

*На правах рукописи*



Чиряпкин Алексей Сергеевич

**Целенаправленный синтез и взаимосвязь структура-активность конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата фармацевтических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, доцент

**Кодониди Иван Панайотович**

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор  
член-корреспондент РАН

**Тюренков Иван Николаевич**

**Официальные оппоненты:**

**Пулина Наталья Алексеевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической технологии, заведующий кафедрой

**Бунятян Наталья Дмитриевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный отдел клинической фармакологии, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» февраля 2024 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02  
доктор фармацевтических наук, профессор



Дёмина Наталья Борисовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Поиск новых биологически активных соединений (БАС) с целью разработки высокоэффективных лекарственных средств для лечения заболеваний, в том числе социально значимых, является важной задачей фармацевтической науки. Наиболее перспективными базисными структурами (скаффолдами) выступают конденсированные производные пиримидина. Среди них имеются вещества, которые оказывают, например, противомикробное, противовирусное, анальгетическое, противовоспалительное, противосудорожное и противоопухолевое действия. Путём модификации базисных структур и введением фармакофорных фрагментов представляется возможным получать новые соединения с заданной биологической активностью. Особый интерес представляют ациклические предшественники пиримидинов, которые следует рассматривать в качестве перспективных БАС, обладающих более высокой конформационной подвижностью.

Появление новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 привело к пандемии и оказало существенные нагрузки, главным образом, на систему здравоохранения. На данный момент не существует специфических лекарственных препаратов с доказанной клинической эффективностью для терапии данного заболевания. Создание противокоронавирусных лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью, является одной из наиболее значимых задач современной фармацевтической науки.

Лечение патологических процессов центральной нервной системы (ЦНС) занимает важное место в клинической практике нейродегенеративных заболеваний, проявляющихся холинергической недостаточностью. В соответствии с этим фармакологической ценностью обладают вещества, ингибирующие фермент ацетилхолинэстеразу. Также перспективной группой БАС церебропротекторного действия считаются соединения, снижающие образование бета-амилоидных частиц.

Другим направлением разработки и создания социально значимых лекарственных средств является поиск новых нестероидных противовоспалительных БАС, ингибирующих циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2).

В настоящее время вследствие развития резистентности к антимикробным лекарственным препаратам у патогенных микроорганизмов требуется получение новых веществ с бактерицидными и/или бактериостатическими свойствами.

Из вышеизложенного следует, что актуальной задачей исследования является поиск новых высокоэффективных и безопасных фармацевтических субстанций с выраженным противовирусным, церебропротекторным, противовоспалительным и антибактериальным действием в сочетании с низкой токсичностью.

### Степень её разработанности

Литературные данные указывают на значительное количество научных работ по синтезу и исследованию биологической активности производных пиримидин-4-она и изучению их взаимосвязи структура-активность. Однако только в последние десятилетия начинали исследование производных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она, а информация об их ациклических предшественниках – азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды крайне недостаточна. Вследствие этого на сегодняшний день поиск соединений-лидеров в этих группах веществ требует фундаментальных исследований. Препаративно доступным перспективным рядом БАС, обладающих технологическими и экономическими преимуществами в получении активной фармацевтической субстанции, являются производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащие остатки аминокислот и пептидов, но информация о них в научной литературе практически отсутствует.

### Цель и задачи

Целью работы является молекулярное конструирование и целенаправленный синтез конденсированных производных пиримидин-4(3*H*)-она и их ациклических предшественников, а также изучение взаимосвязи структура-активность для полученных рядов соединений.

Для реализации поставленной цели необходимо решение следующих задач:

1. Посредством сетевой фармакологии обосновать выбор белковых мишеней для молекулярного конструирования церебропротекторных лекарственных средств.
2. Осуществление дизайна *in silico* наиболее перспективных производных пиримидин-4(3*H*)-она и их ациклических предшественников для их целенаправленного синтеза.
3. Изучить *in silico* средство моделируемых соединений к участкам связывания с белковыми мишенями посредством метода молекулярного докинга и оценить возможные энергии взаимодействия лиганд-белок.
4. Модифицировать метод синтеза 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-онов и их ациклических предшественников для целенаправленного получения наиболее перспективных прогнозируемых структур.
5. Модифицировать метод синтеза производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащих остатки аминокислот и дипептидов.
6. Для получения водорастворимых БАС синтезировать натриевые соли гидроксифенильных производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она.
7. Синтезировать ряд БАС и с помощью современных методов анализа, таких как  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, ИК-спектроскопия и масс-спектрометрия, подтвердить строение и установить степень чистоты целевых продуктов методом ВЭЖХ.

8. Посредством фармакологического скрининга выявить соединения-лидеры, обладающие выраженной церебропротекторной, противовирусной, противомикробной, противовоспалительной и антитирозиновой активностью в ходе фармакологического скрининга.

9. Исследовать качественные и количественные взаимосвязи структура-активность с построением QSAR-моделей в рядах синтезированных соединений.

### **Научная новизна**

Результаты проведённого вычислительного эксперимента методом молекулярного докинга обладают научной новизной и позволяют осуществлять прогноз антихолинэстеразной, противовирусной, противовоспалительной, противомикробной и антитирозиновой активности среди производных тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она и соответствующих им ациклических предшественников, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащих остатки аминокислот и дипептидов.

Посредством компьютерного расчёта электронной плотности на углероде карбонильной группы объяснена реакционная способность арильных альдегидов в формировании азометинового фрагмента 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды. Достоверность такого подхода подтверждена достаточно значимым коэффициентом корреляции с экспериментальными значениями выходов целевых продуктов.

Впервые осуществлён синтез ряда ранее не описанных в литературе азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она и их натриевых солей, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она. Предложено использовать в качестве скаффолда для молекулярного конструирования ядро 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она и 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с целью целенаправленного синтеза высокоэффективных ингибиторов главной протеазы (M<sub>pro</sub>) и папаино-подобной протеазы (PL<sub>pro</sub>) SARS-Cov-2.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработаны методы моделирования структур с противовирусной, противовоспалительной, противомикробной, антихолинэстеразной и антитирозиновой активностью посредством хемоинформатики и молекулярного докинга. Это позволяет определить средство виртуальных соединений с белковыми мишенями, а также даёт возможность предположить молекулярные механизмы реализации ими фармакологического действия.

Модифицированы методики синтеза 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она, азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, а также производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащих остатки аминокислот и дипептидов. Предложенные методики синтеза могут применяться для получения новых активных фармацевтических субстанций.

По результатам первичного фармакологического скрининга выявлены соединения-лидеры, обладающие противовирусной, антихолинэстеразной, противоамилоидной, противовоспалительной, противомикробной и антигепатоцитозной активностью, которые рекомендуются для углубленного фармакологического изучения. Для ряда соединений-лидеров исследована острая токсичность, которая позволяет отнести их к практически нетоксичным соединениям.

Изучена взаимосвязь структура-активность в рядах синтезированных соединений, что позволило сформировать математические модели изучаемых видов фармакологических активностей. Построенные QSAR-модели можно применять для хемоинформационного моделирования новых БАС, содержащих в своей основе схожие скаффолды.

Результаты, полученные в ходе данной работы, применяются в учебном процессе на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии и на кафедре патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Методология молекулярного конструирования БАС, целенаправленного синтеза, идентификации и проведения фармакологического скрининга конденсированных производных пиримидин-4-она и их ациклических предшественников используются в исследованиях, выполняемых в рамках реализации научного проекта № 20-315-90060 от 1 сентября 2020 г., при предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий, в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации (Москва).

#### **Методология и методы исследования**

В работе использованы логико-структурный подход молекулярного конструирования БАС и *in silico* прогноз биологической активности виртуальных структур. Применены основные методы и приёмы органического синтеза и представления о реакционной способности органических соединений, позволяющие получать воспроизводимые и однозначные результаты. Для характеристики полученных соединений использовался комплекс физико-химических и спектральных методов анализа.

#### **Положения, выносимые на защиту**

– молекулярное конструирование биологически активных соединений, обладающих противовирусной, антихолинэстеразной, противоамилоидной, противовоспалительной, противомикробной и антигепатоцитозной активностью;

– синтез наиболее перспективных прогнозируемых 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она, азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с остатками аминокислот и дипептидов;

– модификация метода синтеза производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она, содержащих остатки аминокислот и дипептидов;

- синтез натриевых солей гидроксифенильных производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3- d]пиримидин-4(3*H*)-она;
- установление строения и чистоты полученных соединений такими современными физико-химическими методами анализа, как  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией, ВЭЖХ-анализ;
- выявление качественных и количественных соотношений структура-активность целевых соединений и построение прогностических математических моделей.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пункту 1 паспорта научной специальности и паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта научной специальности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью проведения эксперимента и использованием современных физико-химических методов исследования. Результаты фармакологических исследований согласуются с данными предварительного прогноза биологической активности. Полученные экспериментальные значения статистически обработаны посредством пакетов прикладных программ Statistica и StatPlus. Использованное оборудование сертифицировано. Полученные результаты экспериментов воспроизводимы.

