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид может быть использован как таковой, так и в виде азометинов, полученных конденсацией 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида с азоламинами (Рисунок 7).

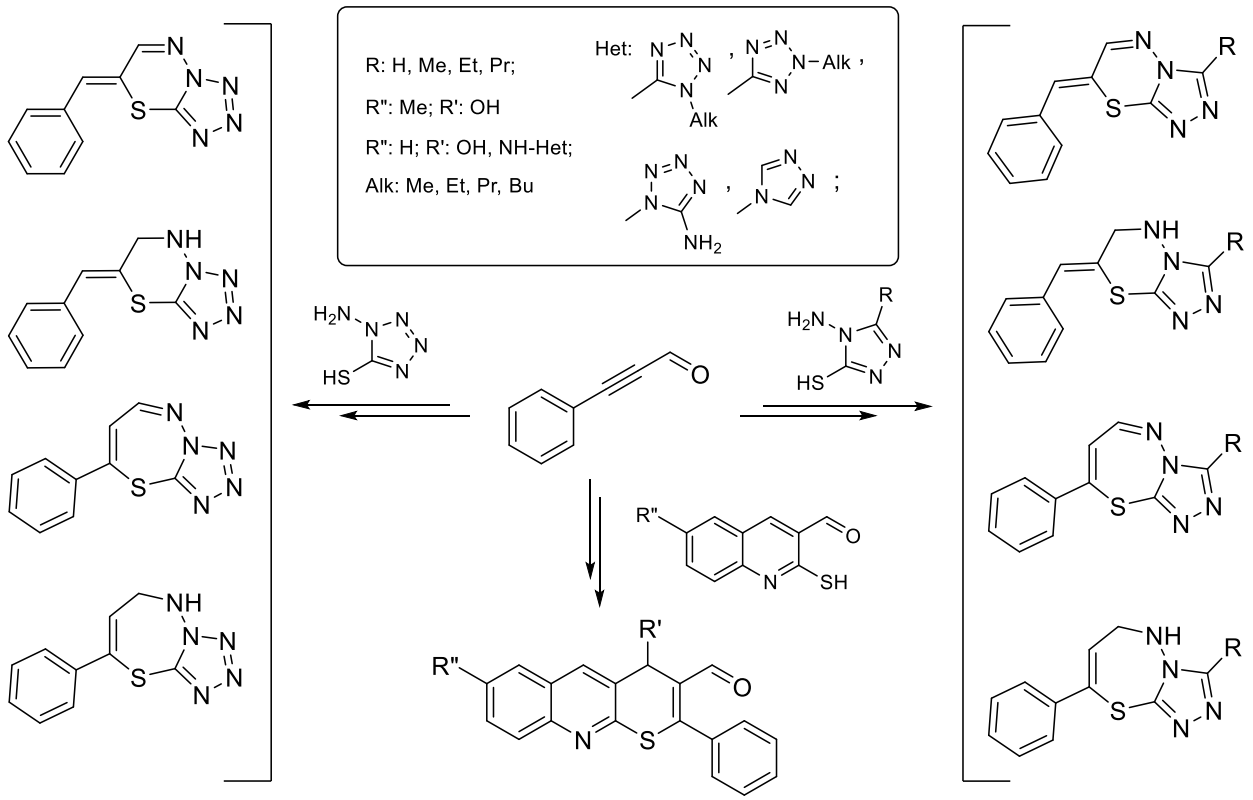


Рисунок 7 – Ключевые реагенты и целевые соединения

2.1 Синтез целевых соединений

2.1.1 Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов

В качестве модельных соединений для синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов нами были выбраны 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы **1** и 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы **2.** Необходимо было показать принципиальную возможность синтеза указанных соединений и осуществления их циклизации с образованием [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3** и **4** за счет внутримолекулярного присоединения атома серы по тройной связи (Рисунок 8).

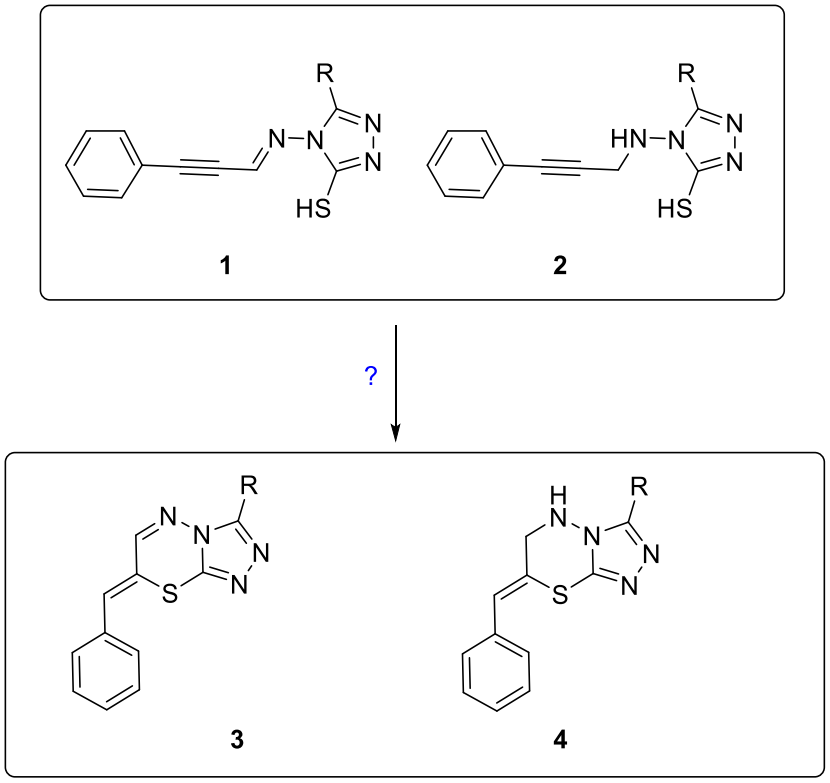
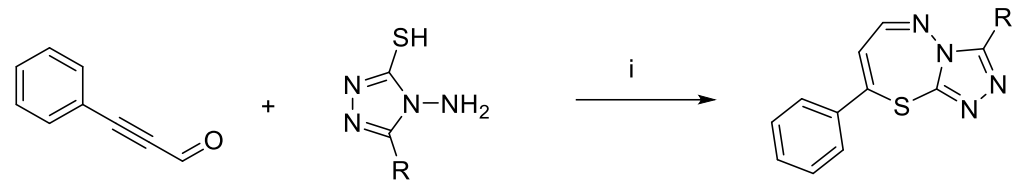


Рисунок 8 – Модельные реакции

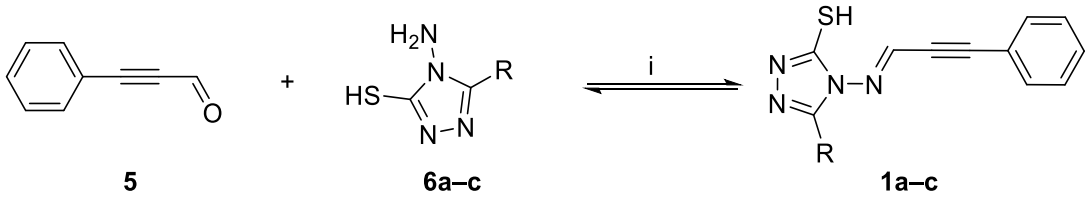
4-((3-Фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы **1** формально являются продуктами конденсации 3-фенилпроп-2-иналя и соответствующих 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов. Однако до начала наших исследований была опубликована лишь одна статья о взаимодействии этих реагентов. В результате реакций были получены 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины, а не ожидаемые азометины [59]. Реакцию проводили в кипящем этаноле (Схема 48).



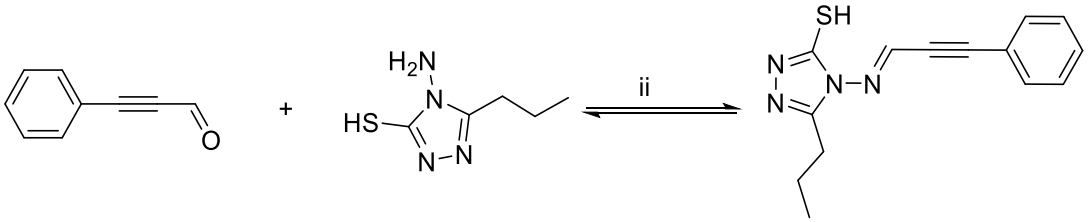
i: EtOH, reflux, 2h, 18–69%
R = C_6H_5, C_6H_{11}, p-F-C_6H_4, o-Br-C_6H_4, C_6H_5-CH_2, p-Me_2N-C_6H_4

Схема 48 – Синтез 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов [59]

Целевые соединения нам удалось получить в более мягких условиях (40–60°C) с использованием кислотного катализа (Схема 49).



5 **6a–c** **1a–c**



5 **6d** **1d**

i: p-TsOH, i-PrOH, 40–50°C, 57% (**a**), 55% (**b**), 50% (**c**)
ii: H_2SO_4, MeOH, 60°C
R= H (**a**), Me (**b**), Et (**c**)

Схема 49 – Синтез азометинов **1a–d**

Соединение **1d** использовали далее без выделения из реакционной массы.

Циклизацию альдимина **1a**, как модельного соединения, проводили в ацетонитриле при комнатной температуре. В случае использования в качестве катализатора 50% водного раствора гидроксида калия наблюдалась полимеризация исходных соединений. При использовании же триэтиламина реакция завершалась за 2 часа с образованием смеси двух индивидуальных веществ. Согласно данным спектра ПМР мы однозначно идентифицировали структуры соединений как 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **3a** и 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин **7a** (Схема 50) в соотношении 1:3 соответственно.

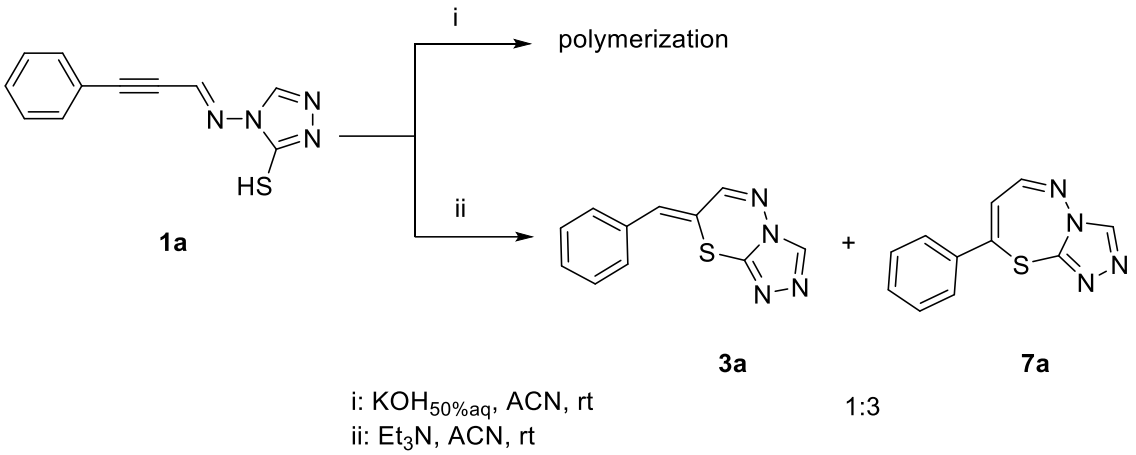


Схема 50 – Направления циклизации азометина **1a**

На рисунке 9 представлен ^{1}H ЯМР спектр смеси соединений **3a** и **7a**.

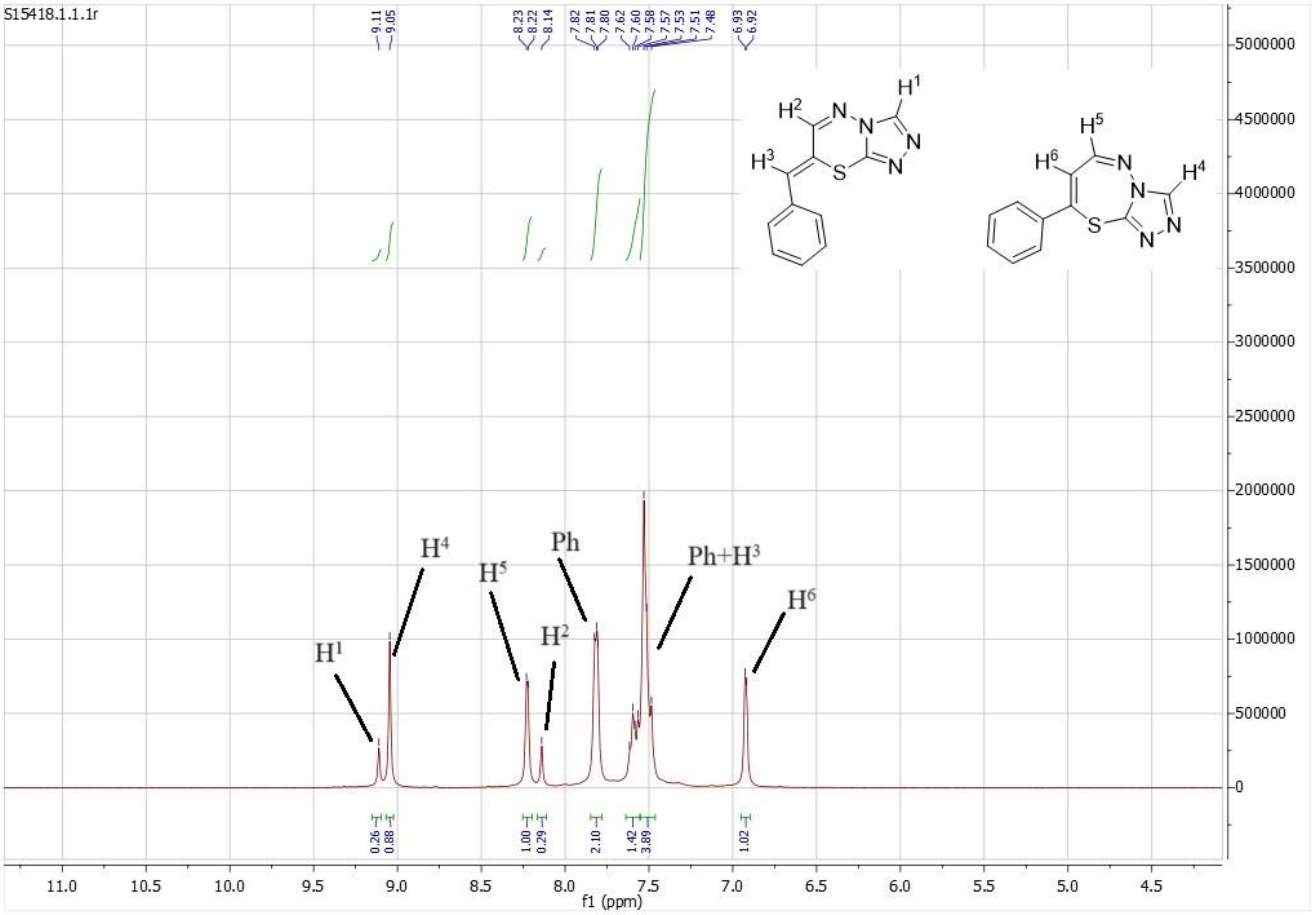


Рисунок 9 – Спектр ^{1}H ЯМР смеси 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **3a** и 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **7a**

Значения химических сдвигов сигналов протонов соединений **3a** и **7a** в смеси были идентифицированы по химическим сдвигам сигналов протонов индивидуальных веществ, синтез которых обсуждается далее.

Преимущественное образование [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **7a** наиболее вероятно связано с тем, что из-за поляризации системы сопряженных кратных связей на четвертом атоме азаениновой системы образуется значительный парциальный положительный заряд (Рисунок 10).

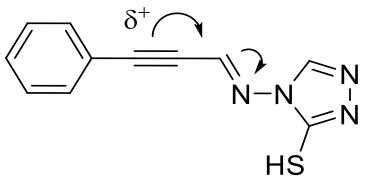
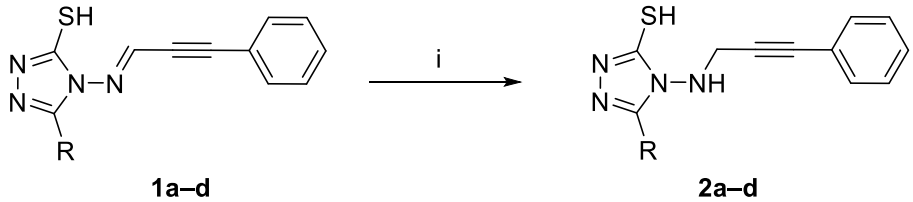


Рисунок 10 – Поляризация системы сопряженных кратных связей [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **7a**

Полученный предварительный результат показал неприемлемость данного метода для синтеза как [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, так и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, ввиду низкой региоселективности реакции.

Первичные сведения о циклизации 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **2** были получены на примере соединения **2a.** 4-((3-Фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы **2a–d** были получены гидрированием азометинового фрагмента 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **1a–d** борогидридом натрия в метаноле (Схема 51).

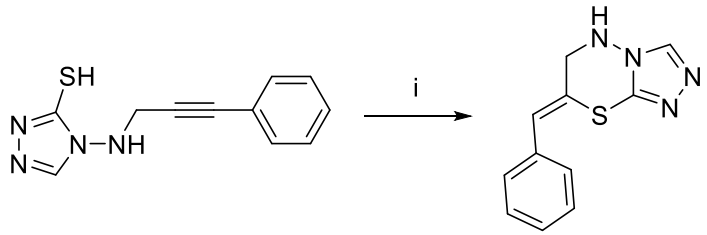


1a–d **2a–d**

i: 1) $NaBH_4$, MeOH
2) H_2O, HCl
Yields: 92% (**a**), 92% (**b**), 90% (**c**), 40% (**d**) after two stages
R = H (**a**), Me (**b**), Et (**c**), Pr (**d**)

Схема 51 – Восстановление азометинов **1a–d**

Циклизацию 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2a** удалось осуществить при нагревании в ДМФА до 100°C в течение 2 часов в присутствии каталитических количеств 50% водного раствора гидроксида калия (Схема 52). В результате реакции был получен с высоким выходом 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **4a**.



2a **4a**

i: KOH_{aq}, DMF, 2h, 100°C, 88%

Схема 52 – Циклизация пропаргиламина **2a**

При попытке использования в качестве катализатора триэтиламина циклизации не наблюдалось, а в случае использования мольного избытка карбоната калия и эквимолярного количества гидроксида калия наблюдалась полимеризация исходного вещества.

Известно, что нуклеофильное присоединение тиолат-ионов по тройной связи идет как транс-присоединение [95]. В связи с этим можно было предположить образование *Z*-изомера. Для первичного установления пространственной структуры 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4a** был использован двумерный эксперимент ЯМР NOESY. Для получения необходимой информации была построена 3D модель *Z*-изомера [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4a** и проведена минимизация потенциальной энергии молекулы в программе ChemOffice16 (Рисунок 11).

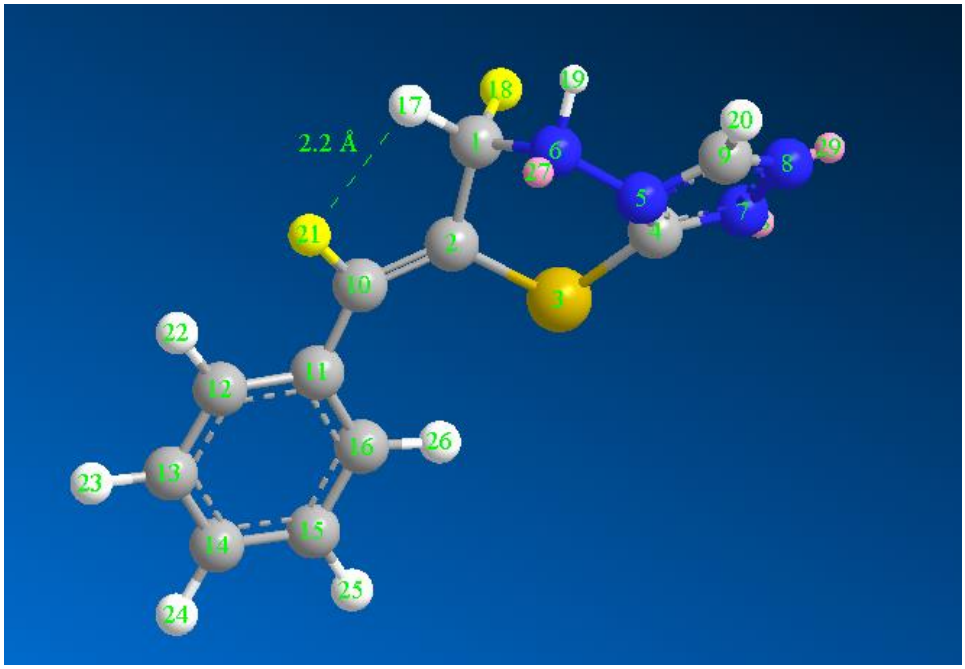


Рисунок 11 – 3D модель *Z*-изомера соединения **4a**

Из полученных данных следует, что в двумерном спектре для *Z*-изомера должен наблюдаться кросс-пик между протонами H(17)–H(21) в силу реализации ядерного эффекта Оверхаузера, так как расстояние между указанными протонами составило 2.2Å. В

экспериментальном спектре NOESY полученного соединения **4a** наблюдается кросс-пик CH_2/CH= и не наблюдается предполагаемого для *E*-изомера кросс-пика CH_2/CH_{Ph}, что свидетельствует об образовании *Z*-изомера (Рисунок 12).

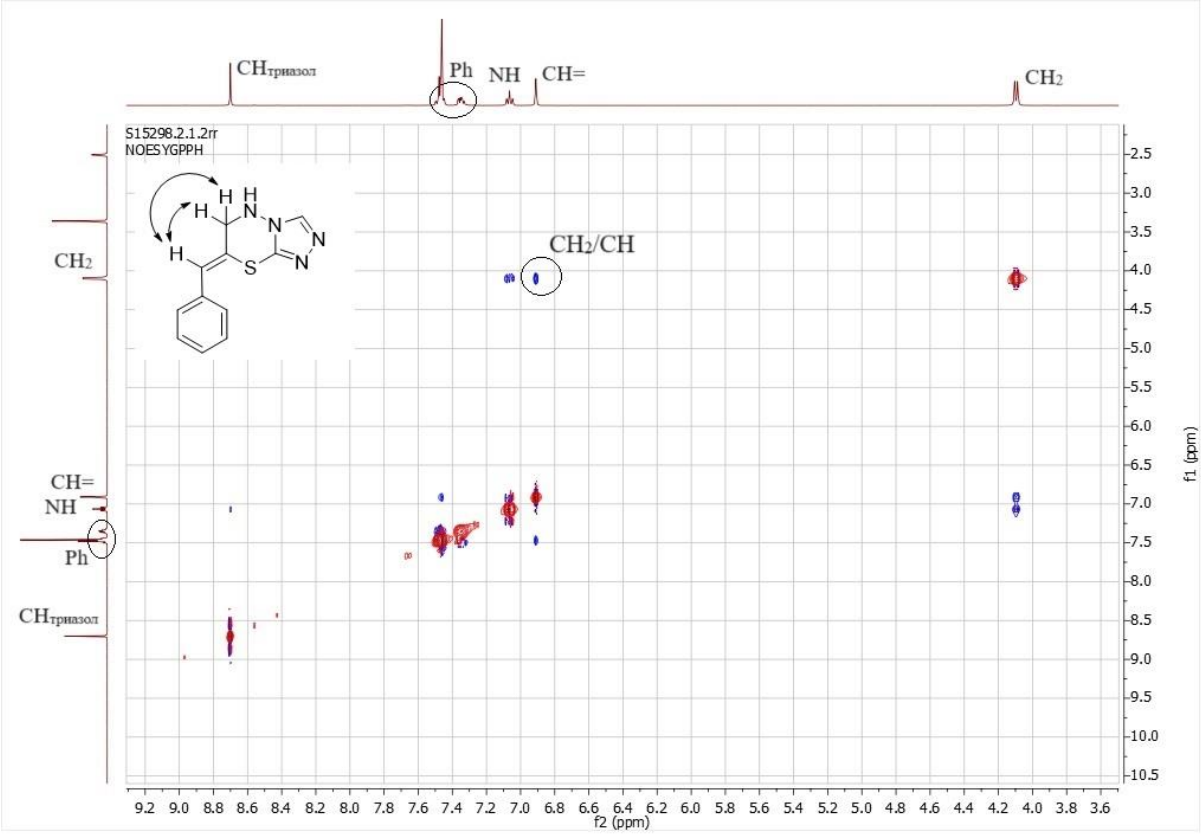
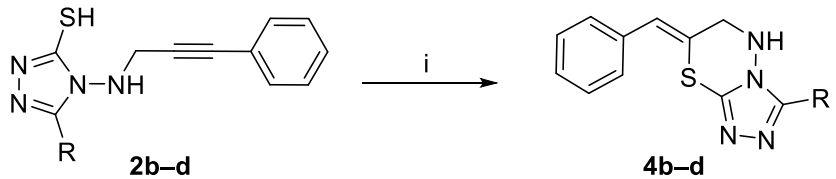


Рисунок 12 – Двумерный эксперимент ЯМР NOESY для (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4a**

Циклизация аминов **2b–d** была осуществлена в тех же условиях и привела к образованию соответствующих 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4b–d** (Схема 53).

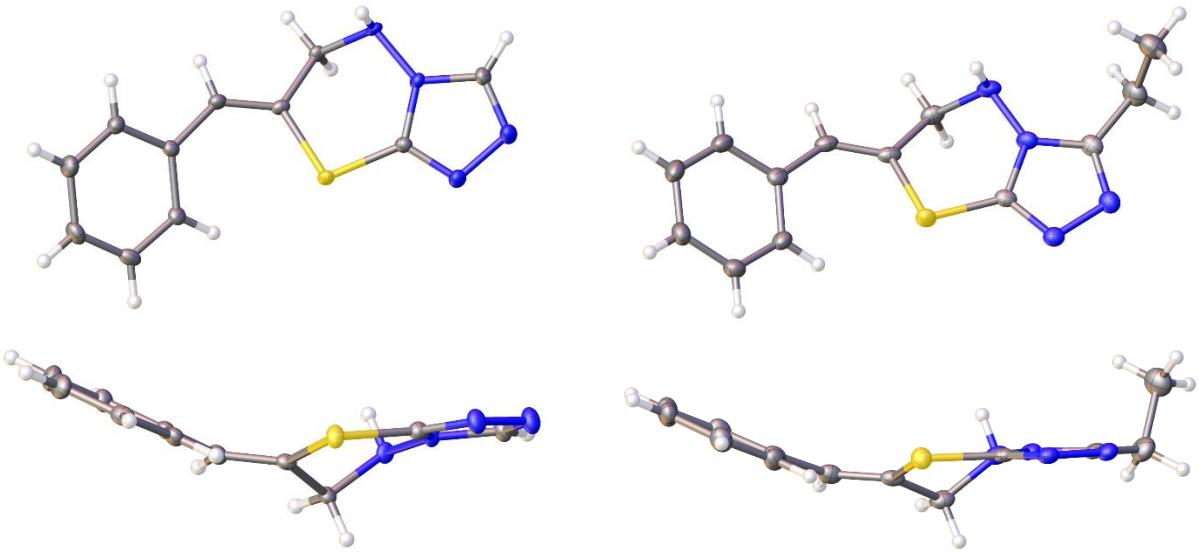


2b–d **4b–d**

i: KOH_{aq}, DMF, 100°C, 2h
R = Me (**b**), Et (**c**), Pr (**d**)
Yields: 80% (**b**), 82 (**c**), 75% (**d**)

Схема 53 – Циклизация пропаргиламинов **2b–d**

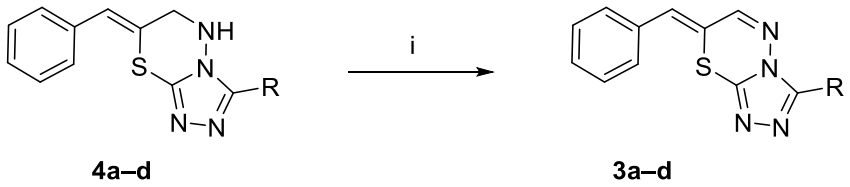
Окончательно пространственное строение (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа на примере соединений **4a** (CCDC 1813554) и **4c** (CCDC 1813556).



(**a**) (**b**)

Рисунок 13 – Пространственное строение (**a**) (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4a** и (**b**) (*Z*)-3-этил-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4c** в соответствие с данными РСА

В связи с нецелесообразностью получения 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3** циклизацией соответствующих α,β-ацетиленовых альдиминов **1** мы предположили возможность их синтеза путем дегидрирования связи C–N тиадиазинового фрагмента в соединениях **4a–d** (Схема 54). Для осуществления данного предположения в качестве дегидрирующего реагента был использован активный диоксид марганца.



4a–d **3a–d**

i: MnO_2, ACN, reflux, 5–6h
Yields: 88% (**a**), 91% (**b**), 88% (**c**), 85% (**d**)
R= H (**a**), Me (**b**), Et (**c**), Pr (**d**)

Схема 54 – Окисление 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4a–d**

Реакцию проводили при эффективном перемешивании в кипящем ацетонитриле в присутствии 5 в.ч. активного MnO_2 в течение 5–6 часов. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ, выход составил 85–91%. Структура соединений была подтверждена рентгеноструктурным анализом на примере соединения **3a** (Рисунок 14).

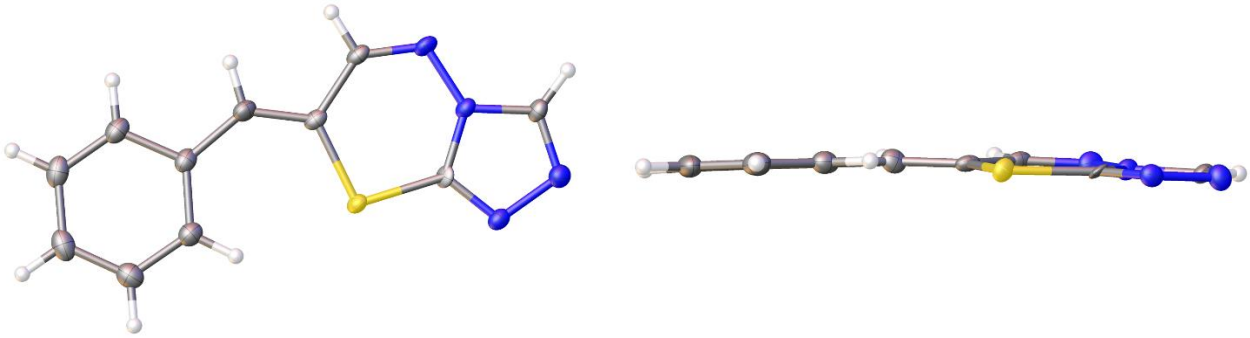
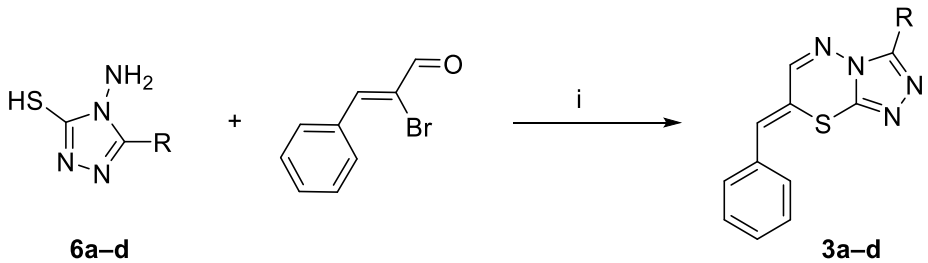


Рисунок 14 – Пространственное строение (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **3a** в соответствие с данными РСА

Некоторые производные 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов были запатентованы ранее, как вещества, которые могут использоваться в качестве ингибиторов пролиферации клеток, антиэстрогенов, антимикробных и противовирусных агентов [35]. Авторам удалось осуществить синтез целевых соединений реакцией α-бромкоричного альдегида с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами (Схема 12).

Мы также использовали этот метод для встречного синтеза 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a–d** (Схема 55). Соединения **3a–d** ранее не были описаны в известных нам литературных источниках.



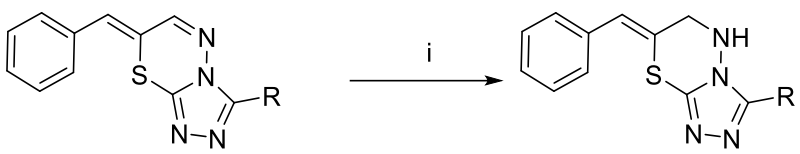
6a–d **3a–d**

i: Et_3N, EtOH, reflux, 1.5h
Yields: 59% (**a**), 46% (**b**), 52% (**c**), 40% (**d**)
R = H (**a**), Me (**b**), Et (**c**), Pr (**d**)

Схема 55 – Встречный синтез 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a–d**

Образцы, синтезированные окислением (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4a–d** и из α-бромкоричного альдегида имели идентичные температуры плавления, а также спектральные характеристики. Пробы смешения не дали депрессии температуры плавления.

Также нами была показана принципиальная возможность синтеза (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4a–d** гидрированием (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a–d** (Схема 56).



3a–d **4a–d**

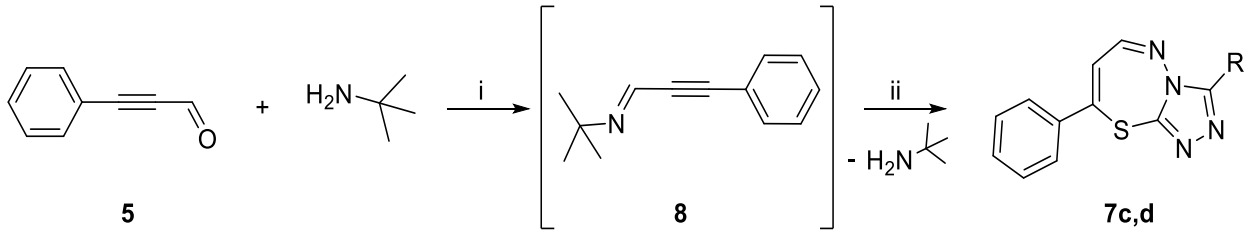
i: 1) $NaBH_4$, MeOH
2) H_2O
Yields: 89% (**a**), 88% (**b**), 88% (**c**), 85% (**d**)
R= H (**a**), Me (**b**), Et (**c**), Pr (**d**)

Схема 56 – Восстановление 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a–d**

Вещества **4a–d** были получены с высокими выходами в 85–89%.

2.1.2 Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

В отличие от [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, принципиальная возможность синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов с использованием 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и фенилпроп-2-иналя была показана ранее [59]. Позднее, уже в нашей лаборатории метод был изменен и позволил получать [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины в значительно более мягких условиях [96]. В рамках этого метода 3-фенилпроп-2-иналь был заменен на его *N*-*трет*.-бутилимин. Так, в частности, удалось получить ранее недоступный 8-фенил-3-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин [97]. В данной работе мы расширили круг производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, полученных данным методом (Схема 57).



5 **8** **7c,d**

i: MeOH, rt
ii: **6c,d**, MeOH, rt
R: Et(**c**), Pr(**d**)
Yield: 83% (**c**), 70% (**d**)

Схема 57 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7c,d**

Образование индивидуального соединения [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **7** можно объяснить первичной атакой атома серы аминотриазолтиола **6** по атому углерода (имеющий частичный положительный заряд) протонированной сопряженной системы азометина **8** с последующим замещением *трет*.-бутиламина аминогруппой промежуточного соединения **9** (Рисунок 15). Снижение температуры реакции с 78°C (в случае использования 3-фенил-2-пропиналя [59]) до комнатной температуры можно также объяснить протонированием

атома азота азометина **8** 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолом **6** на предреакционной стадии (Рисунок 15).

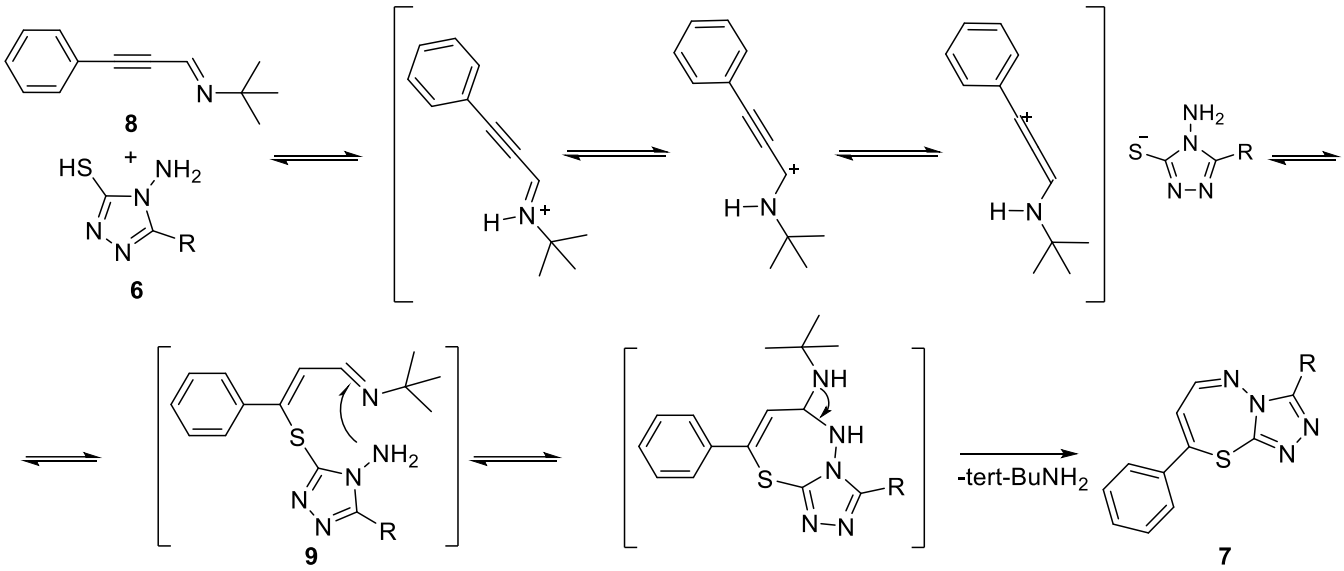
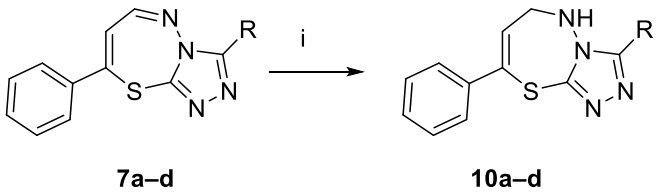


Рисунок 15 – Предполагаемая схема образования [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7**

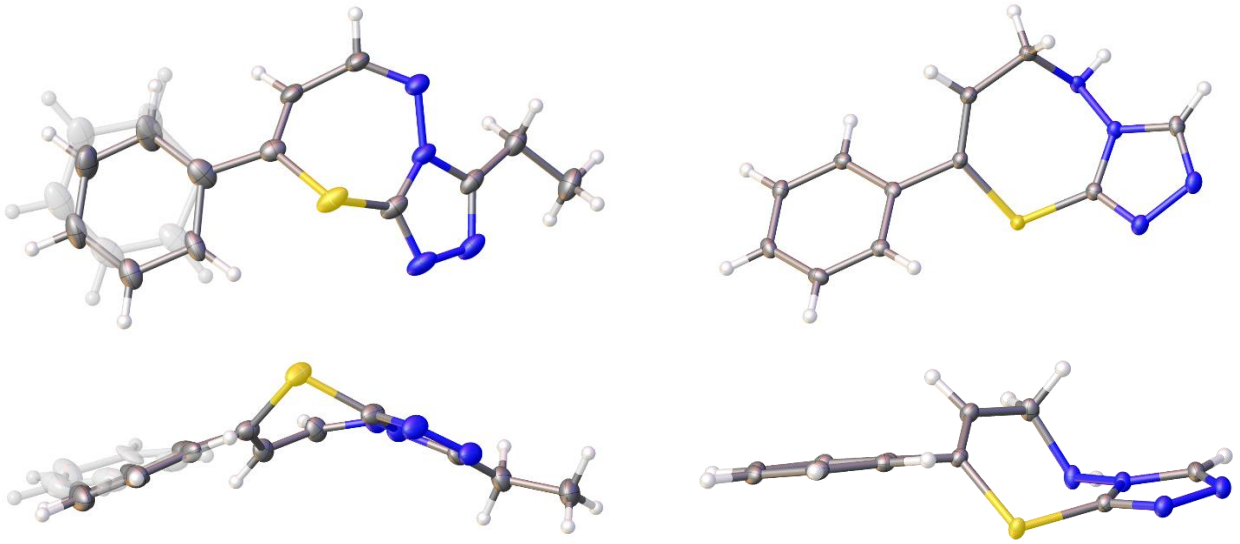
Соединения **7a–d** были обработаны борогидридом натрия с получением 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **10a–d** (Схема 58).



i: 1) $NaBH_4$, MeOH
2) H_2O
R: H(**a**), Me(**b**), Et(**c**), n-Pr(**d**)
Yield: 92% (**a**), 93% (**b**), 89% (**c**), 90% (**d**)

Схема 58 – Восстановление [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7a–d**

Структуры полученных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа на примере соединений **7c**, **10a** (Рисунок 16).



(a) **(b)**

Рисунок 16 – Пространственное строение (**a**) 3-этил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **7c** и (**b**) 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **10a** в соответствие с данными РСА

Результаты, обсуждаемые в разделах 2.1.1 и 2.1.2, изложены нами в двух публикациях [98,99].

2.1.3 Синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов и тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов

Попытка синтеза тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов по схеме, используемой для синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, оказалась неудачной. Уже на первой стадии наблюдалось образование 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **13** вместо ожидаемого азометина **12** (Схема 59).

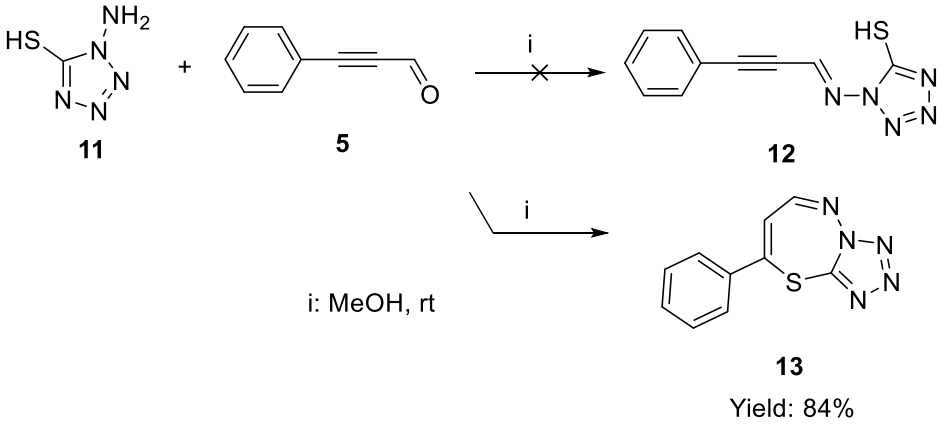


Схема 59 – Конденсация 3-фенилпроп-2-иналя с аминомеркаптотетразолом **11**

Этот неожиданный результат, на наш взгляд, связан с тем, что 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол **11** обладает большей кислотностью, чем 4-амино-5-алкил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы **6**. Образование тиадиазепина **13** может проходить по двум путям. Первый подразумевает

нуклеофильное присоединение атома серы 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** к тройной связи 3-фенилпроп-3-иналя **5** с последующей внутримолекулярной конденсацией амино- и карбонильной групп (Схема 60).

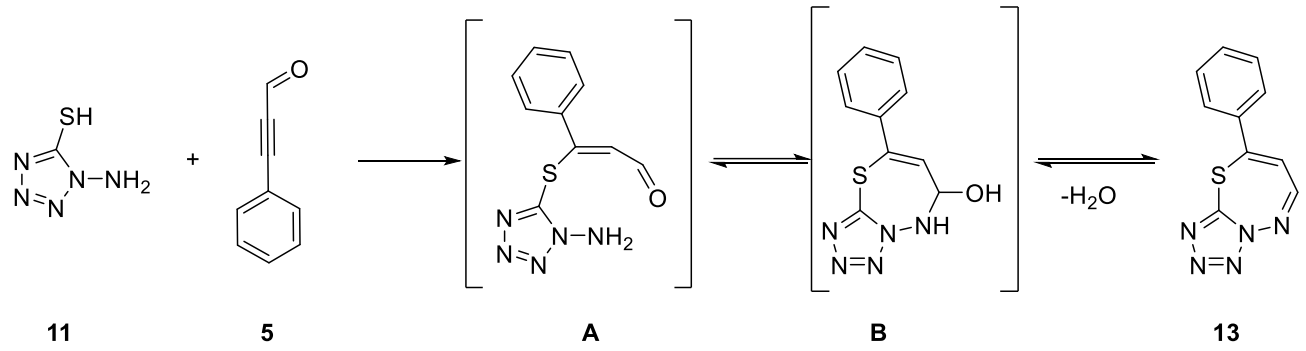


Схема 60 – Возможная схема образования 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **13**

Относительно высокая кислотность соединения **11** с одной стороны повышает концентрацию высоконуклеофильного тиолат-аниона, а с другой стороны равновесное протонирование кислорода карбонильной группы резко понижает электронную плотность на β-углероде тройной связи альдегида **5** (Схема 61). Вследствие этого происходит образование семичленного гетероцикла – тиадиазепина **13**.

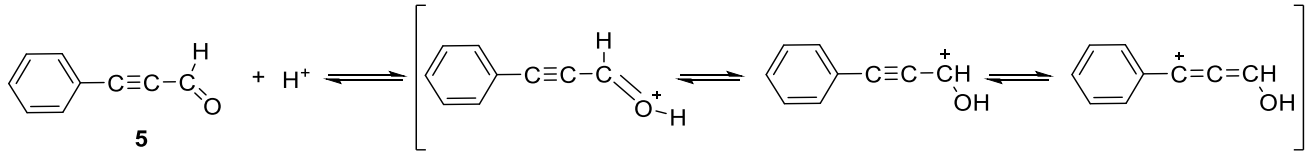


Схема 61 – Возможная схема равновесного протонирования 3-фенилпроп-2-иналя **5**

Наиболее вероятное [95] транс-присоединение меркаптогруппы 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** по тройной связи обуславливает цисоидное строение интермедиата **A**, что, в свою очередь, существенно облегчает образование циклического интермедиата **B** (Схема 60).

Второй возможный путь образования тиадиазепина **13** предполагает первоначальную атаку аминогруппы 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** по карбонильной группе 3-фенилпроп-2-иналя **5** с дальнейшим присоединением атома серы к карбкатиону **A**, образовавшемуся в ходе равновесного протонирования атома азота азометинового фрагмента промежуточного альдимина (Схема 62).

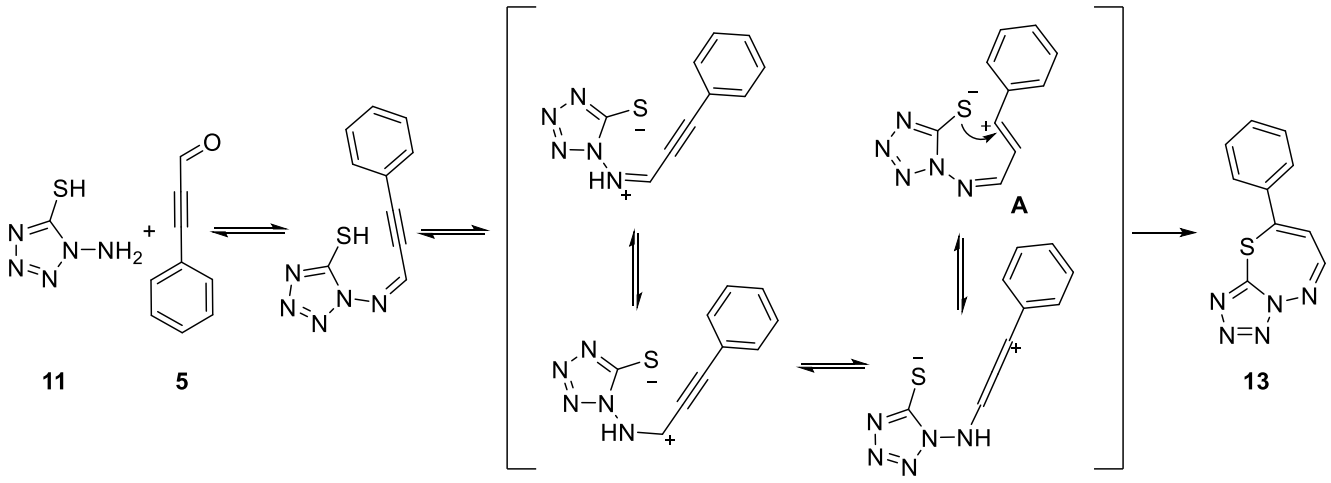


Схема 62 – Возможная схема образования 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **13**

Далее гидрированием азометинового фрагмента 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **13** был получен 8-фенил-5,6-дигидротетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепин **14** (Схема 63). Стоит отметить, что соединения **13** и **14** являются первыми синтезированными представителями класса тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов.

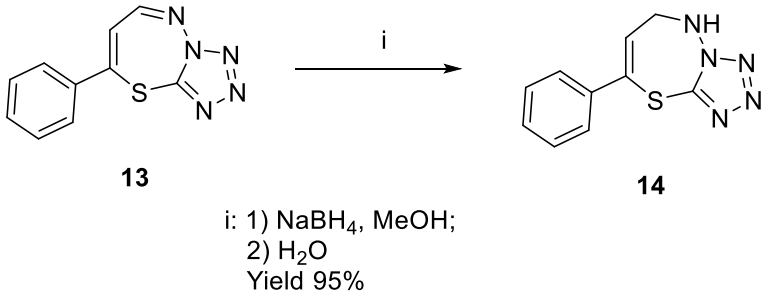


Схема 63 – Восстановление 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **13**

Чтобы избежать циклизации на первой стадии синтеза 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина, мы ввели защитную 2-тетрагидропиранильную группу в исходный 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол **11** (Схема 64). Полученный 1-амино-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тион **15** в виде бесцветных кристаллов выпадал по ходу синтеза в осадок из реакционной массы и после фильтрации и высушивания не требовал дальнейшей очистки.

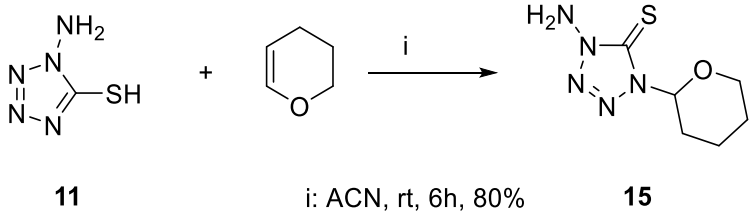


Схема 64 – Введение защитной тетрагидропиранильной группы в соединение **11**

Следует отметить, что строение полученных ранее продуктов присоединения виниловых эфиров к 1-замещенным 5-меркаптотетразолам было доказано исключительно данными двумерного эксперимента ЯМР на ядрах ^{15}N [100]. Нам же удалось подтвердить структуру соединения **15** с помощью данных рентгеноструктурного анализа (Рисунок 17). Следует отметить, что соединение **15** в известных нам литературных источниках не описано.

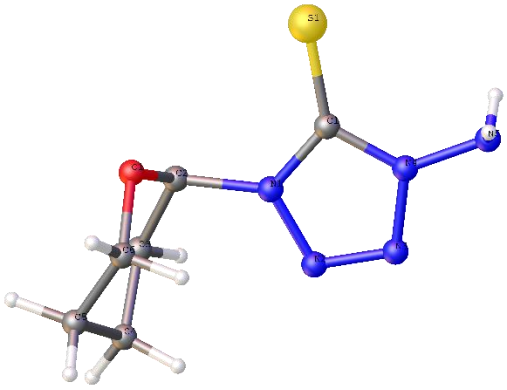
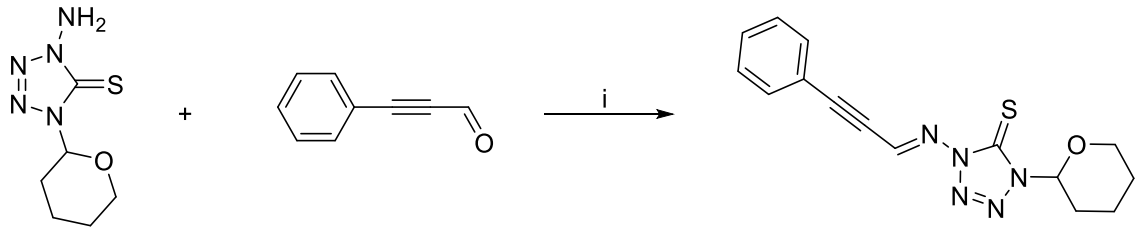


Рисунок 17 – Пространственное строение 1-амино-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4H)-тиона **15** в соответствие с данными РСА

Азометин **16** удалось получить без нагревания и использования катализатора (Схема 65).



15 **5** **16**

i: MeOH, rt, 6h, 76%

Схема 65 – Синтез азометина **16**

Дальнейшее гидрирование и снятие 2-тетрагидропиранильной защиты привело к образованию целевого промежуточного вторичного амина – 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиола **18** (Схема 66).

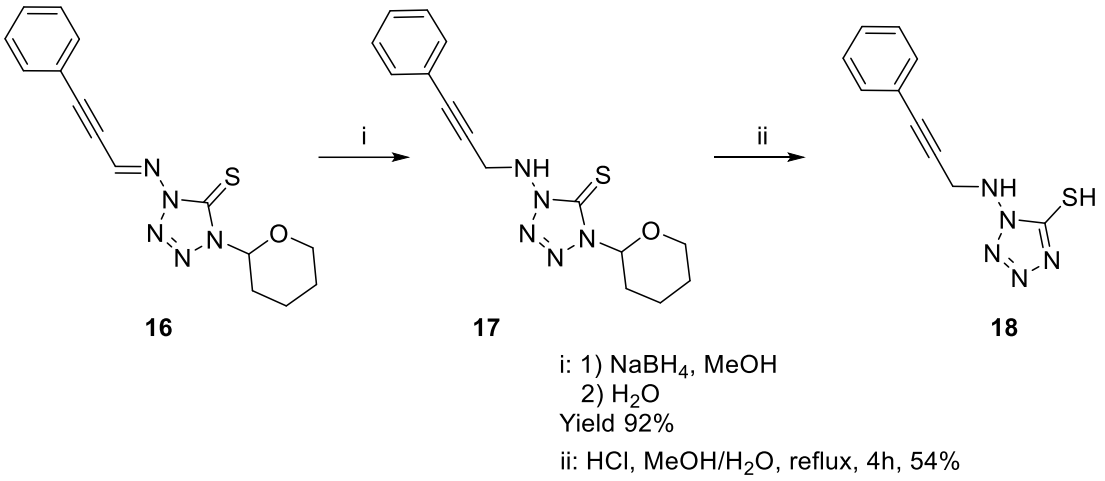


Схема 66 – Синтез пропаргиламина **18**

Попытка провести его циклизацию в условиях, аналогичных циклизации 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **2**, не привела к образованию 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19** (Схема 67). Судя по данным ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему), даже после длительного кипячения в ДМФА в реакционной массе находился исключительно исходный реагент **18**. Это, по всей видимости, связано с тем, что 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолатанион обладает значительно меньшей нуклеофильностью, чем 4-амино-5-алкил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолатанион.

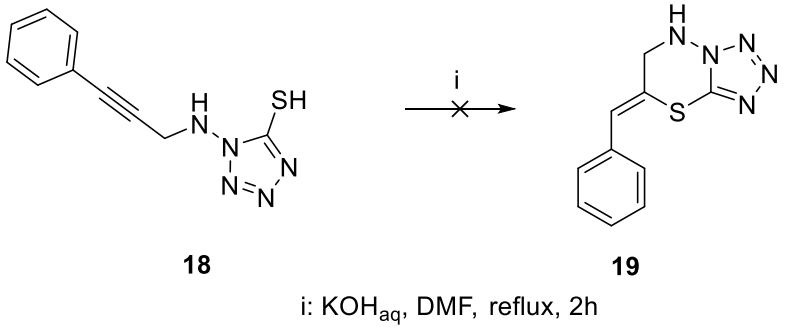


Схема 67 – Попытка циклизации пропаргиламина **18**

Тем не менее в условиях микроволновой активации при кипячении в ДМФА с использованием основного катализа циклизация пропаргиламина **18** прошла за 80 минут (Схема 68). Выход составил 42%. Такой низкий выход данной реакции по всей видимости связан с существенной полимеризацией исходного соединения.

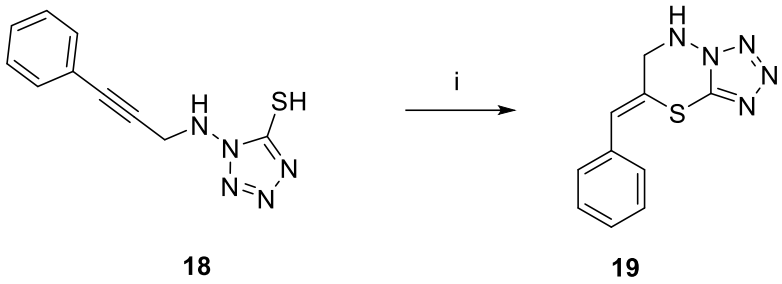


Схема 68 – Циклизация пропаргиламина **18**

Z-изомерию полученного 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19** подтверждали двумерным экспериментом NOESY (Рисунок 18). На рисунке четко виден кросс-пик между протонами CH_2 и CH=, проявляемый в силу реализации ядерного эффекта Оверхаузера.

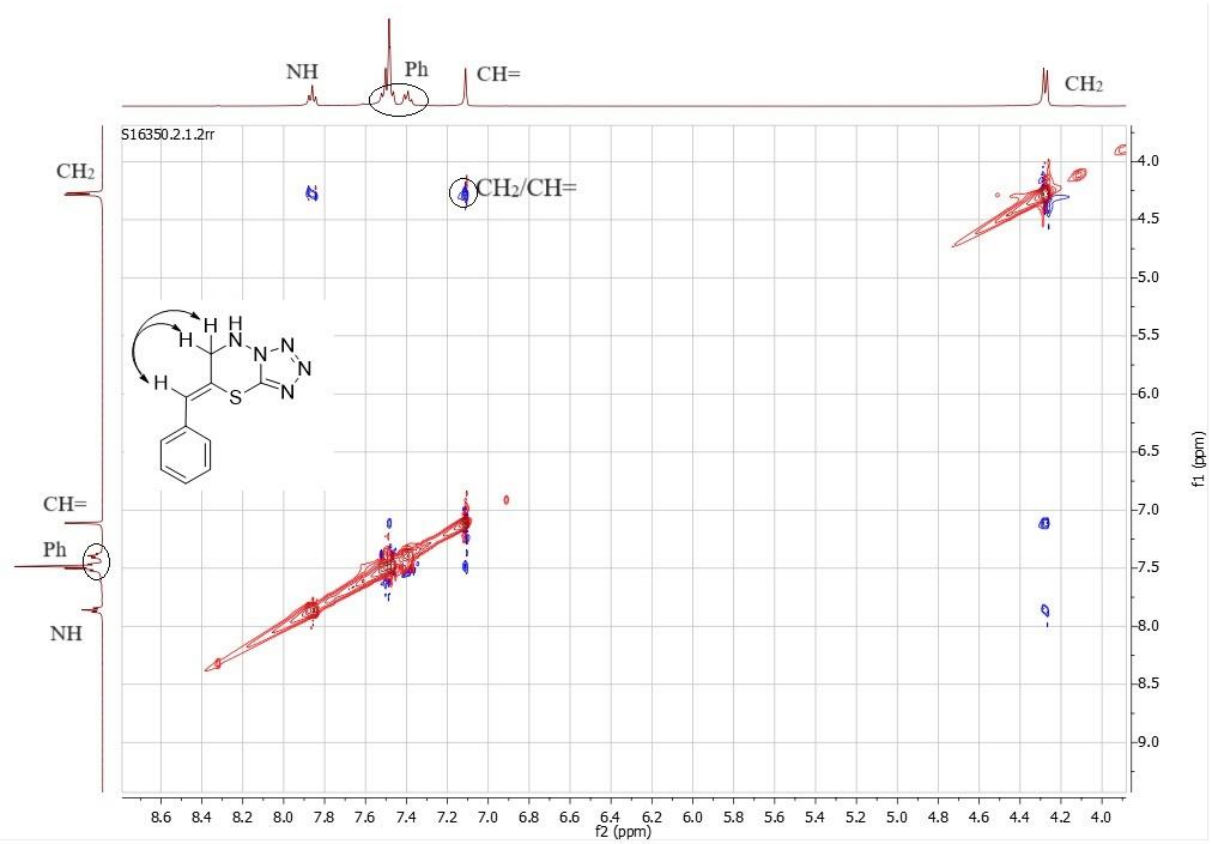
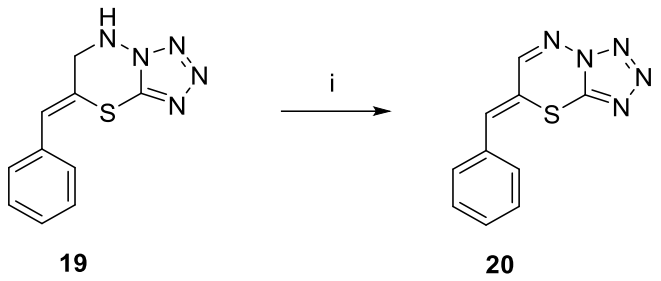


Рисунок 18 – Двумерный эксперимент ЯМР NOESY для (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19**

Окисление ранее недоступного (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19** активным диоксидом марганца привело к образованию (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20** с высоким выходом (Схема 69).

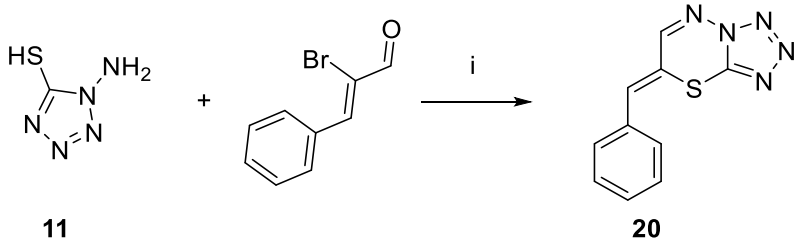


19 **20**

i: MnO_2, ACN, reflux, 6h, 91%

Схема 69 – Окисление тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19**

Также нами был впервые проведен встречный синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20** реакцией 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** с α-бромкоричным альдегидом (Схема 70). Выход (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20** в данной реакции оказался еще более низким, чем при циклизации 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиола **18**, из-за полимеризации исходных веществ в ходе реакции.



11 **20**

i: Et_3N, MeOH, reflux, 1.5h, 20%

Схема 70 – Встречный синтез тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20**

Образцы тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20**, полученные окислением соединения **19** и из α-бромкоричного альдегида имели идентичные температуры плавления, а также спектральные характеристики. Пробы смешения не дали депрессии температуры плавления.

Результаты, обсуждаемые в разделе 2.1.3, изложены нами в публикации [101].

2.1.4 Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

Следующим этапом работы было исследование закономерностей взаимодействия 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида, азометинов, полученных на его основе, а также 6-метил-2-меркаптохинолин-3-карбальдегида с 3-фенилпроп-2-иналем. Как было показано в литературном обзоре, основными методами синтеза тиопирано[2,3-*b*]хинолинов являются различные тандемные реакции. И здесь новый подходом для формирования тиопиранохинолинового кольца может стать использование тандемной реакции Михаэля и Морита-Бейлиса-Хиллмана. Ранее данный подход был реализован только на примере реакции салицилового альдегида и его производных с 3-фенилпроп-2-иналем с образованием соответствующих бензопиранов [102–106]. 2-Меркаптохинолин-3-карбальдегиды в данную реакцию не вводились.

В качестве модельной мы использовали реакцию 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида **21a** с ключевым аннелирующим реагентом – 3-фенилпроп-2-иналем **5**. Нами впервые было показано, что взаимодействие указанных реагентов протекает по схеме тандемной реакции Михаэля/Морита-Бейлиса-Хиллмана с образованием 4-гидрокси-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегида **22a** (Схема 71). Обычно в случае как межмолекулярных, так и внутримолекулярных реакций МБХ, в качестве катализатора используются достаточно дорогие третичные амины, такие как DABCO, DBU, а также третичные фосфины, при этом реакции могут длиться в течение продолжительного времени – от нескольких часов до недель [107]. В тоже время значительно более доступный триэтиламин, согласно литературным данным, в этих реакциях не эффективен [108,109]. В первых попытках по присоединению меркаптогруппы 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида **21a** по тройной связи 3-фенилпроп-2-иналя **5** мы неожиданно обнаружили, что триэтиламин не только катализирует присоединение по Михаэлю, но и очень эффективно катализирует последующую реакцию Морита-Бейлиса-Хиллмана. Стоит отметить, что реакция с триэтиламином протекала в ДМФА уже при комнатной температуре и заканчивалась буквально за несколько минут. Образовавшийся циклоаддукт **22a** выпадал в осадок и после охлаждения реакционной массы и последующей фильтрации не требовал дальнейшей очистки. Выход составил 82%.

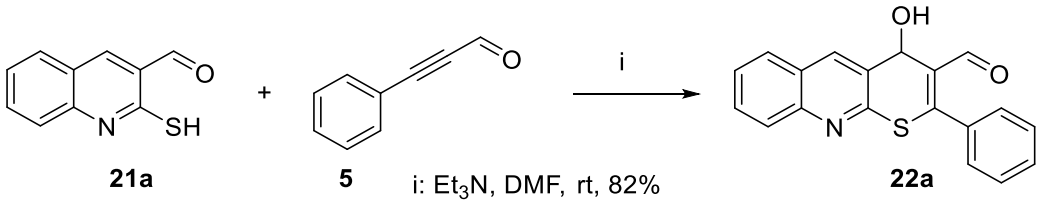


Схема 71 – Синтез соединения **22a**

Соединение **22b** было получено в тех же условиях (Схема 72).

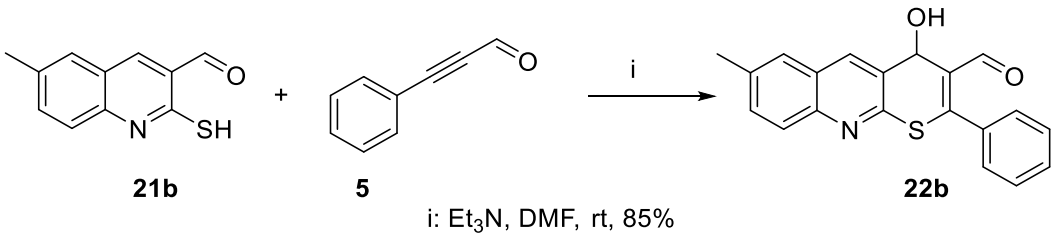


Схема 72 – Синтез соединения **22b**

Возможный механизм тандемной реакции на примере получения соединения **22a** заключается в первоначальном присоединении депротонированного триэтиламином аниона серы 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида **21a** к тройной связи 3-фенилпроп-2-иналя **5** по Михаэлю. Затем происходит присоединение триэтиламина, как нуклеофила, к активированной двойной связи промежуточного соединения **A** с образованием цвиттер-иона **B**. Таким образом,

типичный электрофил становится нуклеофилом, который атакует карбонильную группу, связанную с хинолиновым ядром. Далее происходит элиминирование триэтиламина с образованием целевого тиопирано[2,3-*b*]хинолина **22a** (Схема 73).

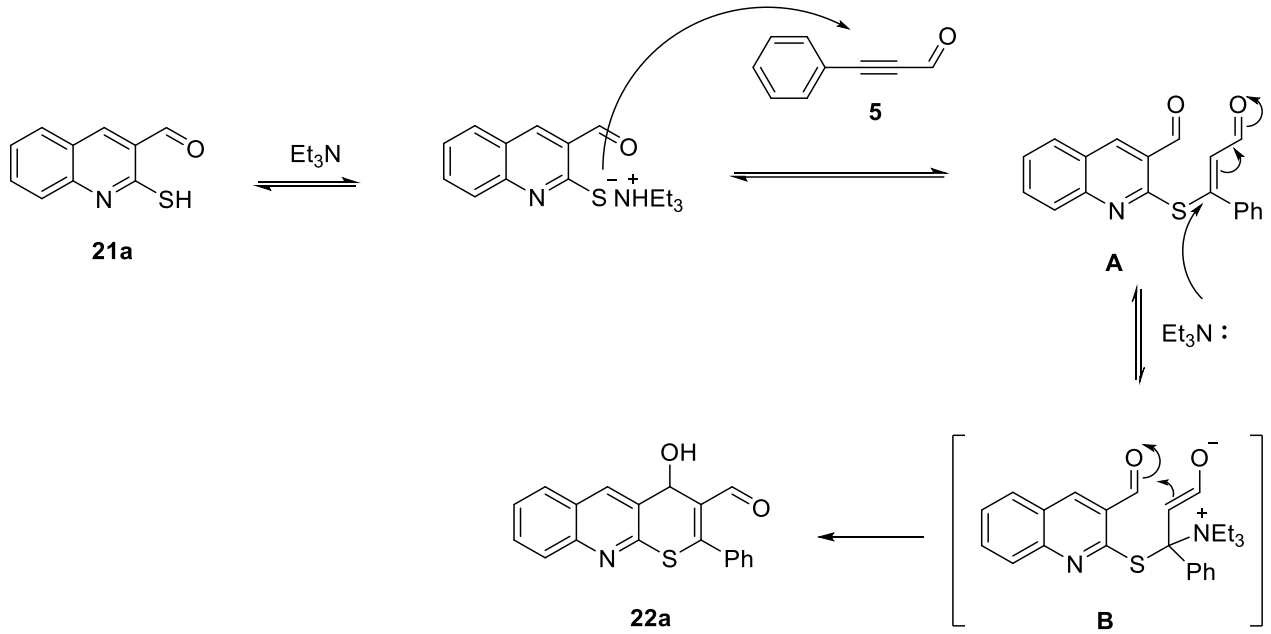
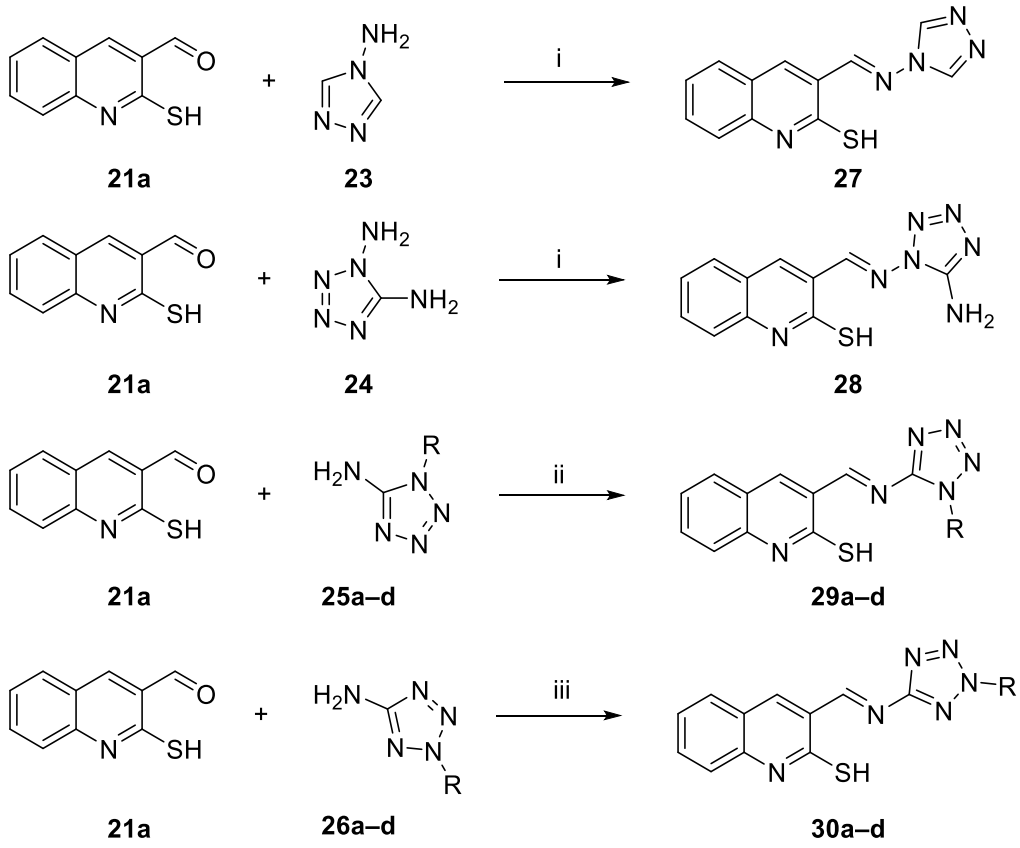


Схема 73 – Предполагаемая схема тандемной реакции Михаэля/МБХ

В дальнейшем мы исследовали тандемную реакцию Михаэля/аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана с использованием в качестве субстрата азометинов, впервые полученных из 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида **21a** и различных первичных гетероциклических аминов **23, 24, 25a–d, 26a–d** (Схема 74). Указанные азометины, в случае использования 4*H*-1,2,4-триазол-4-амина **23** и 1*H*-тетразол-1,5-диамина **24**, были получены в присутствии триметилхлорсилана как катализатора в ДМФА [110]. При использовании 1-алкил и 2-алкил-5-аминотетразолов **25a–d**, **26a–d** реакцию проводили в кипящем ксилоле или толуоле в присутствии каталитического количества пиперидина с ловушкой Дина-Старка [111].

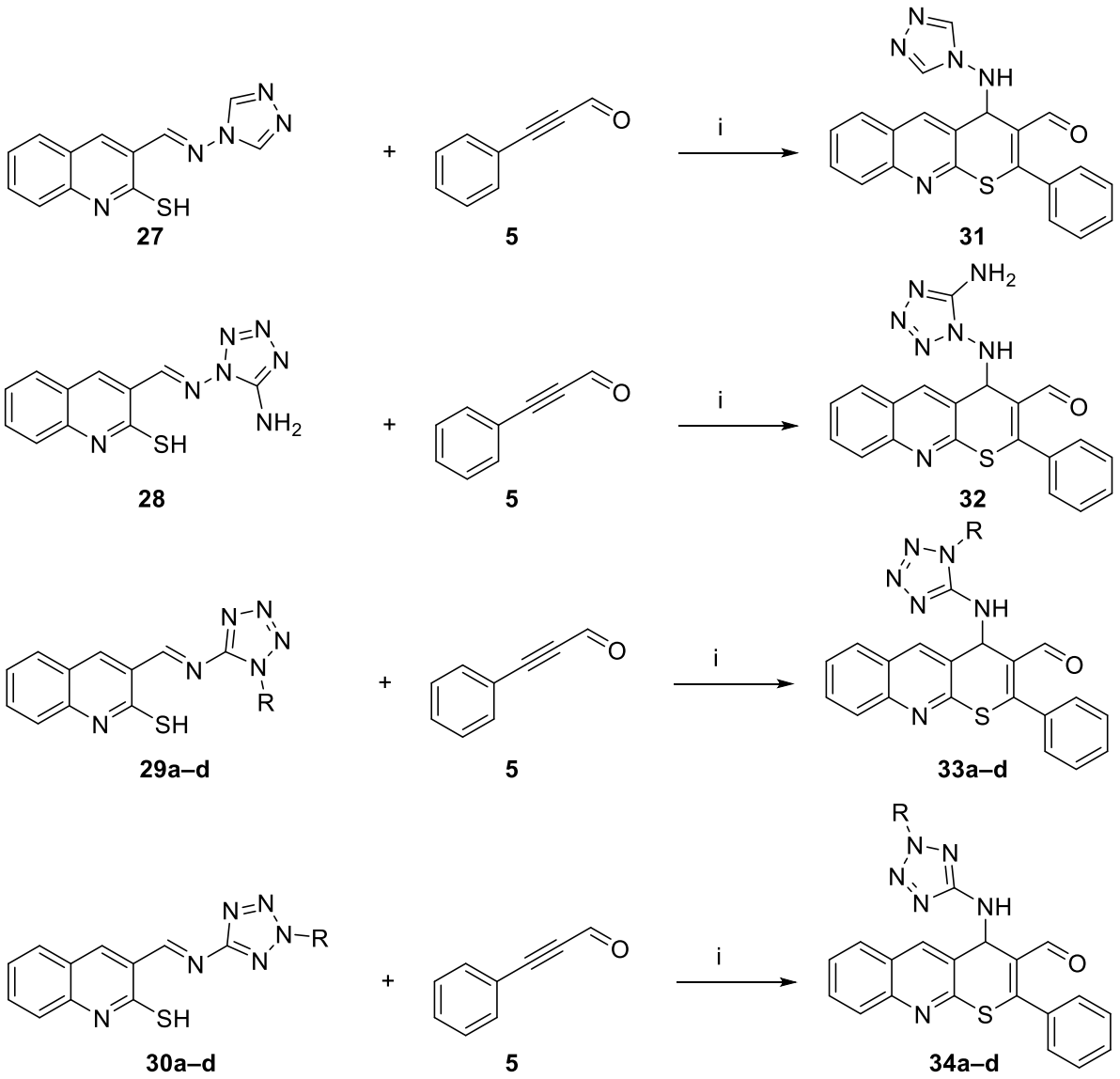


i: Me_3SiCl, DMF, 0.5h, 82% (**27**), 81% (**28**)

ii: piperidine, o-xylene, 2h, 73% (**29a**); piperidine, toluene, 4–6h, 75% (**29b**), 72% (**29c**), 78% (**29d**)
iii: piperidine, o-xylene, 0.5h, 77% (**30a**); piperidine, toluene, 4–6h, 80% (**30b**), 75% (**30c**), 76% (**30d**)
R = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**)

Схема 74 – Синтез азометинов **27, 28, 29a–d, 30a–d**

Как и в случае соединений **22a,b** тандемная реакция Михаэля/аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана азометинов **27, 28, 29a–d, 30a–d** и 3-фенилпроп-2-иналя **5** протекала быстро, с минимальной полимеризацией исходных соединений и с высокими выходами. Образовавшиеся циклоаддукты после выделения не требовали дополнительной очистки (Схема 75). Введение в тандемную реакцию азометинов позволило существенно увеличить количество и разнообразие целевых соединений, а также ввести в структуру фармакофорные 1,2,4-триазольный и тетразольный фрагменты.



