

На правах рукописи



Скрыльникова Мария Алексеевна

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ТРИАЗОЛОВ,
ТЕТРАЗОЛА И ХИНОЛИНА

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Островский Владимир Аронович

Официальные оппоненты: **Аксенов Николай Александрович**, доктор химических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», заведующий кафедрой органической химии

Ростовский Николай Витальевич, доктор химических наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», доцент кафедры органической химии

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук

Защита состоится 28 февраля 2024 года в 16.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.383.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Белоколонный зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), <https://technolog.edu.ru/filecat/471>.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Ученый совет, e-mail: **dissowet@technolog.edu.ru**

Автореферат разослан января 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного
совета

Григорьева Татьяна Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационного исследования. Драматические события последних десятилетий показали актуальность разработки лекарственных средств против пандемически опасных вирусных инфекций. 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». 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 ^1H , ^{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 ¹H, ¹³C, 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).

Результаты диссертационного исследования изложены в 5 публикациях в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах Scopus и Web of

Science. По результатам работы была подана заявка на патент на изобретение (заявка № 2022132624/04(071131)).

Исследования в ходе диссертационной работы поддержаны грантами: РФФИ (№ 20-53-05010 Arm_a/20RF-138), РНФ (№ 23-13-00224), АС «Фонд-М» (№ 17837ГУ/2022).

Структура диссертации.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе диссертации подробно рассмотрены актуальные проблемы, связанные с разработкой эффективных лекарственных средств для лечения пандемически опасных вирусных инфекций. На основе данных аналитического обзора сформулированы цель и задачи диссертационного исследования. Выбраны объекты диссертационного исследования – целевые азот- и серосодержащие полиядерные гибридные гетероциклические [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 и тиопирано[2,3-*b*]хинолины, рассмотрены их методы синтеза и обозначены основные недостатки и перспективы в разработке новых методов синтеза указанных соединений.

Во второй главе представлены результаты диссертационного исследования и их обсуждение: новые методы синтеза целевых соединений, компьютерный прогноз с использованием программы PASS online 2022 и метода 3D-QSAR, результаты *in vitro* исследования против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и интерпретация полученных данных с помощью пакета программ Schrödinger Suite 2022-4.

Третья глава содержит описание экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений.

1. Синтез целевых соединений

В рамках диссертационного исследования были разработаны методы синтеза следующих целевых соединений (Рисунок 1).

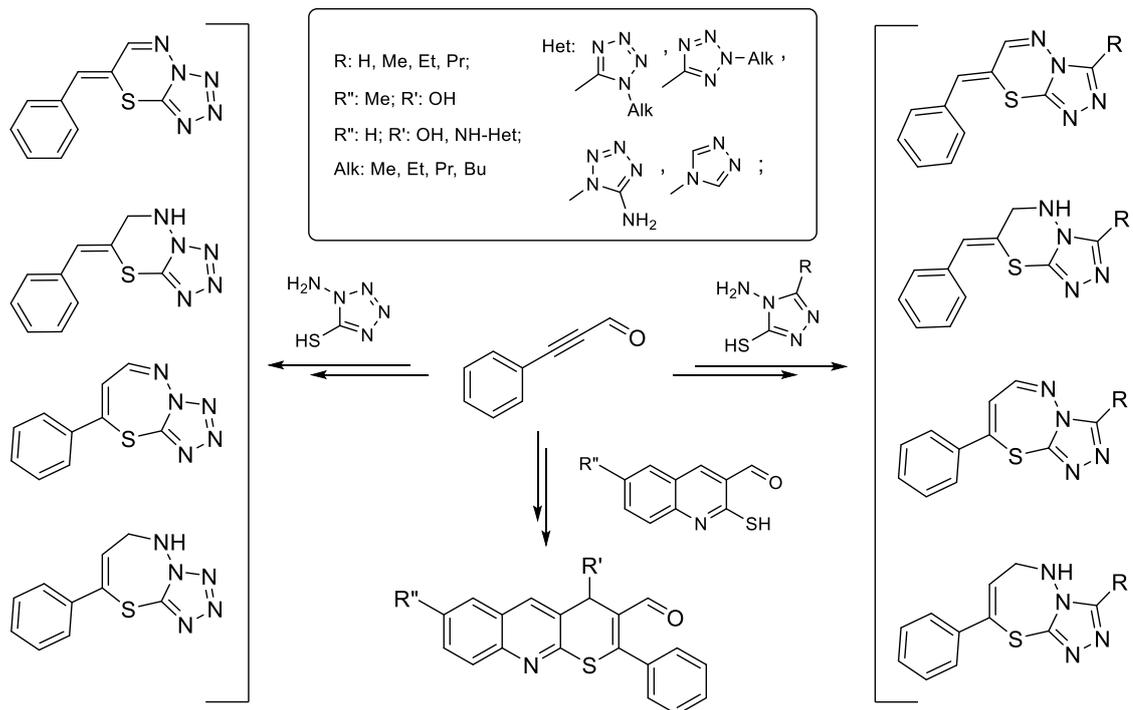


Рисунок 1 – Ключевые реагенты и целевые соединения

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 **3** и **4** 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 2).

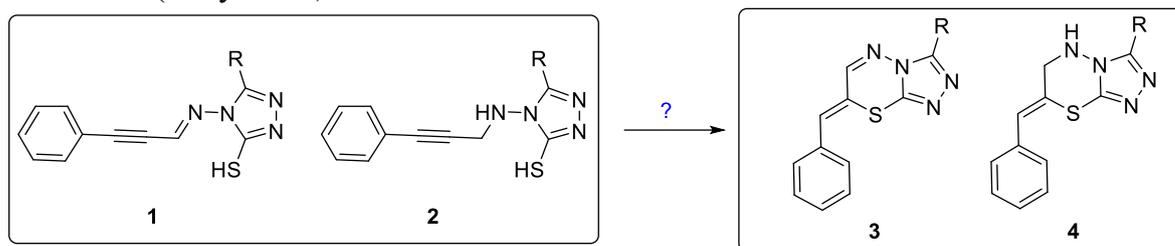


Рисунок 2 – Модельные реакции

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. Реакцию проводили в кипящем этаноле. Целевые соединения нам удалось получить в более мягких условиях (40–60°C) с использованием кислотного катализа (Схема 1).