Основные результаты работы доложены и вынесены на обсуждение в сборнике научных трудов «Наука. Исследования. Практика: сборник избранных статей по материалам международной научной конференции» (Санкт-Петербург, 2020); в сборнике «Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII и XXIII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета (Томск, 2021 и 2022); в сборнике «MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021); на 74-ой и 75-ой международной научно-практической конференции «Во имя жизни и здоровья», сборник «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов» (Пятигорск, 2021 и 2022); на VII, X и XI международной научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2018, 2021 и 2022).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры органической химии совместно с проблемной комиссией Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от 28.09.2023 г.

### **Личный вклад**

Автором лично осуществлены все этапы экспериментальных исследований и оформление диссертации: анализ литературных данных; постановка цели и задач работы; компьютерное конструирование и прогнозирование фармакологических свойств целевых соединений; синтез наиболее перспективных 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она, азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она; подтверждение строения синтезированных соединений, а также выявление взаимосвязи структура-активность. Подготовлены публикации по теме диссертации.

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты изучения противовирусной активности новых 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (акт внедрения б/н от 20 мая 2022 г.).

Результаты изучения церебропротекторной активности новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с остатками аминокислот и дипептидов внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (акт внедрения б/н от 23 мая 2022 г.).

Результаты изучения противовоспалительной активности новых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры патологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (акт внедрения б/н от 23 мая 2022 г.).

Результаты изучения антигиперлипидемической активности производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она внедрены в научно-исследовательскую практику кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (акт внедрения б/н от 20 мая 2022 г.).

### **Связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств». Диссертационное исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90060.



### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; иные публикации по результатам исследования – 18. Получен 1 патент на изобретение и опубликована 1 монография.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа изложена на 237 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных исследований, заключения, списка литературных источников, списка принятых сокращений и 6 приложений. Список литературы включает 172 источника, из них 112 на иностранных языках. Работа содержит 51 таблицу, 59 рисунка и 42 схемы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

Виртуальный прогноз биологической активности виртуальных структур осуществлялся посредством веб-ресурса Way2Drug PASS-online и методом молекулярного докинга посредством свободно распространяемой программе Autodock 4.0. Молекулярное моделирование осуществлялось с учетом конформационной подвижности лигандов, торсионные углы которых были установлены и заданы в данной программе. Заряды всех атомов моделируемой системы рассчитаны алгоритмом гастейгера (Gasteiger algorithm). В программе был задан поиск 200 энергетически выгодных конформаций образования молекулярного комплекса изучаемых соединений с белковой мишенью с использованием ламарковской скоринговой функцией подсчёта энергии взаимодействия (Lamarckian GA 4.2). Трёхмерные модели рецепторов и ферментов для вычислительных экспериментов брали из базы данных виртуальных структур RCSB Protein Data Bank.

Виртуальные структуры моделируемых соединений были построены в программе HyperChem 8.0.4, а затем геометрически оптимизированы методом молекулярной механики с использованием метода MM+. Окончательная оптимизация геометрии виртуальных структур рассчитывалась в программе ORCA 4.1 с использованием метода теории функционала плотности (UB3LYP) и базового набора 6-311G\*\*.

Температуры плавления соединений определяли в запаянных с одного конца стеклянных капиллярах с помощью прибора ПТП(М) (ПАО «Химлаборприбор», Россия) и аппарата для определения точки плавления SMP30 (Stuart, Великобритания). Ультрафиолетовые спектры получали на приборе СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия). Спектры ИК измерены при помощи ИК фурье-спектрометра ФСМ 1201 (ОКБ «Спектр», Россия). Спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР регистрировали на базе Института элементоорганических соединений Российской Академии наук им. А.Н. Несмеянова и

Ставропольского государственного медицинского университета на приборе Bruker Avance III 400 МГц (Bruker, США) при 20°C в ДМСО-d<sub>6</sub> и хлороформе-d. Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на масс-спектрометре Bruker maXis QTOF (Bruker, США), на базе Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН. Хроматографические исследования методом ВЭЖХ осуществляли на хроматографе Стайер (АО «Аквилон», Россия) и хроматографе Dionex Ultimate 3000 (Thermo Scientific, США), снабженными УФ-детектором UVV-104M и VD-3000 соответственно.

Синтез целевых соединений осуществлялся с использованием таких растворителей, как этилового спирта, ледяной уксусной кислоты (ЛУК), а также каталитических количеств диметилформамида (ДМФА) и диметилсульфоксида (ДМСО).

Исследование методом сетевой фармакологии проводили, используя веб-ресурс STRING версии 12.0 (<https://string-db.org/>).

Для построения моделей количественной взаимосвязи структура-активность было рассчитано более 5000 молекулярных дескрипторов с использованием онлайн-сервиса Online chemical database (<https://occhem.eu>). Далее проводили построение математических моделей с последующей кросс-валидацией с исключением по одному, используя trial-версию программы Molegro Data Modeller 7.0.

### Результаты исследования

Поиски создание высокоэффективных и безопасных ЛС требует целенаправленного синтеза БАС для дальнейшего отбора наиболее перспективных структур. С этой целью посредством методов логико-структурного подхода и компьютерного моделирования осуществляется выбор базисного ядра и его модификаций, которые являются основой для последующего молекулярного конструирования. На основании осуществленных ранее исследований следует, что выбор в качестве базисной структуры конденсированного ядра пиримидин-4(3*H*)-она позволяет значительно расширить границы фармакологических свойств соединений. Предполагается, что ациклические предшественники вследствие повышенной конформационной способности могут быть высокоактивными структурами. Исходя из этого объектами исследования являются соединения, содержащие конденсированное ядро пиримидин-4(3*H*)-она: производные 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она и их ациклические предшественники - азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды, а также производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она. На рисунке 1 приводятся возможные циклические и ациклические модификации скаффолда. Применение метода сетевой фармакологии позволило выявить вероятное вовлечение белковых мишеней и генов в регуляторные механизмы для реализации соединениями церебропротекторного комплексного действия. В качестве перспективных биомишеней для *in silico* исследования выбраны: ацетилхолинэстераза, ЦОГ-2, ГАМК<sub>A</sub>-рецептор и тирозиназа (рисунок 2).