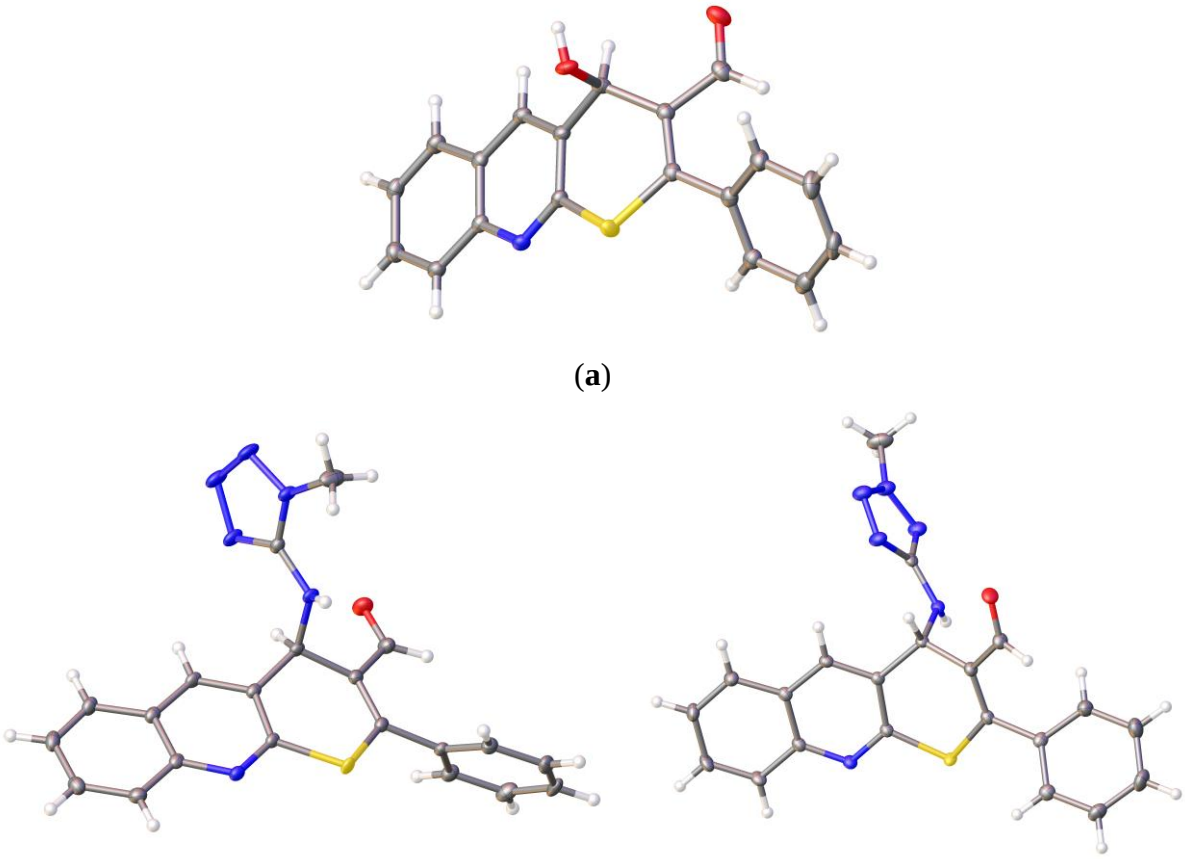
i: Et_3N, DMF, rt, 82% (**31**), 84% (**32**), 80% (**33a**), 78% (**33b**), 85% (**33c**), 83% (**33d**), 79% (**34a**), 89% (**34b**), 90% (**34c**), 86% (**34d**)

R = Me (**a**), Et (**b**), Pr (**c**), Bu (**d**)

Схема 75 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов **31, 32, 33a–d, 34a–d**

Стоит также отметить высокий потенциал полученных тиопирано[2,3-*b*]хинолинов, содержащих высокореакционную карбонильную группу и активированную двойную связь, к дальнейшим химическим трансформациям.

На рисунке 19 приведены структуры соединений **22a** (CCDC 2289287), **33a** (CCDC 2271109) и **34a** (CCDC 2271110) по данным рентгеноструктурного анализа.



(**a**)

(**b**) (**c**)

Рисунок 19 – Пространственное строение (**a**) 4-гидрокси-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегида **22a**, (**b**) 4-((1-метил-1*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегида **33a**, (**c**) 4-((2-метил-2*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегида **34a** в соответствие с данными РСА

Результаты, обсуждаемые в разделе 2.1.4, изложены нами в двух публикациях [112,113].

2.2 Компьютерный прогноз биологической активности ряда синтезированных целевых соединений

В настоящее время поиск и создание новых высокоэффективных лекарственных средств основан на использовании существующих материальных и информационных компьютерных ресурсов. В современных исследованиях при разработке новых АФИ ЛС успешные результаты часто достигаются при использовании веб-ресурса PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), который проводит анализ потенциальной биологической активности проявляемой соединением, в сочетании с методом *in silico*, основанном на вычислительном анализе взаимодействия мишени и лиганда. Такая комбинация ресурсов существенно способствует более точному предсказанию биологической активности и последующему исследованию потенциально активных соединений (Рисунок 20).

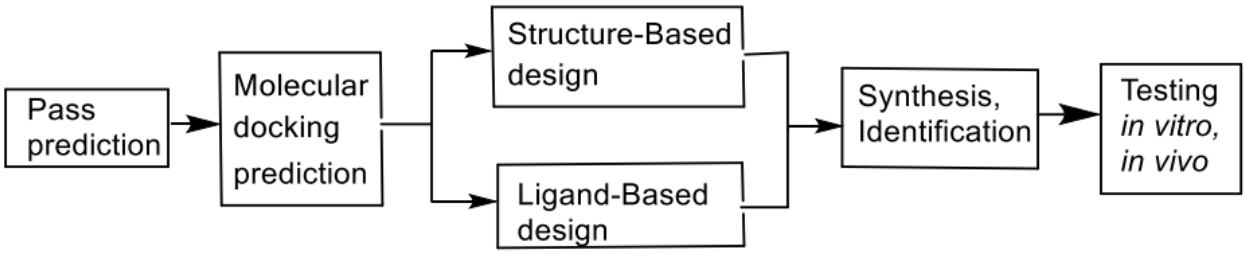


Рисунок 20 – Обобщенный алгоритм компьютерного поиска, синтеза и экспериментального тестирования биологической активности новых полиядерных гетероциклических соединений

2.2.1 Прогноз биологической активности с использованием ресурса PASS

Воспользовавшись ресурсом программы PASS 2022 в настоящей работе был проведен прогноз профиля противовирусной активности для ряда синтезированных соединений с тем, чтобы выявить наиболее перспективные мишени.

Представленный в свободном доступе веб-ресурс PASS Online 2022 (https://www.way2drug.com/all/) для прогноза спектров биологической активности органических соединений по их структурным формулам обеспечивает предсказание более 5000 видов биологической активности со средней точностью свыше 96% [114]. Прогноз осуществляется на основе анализа связей структура–активность в выборке, содержащей информацию о структуре более 1 млн. биологически активных органических соединений [115].

В качестве выходной информации программа PASS 2022 выдает список прогнозируемых видов активности с оценками вероятности наличия каждого вида активности *Pa* и вероятности отсутствия каждого вида активности *Pi*, которые могут принимать значения в диапазоне от нуля до единицы. Чем больше для конкретной активности значение *Pa* и чем меньше значение *Pi*, тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте. При $Pa > 0.7$ вещество с большой вероятностью проявит активность в эксперименте, но также высока вероятность того, что оно является аналогом известного лекарственного средства. При $0.5 < Pa < 0.7$ вероятность проявления активности в эксперименте ниже, и оно несхоже с известными лекарственными средствами. При $Pa < 0.5$ вероятность проявления активности вещества в эксперименте мала. Тем не менее, если наличие этой активности подтвердится в эксперименте, этот результат указывает на отсутствии подобных соединений в базе данных и, следовательно на новизну соединений [116].

Ниже приведены данные компьютерного прогноза спектра противовирусной активности для наиболее перспективных соединений каждого синтезированного ряда (Таблицы 4–14).

Таблица 4 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **4b**

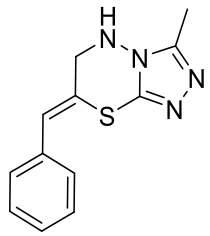
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **4b**	0.542	0.047	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.277	0.036	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.212	0.079	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.21	0.077	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase
	0.21	0.077	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase

Таблица 5 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **3b**

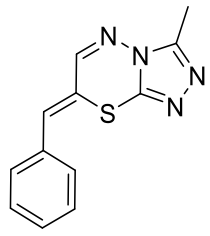
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **3b**	0.516	0.055	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.297	0.027	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.227	0.053	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase
	0.227	0.053	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase
	0.203	0.022	Dengue virus 2	Genome polyprotein

Таблица 6 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **7a**

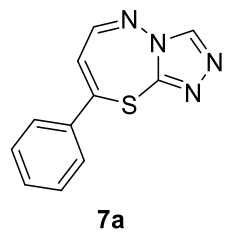
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **7a**	0.324	0.138	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.317	0.043	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.256	0.049	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.207	0.084	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase
	0.207	0.084	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase

Таблица 7 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **10a**

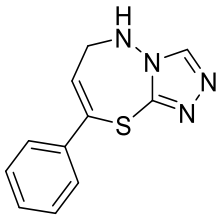
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **10a**	0.503	0.021	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.433	0.084	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.285	0.032	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.251	0.009	SARS coronavirus	SARS coronavirus 3C-like proteinase
	0.212	0.075	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase

Таблица 8 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **13**

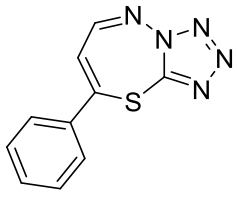
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **13**	0.646	0.014	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.315	0.143	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.245	0.056	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.237	0.042	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase
	0.237	0.042	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase

Таблица 9 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **14**

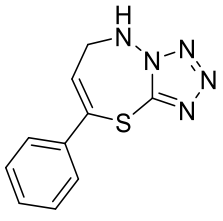
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **14**	0.809	0.005	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.424	0.088	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.274	0.038	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.247	0.009	SARS coronavirus	SARS coronavirus 3C-like proteinase

Таблица 10 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **19**

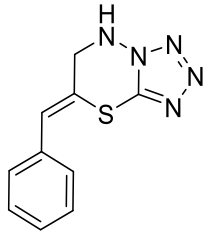
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **19**	0.583	0.016	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.527	0.051	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.243	0.038	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase
	0.243	0.038	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase
	0.227	0.070	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase

Таблица 11 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **20**

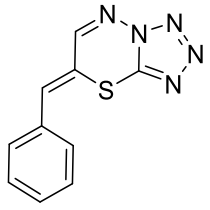
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **20**	0.515	0.020	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.501	0.059	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.261	0.026	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase
	0.261	0.026	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase
	0.249	0.053	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase

Таблица 12 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **22a**

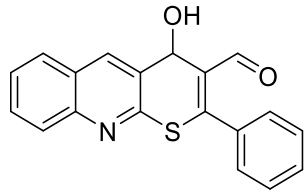
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **22a**	0.719	0.010	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.250	0.189	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.236	0.008	Infectious bronchitis virus	3C-like protease
	0.222	0.059	Herpes simplex virus (type 1 / strain 17)	Human herpesvirus 1 DNA polymerase

Таблица 13 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **22b**

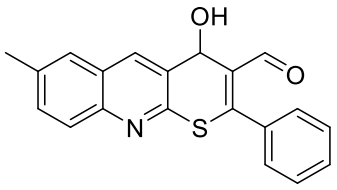
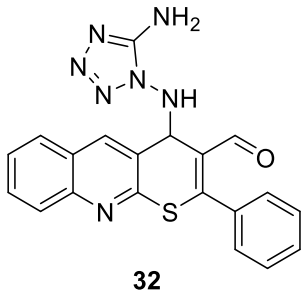
Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **22b**	0.709	0.011	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.229	0.069	Vaccinia virus (strain Western Reserve) (VACV) (Vaccinia virus (strainWR))	DNA polymerase
	0.226	0.009	Infectious bronchitis virus	3C-like protease
	0.220	0.217	Dengue virus type 2	Genome polyprotein
	0.216	0.067	Varicella-zoster virus (strain Dumas) (HHV-3) (Human herpesvirus 3)	DNA polymerase

Таблица 14 – результаты компьютерного прогноза спектра противовирусной активности с использованием программы PASS-22 для соединения **32**

Соединение	*Pa*	*Pi*	Virus	Protein target
 **32**	0.744	0.009	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Replicase polyprotein 1ab
	0.200	0.013	Infectious bronchitis virus	3C-like protease
	0.111	0.056	SARS coronavirus	SARS coronavirus 3C-like proteinase
	0.091	0.081	Dengue virus type 2 (strain Thailand/16681/1984) (DENV-2)	Dengue virus type 2 NS3 protein

Из таблиц следует, что представители различных рядов синтезированных соединений с разной вероятностью могут проявлять противовирусную активность. Так, немногочисленные представители триазолотиадиазинового ряда могут обладать умеренной активностью ($0.5 < Pa < 0.7$), в то время как триазолотиадиазепины имеют низкую вероятность проявления данной активности ($Pa < 0.5$). Некоторые тетразолотиадиазины и тетразолотиадизепины, напротив, обладают умеренной или высокой вероятностью проявления противовирусной активности, а тиопиранохинолины демонстрируют высокую вероятность её проявления ($Pa > 0.7$). Целевые соединения, не указанные в таблицах, показали низкую вероятность проявления противовирусной активности. Данный факт показался нам нетипичным, т.к. триазол- тетразол- и хинолинсодержащие гетероциклические соединения традиционно находятся в центре внимания специалистов в области медицинской химии, и может указывать на новизну

комбинаций гетероциклов в синтезированных веществах. Поэтому поиск веществ с высокой противовирусной активностью представляется нам перспективным.

В рамках настоящей работы мы уделили наибольшее внимание поиску активных соединений в ряду синтезированных по отношению к мишени вируса гриппа.

2.2.2 Прогноз биологической активности методом 3D-QSAR

На следующем этапе нами была произведена попытка количественной оценки биологической активности синтезированных целевых соединений с помощью построения моделей 3D-QSAR в программе AutoDoc Vina [117]. AutoDock Vina – программа, предназначенная для автоматизированного молекулярного докинга. Молекулярный докинг – метод молекулярного моделирования, который позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы (лиганда) по отношению к другой (мишени). В основном применяется для белок-лигандного докинга, в том числе, с учётом подвижных остатков белка, Autodock также используется для «слепого докинга», когда активный сайт белка не известен.

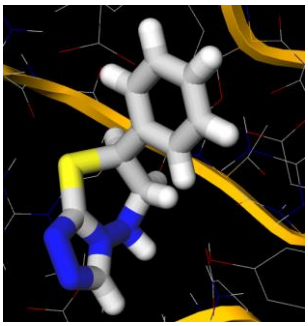
В качестве выходной информации программа AutoDock Vina предоставляет значение энергии взаимодействия (свободного связывания) лиганда с рецептором – «docking score» (оценочная функция). Эта функция учитывает следующие слагаемые взаимодействия лиганд-мишень: энергия Ван-дер-Ваальса, электростатическая энергия, энергия десольватации, энергия внутренних напряжений (деформации валентных связей), энергия водородных связей, энергия взаимодействия водородных групп. Удовлетворительным результатом в данном случае следует принимать значения, лежащие в интервале от -1 до -10 ккал/моль.

Также ресурс программы AutoDock Vina позволяет визуализировать взаимодействие лиганда с активным центром мишени, автоматически подбирая подходящую конформацию молекулы-кандидата [118,119].

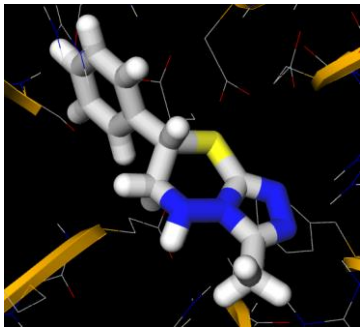
Для каждого из целевых соединений был проведен анализ докинг-взаимодействий с биологической мишенью. В качестве мишени был выбран фермент нейраминидаза вируса гриппа А.

Ниже представлены визуализированные результаты анализа докинг-взаимодействий, иллюстрирующие способность связывания вещества-лиганда с биологической мишенью (Рисунок 21). Мишень представлена в виде ленточных моделей. Применение «упрощенных» ленточных моделей, в которых не детализированы атомно-молекулярные фрагменты полипептидных цепей, в отличие от объемных моделей по типу моделей «Стьюарта-Бриглеба» и даже шаро-игловых моделей существенно упрощает визуализацию и последующий анализ «фермент-субстратных» (в более общем виде «лиганд-рецепторных») комплексов. Все это в

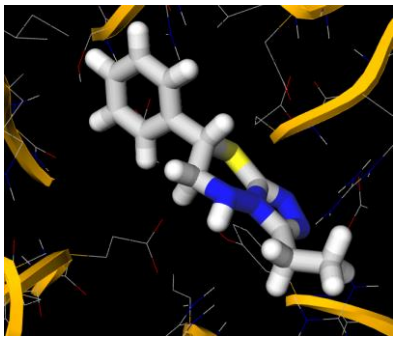
совокупности помогает визуально распознать и точнее предсказать более выгодное энергетическое состояние и взаимную ориентацию в пространстве, необходимые для образования устойчивого комплекса «лиганд-рецептор».



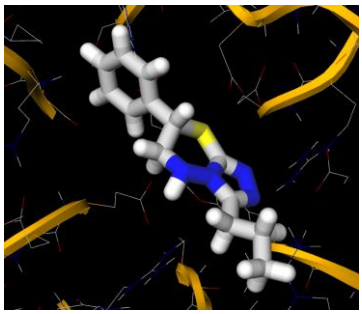
4a (энергия связывания -6.6)



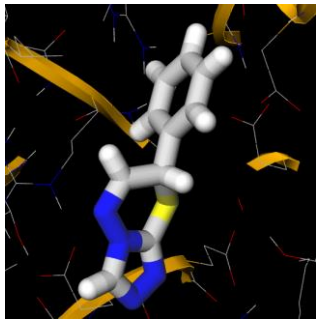
4b (энергия связывания -6.7)



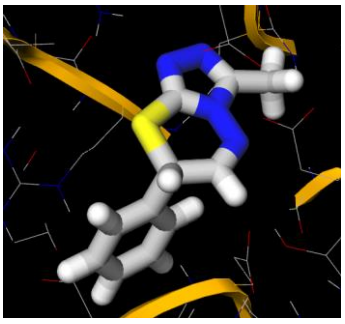
4c (энергия связывания -6.6)



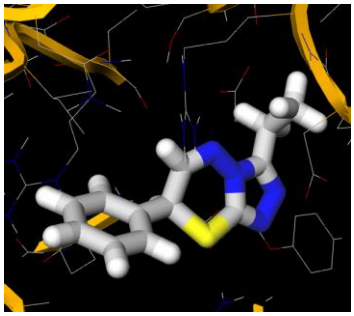
4d (энергия связывания -6.5)



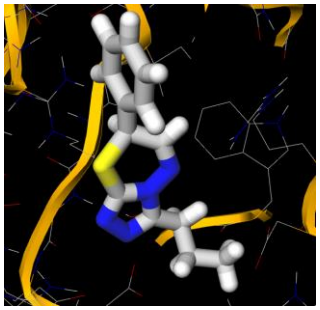
3a (энергия связывания -6.5)



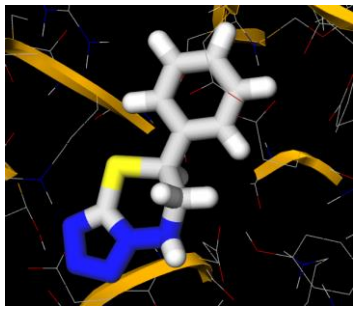
3b (энергия связывания -6.6)



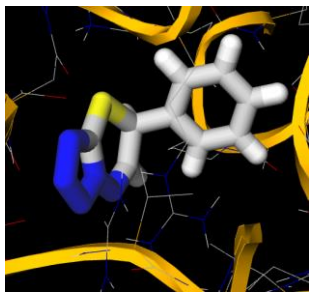
3c (энергия связывания -6.4)



3d (энергия связывания -6.4)

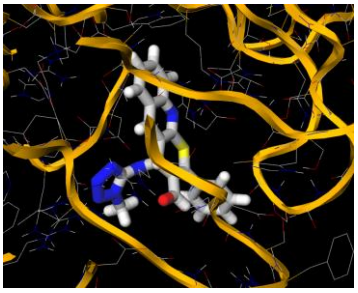


19 (энергия связывания -6.8)

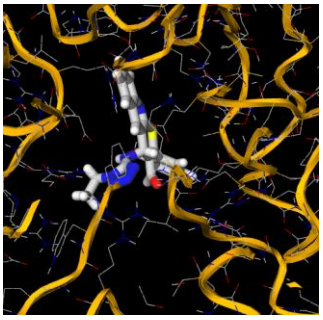


20 (энергия связывания -7.2)

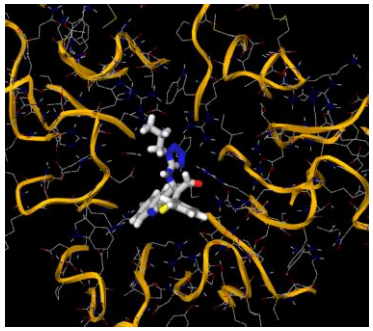
Рисунок 21 – Результаты анализа докинг-взаимодействий тиадиазинов **3a–d**, **4a–d**, **19**, **20**



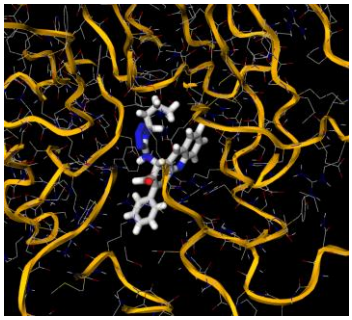
33a (энергия связывания -8.4)



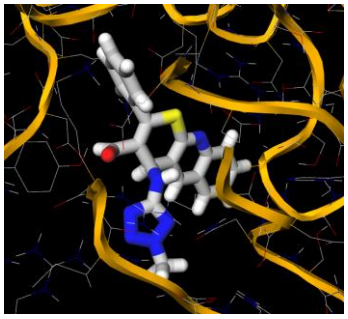
33b (энергия связывания -8.3)



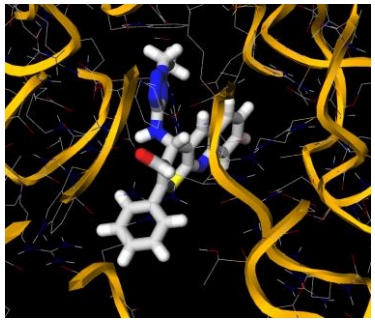
33c (энергия связывания -8.5)



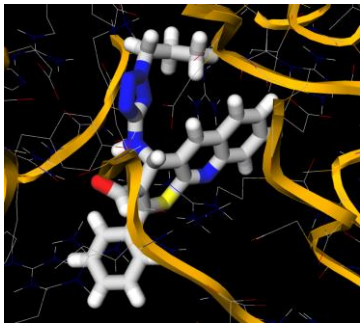
33d (энергия связывания -8.2)



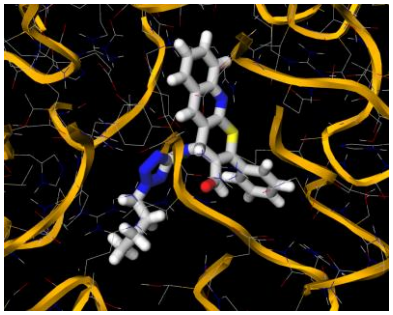
34a (энергия связывания -7.9)



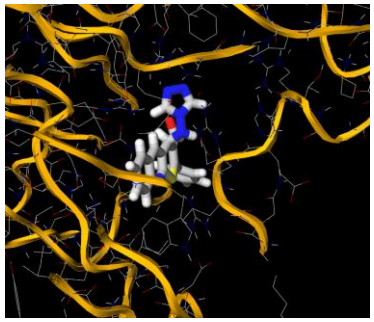
34b (энергия связывания -7.8)



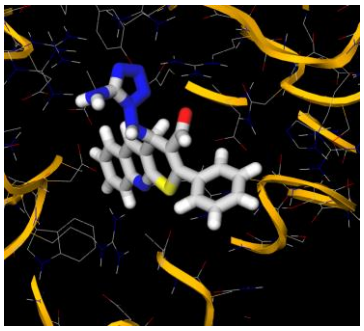
34c (энергия связывания -7.8)



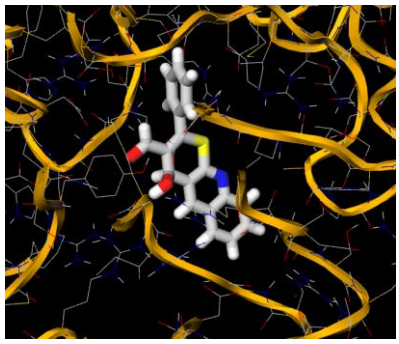
34d (энергия связывания -7.3)



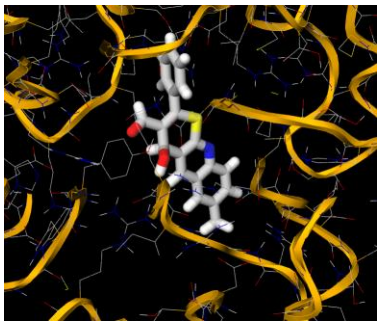
31 (энергия связывания -7.8)



32 (энергия связывания -8.5)

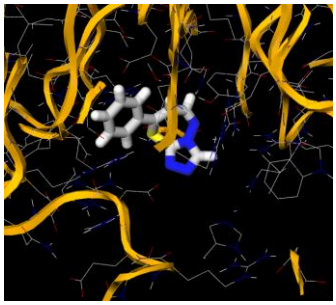


22a (энергия связывания -7.4)

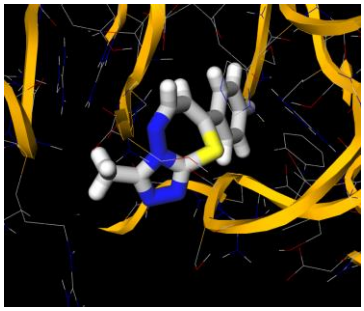


22b (энергия связывания -7.5)

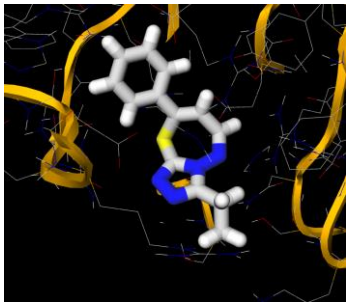
Рисунок 22 – Результаты анализа докинг-взаимодействий тиопирано[2,3-*b*]хинолинов **33a–d**, **34a–d**, **31**, **32**, **22a,b**



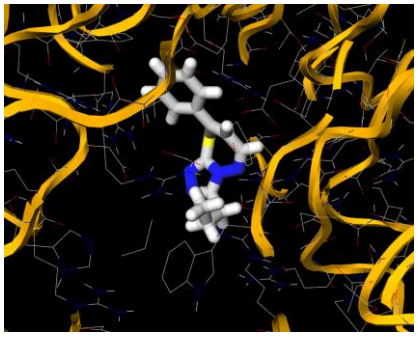
7a (энергия связывания -6.7)



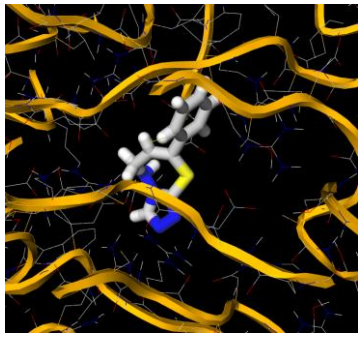
7b (энергия связывания -6.7)



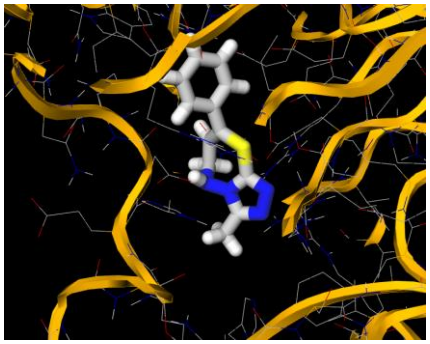
7c (энергия связывания -6.5)



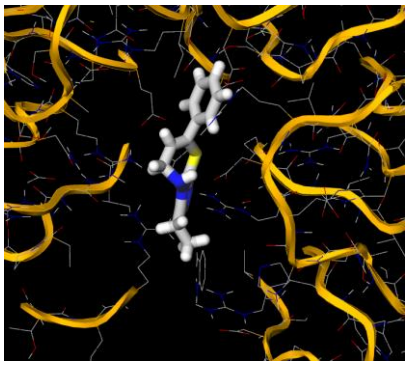
7d (энергия связывания -6.3)



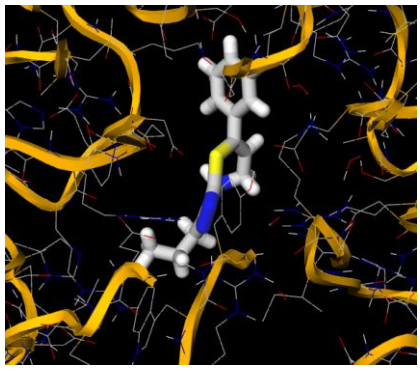
10a (энергия связывания -7.2)



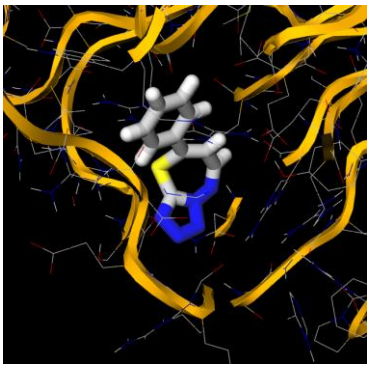
10b (энергия связывания -7.4)



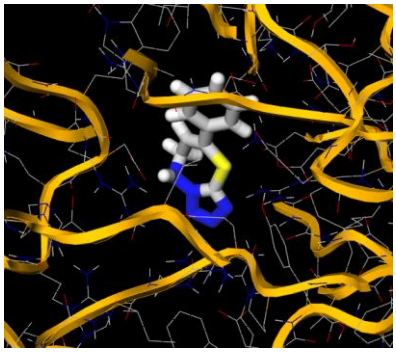
10c (энергия связывания -7.2)



10d (энергия связывания -7.4)



13 (энергия связывания -7.3)



14 (энергия связывания -6.9)

Рисунок 23 – Результаты анализа докинг-взаимодействий тиадиазепинов **7a–d**, **10a–d**, **13**, **14**

Из визуализированных данных молекулярного докинга видно, что лиганд размещается в активном центре мишени, что говорит о потенциальной способности взаимодействия между лигандом и мишенью. Энергии связывания лиганда с мишенью оказались высокими – более 6 ккал/моль по модулю, что указывает на потенциальную активность всех исследуемых

соединений в качестве ингибитора нейраминидазы гриппа А. При этом в каждом ряду целевых соединений энергия связывания в основном не зависела от длины алифатической цепи (при ее наличии). Полученные данные позволяют рекомендовать соединения данных рядов для *in vitro* исследования.

2.3 Экспериментальное исследование *in vitro* против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

В результате совместной работы с Санкт-Петербургским институтом научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии имени Пастера была выбрала надежная модель – сертифицированный штамм пандемически опасного вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Цитотоксические и противовирусные свойства синтезированных соединений **1a–c, 2a–d, 3a–d**, **4a–d**, **7a**, **7c**, **10a–c**, **13**, **16**, **18**, **19**, **20**, **22a,b, 31, 32, 33a–d, 34a–d** тестировали *in vitro* в клетках MDCK.

2.3.1 *In vitro* эксперимент для [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов и их прекурсоров

Как было отмечено ранее, гетероциклические азотсодержащие полиядерные системы с экзо- и эндо- атомом серы (Рисунок 6), привлекают внимание исследователей как потенциально активные соединения против различных вирусов гриппа. К таким соединениям относятся азометины **1a–c, 16** и амины **2a–d**, **18** которые являются исходными веществами для синтеза целевых [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a–d**, **4a–d** и тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **19**, **20**. Поэтому и целевые соединения **3a–d**, **4a–d**, **7a, 7c**, **10a–c**, **13**, **19, 20** и их прекурсоры **1a–c**, **2a–d**, **16**, **18** были изучены *in vitro* против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Результаты оценки цитотоксичности (CC_{50}) и противовирусной активности (IC_{50}) данных соединений приведены в таблице 15. CC_{50} – цитотоксическая концентрация; концентрация, при которой происходит гибель 50% клеток. IC_{50} – эффективная концентрация; концентрация, при которой происходит ингибирование репликации вируса на 50%. SI – индекс селективности; отношение CC_{50}/IC_{50}.

Таблица 15 – Цитотоксичность и противовирусная активность синтезированных соединений **1a–c**, **2a–d**, **3a–d**, **4a–d**, **7a, 7c**, **10a–c, 13, 16, 18–20** в соответствие с *in vitro* экспериментами против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 в клетках MDCK

№	CC_{50}, мкМ	IC_{50}, мкМ	SI	№	CC_{50}, мкМ	IC_{50}, мкМ	SI
1a	134±11	16.2±2.1	8	**4c**	>1100	50.3±6.2	>23
1b	125.5±11.3	24.8±2.9	5	**4d**	>1100	58±6.6	>19
1c	119.4±9.6	11.3±2.2	11	**7a**	42.9±3.2	>13	<3

Продолжение таблицы 15

№	CC_{50}, мкМ	IC_{50}, мкМ	SI	№	CC_{50}, мкМ	IC_{50}, мкМ	SI
2a	>1300	4.3±1.0	>300	**7c**	6.1±0.3	>3	<2
2b	>1200	106.4±12.5	>12	**10a**	>1300	703±82.9	>2
2c	487.3±22.5	37.2±4.1	13	**10b**	>1100	41.4±5.1	27
2d	138±12.0	100.9±12.4	1	**10c**	971.7±66.4	>300	<3
3a	578.2±32.3	34.2±4.2	17	**13**	432.4	>430	1
3b	433.3±37.6	99.9±11.8	4	**16**	89.4	33.2	3
3c	979±55.1	117.8±12.7	8	**18**	432.4	112	4
3d	>1100	33.6±4.4	>33	**19**	>1300	1085.3	1
4a	>1300	39.5±5.1	>33	**20**	691.3	43.62	<2
4b	>1200	>1200	1				

Соединение-эталон	**CC_{50}, мкМ**	**IC_{50}, мкМ**	**SI**
Римантадин	312.3±22.8	64.1±7.2	5
Осельтамивир карбоксилат	>100	0.17±0.02	>588

Исследуемые соединения обладают относительно низкой токсичностью. Действительно, только одно из 25 протестированных соединений (**7c**) имеет CC_{50} на уровне однозначных микромоль. Десять соединений (**2a–b**, **3d**, **4a–d**, **10a–b**, **19**) не проявили цитотоксичности даже при максимально использованной концентрации (300 мкг/мл, 1100–1300 мкМ).

Из 25 исследованных соединений 10 (40%) (**1c**, **2a–c**, **3a**, **3d**, **4a**, **4c–d**, **10b**) продемонстрировали индекс селективности (SI) 11 и выше. Как следует из представленных результатов, соединения, содержащие тетразольный цикл, в основном проявляют низкую цитотоксичность, за исключением азометина **16** (CC_{50} = 89.4 мкМ). Индекс селективности при этом не превышает значение SI римантадина в связи с высокими значениями IC_{50}. Соединения **1a–c** оказались относительно токсичными и обладают низкой активностью. Несмотря на то, что их значения IC_{50} составляли 11-25 мкМ, только одно из них (соединение **1c**) продемонстрировало индекс селективности выше 10 из-за относительно высокой токсичности. Гидрирование азометинов **1a–d** с образованием аминов **2a–d** привело к резкому увеличению проявляемой соединениями активности против вируса гриппа А. Это было обусловлено как снижением токсичности (**2a**, **2b**), так и, в случае соединения **2a**, увеличением активности до значения в пределах однозначных микромоль. Среди протестированных аминов соединение **2a** было наиболее перспективным (CC_{50}>1300 мкМ, IC_{50} = 4,3 мкМ, SI>300). Показано, что природа алкильного заместителя триазольного кольца имеет критическое значение для противовирусной активности, так как она уменьшается с увеличением алкильной цепи (H>Et>Me>Pr).

Циклизация соединений **2a–2d** привела к образованию **4a–4d** с уменьшением противовирусной эффективности. При этом наблюдается корреляция зависимости проявляемой активности (IC_{50}) от типа заместителя.

В случае шестичленных гетероциклов [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов (**3a–d** по сравнению с **4a–d**) гидрирование C=N связи азометинового фрагмента привело к незначительному снижению токсичности соединений и не существенно повлияло на способность ингибировать вирус. В противоположность этому, в случае семичленных циклов [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов (**7a–d** по сравнению с **10a–d**), гидрирование C=N связи азометинового фрагмента привело к резкому снижению токсичности.

Полученные данные можно использовать как основу для дальнейшего исследования и уточнения влияния гибридизации атома азота в молекулах [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина на противовирусную активность.

2.3.2 *In vitro* эксперимент для тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

Цитотоксические и противовирусные свойства синтезированных соединений **22a**, **22b**, **31**, **32**, **33a–d**, **34a–d** представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Цитотоксичность и противовирусная активность синтезированных соединений **22a**, **22b**, **31**, **32**, **33a–d**, **34a–d** в соответствие с *in vitro* экспериментами против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 в клетках MDCK

Соединение №	CC_{50}, мкМ	IC_{50}, мкМ	SI
22a	>900	30±5	31
22b	>900	293.9±31.3	>3
31	>750	161.4±10.9	>5
32	>750	190.3±26.4	>4
33a	>750	46±5	>16
33b	>700	>700	1
33c	>700	293.8±30.8	>2
33d	>650	384.1±42.1	>2
34a	549±26.6	>249.7	<2
34b	>700	605.6±62.9	>1
34c	>700	18.4±2.7	>38
34d	68.9±42.4	>24.9	<3
Римантадин	312.3±22.8	64.1±7.2	5
Осельтамивир карбоксилат	>100	0.17±0.02	>588

Протестированные соединения характеризуются низкой токсичностью. Из 12 исследованных соединений лишь **34a** и **34d** имели значения CC_{50} в изученном диапазоне (3.7 – 300 мкг/мл). Остальные соединения не проявляли цитотоксичности даже в максимальной из использованных концентраций (300 мкг/мл). Наиболее токсичным оказалось соединение **34d**, содержащее бутильную группу у второго атома азота тетразольного кольца, что говорит о важности как длины алифатической группы, так и её положения в ядре гетероцикла для токсических свойств соединения.

Из 12 веществ соединения **22a**, **33a** и **34c** имели индекс селективности выше 10. Анализ зависимости «структура-активность» свидетельствует, что наибольшей активностью среди соединений с гидроксильной группой в 4 положении тиопиранового кольца обладает соединение **22a**. Введение метильной группы в положение 7 тиопиранохинолинового кольца приводило к потере активности (**22a** и **22b**, SI = 31 и >3 соответственно). В группе 4-азоламинозамещенных производных наибольшую активность проявило соединение **34c,** содержащее пропильную группу у второго атома азота тетразольного кольца (IC_{50}=18.4 мкМ, SI>38). Несколько большую активность проявило соединение **33a** (IC_{50}=46 мкМ, SI>16), содержащее метильную группу у первого атома азота тетразольного кольца. Соединение **31**, содержащее триазольный фрагмент, также проявляло определенный уровень селективности (SI=5). Другие модификации азольных заместителей, включая введение алифатических групп, удлинение их цепи, а также их перемещение из одного положения гетероцикла в другое, полностью устраняли вирус-ингибирующую активность веществ.

Подводя итоги *in vitro* исследованиям противовирусной активности синтезированных соединений, были выявлены несоответствия между прогнозом противовирусной активности и *in vitro* экспериментом. Для объяснения выявленных несоответствий для некоторых соединений было проведено молекулярное моделирование (докинг) с использованием профессионального пакета программ Schrödinger Suite 2022-4.

2.4 Молекулярный докинг с использованием пакета программ Schrödinger Suite 2022-4

Молекулярный докинг – процедура, позволяющая оценить степень комплементарности молекулярной структуры в соответствующей активной полости молекулярной мишени, отвечающей за те или иные функции. Результатом докинга является количественная оценка качества заполнения активного сайта, энергии сродства к данному сайту, категорирование ключевых фрагментов молекулярной структуры, отвечающих за молекулярное распознавание сайта связывания [120].

2.4.1 Молекулярный докинг для [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазепинов

Результаты докинга показали, что предпочтительным объектом для взаимодействия исследуемых лигандов является канал M2 вируса гриппа A. Все исследуемые лиганды показали достаточно высокие значения оценочной функции (GlideScore) в протонном канале M2 (Таблица 17). Прогнозируемая аффинность к нейраминидазе для всех лигандов существенно ниже, чем у контрольного соединения (осельтамивира).

В случае M2 канала значения IC_{50} и оценочной функции не коррелируют. Однозначно различить истинно положительные и ложноположительные результаты только по значению оценочной функции не представляется возможным (Таблица 17). Соединения с низким уровнем *in vitro* активности, такие как **4b** или **10a**, имеют равные или даже лучшие значения оценочной функции по сравнению с активными структурами **1a** или **2a**. Поэтому далее были вычислены параметры свободной энергии и энергетических компонентов с использованием метода MM-GBSA [121].

Таблица 17 – Значения GlideScore и компонентов свободной энергии MM-GBSA, рассчитанные для исследуемых лигандов (с наилучшей укладкой) в сравнении со значениями IC_{50}

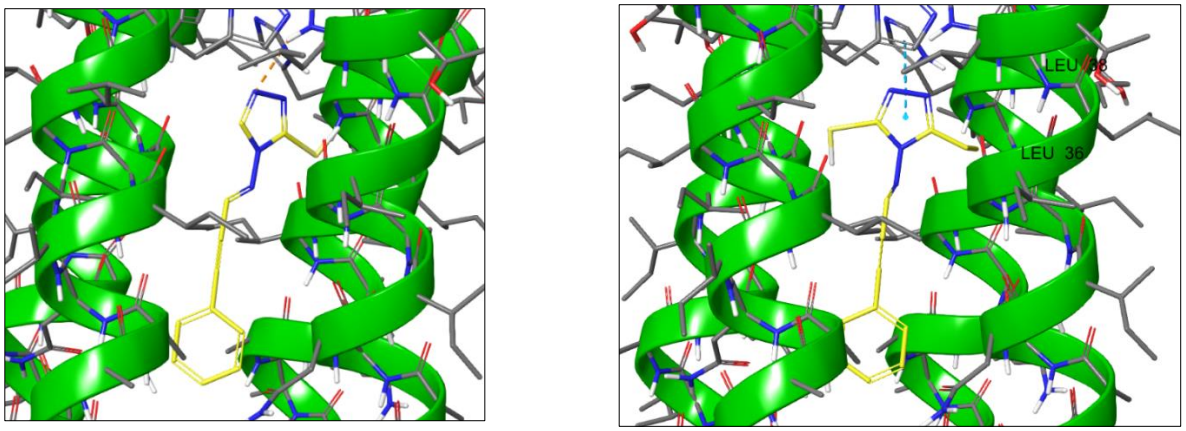
Соединение №	**Glidescore, (ккал/моль)**		**MM-GBSA, *δ*, м.д.G, (ккал/моль)**		**IC_{50}**
	Neuraminidase	**M2**	**M2 – lipo**	**M2 – Strain energy**	
1a	-4.39	-6.42	-12.06	0.85	16.2±2.1
1b	-3.72	-6.66	-11.49	2.57	24.8±2.9
1c	-4.07	-6.96	-14.21	1.11	11.3±2.2
2a	-4.18	-6.12	-16.42	0.68	4.3±1.0
2b	-4.57	-6.38	-13.41	1.56	106.4±12.5
2c	-4.41	-6.50	-15.80	0.45	37.2±4.1
2d	-3.48	-5.96	-14.62	1.82	100.9±12.4
3a	-4.52	-6.09	-12.25	0.41	34.2±4.2
3b	-4.28	-6.15	-10.91	0.58	99.9±11.8
3c	-4.19	-6.15	-11.56	1.37	117.8±12.7
3d	-3.85	-6.00	-12.20	0.70	33.6±4.4
4a	-4.53	-6.70	-13.75	0.38	39.5±5.1
4b	-4.50	-6.19	-11.62	0.34	>1200
4c	-4.42	-6.43	-11.99	0.42	50.3±6.2
4d	-4.20	-6.38	-12.70	0.61	58±6.6
7a	-4.15	-6.48	-10.22	1.27	>13
7c	-3.75	-6.30	-13.35	0.50	>3

Продолжение таблицы 17

Соединение №	Glidescore, (ккал/моль)		MM-GBSA, *δ*, м.д.G, (ккал/моль)		IC_{50}
	Neuraminidase	M2	M2 – lipo	M2 – Strain energy	
10a	-4.78	-6.54	-11.51	0.51	703±82.9
10b	-3.41	-6.47	-14.77	0.75	41.4±5.1
10c	-3.40	-6.37	-13.02	1.70	>300
Римантадин	–	-6.60	-13.25	0.78	64.1±7.2
Осельтамивир карбоксилат	-5.50	–	–	–	0.17±0.02

В результате была найдена корреляция между параметром свободной энергии липофильных взаимодействий и энергией напряженных контактов для канала M2 белка. Первый тип взаимодействий отвечает за сайт-специфическое распознавание и связывание, а второй тип может описать взаимодействие, вызвавшее напряженные контакты в комплексе белок-лиганд.

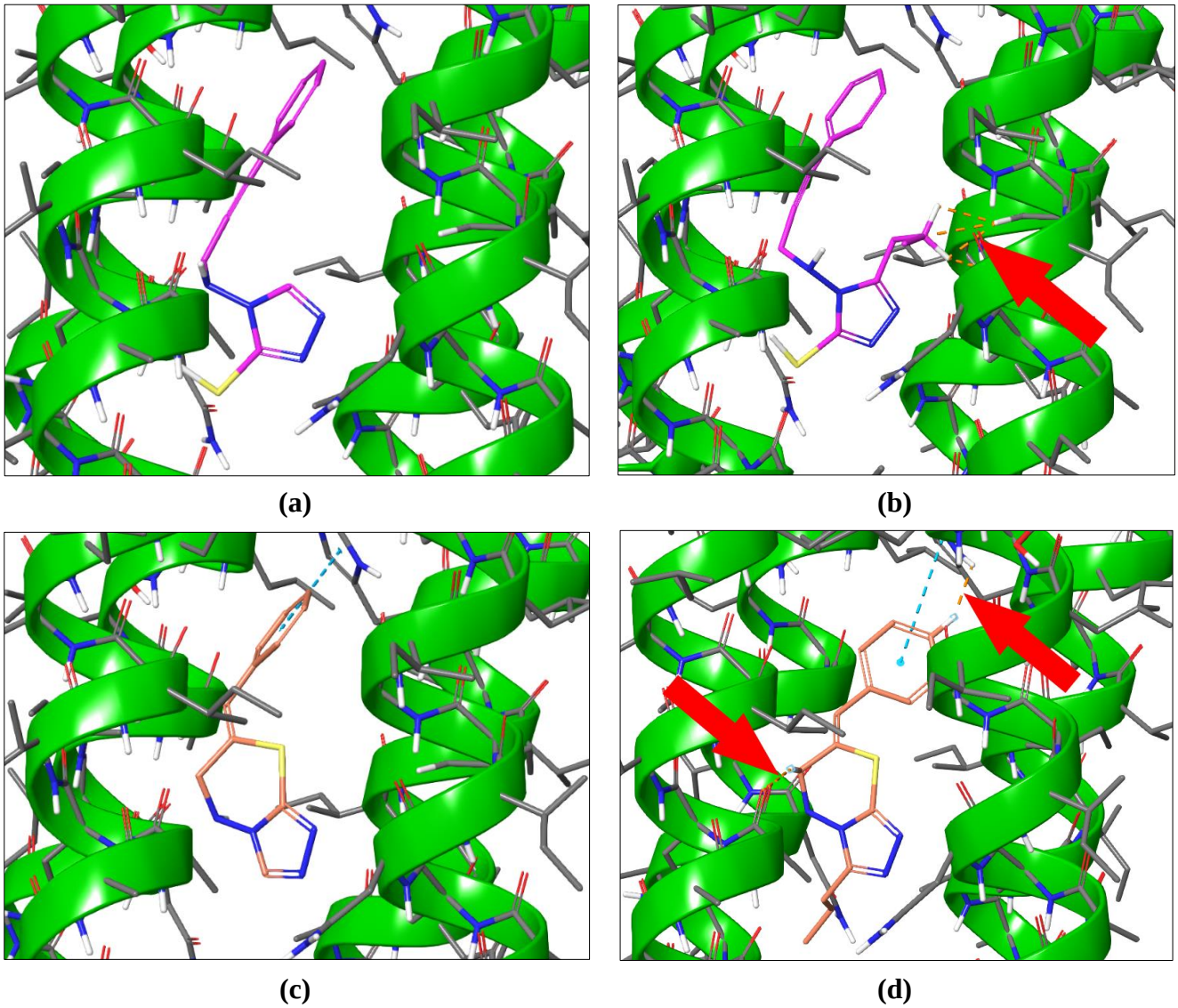
Таким образом, в серии соединений **1a–c** удлинение цепи заместителя в триазольном кольце (H→Et) приводит к повышению активности благодаря интенсификации липофильных взаимодействий, и, следовательно, свободная энергия липофильного связывания оказывается ниже для соединения **1c** (Таблица 17). В то же время стоит отметить, что в случае соединения **1c** скаффолд поворачивается таким образом, что этильная группа ориентирована в сторону Leu36/38 (Рисунок 24), что подтверждается уменьшением свободной энергии липофильных контактов. Увеличенная энергия напряжения связана здесь с изменением торсионного угла между триазольным кольцом и азометиновым фрагментом.



(**a**) (**b**)

Рисунок 24 – Укладка (**a**) **1a** и (**b**) **1c** в активной полости канала M2. Оранжевая пунктирная линия – напряженный контакт между белком и лигандом, синяя пунктирная линия – π-стэкинг взаимодействие

В ряду соединений **2a–d** наблюдаются серьезные изменения в способе связывания. Увеличение алифатической цепи в триазольном кольце оказывает негативное влияние. Например, в случае соединения **2d**, пропильная группа является избыточно объемной и приводит к увеличению энергии напряженных контактов (Рисунок 25 (b), Таблица 17). Переходя к ряду соединений **4a–d**, этот тренд сохраняется. С увеличением алифатической цепи наблюдается уменьшение активности и увеличение энергии напряженных контактов (Рисунок 25 (d)). Это явление связано с действием силы липофильных контактов соединения **4d** с Ala27 в цепях A–D канала M2. Данное взаимодействие приводит к проникновению лиганда глубже в протонный канал и увеличивает рост напряженных контактов с другими аминокислотными остатками, что энергетически невыгодно.



(a) **(b)**

(c) **(d)**

Рисунок 25 – Положения связывания (**a**) **2a**; (**b**) **2d**; (**c**) **4a** и (**d**) **4d** в активной полости канала M2, оранжевая пунктирная линия – напряженный контакт белка-лиганда (выделен красной стрелкой), синяя пунктирная линия – π-стековое взаимодействие

Все процедуры моделирования позволяют нам сделать вывод о том, что алифатическая группа в структуре лиганда может действовать как стерический ключ. Он может регулировать профиль активности соединения посредством баланса между липофильными и напряженными контактами в канале M2.

2.4.2 Молекулярный докинг для тиопирано[2,3-*b*]хинолинов

С точки зрения результирующих величин, описывающих сродство исследуемых молекул к рассматриваемым мишеням: нейраминидаза и M2 канал, можно сделать вывод о предпочтительности связывания соединений именно с M2 каналом. Показатель оценочной функции в диапазоне -4 ккал/моль говорит о низком потенциале взаимодействия с нейраминидазой. Таким образом, данная мишень была исключена из дальнейшего анализа.

В отношении M2 канала показатели оценочной функции существенно выше по модулю (Таблица 18). Также наблюдается выраженный градиент аффинности, сонаправленный с показателями IC_{50}. Ключевой фактор связывания исследуемых соединений – липофильные взаимодействия, реализуемые в активной полости M2 канала. Энергия напряжённых взаимодействий незначительно возрастает по мере возрастания величины IC_{50}. Однако выраженного изменения, коррелирующего с уровнем активности, не наблюдается.

Таблица 18 – Значения оценочной функции GlideScore и компонентов свободной энергии MM-GBSA, рассчитанные для исследуемых лигандов (с наилучшей укладкой) в сравнении со значениями IC_{50}

Соединение	**Glidescore, (ккал/моль)**		**MM-GBSA, *δ*, м.д.G, (ккал/моль)**		**IC_{50}**
	Neuraminidase	**M2**	**M2 – lipo**	**M2 – Strain energy**	
22a	-4.61	-7.90	-14.07	0.96	30±5
22b	-4.25	-5.90	-15.04	2.08	293.9±31.3
33a	-4.34	-8.34	-11.42	2.02	46±5
34a	-3.74	-3.99	-12.81	2.58	>249.7
Римантадин	–	-6.60	-13.25	0.78	64.1±7.2
Осельтамивир карбоксилат	-5.50	–	–	–	0.17±0.02

Возможно, анализ укладки исследуемых соединений даст нам больше информации об изменении уровня активности в зависимости от введённых в структуру заместителей (Рисунок 26).

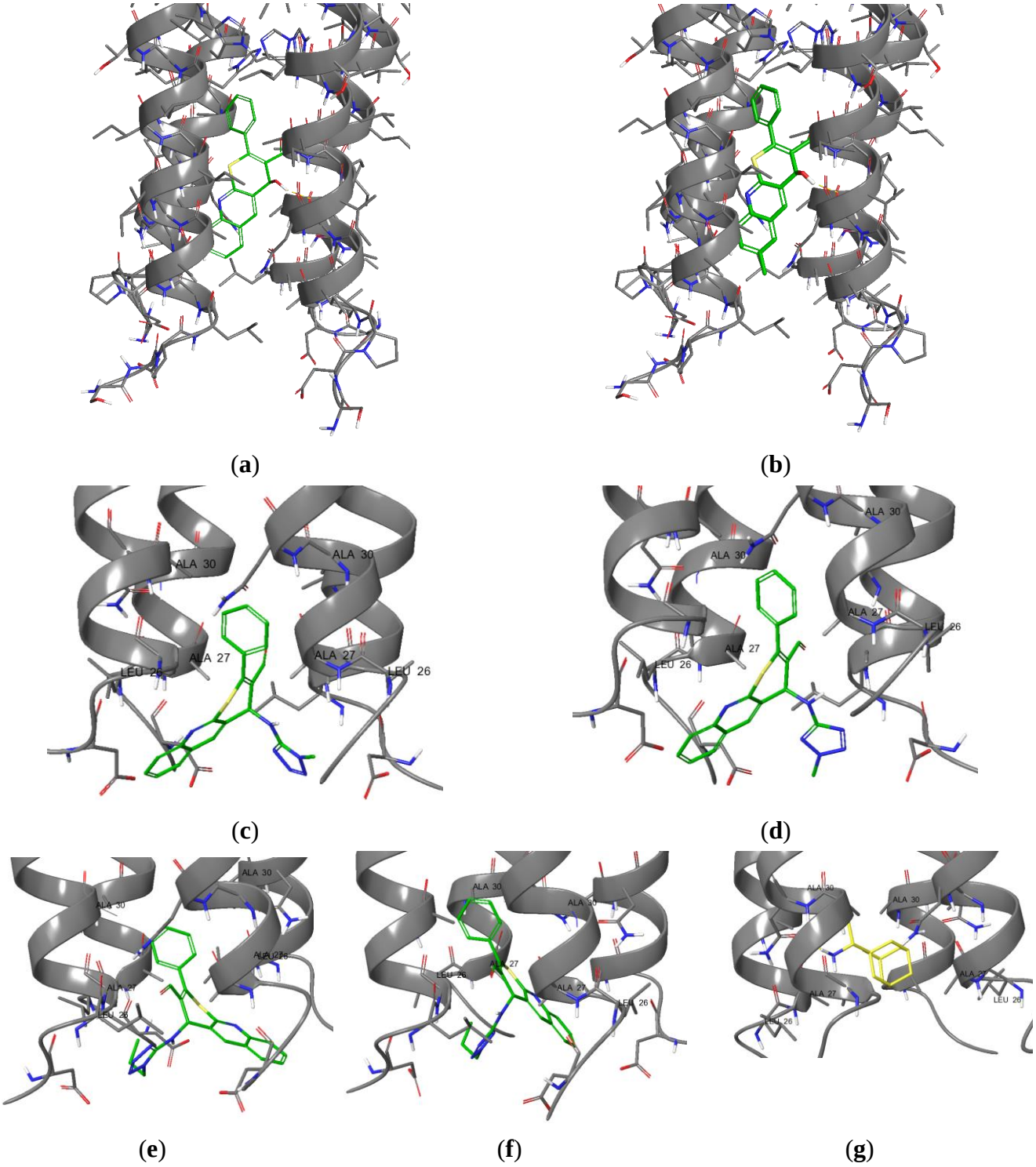


Рисунок 26 – Белок-лигандные комплексы соединений (**a**) **22a**; (**b**) **22b**; (**c**) **33a**; (**d**) **34a**; (**e**) **33c**; (**f**) **34c**; (**g**) римантадин с M2 каналом

Анализ укладки показал, что тетразолсодержащие тиопирано[2,3-*b*]хинолины отличаются по способу укладки. Тем не менее, все соединения связываются в активной полости M2 канала, аналогично контрольной структуре (римантадин). Соединения **22a** и **22b** (Рисунок 26 a,b) имеют схожие способы связывания, находятся близко к гистидиновому каталитическому центру (His37 в цепях A-D), а хинолиновый фрагмент взаимодействует с Ala27/30 канала M2, что схоже с римантадином. Появление метильной группы у седьмого атома тиопиранохинолинового кольца приводит к потере активности. Это можно объяснить увеличением энергии напряжения (Таблица 18), что неблагоприятно для образования белок-лигандного комплекса и, как следствие, приводит к уменьшению значения оценочной функции по модулю. В свою очередь, соединения **33a** и **34a**, блокируют непосредственно вход в канал (Рисунок 26 c,d). Скаффолд с фенильной группой взаимодействует с гидрофобным ядром рецептора: Ala27/30 в цепях A-D (аналогично римантадину). Однако менее активное соединение **34a** имеет увеличенную энергию напряжения (Таблица 18), что указывает на более низкую аффинность из-за нестабильного связывания, что также подтверждается значением оценочной функции. Соединения **33c** и **34c**, напротив, демонстрируют рост аффинности при замене 1-пропил-1*H*-тетразольного фрагмента на 2-пропил-2*H*-тетразольный, но, в целом, значения оценочной функции показывают низкую целевую аффинность.

Тренд на снижение *in vitro* активности, связанный с вводом метильной группы (**22a** и **22b**) или его миграцией по атомом азота тетразольного кольца (**33a** и **34a**), скорее всего, связан с изменением карты гидрофобных взаимодействий (Рисунок 27). Происходят стерические осложнения при связывании лиганда с активным сайтом M2 канала, вызванные ранним контактом с внешними липофильными цепями аминокислот на входе в активную полость. Как следствие происходит падение избирательности связывания с активным центром белка.

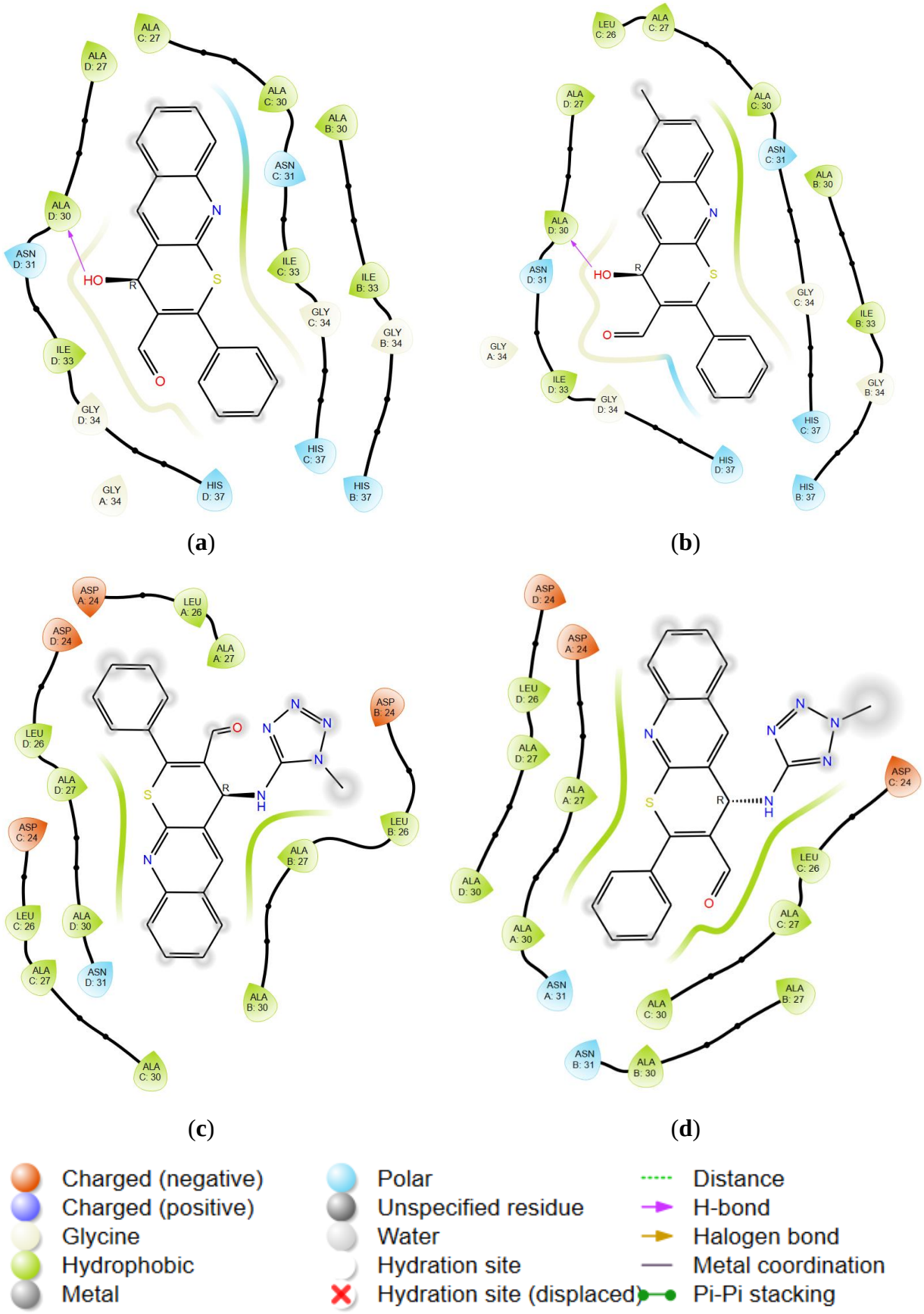


Рисунок 27 – Диаграммы взаимодействия лигандов (**a**) **22a**, (**b**) **22b**, (**c**) **33a**, (**d**) **34a** с M2 каналом

Помимо нейраминидазы и M2 канала, рассмотрены следующие мишени (и модели PDB соответственно): HA (гемагглютинин, 1RU7 [122]), NP (нуклеопротеин, 5TJW [123]), PB2 (Polymerase basic protein 2, 4U6O), PA (Polymerase acidic protein, 5FDG [124]) (Таблица 19). В таблице 19 положительный контроль для каждой мишени: осельтамивир (NA), римантадин (M2), камфецин (HA), исходный лиганд из модели 3TG6 (NP), исходный лиганд VX787 из модели 7AS2 (PB2), ингибитор из модели 5FDG (PA). Цветовая дифференцировка ячеек: красный – структуры с малой прогнозируемой активностью, жёлтый – сродство к активной полости ниже референса до 1.5 ккал/моль, зелёный – на уровне референса и выше.

Все структуры белков взяты в базе данных RCSB Protein bank и относятся к вирусу гриппа A/H1N1/Puerto Rico/8/34.

Таблица 19 – Значения оценочной функции Glidescore для белок-лигандных комплексов изучаемых соединений с шестью мишенями вируса гриппа A/H1N1/Puerto Rico/8/34

Соединение	**GlideScore@Target (ккал/моль)**						**Активность (IC_{50})**
	NA	**M2**	**HA**	**NP**	**PB2**	**PA**	
22a	-4.61	-7.90	–	-4.26	-5.33	-4.87	30±5
22b	-4.25	-5.90	–	-4.21	-5.30	-5.10	293.9±31.3
31	-3.99	-7.79	–	-3.71	-6.41	-4.71	161.4±10.9
32	-4.45	-7.95	–	-3.65	-6.23	-4.84	190.3±26.4
33a	-4.34	-8.34	–	-3.16	-6.37	-4.62	46±5
33b	-3.74	-4.05	–	-3.80	-4.42	-4.73	>700
33c	-4.06	-3.88	–	-2.75	-5.11	-5.15	293.8±30.8
33d	-3.87	-3.51	–	-2.32	–	-5.15	384.1±42.1
34a	-3.95	-3.99	–	-3.28	-4.26	-5.07	>249.7
34b	-3.62	-5.98	–	-2.95	-5.27	-4.30	605.6±62.9
34c	-3.40	-5.08	–	-3.92	-5.33	-4.57	18.4±2.7
34d	-3.26	-4.90	–	-3.37	-5.00	-4.57	>24.9
Контрольное соединение	-5.50	-6.60	-7.10	-6.56	-6.05	-6.56	–

С гемагглютинином в камфециновом сайте [125] ни одна из молекул не сформировала энергетически выгодный белок-лигандный комплекс. С нейраминидазой (NA) все соединения показали низкий уровень аффинности. Кластеризация решений докинга также оказалась

низкой, что говорит о малой вероятности сайтоспецифичного взаимодействия. Аналогичная ситуация сложилась и с нуклеопротеином (NP). Наибольший интерес представляют следующие мишени: M2 канал, где исследуемые соединения связываются с достаточно высокими показателями оценочной функции (на уровне референса). Белок PB2 также попадает в пул потенциальных мишеней, так как профиль значений оценочной функции коррелирует с показателями IC_{50}. Также часть структур (соединения **33c,d**) проявляет селективное, но слабое взаимодействие с полимеразным белком PA. Для структур с оптимальными значениями оценочной функции характерна высокая степень кластеризации решений докинга, а также воспроизведение ключевых взаимодействий, характерных для контрольных структур. В деталях все взаимодействия приведены на диаграммах (Рисунок 28, Рисунок 29).

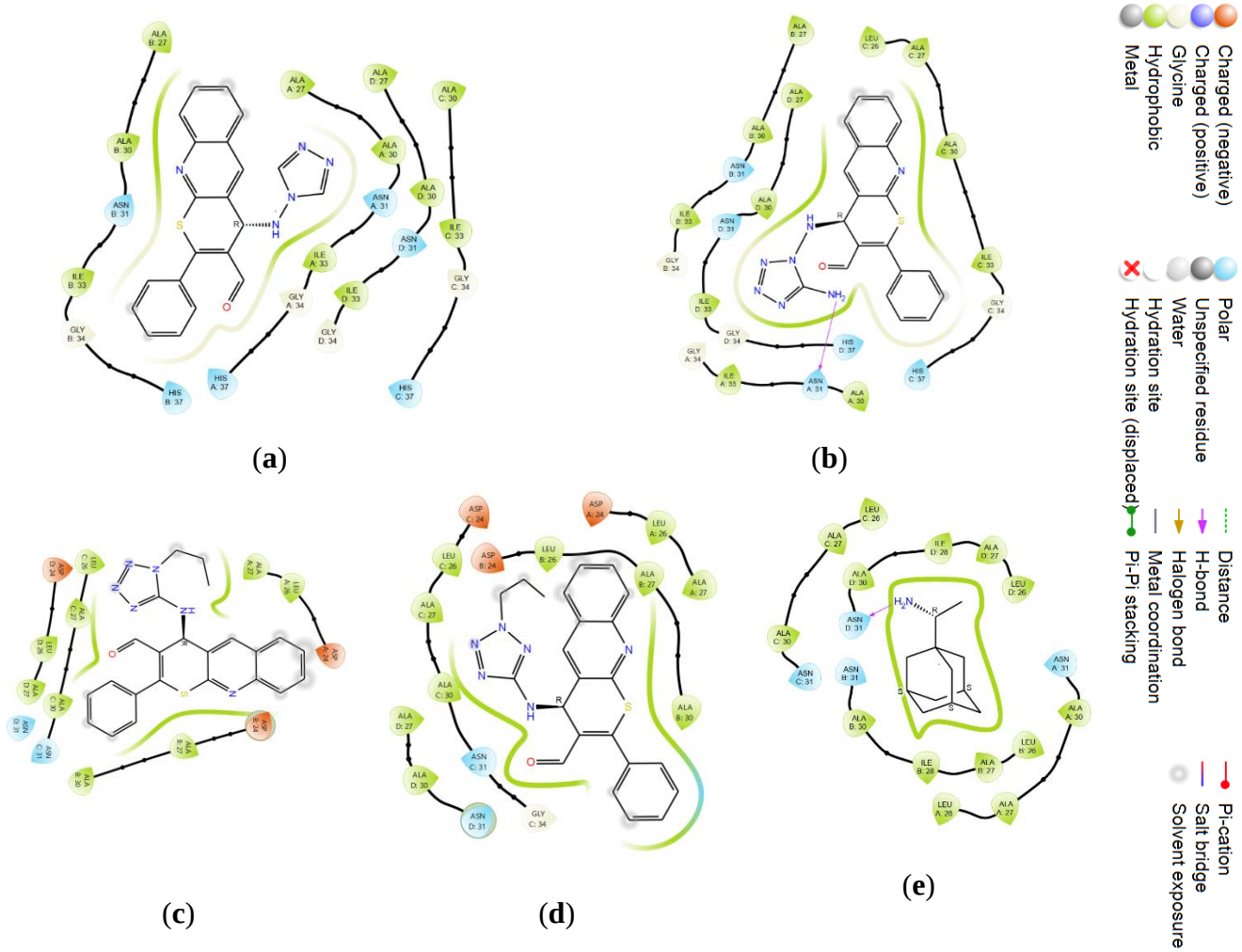


Рисунок 28 – Диаграммы белок-лигандного взаимодействия соединений (**a**) **31**; (**b**) **32**; (**c**) **33c**; (**d**) **34c**; (**e**) римантадин с M2 каналом

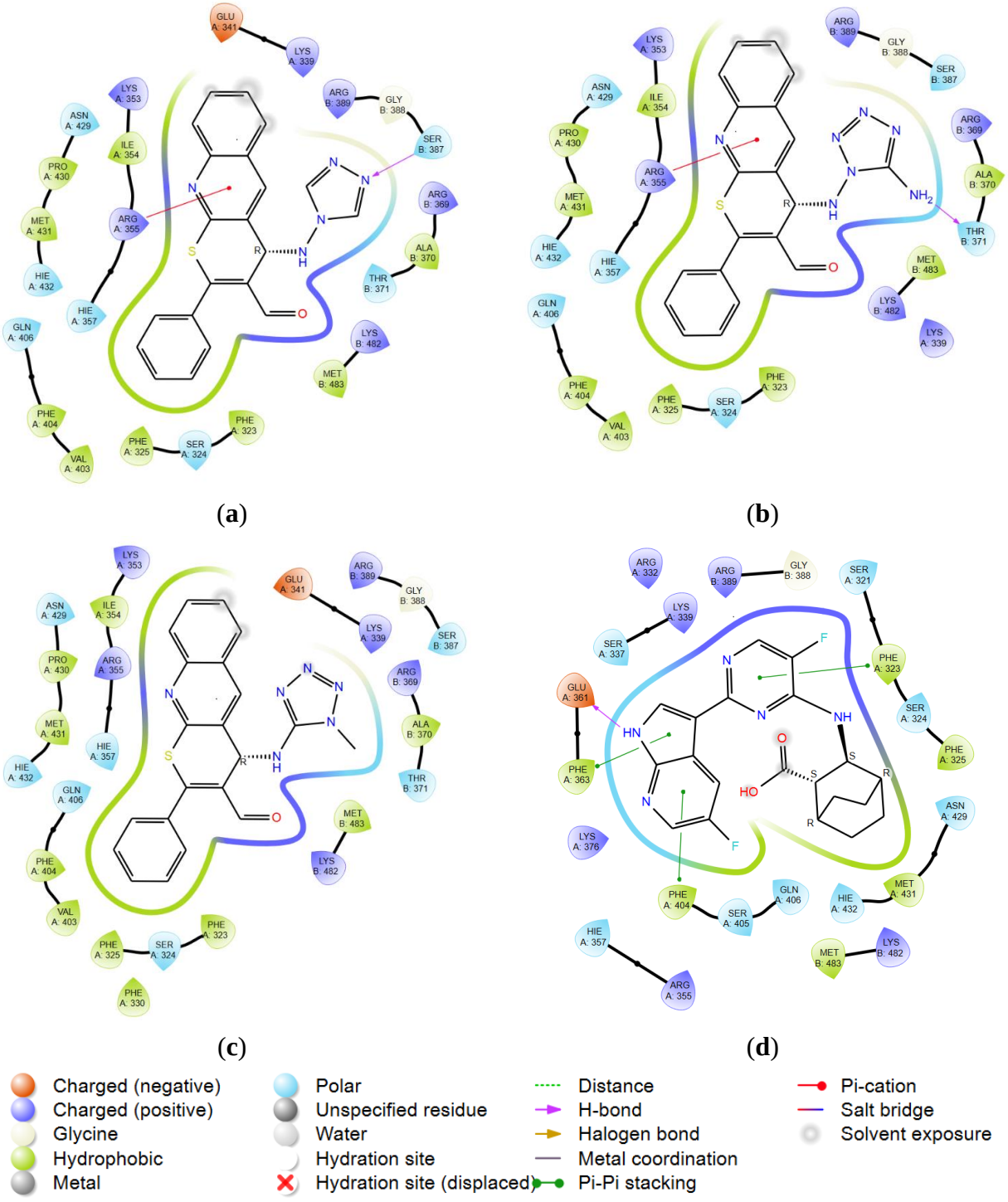


Рисунок 29 – Диаграммы белок-лигандного взаимодействия белка PB2 с соединением (**a**) **31**; (**b**) **32**; (**c**) **33a**; (**d**) контрольное соединение из модели 4U6O pdb

Соединения **34b–d** по показателям оценочной функции имеют ограниченное сродство к M2 каналу и PB2 (ниже соответствующих референсов). В то же время, в контексте *in vitro* данных, **34c,d** имеют довольно высокие показатели IC_{50}. Данное явление может объясняться синергическим эффектом, достигаемым за счёт воздействия сразу на две мишени,

задействующие разные молекулярные механизмы, однако, с идентичным итогом – подавление активности вируса.

Соединение **34c** – изомер **33c –** обладает более высоким уровнем активности за счёт более стабильных липофильных контактов с M2 каналом. Пропильная группа ориентирована в сторону лейцинов Leu26 цепей B, C а также к Ala30, что обеспечивает более выгодное связывание в полости M2 канала.

Соединения **31**, **32**, **33a** с высокой аффинностью к PB2 проявили наличие взаимодействий, аналогичных контрольному соединению (Рисунок 29d). Наиболее значительные взаимодействия включают липофильные взаимодействия с Phe404/325/323, имеющие Arg355, Lys376 [126]. Гетероциклический атом серы дает дополнительную электронную плотность, повышая аффинность связывания белок-лиганд.

Таким образом, проведенные расчеты показали, что канал M2 и белок PB2 являются наиболее предпочтительными мишенями. Взаимодействие с каналом M2 энергетически более выгодно благодаря значительным липофильным взаимодействиям, обеспечивающим специфическую связь, в то время как связывание с PB2 основано на электростатических взаимодействиях, которым способствуют ароматическая структура скаффолда и электронная плотность фрагментов тетразола/триазола.

В ходе *in vitro* исследований и их интерпретации с помощью молекулярного докинга было обнаружено, что природа и положение заместителя в тетразольном кольце, а также заместителя в хинолиновом фрагменте тиопирано[2,3-*b*]хинолина существенно влияют на противовирусную активность исследованных соединений. Данный результат является основой для дальнейшего поиска АФИ ЛС.

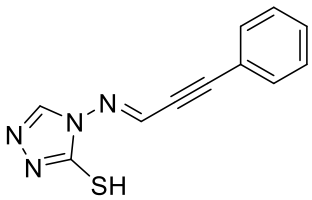
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C (400 и 101 МГц соответственно) записаны на спектрометре Bruker Avance III HD 400 NanoBay в DMSO-d_6, в качестве внутреннего стандарта использовались остаточные сигналы растворителя DMSO-d_6. ИК спектры записаны на Фурье-спектрометре IR Affinity-1 для исследований в среднем ИК диапазоне в таблетках KBr. Масс-спектры высокого разрешения (ESI) получены на масс-спектрометре Bruker micrOTOF. Температура плавления определена на столике Кофлера, снабженном микроскопом, со скоростью нагрева 1°C/мин. Контроль за ходом реакции был осуществлен методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel 60 F_{254}. Реакции в условиях микроволновой активации проводили в реакторе Milestone MicroSynth Ethos 1600URM. Для синтетических целей были использованы реагенты квалификации не ниже «Ч». Экспериментальные спектры ЯМР были обработаны с использованием программного обеспечения MestReNova для удаления сигналов протонов воды, присутствующих в DMSO-d_6, в спектрах ЯМР ^{1}H и шума в спектрах ЯМР ^{13}C. Спектры ЯМР представлены в приложении А. Подходящие кристаллы были изучены с помощью дифрактометров Agilent Technologies «SuperNova» (**10a**, **33a**), Rigaku «XtaLAB Synergy-S» (**3a**, **22a**, **34a**), Rigaku «XtaLAB SuperNova» (**7c**), Agilent Technologies «Xcalibur» (**4a**, **4c**), Oxford Diffraction Xcalibur.