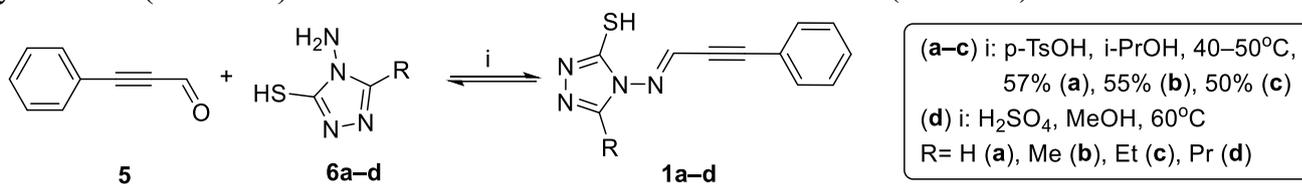


Схема 1 – Синтез азометинов **1a–d**

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

Циклизацию альдимины **1a**, как модельного соединения, проводили в ацетонитриле при комнатной температуре. При использовании в качестве катализатора 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 2) в соотношении 1:3 соответственно.

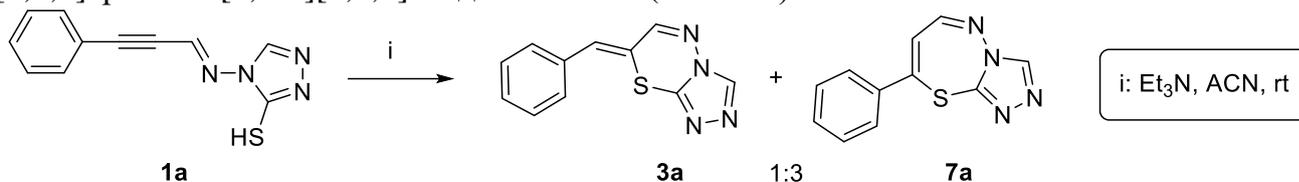
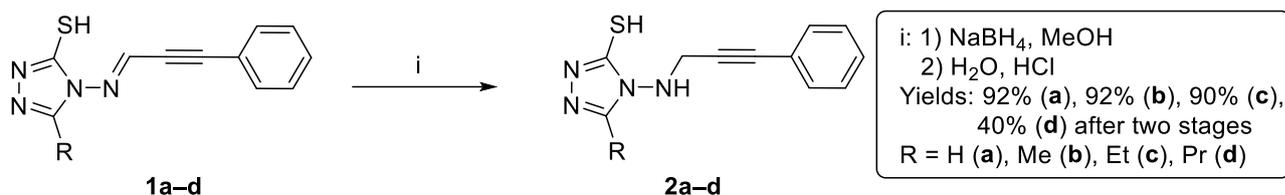
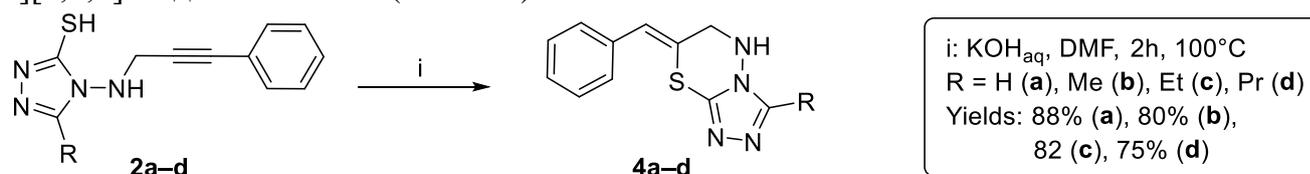


Схема 2 – Направление циклизации азометина **1a**

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. Поэтому на следующем этапе была исследована циклизация 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **2a–d**, которые 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 3).

Схема 3 – Восстановление азометинов **1a–d**

Циклизацию 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов **2a–d** удалось осуществить при нагревании в ДМФА до 100°C в течение 2 часов в присутствии каталитических количеств 50% водного раствора гидроксида калия. В результате реакции были получены с высокими выходами 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **4a–d** (Схема 4).

Схема 4 – Циклизация пропаргиламинов **2a–d**

Для установления строения полученных 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4a–d** были использованы данные двумерного эксперимента ЯМР NOESY и рентгеноструктурного анализа. Из полученных данных следует, что образуется *Z*-изомер (**4a** (CCDC 1813554) и **4c** (CCDC 1813556)).

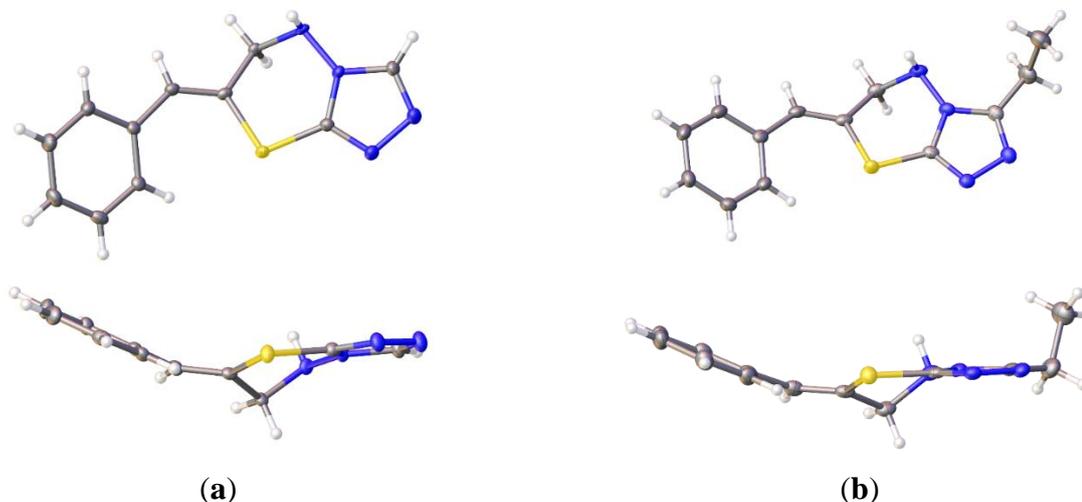


Рисунок 3 – Пространственное строение (a) (*Z*)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4a** и (b) (*Z*)-3-этил-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **4c** в соответствии с данными РСА

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 5). Для осуществления данного предположения в качестве дегидрирующего реагента был использован активный диоксид марганца.

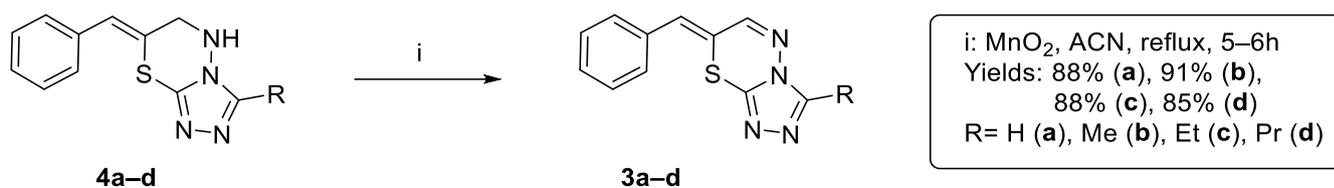


Схема 5 – Окисление 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **4a-d**
 Структура соединений была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **3a** (CCDC 2212189) (Рисунок 4).