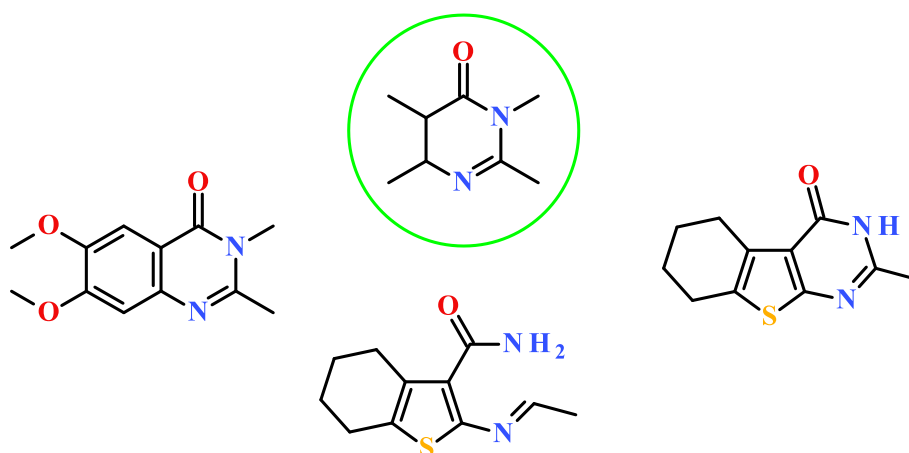


Рисунок 1 – Модификации структур конденсированных и ациклических производных

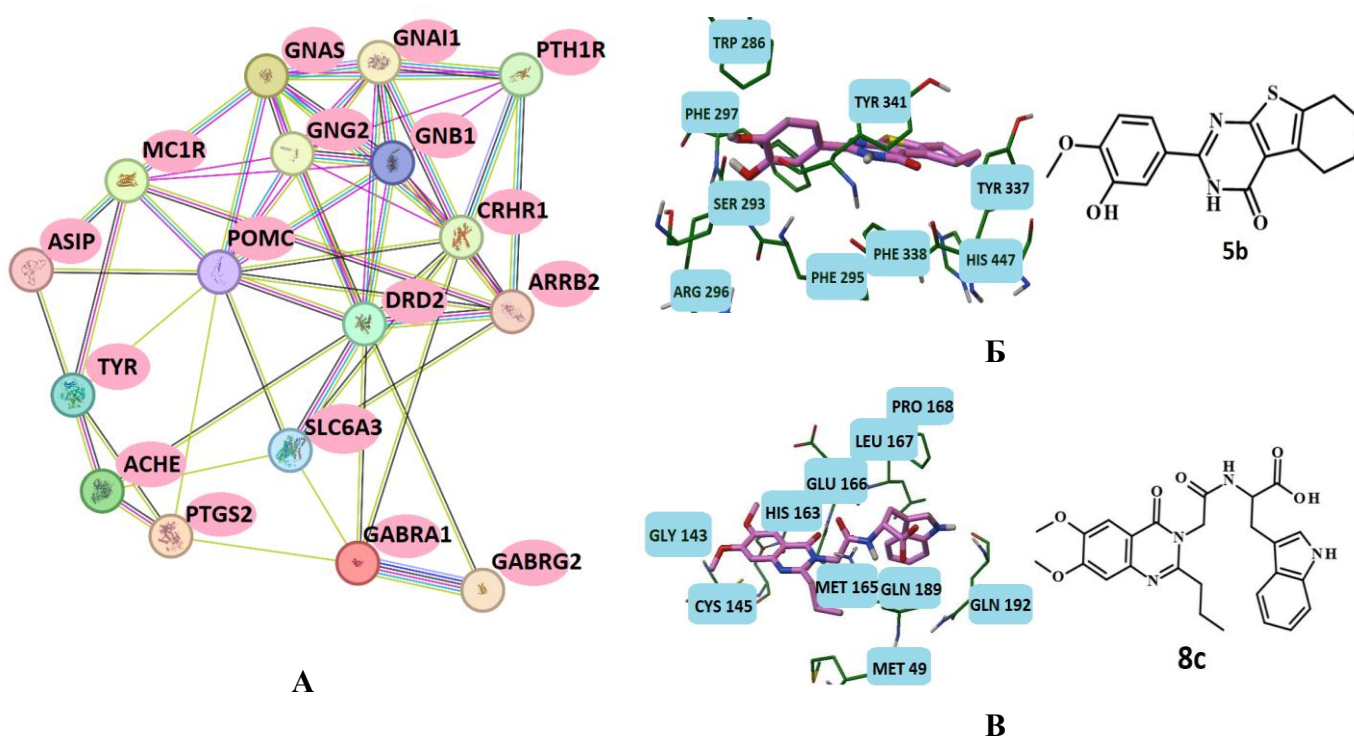


Рисунок 2 – А - Регуляторные взаимосвязи белковых мишеней и генов для церебропротекторной активности согласно подходу сетевой фармакологии; Б - Расположение 5b по результатам молекулярного докинга в активном сайте ацетилхолинэстеразы; В - Расположение соединения 8с в активном сайте главной протеазы SARS-Cov-2

Из данных хемоинформационного анализа фармакологических свойств прогнозируемых соединений посредством веб-сервиса PASS, установлено, что азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов характеризуются ингибирующей активностью тиол-протеазы и гистондеацетилазы III класса. Они могут обладать противотуберкулезной, противоопухолевой и противовоспалительной активностью. Из прогноза биологической активности 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она следует, что моделируемые структуры могут оказывать противосудорожное и противоишемическое действие. Их

предположительно можно использовать в качестве стабилизаторов клеточных мембран и лечения неврологических расстройств.

Прогнозируемые структуры – производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с остатками нейроактивных аминокислот и дипептидов могут оказаться высокоэффективными соединениями с церебропротекторной и противовирусной активностью.

На основе логико-структурного подхода и анализа структур лекарственных препаратов и БАС, обладающих антихолинэстеразной и антитирозиновой активностью, выделены фармакофоры, которые играют важную роль в проявлении фармакологических свойств. В результате предложен дизайн ингибиторов ацетилхолинэстеразы и тирозиназы, который может использоваться в конструировании БАС для других групп соединений, обладающих выраженной фармакологической активностью.

С целью выявления *in silico* наиболее перспективных виртуальных структур с антихолинэстеразным, противовирусным, противовоспалительным, антимикробным и антитирозиновым действием осуществлён молекулярный докинг с соответствующими белковыми мишенями. Все предлагаемые методики вычислительных экспериментов характеризуются высоким значением такого валидационного параметра, как среднее квадратическое отклонение, что позволяет судить о достаточно высокой достоверности получаемых данных компьютерного моделирования.

Молекулярный докинг в отношении ацетилхолинэстеразы, главной и папаино-подобной протеаз SARS-Cov-2 (COVID-19), ЦОГ-2, дигидрофолат-редуктазы и тирозиназы позволил выявить перспективные структуры, обладающие антихолинэстеразной, противовирусной, противовоспалительной, противомикробной и антитирозиновой активностью, для молекулярного конструирования. В итоге выявлены наиболее значимые соединения для дальнейшего синтеза с антихолинэстеразной, противовирусной, противовоспалительной, противомикробной и антитирозиновой активностью. На рисунке 2 приведены примеры конформаций моделируемых соединений в сайте связывания ацетилхолинэстеразы и главной протеазы SARS-Cov-2.

Исходя из результатов логико-структурного подхода к генерированию виртуальных структур и компьютерного моделирования БАС, приведенных в главе 3, осуществлены дальнейшие синтетические исследования.

Синтез ациклических предшественников целевых тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-онов, которыми являются азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды (**1a-19a**), проводили в среде этанола при слабом кипячении исходных соединений (рисунок 3). Главным преимуществом модифицированного метода является использование в качестве реакционной среды этилового спирта, что экономически выгодно и более экологически безопасно, а продукты реакции характеризуются высокими выходами, чем большинство методик, приведенных в обзоре литературы.

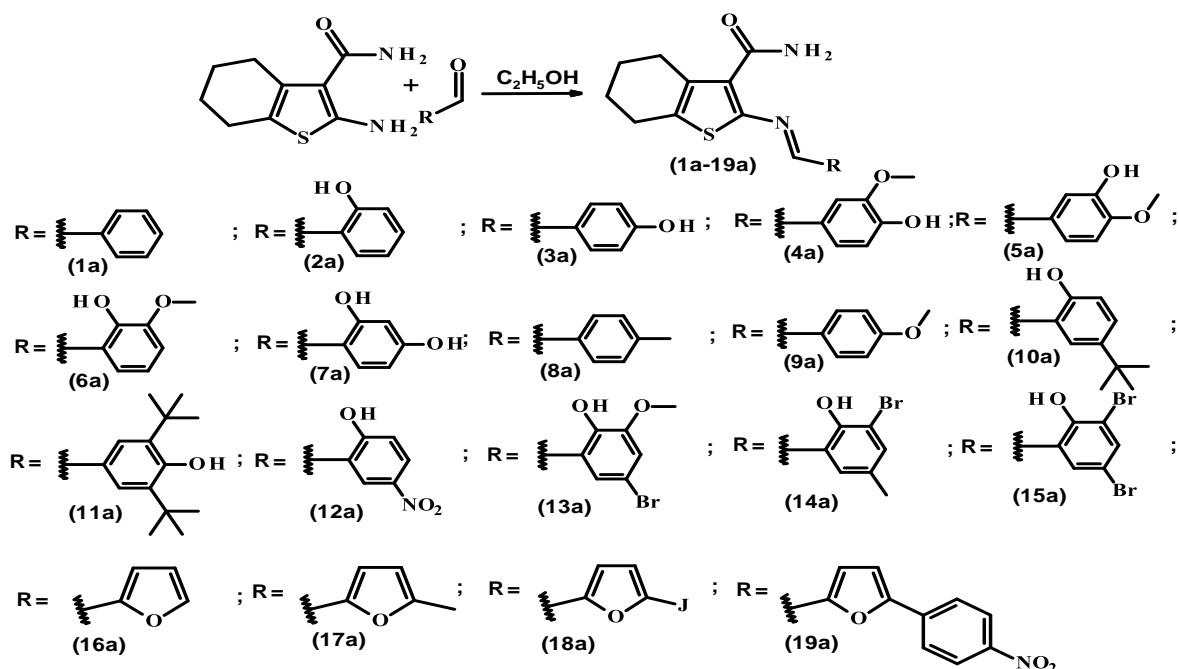


Рисунок 3 – Синтез азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида (1a-19a)

С целью выявления роли конденсированного ядра пиримидин-4(3*H*)-она и подтверждения обоснованности приведенному выше молекулярного конструирования требуется модифицировать методику циклизации азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида в тетрагидробензо-[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-оны. Для этого в реакционную смесь в ЛУК добавляли каталитическое количество ДМСО. Предполагено, что ДМСО участвует в формировании переходного состояния, которое ориентирует циклизующие фрагменты в плоскости близкой к оптимальной, что облегчает прохождение реакции гетероциклизации (рисунок 4).