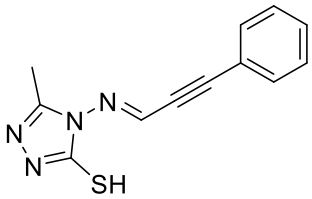
3.1 Методики синтеза соединений

Общая методика синтеза соединений 1a–c.

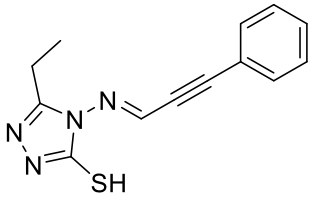
4-Амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **6a–c** (17.2 ммоль) растворили при нагревании (60°C) в 20 мл изопропанола. Добавили при охлаждении 3-фенилпроп-2-иналь **5** (17.2 ммоль) и несколько кристаллов п-толуолсульфокислоты как катализатора. При охлаждении раствора до комнатной температуры наблюдалось выпадение кристаллического осадка. Реакционную массу оставили в морозильной камере на ночь, затем осадок отфильтровали и высушили на воздухе. Полученные вещества использовались далее без дополнительной очистки.



4-((3-Фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (**1a**). Выход: 2.2 г (57%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 140–141°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1489, 2201, 2349; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 7.42 – 7.64 (3H, м, Ph), 7.68 (2H, д, J = 6.97 Гц, Ph), 8.91 (1H, с, CH=N), 9.26 (1H, с, $CH_{триазол}$), 14.04 (1H, уш. с, SH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 83.97, 99.69, 120.36, 129.57, 131.32, 132.70, 138.53 (CH=N), 144.58 ($CH_{триазол}$), 163.48; HRMS (ESI), m/z: 251.0361 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{11}H_8N_4SNa$: 251.0362).

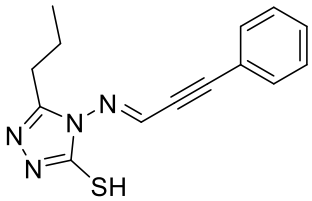


5-Метил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (**1b**). Выход: 2.3 г (55%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 161–162°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1489, 2204, 2358; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 2.33 (3H, с, CH_3), 7.47 – 7.57 (3H, м, Ph), 7.69 (2H, д, J = 6.97 Гц, Ph), 10.05 (1H, с, CH=N), 13.86 (1H, уш. с, SH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 11.26 (CH_3), 83.94, 100.54, 120.37, 129.53, 131.29, 132.71, 146.44 (CH=N), 149.10, 161.69; HRMS (ESI), m/z: 243.0699 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{11}N_4S$: 243.0699).



5-Этил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (**1c**). Выход: 2.2 г (50%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 115–116°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1490, 2201, 2359; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.21 (3H, т, J = 7.46 Гц, CH_3), 2.71 (2H, кв, J = 7.46 Гц, CH_2), 7.37 – 7.65 (3H, м, Ph), 7.69 (2H, д, J = 6.97 Гц, Ph), 10.01 (1H, с, CH=N), 13.89 (1H, уш. с, SH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 10.48 (CH_3), 18.64 (CH_2), 83.94, 100.57, 120.36, 129.54, 131.32, 132.73, 146.90 (CH=N), 152.87, 161.82; HRMS (ESI), m/z: 257.0856 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{13}N_4S$: 257.0855).

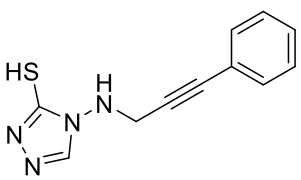
Методика синтеза 5-пропил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (**1d**).



Растворили при нагревании (60°C) 1.2 г (7.6 ммоль) 4-амино-5-пропил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **6d** в 40 мл метанола. Добавили 0.99 г (7.6 ммоль) 3-фенилпроп-2-иналя **5** и 0.06 г (0.6 ммоль) серной кислоты. За ходом реакции следили по ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:3 по объему). Продукт реакции использовали далее без выделения из реакционной массы.

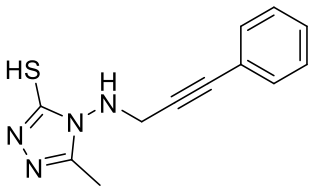
Общая методика синтеза соединений 2a–c.

В двугорлой плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворили 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **1a–d** (9.8 ммоль) в 50 мл метанола. Добавили порциями борогидрат натрия (14.8 ммоль), избегая значительного пенообразования. Реакционную массу кипятили в течение 5 минут, охладили и разбавили 180 мл холодной воды. Охлажденный раствор подкислили концентрированной соляной кислотой до pH = 2. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола.

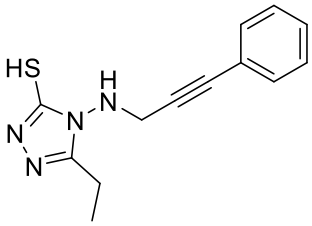


4-((3-Фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (**2a**). Выход: 2.08 г (92%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 156–157°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1488, 2334, 2360, 3235; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ,

м.д.: 4.21 (2H, уш. с, CH_2), 6.82 (1H, уш. с, NH-CH_2), 7.26 – 7.51 (5H, м, Ph), 8.54 (1H, с, $CH_{триазол}$), 13.77 (1H, уш. с, SH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 39.64 (CH_2), 85.08, 85.56, 122.42, 129.11, 129.16, 131.78, 143.18 ($CH_{triazole}$), 165.42; HRMS (ESI), m/z: 231.0699 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{11}H_{11}N_4S$: 231.0699).

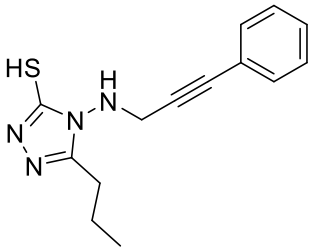


5-Метил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (2b). Выход: 2.2 г (92%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 145–146°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1491, 2339, 2360, 3215; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 2.35 (3H, уш. с, CH_3), 4.28 (2H, д, J = 3.42 Гц, CH_2), 6.69 (1H, т, J = 3.42 Гц, NH), 7.38 (5H, с, Ph), 13.58 (1H, уш. с, SH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 11.04 (CH_3), 38.90 (CH_2), 84.50, 85.87, 122.33, 129.22, 131.67, 150.80, 165.80; HRMS (ESI), m/z: 267.0675 $[M+Na]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{12}N_4SNa$: 267.0675).



5-Этил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол (2c). Выход: 2.3 г (90%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 111–112°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1489, 2337, 2360, 3244; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.19 (3H, т, J = 7.53 Гц, CH_3), 2.78 (2H, кв, J = 7.53 Гц, CH_2), 4.30 (2H, д, J = 3.21 Гц, CH_2-NH), 6.62 (1H, т, J = 3.21 Гц, NH), 7.28 – 7.46 (5H, м, Ph), 13.56 (1H, с, SH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 10.76 (CH_3), 18.44 (CH_2), 38.79 (CH_2-NH), 84.51, 85.85, 122.33, 129.21, 131.67, 154.86, 165.99; HRMS (ESI), m/z: 259.1014 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{15}N_4S$: 259.1012).

Методика синтеза 5-пропил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола (2d)



К раствору полученного ранее 5-пропил-4-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **1d** в метаноле добавили порциями 0.65 г (17.2 ммоль) борогидрата натрия, избегая значительного пенообразования. Реакционную массу кипятили в течение 5 минут, далее охладили и растворили в 200 мл холодной воды. Охлажденный раствор подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH=2. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола. Выход: реакции после двух стадий составил 1.87 г (40%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 113–114°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1490, 2336, 2360, 3247; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 13.59 (1H, уш. с, SH), 7.37 (5H, м, Ph), 6.66 (1H, уш. с, NH), 4.30 (2H, уш. с, CH_2-NH), 2.73 (2H, т, J = 7.303 Гц, CH_2), 1.73 – 1.57 (2H, м, CH_2), 0.89 (3H, т, J = 7.303 Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 165.90, 153.70, 131.68, 129.19, 122.35, 85.90, 84.51, 38.81 (CH_2-NH), 26.59 (CH_2), 19.52 (CH_2), 13.95 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 273.1173 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{17}N_4S$: 273.1168).

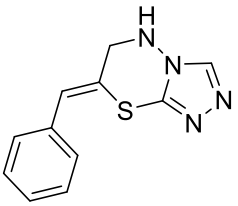
Общие методики синтеза соединений 4a–d.

(**A**) **Циклизация соединения 2a–d.**

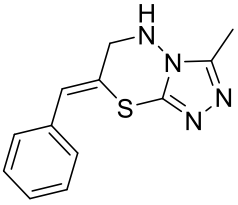
В плоскодонной колбе растворили 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **2a–d** (9.1 ммоль) в 10 мл ДМФА. Добавили 2 капли 50% водного раствора KOH. Реакционную массу нагрели до 100°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (этил ацетат / петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему). Реакционную массу разбавили 40 мл холодной воды и охладили до +5°C. Осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола.

(**B**) **Гидрирование соединения 3a–d**.

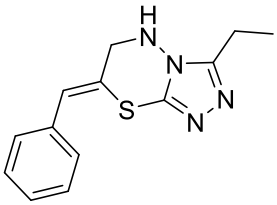
В двугорлой плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворили (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **3a–d** (4.2 ммоль) в 20 мл метанола. К раствору порциями добавили борогидрид натрия (6.4 ммоль), избегая значительного пенообразования. Реакционную массу кипятили в течение 5 минут, затем охладили и разбавили 50 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола.



(*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**4a**). Выход: 1.84 г (88%) (**A**), 0.86 г (89%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 194–195°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1489, 3286; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 4.02 – 4.17 (2H, д, J = 6.85 Гц, CH_2), 6.91 (1H, с, $CH_{бензилиден}$), 7.06 (1H, т, J = 6.85 Гц, NH), 7.26 – 7.54 (5H, м, Ph), 8.69 (1H, м, $CH_{триазол}$); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 53.15 (CH_2), 124.66, 126.48, 128.31, 128.93, 129.30, 135.22, 141.27, 143.96 ($CH_{triazole}$); HRMS (ESI), m/z: 231.0709 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{11}H_{11}N_4S$: 231.0699).

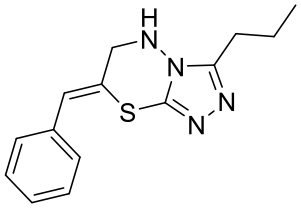


(*Z*)-7-бензилиден-3-метил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**4b**). Выход: 1.78 г (80%) (**A**), 0.9 г (88%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 202–203°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1490, 3162; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 2.29 (3H, с, CH_3), 4.08 (2H, д, J = 6.24 Гц, CH_2,), 6.82 (1H, уш. с, NH), 6.90 (1H, с, CH), 7.34 (1H, уш. с, Ph), 7.46 (4H, уш. с, Ph); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.:9.67 (CH_3), 53.34 (CH_2), 124.33, 126.17 (CH-Ph), 128.25, 128.93, 129.28, 135.31, 140.79, 151.14; HRMS (ESI), m/z: 245.0859 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{13}N_4S$: 245.0855).



(*Z*)-7-бензилиден-3-этил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**4c**). Выход: 1.93 г (82%) (**A**), 0.95 г (88%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 208–209°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1490, 3149; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.22 (3H, т, J = 7.52 Гц, CH_3), 2.68 (2H,

кв, *J* = 7.58 Гц, CH_2), 4.08 (2H, д, *J* = 6.97 Гц, $\underline{CH_2}$-NH), 6.85 (1H, т, *J* = 6.91 Гц, NH), 6.90 (1H, с, CH), 7.27 – 7.40 (1H, м, Ph), 7.42 – 7.55 (4H, м, Ph); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), *δ*, м.д.: 11.93 (CH_3), 17.48 (CH_2), 53.35 (CH_2-NH), 124.49, 126.11 ($\underline{CH}$-Ph), 128.23, 128.92, 129.28, 135.32, 140.93, 155.40; HRMS (ESI), m/z: 259.1005 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{15}N_4S$: 259.1012).



(*Z*)-7-бензилиден-3-пропил-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**4d**). Выход: 1.86 г (75%) (**A**), 0.97 г (85%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 196–198°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1489, 3166; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), *δ*, м.д.: 0.93 (3H, т, *J* = 7.41 Гц, CH_3), 1.66 (2H, м, *J* = 7.41 Гц, CH_2), 2.64 (2H, т, *J* = 7.46 Гц, CH_2), 4.07 (2H, д, *J* = 6.72 Гц, $\underline{CH_2}$-NH), 6.85 (1H, т, *J* = 6.97 Гц, NH), 6.89 (1H, с, $\underline{CH}$-Ph), 7.30-7.40 (1H, м, Ph), 7.42 – 7.50 (4H, м, Ph); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), *δ*, м.д.: 14.04 (CH_3), 20.62 (CH_2), 25.67 (CH_2), 53.42 (CH_2-NH), 124.53, 126.06, 128.23, 128.92, 129.28, 135.32, 140.89, 154.26; HRMS (ESI), m/z: 273.1164 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{17}N_4S$: 273.1168).

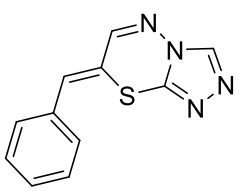
Общие методики синтеза соединений 3a–d.

(A) Окисление соединений 4a–d диоксидом марганца.

В плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворили (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин **4a–d** (6 ммоль) в 50 мл ацетонитрила, добавили активный диоксид марганца в массовом соотношении 5:1 MnO_2:триазолотиадиазин. Реакционную массу кипятили в течение 5–6 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (этилацетат). Отфильтровали диоксид марганца, ацетонитрил отогнали при пониженном давлении на роторном испарителе, к остатку добавили 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола.

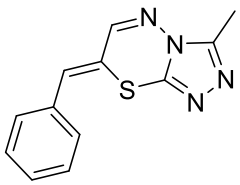
(B) Взаимодействие 6a–d с α-бромкоричным альдегидом.

4-Амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **6a–d** (9.2 ммоль), α-бромкоричный альдегид (13.8 ммоль), триэтиламин (18.4 ммоль) и 40 мл этанола добавили в одногорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником. Реакционную массу кипятили в течение 1.5 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (этилацетат / петролейный эфир (40–70°C), 1:1 по объему). Реакционную массу оставили в морозильной камере на 2 часа. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола.

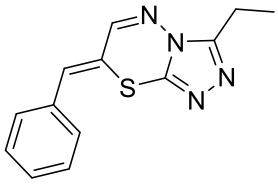


(*Z*)-7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**3a**). Выход: 1.2 г (88%) (**A**), 1.2 г (59%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 226–227°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1489, 1580; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), *δ*, м.д.: 7.37 – 7.67 (6H, м, бензилиден), 8.13 (1H, с, CH=N), 9.10 (1H, с, $CH_{триазол}$); ^{13}C ЯМР

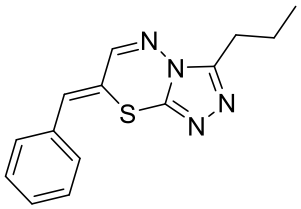
(DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 116.90, 129.67, 129.91, 130.38, 133.97, 134.66, 136.78, 143.64, 149.03; HRMS (ESI), m/z: 251.0360 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{11}H_8N_4SNa$: 251.0362).



(*Z*)-7-бензилиден-3-метил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**3b**). Выход: 1.32 г (91%) (**A**), 1.02 г (46%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 201–202°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1489, 1582. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 2.44 (3H, с, CH_3), 7.43 – 7.51 (2H, м), 7.52 – 7.64 (4H, м), 8.12 (1H, с, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 9.82 (CH_3), 116.36, 129.67, 129.92, 130.32, 134.06, 134.32, 136.38 (CH-Ph), 148.17 (CH=N), 150.91; HRMS (ESI), m/z: 265.0516 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{10}N_4SNa$: 265.0518).



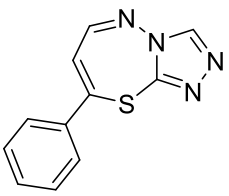
(*Z*)-7-бензилиден-3-этил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**3c**). Выход: 1.35 г (88%) (**A**), 1.22 г (52%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 165–166°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1490, 1581; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.27 (3H, т, J = 7.40 Гц, CH_3), 2.84 (2H, кв, J = 7.34 Гц, CH_2), 7.42 – 7.72 (6H, м, бензилиден), 8.11 (1H, с, CH=N). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6), δ, м.д.: 11.59 (CH_3), 17.62 (CH_2), 116.40, 129.65, 129.90, 130.30, 134.06, 134.45, 136.39, 148.11, 154.86; HRMS (ESI), m/z: 257.0855 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{13}N_4S$: 257.0855).



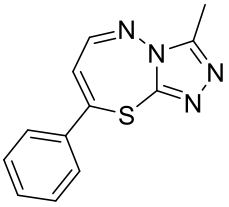
(*Z*)-7-бензилиден-3-пропил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазин (**3d**). Выход: 1.38 г (85%) (**A**), 0.99 г (40%) (**B**). Бесцветные кристаллы; т. пл. 163–164°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 1491, 1581; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 0.96 (3H, т, J = 7.40 Гц, CH_3), 1.63 – 1.83 (2H, м, CH_2), 2.80 (2H, т, J = 7.46 Гц, CH_2), 7.45 – 7.63 (6H, м, бензилиден), 8.11 (1H, с, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 13.98 (CH_3), 20.43 (CH_2), 25.69 (CH_2), 116.39, 129.64, 129.90, 130.30, 134.07, 134.37, 136.40, 148.14, 153.73; HRMS (ESI), m/z: 293.0829 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{14}N_4SNa$: 293.0831).

Общая методика синтеза соединений 7a–d.

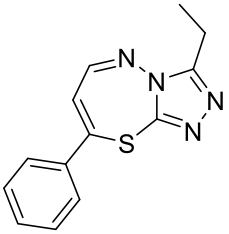
В плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, добавили 20 мл метанола, а затем при перемешивании последовательно добавили свежеперегнанный 3-фенилпроп-2-иналь **5** (10 ммоль) и трет-бутиламин (12 ммоль). К раствору образовавшегося альдимина порциями добавляли 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол **6a–d** (10 ммоль). За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:1 по объему). После выдержки при комнатной температуре в течение одного часа метанол отогнали при пониженном давлении на роторной испарителе, а образовавшийся осадок перекристаллизовали из водного этанола.



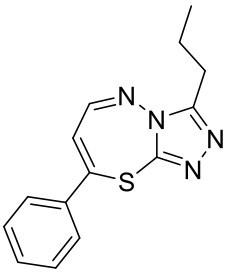
8-Фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**7a**)**.** Выход: 1.94 г (85%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 196–197°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3015, 1594, 1476; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 6.91 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH), 7.46 – 7.56 (3H, м, Ph), 7.81 (2H, дд, J = 7.40, 1.77 Гц, Ph), 8.22 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH=N), 9.04 (1H, с, $CH_{триазол}$); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 124.72 (CH=C-S), 127.80 (CH_{Ph}), 129.59 (CH_{Ph}), 131.55 (CH_{Ph}), 136.22, 144.48, 145.88 ($CH_{триазол}$), 146.90, 158.30 (CH=N); LCMS (ESI), m/z: 229.0547 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{11}H_9N_4S$: 229.0542).



3-Метил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**7b**)**.** Выход: 2.1 г (87%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 212–213°C; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 2.40 (3H, с, CH_3), 6.90 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH), 7.46 – 7.57 (3H, м, Ph), 7.76 – 7.86 (2H, м, Ph), 8.21 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 10.69 (CH_3), 124.71 (CH=C-S), 127.74 (CH_{Ph}), 129.60 (CH_{Ph}), 131.48, 136.30, 144.44, 146.65, 153.38, 157.50 (CH=N); HRMS (ESI), m/z: 243.0701$[M + H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{11}N_4S$: 243.0698).



3-Этил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**7c**)**.** Выход: 2.13 г (83%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 155–156°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3024, 1534, 1436; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.24 (3H, т, J = 7.52 Гц, CH_3), 2.79 (2H, кв, J = 7.54 Гц, CH_2), 6.90 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH), 7.48 – 7.59 (3H, м, Ph), 7.77 – 7.86 (2H, м, Ph), 8.21 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 11.26 (CH3), 18.31 (CH2), 124.73 (CH=C-S), 127.74 (CH_{Ph}), 129.59 (CH_{Ph}), 131.48 (CH_{Ph}), 136.27, 144.52, 146.71, 157.23, 157.50 (CH=N); LCMS (ESI), m/z: 257.0861 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{13}N_4S$: 257.0855).

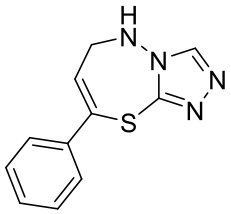


3-Пропил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**7d**)**.** Выход: 1.9 г (70%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 88–89°C; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 0.94 (3H, т, CH_3, J = 7.34 Гц), 1.70 (2H, секст, J = 7.41 Гц, CH_2), 2.75 (2H, т, J = 7.46 Гц, CH_2), 6.91 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH), 7.46 – 7.58 (3H, м), 7.77 – 7.86 (2H, м), 8.22 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 14.00 (CH_3), 20.13 (CH_2), 26.41 (CH_2), 124.65 (CH=C-S), 127.76 (CH_{Ph}), 129.37 (CH_{Ph}), 131.51 (CH_{Ph}), 136.22, 144.46, 146.81, 156.15, 157.61 (CH=N); HRMS (ESI), m/z: 271.1021 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{15}N_4S$: 271.1011).

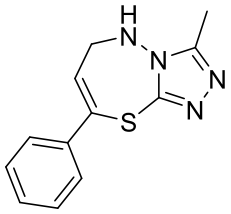
Общая методика синтеза соединений 10a–d.

В плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворили 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин **7a–d** (4.2 ммоль) в 20 мл метанола. Добавили порциями борогидрид натрия (6.4 ммоль), избегая значительного

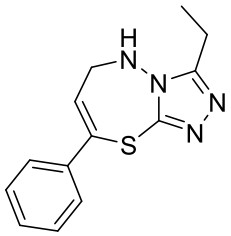
пенообразования. Далее кипятили реакционную массу в течение 5 минут, охладили и разбавили 100 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола.



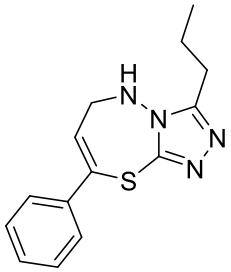
8-Фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**10a**). Выход: 0.89 г (92%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 173–174°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3008, 1485; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 3.96 (2H, т, J = 4.58 Гц, CH_2), 6.05 (1H, т, J = 3.73 Гц, CH-CH_2), 7.37-7.49 (3H, м), 7.51-7.59 (3H, м), 8.74 (1H, с, $CH_{триазол}$). ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 50.80 (CH_2), 127.64 (CH_{Ph}), 128.36 (CH_{Ph}), 128.82 (CH=C-S), 129.30 (CH_{Ph}), 129.39, 139.69, 145.69 ($CH_{триазол}$), 149.86; LCMS (ESI), m/z: 231.0704 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{11}H_{11}N_4S$: 231.0699).



3-Метил-8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**10b**). Выход: 0.95 г (93%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 175–176°C; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 2.37 (3H, с, CH_3), 3.95 (2H, с, CH_2), 6.02 (1H, с, CH-CH_2), 7.24-7.49 (4H, м), 7.49-7.78 (2H, м); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 9.94 (CH_3), 50.25 (CH_2), 127.58 (CH_{Ph}), 128.62 (CH-CH_2), 129.01 (CH_{Ph}), 129.29 (CH_{Ph}), 139.79, 149.72, 153.47; HRMS (ESI), m/z: 245.0857 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{13}N_4S$: 245.0855).

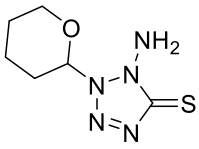


3-Этил-8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**10c**). Выход: 0.96 г (89%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 149–150°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 2973, 1490; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.25 (3H, т, J = 7.58 Гц, CH_3), 2.75 (2H, кв, J = 7.54 Гц CH_2), 3.94 (2H, дд, J = 5.87, 3.91 Гц, CH_2-NH), 6.01 (1H, т, J = 3.73 Гц, CH-CH_2), 7.36 (1H, т, J = 6.17 Гц), 7.38-7.46 (3H, м), 7.55 (2H, д, J = 6.85 Гц); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 12.18 (CH_3), 17.66 (CH_2), 50.41 (CH_2-NH), 127.57, 128.52, 128.98 (CH-CH_2), 129.28, 129.31, 139.76, 149.94, 157.61; LCMS (ESI), m/z: 259.1018 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{15}N_4S$: 259.1012).



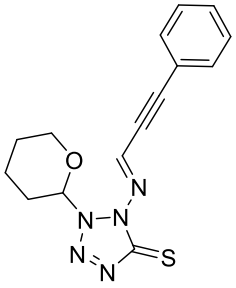
3-Пропил-8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин (**10d**). Выход: 1.03 г (90%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 103–104°C; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 0.96 (3H, т, J = 7.40 Гц, CH_3), 1.69 (2H, секст, J = 7.43 Гц, CH_2), 2.71 (2H, т, J = 7.52 Гц, CH_2), 3.93 (2H, дд, J = 6.11, 3.91 Гц, CH_2 -NH), 6.01 (1H, т, J = 3.85 Гц, CH-CH_2), 7.33-7.48 (4H, м), 7.51 – 7.60 (2H, м); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 14.13 (CH_3), 20.93 (CH_2), 25.82 (CH_2), 50.45 (CH_2-NH), 127.58, 128.46, 128.93 (CH-CH_2), 129.30, 129.34, 139.72, 149.86, 156.48; HRMS (ESI), m/z: 273.1174 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{17}N_4S$: 273.1168).

Методика синтеза 1-амино-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тиона (15).



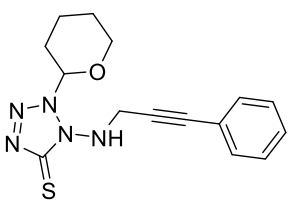
В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, добавили 20 мл ацетонитрила, затем 3 г (25.6 ммоль) 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** и 2.15 г (25.6 ммоль) 3,4-дигидро-2*H*-пирана. При активном перемешивании в течение 6 часов без нагревания 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол **11** постепенно растворялся, а продукт реакции выпадал в осадок по ходу реакции. Белый кристаллический осадок отфильтровали, высушили на воздухе. Выход: 4.1 г (80%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 136–137°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1030, 1363, 1455, 2961, 3299; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.57 (2H, тк, J = 7.9, 4.6, 3.8 Гц, CH_2), 1.65 – 1.80 (1H, м, CH), 1.95 (2H, дддд, J = 23.4, 10.7, 5.7, 2.7 Гц, CH_2), 2.14 (1H, тдд, J = 12.5, 9.9, 3.9 Гц, CH), 3.59 – 3.70 (1H, м, CH), 3.92 – 4.02 (1H, м, CH), 5.71 (1H, дд, J = 10.0, 2.7 Гц, CH), 6.66 (2H, с, NH_2); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 22.02 (CH_2) 24.74 (CH_2) 28.59 (CH_2), 67.83 (CH_2) 83.79 (CH) 163.12 (C=S); HRMS (ESI), m/z: 224.0582 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_6H_{11}N_5OSNa$: 224.0577).

Методика синтеза 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тиона (16).



В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, добавили 10 мл метанола, затем 1.5 г (7.5 ммоль) 1-амино-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тиона **15** и 0.97 г (7.5 ммоль) 3-фенилпроп-2-иналь **5**. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. По ходу реакции исходный 1-амино-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тион **15** растворялся, а азометин **16** выпадал в осадок. Осадок отфильтровали, высушили на воздухе. Выход: 1.8 г (76%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 123–124°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1488, 1362, 1559, 2300, 2938; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.50 – 1.65 (2H, м, CH_2), 1.69 – 1.85 (1H, м, CH), 1.90 – 2.06 (2H, м, CH_2), 2.10 – 2.23 (1H, м, CH), 3.62 – 3.77 (1H, м, CH), 4.00 (1H, м, CH), 5.84 (1H, дд, J = 9.66, 2.32 Гц, CH), 7.48 – 7.64 (3H, м, Ph), 7.72 (2H, д, J = 7.09 Гц, Ph), 8.95 (1H, с, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 21.90 (CH_2), 24.73 (CH_2), 28.54 (CH_2), 67.76, 83.31, 84.25, 101.22, 120.15, 129.66, 132.83, 132.92, 143.33 (CH=N), 160.59 (C=S); HRMS (ESI), m/z: 336.0883 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{15}N_5OSNa$: 336.0890).

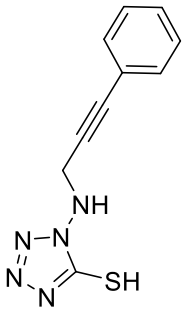
Методика синтеза 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тиона (17).



В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником, добавили 25 мл метанола, затем 1 г (3.2 ммоль) 1-((3-

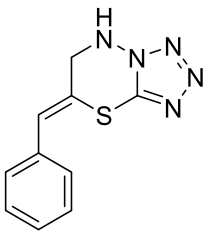
фенилпроп-2-ин-1-илиден)амино)-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тиона **16**. К реакционной массе порциями добавляли 0.36 г (9.6 ммоль) борогидрида натрия, избегая значительного пенообразования. Далее реакционную массу разбавляли 100 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровали, высушили на воздухе. Выход: 0.92 г (92%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 78–79°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1031, 1368, 1421, 2938, 3238; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 1.51 – 1.63 (2H, м, CH_2), 1.67 – 1.80 (1H, м, CH), 1.89 – 2.04 (2H, м, CH_2), 2.09 – 2.23 (1H, м, CH), 3.60 – 3.72 (1H, м, CH), 3.98 (1H, д, J = 11.37 Гц), 4.28 (2H, дд, J = 6.60, 4.77 Гц, $\underline{CH_2}$-NH), 5.76 (1H, дд, J = 9.96, 2.38 Гц, $\underline{CH}$-O), 7.33 – 7.42 (5H, м, Ph), 7.95 (1H, т, J = 4.65 Гц, NH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 22.00 (CH_2), 24.72 (CH_2), 28.54 (CH_2), 39.39 ($\underline{C}H_2$-N), 67.84 ($\underline{C}H_2$-O), 83.50 ($\underline{C}$H-O), 85.07, 85.37, 122.35, 129.17, 129.24, 131.71, 162.42; HRMS (ESI), m/z: 338.1042 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{17}N_5OSNa$: 338.1046).

Методика синтеза 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиола (18).



Раствор 0.5 г (1.6 ммоль) 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-тетразол-5(4*H*)-тиона **17** в смеси 5 мл метанола и 2 мл воды кипятили в течение 4 часов в плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, с добавлением каталитических количеств концентрированной соляной кислоты. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему). После завершения реакции в реакционную массу добавили 10 мл холодной воды. Полученную смесь охладили. Выпавший осадок отфильтровали, высушили на воздухе. Выход: 0.19 г (54%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 133°C с разложением; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1348, 1529, 3215; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 4.26 (2H, с, CH_2), 7.36 – 7.39 (5H, м, Ph), 7.77 (1H, с, NH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 39.28 (CH_2), 85.19, 85.24, 122.43, 129.17, 129.21, 131.7, 162.68 ($\underline{C}$-SH); HRMS (ESI), m/z: 230.0493 $[M - H]^-$ (вычислено для $C_{10}H_8N_5S$: 230.0495).

Методика синтеза (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина 19.



В двугорлой колбе, снабженной магнитной мешалкой, обратным холодильником и термопарой, растворили 0.5 г (2.2 ммоль) 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиола **18** в 15 мл ДМФА, затем добавили одну каплю 50% водного раствора КОН. Реакцию проводили в условиях микроволновой активации при кипячении на протяжении 80 минут. Наблюдали сильное потемнение раствора. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему). Реакционную массу после охлаждения до комнатной температуры залили 40 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали,

высушили на воздухе, перекристаллизовали из водного этанола. Выход: 0.21 г (42%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 198°C с разложением; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3247, 1431; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 7.86 (1H, т, J=6.7 Гц, NH), 7.49 (4H, г, J=6.2 Гц, Ph), 7.39 (1H, тт, J=5.9, 2.0 Гц, Ph), 7.11 (1H, с, CH-Ph), 4.28 (2H, д, J=6.7 Гц, CH_2); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 144.05, 134.85, 129.44, 128.98, 128.87, 122.02, 52.47 (CH_2); HRMS (ESI), m/z: 254.0469 [M + Na]$^+$ (вычислено для $C_{10}H_9N_5SNa$: 254.0471).

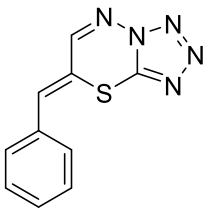
Методики синтеза (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина (20).

(**A**) **Взаимодействие 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола (11) с α-бромкоричным альдегидом.**

К раствору 2 г (1.7 ммоль) 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** в 10 мл метанола добавили 0.26 г (1.7 ммоль) α-бромкоричного альдегида и 0.26 г (2.6 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 1.5 часа. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему). По окончании реакции реакционную массу разбавили водой, выпавший осадок отфильтровали, высушили на воздухе, затем перекристаллизовали из толуола.

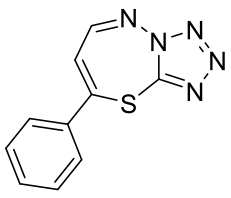
(**B**) **Окисление соединения 19 диоксидом марганца.**

В плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворили 0.23 г (1 ммоль) (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19** в 20 мл ацетонитрила, добавили 1.15 г (13 ммоль) активного диоксида марганца. Реакционную массу кипятили в течение 6 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему). Отфильтровали диоксид магния и добавили 40 мл воды к фильтрату. Образовавшийся осадок отфильтровали, высушили на воздухе, затем перекристаллизовали из толуола.



Выход: 0.08 г (20%) (**A**), 0.21 г (91%) (**B**). Кристаллы коричневого цвета; т. пл. 216°C с разложением; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 1441, 1576, 3050; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 7.46 – 7.54 (1H, м), 7.54 – 7.65 (5H, м), 8.30 (1H, с, CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 116.25 (Ph-CH=C), 129.81, 129.89, 130.88, 133.61, 138.32 (Ph-CH), 139.28, 151.86; HRMS (ESI), m/z: 252.0312 [M + Na]$^+$ (вычислено для $C_{10}H_7N_5SNa$: 252.0314).

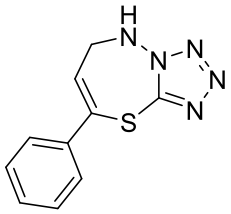
Методика синтеза 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина (13).



К раствору 2 г (1.7 ммоль) 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** в 5 мл метанола добавили 0.22 г (1.7 ммоль) 3-фенилпроп-2-иналя **5**. По данным ТСХ (этилацетат/петролейный эфир (40–70°C), 1:2 по объему) реакция прошла за 10 минут. Раствор разбавили 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровали,

высушили на воздухе, затем перекристаллизовали из метанола. Выход: 3.28 г (84%). Кристаллы желтого цвета; т. пл. 149–150°C; ИК, ν, $см^{-1}$: 1487, 1575, 3031; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 8.50 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH=N), 7.76 – 7.89 (2H, м, Ph), 7.47 – 7.59 (3H, м, Ph), 7.02 (1H, д, J = 4.03 Гц, CH-CH=N); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 125.02 (CH-CH=N), 128.05, 129.67, 129.65, 131.95, 135.88, 147.37, 161.21 (CH=N); HRMS (ESI), m/z: 230.0490 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{10}H_8N_5S$: 230.0495).

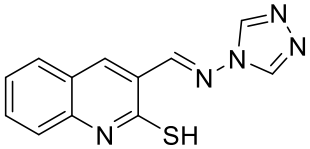
Методика синтеза 8-фенил-5,6-дигидротетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина (14).



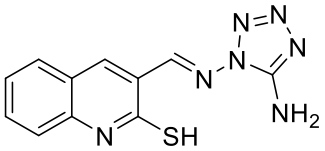
В плоскодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворили 0.23 г (1 ммоль) 8-фенилтетразоло[5,1-*b*]тиадиазепина **13** в 10 мл метанола. Добавили порциями 0.11 г (3 ммоль) борогидрид натрия, избегая значительного пенообразования. Далее кипятили реакционную массу в течение 5 минут, охладили и разбавили 30 мл холодной воды. Образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола. Выход: 0.22 г (95%). Бесцветные кристаллы; т.пл. 144–145°C; ИК, ν, $см^{-1}$: 3232, 2939, 1484; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 8.59 (1H, т, J=4.4 Гц, NH), 7.57 (2H, дкв, J=6.4, 2.5 Гц, CH_{Ar}), 7.51 – 7.39 (3H, м, CH_{Ar}), 6.27 (1H, т, J=4.6 Гц, CH-CH_2), 4.05 (2H, т, J=4.5 Гц, CH_2); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 149.98 ($C_{тетразол}$), 138.97, 129.82, 129.47, 128.93 (CH-CH_2), 127.83, 127.79, 48.88 (CH_2); HRMS (ESI), m/z: 254.0472 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{10}H_9N_5SNa$: 254.0471).

Общая методика синтеза соединений 27, 28.

Растворили *N*-аминоазол **23**, **24** (10 ммоль) и 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид **5** (10 ммоль) в 20 мл ДМФА при нагревании до достижения гомогенности раствора. Затем раствор охладили и добавили 3 капли триметилхлорсилана. Реакционную массу поместили в морозильную камеру на 5 часов. Выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным метанолом и высушили на воздухе. Полученные вещества в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.



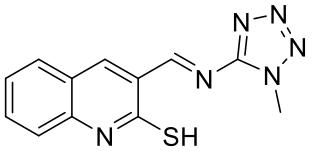
3-(((4*H*-1,2,4-Триазол-4-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**27**). Выход 2.09 г (82%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 321–322°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3440, 2923, 1627; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.10 (1H, с, SH), 9.50 (1H, с, $CH=N_{азометин}$), 9.24 (2H, с, $CH_{триазол}$), 8.58 (1H, с, CH), 8.01 (1H, дд, J=8.0, 1.3 Гц, CH), 7.76 (1H, тд, J=7.5, 7.0, 1.3 Гц, CH), 7.69 (1H, дд, J=8.4, 1.2 Гц, CH), 7.48 – 7.40 (1H, м, CH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 180.40, 156.18 ($CH=N_{азометин}$), 140.78, 139.62 ($CH_{триазол}$), 135.32 (CH), 133.88 (CH), 131.37, 130.10 (CH), 125.48 (CH), 122.38, 116.71 (CH); HRMS (ESI), m/z: 278.0467 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{12}H_9N_5SNa$: 278.0471).



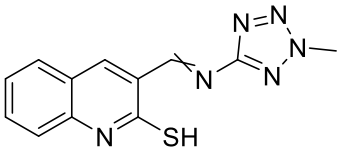
3-(((5-Амино-1*H*-тетразол-1-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (28). Выход 2.2 г (81%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 261–262°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3132, 1624, 1581; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц),, δ, м.д.:, м.д.: 14.11 (1H, с, SH), 9.74 (1H, с, CH=N), 8.80 (1H, с, CH), 7.87 (1H, д, J=8.0 Гц, CH), 7.76 (1H, т, J=7.8 Гц, CH), 7.69 (1H, д, J=8.5 Гц, CH), 7.46 (1H, т, J=7.4 Гц, CH), 7.36 (2H, с, NH_2); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 180.58, 153.34, 150.93, 140.71, 135.10, 133.90, 130.90, 129.72, 125.67, 122.39, 116.87; HRMS (ESI), m/z: 294.0522 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{11}H_9N_7SNa$: 294.0532).

Общая методика синтеза соединений 29a, 30a.

В колбу, снабженную ловушкой Дина-Старка, добавили 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид **21a** (5.3 ммоль), 30 мл о-ксилола, амин **25a, 26a** (5.3 ммоль) и 2 капли пиперидина. Реакционную смесь кипятили с перемешиванием в течение 15 минут в случае **25a** и 2 часов в случае **26a**. Выпавший после охлаждения реакционной массы осадок отфильтровали на вакуум-фильтре и 2 раза промыли петролейным эфиром (40–70°C). В случае с **26a** получили смесь *E*- и *Z*- изомеров.



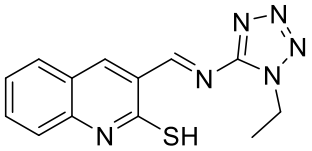
3-(((1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (25a). Выход: 1.04 г (73%). Кристаллы красного цвета; т. пл. 287–288°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3325, 2923, 1666, 1596; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.11 (1H, с, SH), 10.05 (1H, с, CH=N), 8.88 (1H, с, $CH_{\text{пиридиновое кольцо хинолина}}$), 8.06 (1H, дд, J = 8.0, 1.4 Гц), 7.79 (1H, ддд, J = 8.5, 7.1, 1.4 Гц, H_{Ar}), 7.69 (1H, д, J = 8.4 Гц, H_{Ar}), 7.46 (1H, ддд, J = 8.1, 7.1, 1.2 Гц, H_{Ar}), 4.12 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.50 (CH=N), 167.91, 158.86, 141.43, 137.35, 134.76, 132.24, 130.76, 125.65, 122.40, 116.85, 33.16 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 271.0763 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{11}N_6S$: 271.0760).



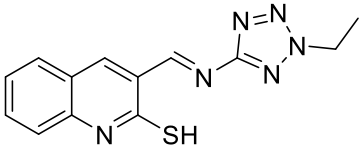
3-(((2-Метил-2*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (26a). Выход: 1.1 г (77%). Кристаллы оранжевого цвета; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3413, 2931, 1685, 1492; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.09 (1H, уш. с, SH), 10.03 (1H, с, CH=N), 8.85 (1H, с, H_{Ar}), 8.03 (1H, д, J = 7.58 Гц, H_{Ar}), 7.73 – 7.84 (1H, м, H_{Ar}), 7.68 (1H, д, J = 8.44 Гц, H_{Ar}), 7.44 (1H, т, J = 7.46 Гц, H_{Ar}), 4.11 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.45, 167.86, 158.82, 141.38, 137.29 (C_{Ar}), 134.71 (C_{Ar}), 132.19 (C_{Ar}), 130.71 (C_{Ar}), 125.61 (C_{Ar}), 122.36 (C_{Ar}), 116.81 (C_{Ar}), 33.15 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 271.0763 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{11}N_6S$: 271.0760).

Общая методика синтеза соединений 29b–d, 30b–d.

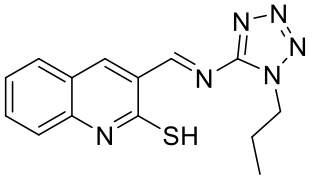
В колбу, снабженную ловушкой Дина-Старка, добавили 20 мл толуола, 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид **21a** (5 ммоль), тетразол-5-амин **25b–d, 26b–d** (5 ммоль) и 3 капли пиперидина. Реакционную массу кипятили с перемешиванием в течение 4–6 часов с одновременной отгонкой воды в ловушку. За ходом реакции наблюдали методом ТСХ (этилацетат : петролейный эфир (40–70°C) = 1:2). Реакционную массу охладили до комнатной температуры и поместили в морозильную камеру на ночь. Выпавший осадок отфильтровали и промыли петролейным эфиром (40–70°C), высушили на воздухе. Полученное соединение в дальнейшем использовали без дополнительной очистки.



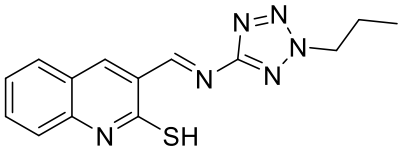
3-(((1-Этил-1*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**29b**). Выход: 1.07 г (75%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 278–279°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3465, 2923, 1608; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.12 (1H, с, SH), 10.06 (1H, с, CH=N), 8.88 (1H, с, CH), 8.06 (1H, дд, J=8.2, 1.4 Гц, CH), 7.79 (1H, ддд, J=8.5, 7.1, 1.4 Гц, CH), 7.69 (1H, д, J=8.3 Гц, CH), 7.46 (1H, ддд, J=8.1, 7.0, 1.1 Гц, CH), 4.53 (2H, кв, J=7.3 Гц, CH_2), 1.51 (3H, т, J=7.3 Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.48, 167.95, 158.34, 141.43, 137.36 (CH), 134.76 (CH), 132.25, 130.78 (CH), 125.64 (CH), 122.40, 116.85 (CH), 41.82 (CH_2), 15.09 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 307.0742 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{12}N_6SNa$: 307.0736).



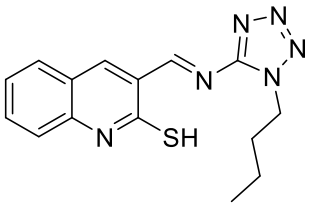
3-(((2-Этил-2*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**30b**). Выход: 1.14 г (80%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 275–276°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3465, 2923, 1607; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 13.97 (1H, с, SH), 10.04 (1H, с, CH=N), 8.81 (1H, с, CH), 8.06 (1H, д, J=8.1 Гц, CH), 7.81 – 7.72 (1H, м, CH), 7.69 (1H, д, J=8.3 Гц, CH), 7.43 (1H, т, J=7.7 Гц, CH), 4.72 (2H, кв, J=7.3 Гц, CH_2), 1.57 (3H, т, J=7.3 Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.42, 169.52, 165.60, 141.08, 136.19, 134.23, 132.54, 130.62, 125.46, 122.50, 116.70, 49.02 (CH_2), 14.59 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 307.0732 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{12}N_6SNa$: 307.0736).



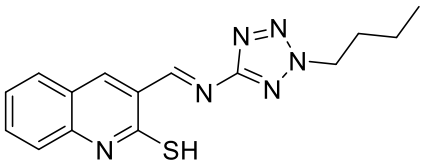
3-(((1-Пропил-1*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**29c**). Выход: 1.7 г (72%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 255–256°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3503, 2927, 1624; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.09 (1H, с, SH), 10.05 (1H, с, CH=N), 8.83 (1H, с, CH), 8.04 (1H, дд, J=8.1, 1.3 Гц, CH), 7.77 (1H, ддд, J=8.3, 7.0, 1.5 Гц, CH), 7.67 (1H, д, J=7.8 Гц, CH), 7.44 (1H, т, J=7.3 Гц, CH), 4.46 (2H, т, J=6.9 Гц, CH_2), 1.92 (2H, г, J=7.2 Гц, CH_2), 0.90 (3H, т, J=7.4 Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.46, 167.96, 158.67, 141.40, 137.28, 134.71, 132.23, 130.75, 125.58, 122.36, 116.82, 47.89 (CH_2), 22.86 (CH_2), 11.29 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 321.0902 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{14}N_6SNa$: 321.0893).



3-(((2-Пропил-2*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**30c**). Выход: 1.12 г (75%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 225–226°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3505, 2927, 1608; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.05 (1H, с, SH), 10.04 (1H, с, CH=N), 8.81 (1H, с, CH), 8.06 (1H, д, J=8.0 Гц, CH), 7.76 (1H, т, J=7.7 Гц, CH), 7.69 (1H, д, J=8.4 Гц, CH), 7.43 (1H, т, J=7.5 Гц, CH), 4.66 (2H, т, J=6.8 Гц, CH_2), 1.98 (2H, г, J=7.3 Гц, CH_2), 0.91 (3H, т, J=7.3 Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.44, 169.54, 165.64, 141.11, 136.25 (CH), 134.27 (CH), 132.52, 130.64 (CH), 125.49 (CH), 122.52, 116.71 (CH), 55.12 (CH_2), 22.66 (CH_2), 11.19 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 321.0900 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{14}N_6SNa$: 321.0893).



3-(((1-Бутил-1*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**29d**). Выход: 1.22 г (78%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 241–242°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 2915, 1627, 1587; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.10 (1H, с, SH), 10.07 (1H, с, CH=N), 8.85 (1H, с, CH), 8.06 (1H, дд, J=8.0, 1.4 Гц, CH), 7.79 (1H, ддд, J=8.5, 7.0, 1.5 Гц, CH), 7.69 (1H, д, J=8.4 Гц, CH), 7.50 – 7.41 (1H, м, CH), 4.50 (2H, т, J=6.9 Гц, CH_2), 1.94 – 1.83 (2H, м, CH_2), 1.31 (2H, г, J=7.4 Гц, CH_2), 0.92 (3H, т, J=7.4 Гц. CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.48, 168.00, 158.64, 141.46, 137.30 (CH), 134.75 (CH), 132.25, 130.78 (CH), 125.61 (CH), 122.39, 116.88 (CH), 46.03 (CH_2), 31.33 (CH_2), 19.51 (CH_2), 13.76 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 335.1053 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{16}N_6SNa$: 335.1049).

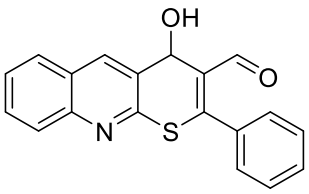


3-(((2-Бутил-2*H*-тетразол-5-ил)имино)метил)хинолин-2-тиол (**30d**). Выход: 1.19 г (76%). Кристаллы оранжевого цвета; т. пл. 203–204°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 2931, 1627, 1581; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 14.06 (1H, с, SH), 10.04 (1H, с, CH=N), 8.82 (1H, с, CH), 8.07 (1H, дд, J=8.1, 1.4 Гц, CH), 7.77 (1H, ддд, J=8.4, 7.0, 1.4 Гц, CH), 7.69 (1H, д, J=8.4 Гц, CH), 7.44 (1H, ддд, J=8.1, 7.0, 1.2 Гц, CH), 4.70 (2H, т, J=6.9 Гц, CH_2), 2.00 – 1.88 (2H, м, CH_2), 1.38 – 1.24 (2H, м, CH_2), 0.92 (3H, т, J=7.4 Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 181.45, 169.53, 165.64, 141.13, 136.26 (CH), 134.26 (CH), 132.53, 130.65 (CH), 125.48 (CH), 122.53, 116.73 (CH), 53.30 (CH_2), 31.05 (CH_2), 19.48 (CH_2), 13.70 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 335.1050 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{16}N_6SNa$: 335.1049).

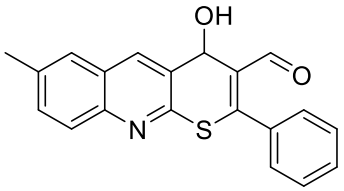
Общая методика синтеза соединений 22a,b.

В плоскодонной колбе растворили 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид **21a,b** (5 ммоль) и триэтиламин (15 ммоль) в 10 мл ДМФА, затем добавили свежеперегнанный 3-фенилпроп-2-иналь **5** (5 ммоль). Через 5 минут наблюдалось образование осадка. Реакционную массу

поместили в морозильную камеру на ночь. Осадок отфильтровали, промыли холодным метанолом и высушили на воздухе. Дальнейшая очистка соединения не требовалась.



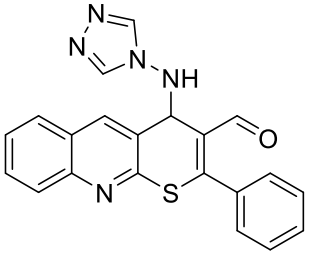
4-Гидрокси-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**21a**). Выход: 1.3 г (82%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 178–178°C; ^{1}H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.36 (1H, с, CH=O), 8.64 (1H, уш.с, H_{Ar}), 8.09 (1H, д, J=7.95 Гц, H_{Ar}), 8.02 (1H, д, J=8.19 Гц, H_{Ar}), 7.85 (1H, т, J=7.21 Гц, H_{Ar}), 7.56 – 7.70 (6H, м, H_{Ar}), 6.00 – 6.10 (1H, м, CH–OH), 5.69 – 5.79 (1H, м, OH); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 187.02 (CH=O), 158.61, 154.19, 147.06, 138.48 (C_{Ar}), 133.66, 131.48 (C_{Ar}), 130.69 (C_{Ar}), 129.52 (C_{Ar}), 128.92 (C_{Ar}), 128.78 (C_{Ar}), 128.06 (C_{Ar}), 127.83, 127.26 (C_{Ar}), 62.52 (C–OH); HRMS (ESI), m/z: 320.0739 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{19}H_{14}NO_2S$: 320.0740).



4-Гидрокси-7-метил-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**21b**). Выход: 1.42 г (85%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 219–220°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 2198, 1655, 1569; ^{1}H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.51 (1H, д, J=1.9 Гц, CH), 7.90 (1H, дд, J=8.7, 1.8 Гц, CH), 7.83 (1H, д, J=2.1 Гц, CH), 7.70 – 7.54 (6H, м, CH), 6.06 – 6.00 (1H, м, CH-OH), 5.77 – 5.71 (1H, м, OH), 2.52 (3H, м, CH_3); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 187.03, 158.81, 153.08, 145.75, 137.74 (CH), 136.87, 133.72, 133.62 (CH), 131.51 (CH), 130.71, 130.64, 129.51 (CH), 128.90, 127.88 (CH), 127.82, 127.30 (CH), 62.53 (CH-OH), 21.62 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 356.0721 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{20}H_{15}NO_2SNa$: 356.0716).

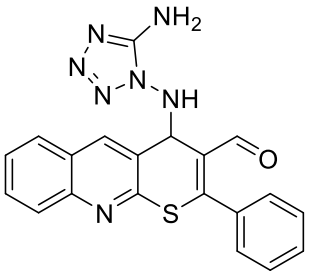
Общая методика синтеза соединений 31, 32, 33a–d, 34a–d.

В плоскодонной колбе растворили азометин **27**, **28**, **29a–d**, **30a–d** (5 ммоль) и триэтиламин (15 ммоль) в 10 мл ДМФА, затем добавили свежеперегнанный 3-фенилпроп-2-иналь **5** (5 ммоль). Через 20 минут реакционную массу поместили в морозильную камеру на ночь. Если выпадение осадка не наблюдалось, то в реакционную массу добавляли несколько капель воды и оставляли в морозильной камере еще на несколько часов. Выпавший осадок отфильтровали, промыли холодным метанолом и высушили на воздухе. Дальнейшая очистка соединений не требовалась.

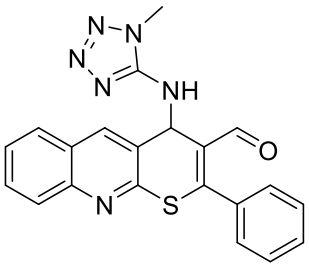


4-((4*H*-1,2,4-Триазол-4-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**31**). Выход: 1.58 г (82%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 247–248°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3274, 1643, 1546; ^{1}H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.26 (1H, с, CH=O), 8.53 (1H, с, CH), 8.26 (2H, с, $CH_{триазол}$), 8.03 (2H, дд, J=8.2, 1.3 Гц, CH), 7.88 (1H, ддд, J=8.4, 6.9, 1.4 Гц, CH), 7.72 – 7.57 (6H, м, CH), 7.36 (1H, д, J=3.0 Гц, NH), 5.94 (1H, д, J=2.9 Гц,

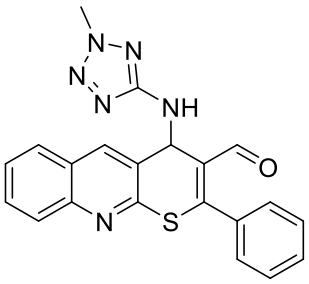
CH); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.48, 161.29, 154.36, 147.26, 144.05 (CH), 139.36 (CH), 133.29, 131.89, 131.84, 130.81 (CH), 129.60 (CH), 128.86, 128.22, 127.57 (CH), 127.51, 126.45, 124.84, 56.18 (CH-NH); HRMS (ESI), m/z: 408.0892 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{21}H_{15}N_5OSNa$: 408.0890).



4-((5-Амино-1*H*-тетразол-1-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**32**). Выход: 1.67 г (84%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 228–229°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3174, 1658, 1581; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.26 (1H, с, CH=O), 8.46 (1H, с, CH), 8.01 (2H, дт, J=8.2, 1.4 Гц, CH), 7.85 (1H, ддд, J=8.5, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.74 – 7.68 (2H, м, CH), 7.68 – 7.56 (5H, м, CH), 6.22 (2H, с, $\underline{NH_2}$), 5.98 (1H, д, J=3.6 Гц, $\underline{CH}$-NH_2); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.52, 160.82, 154.90, 154.45, 147.20, 139.53 (CH), 133.52, 131.85 (CH), 131.72, 130.80 (CH), 129.54 (CH), 128.88, 128.13, 127.53 (CH), 127.41, 126.35, 124.73, 55.08 (CH-NH); HRMS (ESI), m/z: 424.0938 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{20}H_{15}N_7OSNa$: 424.0951).

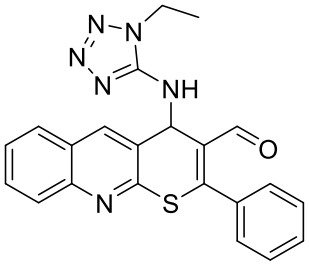


4-((1-Метил-1*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**33a**). Выход: 1.3 г (80%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 258–259°C; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3435, 1666, 1580; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.87 (1H, с, $CH_{\text{пиридиновое кольцо хинолина}}$), 8.10 (1H, д, J = 8.2 Гц, H_{Ar}), 7.99 (1H, д, J = 8.5 Гц, H_{Ar}), 7.87 – 7.78 (1H, м), 7.78 – 7.71 (2H, м, H_{Ar}), 7.63 (4H, дт, J = 10.2, 3.9 Гц, H_{Ar}), 7.48 (1H, д, J = 6.5 Гц, CH-N$\underline{H}$), 6.46 (1H, д, J = 6.4 Гц, C$\underline{H}$-NH), 3.67 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.58 (CH=O), 159.73, 155.20, 153.89, 147.01, 138.48 (CH_{Ar}), 133.44, 131.73, 131.59, 130.91 (CH_{Ar}), 129.48 (CH_{Ar}), 129.03 (CH_{Ar}), 127.97 (CH_{Ar}), 127.69 (CH_{Ar}), 127.47, 127.41, 126.59, 49.23 ($\underline{C}$H-NH), 32.47 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 401.1183 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{21}H_{17}N_6OS$: 401.1179).

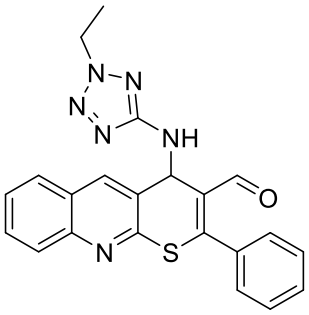


4-((2-Метил-2*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**34a**). Выход: 1.3 г (79%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 267°C с разложением; ИК (KBr), ν, см$^{-1}$: 3433, 1658, 1559; ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.76 (1H, с, $CH_{\text{пиридиновое кольцо хинолина}}$), 8.09 (1H, д, J = 8.1 Гц, CH_{Ar}), 7.98 (1H, д, J = 8.8 Гц, CH_{Ar}), 7.85 – 7.79 (1H, м, CH_{Ar}), 7.76 (2H, д, J = 6.7 Гц, CH_{Ar}), 7.61 (4H, с, CH_{Ar}), 7.51 (1H, д, J = 5.9 Гц, CH-N$\underline{H}$), 6.24 (1H, д, J = 5.9 Гц, C$\underline{H}$-NH), 4.15 (3H, с, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.48 (CH=O), 166.78, 159.61, 154.19, 146.84, 138.09 (CH), 133.59, 131.49 (CH), 131.38, 130.91 (CH), 129.36 (CH), 128.98 (CH), 128.30,

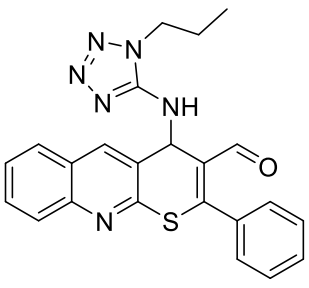
127.96 (CH), 127.40 (CH), 127.29, 127.07, 48.59 (CH-NH), 39.67 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 401.1184 $[M+H]^+$ (вычислено для $C_{21}H_{17}N_6OS$: 401.1179).



4-((1-Этил-1*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**33b**). Выход: 1.62 г (78%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 245–246°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3220, 1666, 1577; ^{1}H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), *δ*, м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.87 (1H, с, CH), 8.10 (1H, д, J=8.2 Гц, CH), 7.99 (1H, д, J=8.5 Гц, CH), 7.84 (1H, тд, *J*=7.2, 3.6 Гц, CH), 7.77 – 7.70 (2H, м, CH), 7.70 – 7.58 (4H, м, CH), 7.45 (1H, д, *J*=6.5 Гц, NH), 6.46 (1H, д, *J*=6.2 Гц, CH-NH), 4.09 (2H, кв, *J*=7.2 Гц, CH_2), 1.20 (3H, т, *J*=7.2 Гц, CH_3); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), *δ*, м.д.: 186.59, 162.81, 159.67, 154.52, 153.87, 147.01, 138.49 (CH), 133.43, 131.75 (CH), 131.61 (CH), 130.91 (CH), 129.49 (CH), 129.02 (CH), 127.99 (CH), 127.74, 127.48, 127.43 (CH), 126.68, 49.33 (CH-NH), 40.49 (CH_2), 14.44 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 437.1157 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{22}H_{18}N_6OSNa$: 437.1155).

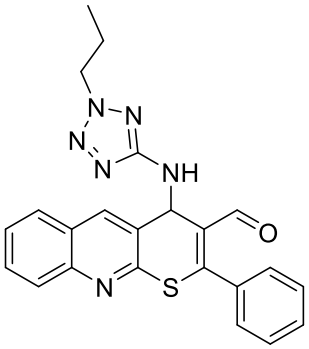


4-((2-Этил-2*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**34b**). Выход: 1.84 г (89%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 231–232°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3313, 1643, 1550; ^{1}H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), *δ*, м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.78 (1H, с, CH), 8.07 (1H, д, *J*=8.1 Гц, CH), 7.97 (1H, д, *J*=8.5 Гц, CH), 7.85 – 7.72 (3H, м, CH), 7.66 – 7.57 (4H, м, CH), 7.52 (1H, д, *J*=5.8 Гц, NH), 6.22 (1H, д, *J*=5.1 Гц, CH), 4.47 (2H, квд, *J*=7.1, 3.7 Гц), 1.45 (3H, т, *J*=7.3 Гц); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), *δ*, м.д.: 186.47, 166.58, 166.53, 159.76, 154.23, 146.83, 138.28 (CH), 133.59, 131.49, 131.37, 130.91 (CH), 129.35 (CH), 128.86, 128.25, 127.97 (CH), 127.35, 126.86, 48.58 (CH-NH), 48.00 (CH_2), 14.53 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 437.1151 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{22}H_{18}N_6OSNa$: 437.1155).

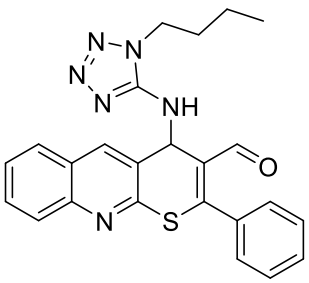


4-((1-Пропил-1*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**33c**). Выход: 1.82 г (85%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 247–248°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3318, 1668, 1565; ^{1}H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), *δ*, м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.86 (1H, с, CH), 8.10 (1H, д, *J*=8.2 Гц, CH), 7.98 (1H, д, *J*=8.5 Гц, CH), 7.83 (1H, т, *J*=7.7 Гц, CH), 7.72 (2H, дд, *J*=7.2, 2.0 Гц, CH), 7.63 (4H, кв, *J*=6.9, 6.2 Гц, CH), 7.44 (1H, д, *J*=6.5 Гц, NH), 6.46 (1H, д, *J*=6.5 Гц, CH-NH), 4.03 (2H, тд, *J*=6.9, 4.1 Гц, CH_2), 1.61 (2H, г, *J*=7.2 Гц, CH_2), 0.69 (3H, т, *J*=7.4 Гц, CH_3); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), *δ*, м.д.: 186.58, 159.56, 154.87, 153.82, 147.01, 138.41 (CH), 133.43, 131.74, 131.59 (CH), 130.90 (CH), 129.51 (CH), 129.01, 127.98 (CH), 127.73, 127.49, 127.42 (CH), 126.68, 49.36 (CH-NH), 46.53 (CH_2), 22.23

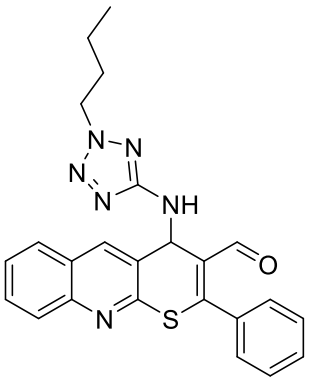
(CH_2), 10.95 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 451.1317 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{23}H_{20}N_6OSNa$: 451.1312).



4-((2-Пропил-2*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**34c**). Выход: 1.93 г (90%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 237–238°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3305, 1666, 1566; ^1H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.77 (1H, с, CH), 8.09 – 8.03 (1H, м, CH), 7.98 (1H, дд, *J*=8.6, 5.0 Гц, CH), 7.82 (1H, ддд, *J*=8.5, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.76 (2H, дд, *J*=7.6, 1.9 Гц, CH), 7.67 – 7.56 (4H, м, CH), 7.53 (1H, д, *J*=5.9 Гц, NH), 6.22 (1H, д, *J*=5.9 Гц, CH-NH), 4.47 – 4.35 (2H, м, CH_2), 1.88 (2H, гд, *J*=7.0, 2.5 Гц, CH_2), 0.77 (3H, т, *J*=7.4 Гц, CH_3); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.49, 166.56, 154.20, 146.82, 138.21 (CH), 133.57, 131.52, 131.39 (CH), 130.92 (CH), 129.36 (CH), 128.84 (CH), 128.21, 127.96 (CH), 127.32 (CH), 126.82, 54.19 (CH_2), 48.60 (CH-NH), 22.46 (CH_2), 11.19 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 451.1308 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{23}H_{20}N_6OSNa$: 451.1312).



4-((1-Бутил-1*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**33d**). Выход: 1.84 г (83%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 220–221°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3232, 1662, 1569; ^1H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.84 (1H, с, CH), 8.09 (1H, д, *J*=8.2 Гц, CH), 7.99 (1H, д, *J*=8.5 Гц, CH), 7.83 (1H, ддд, *J*=8.4, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.71 (2H, дд, *J*=7.1, 2.2 Гц, CH), 7.68 – 7.58 (4H, м, CH), 7.43 (1H, д, *J*=6.5 Гц, NH), 6.46 (1H, д, *J*=6.4 Гц, CH-NH), 4.06 (2H, дт, *J*=11.8, 7.1 Гц, CH_2), 1.55 (2H, п, *J*=7.2 Гц, CH_2), 1.03 (2H, дтд, *J*=13.2, 8.4, 7.9, 4.2 Гц, CH_2), 0.71 (3H, т, *J*=7.3 Гц, CH_3); ^{13}C *Я*МР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.57, 159.59, 154.83, 153.82, 147.01, 138.36 (CH), 133.43, 131.75, 131.60 (CH), 130.87 (CH), 129.51 (CH), 129.01, 127.97 (CH), 127.74, 127.47 (CH), 127.42, 126.64, 49.36 (CH-NH), 44.80 (CH_2), 30.70 (CH_2), 19.21 (CH_2), 13.69 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 465.1476 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{24}H_{22}N_6OSNa$: 465.1468).



4-((2-Бутил-2*H*-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид (**34d**). Выход: 1.9 г (86%). Бесцветные кристаллы; т. пл. 204–205°C; ИК (KBr), ν, $см^{-1}$: 3240, 1666, 1558; ^1H *Я*МР (DMSO-d_6, 400 МГц), δ, м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.76 (1H, с, CH), 8.09 – 8.02 (1H, м, CH), 7.97 (1H, д, *J*=8.6 Гц, CH), 7.81 (1H, ддд, *J*=8.4, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.78 – 7.72 (2H, м, CH), 7.67 – 7.56 (4H, м, CH), 7.54 (1H, д, *J*=5.9 Гц, NH), 6.20 (1H, д, *J*=5.8 Гц, CH-NH), 4.52 – 4.37 (2H, м, CH_2), 1.81 (2H, ддт, *J*=13.6, 6.7, 4.2 Гц, CH_2), 1.15 (2H, г, *J*=7.5 Гц, CH_2), 0.80 (3H, т, *J*=7.3 Гц,

CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO-d_6, 101 МГц), δ, м.д.: 186.48, 166.54, 159.80, 154.23, 146.82, 138.26 (CH), 133.58, 131.51 (CH), 131.38, 130.93, 129.35 (CH), 128.84, 128.21, 127.98 (CH), 127.30 (CH), 126.78, 52.36 (CH_2), 48.61 (CH-NH), 30.96 (CH_2), 19.48 (CH_2), 13.66 (CH_3); HRMS (ESI), m/z: 465.1473 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{24}H_{22}N_6OSNa$: 465.1468).

3.2 Рентгеноструктурный анализ

Структуру целевых 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов определяли на примере соединений **4a** и **4c**. Структуру целевых 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов определяли на примере соединения **3a**. Структуру целевых [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов определяли на примере соединения **7c**. Структуру целевых 5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов определяли на примере соединения **10a**. Структуру целевых 4-гидрокси-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолинов определяли на примере соединения **22a**. Структуру целевых тетразол-содержащих 4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолинов определяли на примере соединений **33a** и **34a**, у которых заместитель находится у первого и второго атома азота тетразола соответственно. Подходящие кристаллы были изучены с помощью дифрактометров (Cu Kα излучение, λ= 1.54184 Å) Agilent Technologies «SuperNova» (**10a**, **33a**), Rigaku «XtaLAB Synergy-S» (**3a**, **22a**, **34a**), Rigaku «XtaLAB SuperNova» (**7c**) и (λ[MoK_α] = 0.71073 Å) Agilent Technologies «Xcalibur» (**4a**, **4c**). Температура в течение эксперимента поддерживалась при 100(2) K. Эмпирическая коррекция абсорбции была проведена в программном обеспечении CrysAlisPro (Agilent Technologies, 2014; Rigaku OD, 2021) с использованием сферических гармоник, реализованных в алгоритме масштабирования SCALE3 ABSPACK. Структуры были расшифрованы с помощью SHELXT программы [127] с использованием метода наименьших квадратов в анизотропном приближении (для неводородных атомов) и уточнены с помощью пакета уточнения SHELXL [128], входящего в программный пакет Olex2 [129]. Атомы водорода были введены в геометрически рассчитанные положения и уточнены путем присоединения к соответствующим родительским атомам. Подходящие кристаллы соединения **15** были изучены с помощью дифрактометра Oxford Diffraction Xcalibur, оснащенным CCD детектором серии Atlas и использующим MoK_α излучение (λ[MoK_α] = 0.71073 Å). Данные были проинтегрированы в программном комплексе CrysAlisPro версии 1.171.36.32 [130]. Поправка на поглощение вводилась полуэмпирическим методом. Параметры элементарной ячейки были уточнены методом наименьших квадратов на основании 2602 независимого рефлекса, с 2θ в пределах 6.394 – 59.998°. Структура была решена и уточнена до R_1 = 0.0296 (wR_2 = 0.0720) для 2295 рефлексов с $I > 2\sigma(I)$, с помощью программного комплекса SHELX [127,128] включенного в интерфейс *OLEX*2 [129]. Полный набор данных рентгеноструктурного анализа был депонирован в Кембриджской базе данных

(**3a**: CCDC 2212189; **4a**: CCDC 1813554; **4c**: CCDC 1813556; **7c**: CCDC – 2212192; **10a**: CCDC 2212194; **15**: CCDC 1988902; **22a**: CCDC 2289287; **33a**: CCDC 2271109; **34a**: CCDC – 2271110). Структурные параметры приведены в приложении Б.

3.3 Биологическая активность

Вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) был получен из коллекции вирусов Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Перед проведением эксперимента вирус выращивали в полости аллантоиса 10–12-дневных куриных эмбрионов в течение 48 часов при 36°C. Титр инфекции вируса определялся на клетках Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) (ATCC-CCL-34), выращенных в 96-лунных планшетах в среде α-MEM с 10% фетальной бычьей сывороткой.

3.3.1 Исследование цитотоксичности

Из исследуемых веществ готовили серию трехкратных разведений (300–3.7 мкг/мл), после чего вносили их в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK (ATCC CCL-34). Планшеты инкубировали 72 ч при 36°C. Анализ выживаемости клеток проводили при помощи метилтетразолиевого теста (МТТ): в лунки вносили раствор метилтетразолийбромида, который под действием митохондриальных ферментов переходит в нерастворимое фиолетовое производное формазана [131]. Планшеты с клетками выдерживали в течение 2 ч. Осадок растворяли в 0.1 мл на лунку ДМСО. Оптическую плотность в лунках измеряли на планшетном ридере Thermo Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, USA) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали значение CC_{50}, т.е. концентрацию соединения, приводящую к снижению оптической плотности вдвое по сравнению с лунками без добавления веществ.

3.3.2 Анализ снижения цитопатического эффекта

Оценку противовирусной активности соединений проводили при помощи теста на снижение степени цитопатического действия. Изучаемые вещества в диапазоне концентраций вносили к клеткам в лунках планшета, инкубировали в течение 1 ч, затем клетки заражали вирусом в дозе 0.01 $TCID_{50}$ на клетку. Клетки инкубировали в течение 72 ч при 36°C и 5% CO_2, после чего проводили анализ выживаемости клеток при помощи метилтетразолиевого теста, как описано выше. Цитопротекторную активность соединений рассматривали как их способность увеличивать значения оптической плотности по сравнению с контрольными лунками (только с вирусом, без препаратов). На основании полученных данных рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию для каждого соединения (IC_{50}), т.е. концентрацию, которая на 50% снижала степень вирусной деструкции клеток, с использованием программного

обеспечения GraphPad Prism 6.01. Далее рассчитывали индекс селективности – отношение CC_{50} к IC_{50}. Активными считали соединения, у которых SI был 10 и выше.

3.4 Молекулярное моделирование

3.4.1 Подготовка белковых структур

Было рассмотрено шесть мишеней, использующихся при разработке лекарственных средств против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1): M2 канал; нейраминидаза N1 (3TI6); HA (гемагглютинин, 1RU7); PB2 (Polymerase basic protein 2, 4U6O); PA (Polymerase acidic protein, 5FDG); NP (nucleoprotein, 5TJW), принадлежащий вирусу гриппа A/WSN/1933(H1N1) (его гомологичность к NP вируса гриппа A/Puerto Rico (H1N1) составляет 99%). Все структуры, за исключением M2 канала, были скачаны из банка данных белков RCSB. Все модели белков были предварительно обработаны с использованием Schrödinger Protein PrepWizard [132]. На этом этапе были исключены типичные структурные ошибки, такие как недействительное состояние протонирования, отсутствие боковых цепей аминокислот, неверный порядок связей. Все молекулы воды были удалены из используемых для расчетов белковых моделей. Для металлов были построены связи нулевого порядка. Все ионы металлов, важные для нативной функции белка, были сохранены. В случае M2 канала, структура белка для штамма A/Puerto Rico/8/1934 H1N1 недоступна в RCSB PDB. Однако последовательность белка можно найти в базе данных Uniprot: Матричный белок 2 вируса гриппа A (штамм A/Puerto Rico/8/1934 H1N1) с кодом доступа P06821. Структура белка M2 была построена с использованием модели M2 канала 2RLF [133] (H3N2) с точечными мутациями и оптимизацией геометрии, преобразованными в H1N1. Полученная измененная модель была оптимизирована с использованием модуля Prime Schrödinger. Для всех рассмотренных моделей белков проводились расчеты состояний протонирования, водородных связей и зарядов для значения pH = 7.4 с использованием метода PROPKA [134]. Структура белка уточнялась с помощью ограниченной минимизации, необходимой для устранения локальных напряженных контактов в белке. Все манипуляции с белками и лигандами проводились с применением силового поля OPLS4 [135].

3.4.2 Подготовка структур лигандов

Структуры лигандов были подготовлены с использованием модуля LigPrep, входящего в пакет программ Schrödinger. Определение ионизационных состояний проводилось с использованием модуля Epik. Трехмерная структура лигандов, используемых для расчетов, генерировалась в том же силовом поле – OPLS4 [135]. Стереоизомеры были созданы на основе заранее заданных хиральных центров.

3.4.3 Молекулярный докинг: построение сетки области докинга (GridBox)

Перед молекулярным докингом была создана сетка области докинга, охватывающая карман связывания лиганда. Размер сетки был выбран в соответствии с размером лиганда-

эталона, присутствующего в модели белка, и составил 10 Å (одна сторона куба). Центр сетки размещен в центроиде лиганда. В полости канала M2 сетка размещена на выбранном центроиде: Gly34 в цепях A-D, размер стороны куба составляет 10 Å. Шкала VdW составляет 1.0 Å, отсечка частичного заряда – 0.25 Å. Ограничения ко всем рассмотренным белкам не применялись. Расчеты проводились с использованием программы GlideGrid [136].