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

Как встречный синтез, для получения 7-бензилиден-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a-d** мы провели реакцию α -бромкоричного альдегида с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами **6a-d** по известной методике (Схема 6). Стоит указать, что соединения **3a-d** ранее не были описаны в литературных источниках.

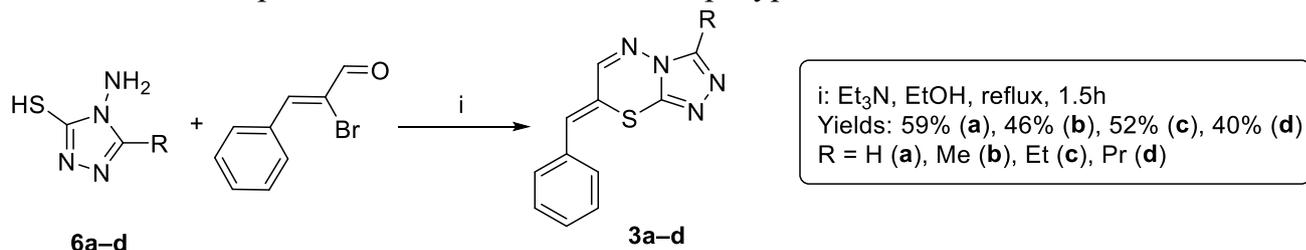


Схема 6 – Встречный синтез 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a-d**

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 7).

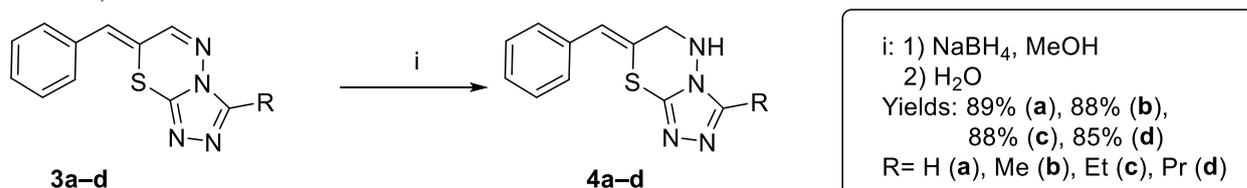


Схема 7 – Восстановление 7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов **3a-d**

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

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 взаимодействием 4-

амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и фенилпроп-2-иналя в кипящем этаноле была показана ранее. 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. В рамках этого метода 3-фенилпроп-2-иналь был заменен на его *N*-третбутилимин. Так, в частности, удалось получить ранее недоступный 8-фенил-3-(пиридин-4-ил)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепин. В данной работе мы расширили круг производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, полученных данным методом (Схема 8).

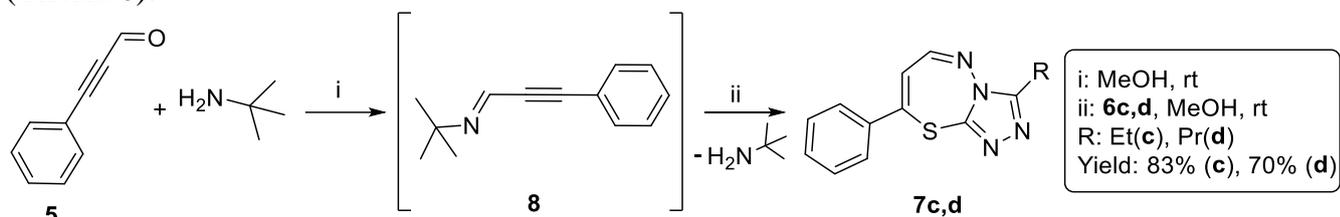


Схема 8 – Синтез [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7c,d**

Предполагаемый механизм реакции с участием интермедиата **9** представлен на рисунке 5.

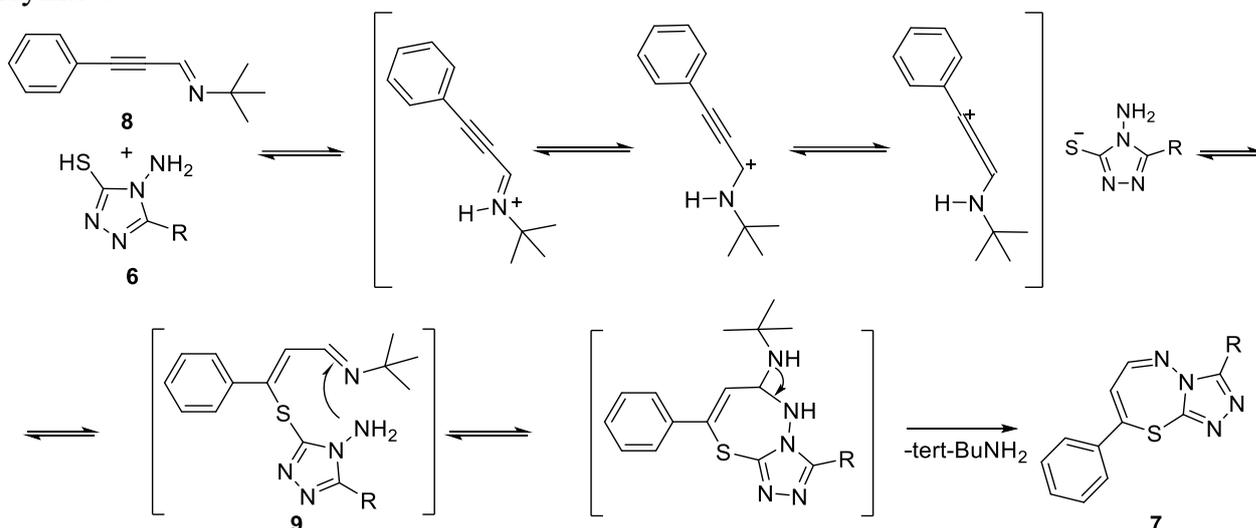


Рисунок 5 – Предполагаемая схема образования [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7**

Соединения **7a–d** были восстановлены борогидридом натрия с образованием 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **10a–d** (Схема 9).