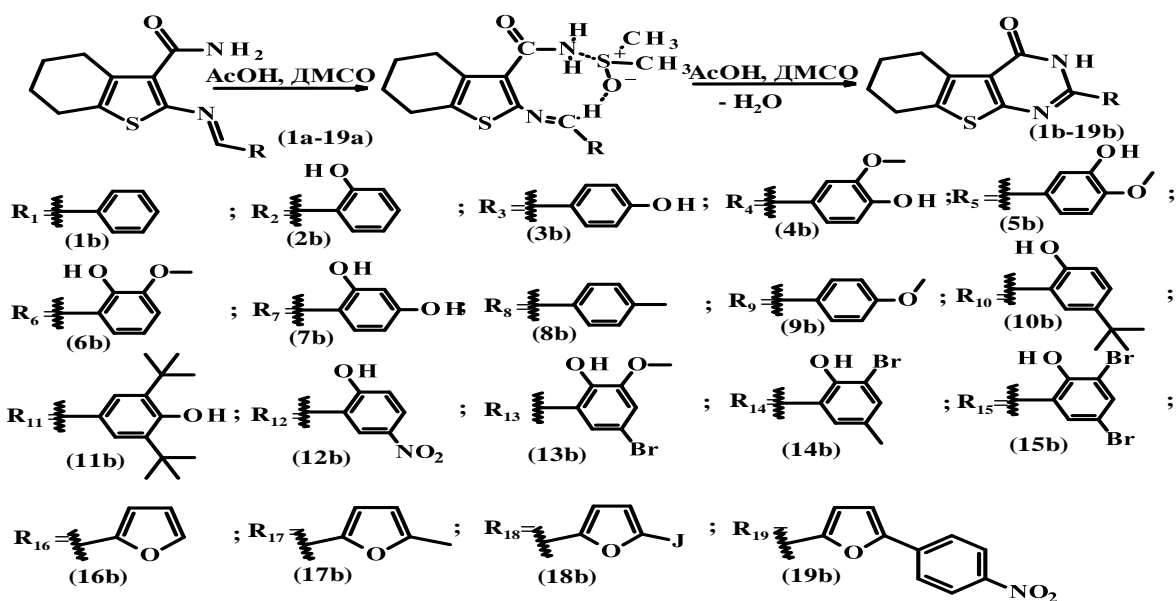


Рисунок 4 – Синтез производных 5,6,7,8-тетрагидро-бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она (1b-19b)

С целью повышения растворимости синтезированных соединений в воде и расширением фармакологических свойств получены натриевые соли азометинов и тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-онов. Образование фенолятов натрия по ароматическим гидроксильным группам осуществлялось путём суспендирования азометина или тетрагидротиенопиримидина в этаноле с двухкратным количеством метилата натрия по отношению к количеству гидроксильных групп соединения (рисунок 5 и 6).

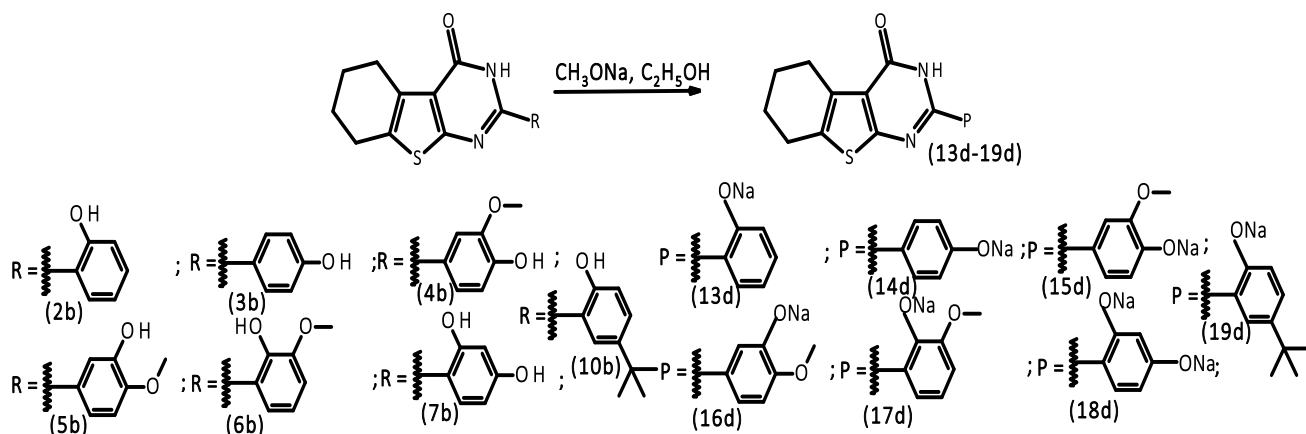


Рисунок 5 – Синтез натриевых солей гидроксифенильных производных тетрагидробензотиенопиримидин-4(3H)-она

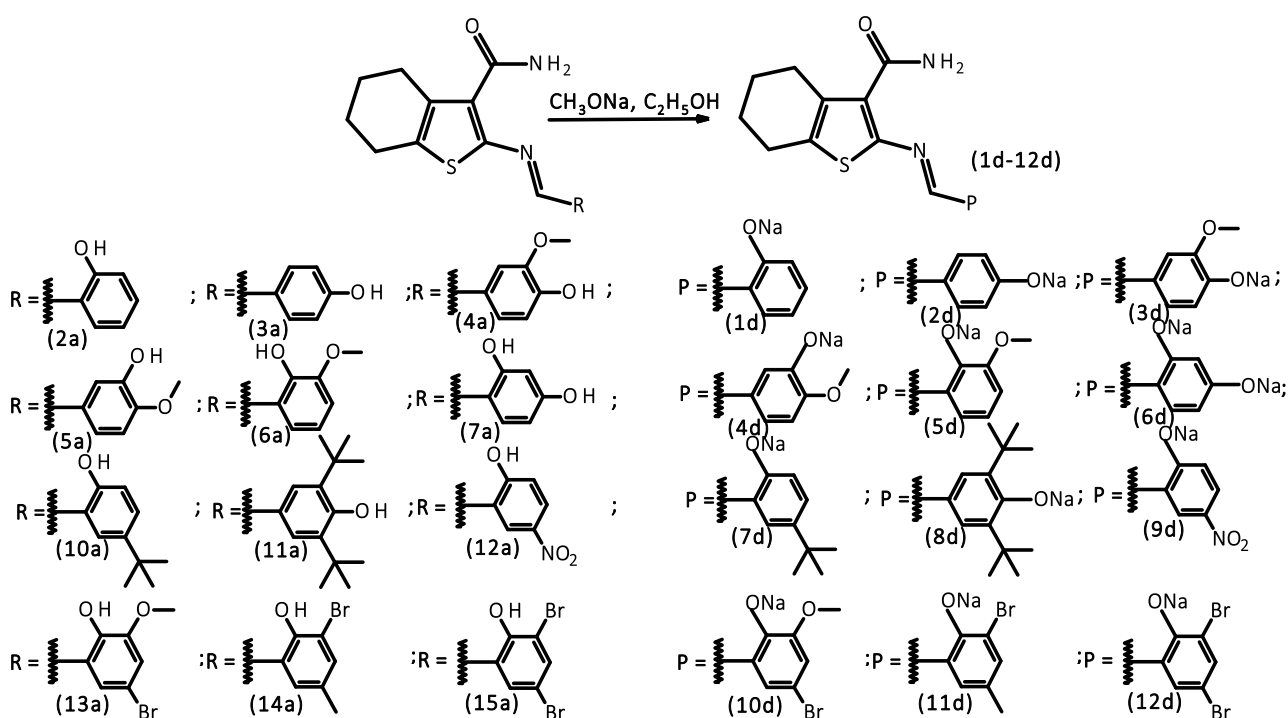


Рисунок 6 – Синтез натриевых солей гидроксифенильных азометинов

Получение целевых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она (1c-13c) осуществляли через синтез промежуточных бензоксазинов. Синтез 2-замещённых бензоксазинов алкильными заместителями (этил, пропил и изопропил) осуществлялся в процессе ацилирования

диметоксиантраниловой кислоты с последующей циклоконденсацией. Этот процесс протекает кипячением диметоксиантраниловой кислоты в соответствующем ангидриде без выделения промежуточных амидов. Соединения **1c-10c** получали взаимодействием соответствующих бензоксазинонов с глицином, глицилглицином, глициллейцином и глицилтриптофаном в среде ледяной уксусной кислоты при добавлении 0,5 мл ДМФА (рисунок 6).