3.4.4 Молекулярный докинг: процедура докинга

Подготовленные лиганды были помещены в ранее созданную сетку области докинга белков: нейраминидазы, канала M2, гемагглютинина, нуклеопротеида, PB2 и PA. Для всех лигандов был выбран стандартный режим точности с улучшенной гибкой выборкой. Значение состояния нарушения было рассчитано для каждого лиганда (если лиганд может ионизироваться), генерировалось 15 вариантов решений докинга для каждой структуры, добавлялись поправки на деформацию (необходимые для параметризации напряжения лиганда перед окончательной оценкой). Полученные решения докинга были сгруппированы, и наилучшее решение сравнивалось с режимом связывания структуры эталона по значениям Glidescore/Emodel и его компонентам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы можно сделать следующие заключения:

1) Предложен новый эффективный подход к синтезу таких полиядерных гибридных гетероциклических систем, как [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепины, тиопирано[2,3-*b*]хинолины, основанный на взаимодействии производных триазол-, тетразол-, хинолинтиолов с ключевым аннелирующим реагентом – 3-фенилпроп-2-иналем.
2) Впервые проведено систематическое изучение реакции 3-фенилпроп-2-иналя с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами и 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолом. Показано, что 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолы образуют азометины, а 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиол – продукт циклизации – 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепин, что может быть объяснено различной кислотностью исходных аминоазолтиолов. Показано, что катализируемая основанием циклизация продуктов взаимодействия 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и 3-фенилпроп-2-иналя – 4-((проп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов – приводит к образованию смеси 8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина и (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина. В то же время циклизация соответствующих 4-((проп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов в тех же условиях приводит к образованию исключительно 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Показана принципиальная возможность взаимопревращений 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов и 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов. Встречный синтез последних реакцией α-бромкоричного альдегида с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами подтвердил строение и индивидуальность полученных соединений.
3) Впервые получены 3-этил- и 3-пропил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины из 3-фенилпроп-2-иналя и соответствующих 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов. Гидрирование азометинового фрагмента тиадиазепинового кольца привело к образованию 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов.
4) Необходимый для циклизации в тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин 1-((проп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиол удалось получить с использованием 2-тетрагидропиранильной защитной группы по следующей схеме: присоединения 3,4-дигидро-2*H*-пирана к 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолу, конденсация продукта этой реакции с 3-фенилпроп-2-иналем, гидрирование азометинового фрагмента и снятие 2-тетрагидропиранильной защитной группы. Катализируемая основанием

внутримолекулярная циклизация полученного 1-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиола привела к образованию (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина только в условиях микроволновой активации. Дегидрирование фрагмента C–NH тиадиазинового кольца позволило получить (*Z*)-7-бензилиден-7*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин. Был впервые проведен встречный синтез последнего с помощью реакции α-бромкоричного альдегида с 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолом.

5) Разработан новый метод синтеза 2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегидов, содержащих в положении 4 фрагмент различных азоламинов или гидроксильную группу, на основе тандемной реакции, включающей присоединение по Михаэлю 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов или соответствующих азометинов к активированной тройной связи 3-фенилпроп-2-иналя с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией по (аза-)Морита-Бейлису-Хиллману. Впервые обнаружено, что легкодоступный триэтиламин выполняет роль эффективного катализатора не только в реакции Михаэля, но и в последующей реакции (аза-)Морита-Бейлиса-Хиллмана. Изученная реакция позволила получить целевые соединения с высокими выходами. Введение в тандемную реакцию азометинов 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида впервые позволило ввести в положение 4 тиопиранохинолинового кольца аминогруппу с гетероциклическим заместителем, что значительно расширяет перспективы поиска новых лекарственных кандидатов в ряду 4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолина.
6) Молекулярный докинг, выполненный в программе AutoDock Vina, выявил высокие значения оценочной функции взаимосвязи лигандов – синтезированных целевых соединений – с мишенью – нейраминидазой вируса гриппа А.
7) Тестирование *in vitro* синтезированных соединений выявило достаточно высокую активность против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) для 13 соединений-лидеров. Для указанных соединений значение индекса селективности (SI) оказалось в диапазоне 11–300, что существенно превышает значение для эталона (римантадина). Аномально высокая активность (SI>300) была обнаружена для прекурсора – 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиола **2а**. Показано, что исследованные соединения в основном проявляют низкую цитотоксичность.
8) Компьютерное моделирование (молекулярный докинг) с использованием профессионального пакета программ Schrödinger Suite 2022-4, использованное для интерпретации полученных данных, показало, что предпочтительным объектом для взаимодействия исследуемых лигандов является канал M2 и белок PB2 вируса гриппа А. Выявлено существенное влияние длины цепи алифатического заместителя, его положения в гетероциклическом фрагменте (в случае 4-тетразолиламино-4*H*-тиопирано[2,3-

b]хинолинов), гибридизации атома азота в молекулах [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина на противовирусную активность.

9) Сочетание разработанных методов синтеза полиядерных гибридных гетероциклических соединений с проведенными исследованиями противовирусной активности расширяет возможности поиска и разработки эффективных активных фармацевтических ингредиентов лекарственных средств в указанных рядах [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тиопирано[2,3-*b*]хинолинов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФИ – активные фармацевтические ингредиенты

ЛС – лекарственные средства

DABCO – 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ACN – ацетонитрил

DMSO – диметилсульфоксид

ДМФА (DMF) – *N*,*N*-диметилформамид

p-TsOH – п-толуолсульфокислота

Py – пиридин

TMS – триметилсилил

Bz – бензоил

Ar – арил

Ph – фенил

DCM – дихлорметан

aq. – водный

Yield – выход

т.пл. – температура плавления

м.д. – миллионные доли

MWI – микроволновая радиация

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ПМР – протонный магнитный резонанс

EWG – electron withdrawing group – электроноакцепторная группа

Реакция МБХ (MBH) – реакция Морита-Бейлиса-Хиллмана

CC_{50} – цитотоксическая концентрация; концентрация, при которой происходит гибель 50% клеток

IC_{50} – эффективная концентрация; концентрация, при которой происходит ингибирование репликации вируса на 50%

SI – индекс селективности; отношение CC_{50}/IC_{50}

Pa – оценка вероятности наличия вида активности

Pi – оценка вероятности отсутствия вида активности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1) Bedford J. A new twenty-first century science for effective epidemic response / J. Bedford, J. Farrar, C. Ihekweazu, G. Kang, M. Koopmans, J. Nkengasong // Nature. – 2019. – Vol. 575.– № 7781. – P. 130–136.
2) Hou L. Contemporary medicinal chemistry strategies for the discovery and optimization of influenza inhibitors targeting vRNP constituent proteins / L. Hou, Y. Zhang, H. Ju, S. Cherukupalli, R. Jia, J. Zhang, B. Huang, A. Loregian, X. Liu, P. Zhan // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2022. – Vol. 12.– № 4. – P. 1805–1824.
3) De A. Recent advances on heterocyclic compounds with antiviral properties / A. De, S. Sarkar, A. Majee // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – Springer, 2021. – Vol. 57.– № 4. – P. 410–416.
4) Shirley M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza / M. Shirley // Drugs. – Adis, 2020. – Vol. 80.– № 11. – P. 1109–1118.
5) Pécheur E.-I. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses / E.-I. Pécheur, V. Borisevich, P. Halfmann, J.D. Morrey, D.F. Smee, M. Prichard, C.E. Mire, Y. Kawaoka, T.W. Geisbert, S.J. Polyak // Journal of Virology. – American Society for Microbiology, 2016. – Vol. 90.– № 6. – P. 3086–3092.
6) Quercia R. Twenty-Five Years of Lamivudine: Current and Future Use for the Treatment of HIV-1 Infection / R. Quercia, C.-F. Perno, J. Koteff, K. Moore, C. McCoig, M. St. Clair, D. Kuritzkes // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2018. – Vol. 78.– № 2. – P. 125–135.
7) Pathania S. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update / S. Pathania, R.K. Narang, R.K. Rawal // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 180. – P. 486–508.
8) Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа / О.И. Киселев. – СПб: ООО «Издательство «Росток»», 2011. – 272 с. – ISBN 978-5-94668-101-8.
9) Русинов В.Л. Новый класс противовирусных соединений-азоло-1,2,4-триазины / В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин, В.Н. Чарушин, О.И. Киселев // Сборник трудов 5-ой Международной конференции «Химия гетероциклических соединений. Современный аспекты». – Россия, Санкт-Петербург, 31 августа – 3 сентября 2015. – Сборник тезисов, С. 96–98.
10) Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации [Текст]: научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. С.Н. Быковского, И.А.

Василенко, Н.Б. Деминой, И.Е. Шохина, О.В. Новожилова, А.П. Мешковского, О.Р. Спицкого. –Москва : Изд-во Перо, 2015. – 471 с. – ISBN 978-5-00086-266-7.

11) Roy A. In silico methods for design of biological therapeutics / A. Roy, S. Nair, N. Sen, N. Soni, M.S. Madhusudhan // Methods. – Academic Press Inc., 2017. – Vol. 131. – P. 33–65.
12) Kim K.H. Pharmacophore-based virtual screening: A review of recent applications / K.H. Kim, N.D. Kim, B.L. Seong // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2010. – Vol. 5.– № 3. – P. 205–222.
13) Vitaku E. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals / E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Njardarson // Journal of Medicinal Chemistry. – American Chemical Society, 2014. – Vol. 57.– № 24. – P. 10257–10274.
14) Дружиловский Д.С. Веб-ресурсы для прогнозирования биологической активности органических соединений / Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Д.А. Филимонов, А.А. Лагунин, Т.А. Глориозова, В.В. Поройков // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – №. 2. – С. 384–393.
15) Lokendra O.K. Modern drug design with advancement in QSAR: A review / O.K. Lokendra, S. Rachana, B. Mukta Rani // International Journal of Research in BioSciences. – 2013. – Vol. 2.– № 1. – P. 1–12.
16) Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze // Chemical Reviews. – 1996. – Vol. 96.– № 1. – P. 115–136.
17) Multicomponent Reactions in Organic Synthesis / Edited by J. Zhu, Q. Wang, M.-X. Wang. – Wiley, 2014. – 647 p. – ISBN:9783527332373.
18) Domino reactions: concepts for efficient organic synthesis / Green Processing and Synthesis; Edited by L.F. Tietze – Wiley-VCH, 2014. – 648 p. – ISBN: 978-3-527-33432-2.
19) Malinakova H.C. Recent advances in the discovery and design of multicomponent reactions for the generation of small-molecule libraries / H.C. Malinakova // Reports in Organic Chemistry. – Dove Medical Press Ltd., 2015. – Vol. 5. – P. 75–90.
20) Смит, В. А. Основы современного органического синтеза: учебное пособие / В. А. Смит, А. Д. Дильман. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 753 с. – ISBN 978-5-00101-761-5.
21) 2022 Drug approvals [Electronic resource] // FDA., 2022. – URL: https://drughunter.com/resource/2022-drug-approvals/#smallmolecule (accessed: 20.11.2023).
22) Heterocycles against viruses / Edited by O.N. Chupakhin, Ulomsky E. N. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2021. – Vol. 57. – № 4. – 325 p.

23) Триазавирин – противовирусный препарат нового поколения / Г.А. Артемьев и др.; под редакцией О.Н. Чупахина, О.И. Киселева. – Екатеринбург: Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 2016. – 257 с. – ISBN 978-5-7691-2449-5.
24) Nojomi M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial / M. Nojomi, Z. Yassin, H. Keyvani, M.J. Makiani, M. Roham, A. Laali, N. Dehghan, M. Navaei, M. Ranjbar // BMC Infectious Diseases. – BioMed Central Ltd, 2020. – Vol. 20:954.
25) Jarvis B. Lamivudine. A Review of its Therapeutic Potential in Chronic Hepatitis B / B. Jarvis, D. Faulds // Drugs. – 1999. – Vol. 58. – № 1. – P. 101–141.
26) Karade N.N. 1,3,4-Oxadiazines and 1,3,4-Thiadiazines // Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV. – Elsevier, 2022. – P. 402–455.
27) Kincaid V.A. Virtual screening for UDP-galactopyranose mutase ligands identifies a new class of antimycobacterial agents / V.A. Kincaid, N. London, K. Wangkanont, D.A. Wesener, S.A. Marcus, A. Héroux, L. Nedyalkova, A.M. Talaat, K.T. Forest, B.K. Shoichet, L.L. Kiessling // ACS Chemical Biology. – 2015. – Vol. 10.– № 10. – P. 2209–2218.
28) Li Z. Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant Mtb strains / Z. Li, X. Bai, Q. Deng, G. Zhang, L. Zhou, Y. Liu, J. Wang, Y. Wang // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – Elsevier Ltd, 2017. – Vol. 25. – № 1. – P. 213–220.
29) Sever B. Indomethacin based new triazolothiadiazine derivatives: Synthesis, evaluation of their anticancer effects on T98 human glioma cell line related to COX-2 inhibition and docking studies / B. Sever, M.D. Altintop, G. Kuş, M. Özkurt, A. Özdemir, Z.A. Kaplancikli // European Journal of Medicinal Chemistry. – Elsevier Masson SAS, 2016. – Vol. 113. – P. 179–186.
30) Mohamady S. Design and novel synthetic approach supported with molecular docking and biological evidence for naphthoquinone-hydrazinotriazolothiadiazine analogs as potential anticancer inhibiting topoisomerase-IIB / S. Mohamady, A.A. Gibriel, M.S. Ahmed, M.S. Hendy, B.H. Naguib // Bioorganic Chemistry. – Academic Press Inc., 2020. – Vol. 96. – P. 103641.
31) Acar Çevik U. Synthesis, Docking Studies and Biological Activity of New Benzimidazole-Triazolothiadiazine Derivatives as Aromatase Inhibitor / U. Acar Çevik, B. Kaya Çavuşoğlu, B.N. Sağlık, D. Osmaniye, S. Levent, S. Ilgın, Y. Özkay, Z.A. Kaplancıklı // Molecules. – NLM (Medline), 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 1624.
32) Ansari M. Design, synthesis and biological evaluation of flexible and rigid analogs of 4H-1,2,4-triazoles bearing 3,4,5-trimethoxyphenyl moiety as new antiproliferative agents / M. Ansari, M. Shokrzadeh, S. Karima, S. Rajaei, S.M. Hashemi, H. Mirzaei, M. Fallah, S. Emami // Bioorganic Chemistry. – Academic Press Inc., 2019. – Vol. 93. – P. 103300.

33) Penta S. An efficient one-pot synthesis of pyrazolyl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazin-6-yl)-2H-pyran-2-one derivatives via multicomponent approach and their potential antimicrobial and nematicidal activities / S. Penta, K.K. Gadidasu, S. Basavoju, V. Rajeswar Rao // Tetrahedron Letters. – 2013. – Vol. 54.– № 42. – P. 5663–5666.

34) El-Sayed H.A. An efficient synthesis and antimicrobial activity of N-bridged triazolo[3,4-b]thiadiazine and triazolo[3,4-b]thiadiazole derivatives under microwave irradiation / H.A. El-Sayed, M.G. Assy, A. S. Mohamed // Synthetic Communications. – Taylor and Francis Inc., 2020. – Vol. 50. – № 7. – P. 997–1007.

35) Patent WO2006/031357 USA, IPC A61K31/549, C07D498/04. Fluorescent Fused-Ring Triazoles that Inhibit Cell Proliferation and Uses Thereof: appl. 16.08.2005: publ. 23.032006 / Laskin J.D., Heindel N., Heck D., Vetrano A.M., Guillon C., DeMatteo P. – 30 p.

36) Shaikh S.K.J. Triazolothiadizepinylquinolines as potential MetAP-2 and NMT inhibitors: Microwave-assisted synthesis, pharmacological evaluation and molecular docking studies / S.K.J. Shaikh, R.R. Kamble, P.K. Bayannavar, S.M. Somagond, S.D. Joshi // Journal of Molecular Structure. – Elsevier B.V., 2020. – Vol. 1203. – P. 127445.

37) Kalluraya B. Sydnone Derivatives. Part V - Synthesis and Pharmacological Properties of Some Novel Triazolothiadiazepines / B. Kalluraya, M.A. Rahiman, D. Banji // Indian Journal of Chemistry. – 2002. – Vol. 47B. – P. 1712–1717.

38) Boraei A.T.A. Synthesis and anti-proliferative assessment of triazolo-thiadiazepine and triazolo-thiadiazine scaffolds / A.T.A. Boraei, H.A. Ghabbour, M.S. Gomaa, E.S.H. El Ashry, A. Barakat // Molecules. – MDPI AG, 2019. – Vol. 24.– № 24. – P. 4471.

39) Pavurala S. Bis coumarinyl bis triazolothiadiazinyl ethane derivatives: Synthesis, antiviral activity evaluation, and molecular docking studies / S. Pavurala, K. Vaarla, R. Kesharwani, L. Naesens, S. Liekens, R.R. Vedula // Synthetic Communications. – Taylor and Francis Inc., 2018. – Vol. 48.– № 12. – P. 1494–1503.

40) Khan I. New triazolothiadiazole and triazolothiadiazine derivatives as kinesin Eg5 and HIV inhibitors: Synthesis, QSAR and modeling studies / I. Khan, S. Hameed, N.A. Al-Masoudi, N.A. Abdul-Reda, J. Simpson // Zeitschrift fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences. – Verlag der Zeitschrift fur Naturforschung, 2015. – Vol. 70.– № 1. – P. 47–58.

41) Pandey V.K. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 5-[(3-Aralkyl Amido/Imidoalkyl)Phenyl]-1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazines as Antiviral Agents / V.K. Pandey, Z. Tusi, S. Tusi, M. Joshi // ISRN Organic Chemistry. – Hindawi Limited, 2012. – Vol. 2012. – № 1. – P. 760517.

42) El-Shafei A.K. ChemInform Abstract: Polyfused heterocyclic systems derived from 5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-4-ine-2-thione / A.K. El-Shafei, A.-B.A.G. Ghattas, A. Sultan, H.S. El-Kashef, G. Vernin // Chemischer Informationsdienst. – 1983. – Vol. 14.– № 9.

43) Vora J.J. Synthesis, characterization and biological evaluation of triazole and fused triazole derivatives / J.J. Vora, D.R. Patel, N. V Bhimani, P. V Ajudia // Journal of the Chilean Chemical Society. – 2011. – Vol. 56.– № 3. – P. 771–773.

44) El-Barbary A.A. Studies on 4-amino-5-aryl-l,2,4-triazole-3-thiones / A.A. El-Barbary, M. Fahmy, M. El-Badawi, K. El-Brembaly, N.R. El-Brollosi // Rev. Roum. Chim. – 1991. – Vol. 36. – № 4–7. – P. 619–627.

45) Li Z. Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant Mtb strains / Z. Li, X. Bai, Q. Deng, G. Zhang, L. Zhou, Y. Liu, J. Wang, Y. Wang // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 25.– № 1. – P. 213–220.

46) Ibrahim Y.A. Pyrolytic desulfurization ring contraction of condensed thiadiazines as a general route towards pyrazoloazines and pyrazoloazoles with a bridgehead (ring junction) nitrogen atom / Y.A. Ibrahim, N.A. Al-Awadi, E. John // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64.– № 45. – P. 10365–10374.

47) El-Sherief H. Novel Method for the Synthesis of s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / H. El-Sherief, Z. Hozien, A. El-Mahdy, A. Sarhan // Synthesis. – 2010. – Vol. 2010.– № 15. – P. 2636–2642.

48) Hui X.-P. Synthesis and Antibacterial Activity of 3-(5-Methylisoxazol-3-yl)-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine Derivatives / X.-P. Hui, P.-F. Xu, Q. Wang, Q. Zhang, Z.-Y. Zhang // Chinese Journal of Chemistry. – 2010. – Vol. 19. – № 10. – P. 991–995.

49) Haijian S. Study on the Intramolecular Mannich Reaction of 4-Amino-3-aryl-2,3-dihydrogen-5-mercapto-1,2,4-triazoles / S. Haijian, W. Zhongyi, S. Haoxin // Synthetic Communications. – 1998. – Vol. 28. – № 21. – P. 3973–3982.

50) Karthikeyan M.S. Synthesis and antimicrobial studies of novel dichlorofluorophenyl containing aminotriazolothiadiazines / M.S. Karthikeyan, B.S. Holla, N.S. Kumari // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 43. – № 2. – P. 309–314.

51) Shiradkar M.R. A novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors: A potential treatment for Alzheimer’s disease / M.R. Shiradkar, M.B. Padhalingappa, S. Bhetalabhotala, K.C. Akula, D.A. Tupe, R.R. Pinninti, S. Thummanagoti // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 15. – № 19. – P. 6397–6406.

52) Motamedi R. Facile routes to 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazines and 1,2,4-Triazino[3,4-b][1,3,4]Thiadiazine by Heteropolyacides / R. Motamedi, M.M. Heravi, F.F. Bamoharram, A. Haeri // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45. – P. 1211–1214.

53) Sasaki T. Ring transformation of 1,3,4-oxadiazole to s-triazole-fused heterocycles. New synthetic route for thiazolo[2,3-c]-s-triazole and 7H-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine / T. Sasaki, E. Ito, I. Shimizu // The Journal of Organic Chemistry. – 1982. – Vol. 47.– № 14. – P. 2757–2760.

54) Ibrahim Y.A. Stereospecific synthesis of 6,7-dihydro-5H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / Y.A. Ibrahim, A.H.M. Elwahy, A.E.M. El-Fiky // Heteroatom Chemistry. – 1994. – Vol. 5. – № 4. – P. 321–325.

55) Yanchenko V.A. New synthesis of derivatives of 6-aryl-3-methyl-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine7-carboxylic acid / V.A. Yanchenko, V. V. Malyshev, A.M. Demchenko, M.O. Lozinskii // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – Vol. 39. – № 4. – P. 547–548.

56) Al-Soud Y.A. In-Vitro Anti-HIV and Antitumor Activity of New 3,6-Disubstituted [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and Thiadiazine Analogues / Y.A. Al-Soud, N.A. Al-Masoudi, R. Loddo, P. La Colla // Archiv der Pharmazie. – 2008. – Vol. 341. – № 6. – P. 365–369.

57) Özil M. Microwave-promoted synthesis and biological activity of some 2-hetarylmethyl-4-(4-hetarylphenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one derivatives / M. Özil, O. Bodur, S. Ülker, B. Kahveci // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – Vol. 51. – № 1. – P. 88–96.

58) Hassan A.Y. Synthesis and Reactions of New Fused Heterocycles Derived from 5-Substituted-4-Amino-3-Mercapto-(4H)-1,2,4-Triazole with Biological Interest / A.Y. Hassan // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2009. – Vol. 184. – № 11. – P. 2759–2776.

59) Heindel N.D. 4-Amino-3-mercapto-4H-1,2,4-triazoles and Propargyl Aldehydes: A New Route to 4-R-8-Aryl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines / N.D. Heindel, J.R. Reid // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1980. – Vol. 17. – P. 1087–1088.

60) Kolos N.N. Condensed systems based on 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole / N.N. Kolos, V.D. Orlov, E.K. Slobodina, E.Yu. Yur'eva, S.P. Korshunov, Z. van Tué // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1992. – Vol. 28.– № 2. – P. 222–227.

61) Kamble R. Triheterocyclic Thiadiazepine Derivatives of Pharmacological Interest: Synthesis of 2-Aryl-4-[p-(2,3-dihydro-5-methyl-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-6-(un)substituent-1″,2″,4″-triazolo[3″,4″-b]-1′,3′,4′-thiadiazepine / R. Kamble, B. Sudha // Chinese Journal of Chemistry. – 2006. – Vol. 24.– № 1. – P. 129–134.

62) Holla B.S. Synthesis and Antibacterial Properties of Nitrofuryltriazolothiadiazepines. / B.S. Holla, K. Shridhara, M.K. Shivananda // ChemInform. – 2004. – Vol. 35.– № 14.

63) Ayyash A.N. Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of Novel [1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepine Derivatives / A.N. Ayyash // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2020. – Vol. 56. – № 12. – P. 2165–2170.

64) Reddy G.J. Reaction of 3-Formylchromones with 4-Amino-3-Mercapto-5-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole Under Phase Transfer Catalysis Conditions - Synthesis of 7-(2′-Hydroxybenzoyl)-3-Phenyl-1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,]Thiadiazpins / G.J. Reddy, G. Sabitha, A.V.S. Rao // Synthetic Communications. – 1987. – Vol. 17. – № 15. – P. 1851–1859.

65) Ibrahim M.A. A new approach for the synthesis of bioactive heteroaryl thiazolidine-2,4-diones / M.A. Ibrahim, M.A.-M. Abdel-Hamed, N.M. El-Gohary // Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2011. – Vol. 22.– № 6. – P. 1130–1139.

66) Hekmatshoar R. H14[NaP5W30O110] as a Heterogeneous Recyclable Catalyst for the Synthesis of 6,8-Dimethyl-3-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiazepine Derivatives / R. Hekmatshoar, S. Sadjadi, S. Sadjadi, M.M. Heravi, F.F. Bamoharram // Synthetic Communications. – 2010. – Vol. 40. – № 12. – P. 1778–1783.

67) Ammar Y.A. Naproxen in heterocyclic chemistry: Novel syntheses of triazoles, triazolothiadiazines, triazolothiadiazoles, and triazolothiadiazepine bearing an asymmetric carbon atom and radiostability of the biologically active compounds / Y.A. Ammar, M.M. Ghorab, A.M.Sh. El-Sharief, Sh.I. Mohamed // Heteroatom Chemistry. – 2002. – Vol. 13. – № 3. – P. 199–206.

68) El-sayed A.M. Synthesis of new fused and spiro heterocycles derived from 4-amino-5-mercapto-3-trifluoromethyl-1,2,4-triazole / A.M. El-sayed, A. Khodairy // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 1998. – Vol. 132. – № 1. – P. 41–52.

69) Farghaly A.-R. Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazepines / A.-R. Farghaly, E. De Clercq, H. El-Kashef // Arkivoc. – 2006. – Vol. 2006. – № 10. – P. 137–151.

70) Gomha S.M. Green synthesis, molecular docking and pharmacological evaluation of new triazolo-thiadiazepinylcoumarine derivatives as sedative-hypnotic scaffold / S.M. Gomha, H.M. Abdel-aziz, T.Z. Abolibda, S.A. Hassan, M.M. Abdalla // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2020. – Vol. 57. – № 3. – P. 1034–1043.

71) Brukstus A. Synthesis of novel pyrimido[5,4-f][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines / A. Brukstus, I. Susvilo, S. Tumkevicius // Heterocyclic Communications. – 2003. – Vol. 9. – № 1.

72) Abe N. Facile Synthesis of (2-Benzimidazolyl)-1-azaazulenes, (2-Benzothiazolyl)-1-azaazulenes, and Related Compouds and Evaluation of Their Anticancer in vitro Activity / N. Abe, N.

Yamauchi, H. Fujii, A. Kakehi, M. Shiro, M. Kurosawa, T. Konakahara // HETEROCYCLES. – 2008. – Vol. 76. – № 1. – P. 617.

73) Vikrishchuk N.I. Reactions of 1-Alkyl-2-chloro-1H-indole-3-carbaldehyde with 4-Amino-5-alkyl(aryl)-4H-triazole-3-thioles / N.I. Vikrishchuk, K.F. Suzdalev, A.Yu. Dranikova, V. V. Tkachev, G. V. Shilov // Russian Journal of General Chemistry. – 2019. – Vol. 89. – № 12. – P. 2369–2373.

74) Cui J. Design, Synthesis and Evaluation of Triazole-Pyrimidine Analogues as SecA Inhibitors / J. Cui, J. Jin, A.S. Chaudhary, Y. Hsieh, H. Zhang, C. Dai, K. Damera, W. Chen, P.C. Tai, B. Wang // ChemMedChem. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 43–56.

75) Prabhuswamy B. Synthesis of Linearly Fused Tetracyclic Heterocycles Through a Novel Base Catalyzed Intramolecular Rearrangement Involving Scission of N-N Bond / B. Prabhuswamy, S.Y. Ambekar // Synthetic Communications. – 1999. – Vol. 29.– № 20. – P. 3487–3497.

76) Kalluraya B. One Pot Reaction: Synthesis, Characterization and Biological Activity of 3-Alkyl/Aryl-9-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b] [1,3,4]quinolinothiadiazepines. / B. Kalluraya, R. Gururaja, G. Rai // ChemInform. – 2003. – Vol. 34.– № 16.

77) Tian L. Preparation and cyclization of 4-chloro-5,5-dimethyl-3-formyl-1,2-oxathiolene 2,2-dioxide / L. Tian, L.-Z. Liu // Heteroatom Chemistry. – 2005. – Vol. 16.– № 3. – P. 200–204.

78) Patel D.S. A Novel One Pot Facile Synthesis of 1,2,4-Triazolo-1,3,4-Thiadiazepino Fused Coumarins and Their Antimicrobial and Antituberculosis Activity Studies / D.S. Patel, N.J. Patel, V. Shaikh, D.I. Brahmbhatt // Der Pharma Chemica. – 2017. – Vol. 9.– № 3. – P. 10–15.

79) Jayashree A. One-pot synthesis of novel 10-aryl[1,2,4]triazolo[3′,4′:2,3][1,3,4]-thiadiazepino[6,7-c]quinolin-6(5h)-ones / A. Jayashree, M. Darbarwar // Organic Preparations and Procedures International. – 1993. – Vol. 25. – № 6. – P. 659–663.

80) Nizamuddin B. Synthesis and Pesticidal Activities of Some 3-Aryloxymethyl-6-(2-Arylyloxymethyl / B. Nizamuddin, M. Gupta, M. Hussain Kh an, M. Kumar Srivastava // Journal of Sc ientifi c & Industrial Research. – 1999. – Vol. 58. – P. 538–542.

81) Holla B.S. ChemInform Abstract: Reactions of 4-Amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles with Chalcone Dibromides and α-Bromochalcones. / B.S. holla, S.K. shridhara K., B. Kalluraya // ChemInform. – 2010. – Vol. 22. – № 37.

82) Allah O.A.A. Part 1: Synthesis of Polyfused Heterocyclic Systems Derived From 3-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepine-6,8-dione / O.A.A. Allah // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2002. – Vol. 177. – № 12. – P. 2871–2881.

83) Sahi S. Synthesis and biological evaluation of quinolines, thiazolo[3,2-a]pyrimidines, thiadiazolo[3,2-a]pyrimidines and triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines as antimicrobial agents / S. Sahi, S. Paul // Medicinal Chemistry Research. – 2016. – Vol. 25. – № 5. – P. 951–969.

84) Brukstus A. Interaction of 7-Chloro-9-methylthio-3-phenylpyrimido[5,4-f][1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepine with Some Nucleophiles / A. Brukstus, I. Susvilo, S. Tumkevicius // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2003. – Vol. 39. – № 8. – P. 1079–1083.

85) Cui J. Design, Synthesis and Evaluation of Triazole-Pyrimidine Analogues as SecA Inhibitors / J. Cui, J. Jin, A.S. Chaudhary, Y. Hsieh, H. Zhang, C. Dai, K. Damera, W. Chen, P.C. Tai, B. Wang // ChemMedChem. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 43–56.

86) Eshghi H. Pyrimido[5,4-e]tetrazolo[5,1-b][1,3,4]thiadiazines as a new heterocyclic system / H. Eshghi, M. Rahimizadeh, S. Saberi, K. Abnous, M. Bakavoli // Journal of Chemical Research. – 2013. – Vol. 37. – № 9. – P. 553–555.

87) Igei M. Synthesis of Some New Pyrimido[4,5-e]Tetrazolo[5,1-b][1,3,4]Thiadiazine Derivatives via an S–N Type Smiles Rearrangement and their Antibacterial Evaluation / M. Igei, M. Bakavoli, A. Shiri, Z. Ebrahimpour, H. Azizollahi, H. Beyzaei, M. Moghaddam-Manesh // Journal of Chemical Research. – 2016. – Vol. 40. – № 10. – P. 628–632.

88) Wu L. Enantioselective Organocatalytic Domino Michael/Aldol Reactions: An Efficient Procedure for the Stereocontrolled Construction of 2H-Thiopyrano[2,3-b]quinoline Scaffolds / L. Wu, Y. Wang, H. Song, L. Tang, Z. Zhou, C. Tang // Chemistry - An Asian Journal. – 2013. – Vol. 8. – № 9. – P. 2204–2210.

89) Wu L. Synthesis of Optically Active 2H-Thiopyrano[2,3-b]quinolines with Three Contiguous Stereocenters via an Organocatalytic Asymmetric Tandem Michael-Henry Reaction / L. Wu, Y. Wang, H. Song, L. Tang, Z. Zhou, C. Tang // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2013. – Vol. 355. – № 6. – P. 1053–1057.

90) Alizadeh A. One-pot three-component synthesis of 2H-thiopyrano[2,3-b]quinoline-2,3-dicarboxylates from 2-mercaptoquinoline-3-carbaldehydes, dialkyl acetylenedicarboxylates and Ph3P / A. Alizadeh, A. Roosta, K. Amir Ashjaee Asalemi // Journal of Sulfur Chemistry. – 2018. – Vol. 39. – № 4. – P. 435–442.

91) Zhong W. First construction of 12H-thiochromeno[2,3-b]quinolines and 5H-benzo[7,8]thiocino-[2,3-b]quinolines via intramolecular Friedel–Crafts reaction of Morita–Baylis–Hillman adducts / W. Zhong, W. Ma, Y. Liu // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67. – № 19. – P. 3509–3518.

92) Nandeshwarappa B.P. Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Thiopyrano[2,3-b]quinolines as a New Class of Antimicrobial Agent / B.P. Nandeshwarappa, D.B. Aruna Kumar, M.N.

Kumaraswamy, Y.S. Ravi Kumar, H.S. Bhojya Naik, K.M. Mahadevan // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2006. – Vol. 181. – № 7. – P. 1545–1556.

93) Sudol M. Evaluation of a System to Screen for Stimulators of Non-Specific DNA Nicking by HIV-1 Integrase: Application to a Library of 50,000 Compounds / M. Sudol, J.L. Fritz, M. Tran, G.P. Robertson, J.B. Ealy, M. Katzman // Antiviral Chemistry and Chemotherapy. – 2011. – Vol. 22. – № 2. – P. 67–74.

94) Balkenhohl F. Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules / F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel // Angewandte Chemie International Edition in English. – 1996. – Vol. 35. – № 20. – P. 2288–2337.

95) Органическая химия : учебник для студентов вузов, обучающихся по направлению и специальности «Химия» / Под редакцией О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – Москва. Ч. 1. – 2022. – 566 с. ISBN 978-5-93208-276-8.

96) Karpov M.V. Reactions of Phenylpropynal N-tert-Butylimine with 4-Amino-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives / M.V. Karpov, A.V. Khramchikhin, M.D. Stadnichuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2005. – Vol. 75.– № 3. – P. 487–488.

97) Karpov M.V. Synthesis of 3-pyridin-4-yl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines / M.V. Karpov, A.V. Khramchikhin, M.D. Stadnichuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2011. – Vol. 81. – № 3. – P. 573–575.

98) Skryl’nikova M.A. A new approach to the synthesis of 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / M.A. Skryl’nikova, A. V. Khramchikhin, M.N. Krivchun // Russian Journal of General Chemistry. – 2017. – Vol. 87. – № 6. – P. 1321–1322.

99) Khramchikhin A. V. Novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepine Derivatives: Synthesis, Anti-Viral In Vitro Study and Target Validation Activity / A.V. Khramchikhin, M.A. Skryl’nikova, I.L. Esaulkova, E.O. Sinegubova, V. V. Zarubaev, M.A. Gureev, A.M. Puzyk, V.A. Ostrovskii // Molecules. – 2022. – Vol. 27. – № 22. – 7940.

100) Melnikova I. Non-catalyzed addition of heterocyclic thiols and 5-substituted-1H-tetrazoles to vinyl ethers / I. Melnikova, J. Roh, J. Kuneš, T. Artamonova, Y. Zevatskii, L. Myznikov // Tetrahedron Letters. – 2017. – Vol. 58.– № 40. – P. 3842–3845.

101) Gurenkova Yu.S. Synthesis of Fused Heterocycles Based on 1-Amino-1H-tetrazole-5-thiol and α,β-Unsaturated Aldehydes / Yu.S. Gurenkova, I.V. Kornyakov, V.A. Ostrovsky, M.A. Skrylnikova, A. V. Khramchikhin // Russian Journal of General Chemistry. – 2020. – Vol. 90.– № 7. – P. 1202–1206.

102) Alemán J. Synthesis of 4-Hydroxy-4H-chromenes by Reaction of Salicylic Aldehydes with Alkynals Catalyzed by Silyl Prolinol Ethers / J. Alemán, C. Alvarado, V. Marcos, A. Núñez, J. García Ruano // Synthesis. – 2011. – Vol. 2011.– № 12. – P. 1840–1846.

103) Rueping M. Relay catalysis: combined metal catalyzed oxidation and asymmetric iminium catalysis for the synthesis of Bi- and tricyclic chromenes / M. Rueping, J. Dufour, M.S. Maji // Chemical Communications. – 2012. – Vol. 48.– № 28. – P. 3406.

104) Wang S. Heterogeneous enantioselective synthesis of chromans via the oxa-Michael–Michael cascade reaction synergically catalyzed by grafted chiral bases and inherent hydroxyls on mesoporous silica surface / S. Wang, J. He, Z. An // Chemical Communications. – 2017. – Vol. 53.– № 63. – P. 8882–8885.

105) Zhang X. Iminium-Allenamine Cascade Catalysis: One-Pot Access to Chiral 4H-Chromenes by a Highly Enantioselective Michael-Michael Sequence / X. Zhang, S. Zhang, W. Wang // Angewandte Chemie International Edition. – 2010. – Vol. 49.– № 8. – P. 1481–1484.

106) Alemán J. Asymmetric Synthesis of 4-Amino-4H-Chromenes by Organocatalytic Oxa-Michael/Aza-Baylis-Hillman Tandem Reactions / J. Alemán, A. Núñez, L. Marzo, V. Marcos, C. Alvarado, J.L. García Ruano // Chemistry - A European Journal. – 2010. – Vol. 16.– № 31. – P. 9453–9456.

107) Basavaiah D. The Baylis–Hillman reaction: a novel source of attraction, opportunities, and challenges in synthetic chemistry / D. Basavaiah, K. Venkateswara Rao, R. Jannapu Reddy // Chemical Society Reviews. – 2007. – Vol. 36.– № 10. – P. 1581–1588.

108) Zhong N.-J. Recent advances in the annulation of Morita–Baylis–Hillman adducts / N.-J. Zhong, Y.-Z. Wang, L. Cheng, D. Wang, L. Liu // Organic & Biomolecular Chemistry. – 2018. – Vol. 16.– № 29. – P. 5214–5227.

109) Chandra Bharadwaj K. Intramolecular Morita–Baylis–Hillman and Rauhut–Currier reactions. A catalytic and atom economic route for carbocycles and heterocycles / K. Chandra Bharadwaj // RSC Advances. – 2015. – Vol. 5. – № 93. – P. 75923–75946.

110) Ryabukhin S.V. Combinatorial synthesis of chemical building blocks 1. Azomethines / S.V. Ryabukhin, D.M. Panov, A.S. Plaskon, A. Chuprina, S.E. Pipko, A.A. Tolmachev, A.N. Shivanyuk // Molecular Diversity. – 2012. – Vol. 16. – № 4. – P. 625–637.

111) Henry R.A. Mono-alkylation of Sodium 5-Aminotetrazole in Aqueous Medium / R.A. Henry, W.G. Finnegan // Journal of the American Chemical Society. – 1954. – Vol. 76. – № 3. – P. 923–926.

112) Khramchikhin A. V. Synthesis of isomeric 4-(N-methyltetrazolylamino)-2-phenyl-4H-thiopyrano[2,3-b]quinoline-3-carbaldehydes and 4-hydroxy-2-phenyl-4H-thiopyrano[2,3-

b]quinoline-3-carbaldehyde based on tandem thiol-Michael and (aza)-Morita–Baylis–Hillman reactions and an in vitro study of the activity of the obtained compounds against influenza virus / A.V. Khramchikhin, M.A. Skryl'nikova, Y.N. Pavlyukova, V. V. Zarubaev, Y.L. Esaulkova, A.A. Muryleva, N.T. Shmanyova, G.G. Danagulyan, V.A. Ostrovskii // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2022. – Vol. 58. – № 4–5. – P. 267–270.

113) Khramchikhin A. V. Novel 1,2,4-Triazole- and Tetrazole-Containing 4H-Thiopyrano[2,3-b]quinolines: Synthesis Based on the Thio-Michael/aza-Morita–Baylis–Hillman Tandem Reaction and Investigation of Antiviral Activity / A.V. Khramchikhin, M.A. Skryl'nikova, M.A. Gureev, V. V. Zarubaev, I.L. Esaulkova, P.A. Ilyina, O.A. Mammeri, D. V. Spiridonova, Y.B. Porozov, V.A. Ostrovskii // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – № 21. – 7427.

114) Поройков В.В. Компьютерный прогноз спектров биологической активности органических соединений: возможности и ограничения / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова, А.А. Лагунин, Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Л.А. Столбов, А.В. Дмитриев, О.А. Тарасова, С.М. Иванов, П.В. Погодин // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2019. – № 12. – с. 2143–2154.

115) Filimonov D.A. Computer-aided prediction of biological activity spectra for chemical compounds: opportunities and limitation / D.A. Filimonov, D.S. Druzhilovskiy, A.A. Lagunin, T.A. Gloriozova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2018. – Vol. 1. – № 1. – P. e00004.

116) Lagunin A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16.– № 8. – P. 747–748.

117) Lokendra O.K. Modern drug design with advancement in QSAR: A review / O.K. Lokendra, S. Rachana, B. Mukta Rani // Int. J. Res. BioSciences 1 International Journal of Research in BioSciences. – 2013. – Vol. 2. – № 1. – P. 1–12.

118) Zakharov A.V. QSAR Modeling and Prediction of Drug–Drug Interactions / A.V. Zakharov, E.V. Varlamova, A.A. Lagunin, A.V. Dmitriev, E.N. Muratov, D. Fourches, V.E. Kuz'min, V.V. Poroikov, A. Tropsha, M.C. Nicklaus // Molecular Pharmaceutics. – 2016. – Vol. 13. – № 2. – P. 545–556.

119) Morris G.M. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, A.J. Olson // Journal of Computational Chemistry. – 2009. – Vol. 30. – № 16. – P. 2785–2791.

120) Гуреев М.А. Молекулярный докинг и его верификация в контексте виртуального скрининга / М.А. Гуреев, В.В. Кадочников, Ю.Б. Порозов. – СПб: Университет ИТМО, 2018. – 50 с.

121) Genheden S. The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities / S. Genheden, U. Ryde // Expert Opinion on Drug Discovery. – Informa Healthcare, 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. 449–461.

122) Gamblin S.J. The Structure and Receptor Binding Properties of the 1918 Influenza Hemagglutinin / S.J. Gamblin, L.F. Haire, R.J. Russell, D.J. Stevens, B. Xiao, Y. Ha, N. Vasisht, D.A. Steinhauer, R.S. Daniels, A. Elliot, D.C. Wiley, J.J. Skehel // Science. – 2004. – Vol. 303. – № 5665. – P. 1838–1842.

123) Hanke L. The Antiviral Mechanism of an Influenza A Virus Nucleoprotein-Specific Single-Domain Antibody Fragment / L. Hanke, K.E. Knockenhauer, R.C. Brewer, E. van Diest, F.I. Schmidt, T.U. Schwartz, H.L. Ploegh // mBio. – 2016. – Vol. 7.– № 6.

124) Fudo S. Two Distinctive Binding Modes of Endonuclease Inhibitors to the N-Terminal Region of Influenza Virus Polymerase Acidic Subunit / S. Fudo, N. Yamamoto, M. Nukaga, T. Odagiri, M. Tashiro, T. Hoshino // Biochemistry. – 2016. – Vol. 55. – № 18. – P. 2646–2660.

125) Borisevich S.S. Can molecular dynamics explain decreased pathogenicity in mutant camphecene-resistant influenza virus? / S.S. Borisevich, M.A. Gureev, O.I. Yarovaya, V. V. Zarubaev, G.A. Kostin, Y.B. Porozov, N.F. Salakhutdinov // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. – 2022. – Vol. 40. – № 12. – P. 5481–5492.

126) Zhao L. Identification of Novel Influenza Polymerase PB2 Inhibitors Using a Cascade Docking Virtual Screening Approach / L. Zhao, J. Che, Q. Zhang, Y. Li, X. Guo, L. Chen, H. Li, R. Cao, X. Li // Molecules. – 2020. – Vol. 25. – № 22. – P. 5291.

127) Sheldrick G.M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography. – International Union of Crystallography, 2015. – Vol. 71. – № 1. – P. 3–8.

128) Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick // Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry. – International Union of Crystallography, 2015. – Vol. 71. – P. 3–8.

129) Dolomanov O.V. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program / O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann // Journal of Applied Crystallography. – 2009. – Vol. 42.– № 2. – P. 339–341.

130) CrysAlisPro Software system, version 1.171.36.39. Rigaku Oxford Diffraction, Oxford, UK, 2013. – Oxford, UK.

131) Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // Journal of Immunological Methods. – 1983. – Vol. 65. – № 1–2. – P. 55–63.

132) Madhavi Sastry G. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments / G. Madhavi Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 2013. – Vol. 27. – № 3. – P. 221–234.

133) Schnell J.R. Structure and mechanism of the M2 proton channel of influenza A virus / J.R. Schnell, J.J. Chou // Nature. – 2008. – Vol. 451. – № 7178. – P. 591–595.

134) Bas D.C. Very fast prediction and rationalization of pKa values for protein-ligand complexes / D.C. Bas, D.M. Rogers, J.H. Jensen // Proteins: Structure, Function and Genetics. – 2008. – Vol. 73.– № 3. – P. 765–783.

135) Lu C. OPLS4: Improving force field accuracy on challenging regimes of chemical space / C. Lu, C. Wu, D. Ghoreishi, W. Chen, L. Wang, W. Damm, G.A. Ross, M.K. Dahlgren, E. Russell, C.D. Von Bargen, R. Abel, R.A. Friesner, E.D. Harder // Journal of Chemical Theory and Computation. – American Chemical Society, 2021. – Vol. 17.– № 7. – P. 4291–4300.

136) Repasky M.P. Flexible Ligand Docking with Glide / M.P. Repasky, M. Shelley, R.A. Friesner // Current Protocols in Bioinformatics. – 2007. – Vol. 18.– № 1.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. СПЕКТРЫ ЯМР СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