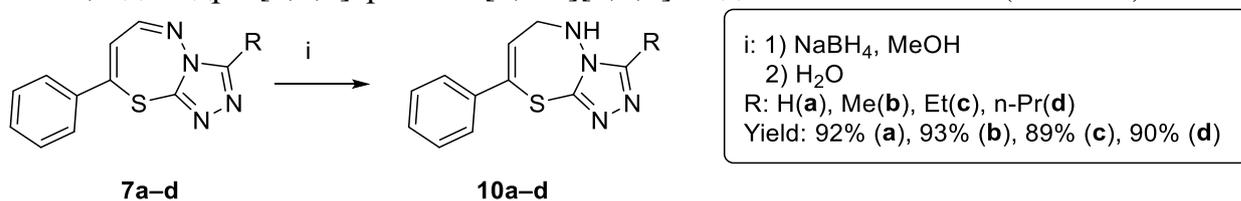


Схема 9 – Восстановление [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7a–d**

Структуру полученных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов подтверждали данными рентгеноструктурного анализа на примере соединений **7c**, **10a** (Рисунок 6).

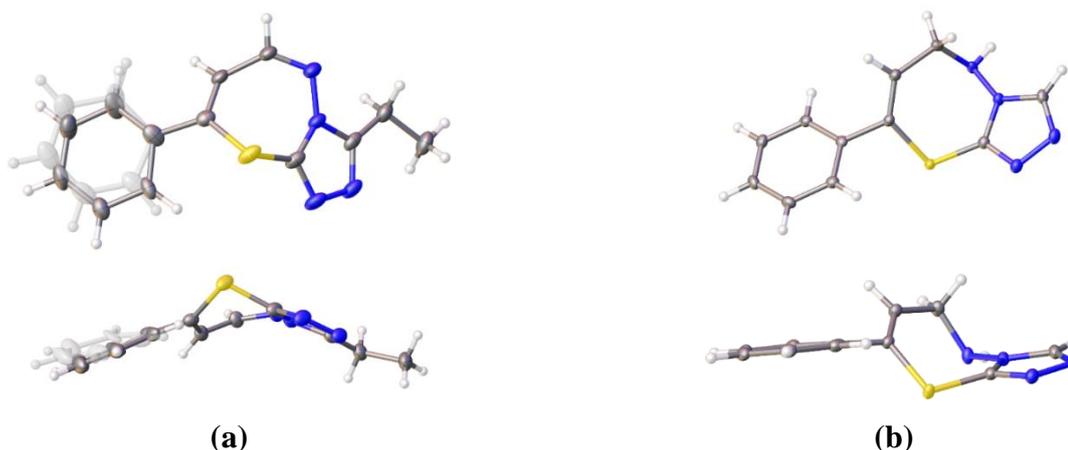


Рисунок 6 – Пространственное строение (а) 3-этил-8-фенил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **7c** и (б) 8-фенил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина **10a** в соответствии с данными РСА

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 10).

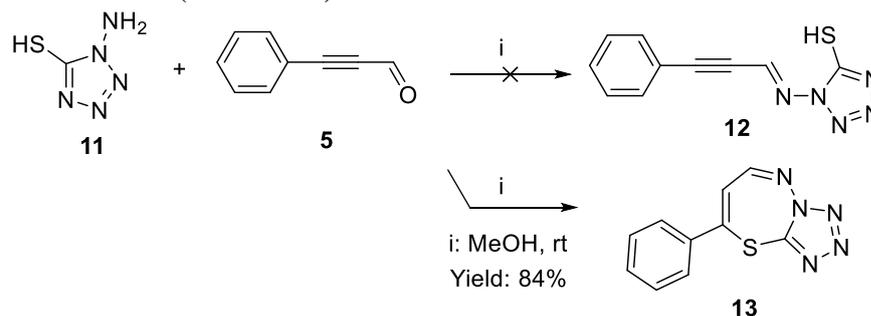


Схема 10 – Конденсация 3-фенилпроп-2-иналя с аминомеркаптотетразолом **11**

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 11). Стоит отметить, что соединения **13** и **14** являются первыми синтезированными представителями класса тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов.

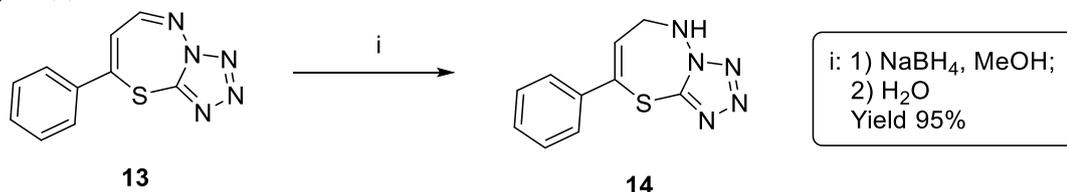


Схема 11 – Восстановление 8-фенилтетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина **13**

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 12). 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 прямо из реакционной массы и после фильтрации и высушивания не требовал дальнейшей очистки (Рисунок 7).

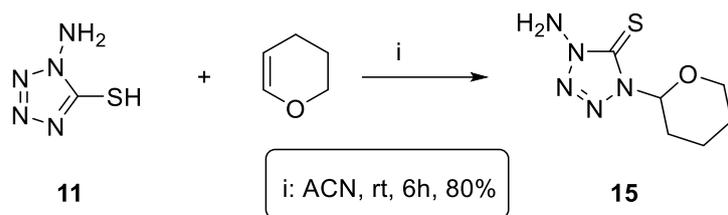


Схема 12 – Введение защитной тетрагидропиранильной группы в соединение **11**

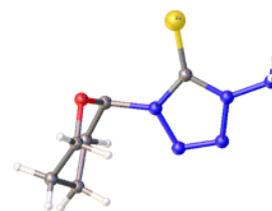


Рисунок 7 – Пространственное строение соединения **15** согласно данным РСА

Азометин **16** удалось получить без нагревания и использования катализатора (Схема 13).

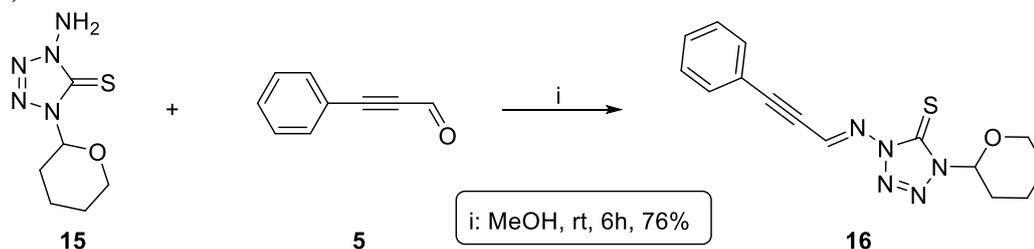


Схема 13 – Синтез азометина **16**

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 14).