В тоже время синтез 2-метил- и 2-фенил-6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-онов целесообразно проводить через промежуточные диметоксипроизводные *o*-бензоиламинобензойной кислоты, которые в свою очередь синтезировали ацилированием 4,5-диметоксиантраниловой кислоты по реакции Шоттена-Баумана с ацетилхлоридом и бензоилхлоридом. Вещества **11c-13c** получали методом замещения кислорода на азот в бензоксазине-4 путём взаимодействия соответствующих бензоксазинонов с глицином и β-аланином в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии каталитических количеств ДМФА (рисунок 7).

В итоге было получено 55 новых соединений и 15 вновь синтезированных (согласно базе данных Reaxys), строение которых доказано следующими методами анализа:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, ИК-, масс-спектрометрией, а высокая степень чистоты подтверждена ВЭЖХ.

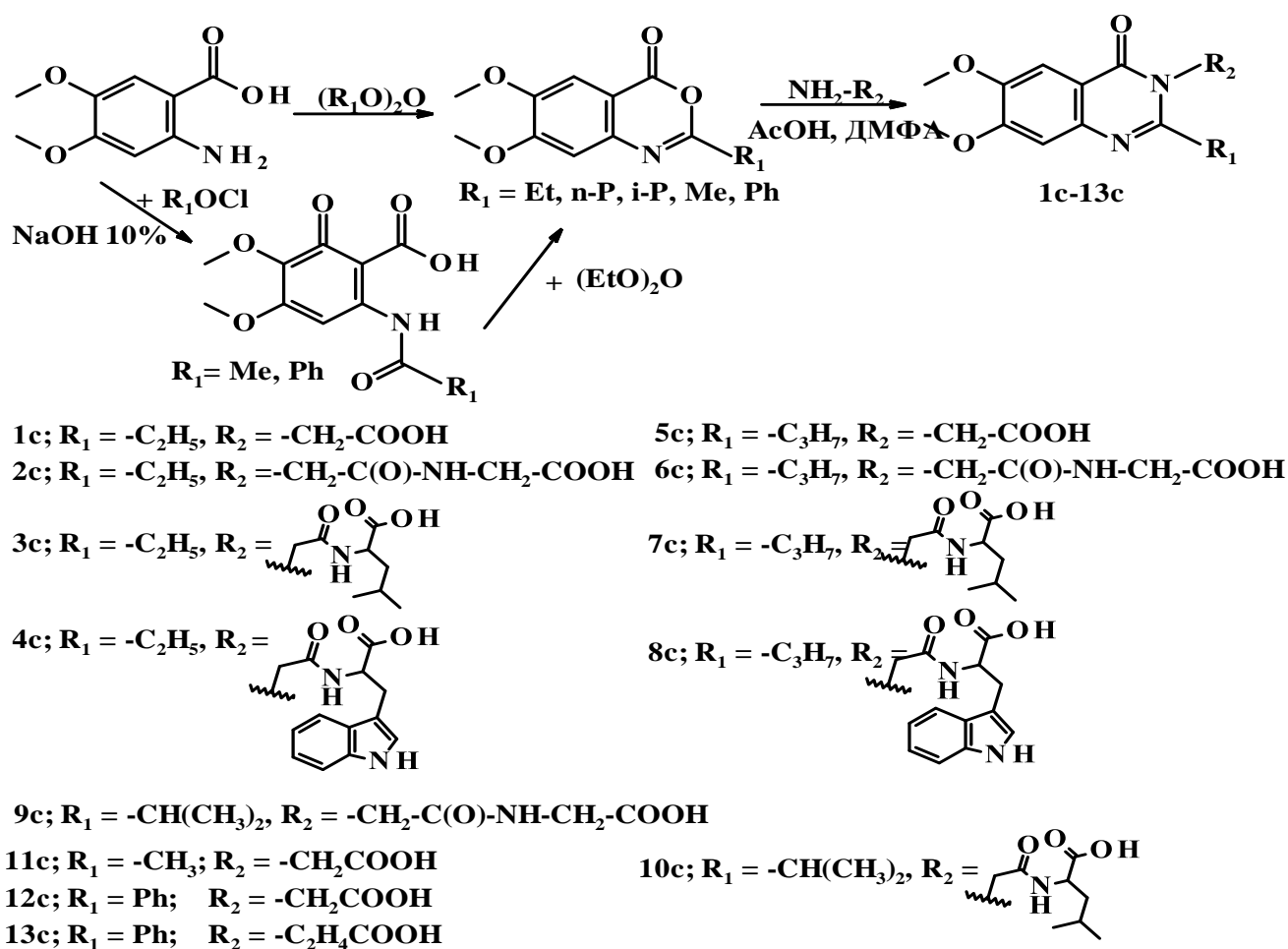
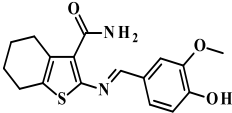
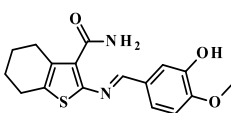
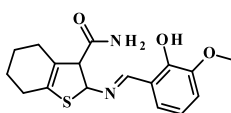
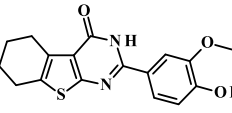
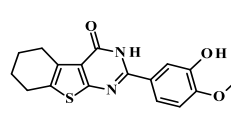
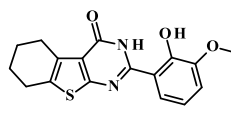
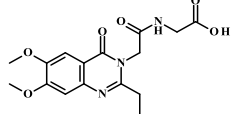
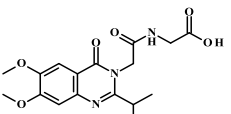
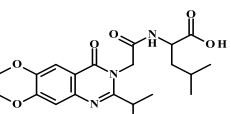


Рисунок 7 – Синтез производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она (1c-13c)

Первичный фармакологический скрининг синтезированных соединений осуществлялся исходя из целесообразности его проведения, установленного в ходе *in silico* исследований на базе ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Церебропротекторную, противовирусную и антитирозиновую активность синтезированных соединений изучал к.ф.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Д.И. Поздняков. Исследование противовоспалительной активности проводил, к.ф.н. доцент кафедры патологии И.Л. Абисалова. Изучение антибактериального действия веществ осуществлялся на кафедре микробиологии и иммунологии с курсом биологической химии под руководством, к.б.н. доцента С.А. Лужновой. Всем сотрудникам института, проводившим медико-биологические исследования, мы выражаем глубокую благодарность. Сравнительный качественный и количественный анализ результатов фармакологического скрининга выполнен нами на кафедре органической химии с использованием компьютерных технологий.

Из результатов первичного фармакологического скрининга (таблица 1) следует, что бензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-оны превосходят соответствующие им ациклические предшественники в проявлении антихолинэстеразной активности. Возможно предположить, что для ингибирования ацетилхолинэстеразы значимым структурным фрагментом является формирование гетероциклического ядра.

Таблица 1 – Соединения-лидеры по результатам исследования антихолинэстеразной активности

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров
<p><b>Антихолинэстеразная активность,</b></p> <p><b>4a, 5a, 6a</b> – близкая к уровню донепезила (<math>IC_{50} = 2,40</math>), а структуры <b>4b, 5b, 6b</b> и <b>3c, 6c, 9c, 10c</b> превосходят референт (<math>IC_{50}</math> приведено в мг/мл).</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>4a</b> (<math>IC_{50} = 3</math>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>5a</b> (<math>IC_{50} = 4,3</math>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>6a</b> (<math>IC_{50} = 3,9</math>)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>4b</b> (<math>IC_{50} = 1,17</math>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>5b</b> (<math>IC_{50} = 1,24</math>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>6b</b> (<math>IC_{50} = 1,11</math>)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>6c</b> (<math>IC_{50} = 1,3</math>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>9c</b> (<math>IC_{50} = 1,8</math>)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>10c</b> (<math>IC_{50} = 1,0</math>)</p> </div> </div>

Подтверждение целесообразности осуществленных расчётов ингибиторов ацетилхолинэстеразы осуществлено путём корреляционного анализа экспериментальных данных



соединений групп **а** и **б**. Получены прогностические математические модели и выявлены значимые молекулярные дескрипторы, которые возможно применять для поиска БАС в родственных рядах соединений. Для азометиновых производных  $R^2 = 0,9073$ ,  $Q^2 = 0,7688$ , а для производных бензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она  $R^2 = 0,9665$ ,  $Q^2 = 0,9216$ , что позволяет судить о большей целесообразности поиска эффективных антихолинэстеразных соединений в группе **б** (рисунок 8).