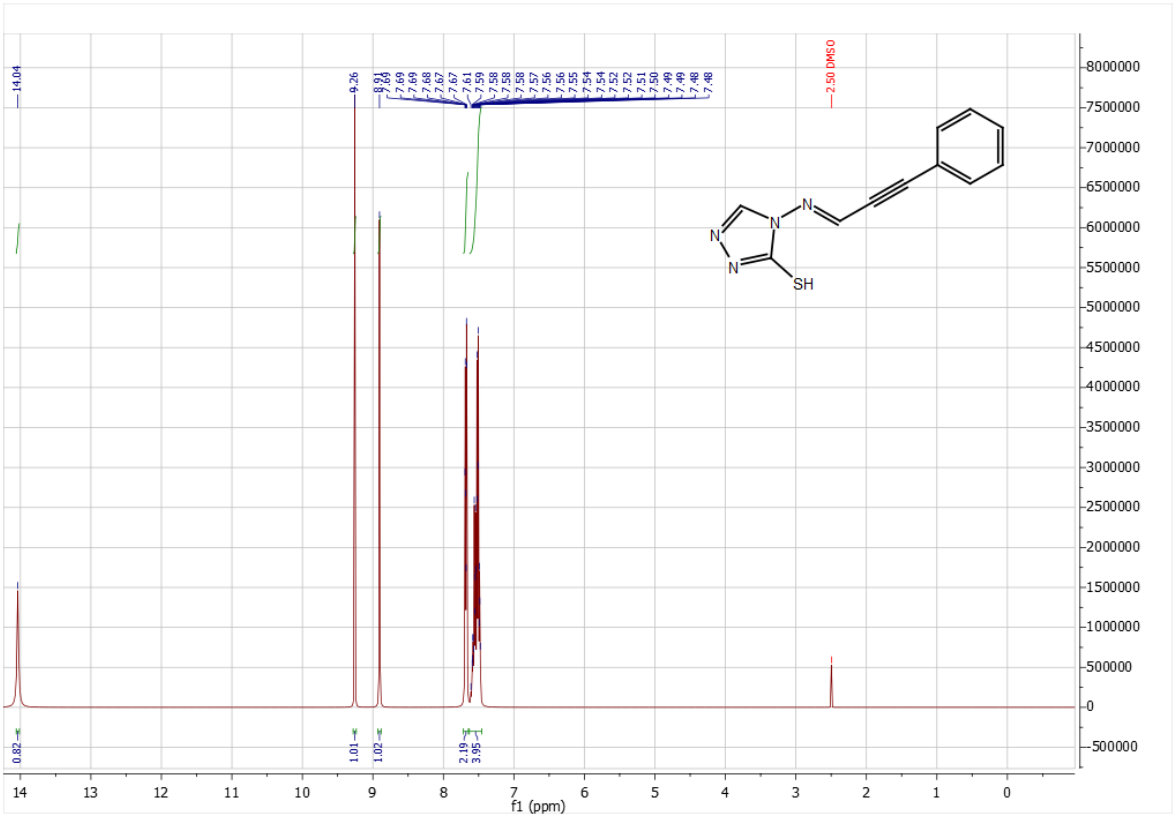


Рисунок А. 1 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **1a**

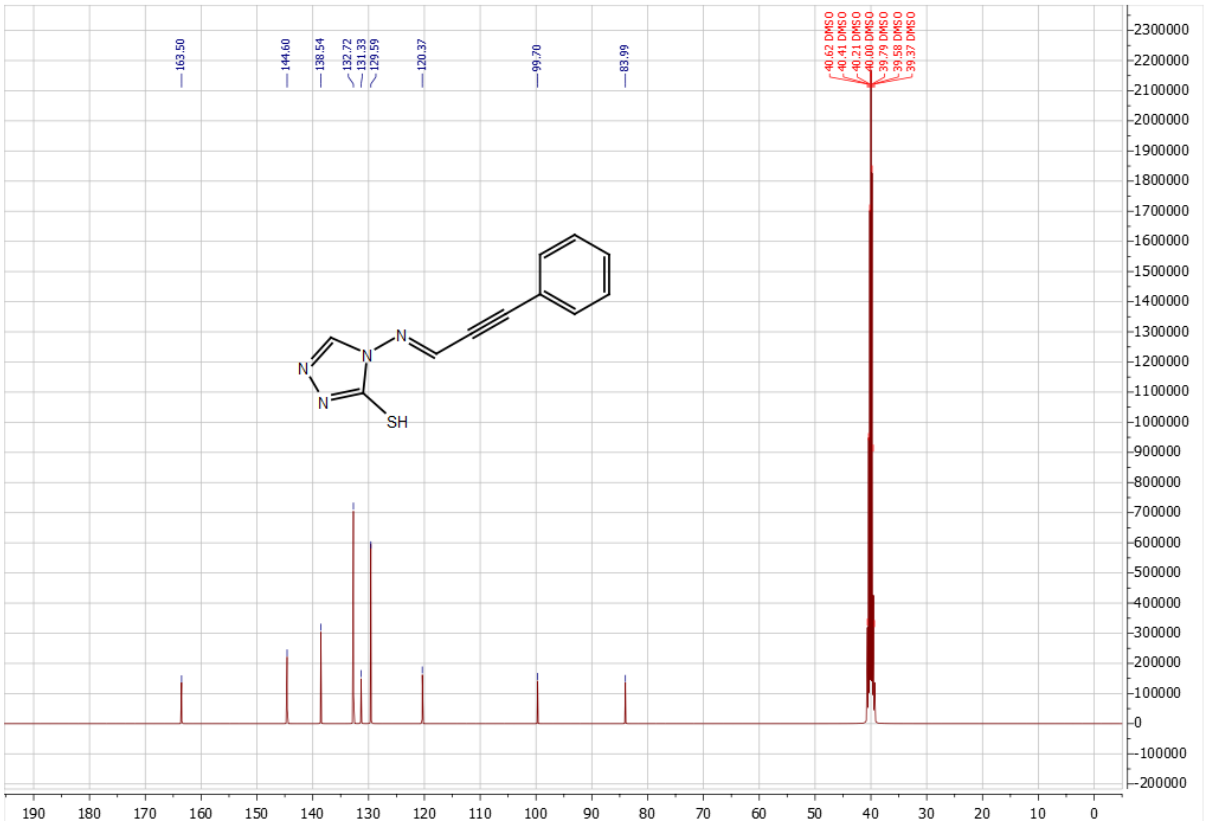


Рисунок А. 2 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **1a**

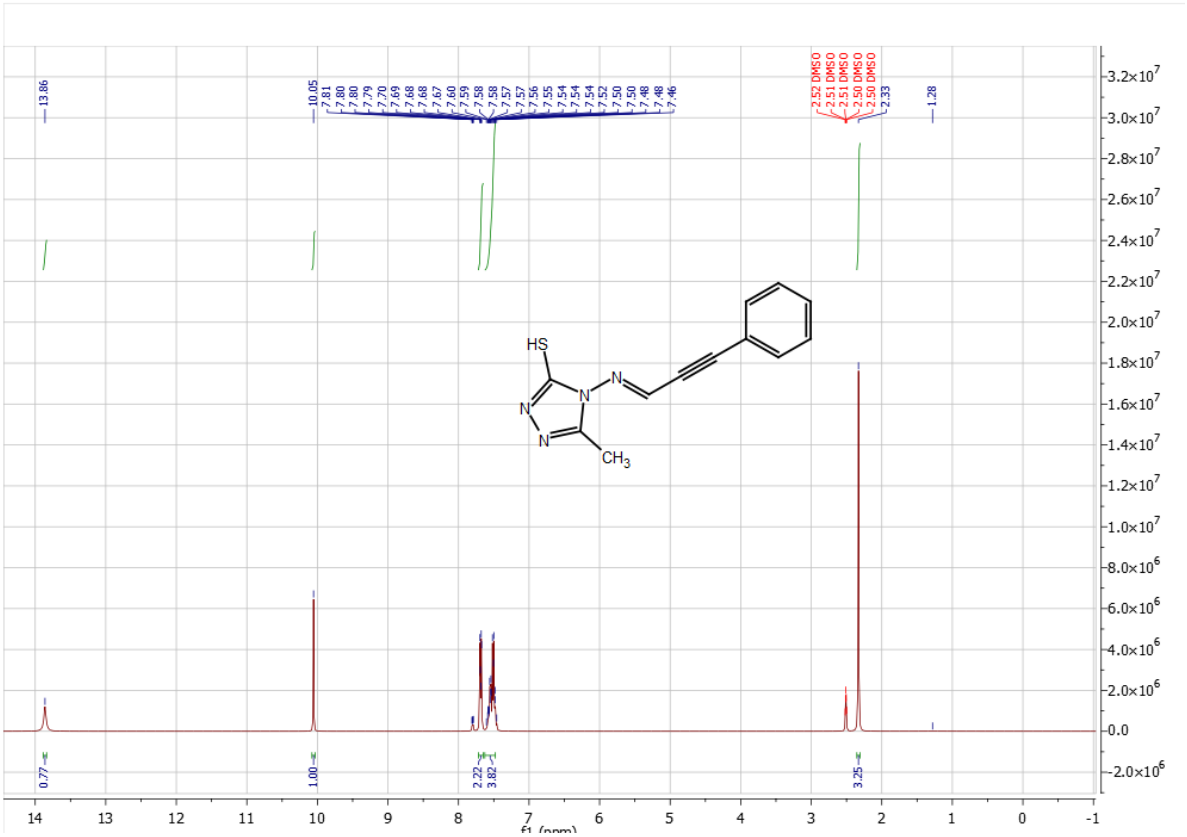


Рисунок А. 3 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **1b**

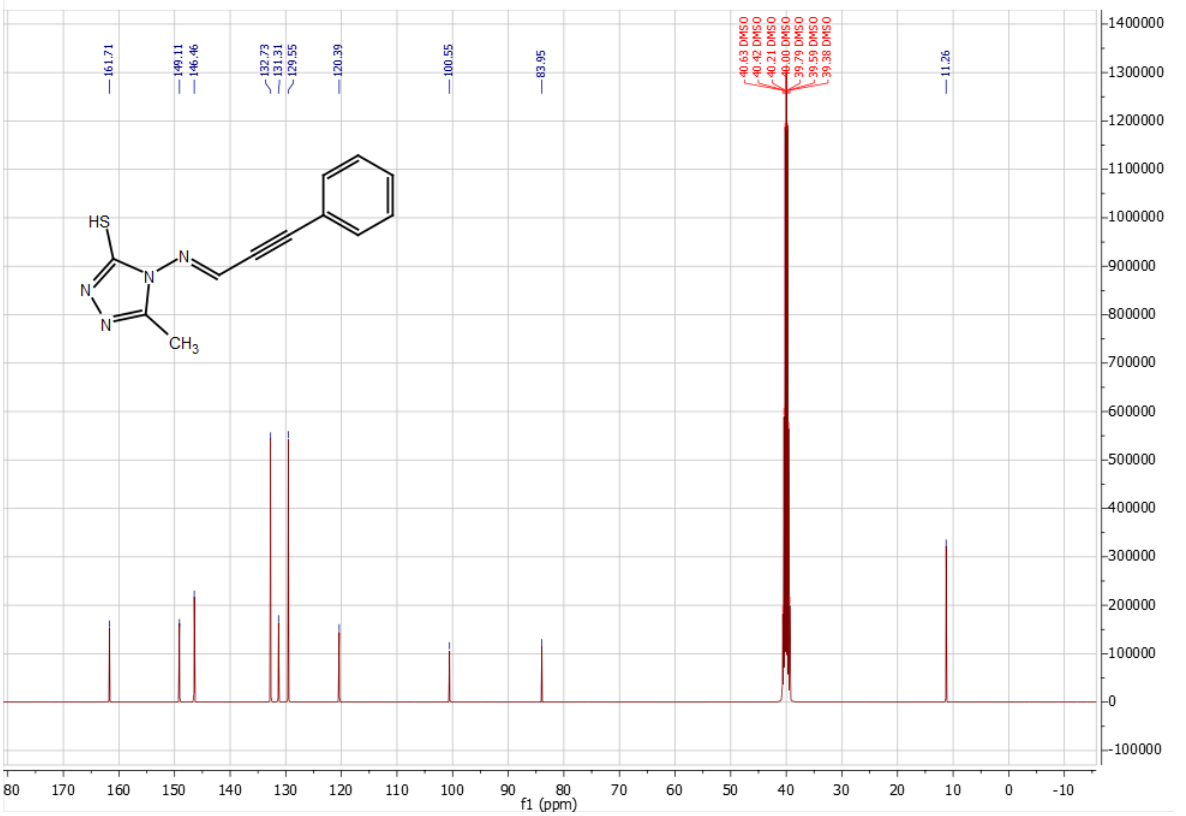


Рисунок А. 4 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **1b**

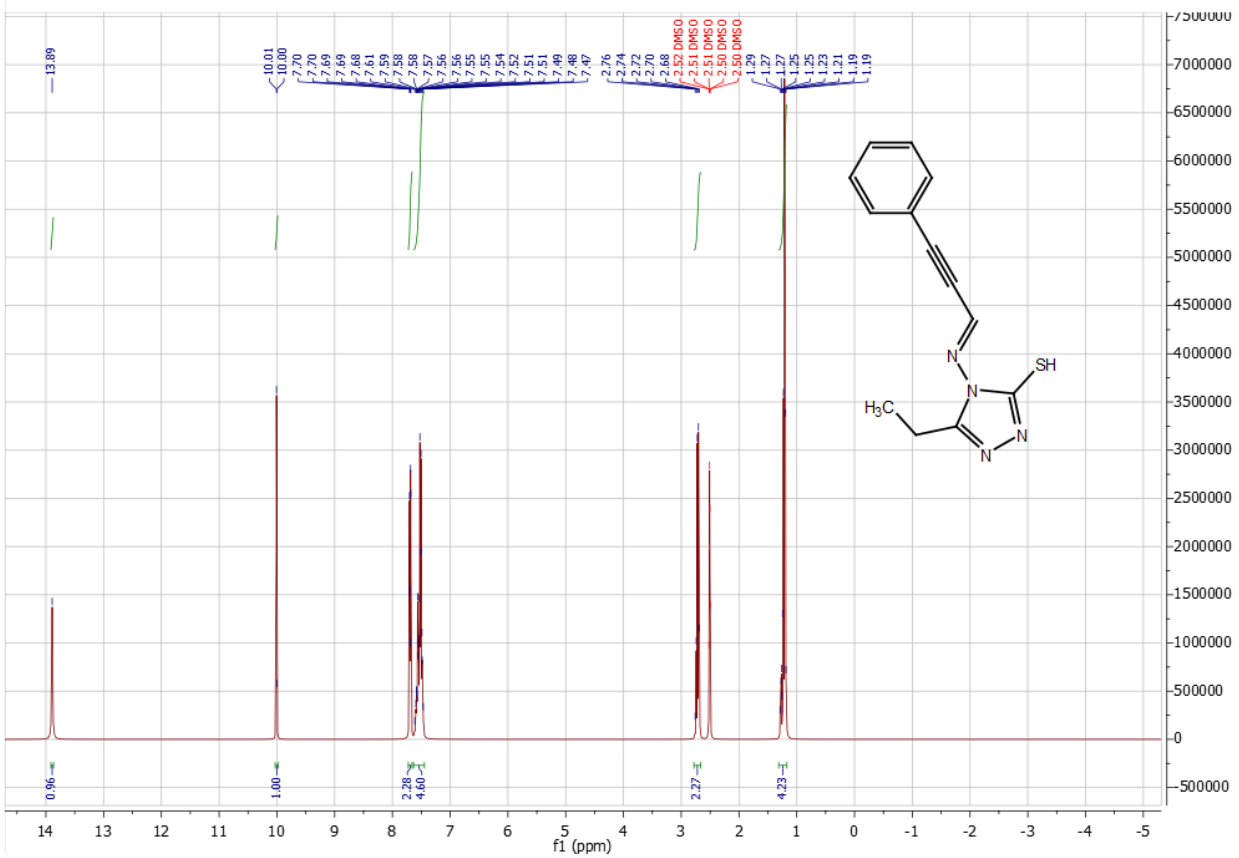


Рисунок А. 5 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **1c**

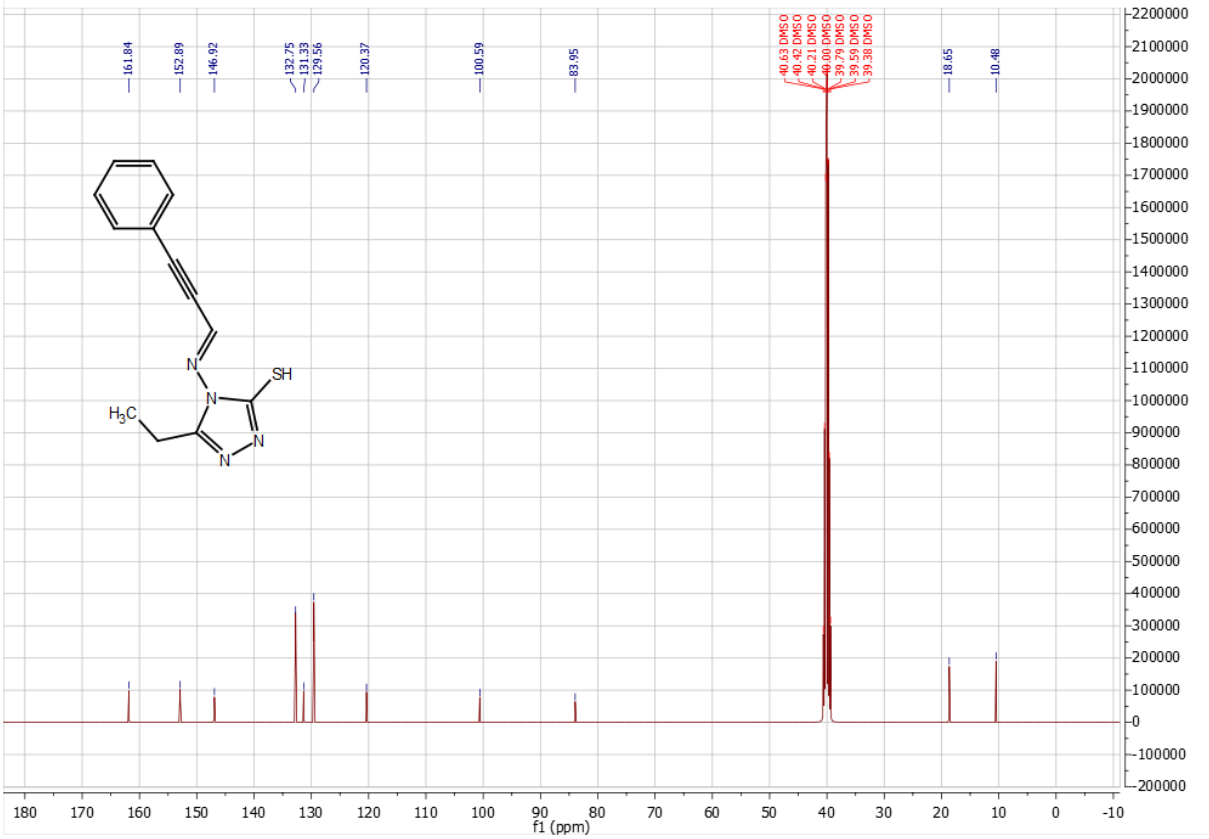


Рисунок А. 6 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **1c**

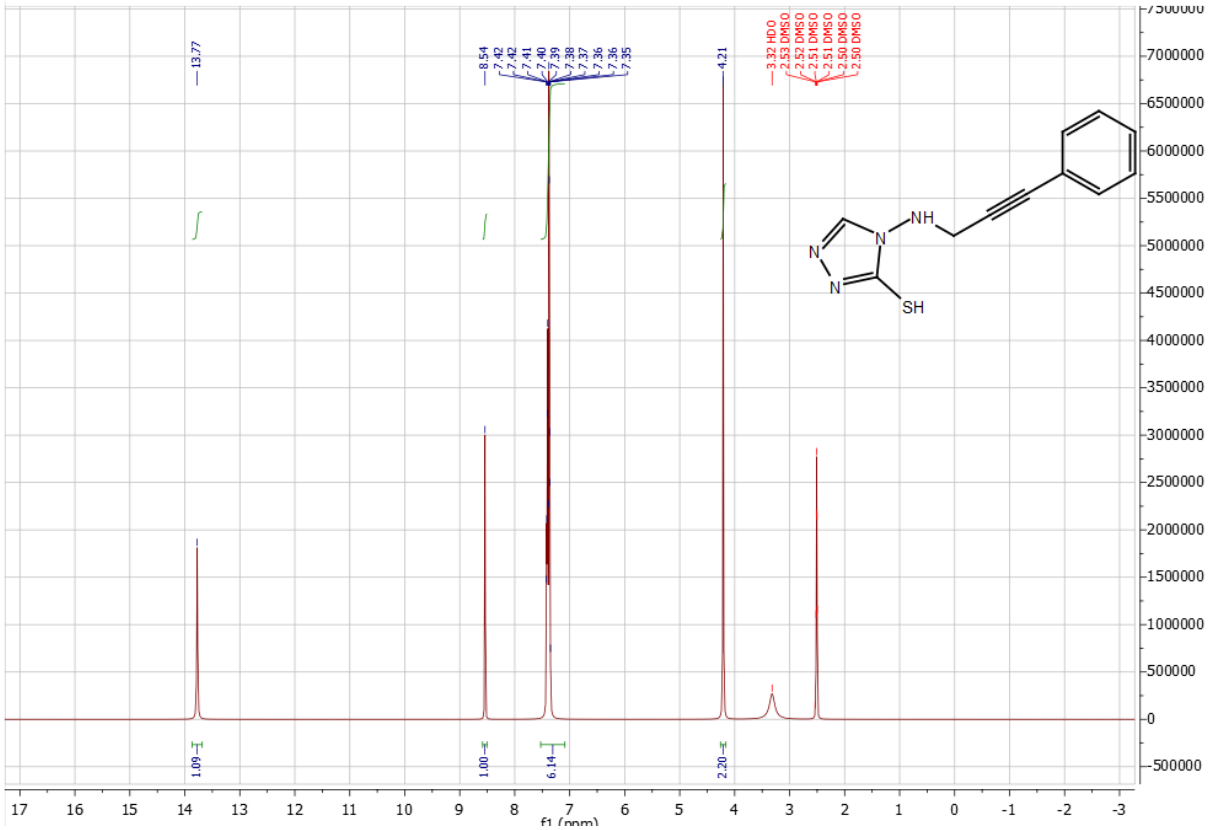


Рисунок А. 7 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **2a**

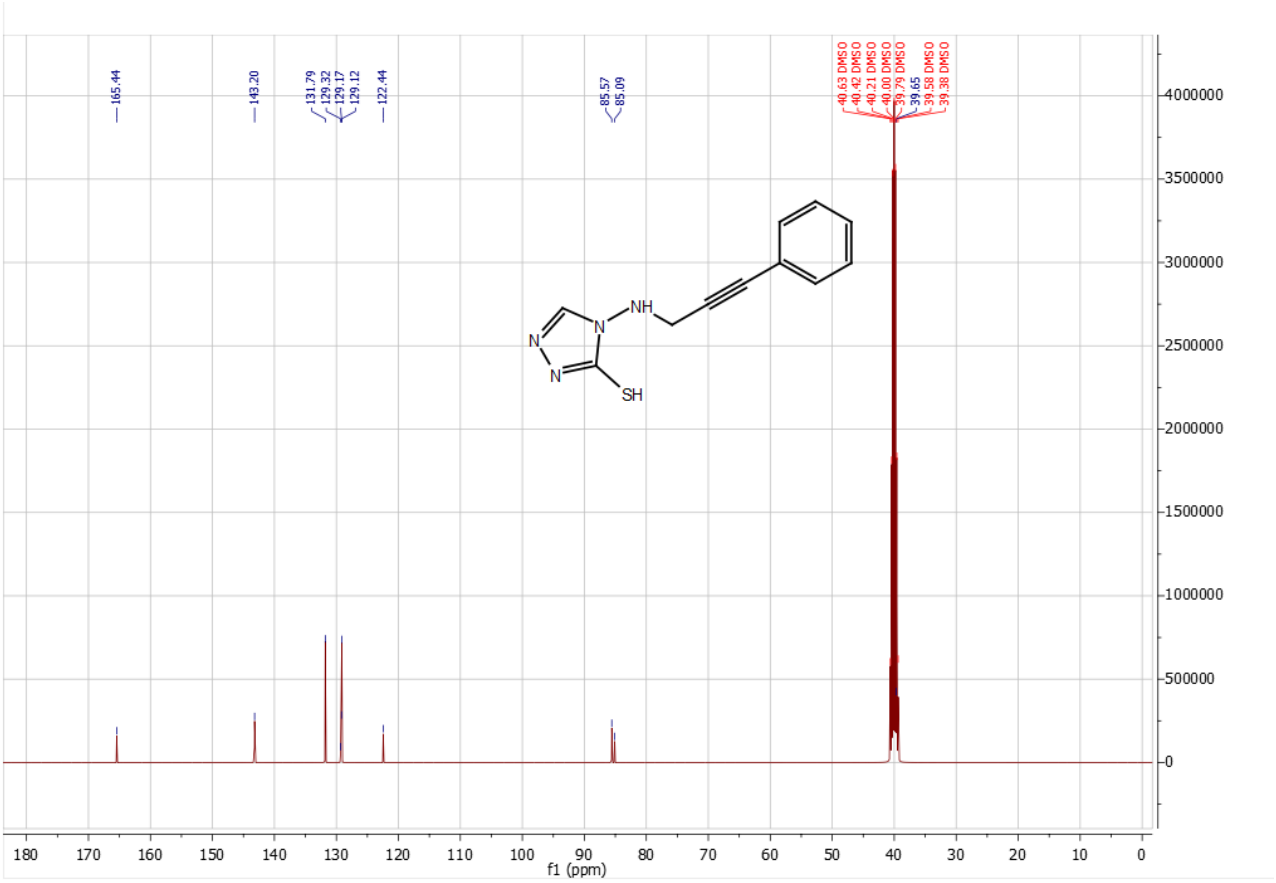


Рисунок А. 8 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **2a**

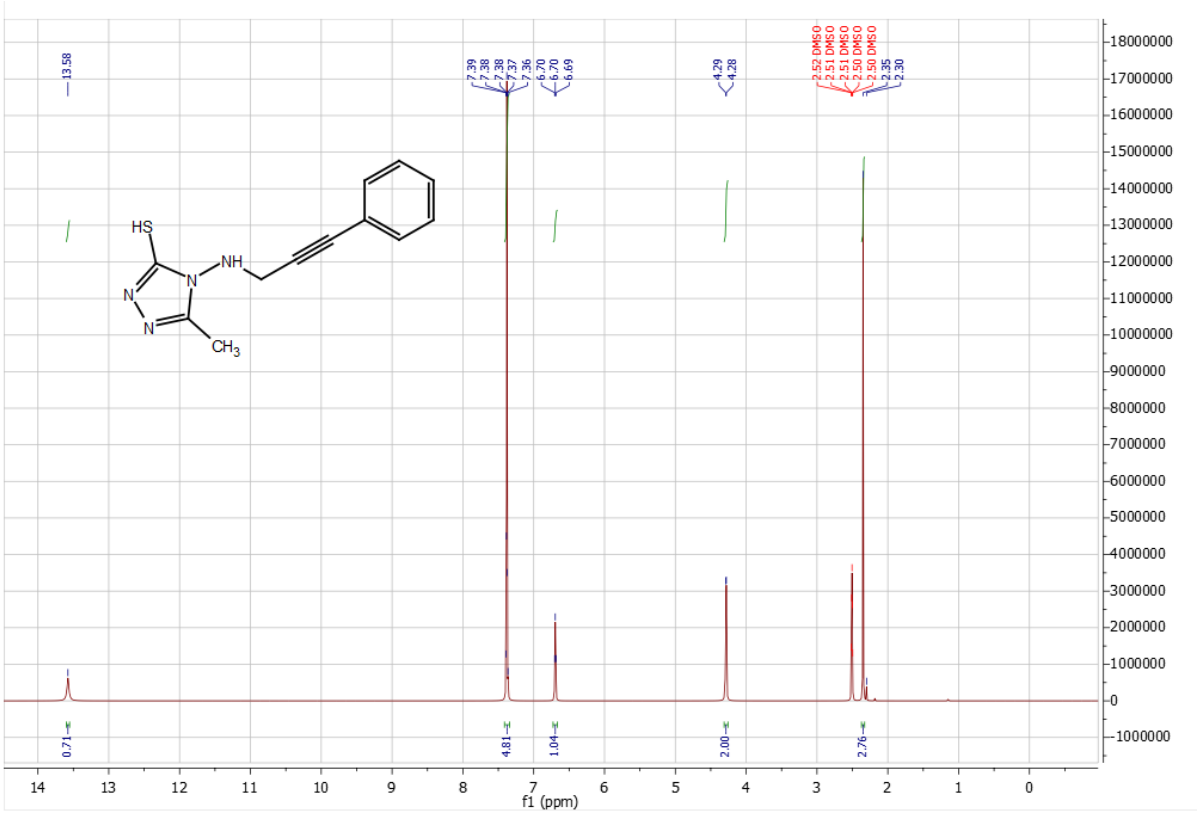


Рисунок А. 9 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **2b**

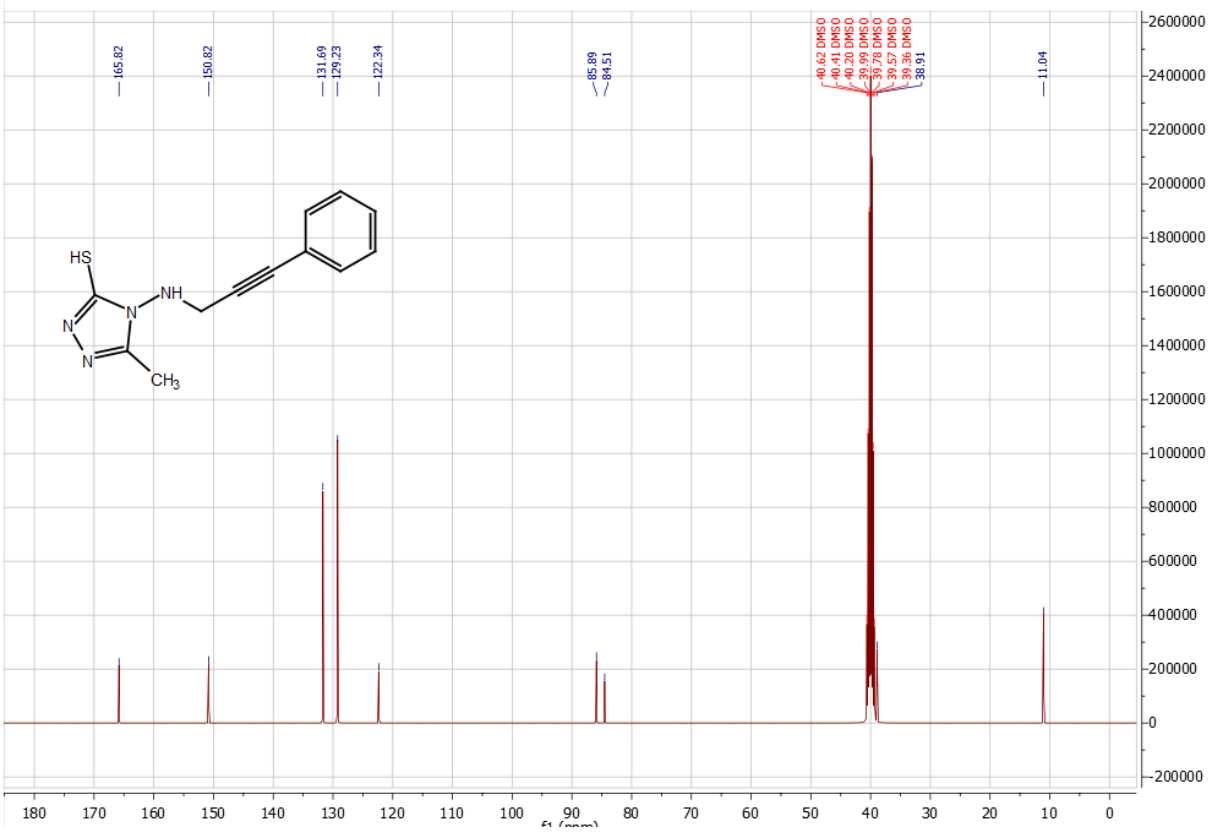


Рисунок А. 10 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **2b**

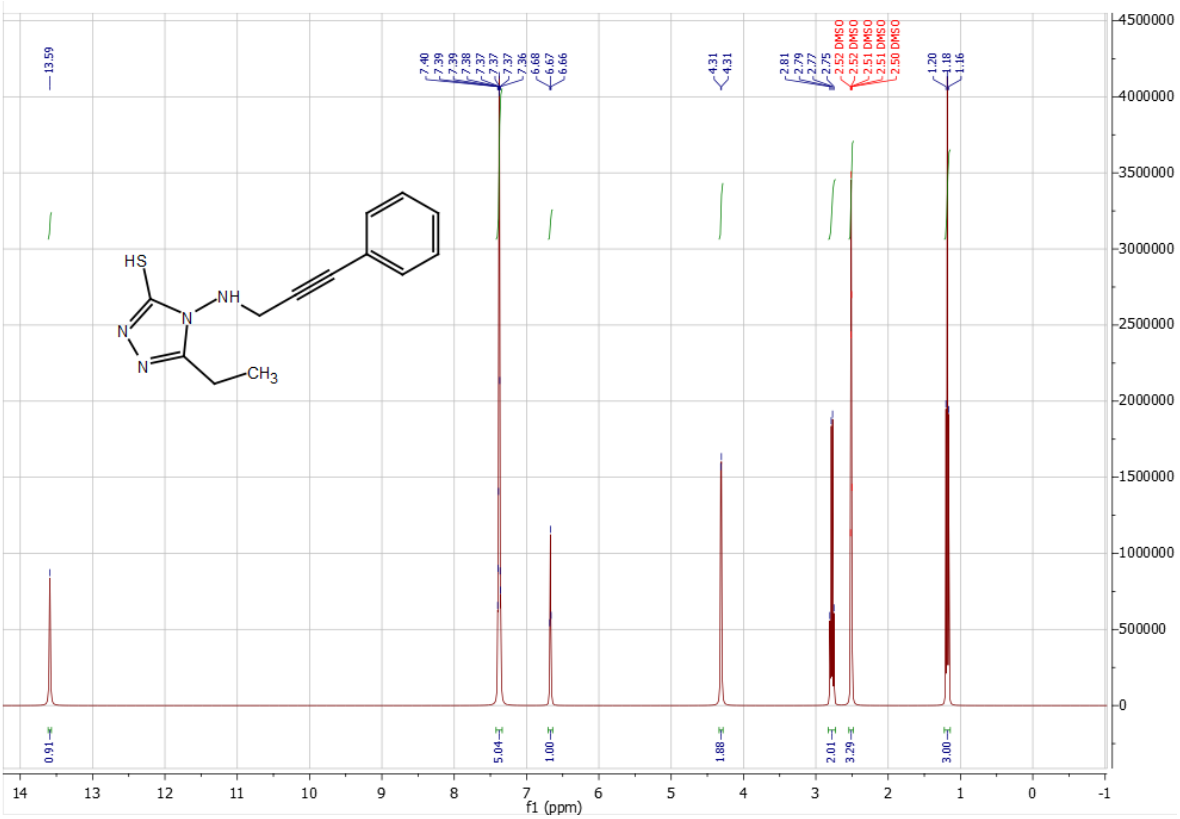


Рисунок А. 11 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **2c**

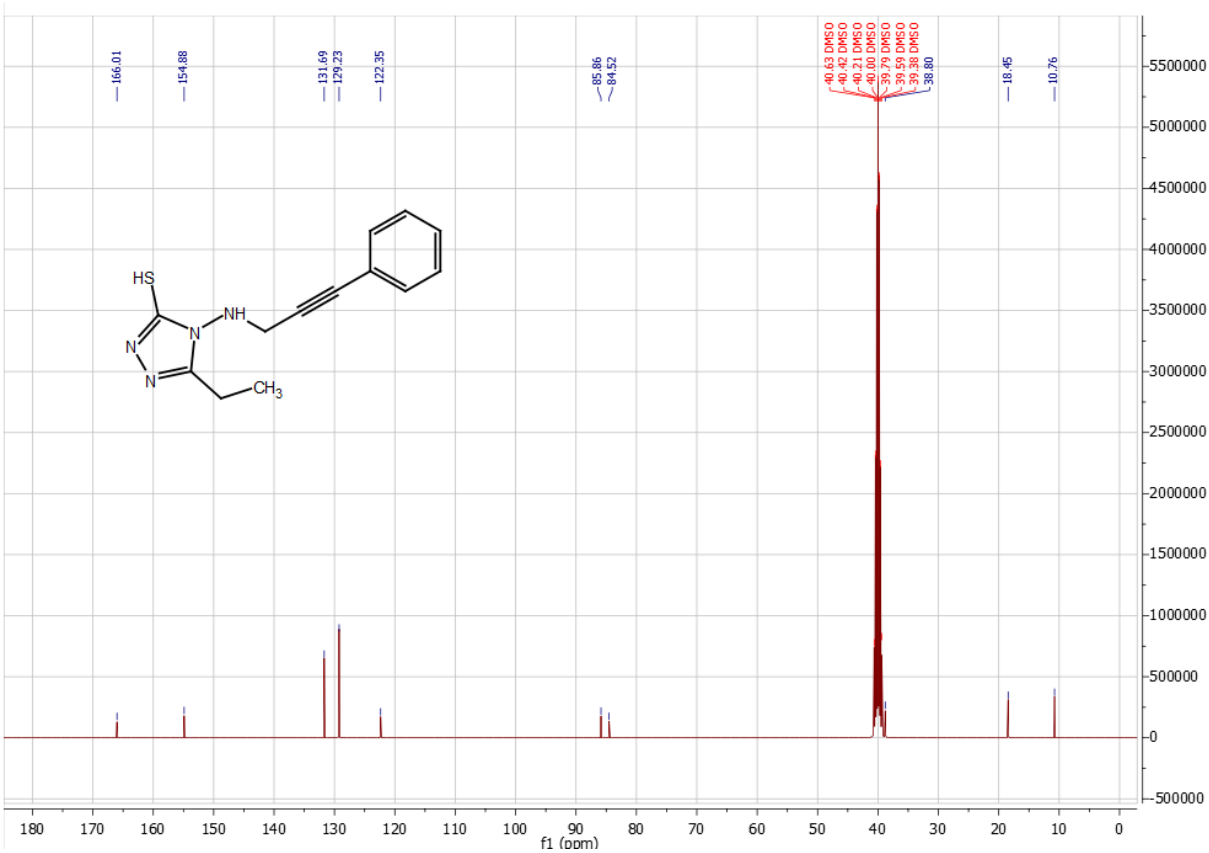


Рисунок А. 12 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **2c**

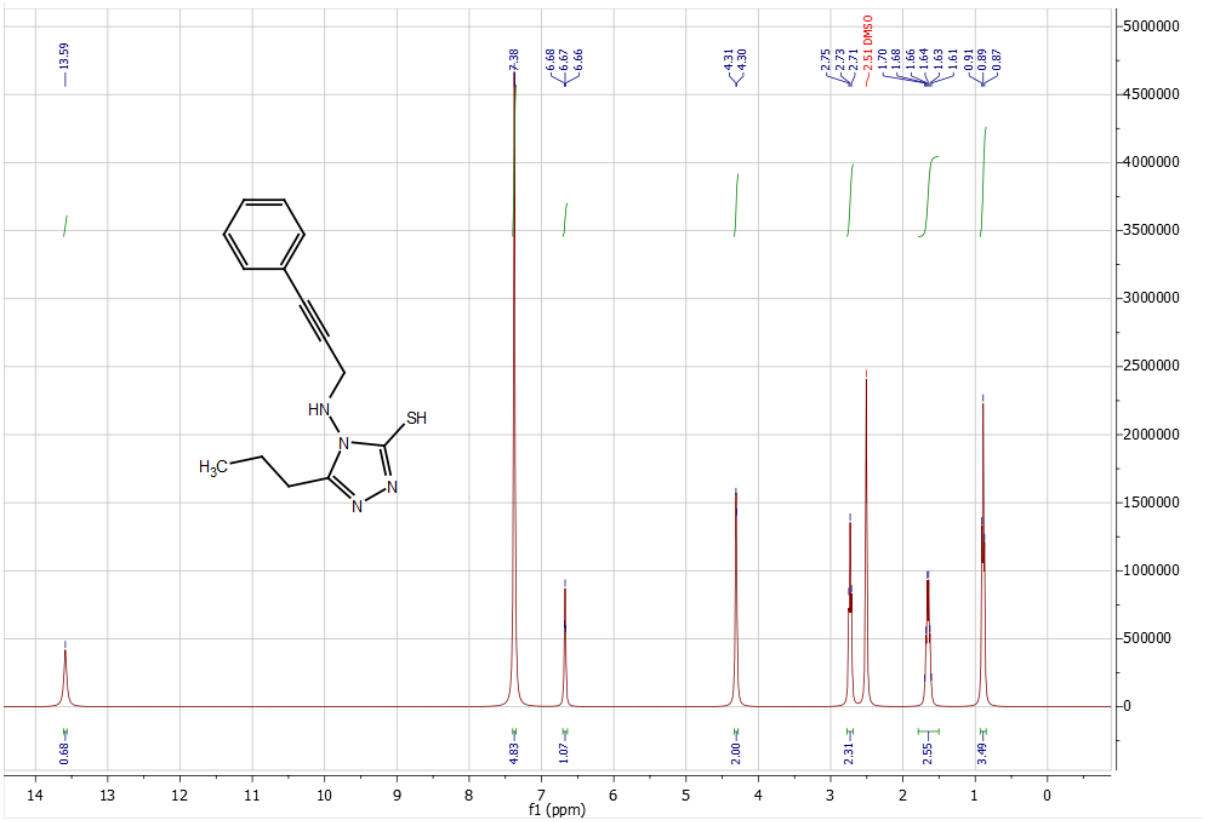


Рисунок А. 13 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **2d**

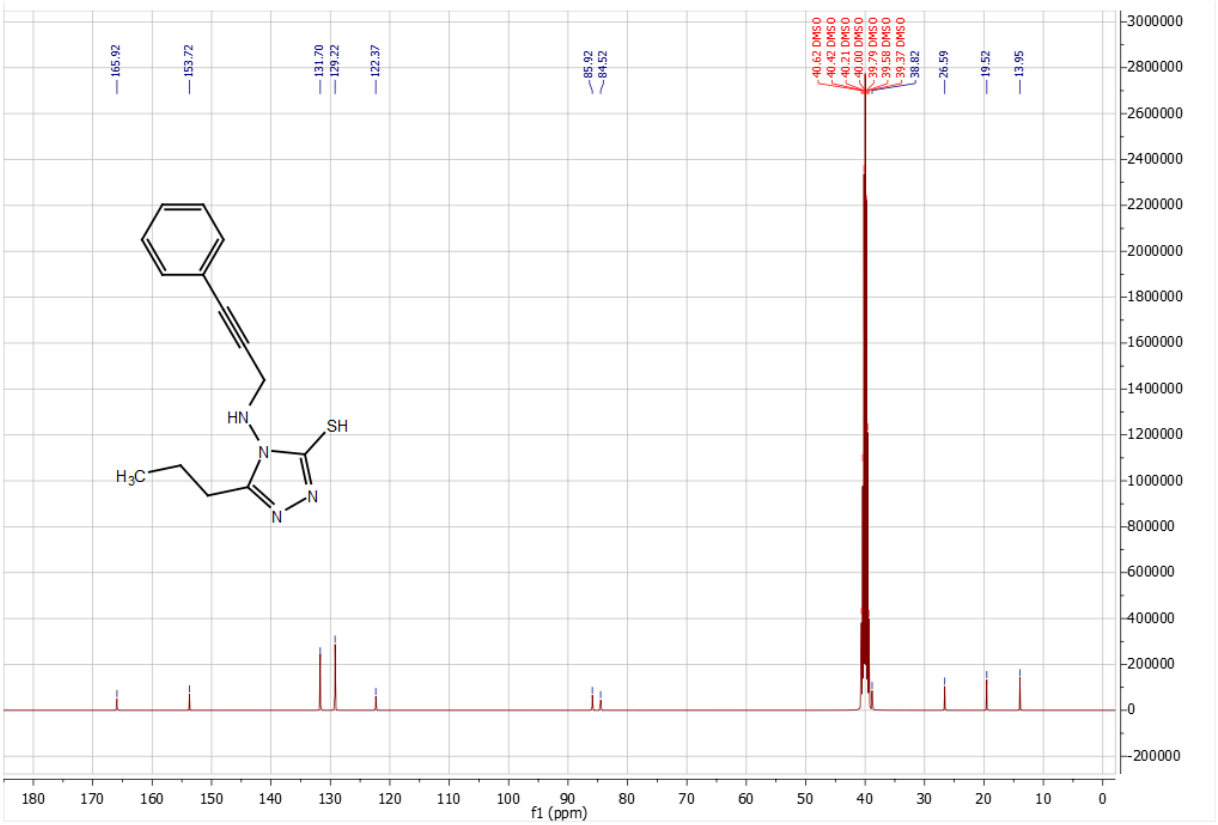


Рисунок А. 14 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **2d**

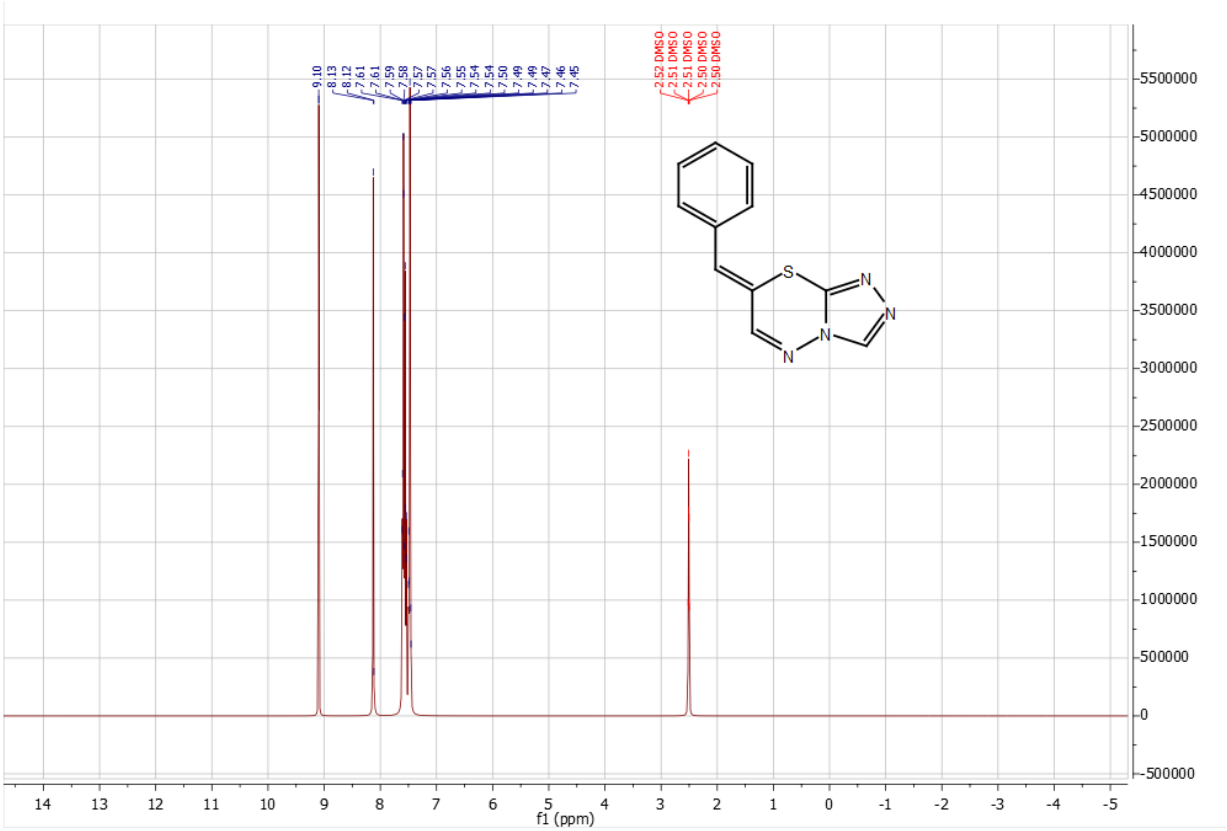


Рисунок А.15 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **3а**

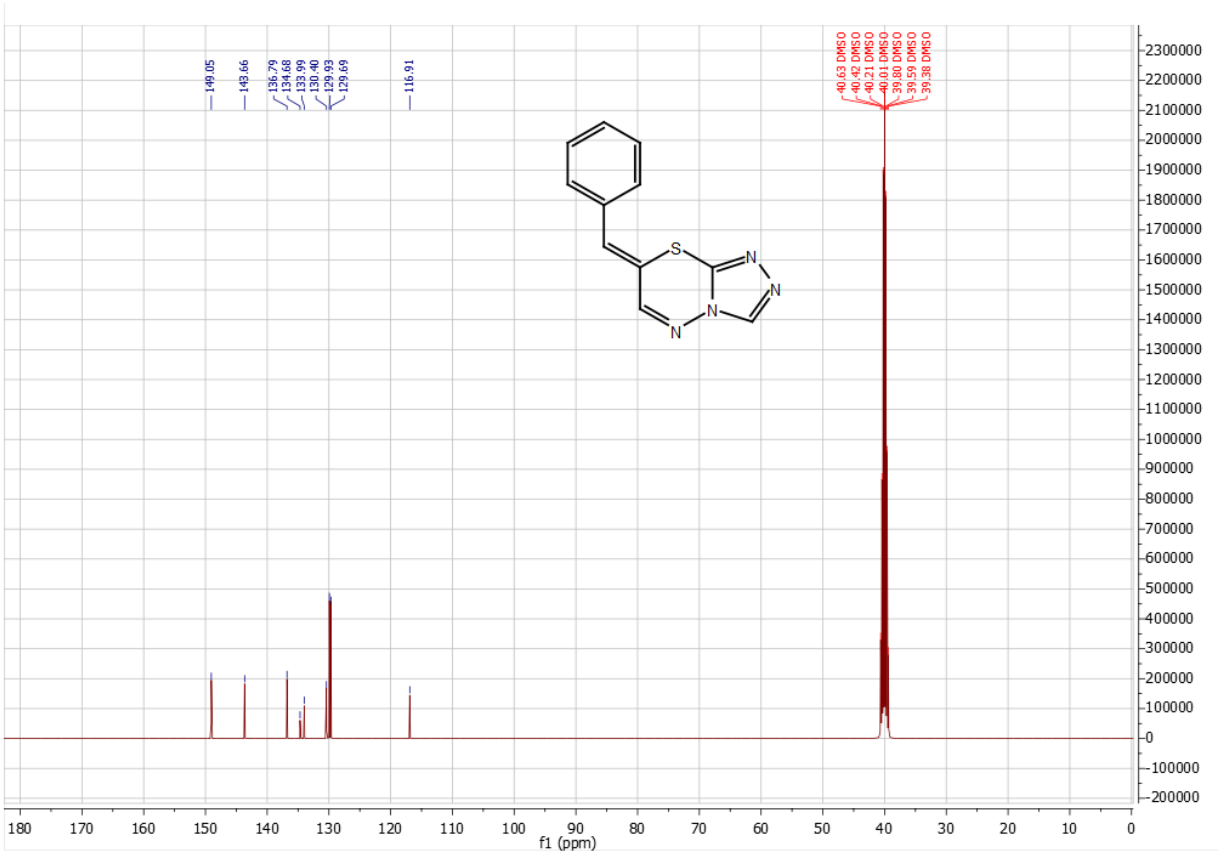


Рисунок А. 16 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **3а**

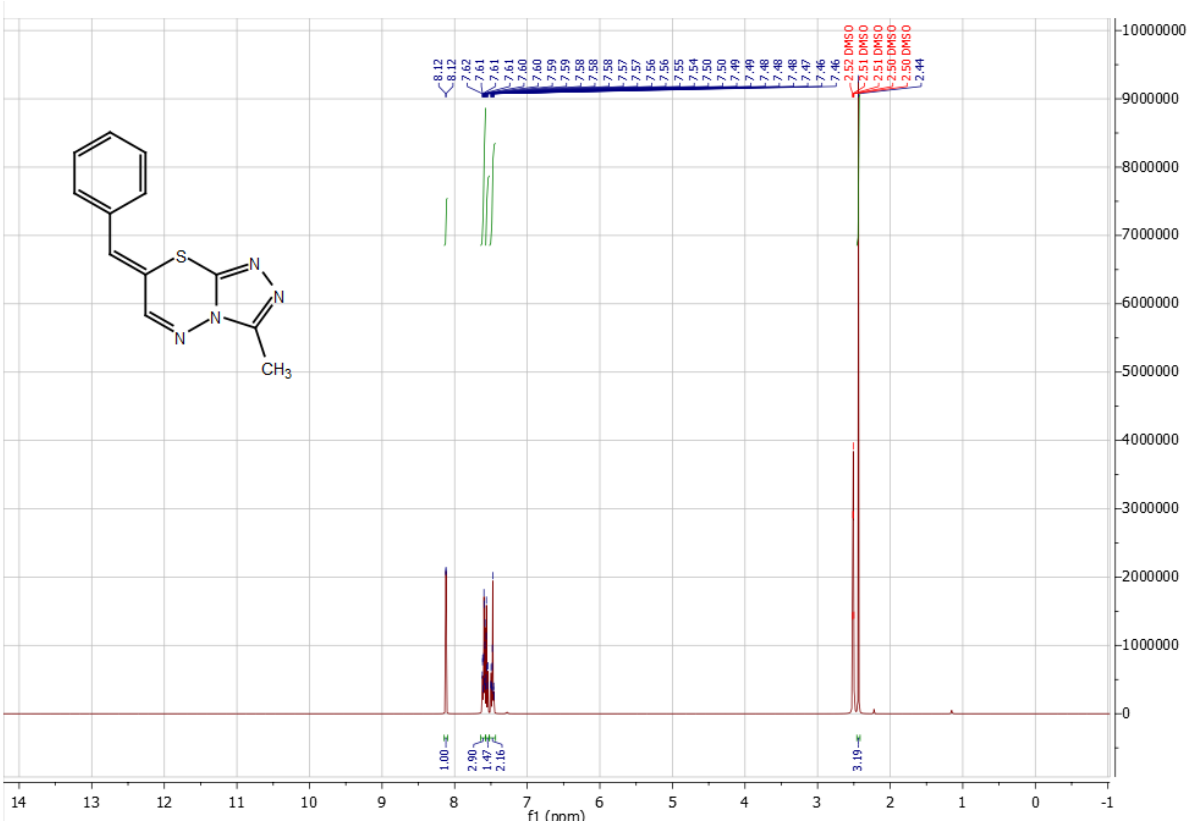


Рисунок А. 17 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **3b**

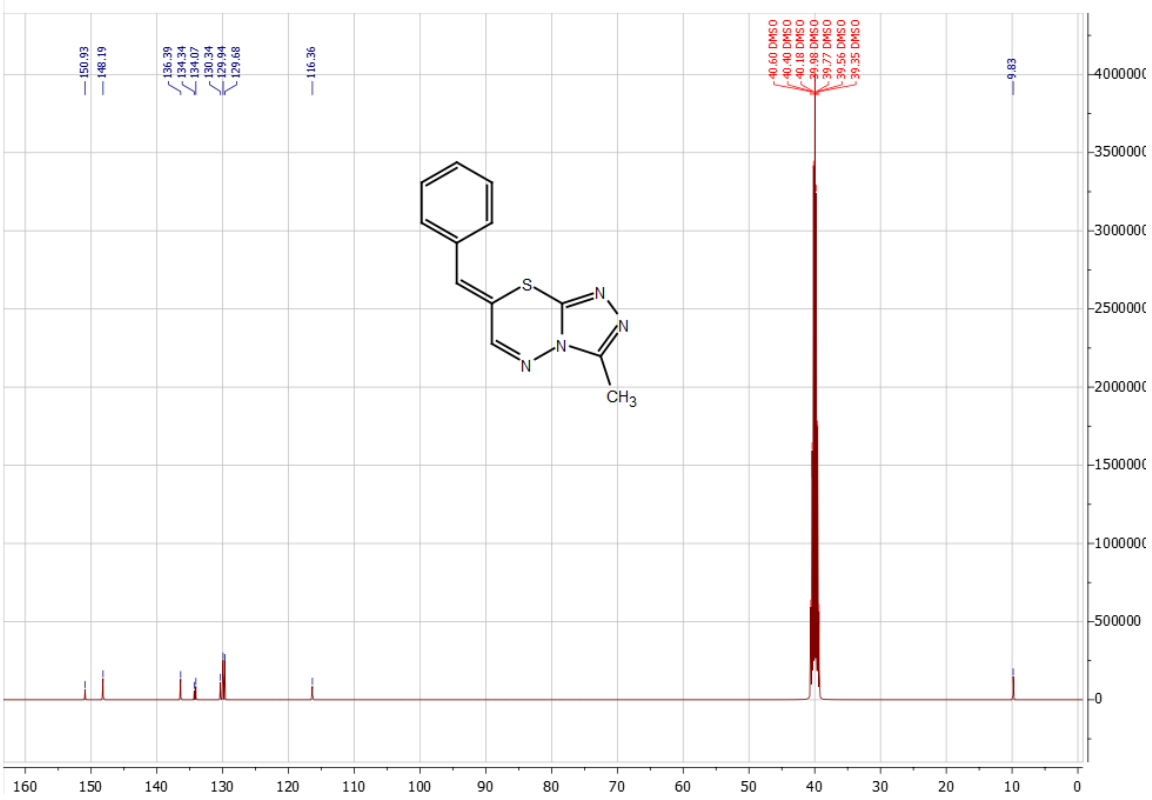


Рисунок А. 18 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **3b**

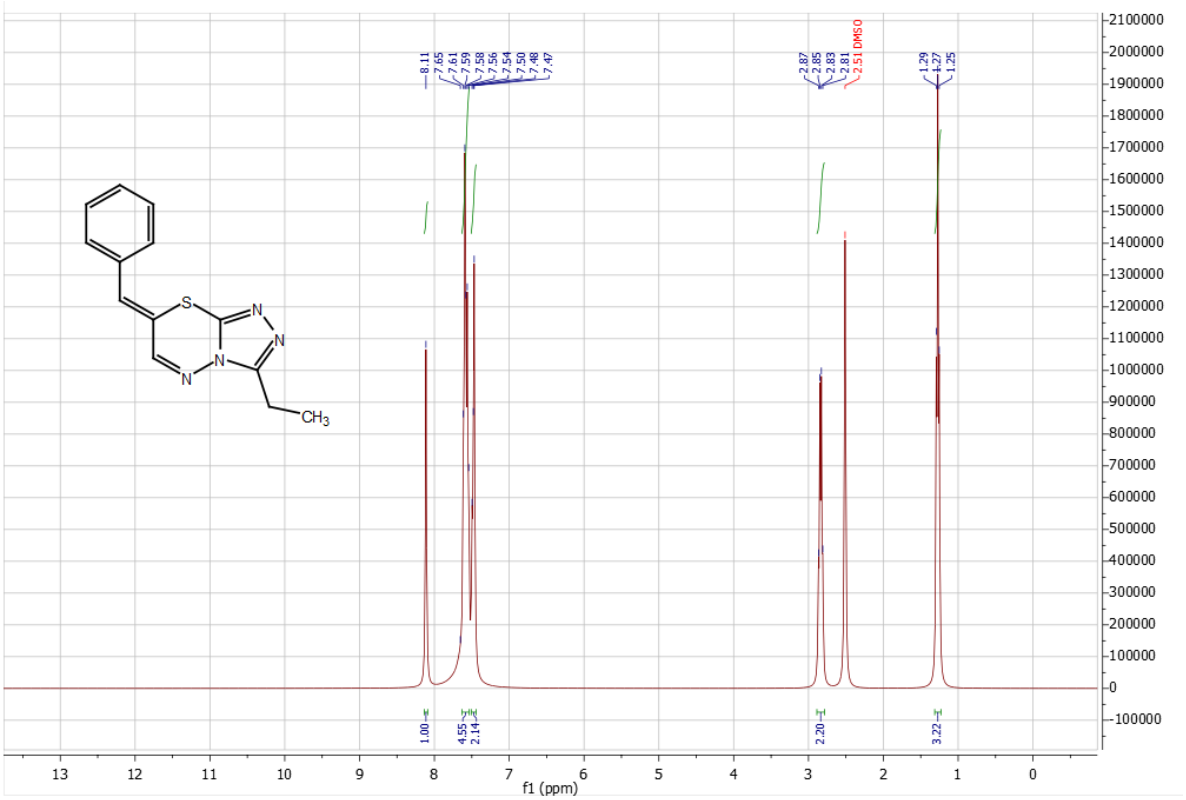


Рисунок А. 19 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **3c**

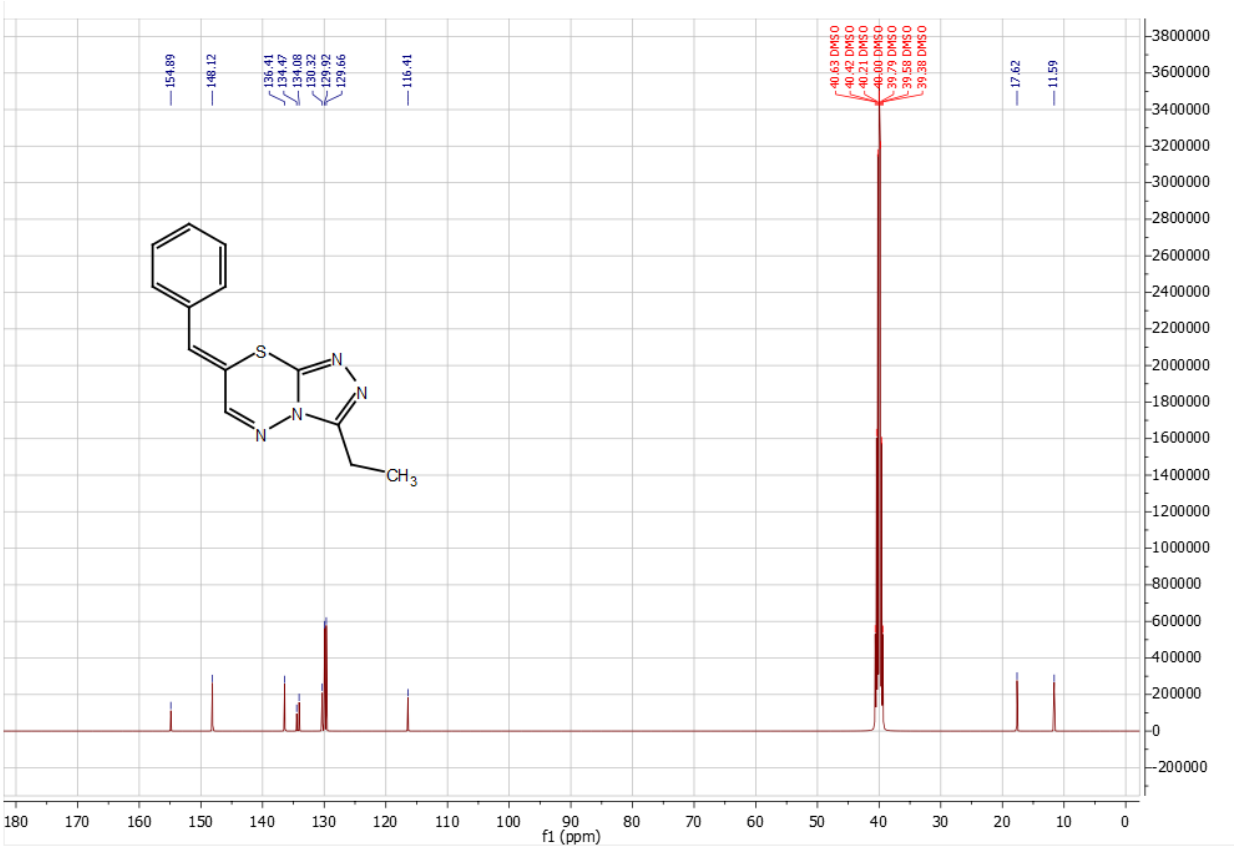


Рисунок А. 20 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **3c**

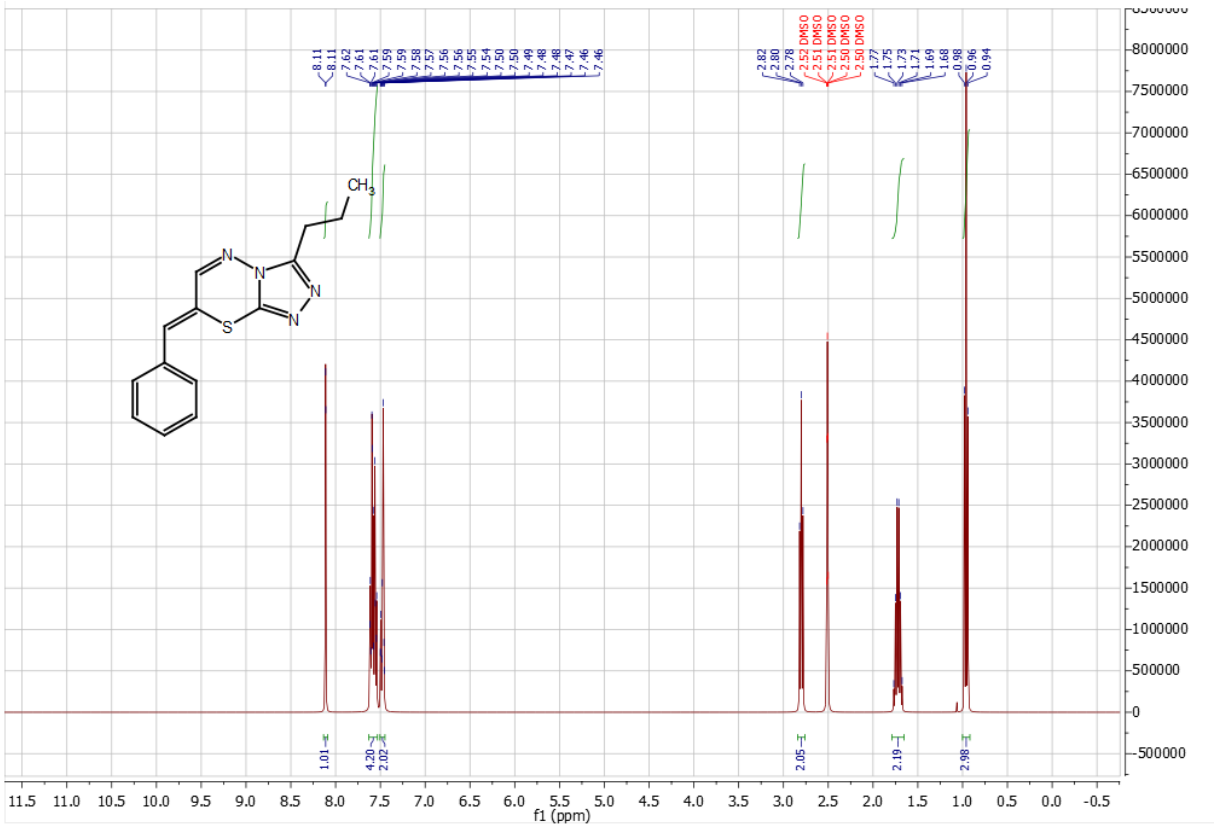


Рисунок А. 21 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **3d**

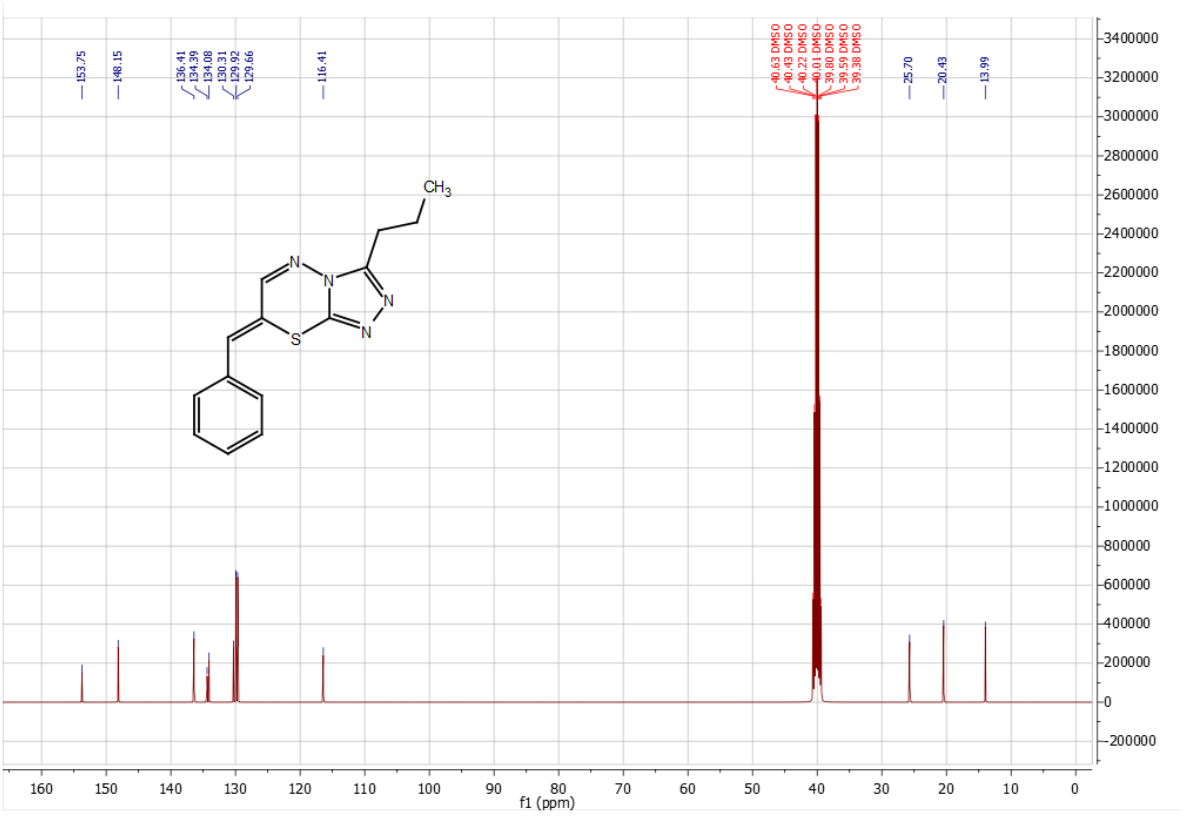


Рисунок А. 22 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **3d**

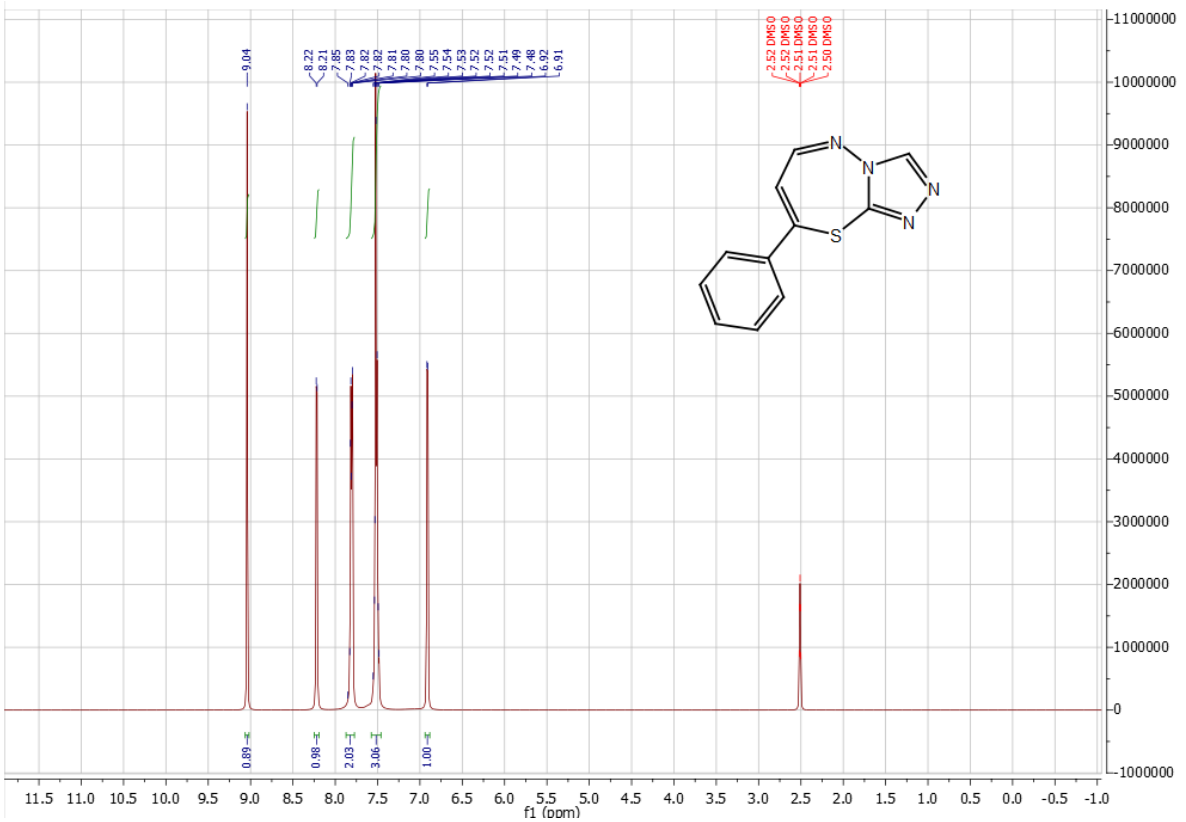


Рисунок А. 23 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **7a**

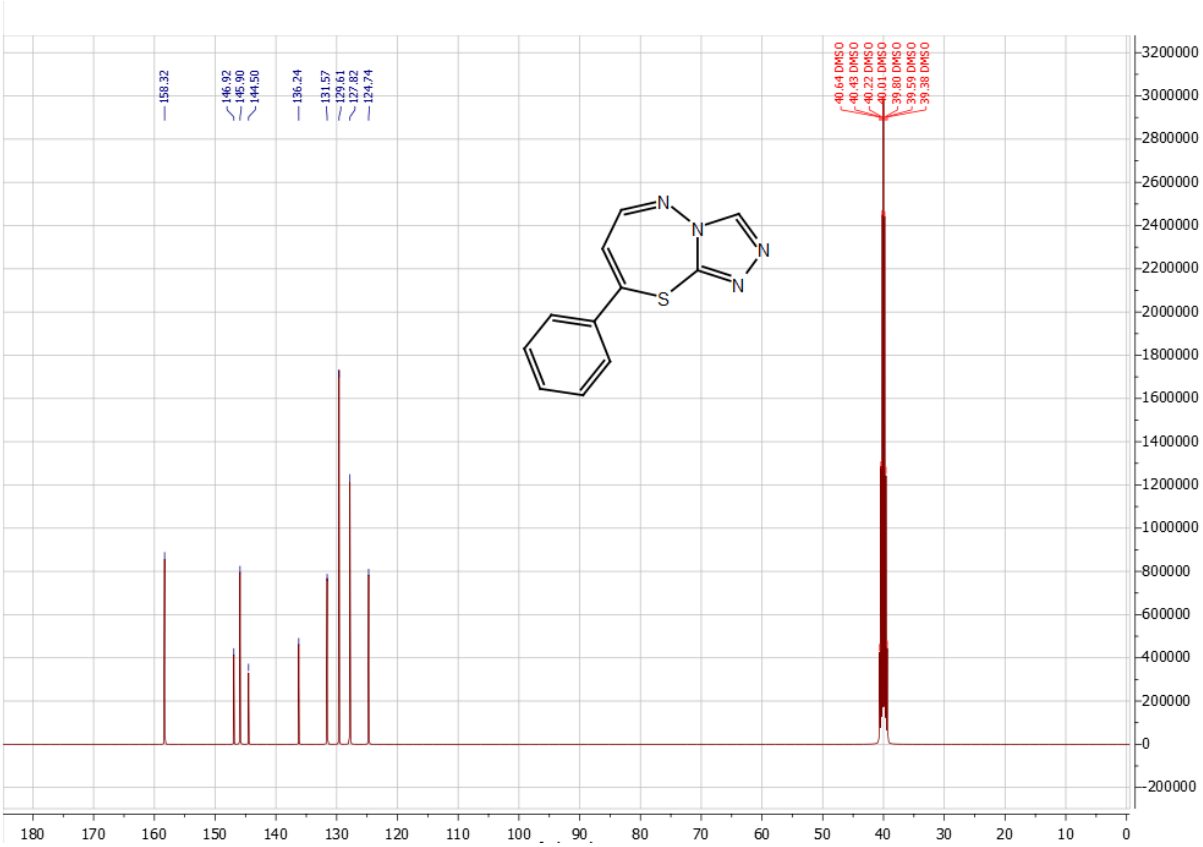


Рисунок А. 24 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **7a**

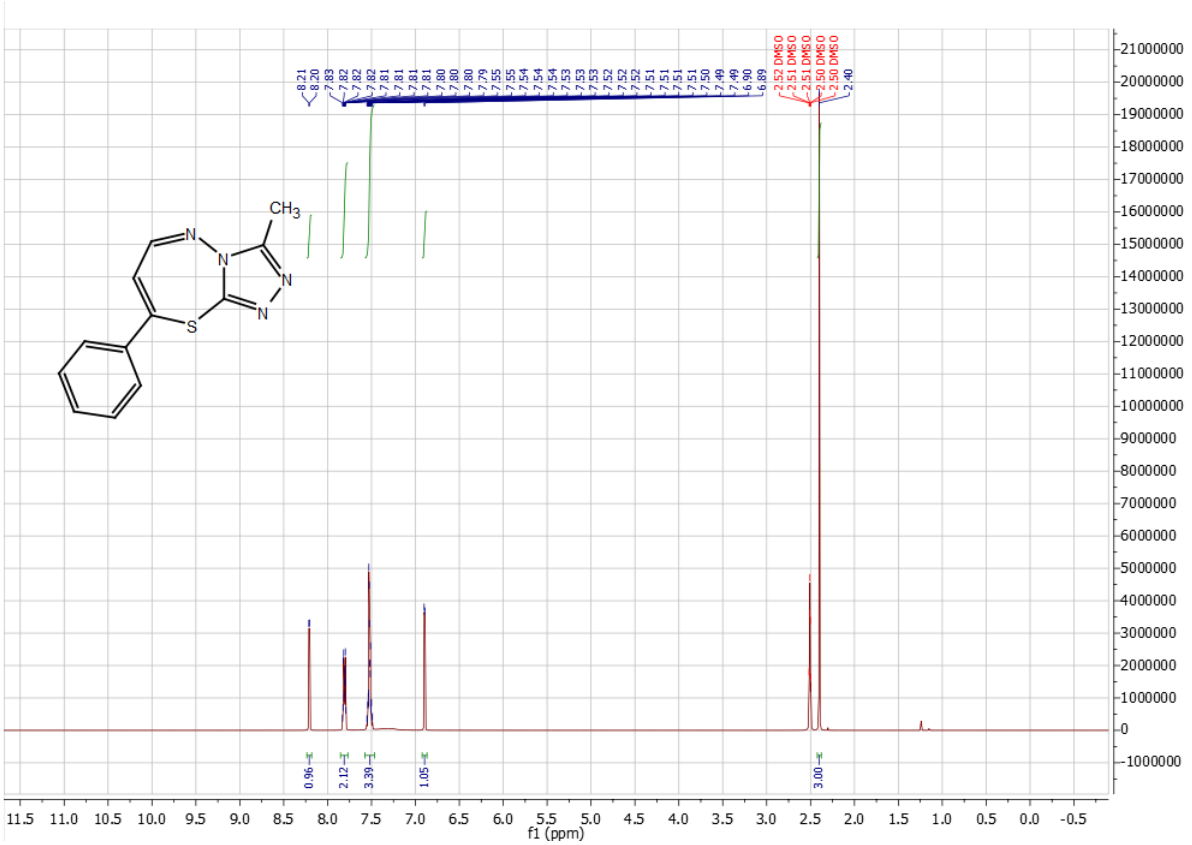


Рисунок А. 25 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **7b**

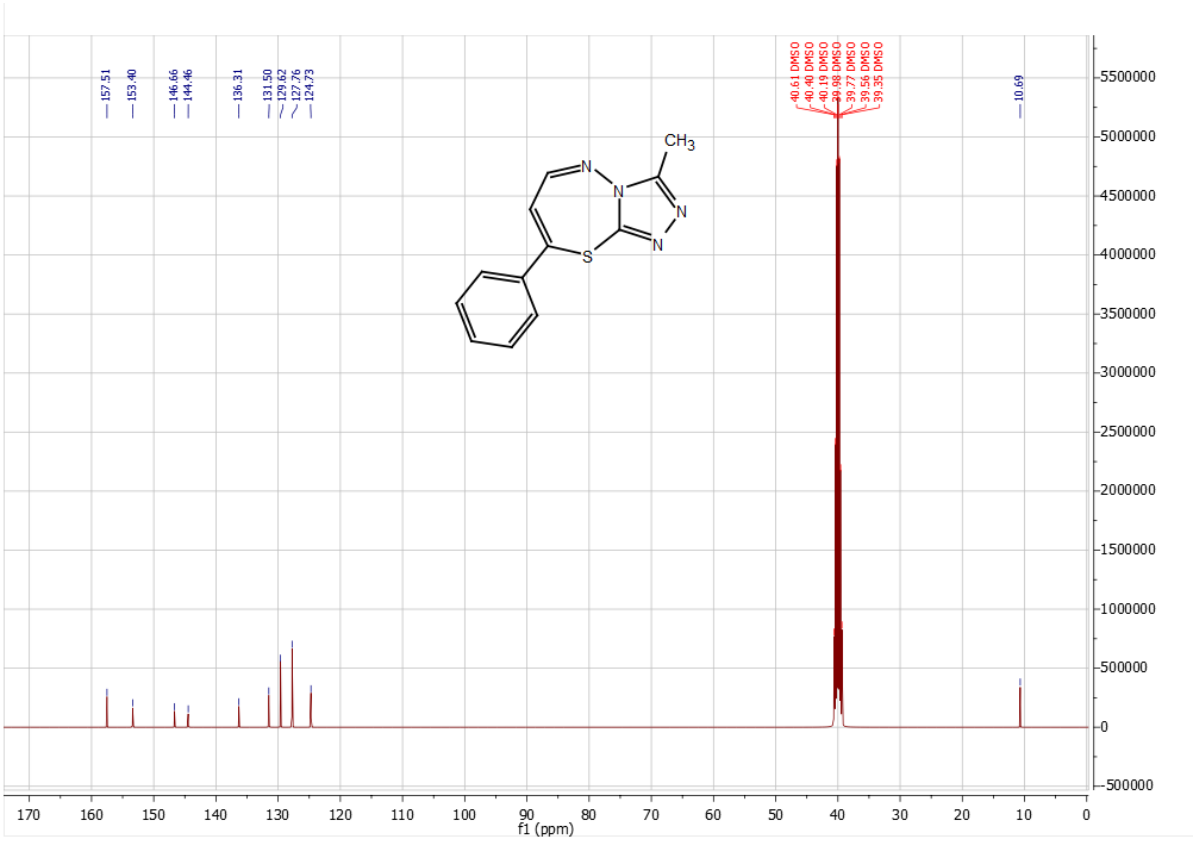


Рисунок А. 26 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **7b**

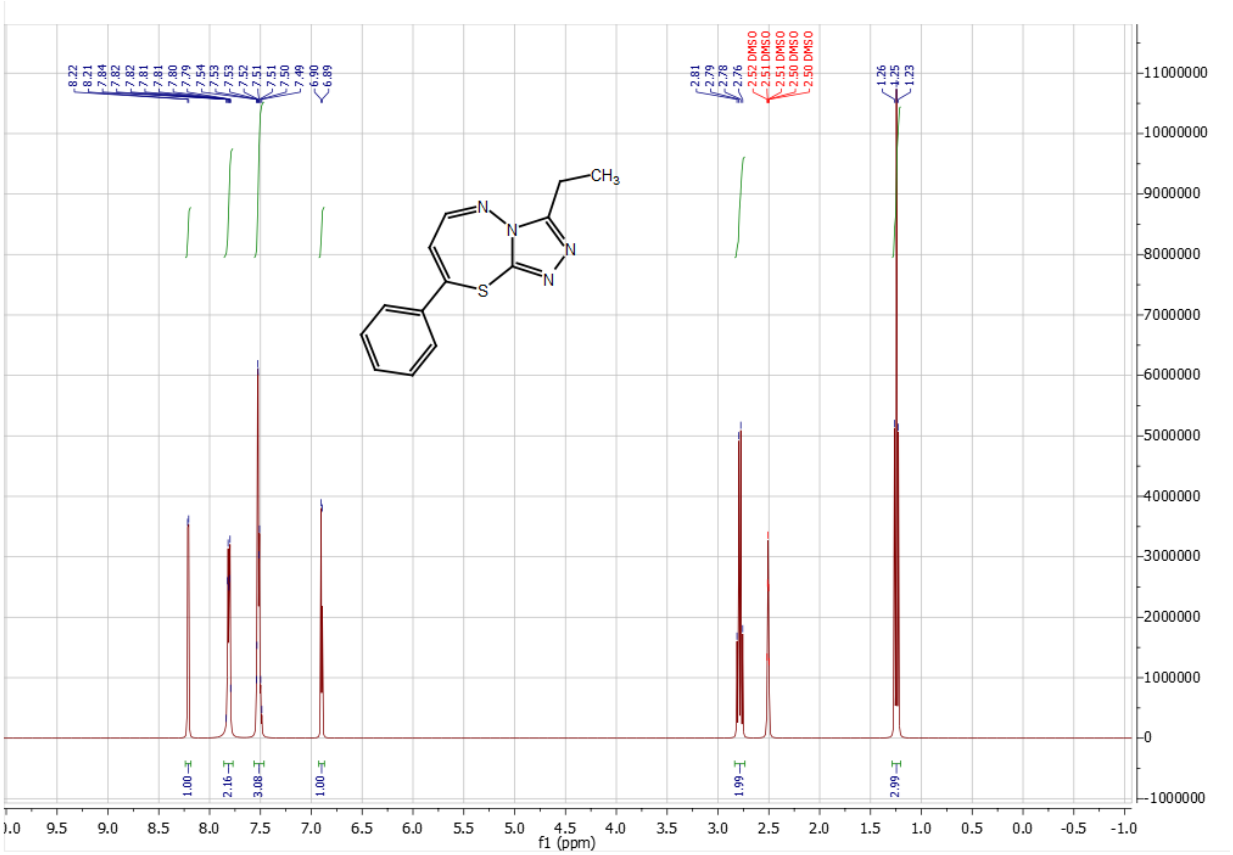


Рисунок А. 27 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **7c**

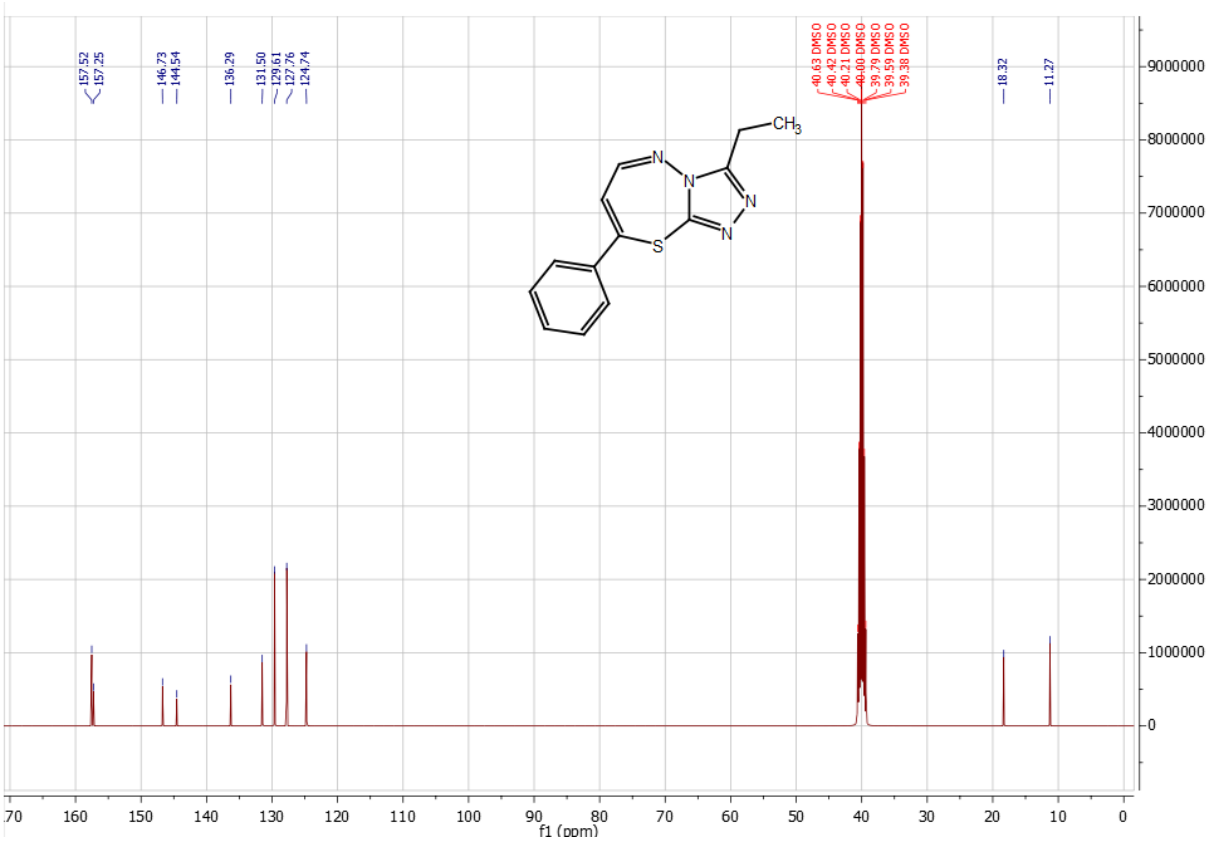


Рисунок А. 28 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **7c**

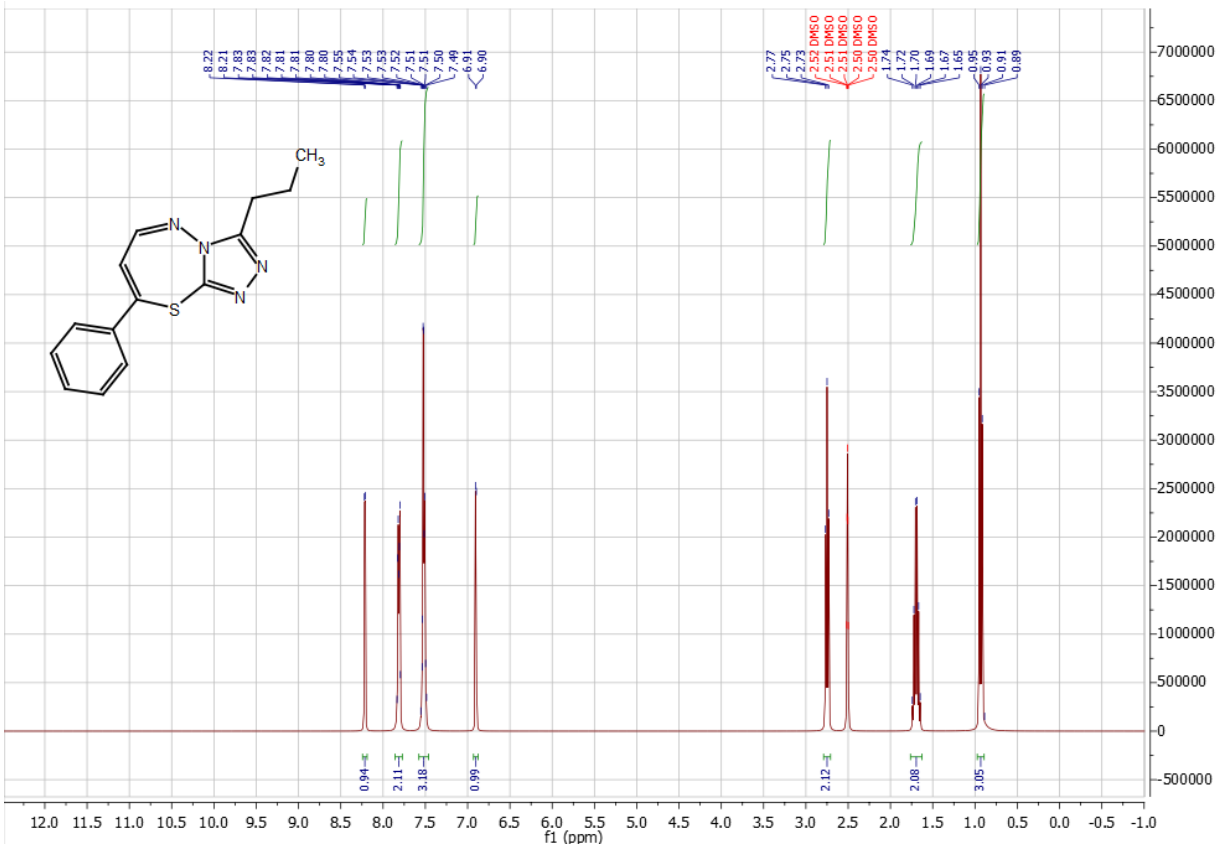


Рисунок А. 29 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **7d**

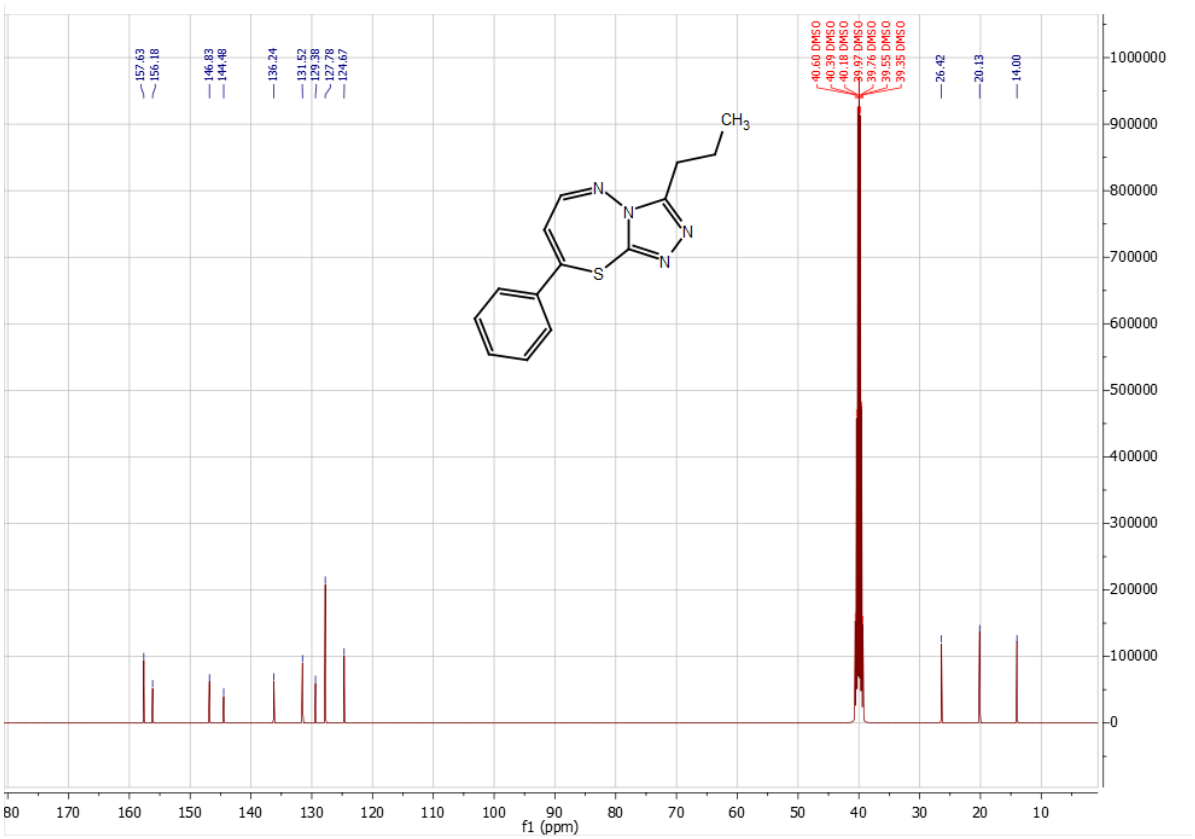


Рисунок А. 30 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **7d**

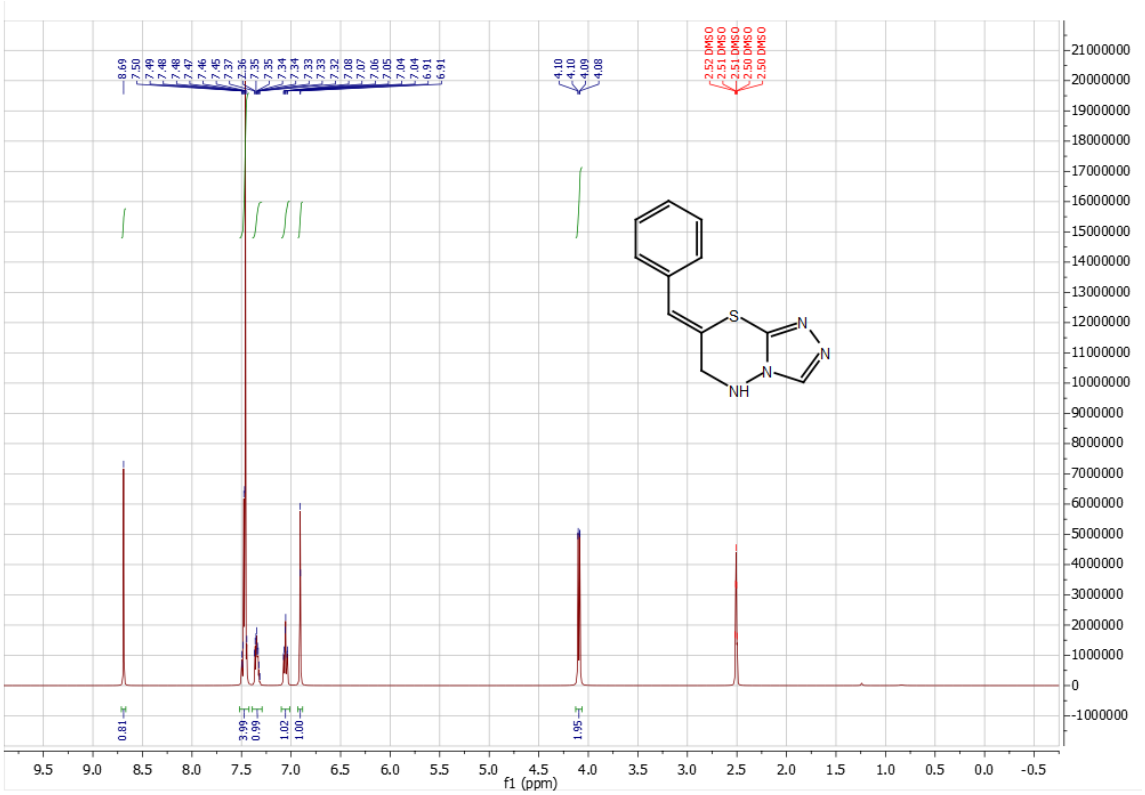


Рисунок А. 31 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **4a**

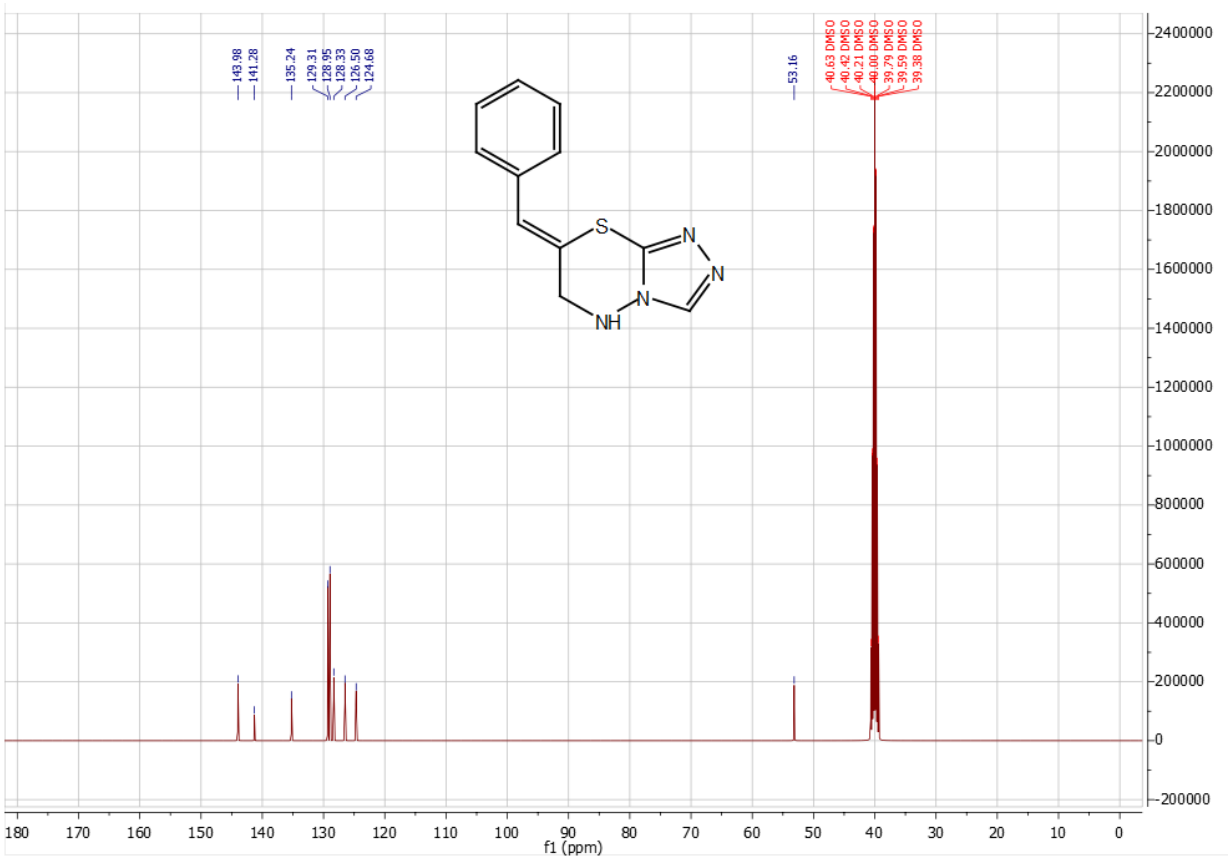


Рисунок А. 32 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **4a**

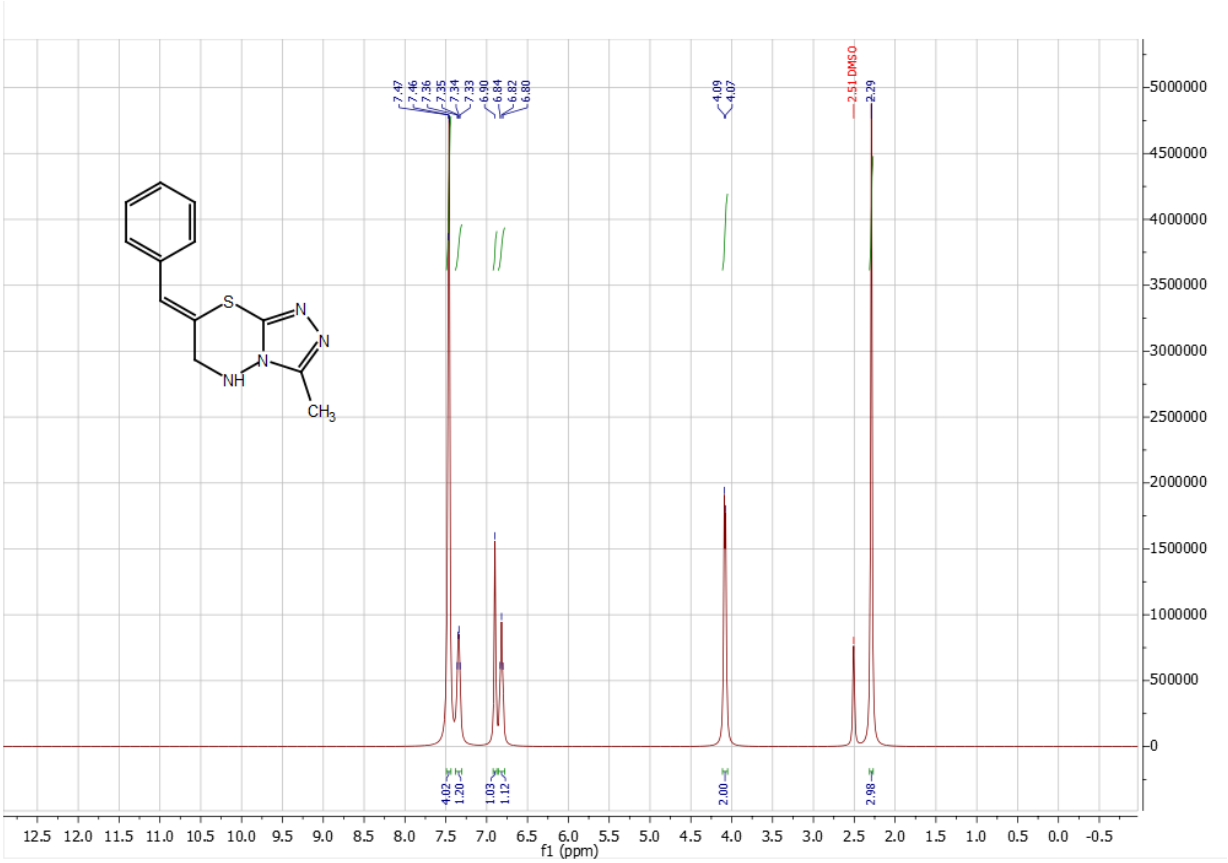


Рисунок А. 33 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **4b**

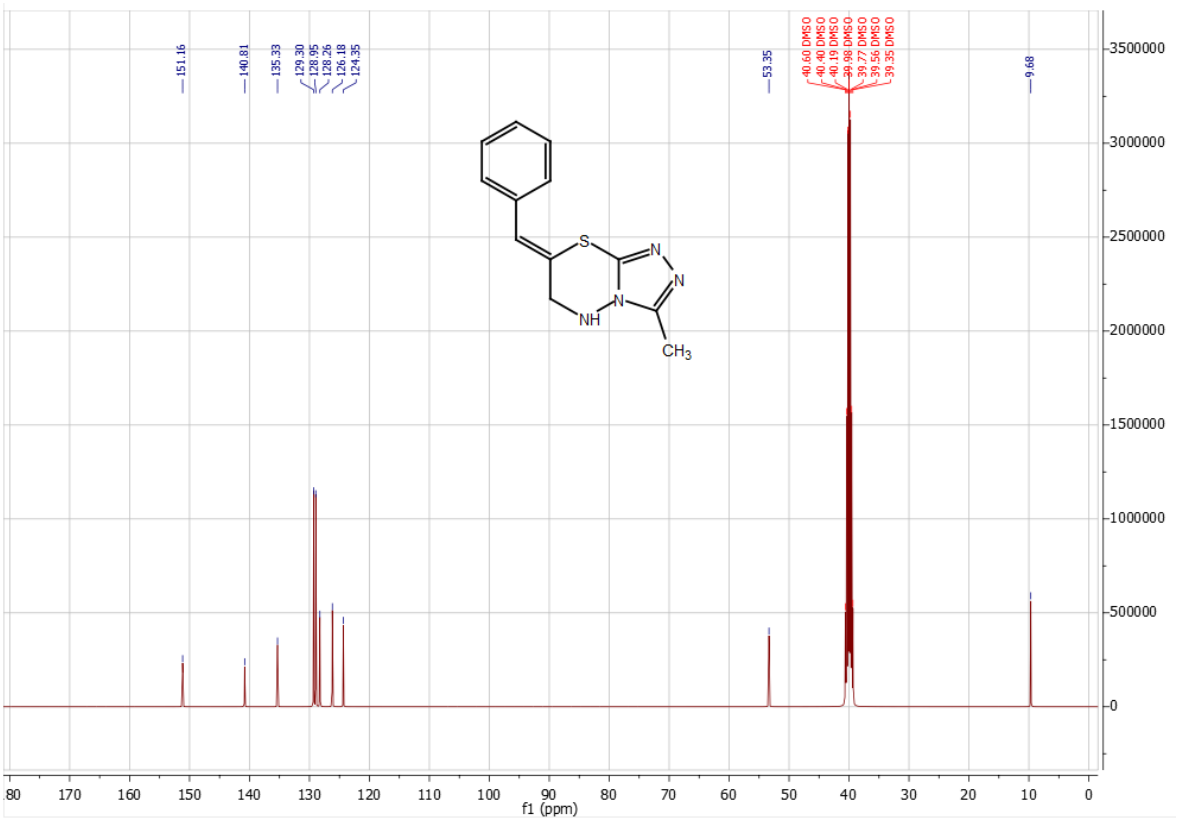


Рисунок А. 34 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **4b**

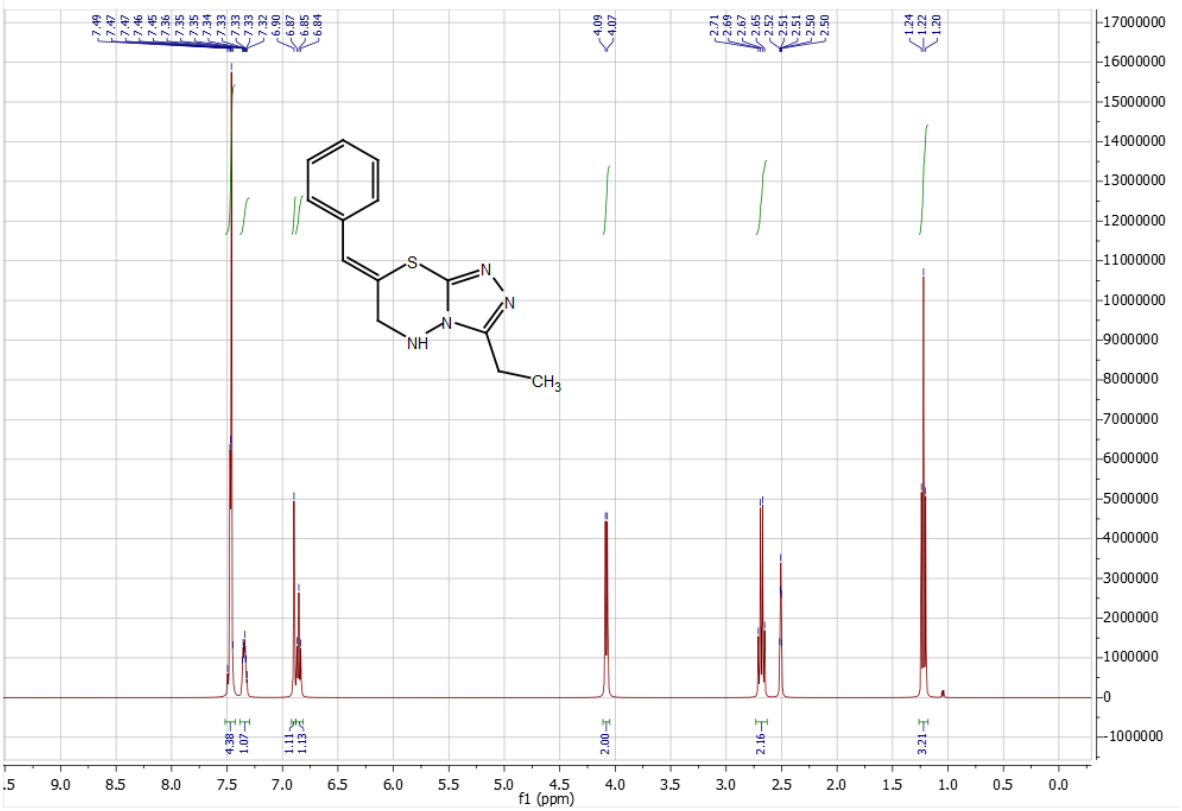


Рисунок А. 35 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **4c**

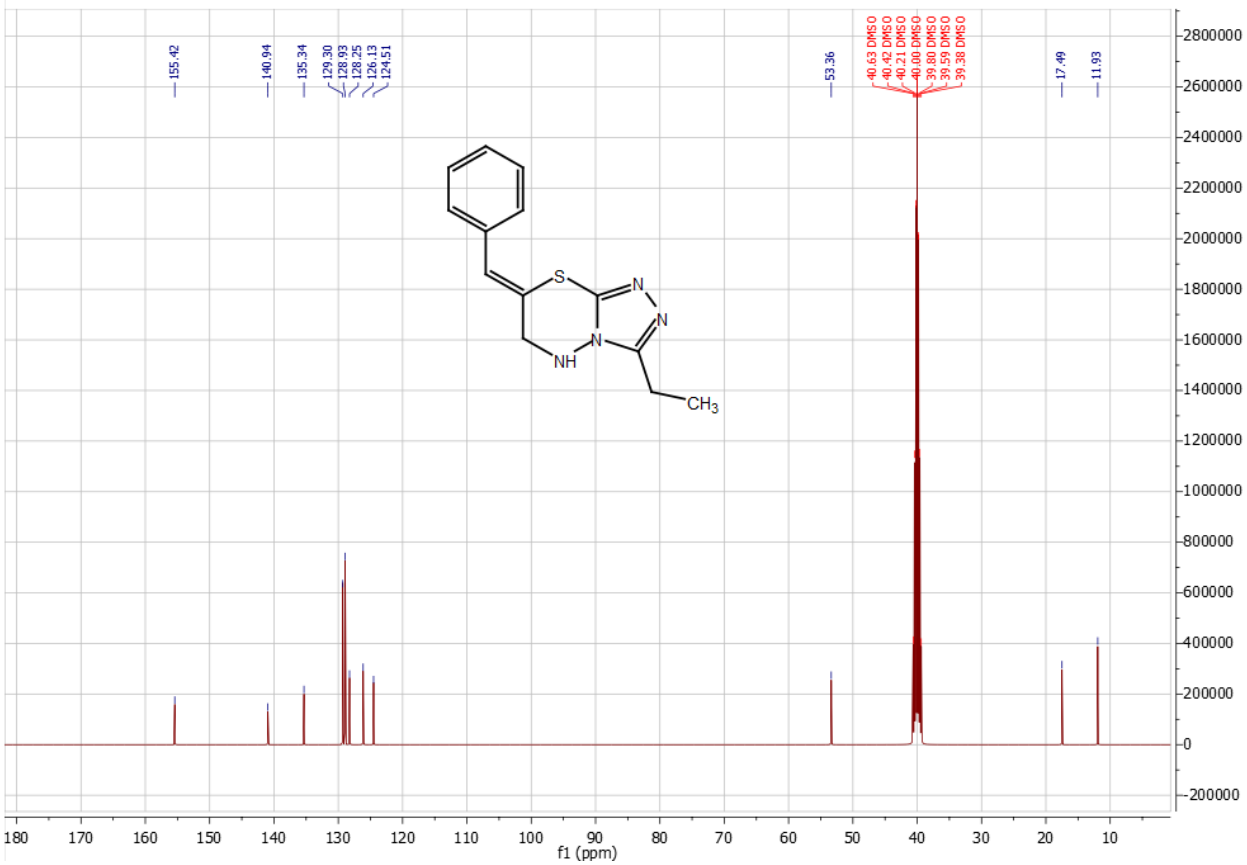


Рисунок А. 36 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **4c**

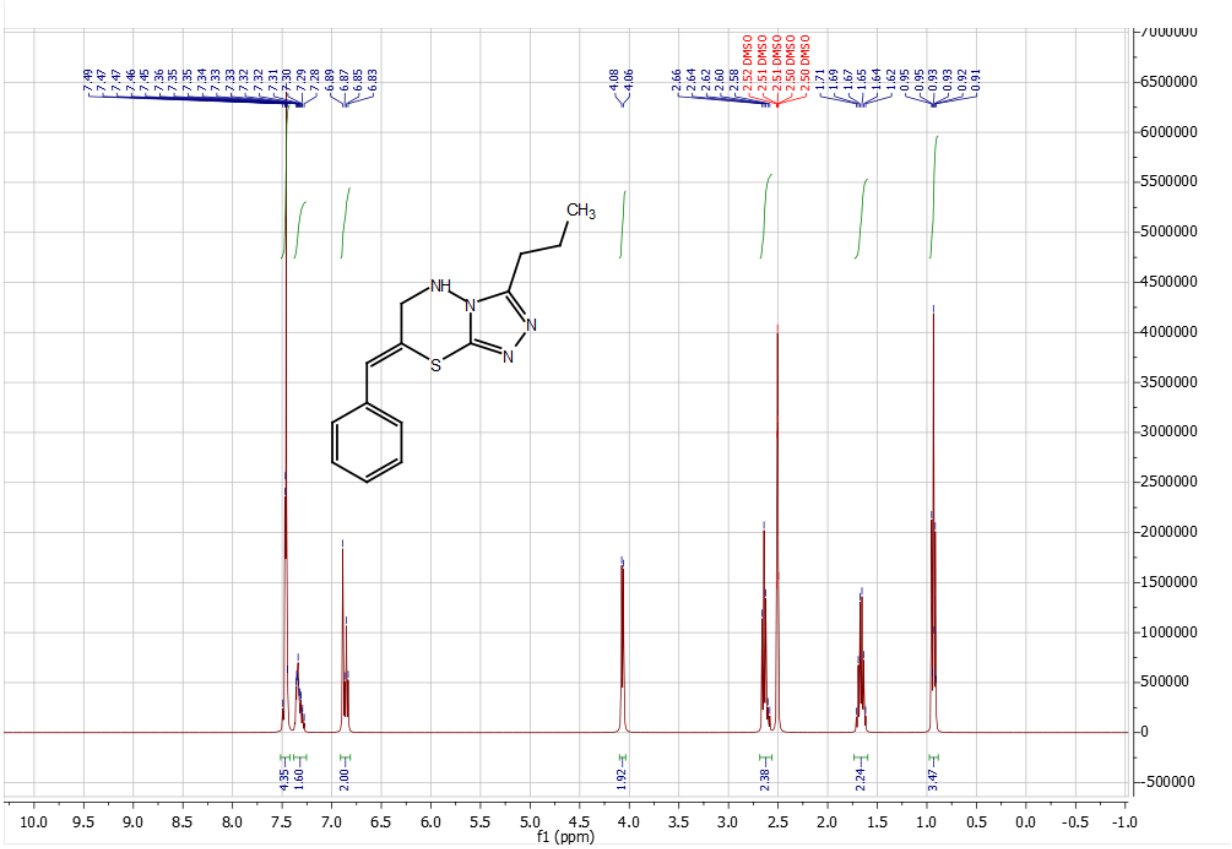


Рисунок А. 37 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **4d**

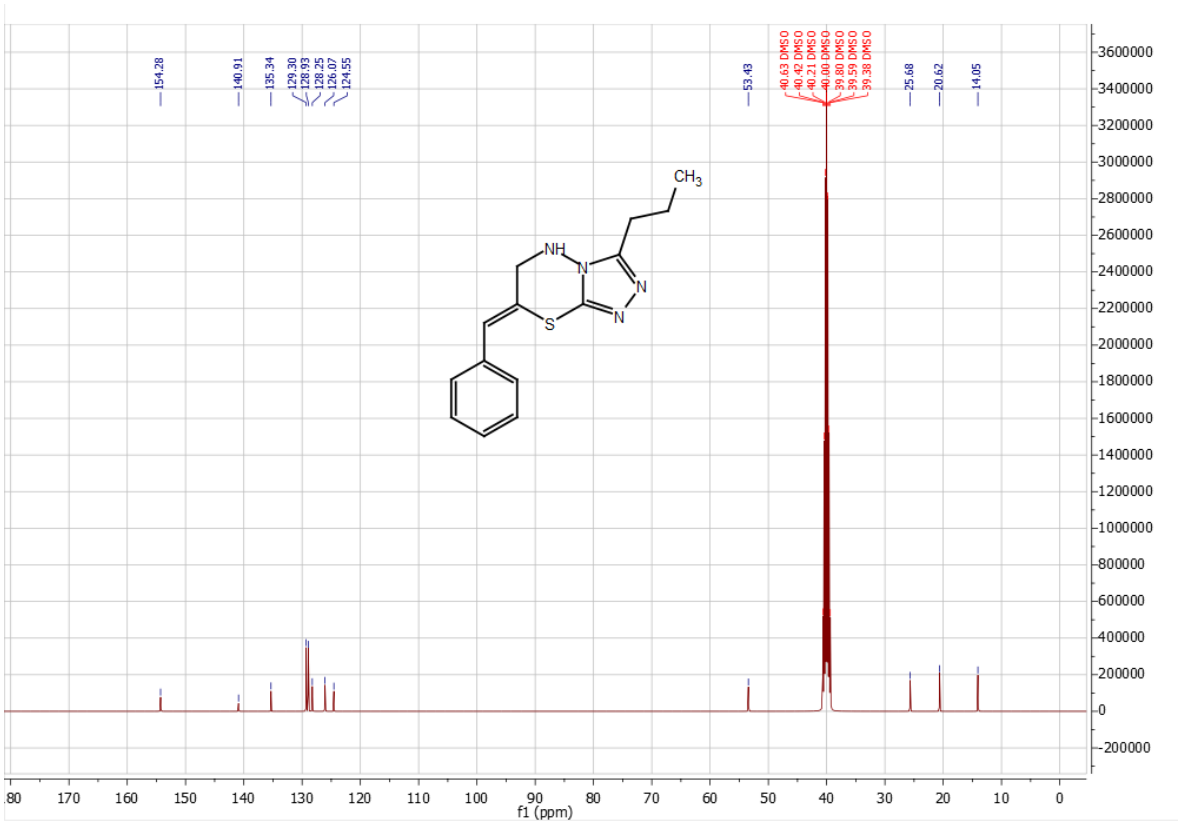


Рисунок А. 38 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **4d**

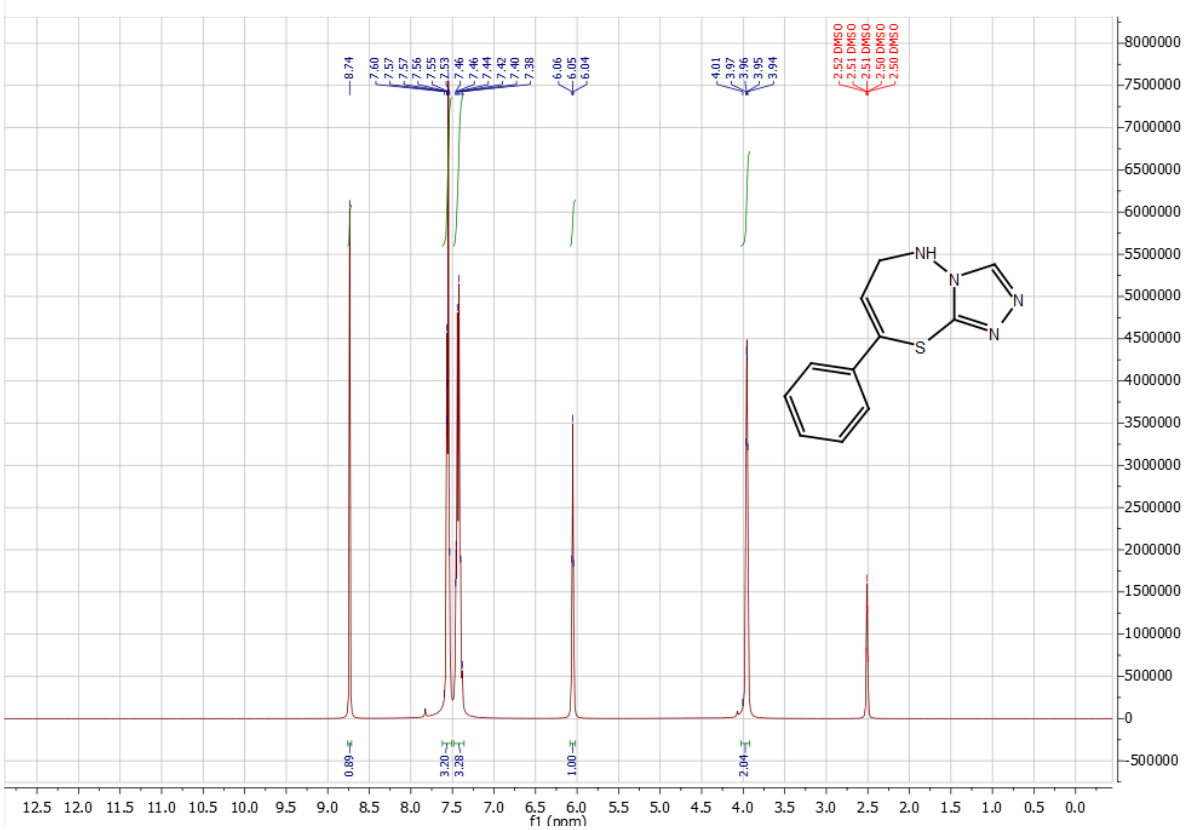


Рисунок А. 39 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **10a**

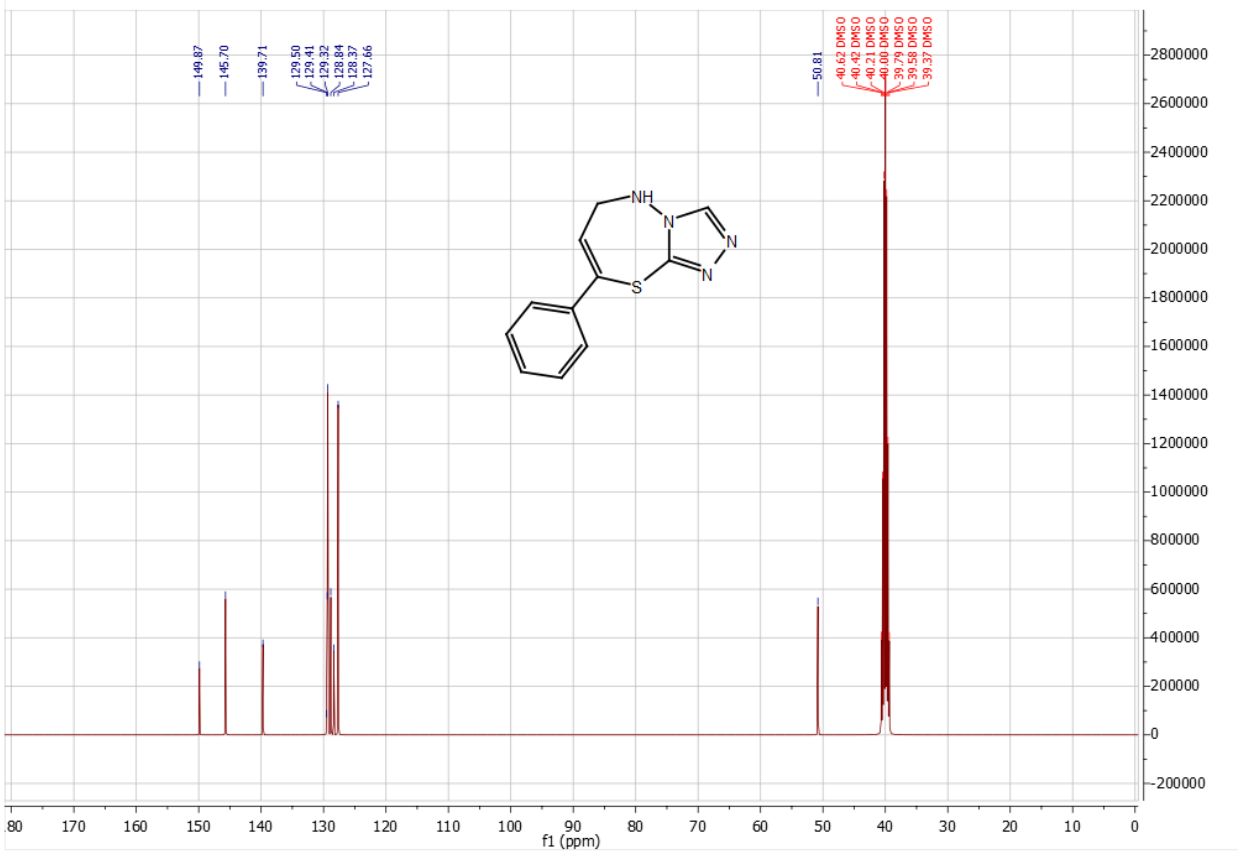