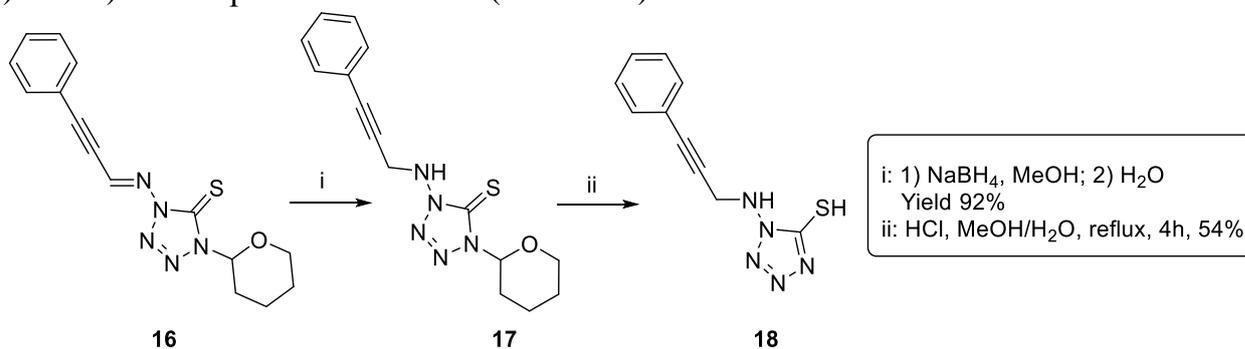


Схема 14 – Синтез пропаргиламина **18**

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 15). Судя по данным ТСХ даже после длительного кипячения в ДМФА в реакционной массе находился исключительно исходный реагент **18**.

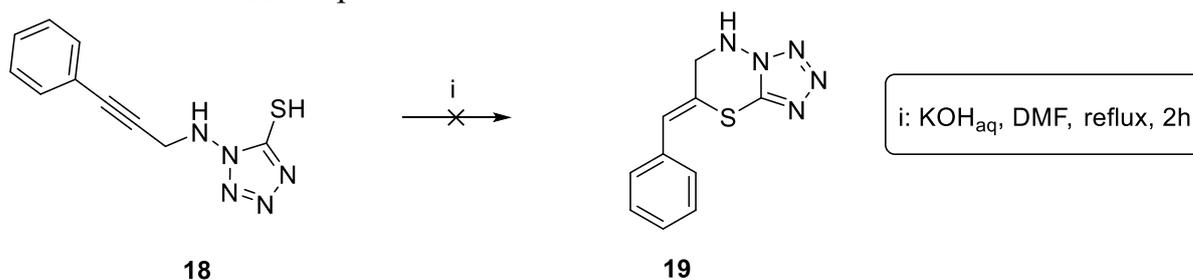


Схема 15 – Попытка циклизации пропаргиламина **18**

Тем не менее в условиях микроволновой активации при кипячении в ДМФА с использованием основного катализа циклизация пропаргиламина **18** прошла за 80 минут (Схема 16). Выход составил 42%. Такой низкий выход по всей видимости связан с существенной полимеризацией исходного соединения.

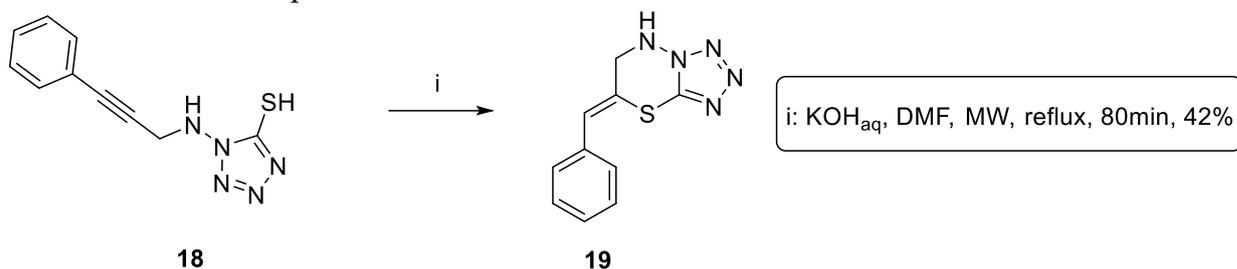


Схема 16 – Циклизация пропаргиламина **18**

Z-конфигурацию полученного 7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19** подтверждали двумерным экспериментом NOESY (Рисунок 8). На рисунке четко виден кросс-пик между протонами CH₂ и CH=, проявляемый в силу реализации ядерного эффекта Оверхаузера.

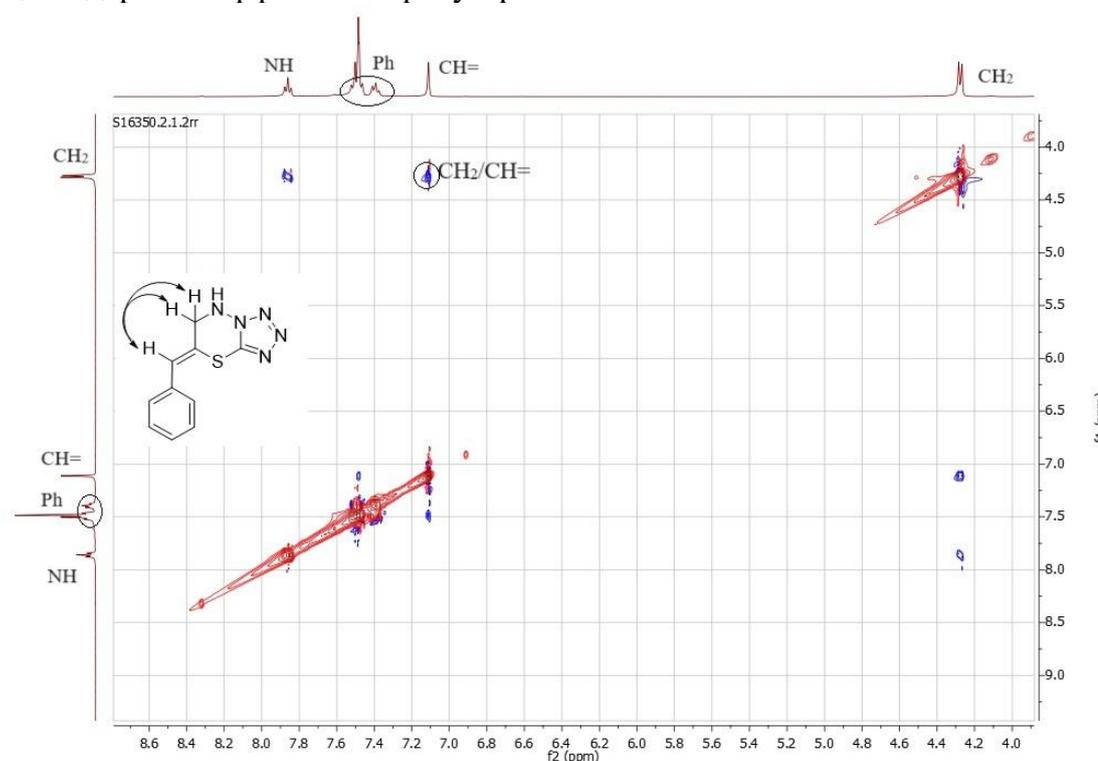


Рисунок 8– Двумерный эксперимент ЯМР NOESY для соединения **19**

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 17).