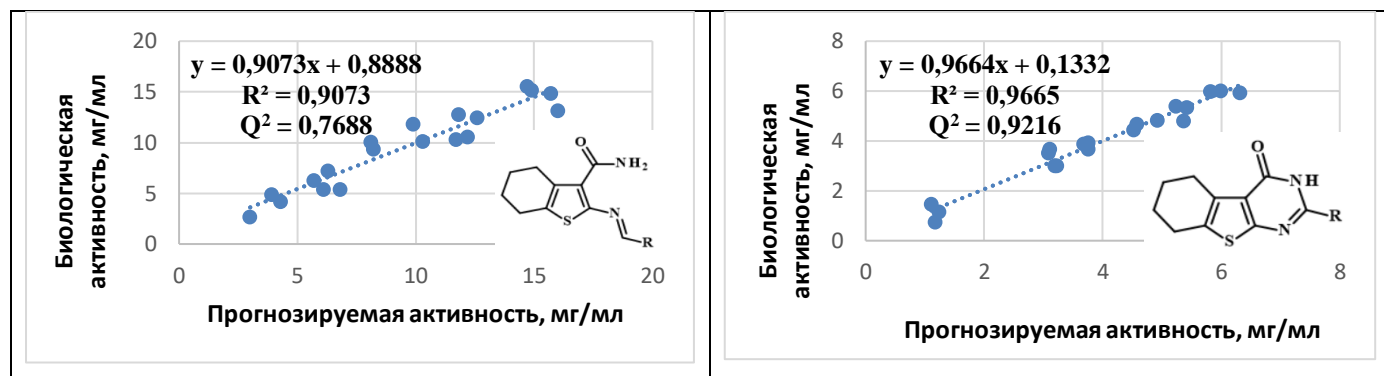


Рисунок 8 – Корреляционная зависимость биологической и прогнозируемой антихолинэстеразной активности азометинов и тетрагидротиенопиримидинов

Среди азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды наибольшей антиамилоидной активностью обладает ациклическое производное с незамещённым фурильным фрагментом (**16a**) (таблица 2). Сопоставимой с ним ингибирующей активности агрегации амилоидных частиц проявили ациклические гидроксифенильные производные **7a**, **10a**, **11a** и их соответствующие бензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-оны **7b**, **10b** и **11b**. Однако одним из соединений-лидеров в группе циклических производных является вещество, содержащее 5-бром-2-гидрокси-3-метокси-фенильный фрагмент (**13b**).

Таблица 2 – Соединения-лидеры по результатам антиамилоидной активности

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров
<p><b>Антиамилоидная,</b></p> <p><b>7a, 10a, 11a, 16a, 11b, 13b</b> – на уровне 70-ти процентного ингибирования <b>GV-971 (89%)</b></p>	<p><b>16a</b> (% инг = 74,6)   <b>10a</b> (% инг = 70,2)   <b>11a</b> (% инг = 71,3)</p> <p><b>11b</b> (% инг = 69,4)   <b>13b</b> (% инг = 72,8)   <b>2c</b> (% инг = 64,2)</p>

В результате корреляционного анализа соединений групп **a** и **b** построены математические модели, среди которых большей достоверностью обладает модель для азометиновых производных ( $R^2 = 0,9849$ ,  $Q^2 = 0,9311$ ), что позволяет судить о дальнейшей целесообразности поиска новых ингибиторов агрегации амилоидных частиц среди азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид (рисунок 9).

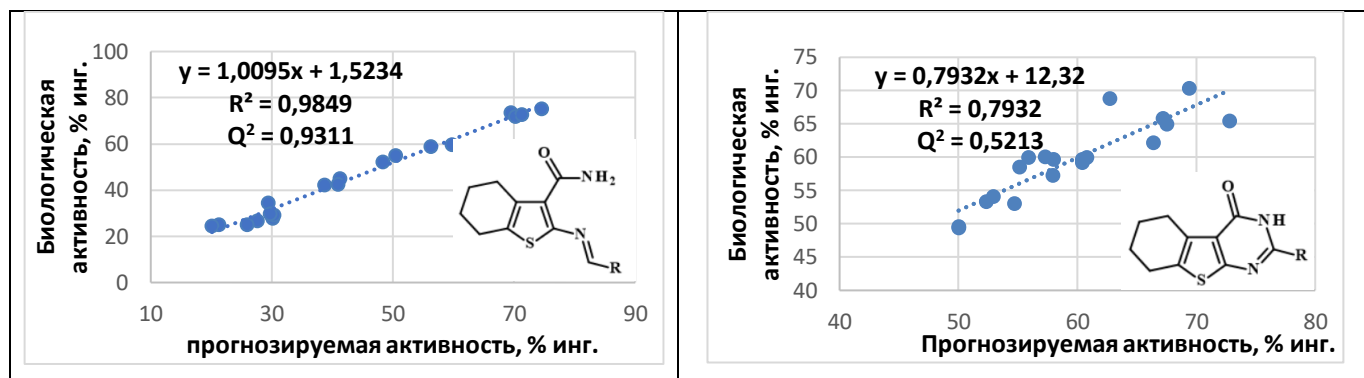


Рисунок 9 – Корреляционная зависимость биологической и прогнозируемой антиамилоидной активности азометинов и тетрагидротиенопиримидинов

Из экспериментальных данных, приведенных в таблице 3, следует, что значительное снижение зоны некроза головного мозга у лабораторных животных наблюдалось в случае введения соединений **9с**, **10с** и **11с**, биологическая активность которых превосходит или сопоставима с лекарственным препаратом мексидолом. В структуре данных веществ присутствует остаток глициллейцина или глицилглицина в ядре 2-изопропил-6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она и остаток глицина в случае 2-метил-6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она. Таким образом, структуры **9с**, **10с** и **11с** помимо антихолинэстеразного действия могут реализовать церебропротекторную активность за счёт снижения некротических процессов в головном мозге.

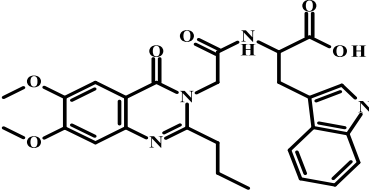
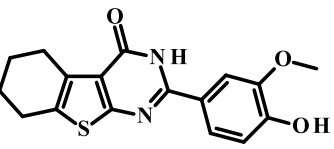
Таблица 3 – Соединения-лидеры по результатам снижения зоны некроза головного мозга

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров
<p><b>Церебропротекторная,</b>  <b>НК = 33,6%, 9с = 23,1%,</b>  <b>10с = 27,9%, 11с = 24,2%</b>  <b>Мексидол = 27,7%</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>9с</b>                      <b>10с</b>                      <b>11с</b></p>

Среди азометиновых производных наиболее активными антикоронавирусными соединениями являются **13а**, **14а** и **15а**. При этом все соединения статистически значимо превосходят по активности кверцетин. Сочетание гидрокси- и метокси групп с бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидиновым ядром у

соединений **4b**, **5b** и **6b** привело к проявлению выраженных противовирусных свойств (таблица 4). Все производные 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она показали высокую способность ингибировать главную и папаино-подобную протеазы SARS-CoV-2. Соединением-лидером по противовирусной активности среди 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-онов является **8c**, содержащее остаток глицилтриптофана, а среди бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидинов **4b**, содержащее остаток ванилина.

Таблица 4 – Соединения-лидеры по результатам противовирусной активности

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров
<p><b>Противовирусная,</b>  <b>4b, 5b, 6b, 1c-13c</b> – превосходят по литературным данным препарат <b>эбселен</b>  <math>IC_{50} Mpro = 0,67</math>  <math>IC_{50} PLpro = 0,52</math></p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>8c: <math>IC_{50} Mpro = 0,012</math></b>  <math>IC_{50} PLpro = 0,013</math></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>4b: <math>IC_{50} Mpro = 0,08</math></b>  <math>IC_{50} PLpro = 0,03</math></p> </div> </div> <p style="text-align: center;"><math>IC_{50}</math> приведено в мкМ/мл</p>

В ходе корреляционного анализа молекулярных дескрипторов азометинов и тетрагидропиридинопиримидинов построены математические модели количественной взаимосвязи структура-противовирусная активность в отношении главной протеазы SARS-CoV-2 (COVID-19). Для азометиновых производных  $R^2 = 0,9326$ ,  $Q^2 = 0,9043$ , а для производных бензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она  $R^2 = 0,8690$ ,  $Q^2 = 0,8160$ , что позволяет прогнозировать противовирусные свойства в родственных рядах соединениях для поиска новых антикоронавирусных соединений (рисунок 10).