Рисунок А. 40 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **10a**

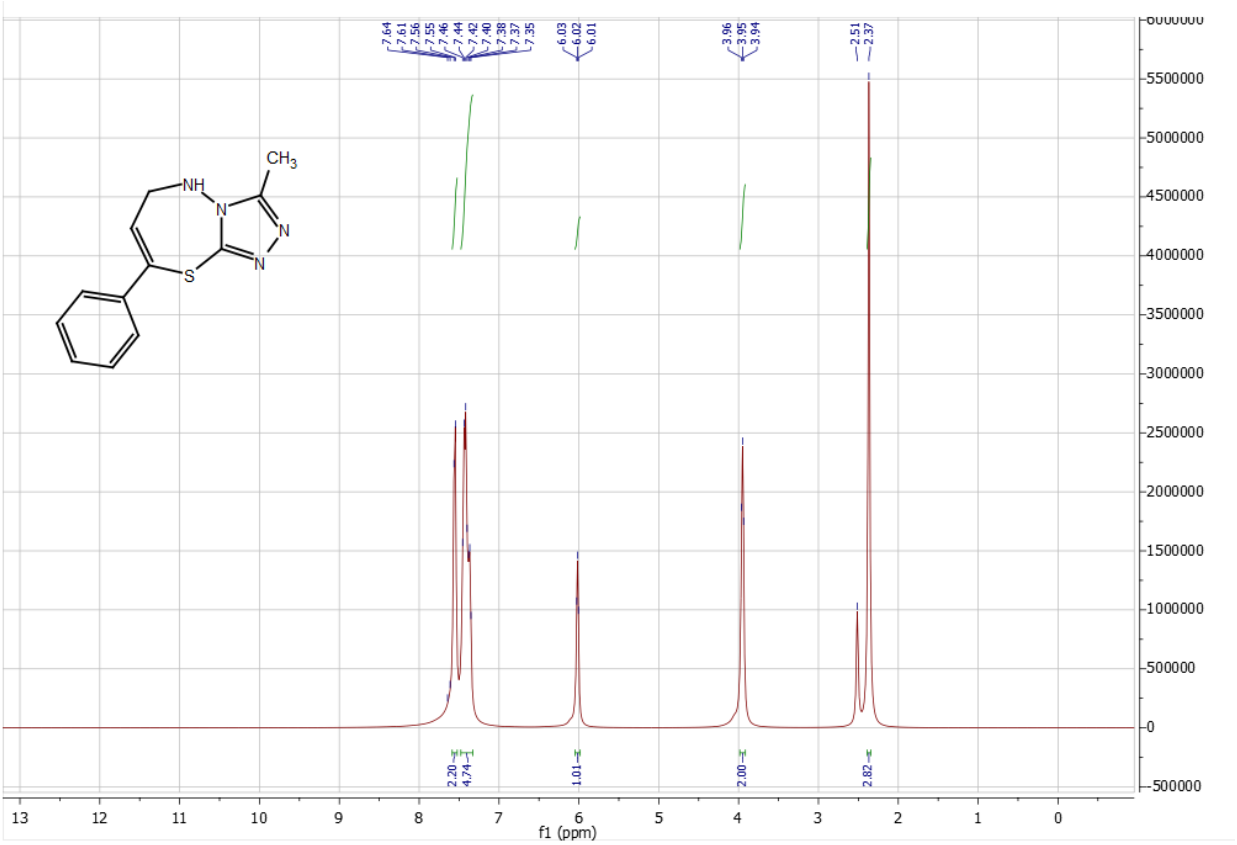


Рисунок А. 41 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **10b**

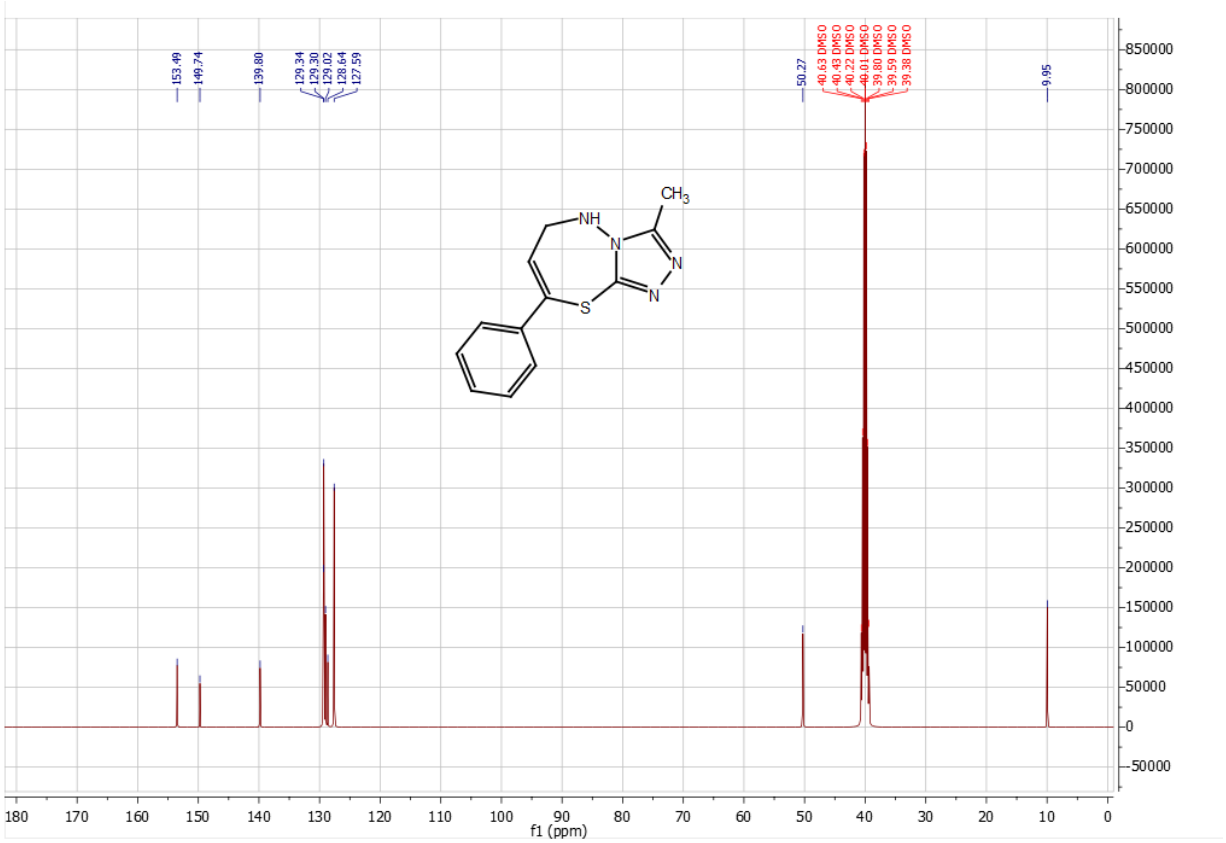


Рисунок А. 42 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **10b**

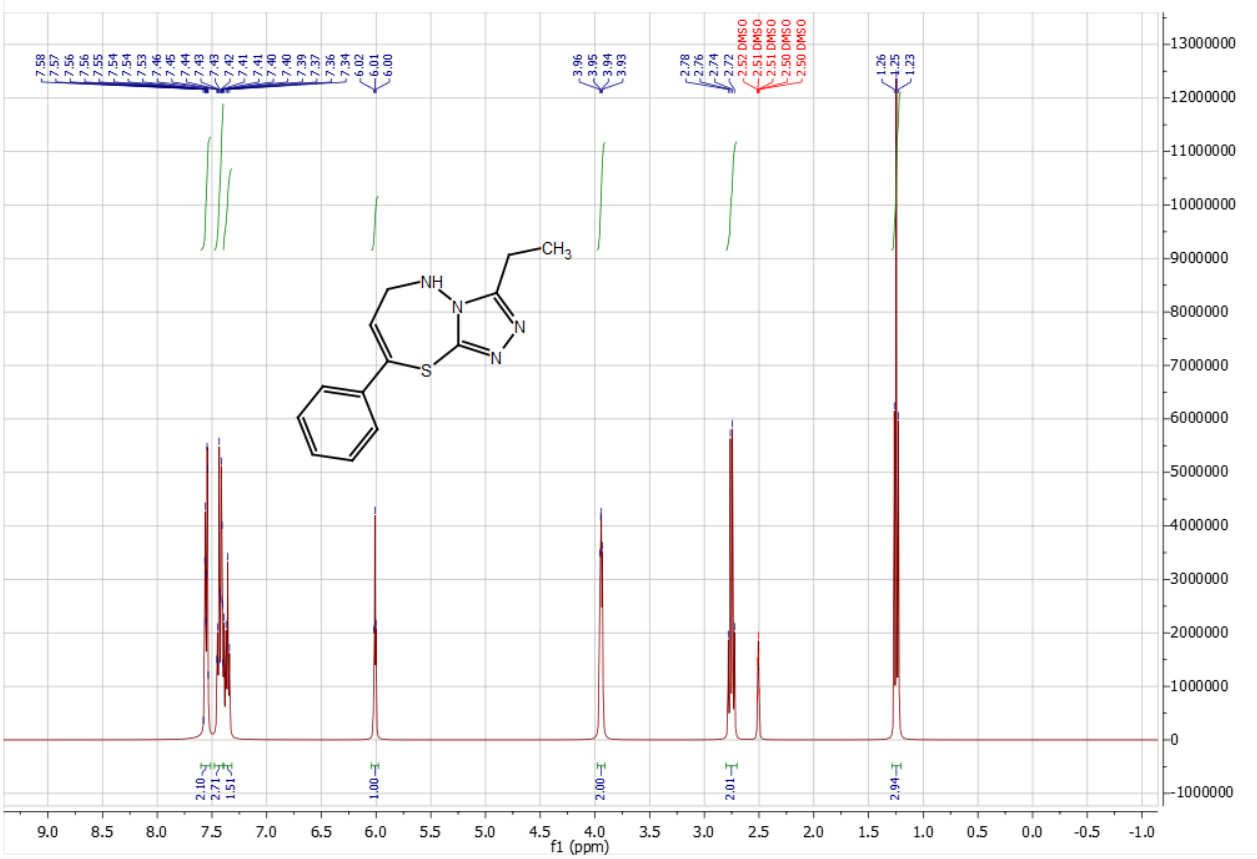


Рисунок А. 43 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **10c**

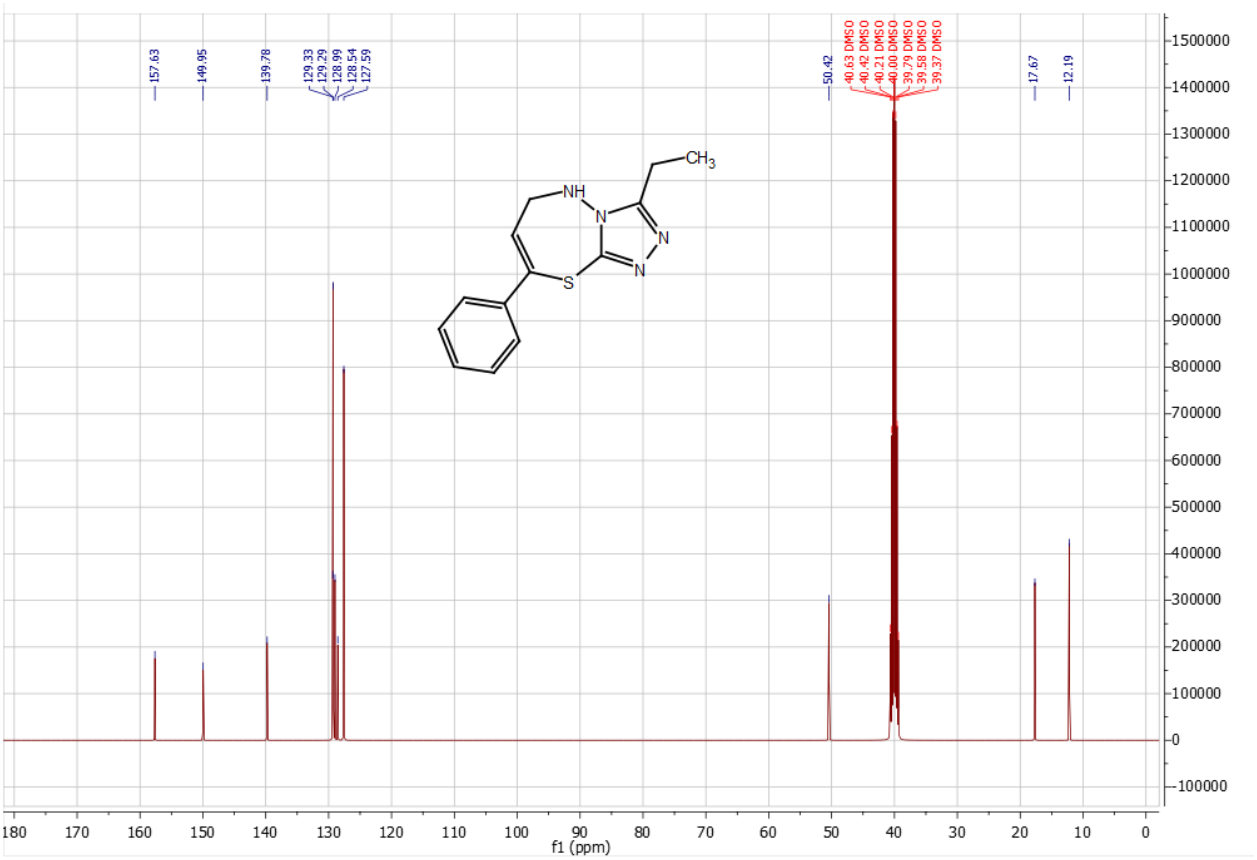


Рисунок А. 44 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **10c**

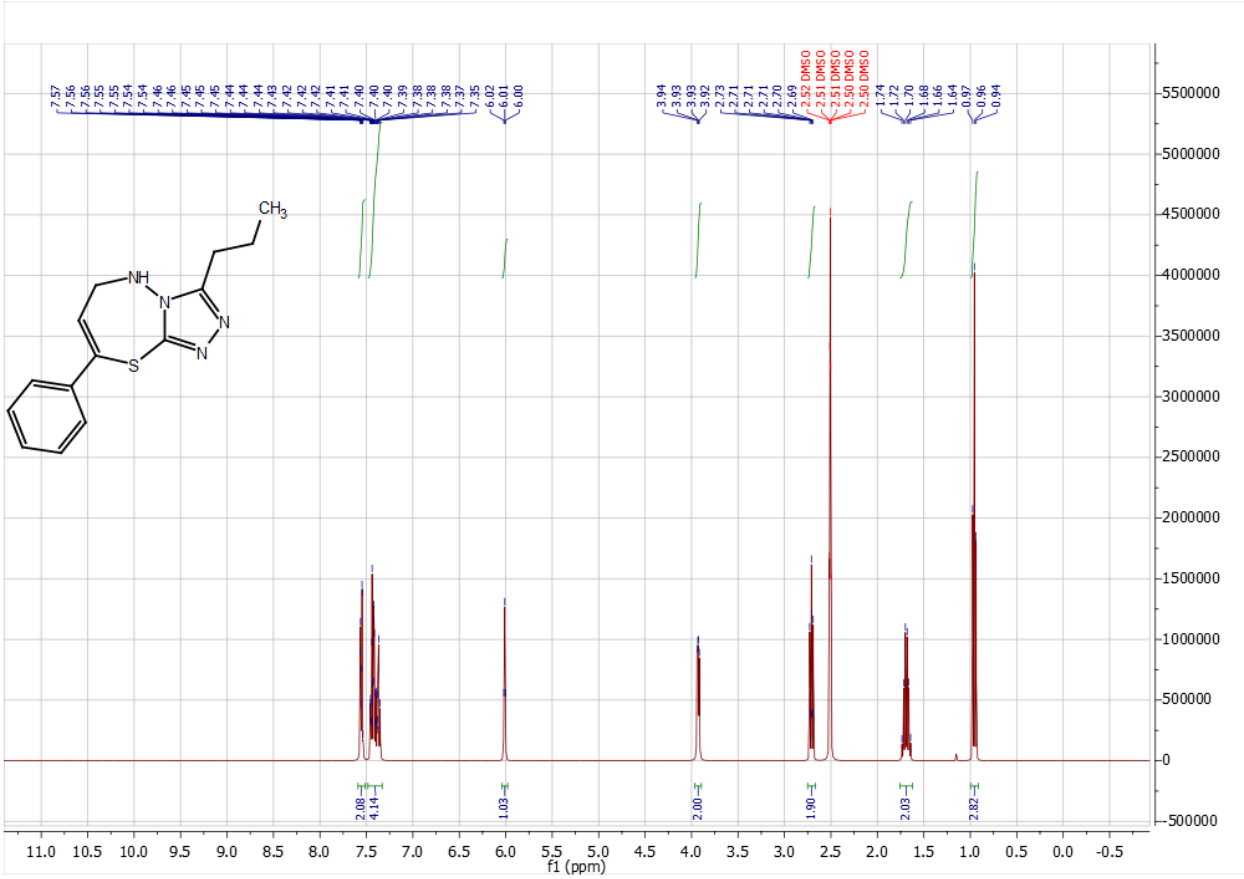


Рисунок А. 45 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **10d**

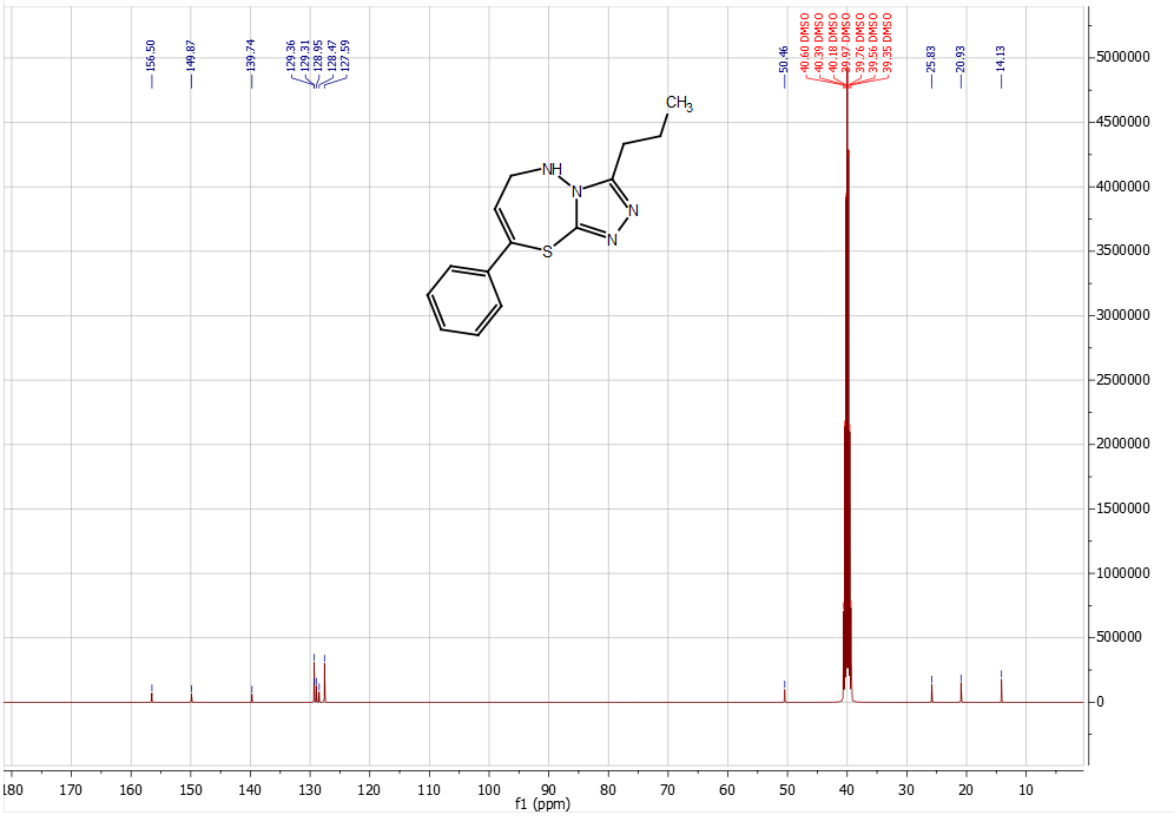


Рисунок А. 46 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **10d**

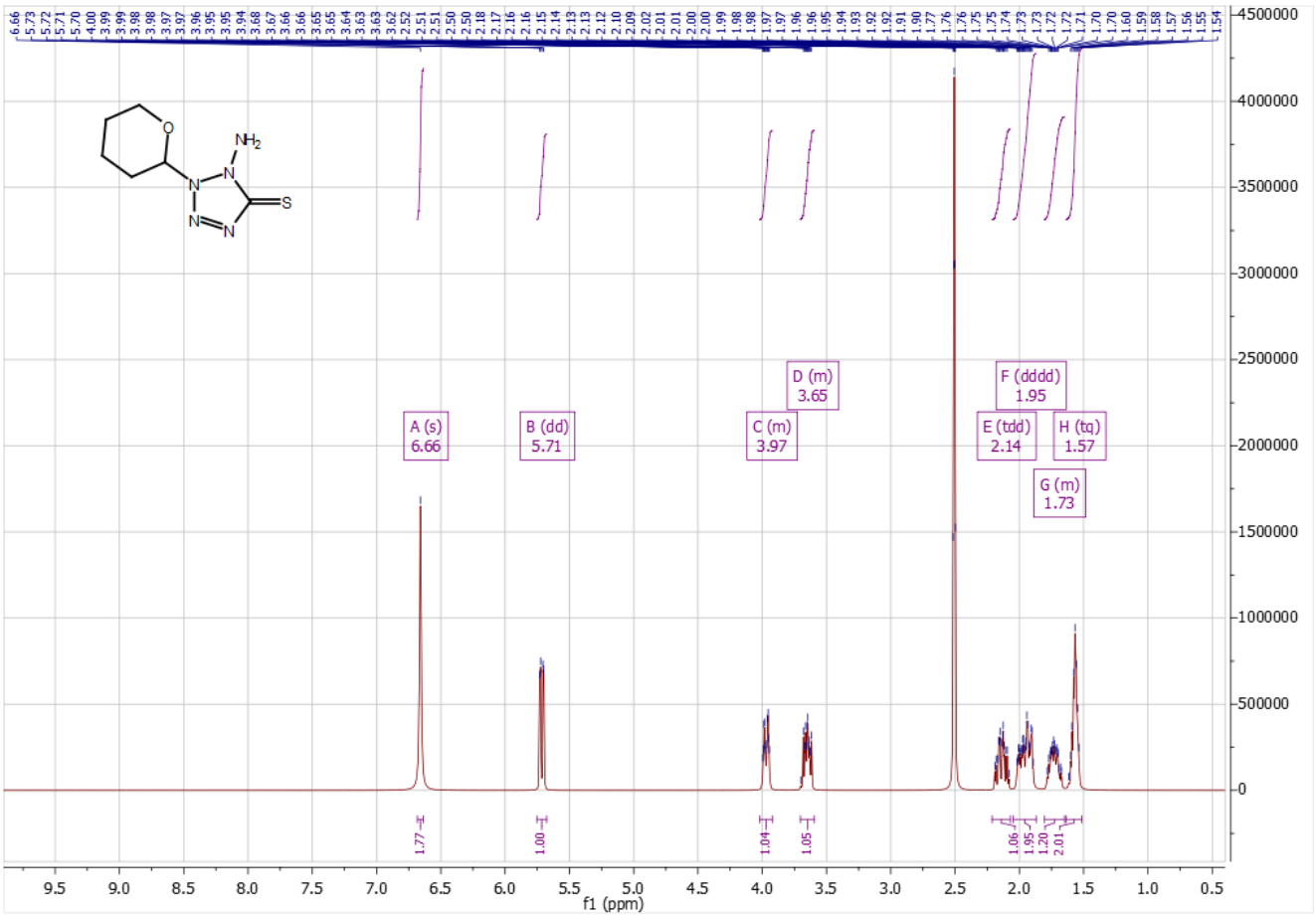


Рисунок А. 47 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **15**

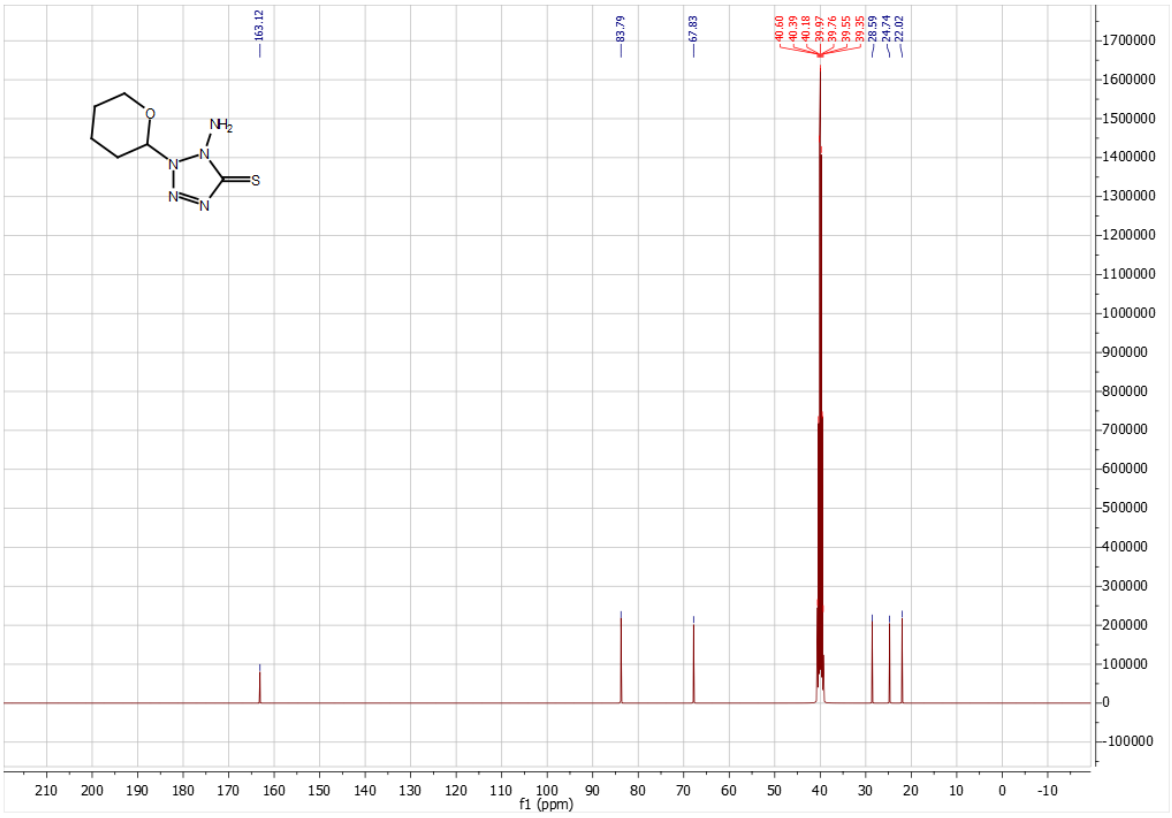


Рисунок А. 48 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **15**

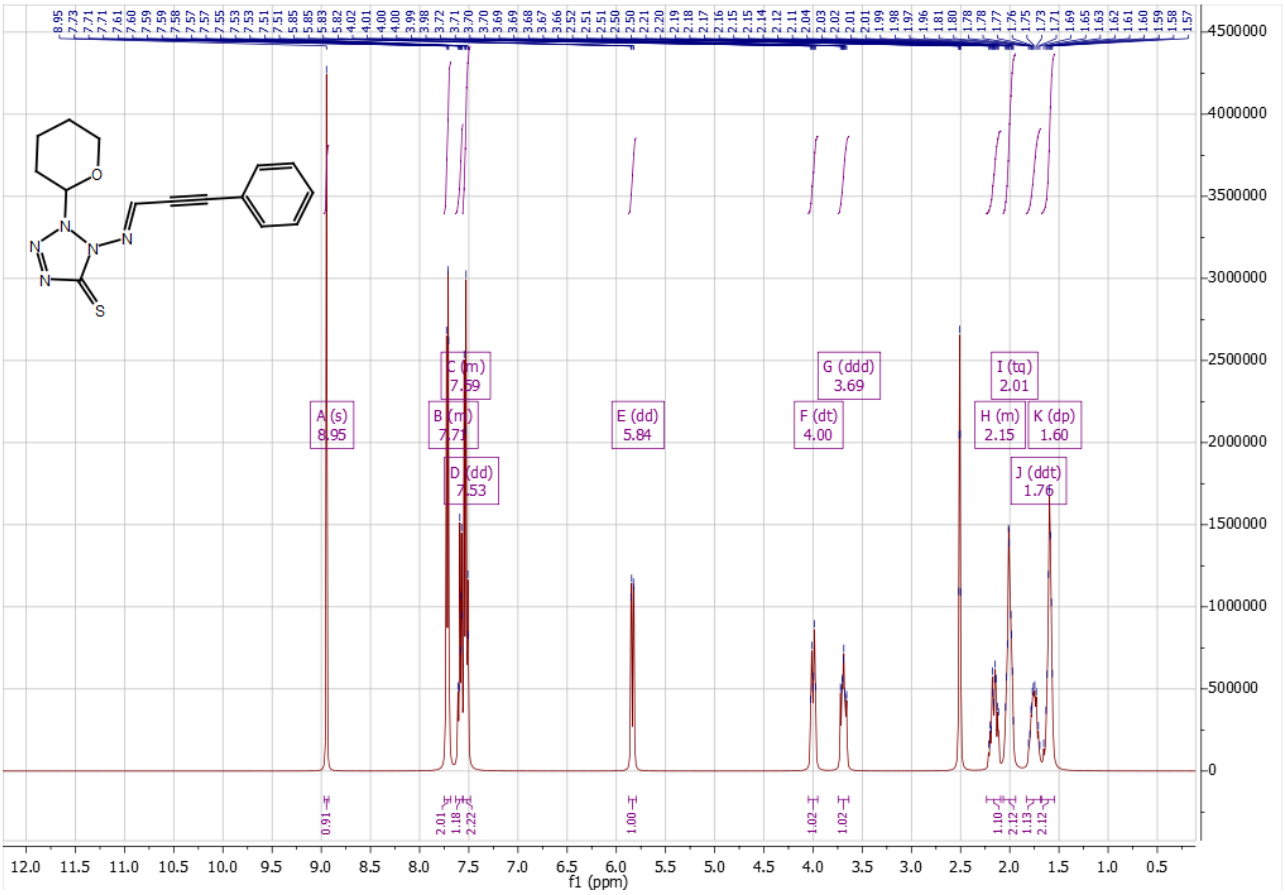


Рисунок А. 49 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **16**

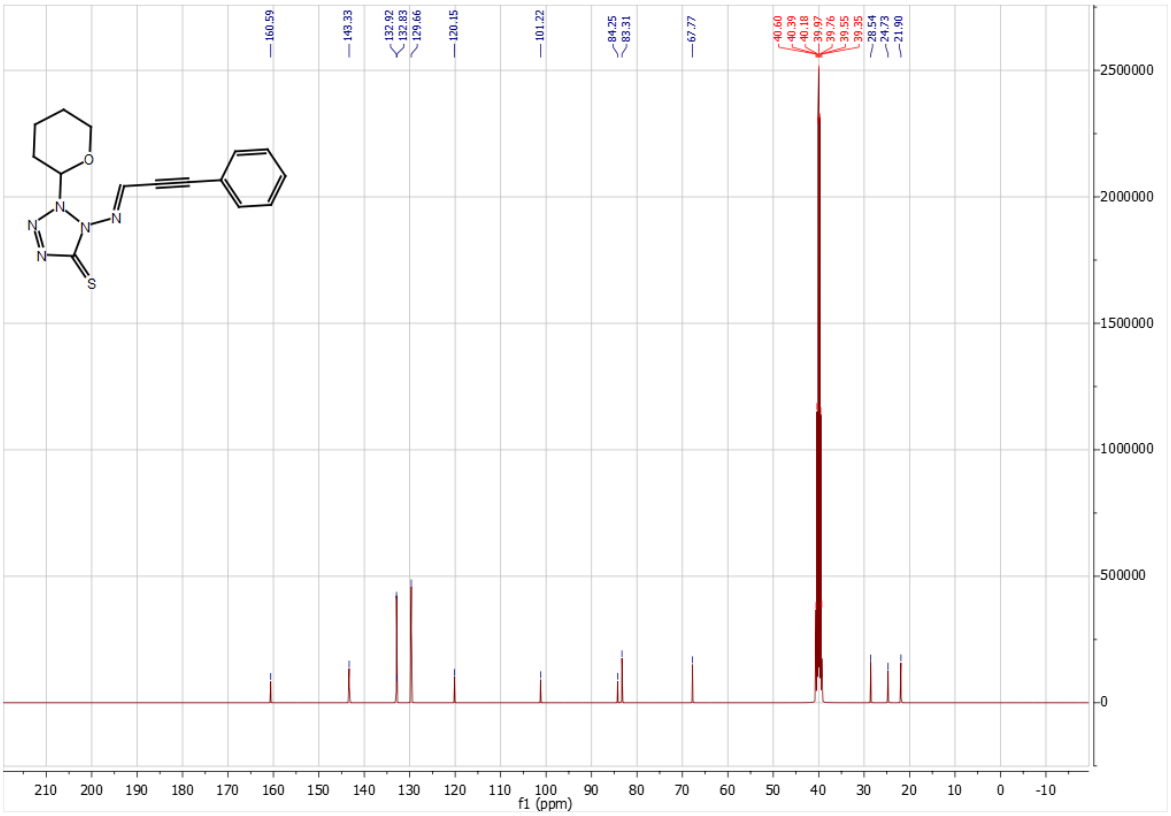


Рисунок А. 50 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **16**

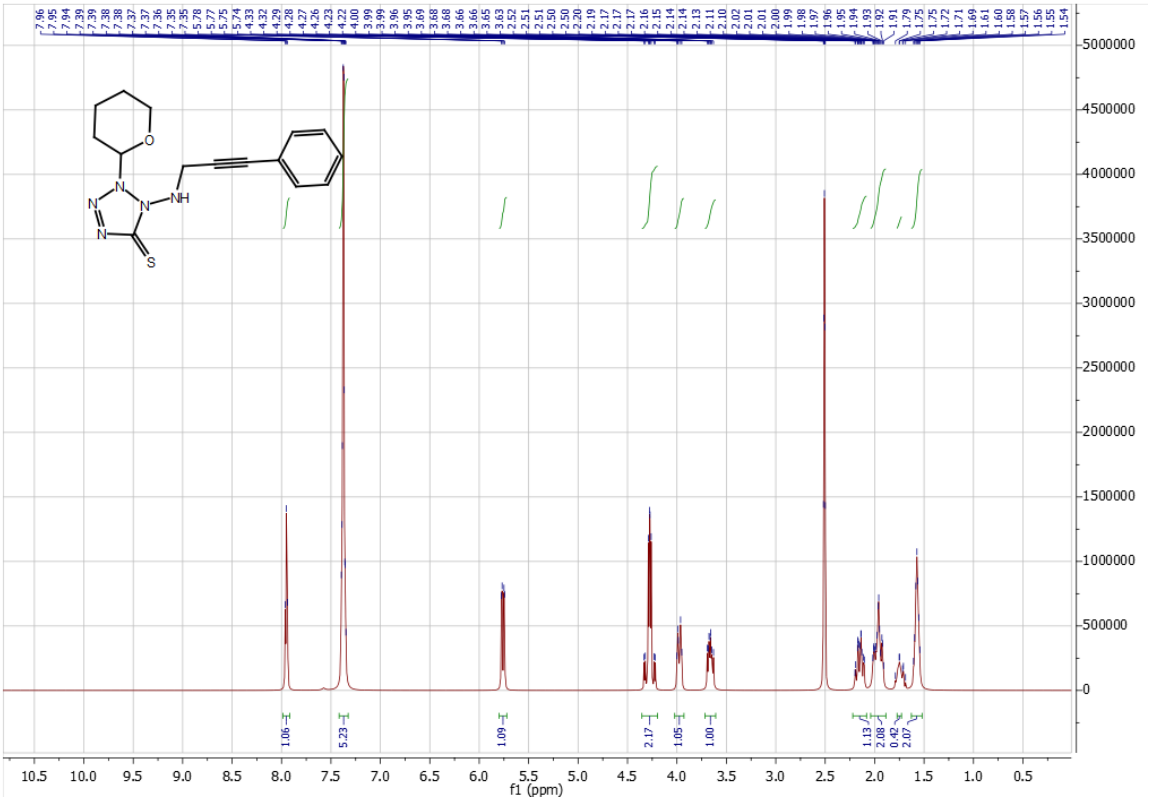


Рисунок А. 51 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **17**

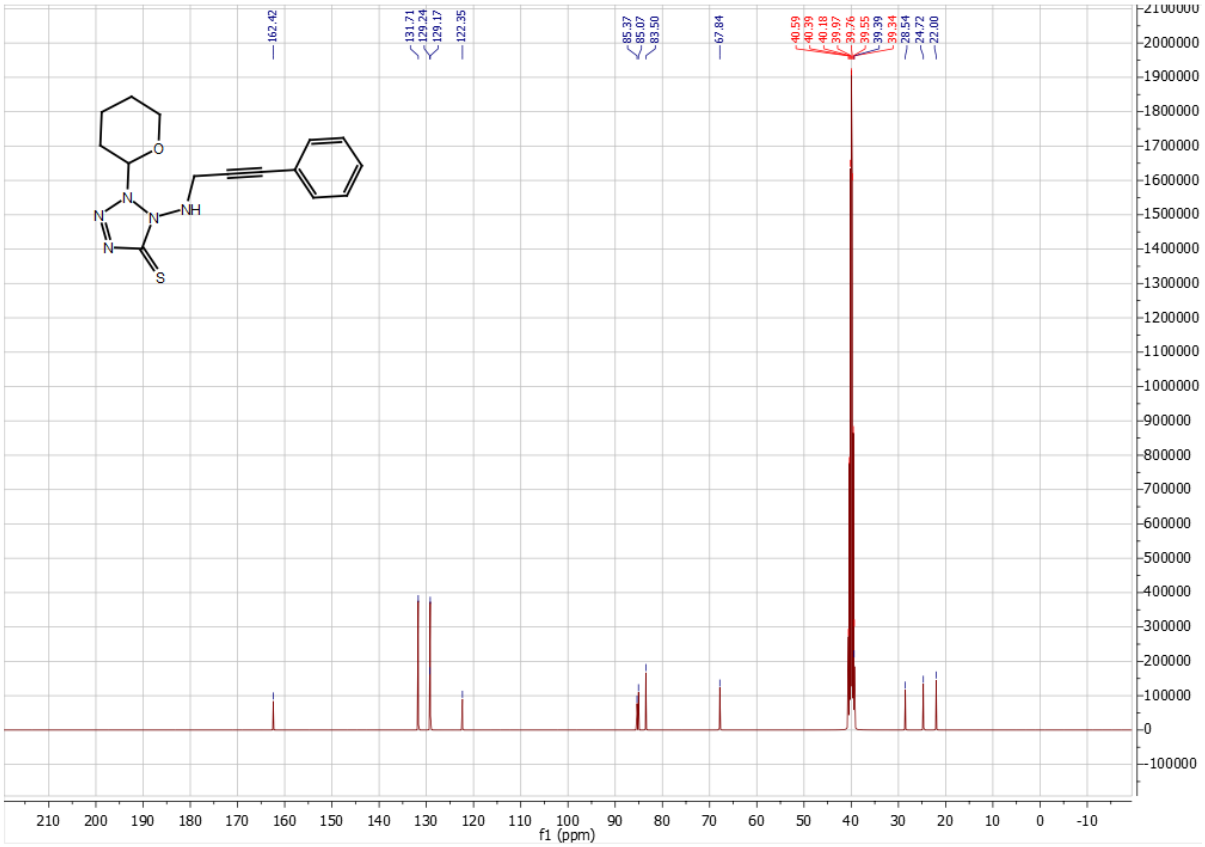


Рисунок А. 52 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **17**

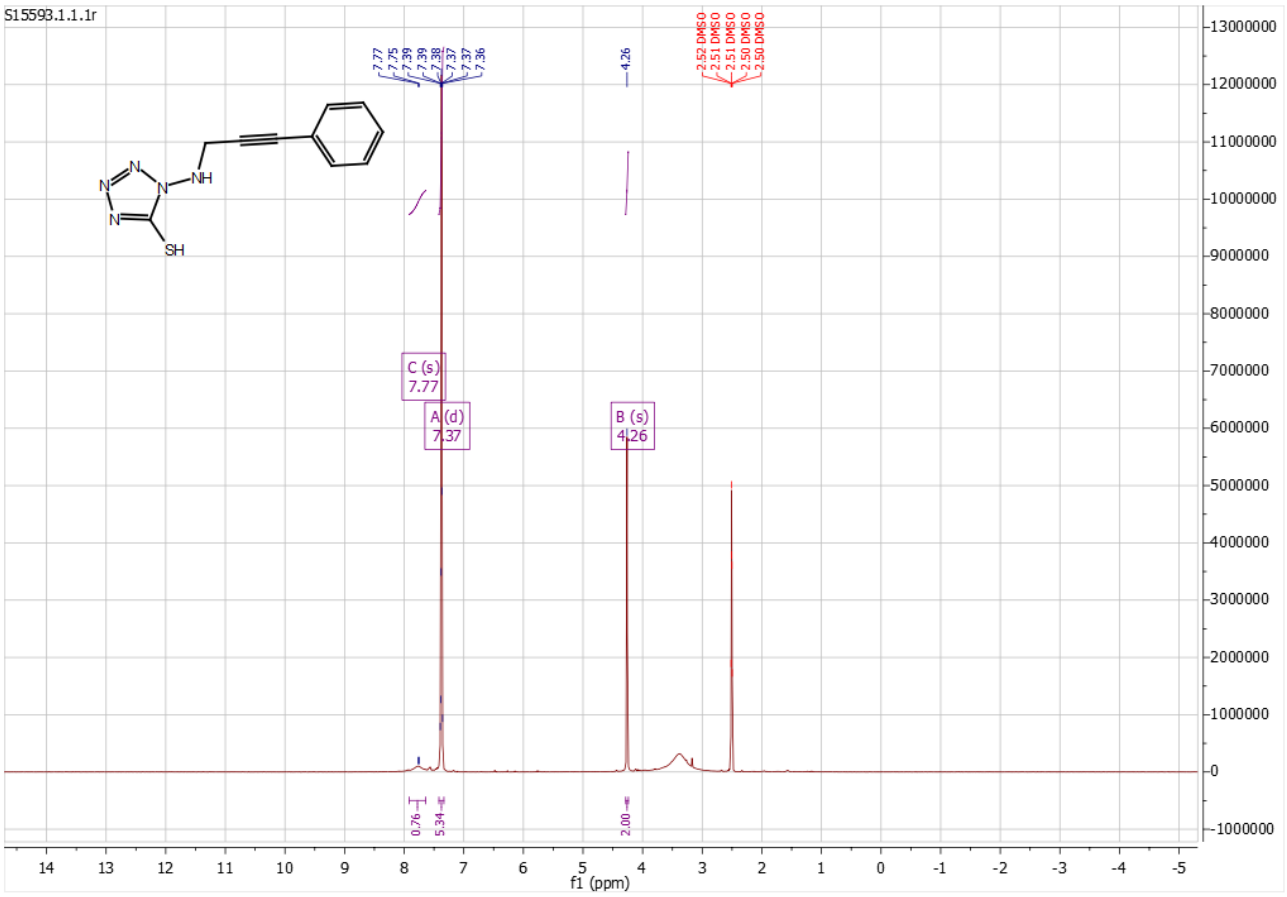


Рисунок А. 53 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **18**

Рисунок А. 54 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **18**

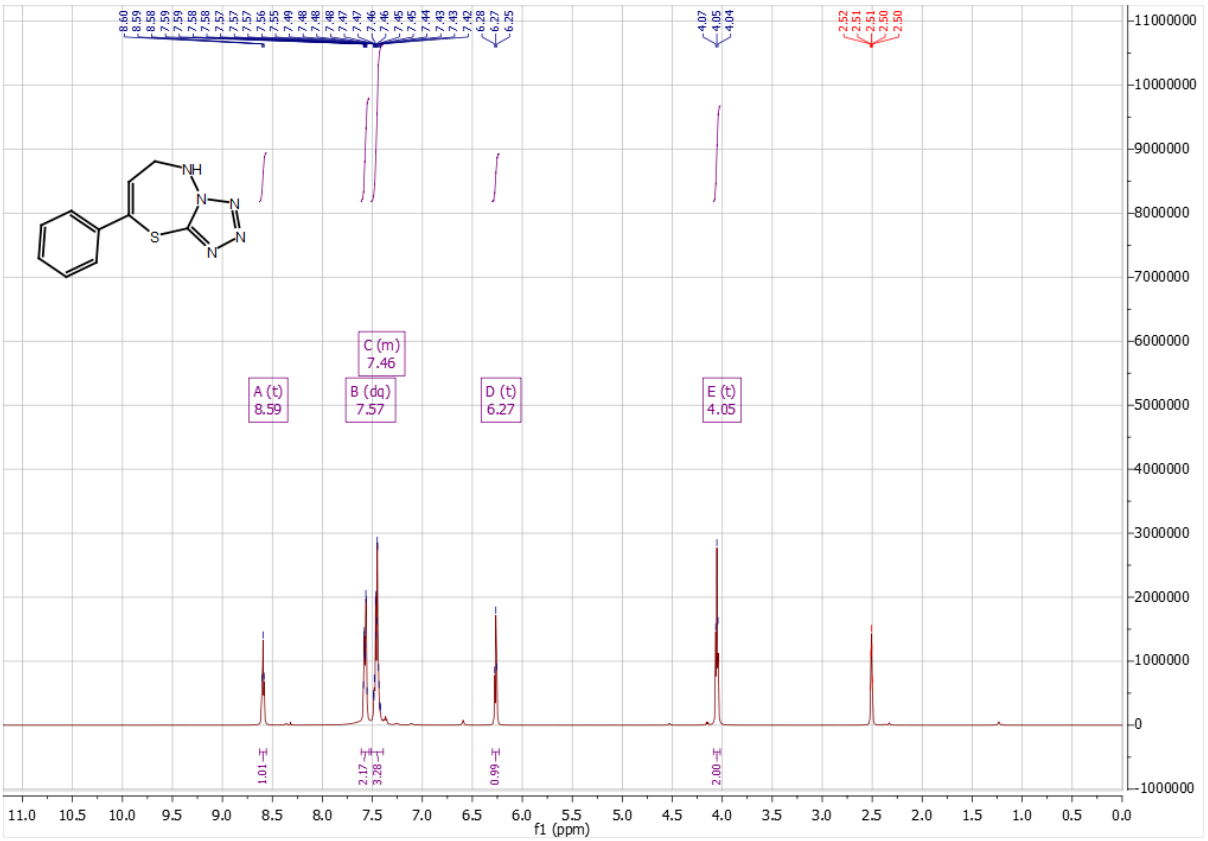


Рисунок А. 55 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **14**

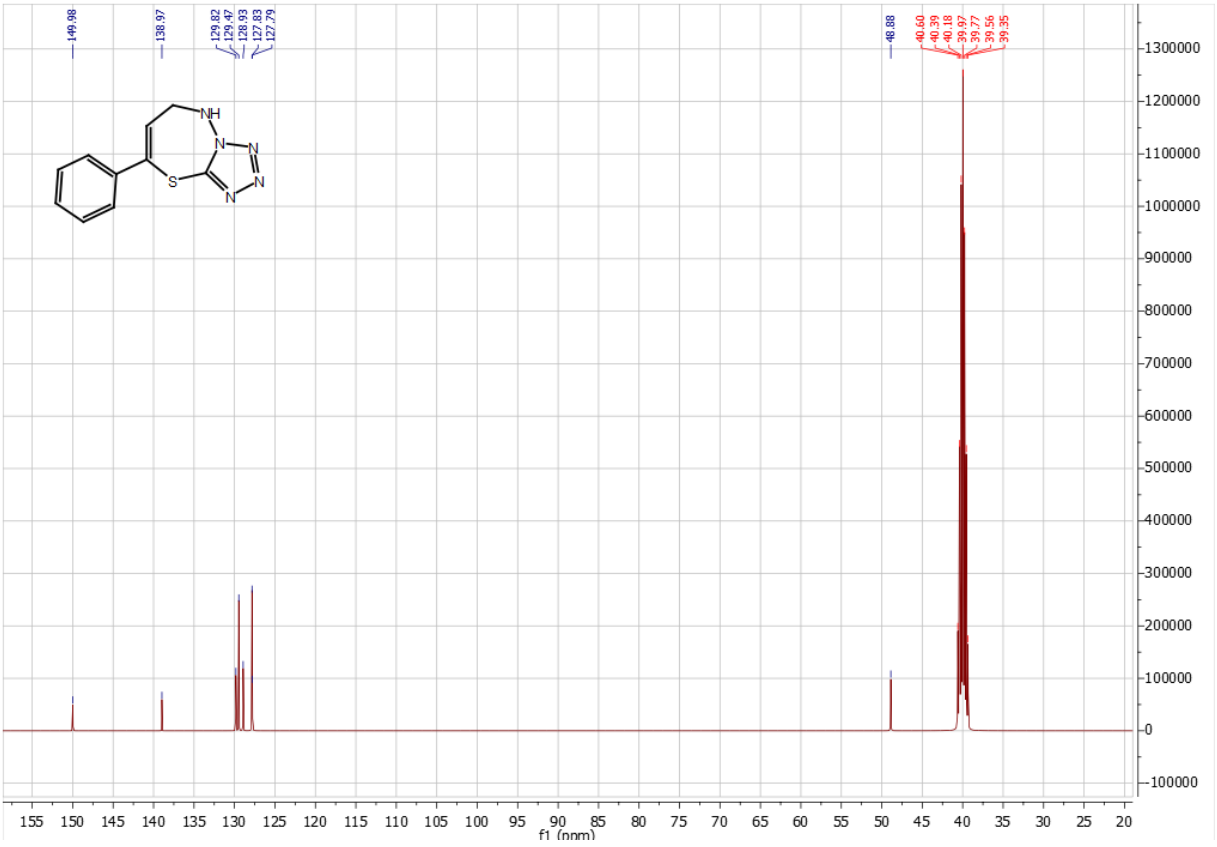


Рисунок А. 56 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **14**

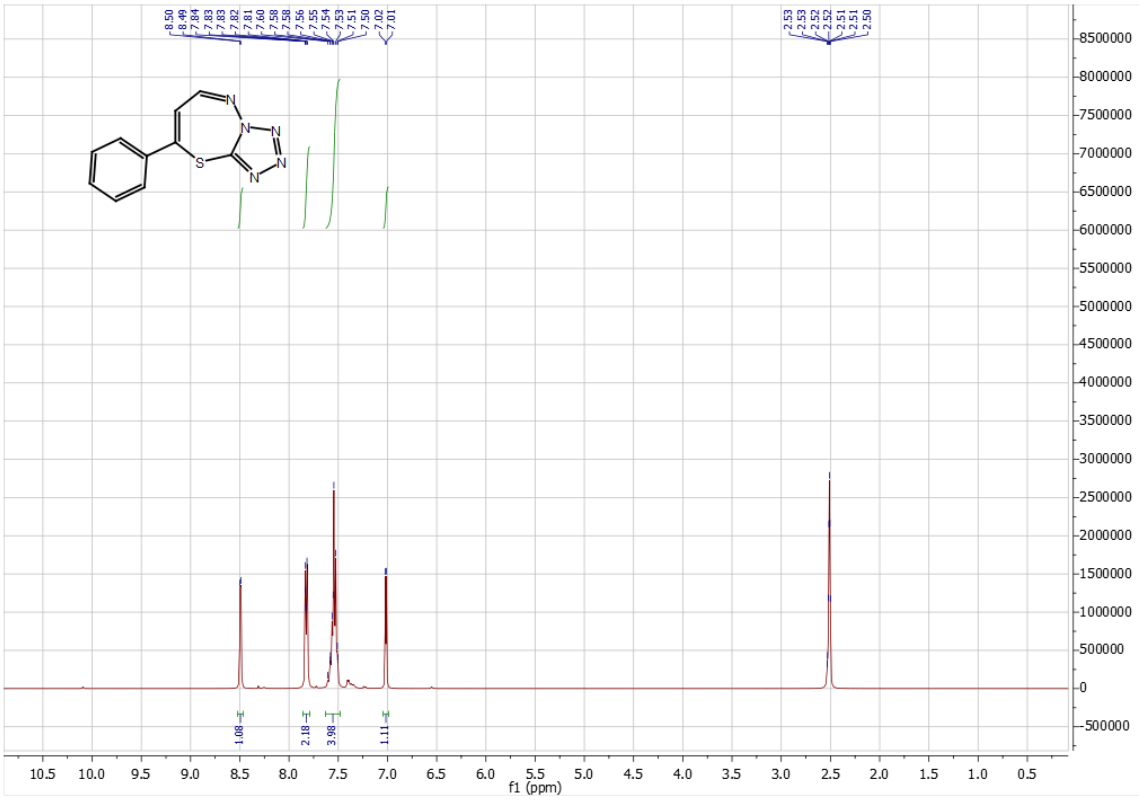


Рисунок А. 57 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **13**

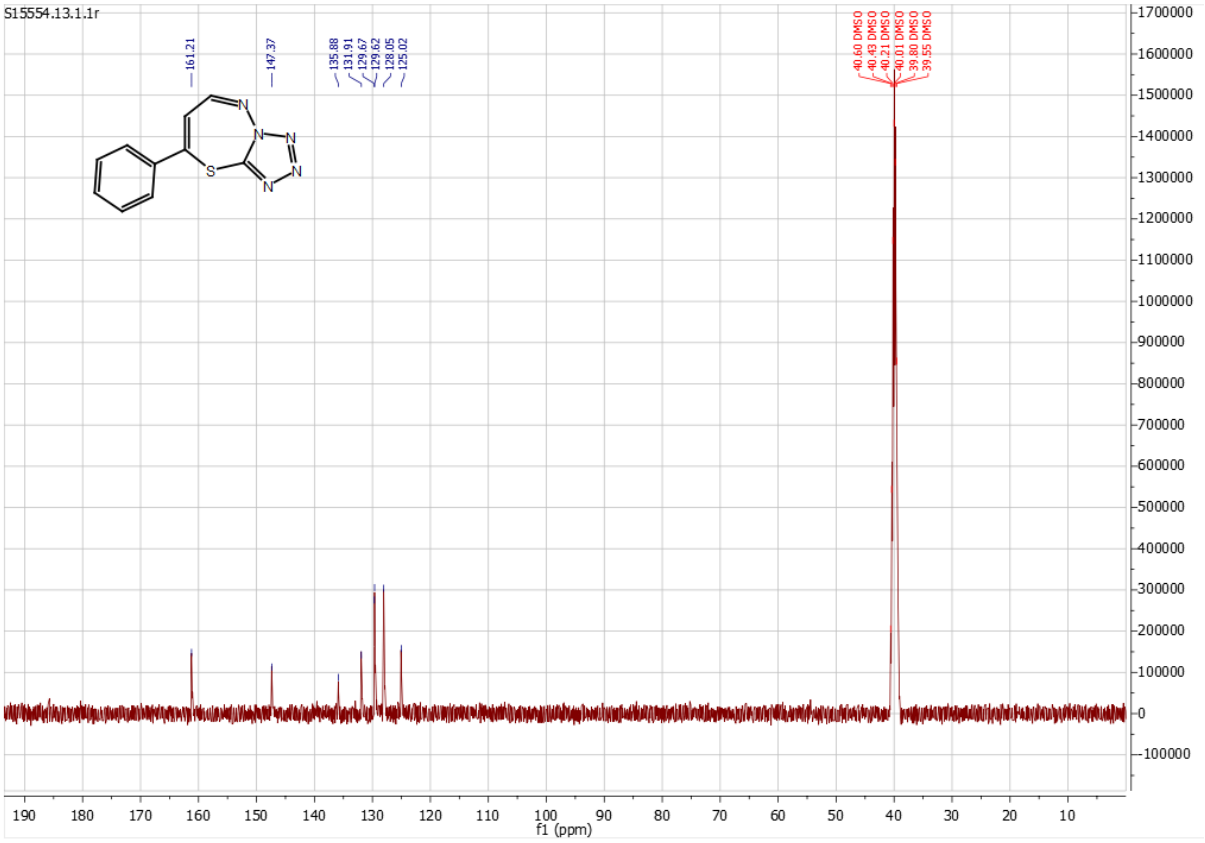


Рисунок А. 58 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **13**

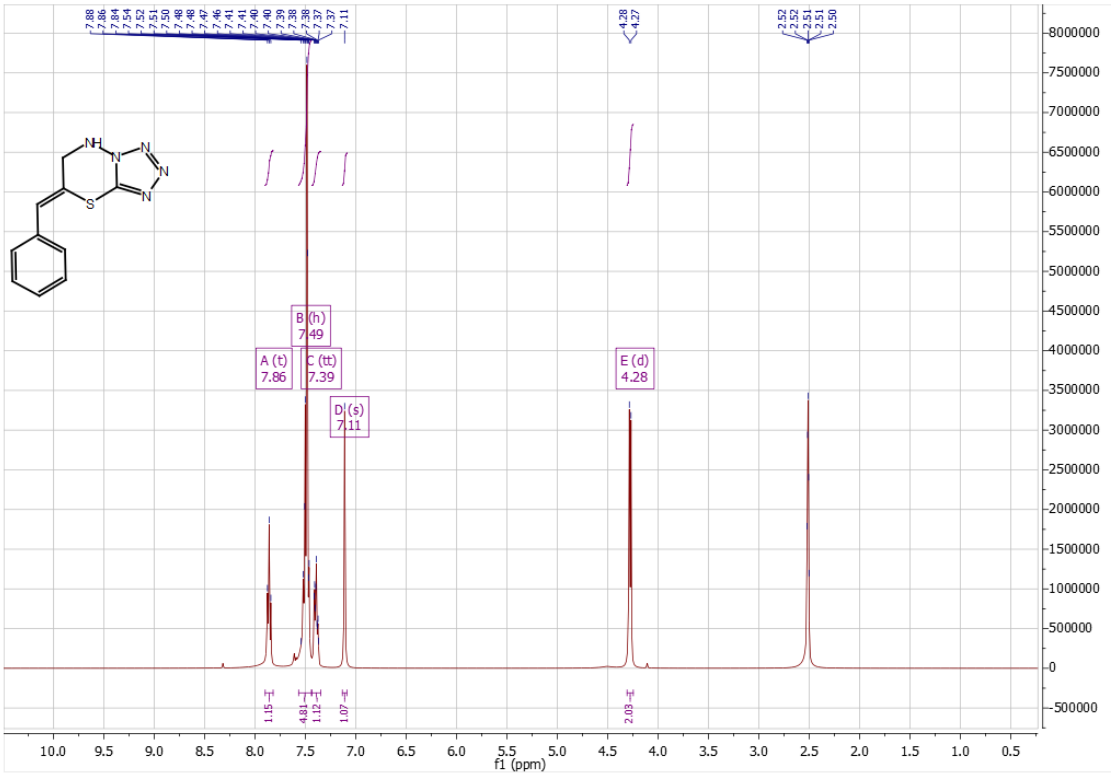


Рисунок А. 59 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **19**

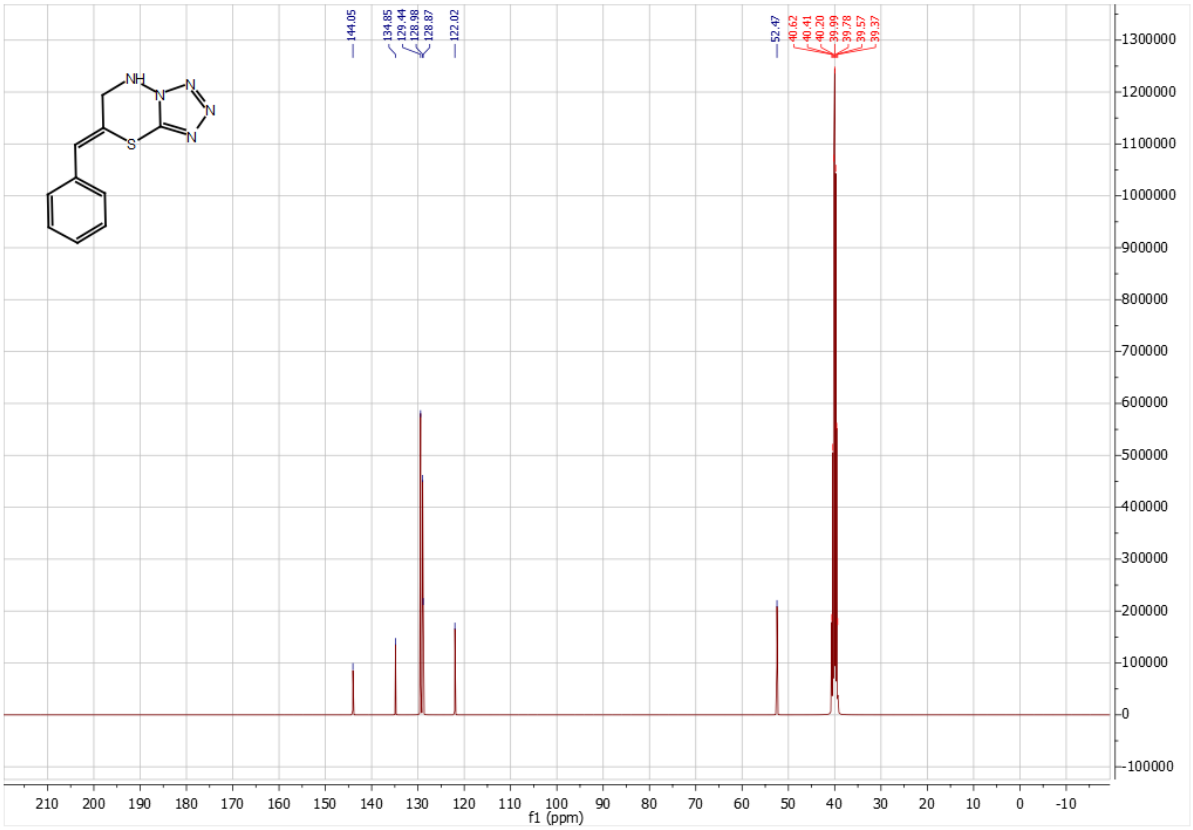


Рисунок А. 60 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **19**

Рисунок А. 61 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **20**

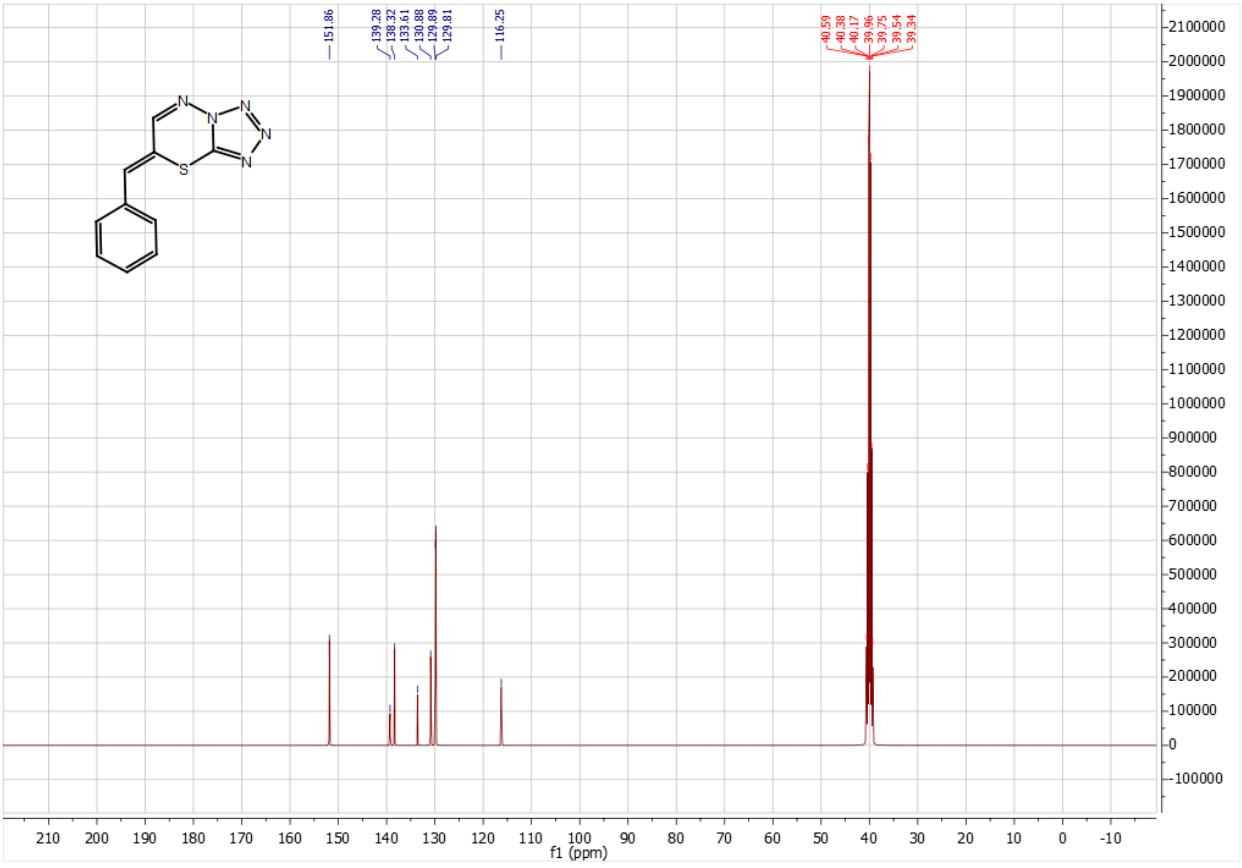


Рисунок А. 62 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **20**

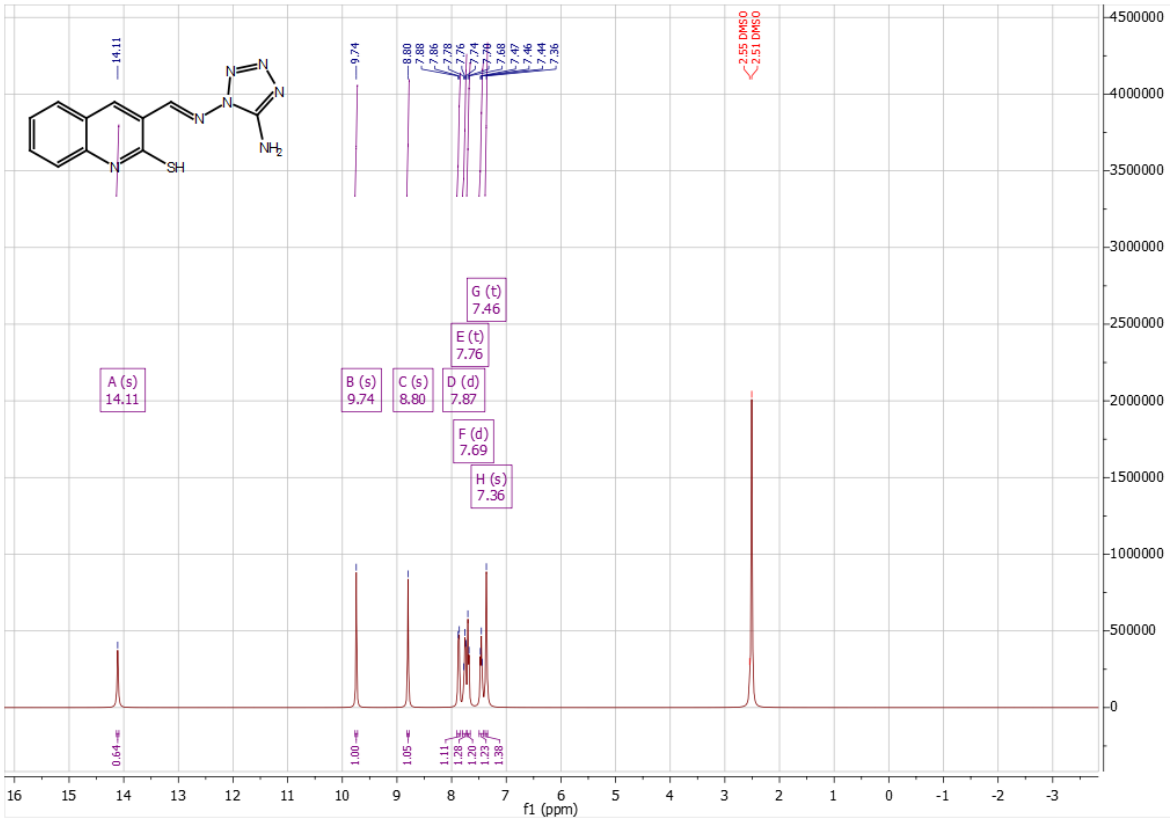


Рисунок А. 63 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **28**

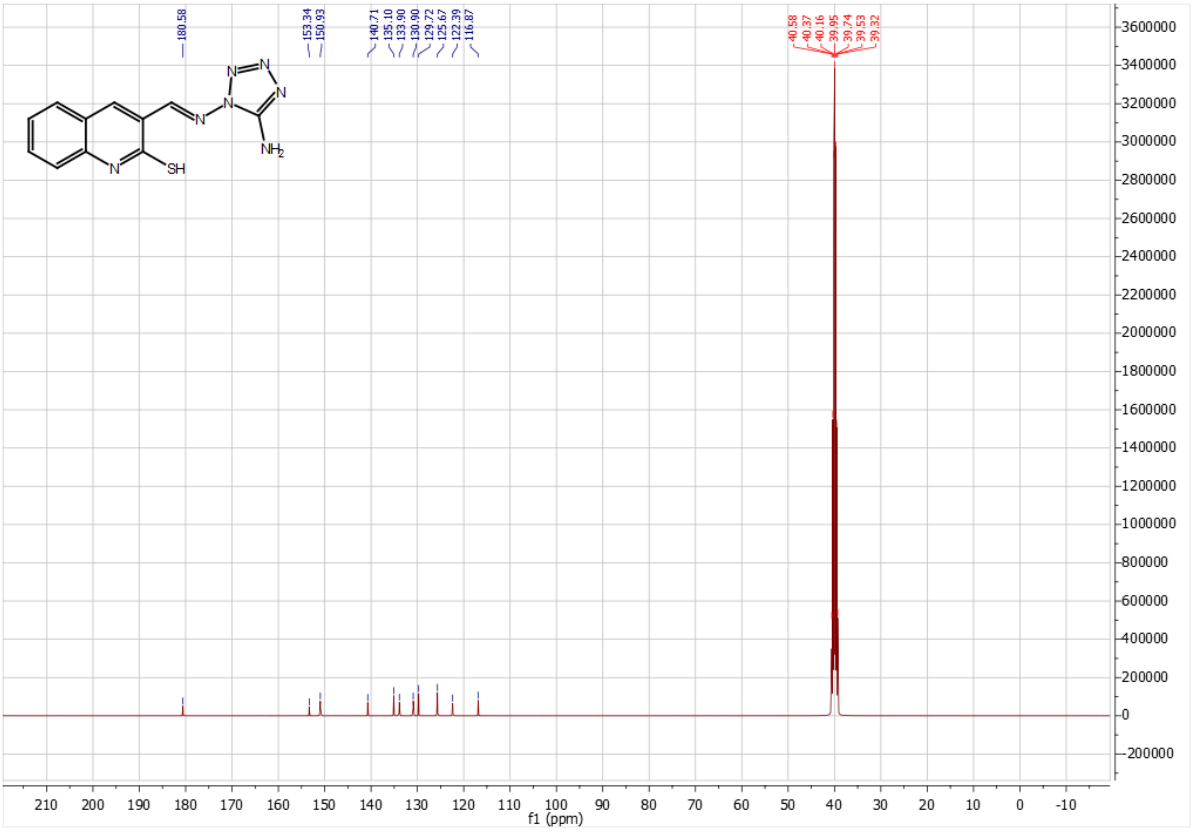


Рисунок А. 64 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **28**

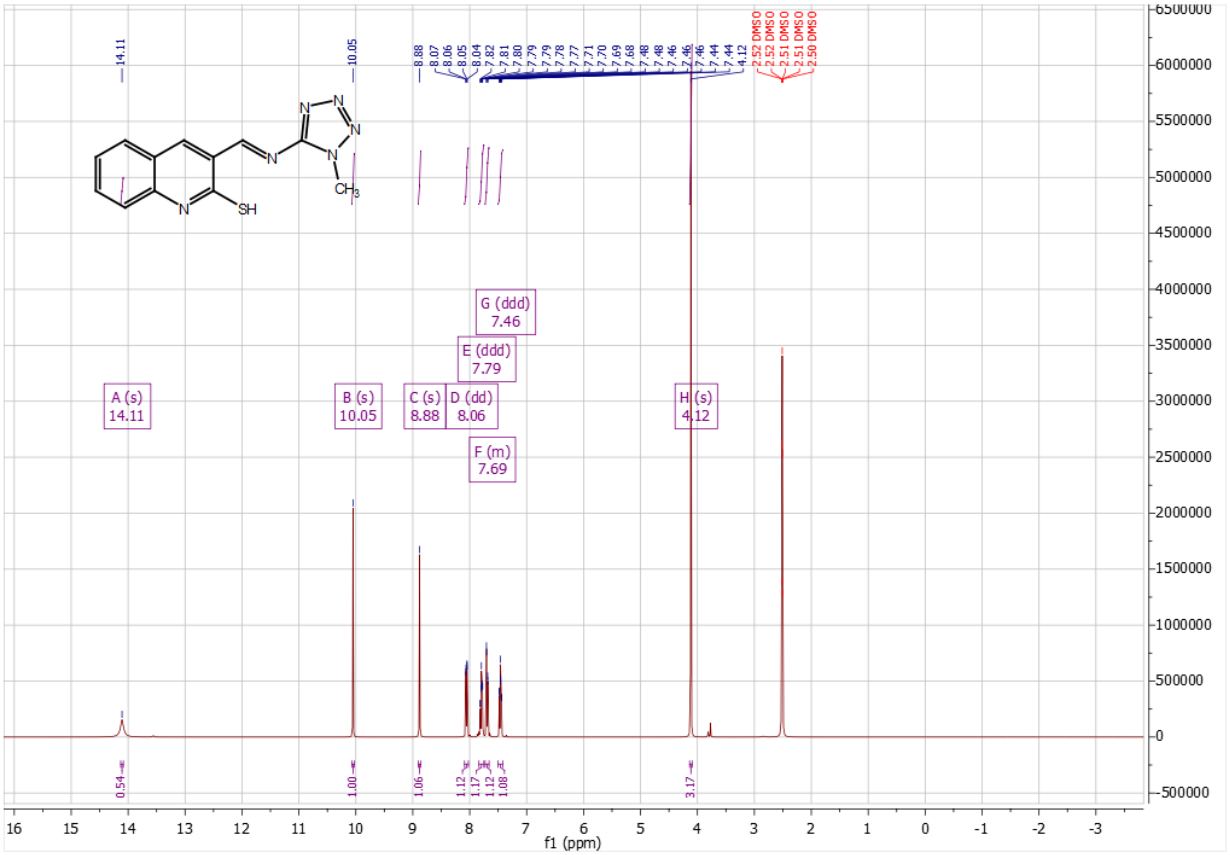


Рисунок А. 65 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **29a**

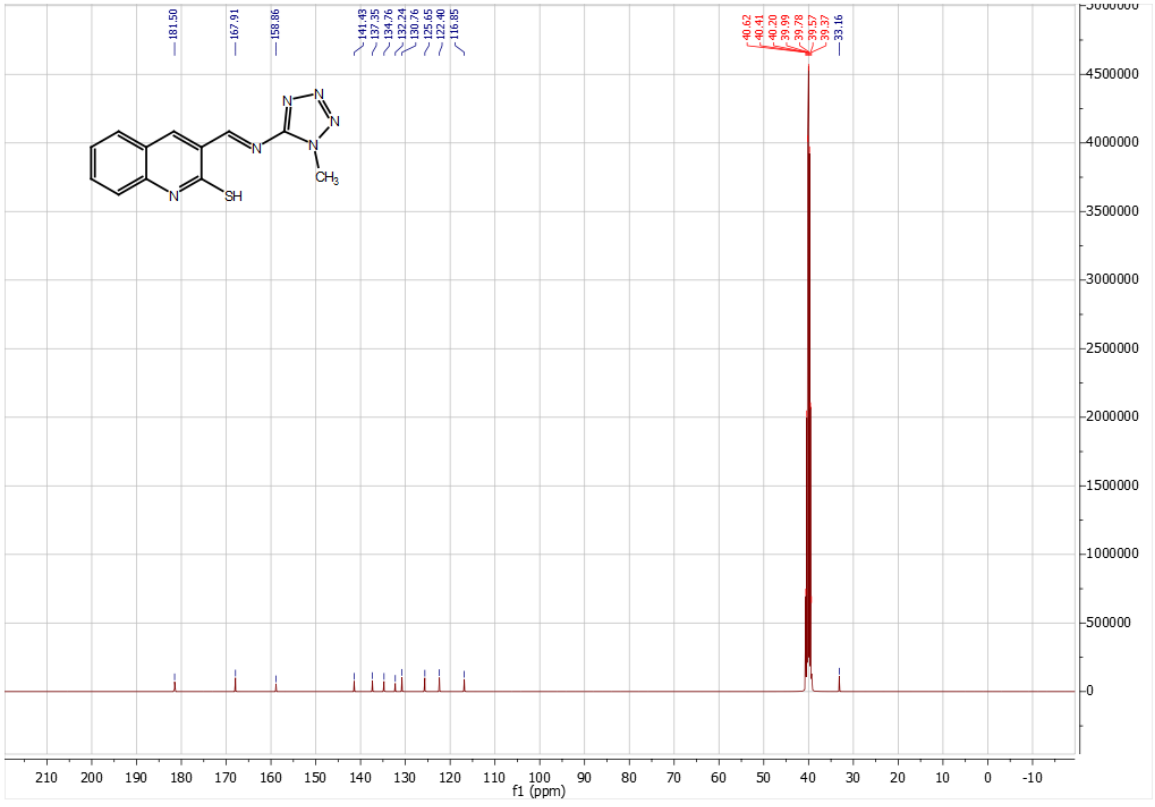


Рисунок А. 66 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **29a**

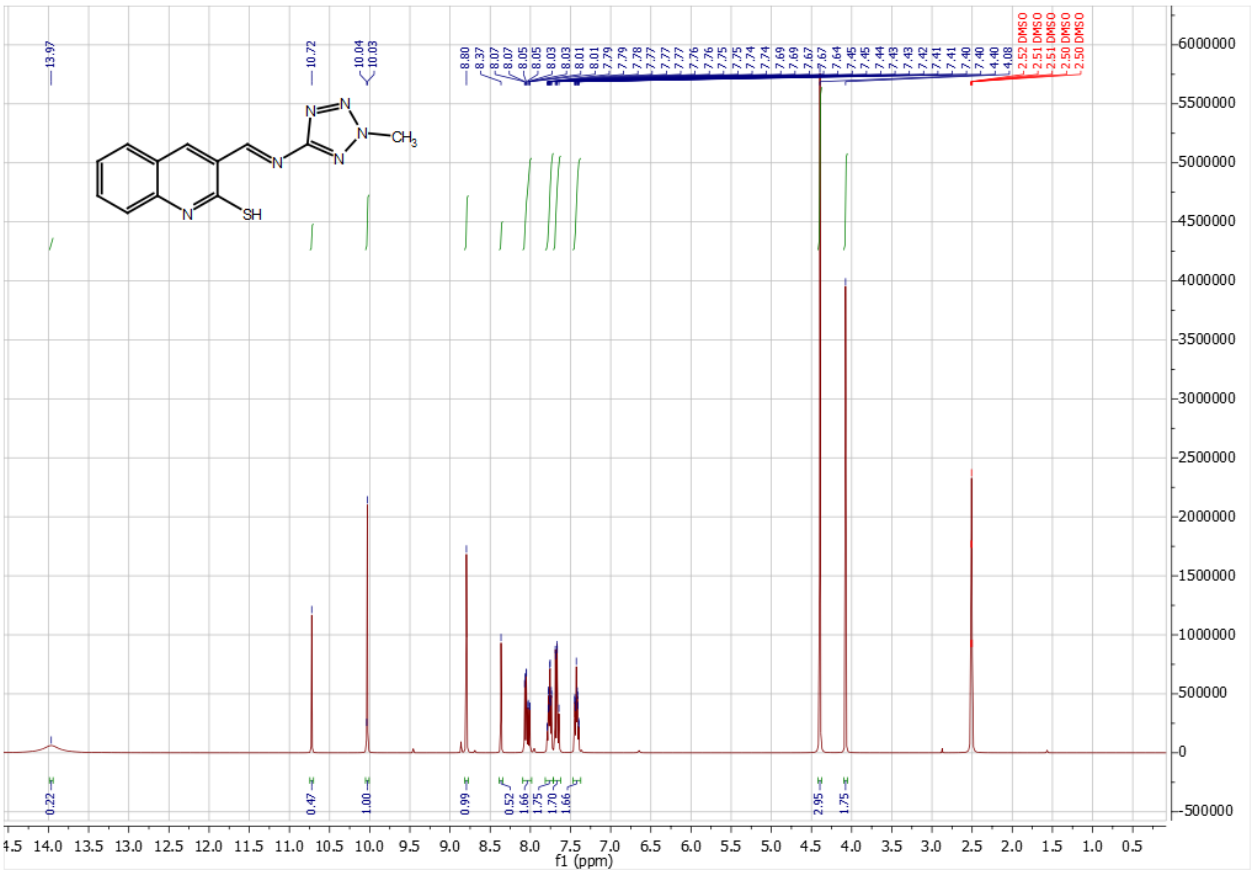


Рисунок А. 67 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **30a**

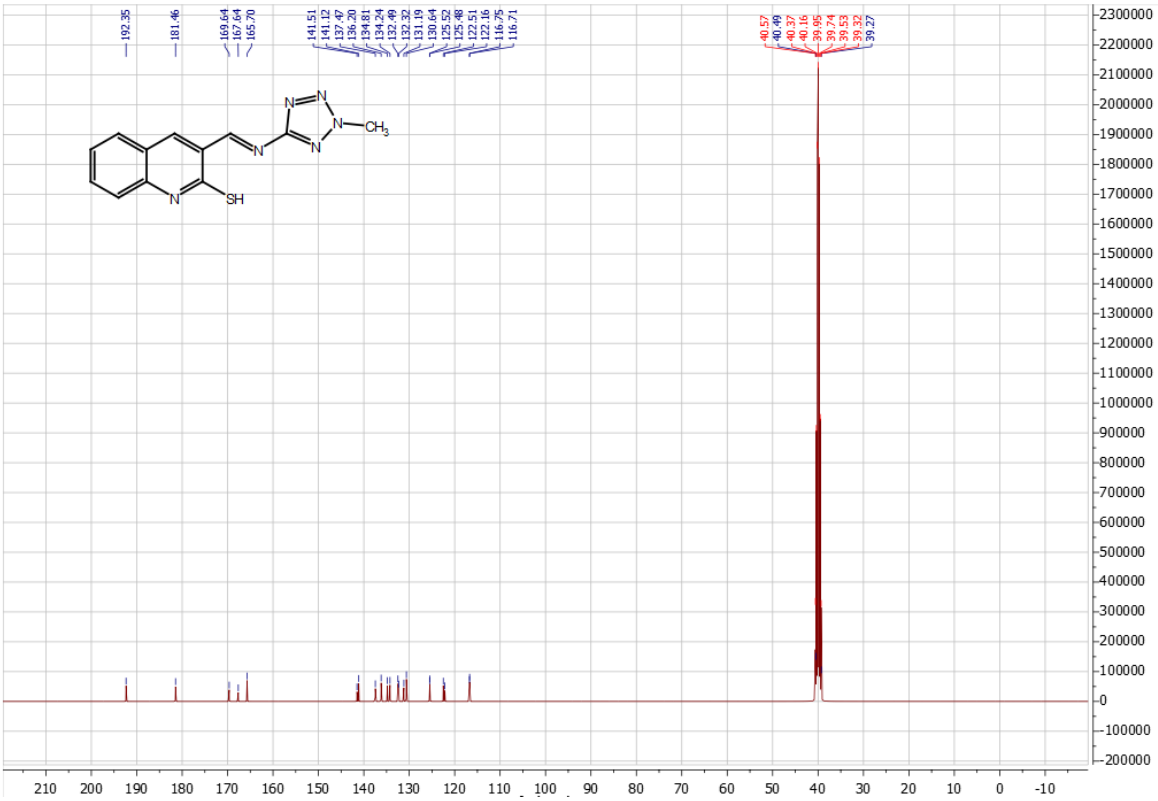


Рисунок А. 68 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **30a**

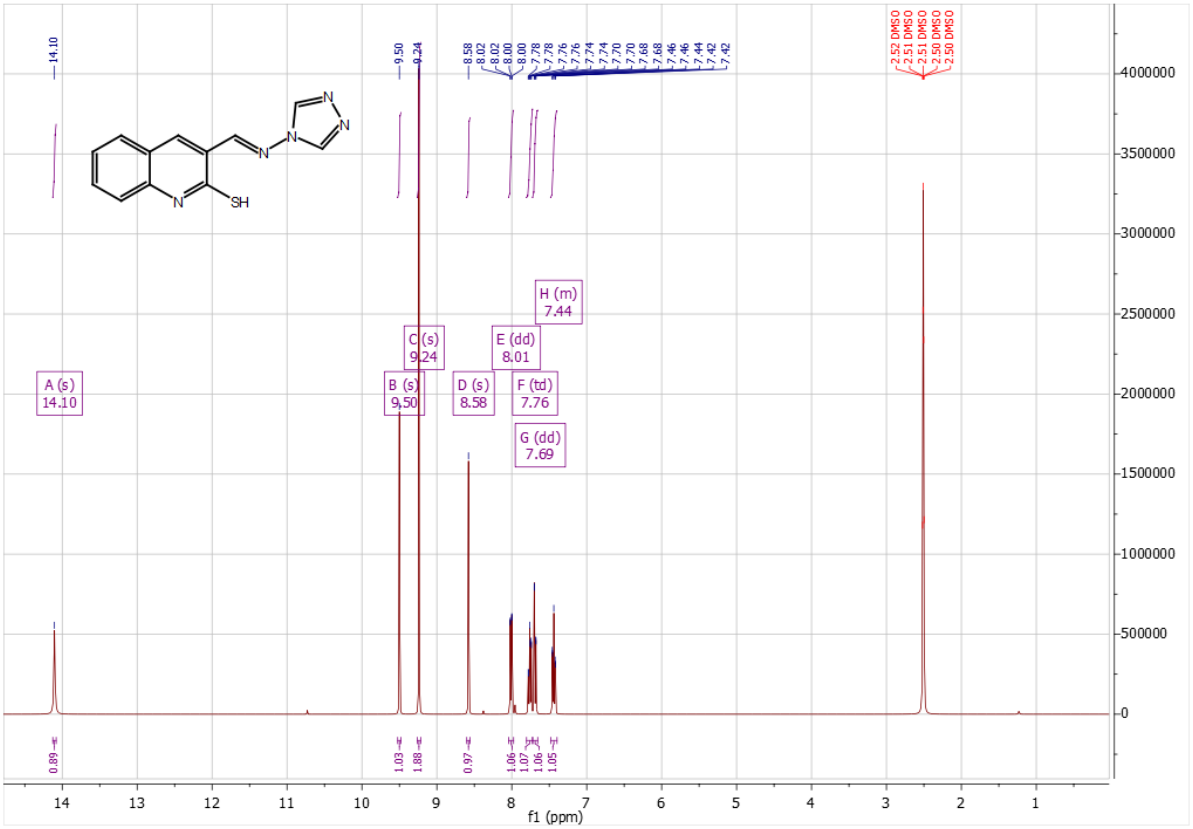


Рисунок А. 69 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **27**

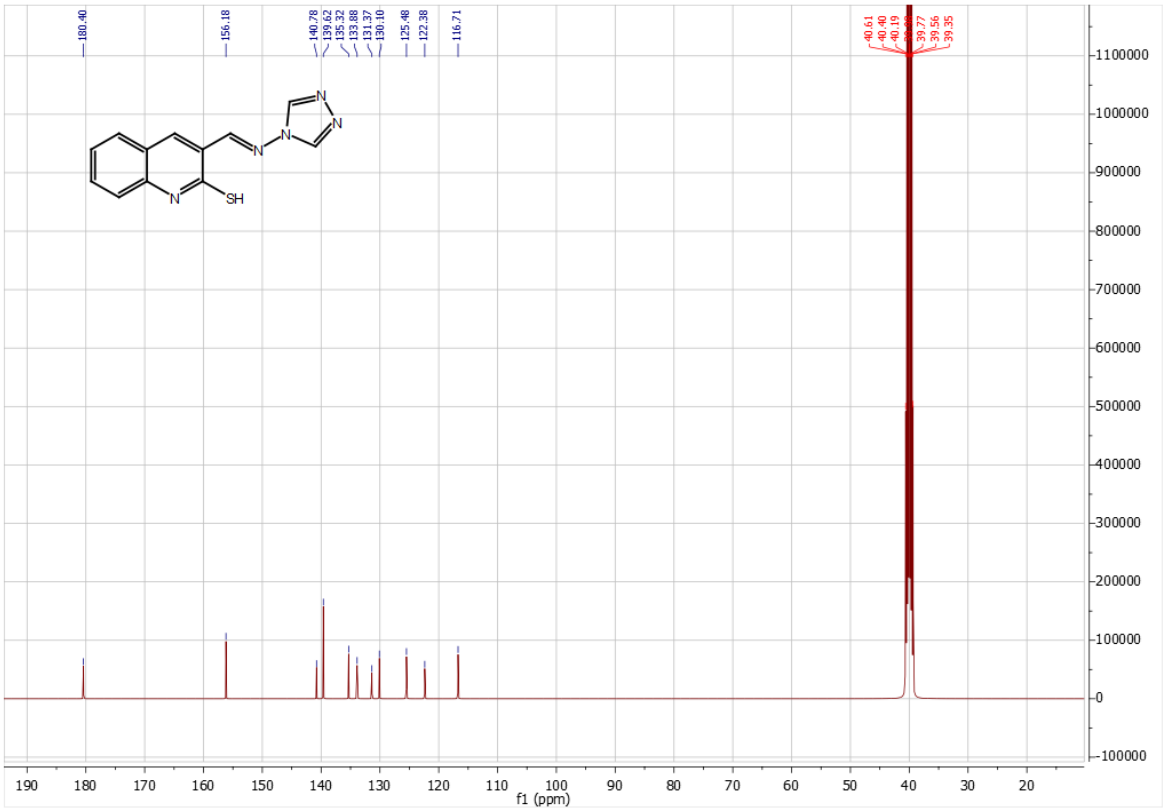


Рисунок А. 70 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **27**

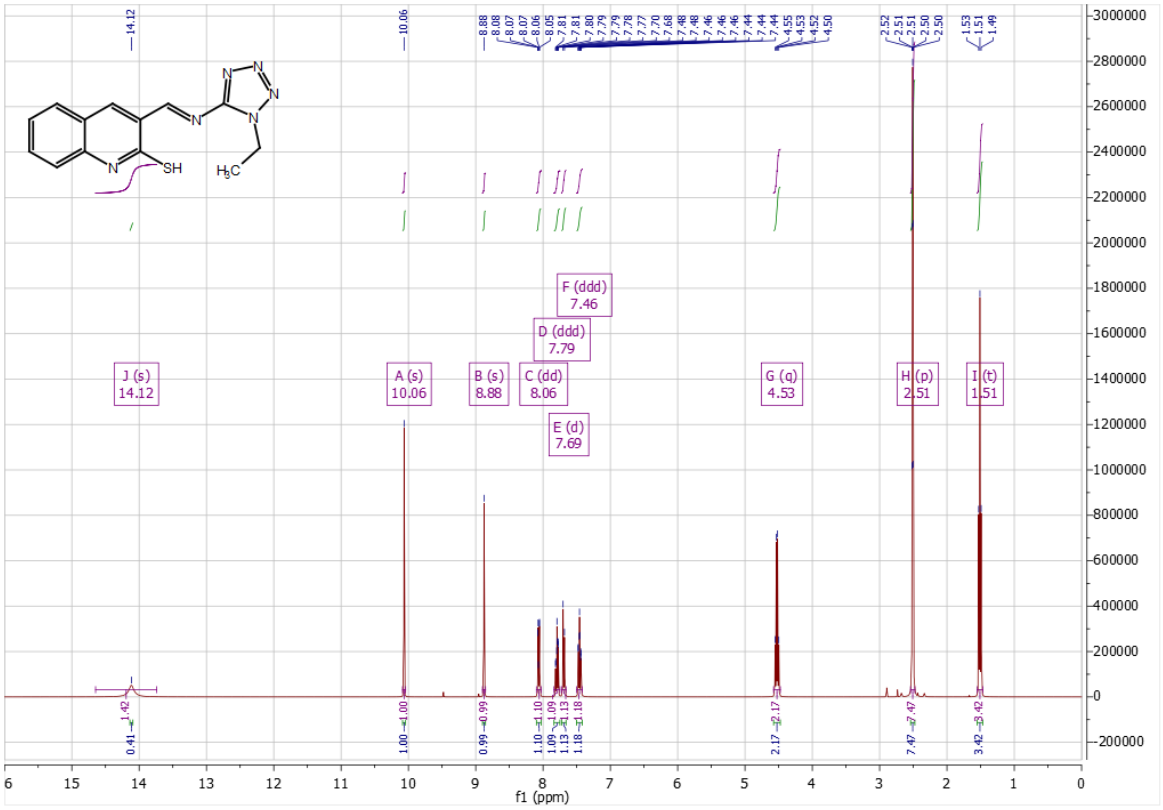


Рисунок А. 71 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **29b**

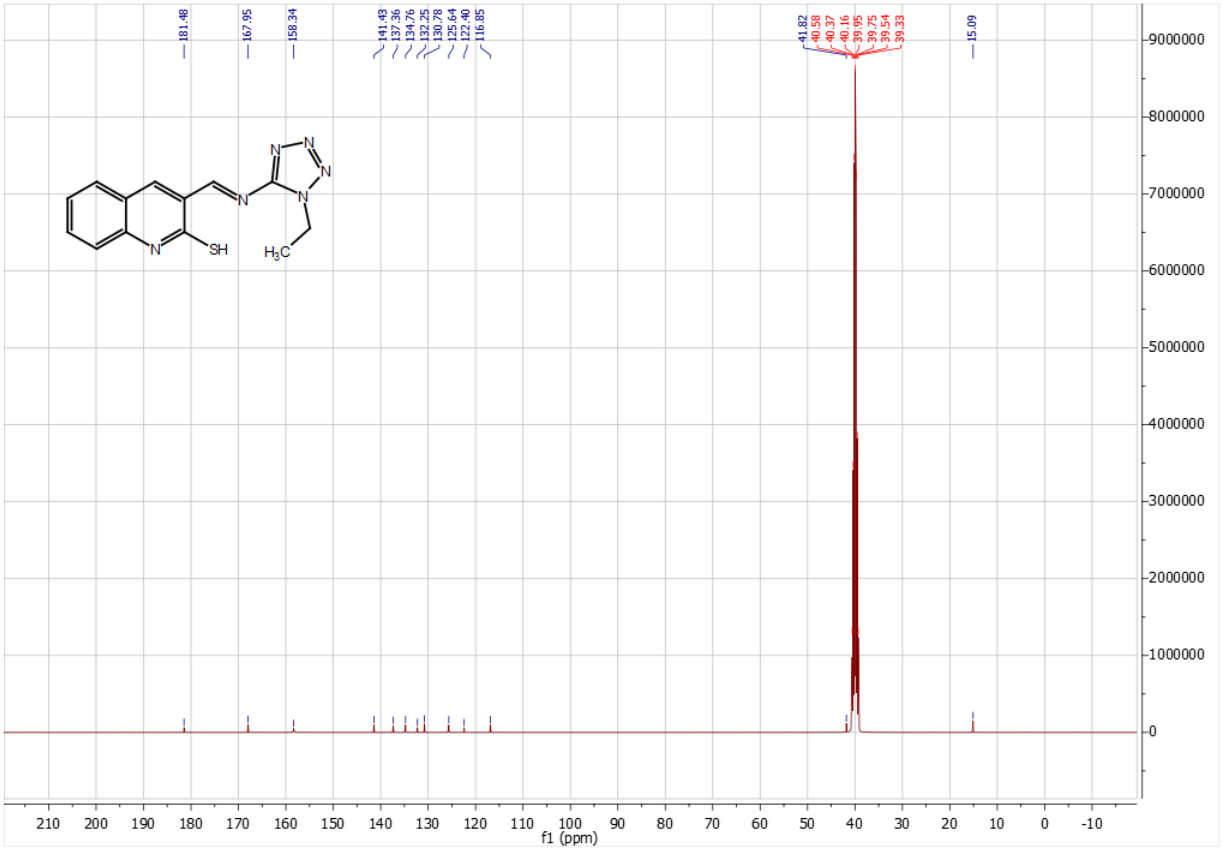


Рисунок А. 72 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **29b**

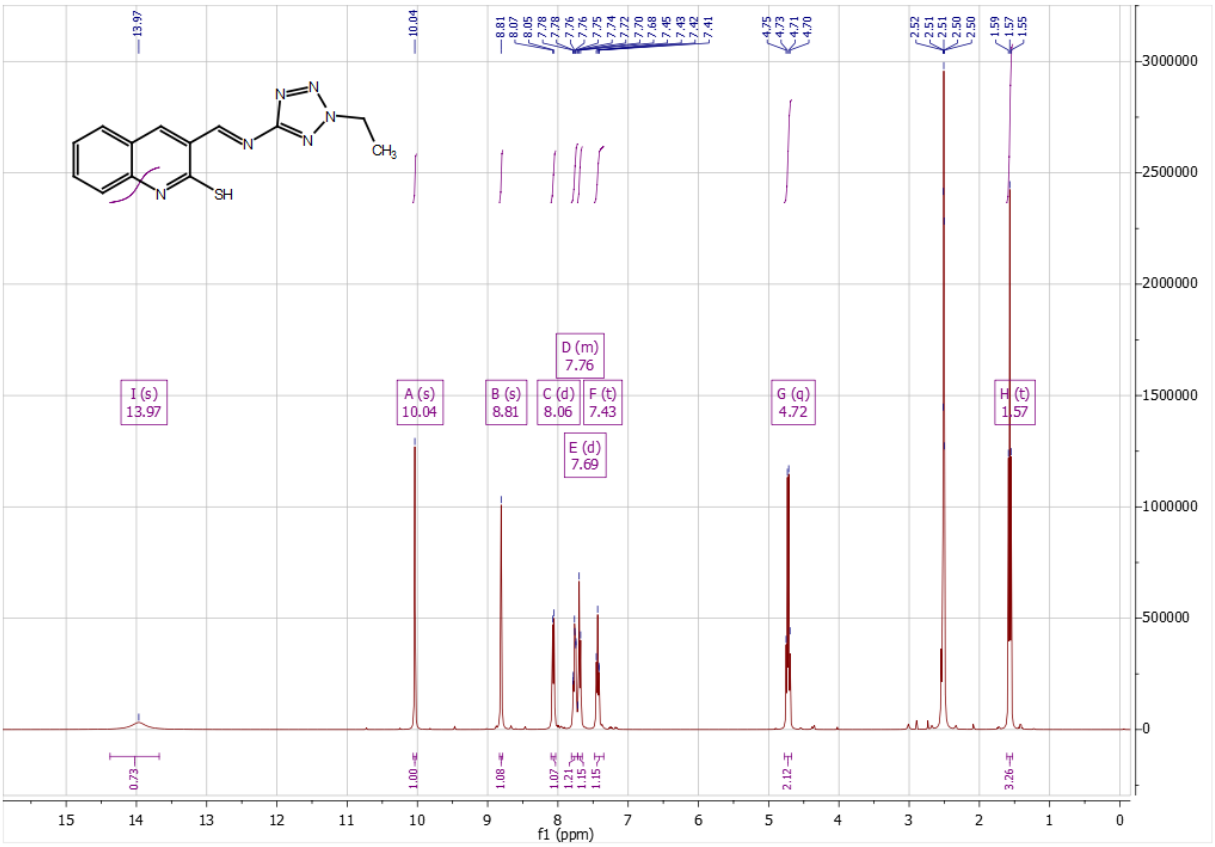


Рисунок А. 73 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **30b**

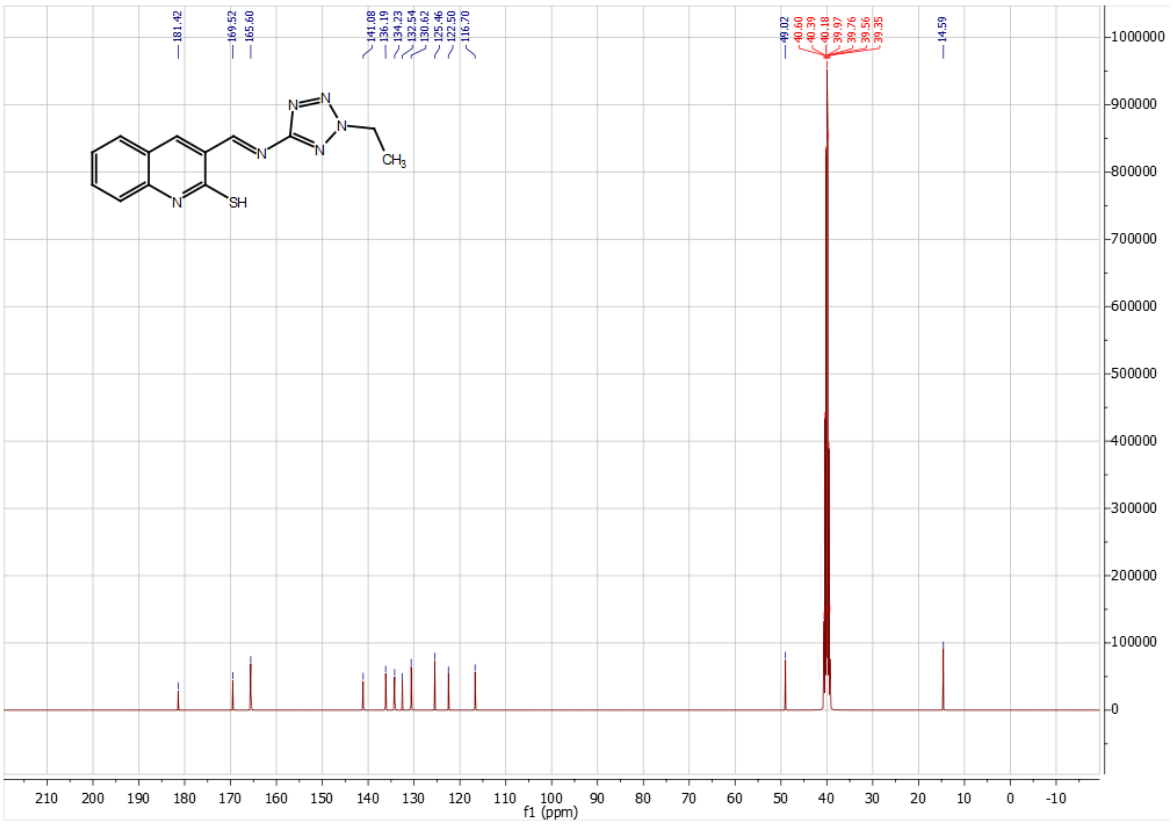


Рисунок А. 74 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **30b**

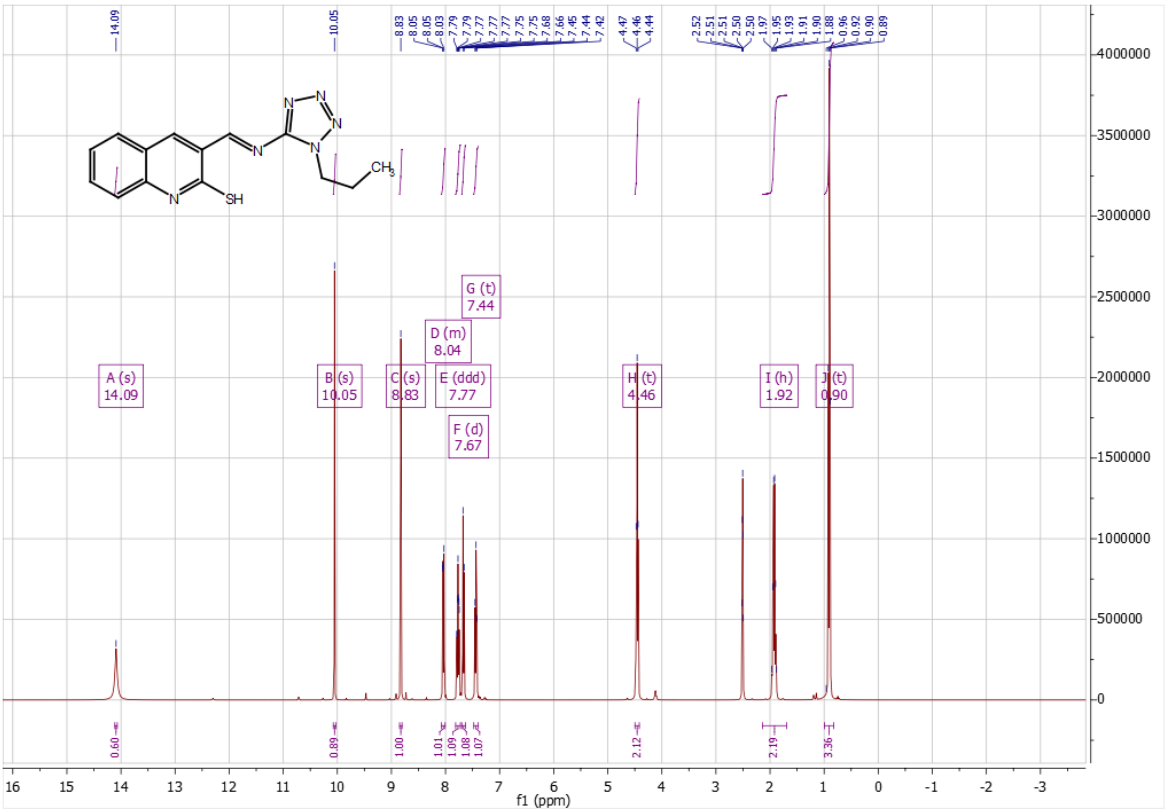


Рисунок А. 75 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **29c**

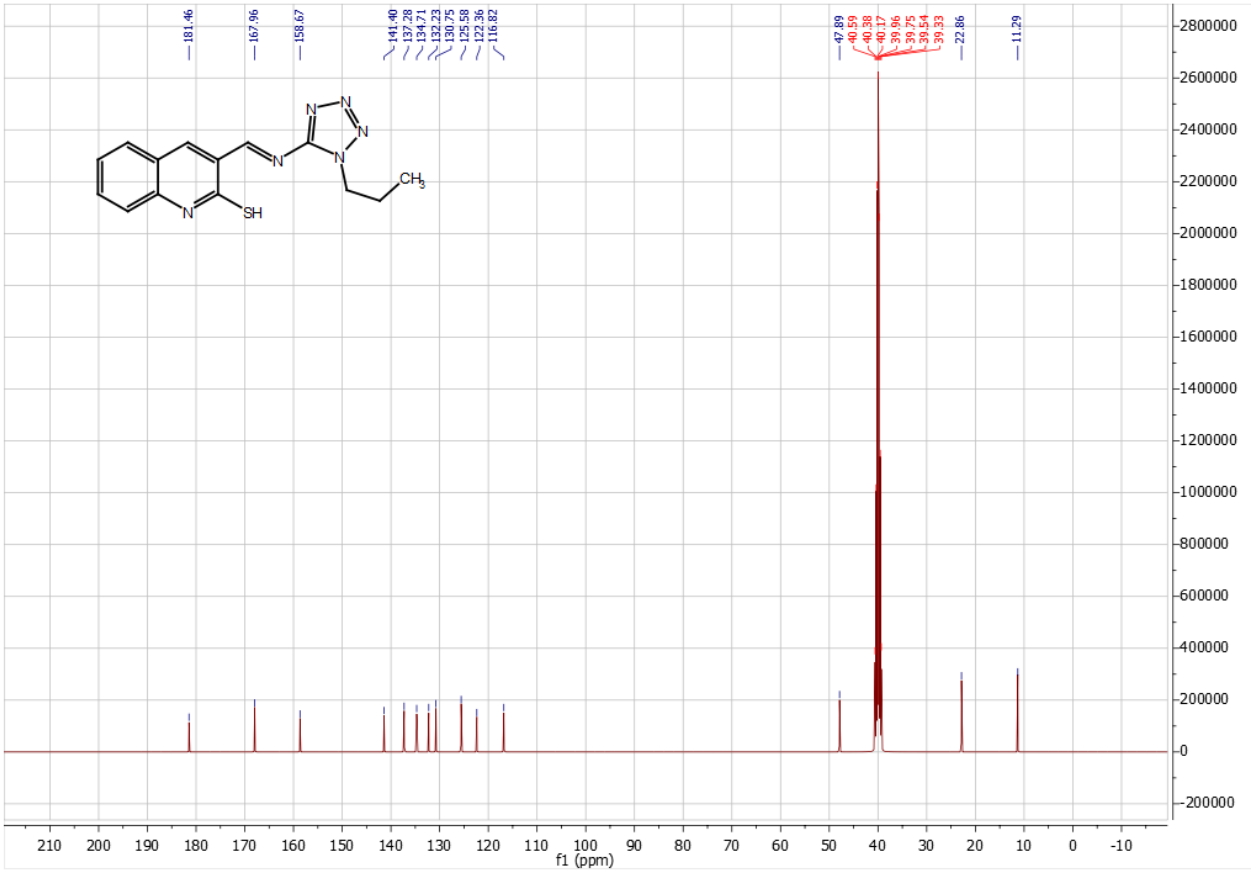


Рисунок А. 76 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **29c**

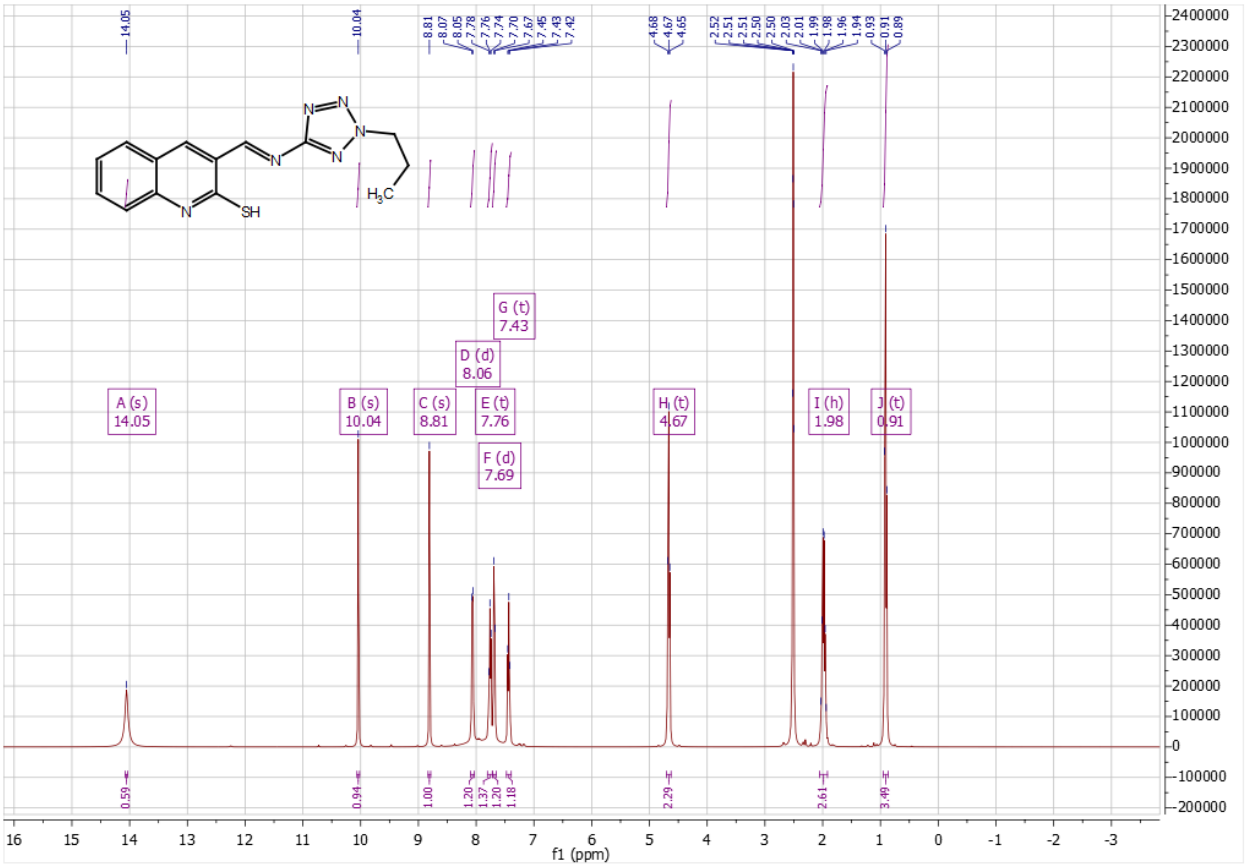


Рисунок А. 77 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **30c**

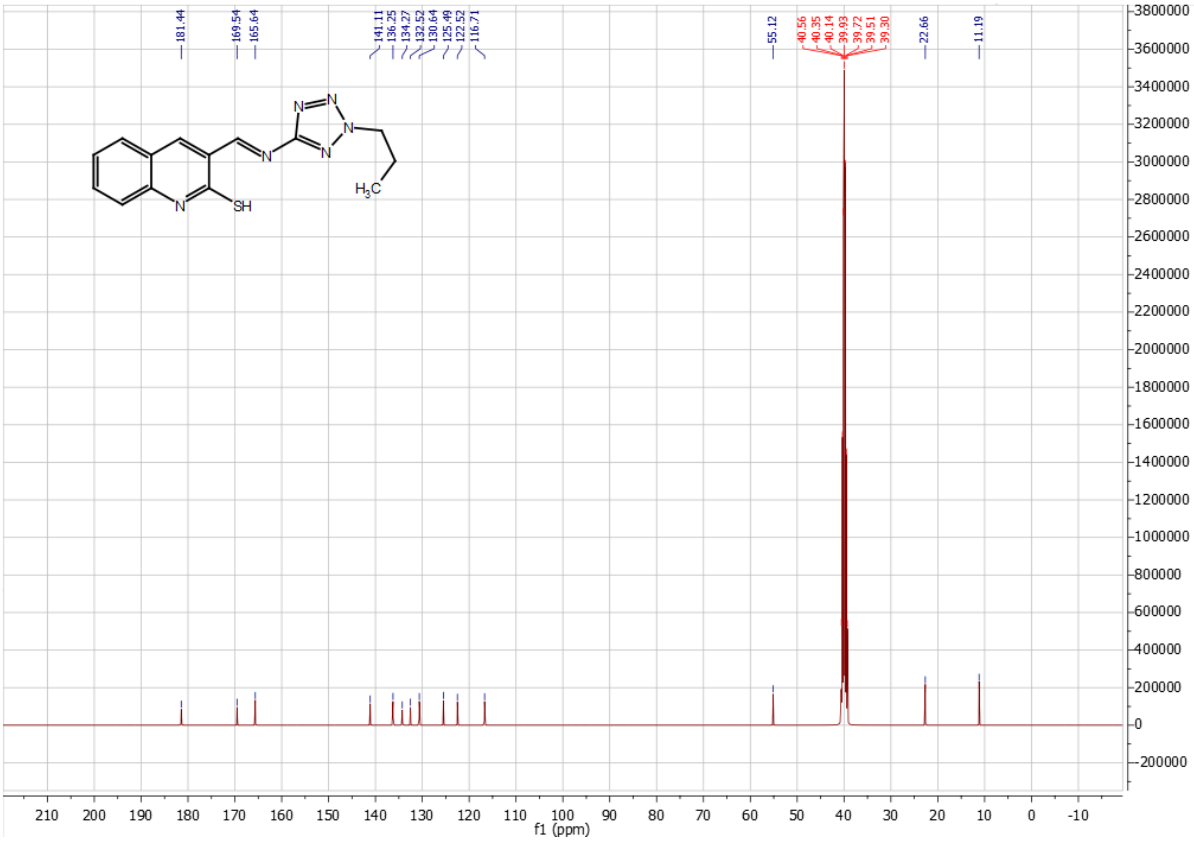


Рисунок А. 78 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **30c**

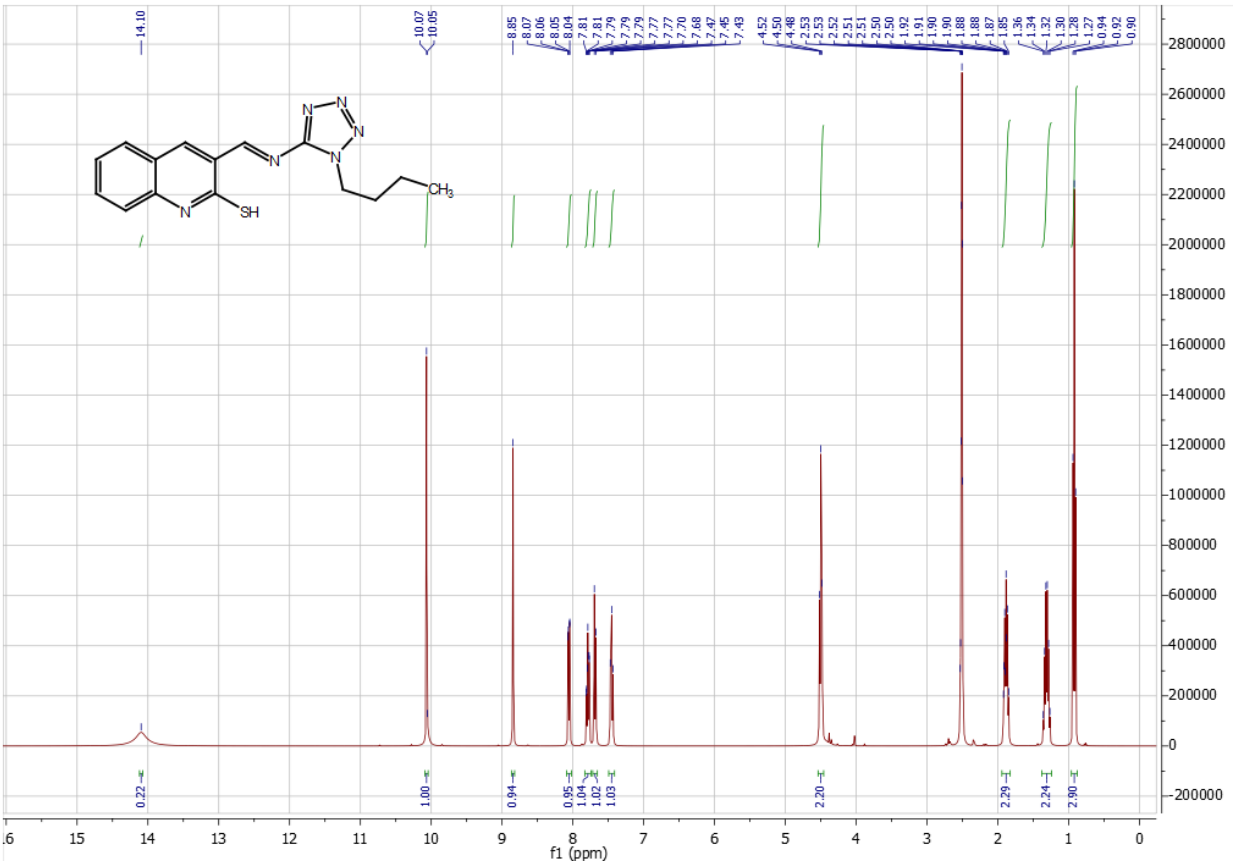


Рисунок А. 79 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **29d**

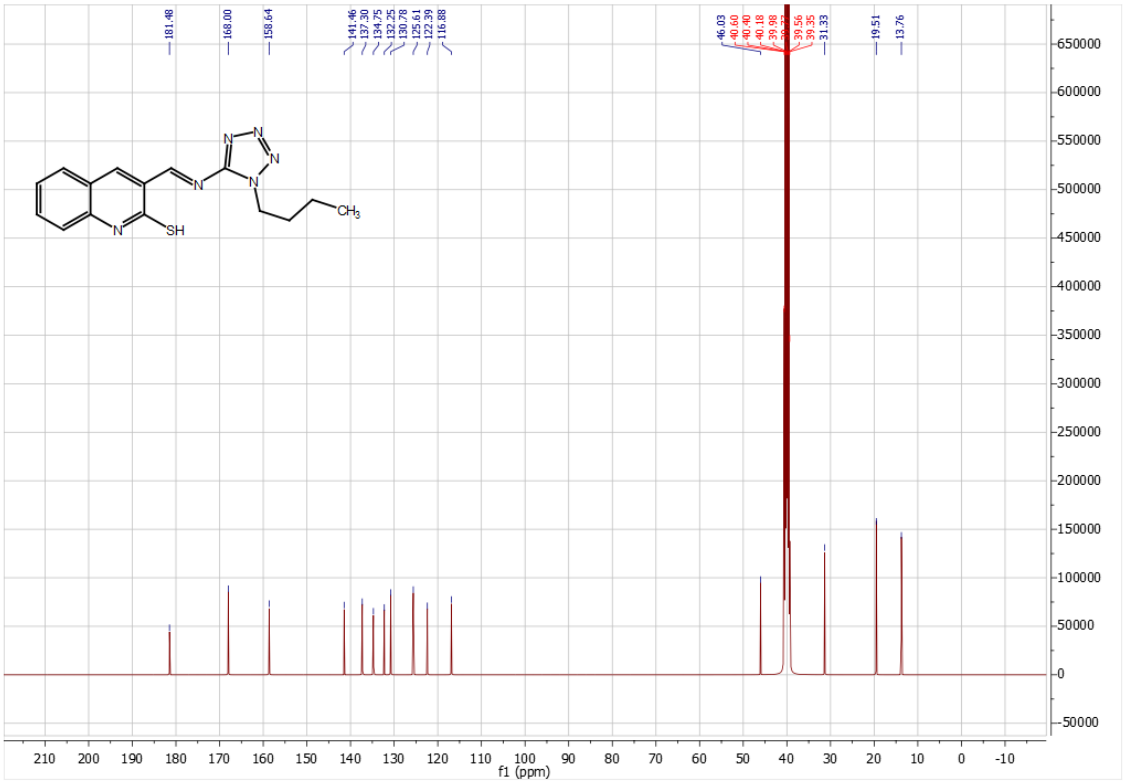


Рисунок А. 80 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **29d**