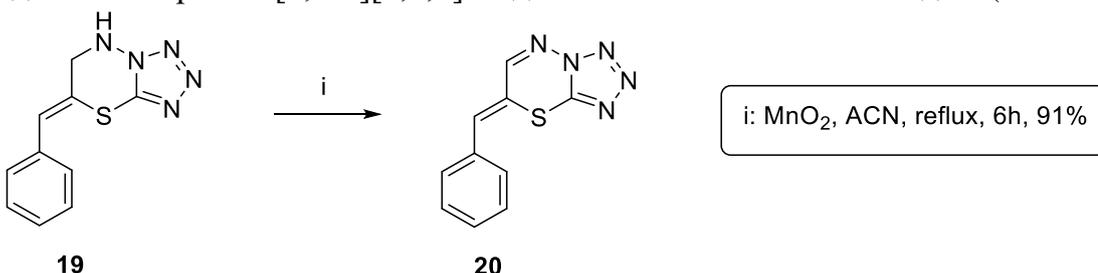


Схема 17 – Окисление тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **19**

Также нами был впервые проведен встречный синтез тетраоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20** реакцией 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола **11** с α -бромкоричным альдегидом (Схема 18). 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.

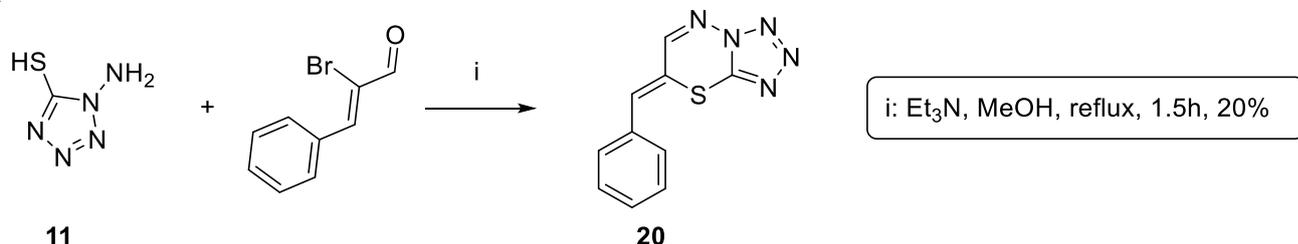


Схема 18 – Встречный синтез тетраоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **20**

Образцы тетраоло[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.

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. 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 19).

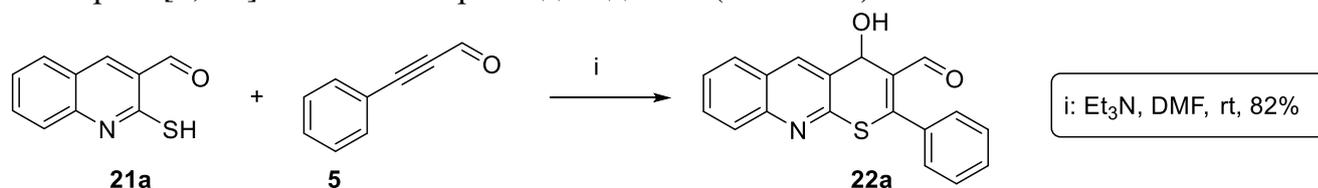
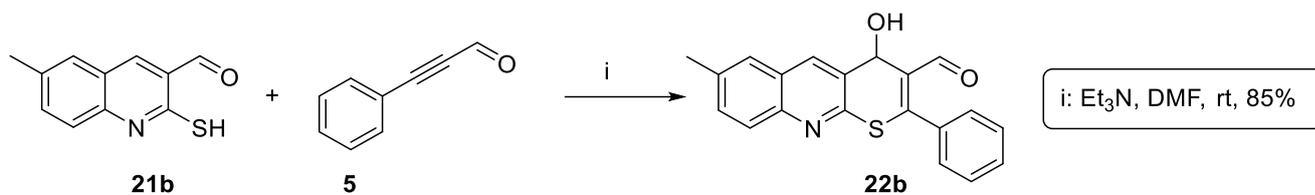


Схема 19 – Синтез соединения **22a**

Как следует из литературных данных в случае как межмолекулярных, так и внутримолекулярных реакций Морита-Бейлиса-Хиллмана (МБХ), широкодоступный триэтиламин, как катализатор, не эффективен. 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%. Соединение **22b** было получено в тех же условиях (Схема 20).

Схема 20 – Синтез соединения **22b**

Предполагаемый механизм тандемной реакции представлен на схеме 21.