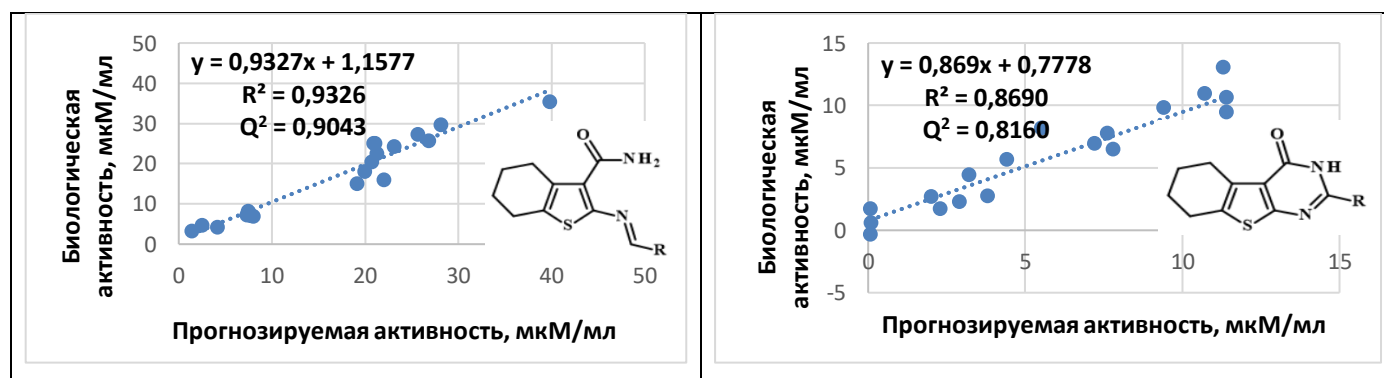
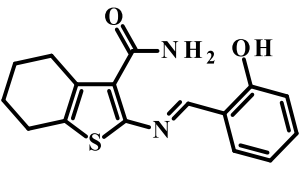
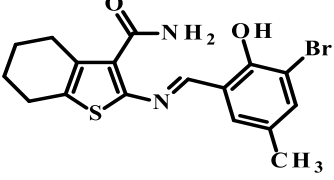


Рисунок 10 – Корреляционная зависимость биологической и прогнозируемой противовирусной активности в отношении главной протеазы SARS-CoV-2 азометинов и тетрагидропиридинопиримидинов

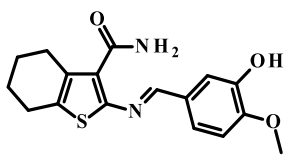
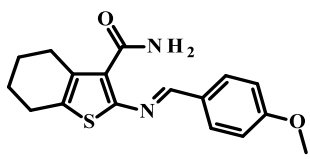
Соединения **2a** и **14a**, содержащие азометиновый гидроксифенильный фрагмент, обладают выраженной противовоспалительной активностью на уровне диклофенака. Соединением-лидером по противовоспалительной активности является **14a**, содержащее в гидроксифенильном фрагменте атом брома (таблица 5).

Таблица 5 – Соединения-лидеры по результатам противовоспалительной активности

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров
<p><b>Противовоспалительная,</b></p> <p><b>14a</b> и <b>2a</b> – на уровне диклофенака (% = 32,14)</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>2a</b> (% = 37,49)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>14a</b> (% = 32,57)</p> </div> </div> <p>% - прирост массы лапы мышах</p>

Азометиновые производные 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды проявляют бактериостатическую активность, более выраженную в отношении представителя Гр-микроорганизмов, что является перспективным для поиска новых антибактериальных лекарственных препаратов (таблица 6).

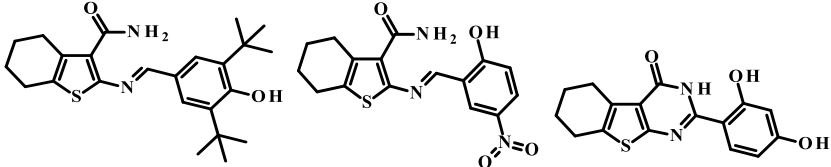
Таблица 6 – Соединения-лидеры по результатам противомикробной активности при концентрации 128 мкг/мл

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров	
<p><b>Противомикробная,</b></p> <p><i>E. coli</i></p> <p><b>5a</b> – превосходит цефтриаксон, <i>S. aureus</i></p> <p><b>9a</b> – уступает референтам</p> <p>% - степень подавления роста</p>	<p><i>E. coli</i></p> <div style="text-align: center;">  </div> <p><b>5a</b> = 63%</p> <p>цефтриаксон = 56%</p> <p>левомицетин = 88%</p>	<p><i>S. aureus</i></p> <div style="text-align: center;">  </div> <p><b>9a</b> = 62%</p> <p>цефтриаксон = 97%</p> <p>левомицетин = 92%</p>

Результаты изучения антитирозиновой активности свидетельствуют о том, что введение гидроксифенильных заместителей в структуру соединений приводит к увеличению их способности ингибировать фермент тирозиназу. Наибольшей активностью обладало соединение **11a**, содержащее фрагмент 3,5-дитретбутил-4-гидроксифенила (таблица 7). Антитирозиновая активность **11a**

превосходила активность койевой и молочной кислот. Другим соединением-лидером из группы ациклических предшественников является соединение **12a** и **7b**.

Таблица 7 – Соединения-лидеры по результатам антитирозиназной активности

Вид фармакологической активности и её выраженность	Структуры соединений-лидеров
<p><b>Антитирозиназная,</b></p> <p><b>11a</b> - превосходят койевую и молочную кислоты</p> <p><b>12a</b> - на уровне койевой кислоты</p> <p><b>7b</b> - на уровне молочной кислоты</p> <p>койевая кислота (<b>IC<sub>50</sub> = 0,32</b>)</p> <p>молочная кислота (<b>IC<sub>50</sub> = 0,46</b>)</p>	 <p><b>11a (IC<sub>50</sub> = 0,26)    12a (IC<sub>50</sub> = 0,39)    7b (IC<sub>50</sub> = 0,51)</b></p> <p>IC<sub>50</sub> приведено в ммоль/мл</p>

Стоит отметить, что соединения-лидеры по данным оценки острой токсичности при пероральном введении методом «Up and Down» можно отнести к 5-му классу токсичности по GHS-классификации, что важно для разработки на их основе активных фармацевтических субстанций.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Посредством сетевой фармакологии выявлены белковые мишени и их взаимосвязи, которые обосновывают системное церебропротекторное действие соединений.

2. Используя логико-структурный подход и онлайн сервис Way2Drug PASS online, предложены модификации скаффолда и отобраны фармакофорные фрагменты для генерирования виртуальных структур *in silico*.

3. Посредством молекулярного докинга осуществлён прогноз и анализ предполагаемых механизмов взаимодействия моделируемых соединений с белковыми мишенями, что позволило выделить для дальнейшего синтеза наиболее перспективные структуры с заданными фармакологическими свойствами.

4. Модифицирована методика получения азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов и выявлено влияние зарядового контроля на полноту прохождения реакции. В соответствии с предложенным механизмом реакции изменены условия для циклизации азометинов с образованием 2-замещённых 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3*H*)-она посредством использования ДМСО для формирования переходного комплекса.

5. Согласно модифицированной методике синтеза получить ряд новых производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она с алкильными заместителями и остатками нейроактивных аминокислот и дипептидов. Предложен механизм реакции замены гетероатома кислорода на азот в процессе синтеза производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3*H*)-она и разработан технологически доступный, экономически выгодный и экологически безопасный способ их получения.

6. С целью получения водорастворимых БАС синтезированы натриевые соли гидроксифенильных производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды и 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-она.

7. Синтезировано 55 новых целевых соединений и 15 вновь синтезированных (согласно базе данных Reaxys), строение которых подтверждено методами анализа:  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-, ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией, а высокая степень чистоты посредством ВЭЖХ.

8. В ходе фармакологического скрининга установлены соединения-лидеры, обладающие выраженной церебропротекторной, противовирусной, противомикробной, противовоспалительной и антитирозиновой активностью.