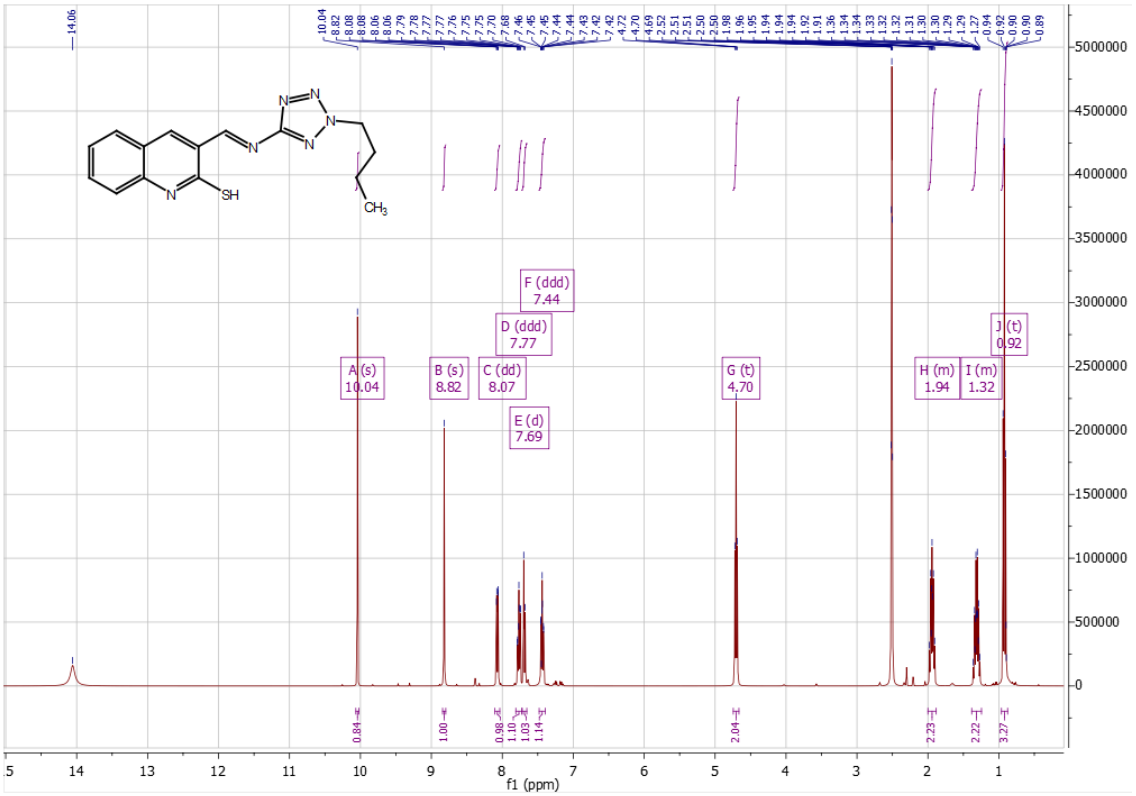


Рисунок А. 81 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **30d**

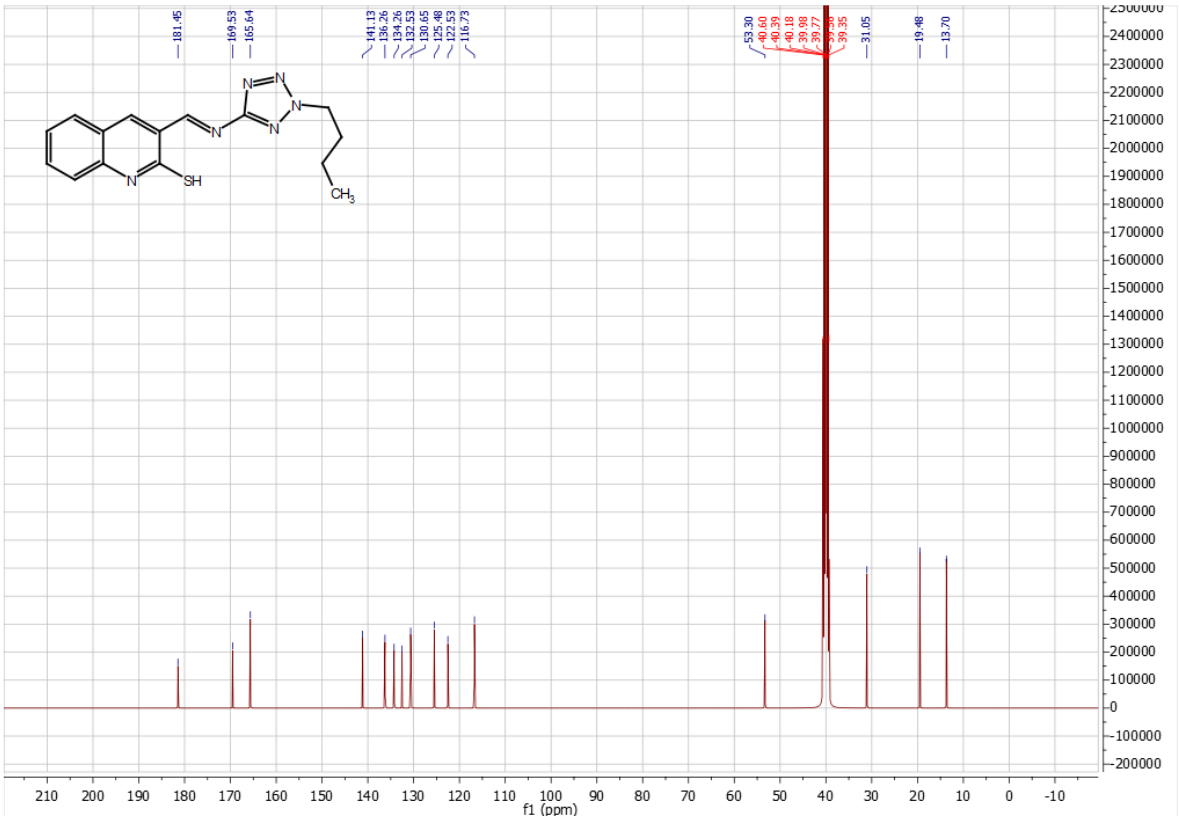


Рисунок А. 82 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **30d**

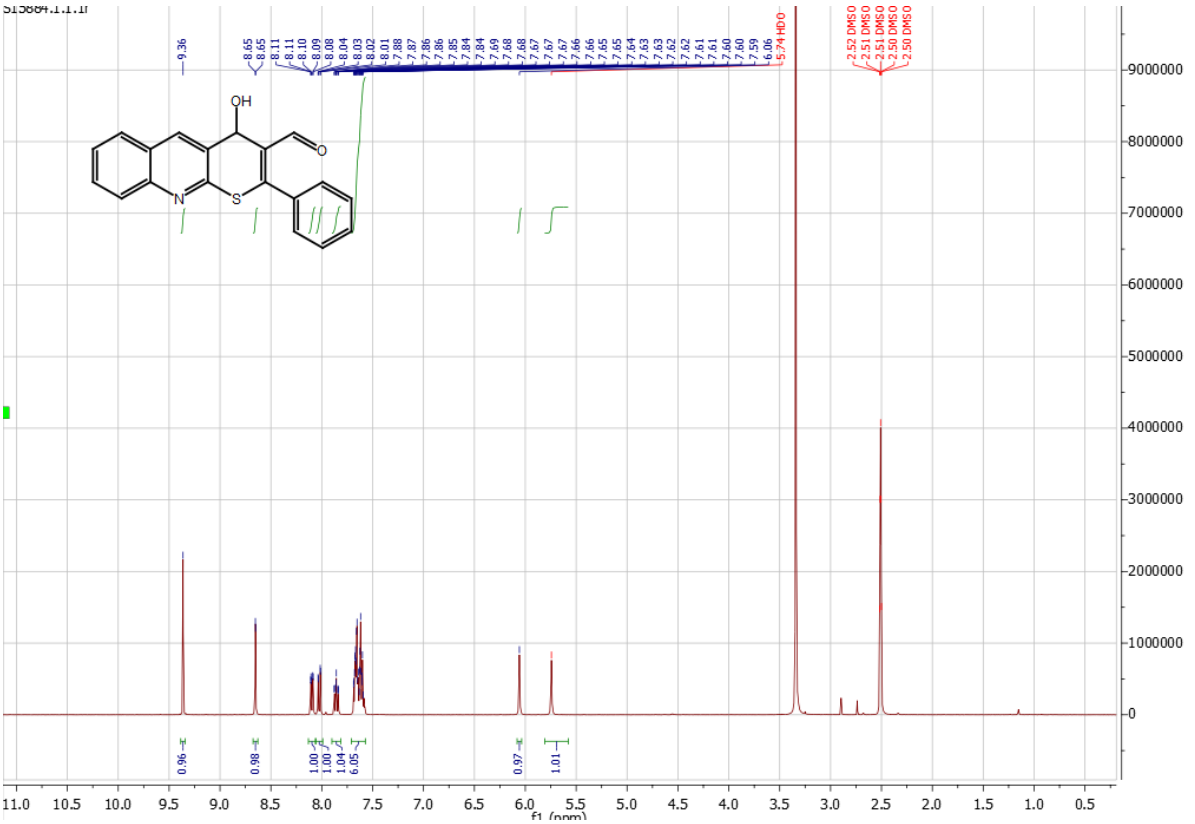


Рисунок А. 83 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **22a**

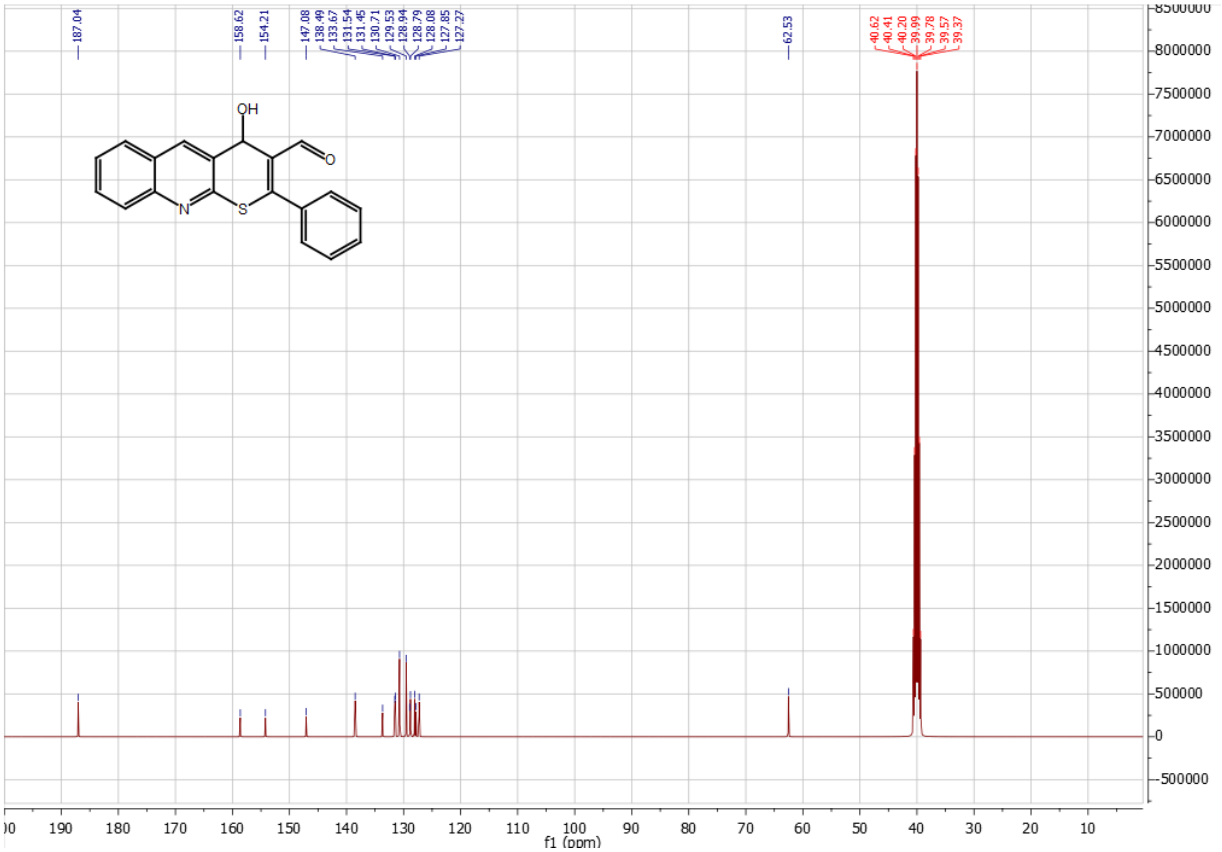


Рисунок А. 84 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **22a**

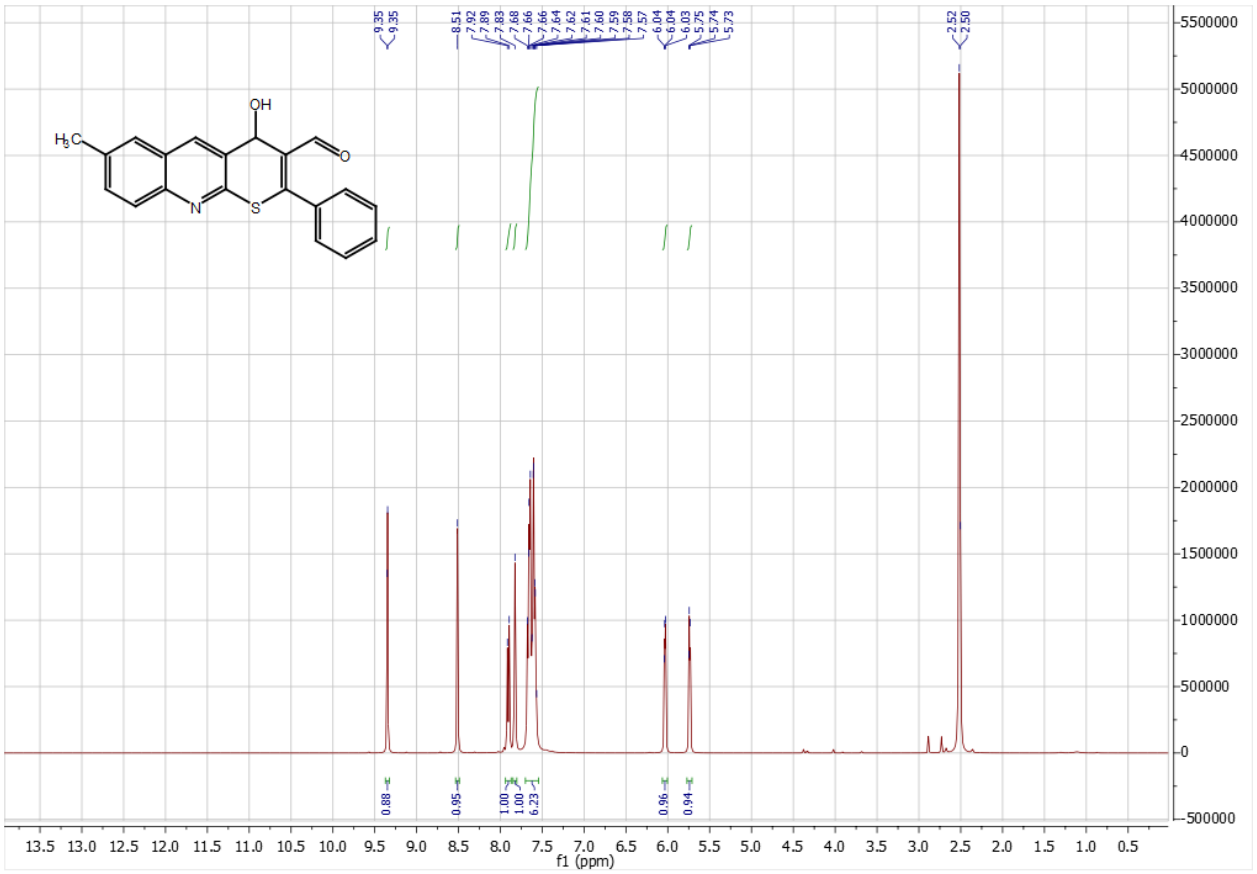


Рисунок А. 85 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **22b**

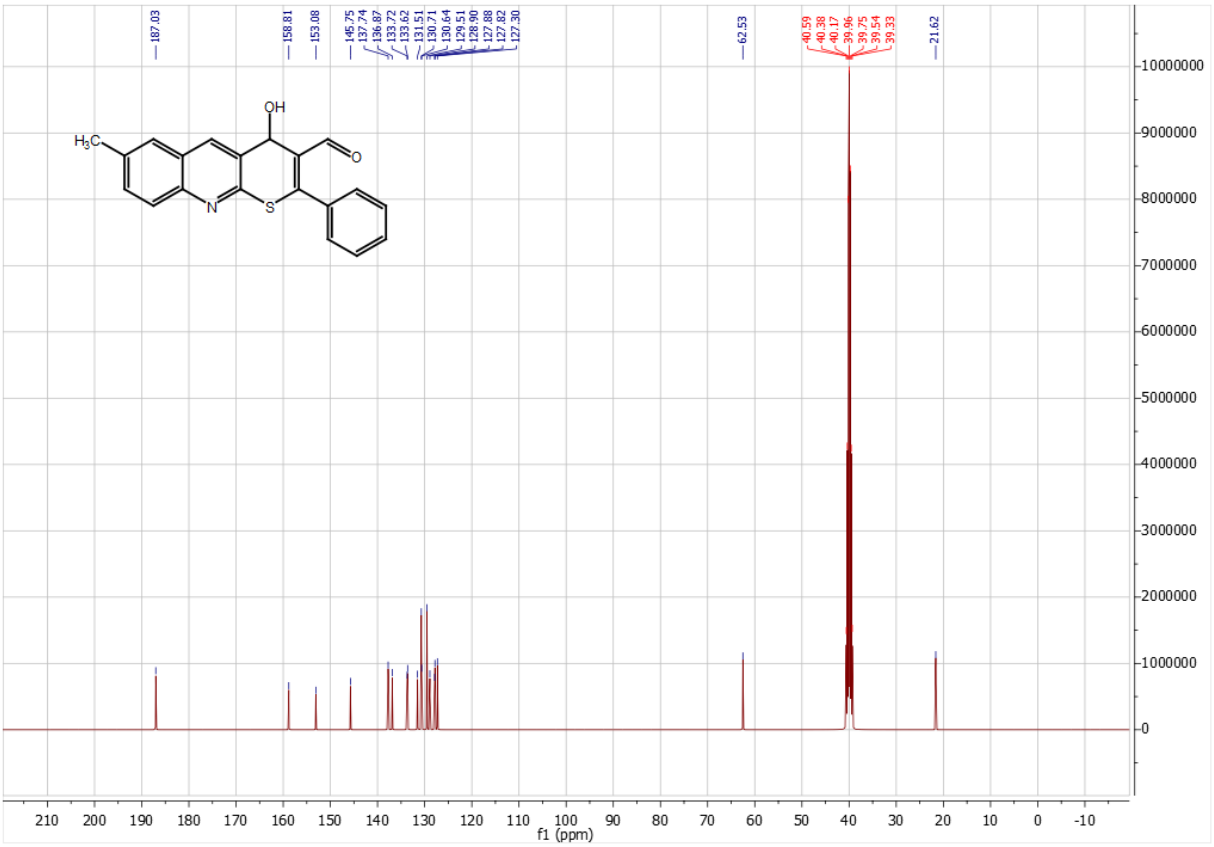


Рисунок А. 86 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **22b**

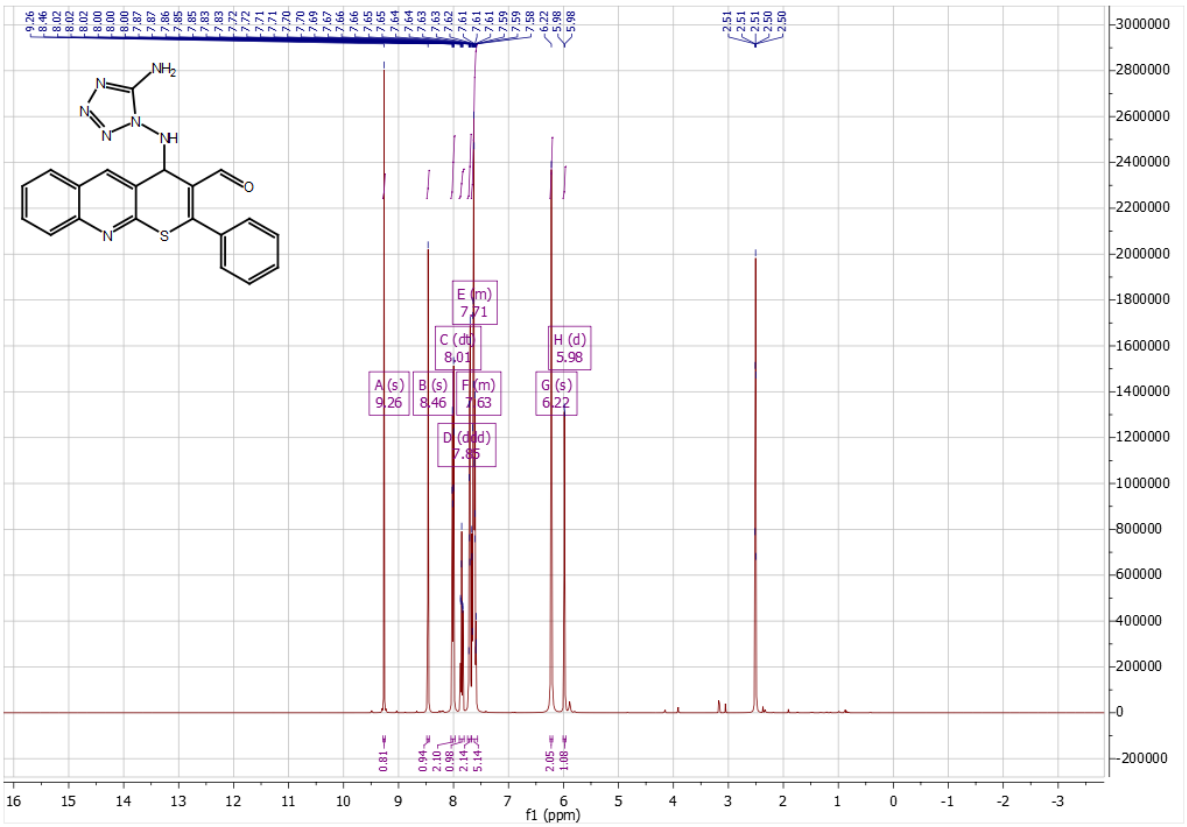


Рисунок А. 87 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **32**

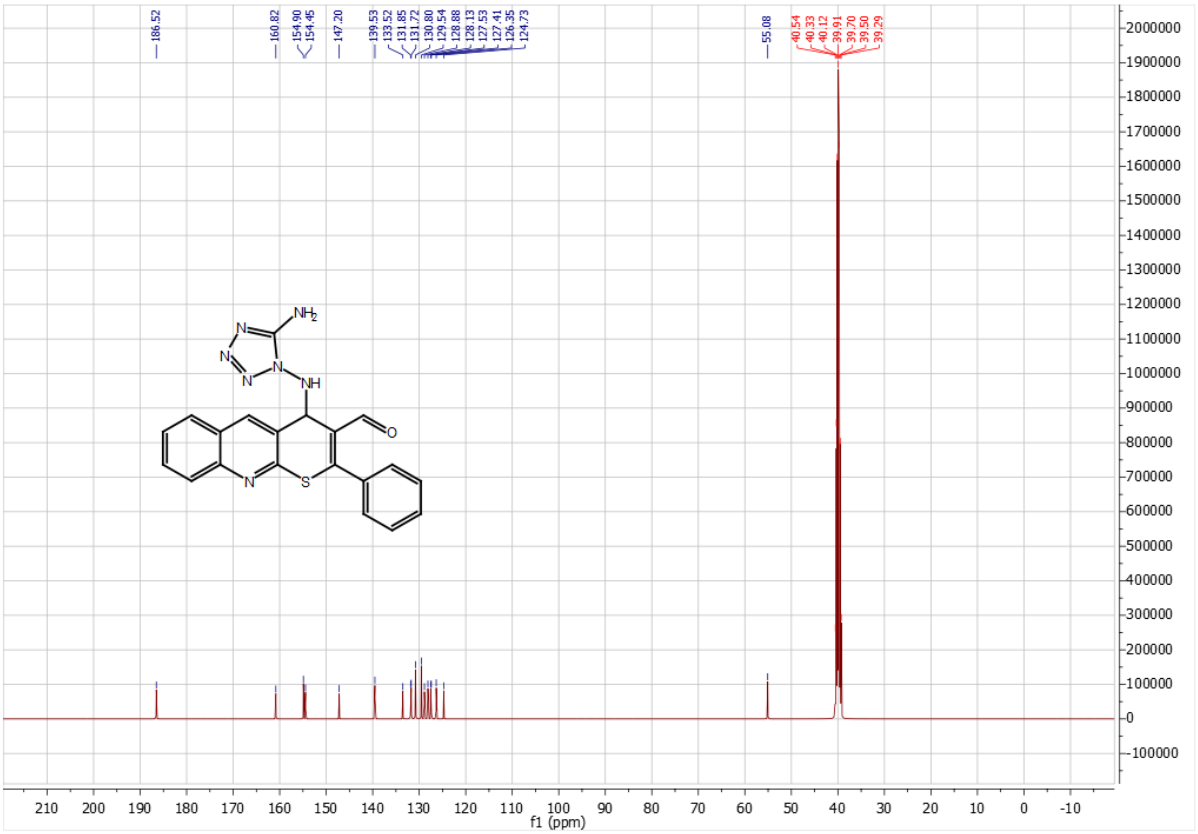


Рисунок А. 88 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **32**

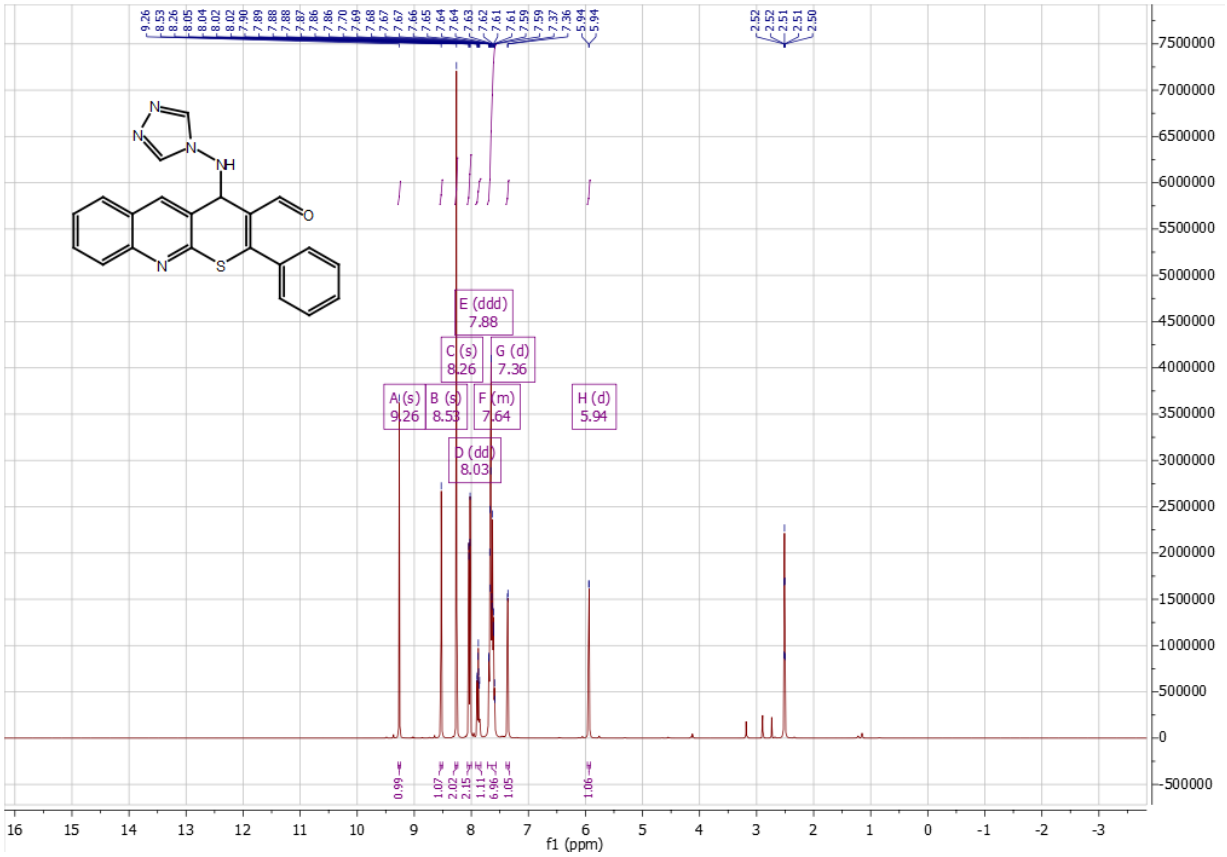


Рисунок А. 89 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **31**

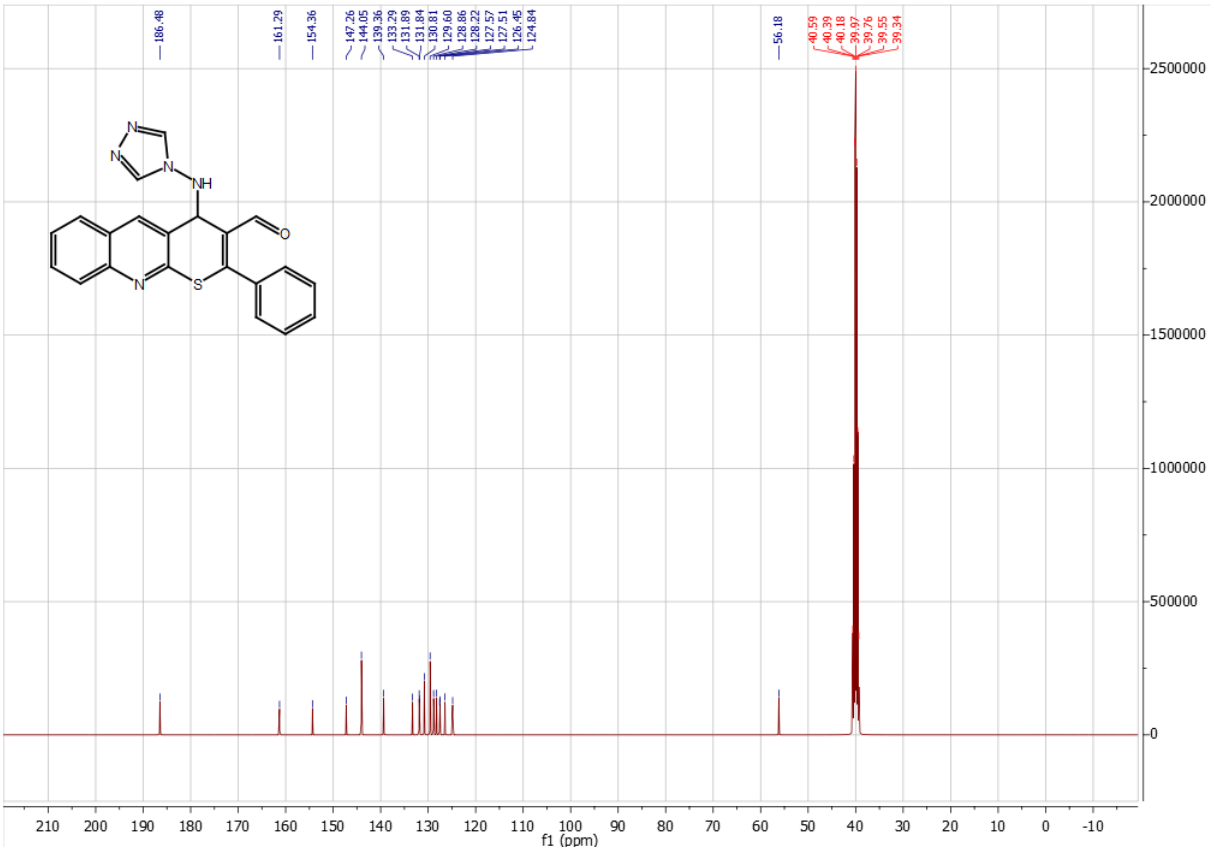


Рисунок А. 90 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **31**

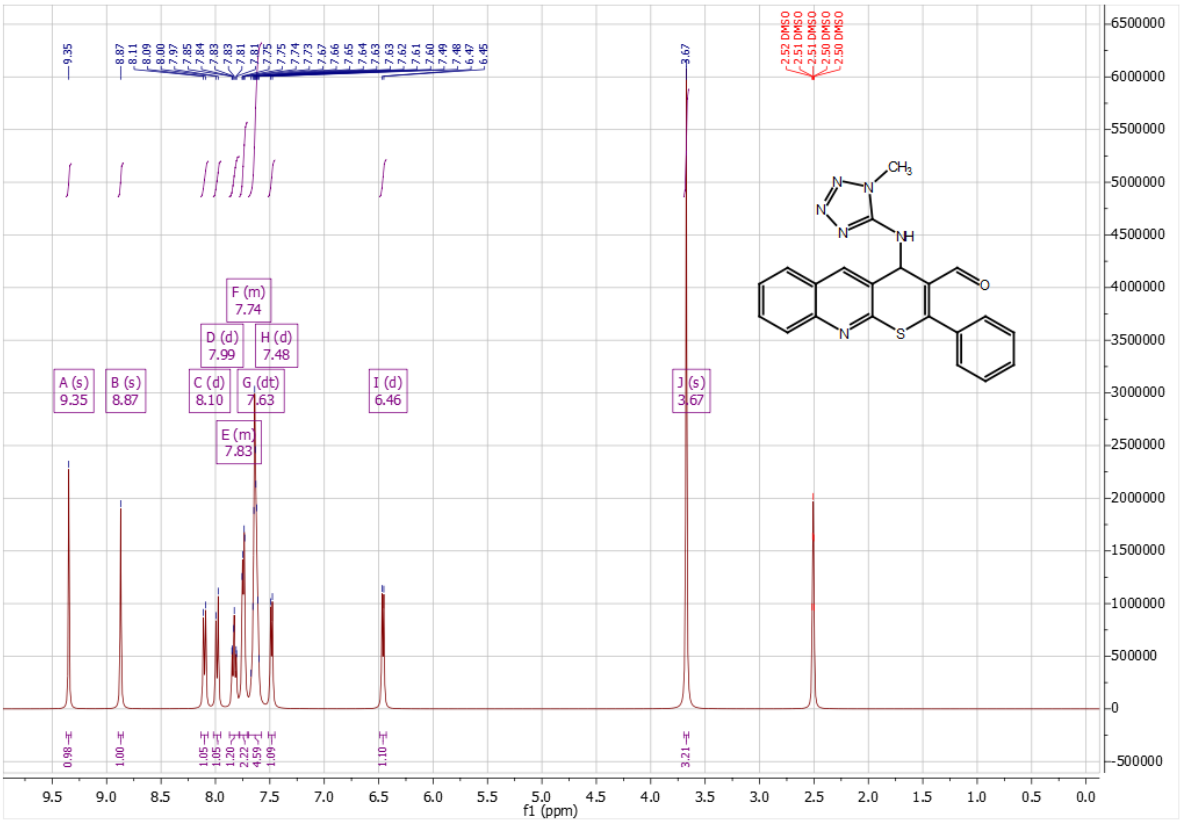


Рисунок А. 91 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **33a**

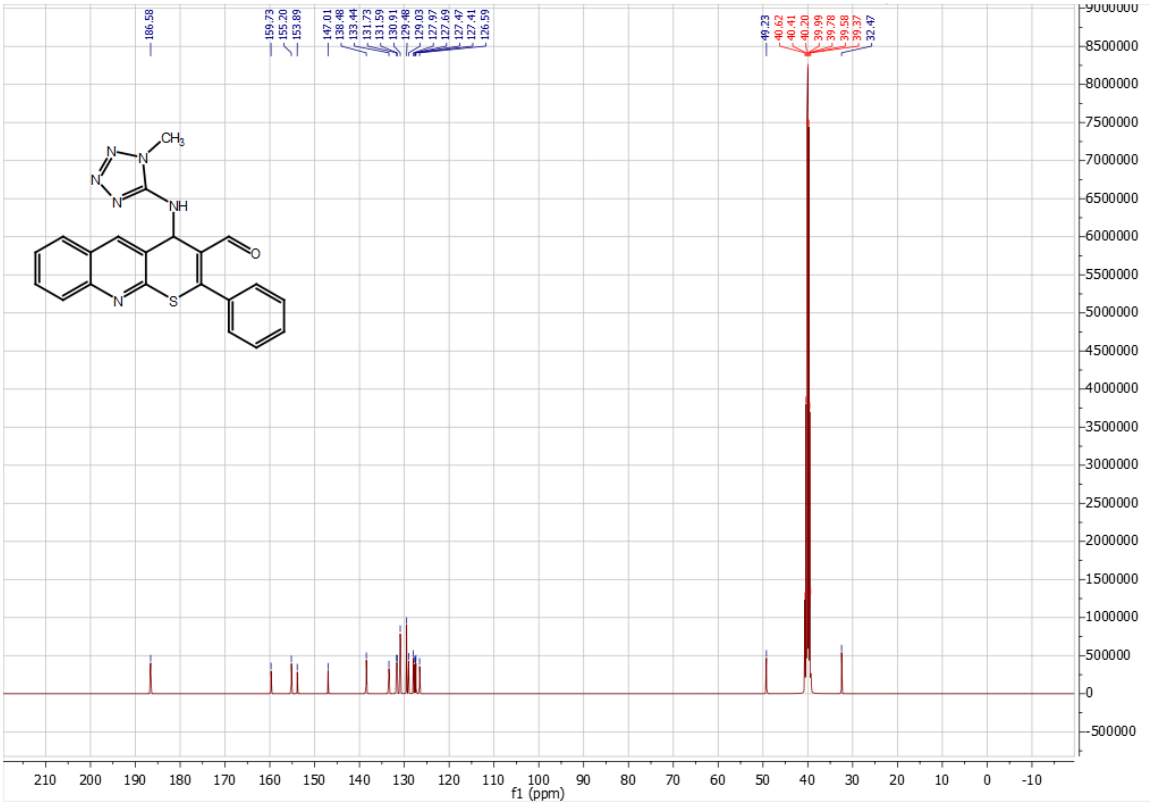


Рисунок А. 92 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **33a**

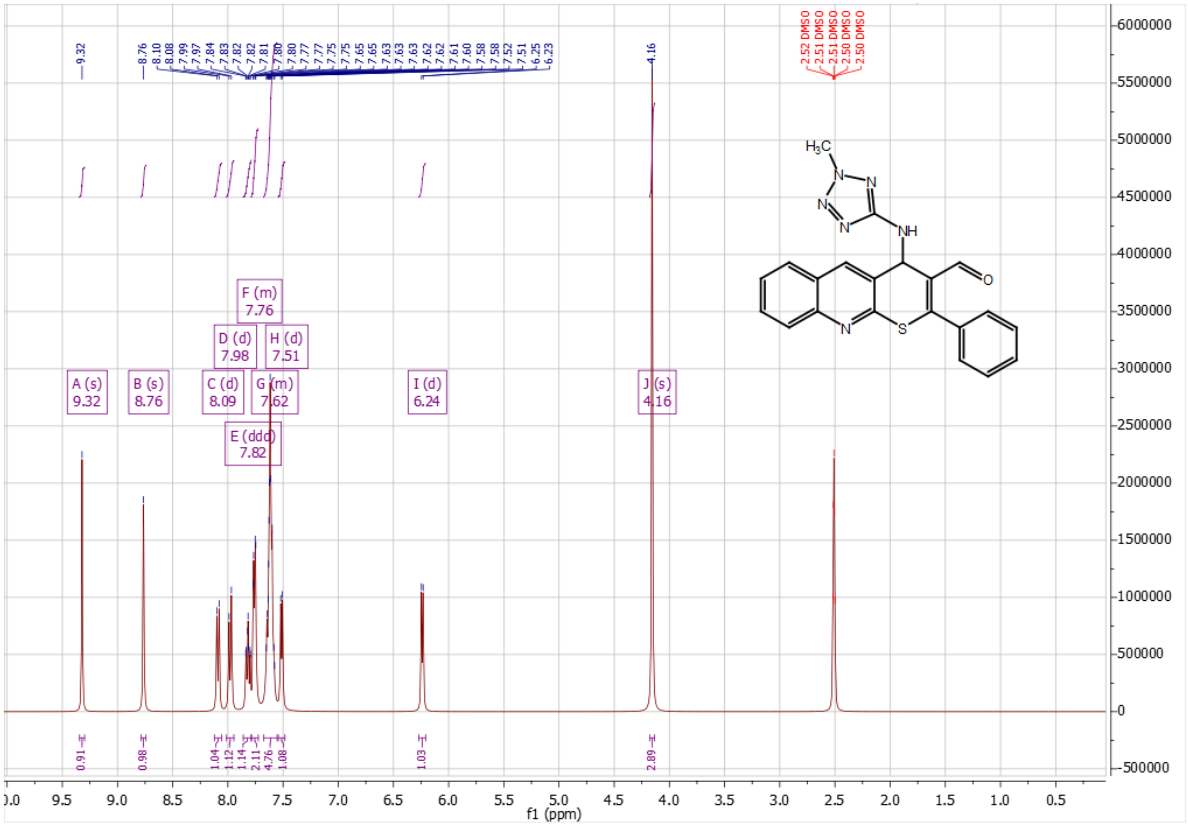


Рисунок А. 93 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **34a**

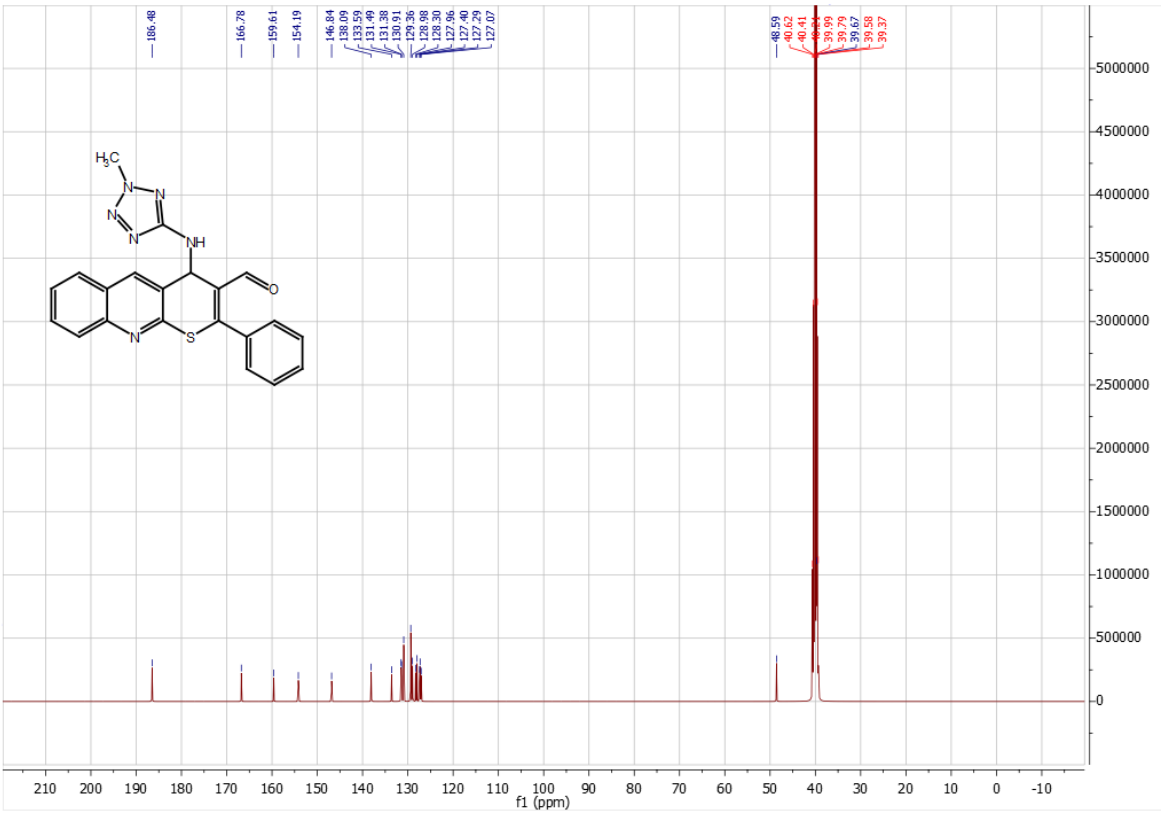


Рисунок А. 94 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **34a**

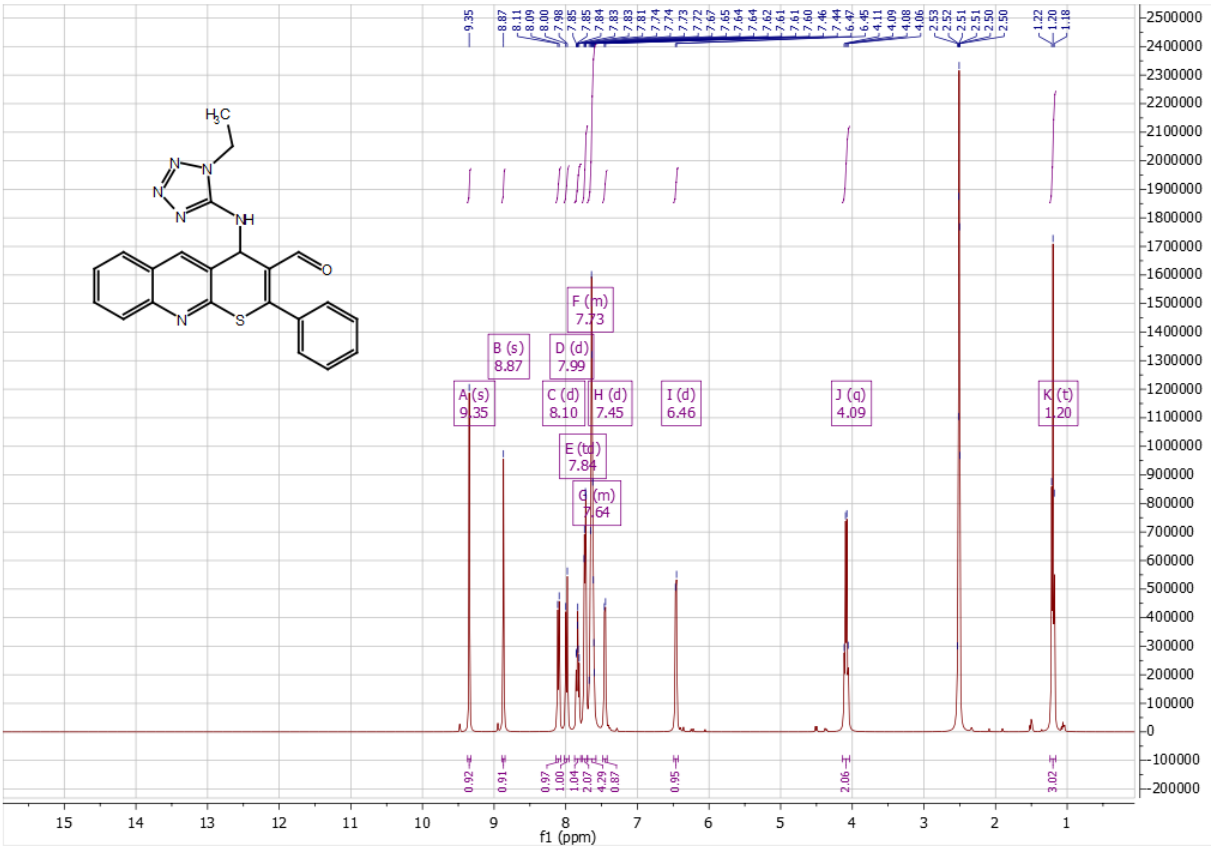


Рисунок А. 95 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **33b**

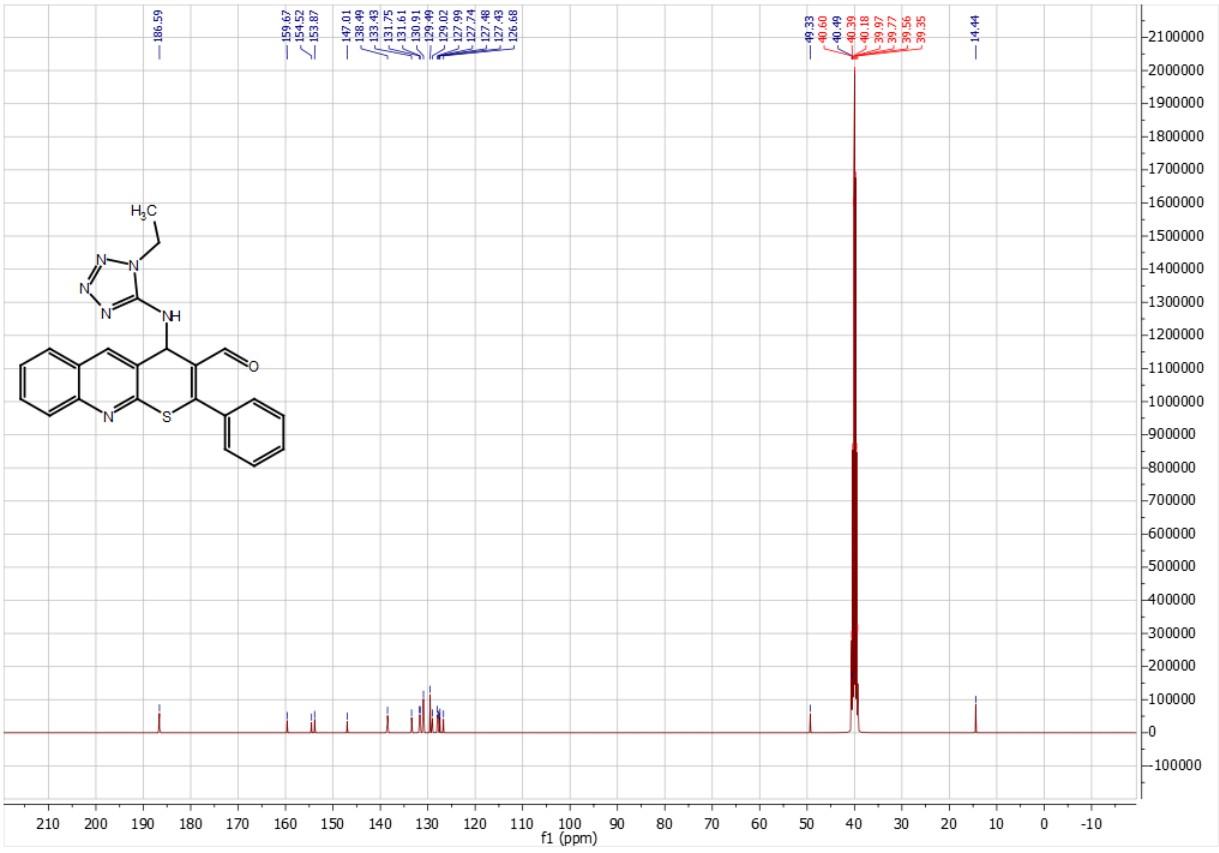


Рисунок А. 96 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **33b**

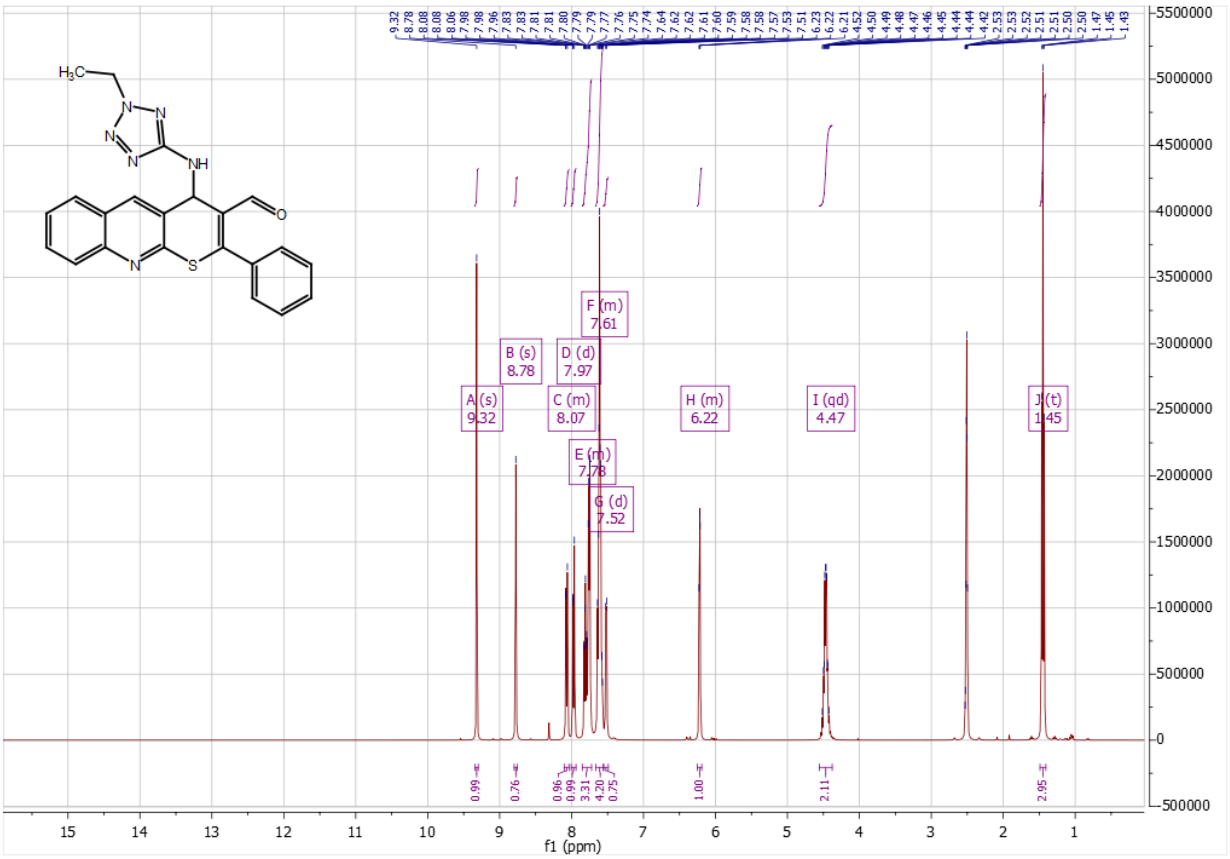


Рисунок А. 97 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **34b**

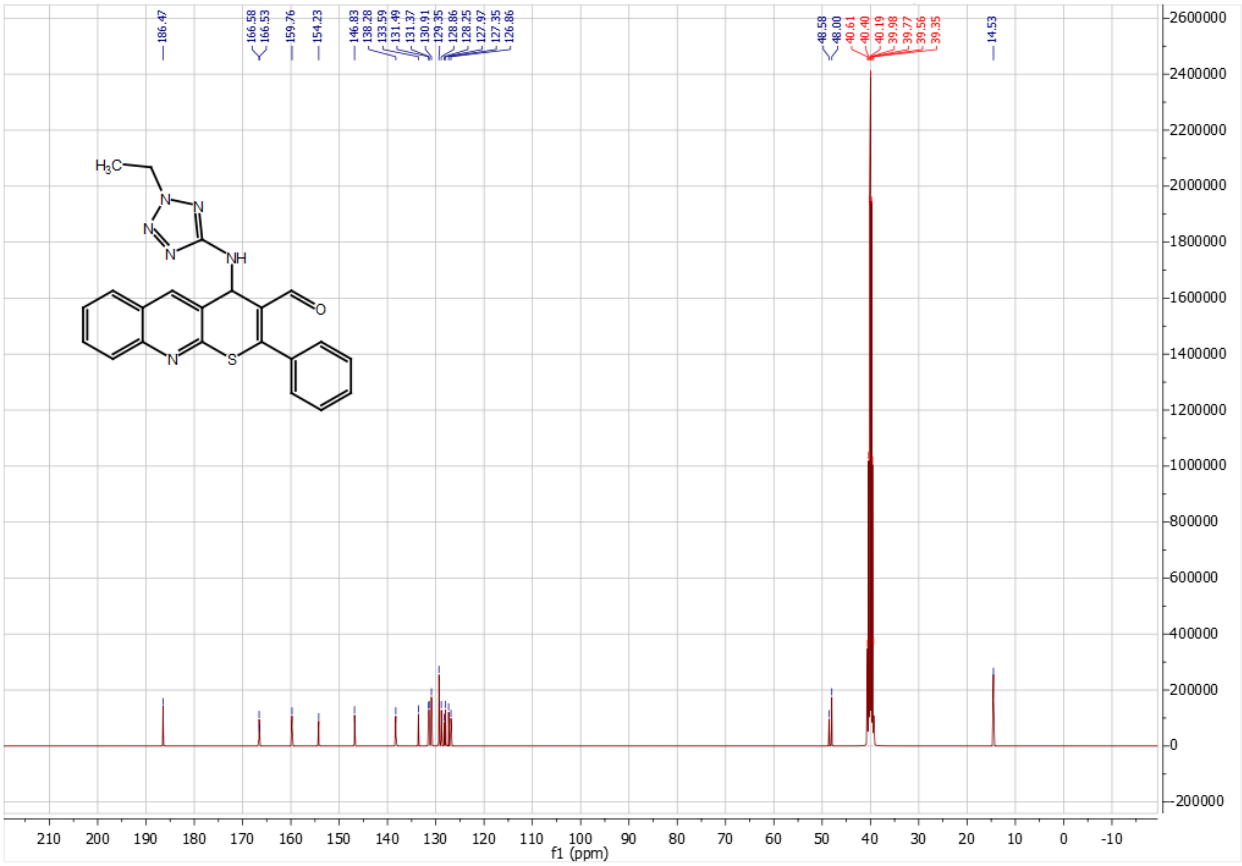


Рисунок А. 98 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **34b**

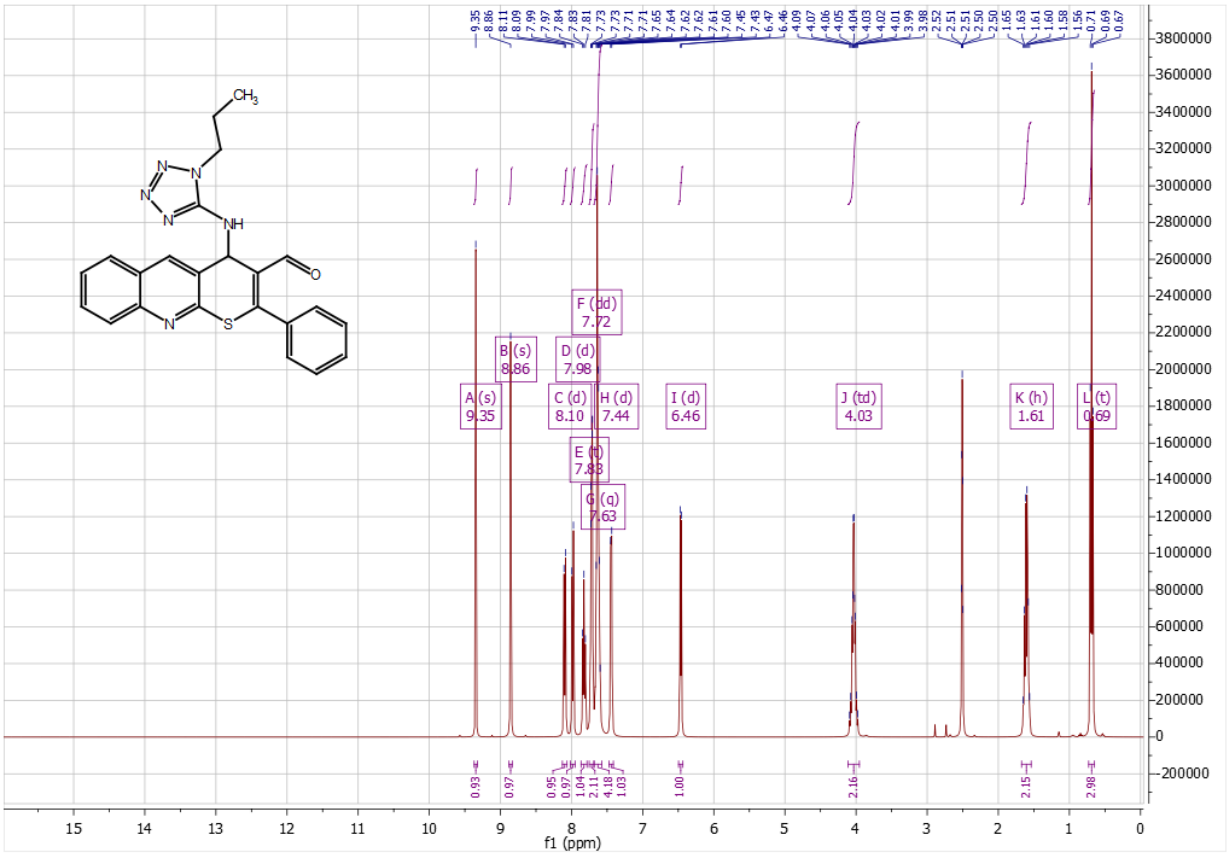


Рисунок А. 99 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **33c**

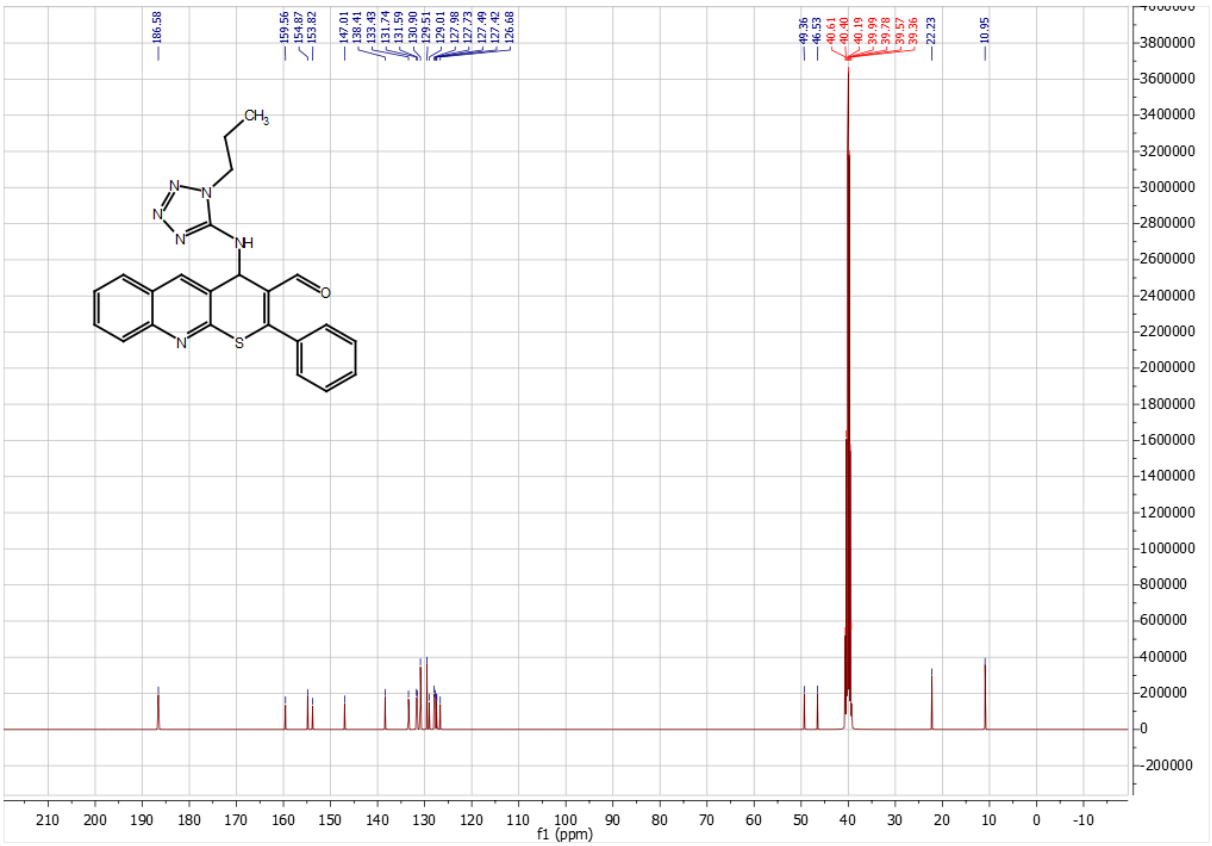


Рисунок А. 100 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **33c**

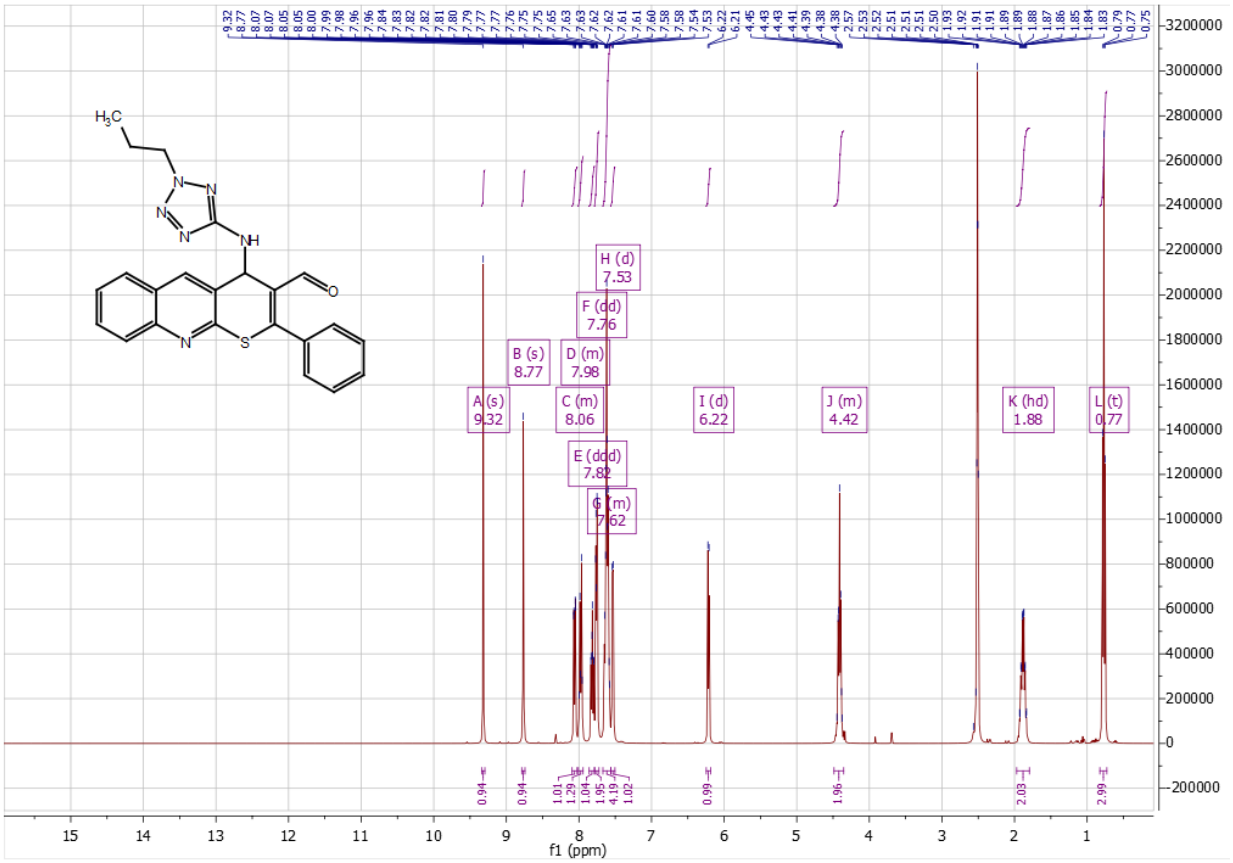


Рисунок А. 101 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **34c**

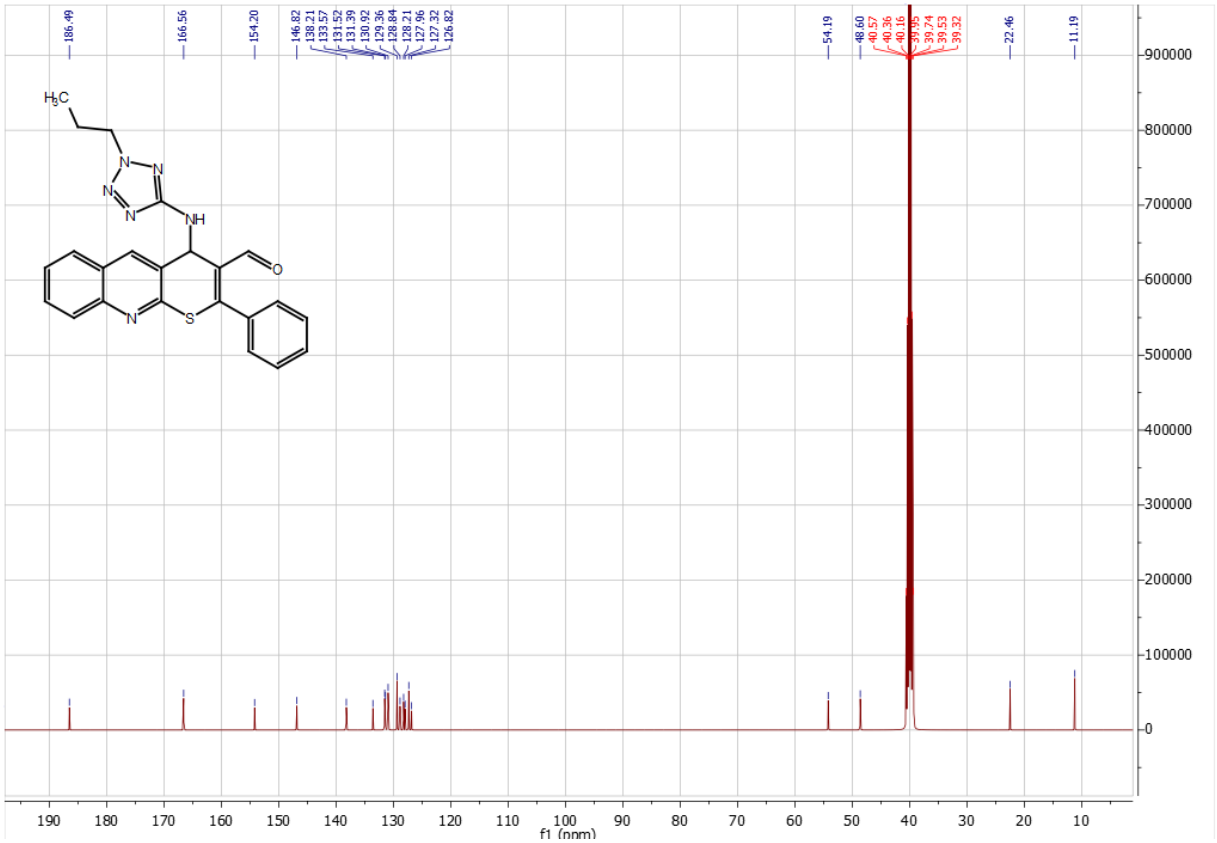


Рисунок А. 102 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **34c**

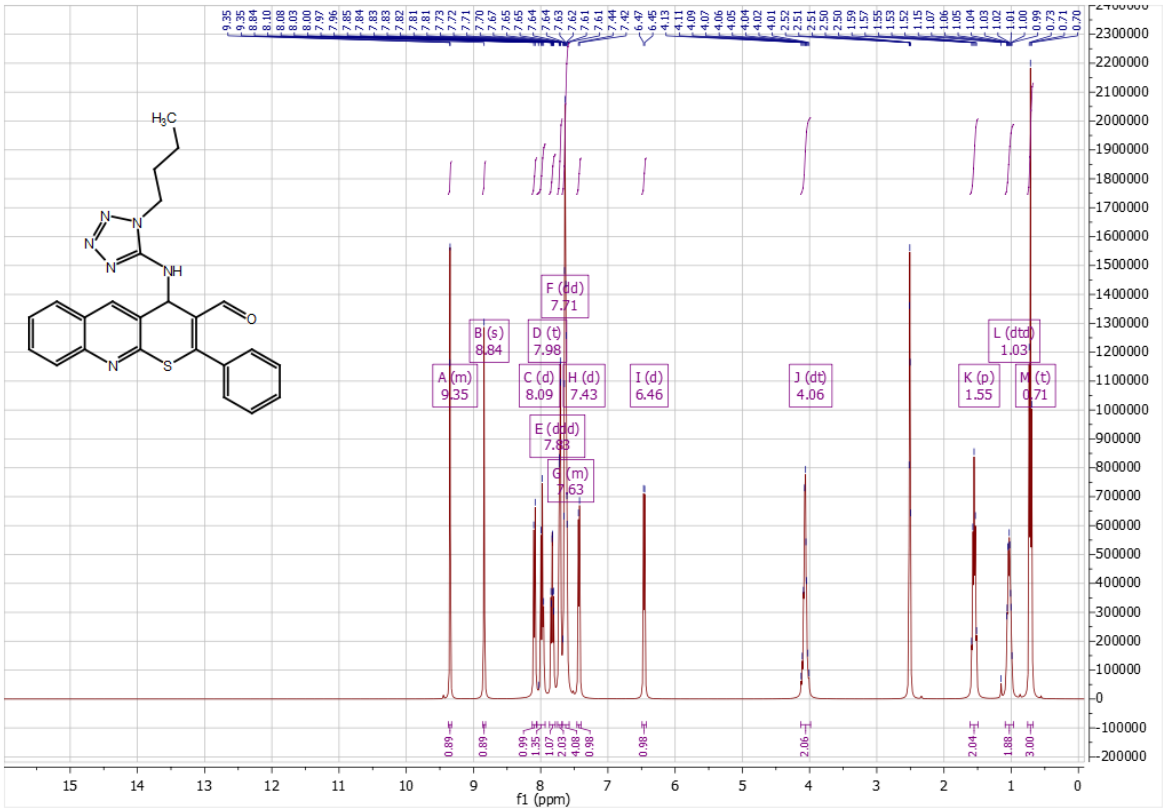


Рисунок А. 103 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **33d**

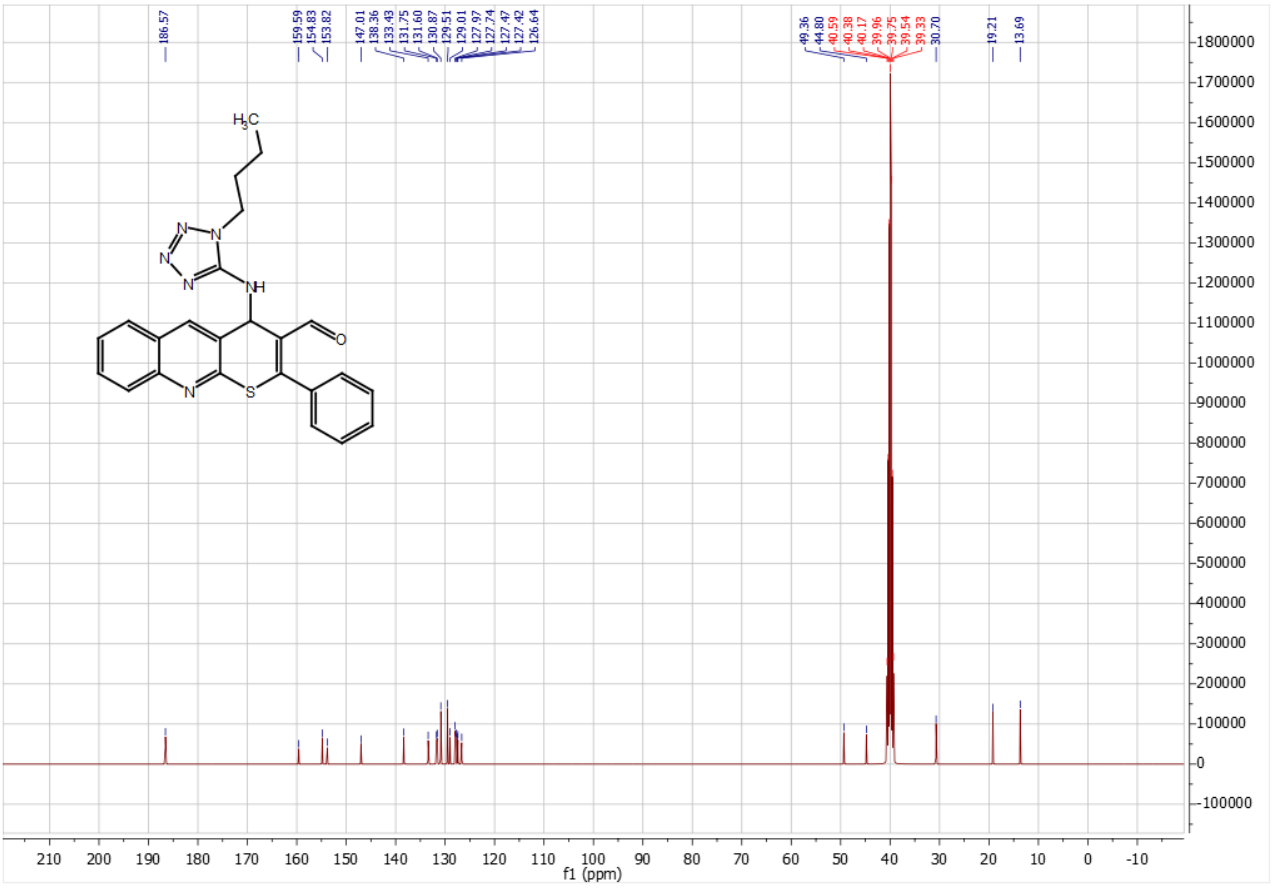


Рисунок А. 104 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **33d**

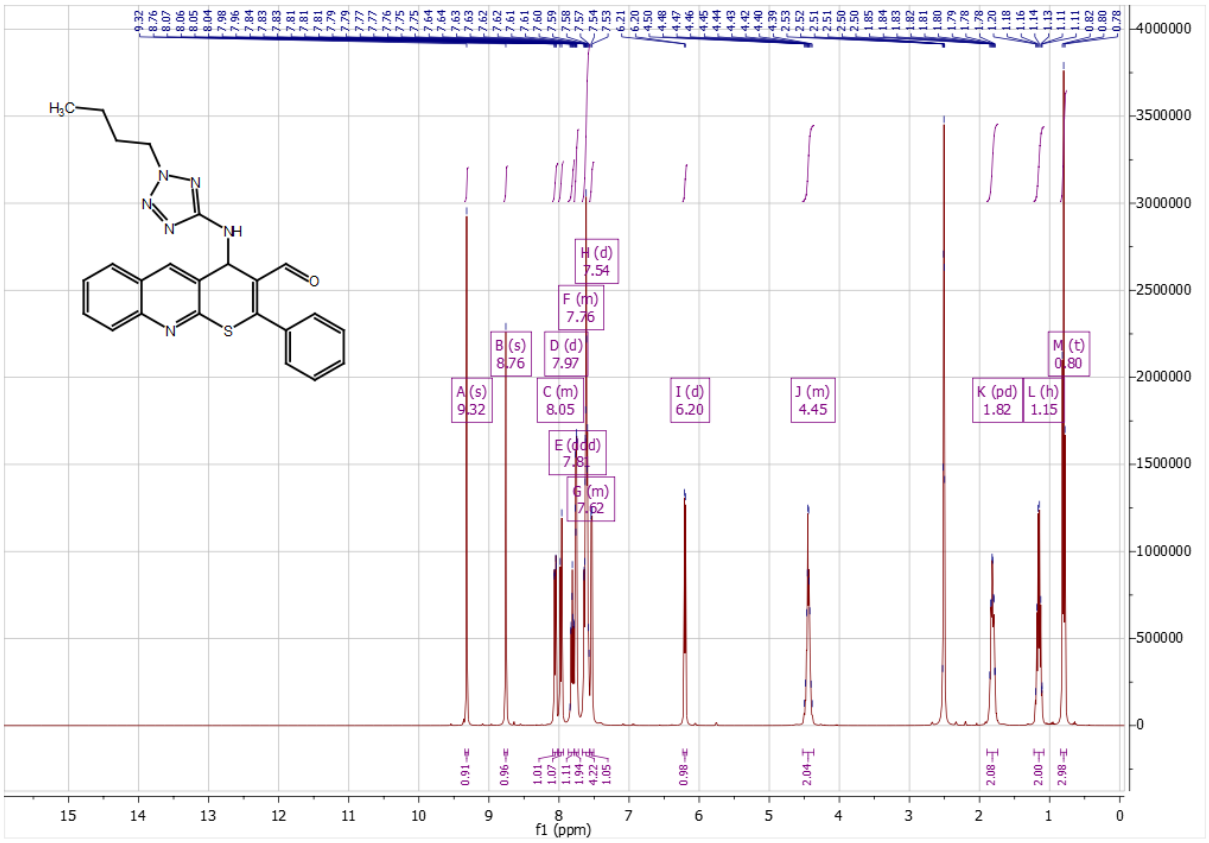


Рисунок А. 105 – ^{1}H ЯМР спектр соединения **34d**

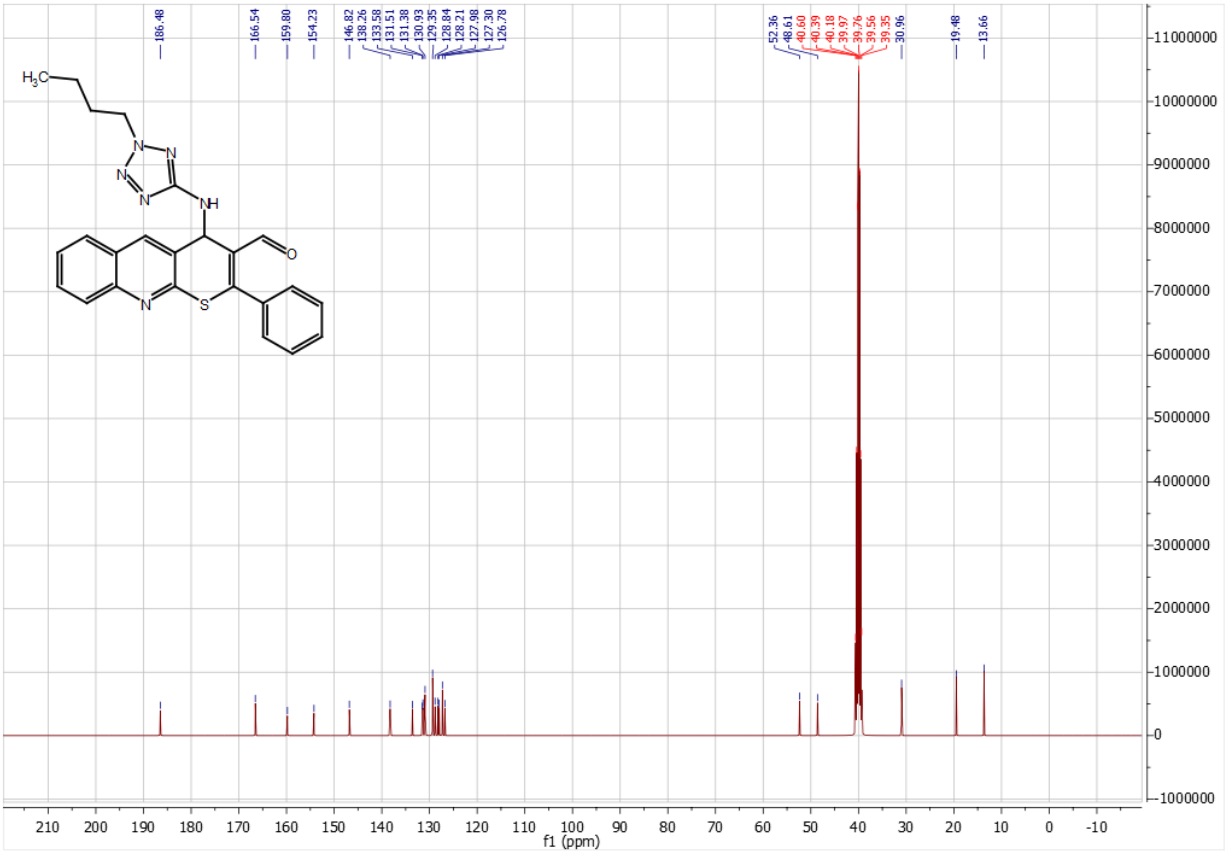


Рисунок А. 106 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **34d**

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. СТРУКТУРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ СОЕДИНЕНИЙ В СООТВЕТСТВИЕ С РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫМ АНАЛИЗОМ

Таблица Б.1 – Данные кристаллической структуры для соединений **3a**, **7c**, **4a**, **4c** и **10a**

Параметр	**3a**	**7c**	**4a**	**4c**	**10a**
Crystal system	orthorhombic	monoclinic	monoclinic	triclinic	monoclinic
Space group	*$P2_12_12_1$*	*$P2_1/c$*	*$P2_1/c$*	*P-1*	*$P2_1/c$*
a/Å	3.84480(10)	22.4518(5)	22.7514(9)	9.6530(5)	9.0504(3)
b/Å	6.6325(2)	3.92160(10)	7.8068(3)	9.7098(5)	9.9977(3)
c/Å	39.1172(15)	13.8956(3)	12.3438(5)	13.7763(6)	12.1907(4)
α/°	90	90	90	93.858(4)	90
β/°	90	94.485(2)	105.173(4)	100.186(4)	111.125(4)
γ/°	90	90	90	91.383(4)	90
Volume/$Å^3$	997.51(6)	1219.72(5)	2116.03(15)	1267.15(11)	1028.92(6)
Z	4	4	8	4	4
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.520	1.396	1.446	1.354	1.487
μ/mm^{-1}	2.669	2.243	0.281	0.243	2.588
F(000)	472.0	536.0	960.0	544.0	480.0
Crystal size/mm^3	0.1 × 0.05 × 0.03	0.1 × 0.05 × 0.03	0.30 × 0.22 × 0.12	0.32 × 0.20 × 0.14	0.15 × 0.09 × 0.06
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184 Å)	Cu Kα (λ = 1.54184 Å)	MoKα (λ = 0.71073 Å)	MoKα (λ = 0.71073 Å)	Cu Kα (λ = 1.54184 Å)
2Θ range for data collection/°	4.518 to 139.91	3.948 to 138.074	5.538 to 54.998	5.666 to 54.998	10.478 to 152.372
Index ranges	-4 ≤ h ≤ 3, -7 ≤ k ≤ 8, -43 ≤ l ≤ 47	-27 ≤ h ≤ 24, -4 ≤ k ≤ 4, -16 ≤ l ≤ 15	-29 ≤ h ≤ 24, -10 ≤ k ≤ 10, -11 ≤ l ≤ 16	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 10, -17 ≤ l ≤ 17	-11 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	4912	9507	9608	10799	8969