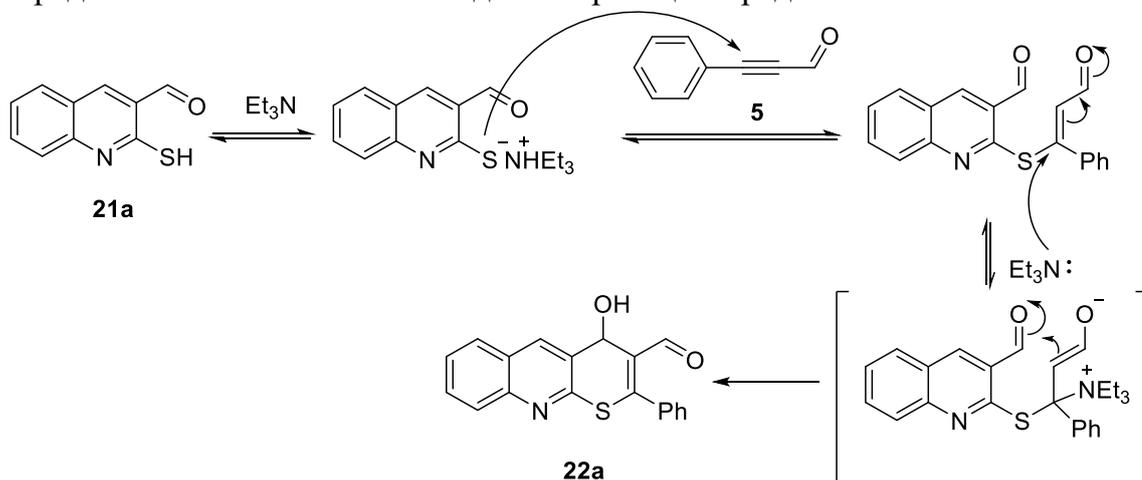
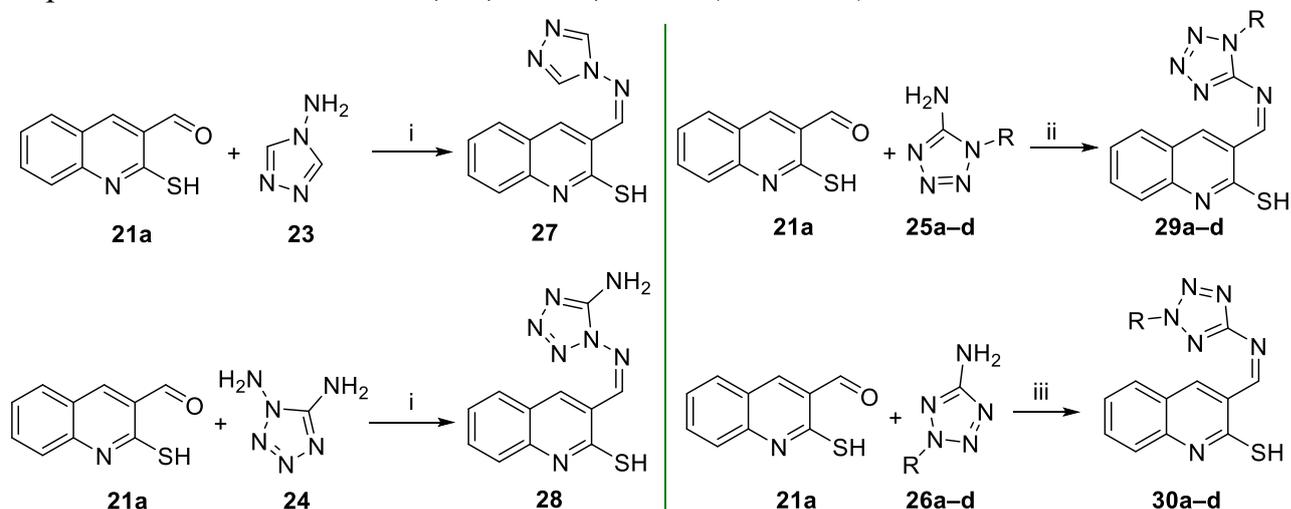


Схема 21 – Предполагаемая схема тандемной реакции Михаэля/МБХ

В дальнейшем была исследована тандемная реакция Михаэля/аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана с использованием в качестве субстрата азометинов, которые были впервые синтезированы нами из 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида **21a** и различных первичных гетероциклических аминов **23**, **24**, **25a–d**, **26a–d** (Схема 22).



i: Me₃SiCl, 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 22 – 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. (Схема 23). 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.

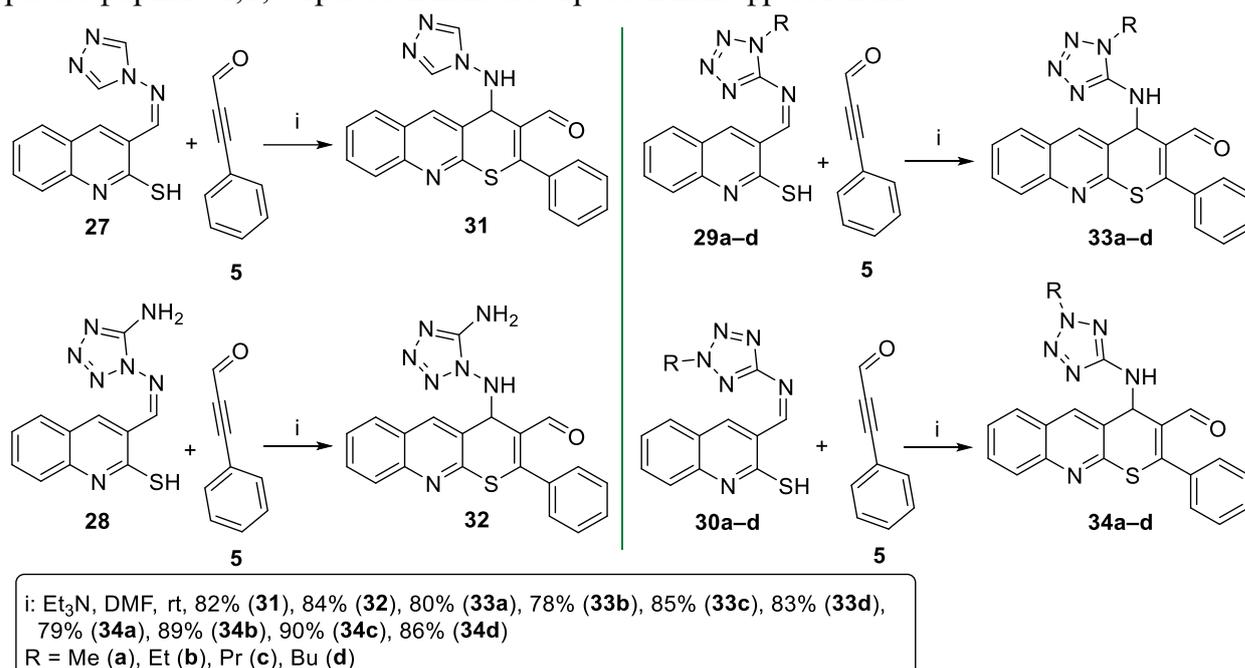


Схема 23 – Синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов **31**, **32**, **33a-d**, **34a-d**

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

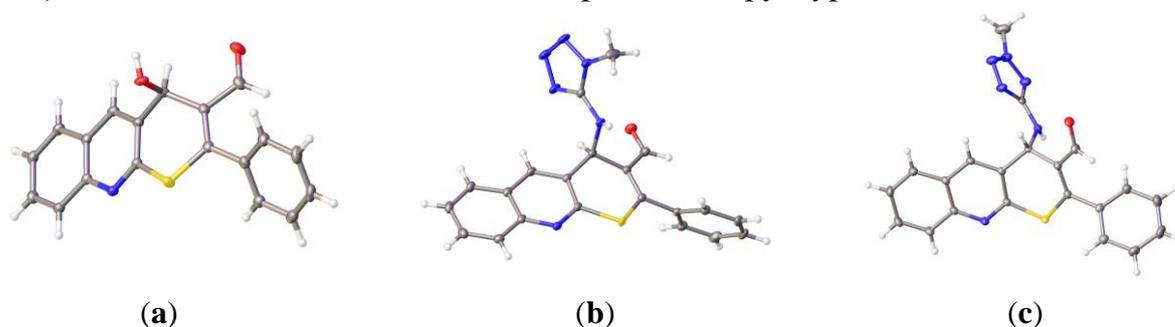


Рисунок 9 – Пространственное строение соединений (a) **22a**, (b) **33a**, (c) **34a** в соответствии с данными РСА

2. Компьютерный прогноз биологической активности ряда синтезированных целевых соединений

Воспользовавшись программой PASS 2022 в настоящей работе был проведен прогноз профиля противовирусной активности для ряда синтезированных соединений с тем, чтобы выявить наиболее перспективные мишени. На следующем этапе нами была произведена количественная оценка биологической активности синтезированных целевых соединений с помощью построения моделей 3D-QSAR в программе AutoDoc Vina. Полученные данные позволили рекомендовать синтезированные соединения к *in vitro* исследованиям.