9. Выявлены качественные и количественные закономерности структура-активность в рядах синтезированных соединений. Сравнительный корреляционный анализ позволил предложить математические модели антихолинэстеразной, антиамилоидной, противовирусной и антитирозиновой активности.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Сведения о высокой фармакологической активности структур синтезированных рядов органических соединений позволяют рассматривать их в качестве потенциальных новых лекарственных средств, в частности с церебропротекторным действием. Результаты исследований рекомендуются также к использованию для молекулярного конструирования БАС.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Осуществлённое исследование показало перспективность дальнейшего изучения конденсированных производных пиримидин-4(3*H*)-она и их ациклических предшественников для молекулярного конструирования активной фармацевтической субстанции. Модифицированные методы синтеза следует использовать для получения родственных рядов БАС. Проведённый фармакологический скрининг демонстрирует целесообразность прогноза и целенаправленного синтеза новых соединений-лидеров для создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. В дальнейшем следует осуществить углублённые фармакологические исследования с целью разработки новых активных фармацевтических субстанций.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Патент 2763899 Российская Федерация, МПК: А61К 31/00, А61К 31/505, С07D 239/36, А61Р 35/00. Натриевая соль 4-{2-[2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-винил]-6-этил-4-оксо-5-фенил-4*H*-

- пиримидин-1-ил}-бензсульфамида, обладающая противоопухолевым действием / Кит. О.И., Кодониди И.П., Глушко А.А., Франциянц Е.М., Оганесян Э.Т., Черников М.В., Каплиева И.В., Аненко Д.С., **Чиряпкин А.С.**; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, № 2021108124; заявл. 26.03.21; опубл. 11.01.22, Бюл. № 2. – 8с.
2. Целенаправленный синтез производных хиазолин-4(3H)-она и их ациклических предшественников с заданными фармакологическими свойствами / И.П. Кодониди, М.В. Ларский, М.И. Кодониди, **А.С. Чиряпкин**. – М.: Русайнс, 2022. – 170 с.
3. Synthesis, in vitro and docking studies of 2-substituted 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine-4(3H)-one derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease / **A.S. Chiriapkin**, I.P. Kodonidi, D.I. Pozdnyakov, A.A. Glushko // **Chimica Techno Acta**. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 20229204. [**Scopus, Chemical Abstracts**]
4. **Chiriapkin, A.S.** Synthesis and evaluation of cerebroprotective activity of novel 6,7-dimethoxyquinazolin-4(3H)-one derivatives containing residues of amino acids and dipeptides / **A.S. Chiriapkin**, I.P. Kodonidi, D.I. Pozdnyakov // **Chimica Techno Acta**. – 2022. – Vol. 9, № 2. – P. 20229212. [**Scopus, Chemical Abstracts**]
5. **Chiriapkin, A.S.** Targeted Synthesis and Study of Anti-tyrosinase Activity of 2-Substituted Tetrahydrobenzo[4,5]Thieno[2,3-d]Pyrimidine-4(3H)-One / **A.S. Chiriapkin**, I.P. Kodonidi, D.I. Pozdnyakov // **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 126557. [**Web of Science, Scopus, PubMed, Chemical Abstracts**]
6. Synthesis and QSAR of new azomethine derivatives as agents for the treatment of Alzheimer's disease / **A.S. Chiriapkin**, I.P. Kodonidi, D.I. Pozdnyakov, D.S. Zolotych // **Pharmacologyonline**. – 2021. – Vol. 3. – P. 563-584. [**Scopus, Chemical Abstracts**]
7. Neuroprotective effect of organic acids diamides. Focus on changing mitochondrial function / D.I. Pozdnyakov, A.V. Voronkov, I.P. Kodonidi, **Chiryapkin A.S.**, Anenko D.S. // **Pharmacologyonline**. – 2020. – Vol. 1. – P. 237-247. [**Scopus, Chemical Abstracts**]
8. Кодониди, И.П. Молекулярное конструирование N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида, обладающих ГАМК-ергической и глутаматергической активностями / И.П. Кодониди, **А.С. Чиряпкин**, Д.Е. Творовский // **Фармация и фармакология**. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 84-97. [**Web of Science, Scopus, Chemical Abstracts**]
9. **Чиряпкин, А.С.** Изучения антитирозиновой активности азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, Д.И. Поздняков // **Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация**. – 2022. – № 1. – С. 110-116.
10. **Чиряпкин, А.С.** Целенаправленный синтез и анализ биологически активных азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, М.В. Ларский // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 25-31. [**Scopus**]
11. Поздняков, Д. И. Новые производные 6,7-диметоксихиазолин-4(3H)-она как перспективные соединения для терапии болезни Альцгеймера / Д.И. Поздняков, **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 23-27.
12. Синтез и термодимическое моделирование механизма реакции получения N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида / И.П. Кодониди, **А.С. Чиряпкин**, А.В. Морозов,

- Л.П. Смирнова, А.В. Ивченко, О.М. Жилина // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2020. – Т. 63, № 2. – С. 38-44.
13. Влияние новых производных 2-пирролидона на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов в условиях экспериментальной церебральной ишемии / А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, А.В. Сосновская, **А.С. Чиряпкин** // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 53-62.
14. Синтез и прогноз противовоспалительной активности 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, А.В. Ивченко, Л.П. Смирнова // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 12. – С. 25-33.
15. **Чиряпкин, А.С.** Синтез новых натриевых солей азометинов и советующих им пиримидинов / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, А.А. Круглая // Аллея науки. – 2022. – Т. 1, № 10(73). – С. 316-320.
16. **Чиряпкин, А.С.** Противокоронавирусная активность азометинов, тиенопиримидинов и производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, Д.И. Поздняков // Аллея науки. – 2022. – Т. 1, № 10(73). – С. 245-248.
17. **Чиряпкин, А.С.** In silico прогноз биологической активности и синтез азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди // Беликовские чтения: материалы X международной научно-практической конференции. – Пятигорск, 2022. – С. 64-76.
18. **Чиряпкин, А.С.** Прогноз противомикробной активности и целенаправленный синтез производных тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она / **А.С. Чиряпкин** // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера. – Томск, 2022. – С. 458-459.
19. Синтез и церебропротекторная активность производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она с нейроактивной аминокислотой – глицин / **А.С. Чиряпкин** [и др.] // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2022. – Вып. 77. – С. 223-229.
20. Целенаправленный синтез азометинов 2-амино-тетрагидро-бензотиофен-3-карбоксамида, влияющих на ЦОГ-2 / **А.С. Чиряпкин** [и др.] // MedChem-Russia 2021: материалы конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. – Волгоград, 2021. – С. 524.
21. **Чиряпкин, А.С.** Синтез азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида с фурановыми заместителями / **А.С. Чиряпкин** // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXII международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета. – Томск, 2021. – С. 377-378.
22. **Чиряпкин, А.С.** Синтез и идентификация биологически активных 2-замещенных 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-она / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2021. – Вып. 76. С. 161-167.
23. Prediction of biological activity and synthesis of azomethine derivatives of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxamide / **A.S. Chiriapkin** [et al.] // Science.Research.Practice: international scientific conference. – СПб, 2020. – P. 121-124.



24. Синтез и идентификация N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида / И.П. Кодониди, **А.С. Чиряпкин**, А.В. Морозов, Д.С. Аненко, А.А. Глушко // Беликовские чтения: материалы VII всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск, 2019. – С. 228-233.
25. Прогноз глутаматергической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида методом молекулярного докинга / А.А. Глушко, **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, Л.И. Щербакова // Беликовские чтения: материалы VII всероссийской научно-практической конференции. – Пятигорск, 2019. – С. 642-649.
26. Кодониди, И.П. Компьютерное изучение спектра биологической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида / И.П. Кодониди, **А.С. Чиряпкин**, Д.С. Аненко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2018. – Вып. 73. – С. 20-24.
27. **Чиряпкин, А.С.** Разработка методики качественного анализа N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида методом тонкослойной хроматографии / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, Д.С. Аненко // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2018. – Вып. 73. – С. 47-50.
28. Моделирование и изучение антикоронавирусной активности производных 6,7-диметоксихиназолин-4(3H)-она в отношении SARS-COV-2 методами *in silico* и *in vitro* / **А.С. Чиряпкин** [и др.] // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т. 9, № 8. – С. 58-68.
29. **Чиряпкин, А.С.** *In silico* и *in vitro* изучение антитирозиновой активности новых оснований Шиффа - азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамиды / **А.С. Чиряпкин**, И.П. Кодониди, Д.И. Поздняков // *Juvenis Scientia*. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 31-41.