Independent reflections	1892 [R_{int} = 0.0506, R_{sigma} = 0.0467]	2276 [R_{int} = 0.0334, R_{sigma} = 0.0288]	4823 [R_{int} = 0.0283, R_{sigma} = 0.0468]	5805 [R_{int} = 0.0268, R_{sigma} = 0.0463]	2128 [R_{int} = 0.0367, R_{sigma} = 0.0270]
Data/restraints/ parameters	1892/126/145	2276/194/209	4823/0/297	5805/0/335	2128/0/149
Goodness-of-fit on F^2	1.112	1.081	1.177	1.028	1.061
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0552, wR_2 = 0.1376	R_1 = 0.0415, wR_2 = 0.1043	R_1 = 0.0710, wR_2 = 0.1707	R_1 = 0.0390, wR_2 = 0.0862	R_1 = 0.0378, wR_2 = 0.0928

Продолжение таблицы Б.1

Параметр	**3a**	**7c**	**4a**	**4c**	**10a**
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0571, wR_2 = 0.1384	R_1 = 0.0443, wR_2 = 0.1061	R_1 = 0.0809, wR_2 = 0.1772	R_1 = 0.0514, wR_2 = 0.0943	R_1 = 0.0414, wR_2 = 0.0946
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	0.64/-0.50	0.43/-0.48	1.62/-0.43	0.36/-0.29	0.39/-0.34
Flack parameter	0.00(3)	–	–	–	–
CCDC	2212189	2212192	1813554	1813556	2212194

Таблица Б.2 – Данные кристаллической структуры для соединений **15**, **22a**, **33a** и **34a**

Параметр	**15**	**22a**	**34a**	**33a**
Crystal system	orthorhombic	triclinic	triclinic	monoclinic
Space group	*Pbca*	*P1*	*P1*	$P2_1/c$
a/Å	11.3057(4)	6.6386(2)	9.1529(3)	11.6706(2)
b/Å	8.4579(3)	7.8274(2)	10.4967(4)	16.4382(3)
c/Å	18.7915(5)	8.1228(2)	10.5916(4)	10.4003(2)
α/°	90	109.219(2)	74.585(3)	90
β/°	90	101.911(2)	84.588(3)	109.301(2)
γ/°	90	103.476(2)	72.522(3)	90
Volume/$Å^3$	1796.89(10)	368.707(18)	935.56(6)	1883.09(6)
Z	8	1	2	4
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.488	1.438	1.422	1.413
μ/mm^{-1}	0.329	2.025	1.755	1.744
F(000)	848.0	166.0	416.0	832.0
Crystal size/mm^3	0.42 × 0.33 × 0.20	0.07 × 0.03 × 0.02	0.07 × 0.05 × 0.03	0.09 × 0.06 × 0.04
Radiation	MoK*α* (λ = 0.71073 Å)	Cu Kα (λ = 1.54184)	Cu Kα (λ = 1.54184)	Cu Kα (λ = 1.54184)
2Θ range for data collection/°	6.394 to 59.998	12.13 to 149.934	8.662 to 139.972	8.026 to 139.99
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -11 ≤ k ≤ 11, -18 ≤ l ≤ 26	-8 ≤ h ≤ 6, -9 ≤ k ≤ 9, -10 ≤ l ≤ 10	-11 ≤ h ≤ 10, -12 ≤ k ≤ 12, -12 ≤ l ≤ 11	-9 ≤ h ≤ 14, -18 ≤ k ≤ 20, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	20688	4889	10681	9469
Independent reflections	2602 [R_{int} = 0.0414, R_{sigma} = 0.0235]	2335 [R_{int} = 0.0285, R_{sigma} = 0.0395]	3527 [R_{int} = 0.0412, R_{sigma} = 0.0411]	3563 [R_{int} = 0.0379, R_{sigma} = 0.0384]

Продолжение таблицы Б.2

Параметр	**15**	**22a**	**34a**	**33a**
Data/restraints/parameters	2602/0/143	2335/3/210	3527/0/271	3563/0/267
Goodness-of-fit on F^2	1.052	1.041	1.075	1.046
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0296, wR_2 = 0.0720	R_1 = 0.0286, wR_2 = 0.0720	R_1 = 0.0346, wR_2 = 0.0845	R_1 = 0.0379, wR_2 = 0.0964
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0358, wR_2 = 0.0748	R_1 = 0.0294, wR_2 = 0.0726	R_1 = 0.0421, wR_2 = 0.0872	R_1 = 0.0447, wR_2 = 0.1015
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	0.4/-0.20	0.22/-0.21	0.29/-0.26	0.54/-0.49
Flack parameter	–	0.155(19)	0.00(3)	0
CCDC	1988902	2289287	2271110	2271109

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю, профессору кафедры ХТОСА СПбГТИ(ТУ), доктору химических наук, профессору **Островскому Владимиру Ароновичу** за бесценные советы и постоянную помощь на всех этапах обучения и работы; доценту кафедры органической химии СПбГТИ(ТУ), кандидату химических наук, доценту **Храмчихину Андрею Владимировичу** за помощь и поддержку на протяжении всей работы; заведующему лабораторией экспериментальной вирусологии СПб НИИЭМ им. Пастера, доктору биологических наук **Зарубаеву Владимиру Викторовичу** за проведение исследований *in vitro* и помощь при описании полученных экспериментальных данных; научному сотруднику центра био- и хемоинформатики ПМГМУ им. И.М. Сеченова, кандидату химических наук **Гурееву Максиму Александровичу** за помощь в проведении молекулярного моделирования; профессору кафедры химической технологии органических красителей и фототропных соединений СПбГТИ(ТУ), доктору химических наук, доценту **Мызникову Леониду Витальевичу** за оказанную помощь в проведении микроволнового синтеза; младшего научного сотрудника ИВС РАН **Крыгину Дарью Максимовну**.

Автор выражает благодарность за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований в рамках гранта № 20-53-05010 Arm_a/20RF-138, Российский научный фонд в рамках гранта № 23-13-00224, Фонд содействия инновациям в рамках гранта Умник-21 № 17837ГУ/2022, АО «Новбытхим» в рамках персональной стипендии (2022).