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

В качестве модели в экспериментальном исследовании *in vitro* был выбран 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 (Таблица 1).

Таблица 1 – Цитотоксичность и противовирусная активность синтезированных соединений в соответствие с *in vitro* экспериментами

№	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI	№	CC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ	SI
1a	134±11	16.2±2.1	8	10c	971.7±66.4	>300	<3
1b	125.5±11.3	24.8±2.9	5	13	432.4	>430	1
1c	119.4±9.6	11.3±2.2	11	16	89.4	33.2	3
2a	>1300	4.3±1.0	>300	18	432.4	112	4
2b	>1200	106.4±12.5	>12	19	>1300	1085.3	1
2c	487.3±22.5	37.2±4.1	13	20	691.3	43.62	<2
2d	138±12.0	100.9±12.4	1	22a	>900	30±5	31
3a	578.2±32.3	34.2±4.2	17	22b	>900	293.9±31.3	>3
3b	433.3±37.6	99.9±11.8	4	31	>750	161.4±10.9	>5
3c	979±55.1	117.8±12.7	8	32	>750	190.3±26.4	>4
3d	>1100	33.6±4.4	>33	33a	>750	46±5	>16
4a	>1300	39.5±5.1	>33	33b	>700	>700	1
4b	>1200	>1200	1	33c	>700	293.8±30.8	>2
4c	>1100	50.3±6.2	>23	33d	>650	384.1±42.1	>2
4d	>1100	58±6.6	>19	34a	549±26.6	>249.7	<2
7a	42.9±3.2	>13	<3	34b	>700	605.6±62.9	>1
7c	6.1±0.3	>3	<2	34c	>700	18.4±2.7	>38
10a	>1300	703±82.9	>2	34d	68.9±42.4	>24.9	<3
10b	>1100	41.4±5.1	27				
Соединение-эталон		CC₅₀, мкМ	IC₅₀, 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: только одно из 37 протестированных соединений (**7c**) имеет CC₅₀ на уровне однозначных микромоляр. Двадцать соединений не проявили цитотоксичности даже при максимально использованной концентрации (300 мкг/мл, 1100–1300 мкМ). Из 37 исследованных соединений 13 (35%) продемонстрировали индекс селективности (SI) 11 и выше. Для интерпретации полученных данных для некоторых соединений было проведено молекулярное моделирование (докинг) с использованием профессионального пакета программ Schrödinger Suite 2022-4.

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 **2a**. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

Статьи:

- 1) Скрьльникова М.А. Новый подход к синтезу 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов / М.А. Скрьльникова, А.В. Храмухин, М.Н. Кривчун // ЖОХ. – 2017. – Т. 87. – № 6. – С. 1049–1050.
- 2) Скрьльникова М.А. Синтез конденсированных гетероциклов на основе 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола и α,β -непредельных альдегидов / Ю.С. Гуренкова, И.В. Корняков, В.А. Островский, М.А. Скрьльникова, А.В. Храмухин // ЖОХ. – 2020. – Т. 90. – № 7. – С. 1010–1015.
- 3) Skryl'nikova M.A. Synthesis of isomeric 4-(*N*-methyltetrazolylamino)-2-phenyl-4*H*-thiopyrano[2,3-*b*]quinoline-3-carbaldehydes and 4-hydroxy-2-phenyl-4*H*-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 // Chem. Heterocycl. Compd. (N Y). – 2022. – Vol. 58 – Iss. 4/5. – P. 267–270.
- 4) Skryl'nikova, M.A. 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 – 7940.
- 5) Skryl'nikova, M.A. Novel 1,2,4-Triazole- and Tetrazole-Containing 4*H*-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. Plyina, O.A. Mammeri, D.V. Spiridonova, Y.B. Porozov, V.A. Ostrovskii // Molecules. – 2023. – Vol. 28 – 7427.

Тезисы докладов:

- 1) Скрьльникова М.А. Поиск новых путей аннелирования азотистых гетероциклов и свойства ранее не изученных синтезированных соединений / М.А. Скрьльникова, А.В. Храмухин, Ю.С. Гуренкова, В.В. Зарубаев, Е.О. Синегубова, В.А. Островский // Всероссийская конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» – Россия, Сочи, 8–11 октября 2021 – Сборник тезисов, С. 77
- 2) Скрьльникова М.А. Гибридные тетразол- и 1,2,4-триазолсодержащие системы как потенциальные активные ингредиенты мультитаргетных лекарственных средств / М.А. Скрьльникова, В.А. Островский, А.В. Храмухин // Восьмая междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – Россия, Санкт-Петербург, 24–27 апреля 2023 – Сборник тезисов, С. 94
- 3) Скрьльникова М.А. Новые подходы к синтезу аннелированных гетероциклических систем, содержащих 1,2,4-триазольный, тетразольный, 1,3,4-тиадиазинный, 1,3,4-тиадиазепиновый и тиопиранохинолиновый фрагменты / М.А. Скрьльникова, А.В. Храмухин, В.А. Островский // VII Международная конференция «Современные

синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов (MOSM 2023)» – Россия, Екатеринбург-Пермь, 10–16 сентября 2023 – Сборник тезисов, С. 182

- 4) Скрыльникова М.А. Аннелирование 4-амино-4*H*-триазол-3-тиолов и 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола активированными ацетиленами // М.А. Скрыльникова, А.В. Храмчихин, В.А. Островский // Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» – Россия, Санкт-Петербург, 3–6 июля 2023. – Сборник тезисов, С. 73
- 5) Skryl'nikova M.A. Computer prediction and in vitro study of antiviral activity of heterocyclic systems containing thiopyrano[2,3-*b*]quinoline and tetrazole moieties / M.A. Skryl'nikova, M.A. Gureev, V.V. Zarubaev, I.L. Esaulkova, P.A. Ilyina, A.V. Khramchikhin, V.A. Ostrovskii // XXIX International Symposium «Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery» – Virtual, 18–20 September 2023 – Proceedings book, P. 54