

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ МОЛДОВЫ**

На правах рукописи

УДК.: 547.571., 572.1., 575., 576.. 577., 792.1.

ПОГРЕБНОЙ СЕРГЕЙ ИВАНОВИЧ

**АРОМАТИЧЕСКИЕ МЕТИЛКЕТОНЫ В СИНТЕЗЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ**

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Реферат диссертации на соискание ученой степени
доктора хабилитат химических наук

КИШИНЁВ, 2026

Диссертация была выполнена в лаборатории Органического синтеза Института Химии Государственного Университета Молдовы.

Научный консультант:

МАКАЕВ Флюр - Член-корр., АН Молдовы, доктор хабилитат химических наук, профессор, Институт химии ГУМ,

Состав комиссии по публичной защите диссертации на соискание ученой степени доктора хабилитат:

- АРЫКУ Акулина** доктор хабилитат химических наук, доцент, Институт химии ГУМ, председатель комиссии - *председатель*
- МАКАЕВ Флюр** член-корреспондент, доктор хабилитат химических наук, профессор, Институт химии ГУМ, - *научный консультант*
- ГУЦУ Якоб** доктор хабилитат химических наук, профессор, Государственный Университет Молдовы, - *оппонент*
- КАЛАЛБ Татьяна** доктор хабилитат биологических наук, профессор Государственный Университет Медицины и Фармации им. Николая Тестемицану, - *оппонент*
- СТУРЗА Родика** член-корреспондент, доктор химических наук, профессор, Технический Университет Молдовы – *оппонент*
- МАЛКОВ Андрей** доктор химических наук, профессор, Университета Лафборо, Великобритания - *оппонент*
- КУЛЬЧИЦКИЙ Вячеслав** доктор хабилитат химических наук, доцент, секретарь комиссии, Институт химии ГУМ – *ученый секретарь*

Защита состоится 15 июля 2026 года в 14-00 часов на заседании Комиссии по публичной защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в Институте химии Государственного университета Молдовы, малый зал, ул. Академей 3, Кишинёв, Республика Молдова. (<http://www.usm.md>)

С диссертацией и рефератом можно ознакомиться в Национальной библиотеке Республики Молдова, библиотеке USM, на сайте ANACEC (<http://www.cnaa.md/>) и на сайте USM (<http://www.usm.md/>)

Аннотация была отправлена 5 июня 2026 года.

**Председатель
специализированного ученого совета**
доктор хабилитат химических наук, доцент
Институт химии ГУМ

АРЫКУ Акулина,

Научный консультант
Член-корр., АН Молдовы, доктор хабилитат химических наук,
профессор, Институт химии ГУМ

МАКАЕВ Флюр

Автор
Доктор химических наук

ПОГРЕБНОЙ Сергей

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	4
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ	10
ГЛАВА 1. АРОМАТИЧЕСКИЕ МЕТИЛКЕТОНЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ	10
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ АРИЛ-2-(1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАНОНОВ	10
2.1. Синтез четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этанон	11
2.2 Биологическая активность синтезированных четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этанон	13
2.3. Новые комплексы меди(II) с изокназолом: синтез и строение.	15
2.4. Биологическая активность полученных комплексов	17
ГЛАВА 3. СИНТЕЗ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА И 2Н-ХРОМЕНОЛА IN SILICO И IN VITRO	18
3.1. Синтез производных винил-1,2,4-триазола	19
3.2. Методы синтеза и исследования производных винил-1,2,4-триазолов	19
3.3. Оценка биологической активности синтезированных соединений	20
3.4. Синтез производных 2Н-хроменола	21
3.5. Оценка биологической активности хроменолов	23
3.6. Исследования на цитотоксичность синтезированных соединений 24а-п	25
ГЛАВА 4. СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ, СОДЕРЖАЩИХ ТИАЗОЛ, 1,2,4-ТРИАЗОЛ, ПИРАЗОЛИН, 1,3,4-ТИАДИАЗОЛ, ОКСИНДОЛ И АНАЛОГИ ТРИПТАНТРИНА. ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ	25
4.1. Синтез новых гибридных молекул, содержащих, тиазол, 1,2,4-триазол, пирозолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол	27
4.2. Оценка биологической активности	30
4.3. Природное соединение триптантрин	31
4.4. Синтез аналогов триптантрин	32
4.5. Ингибирующая активность формальных аналогов триптантрин против штамма <i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37Rv	33
4.6. Исследование токсичности	34
ГЛАВА 5. СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-АРИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛОВ И АНАЛОГИЧНО ПОСТРОЕННЫХ ВЕЩЕСТВ	34
5.1. Получение замещенных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов	35
5.2. Превращения 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в замещенные 4-амино-1,2,4-триазолы	36
5.3. Синтез [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1Н-пирозол-1-карботиоамидов	41
ГЛАВА 6. СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ	44
6.1. Исследование на антимикобактериальную активность против <i>M. tuberculosis</i> H37Rv	47
6.2. Методы получения и исследования комплексов с β -CD	48
6.3. Приготовление физических смесей..	48
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	50
ИЗБРАННАЯ БИБЛИОГРАФИЯ	53
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ	57
ADNOTARE	67
АННОТАЦИЯ	68
SUMMARY	69

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность и важность работы. Одним из ключевых направлений развития органической химии в XXI веке заключается в создании новых веществ с заданными свойствами. Несмотря на значительные достижения в современном органическом синтезе, процессы сборки отдельных синтетических блоков, составляющих перспективные материалы, часто являются многостадийными и сопряжены с значительными экспериментальными трудностями, что приводит к значительному увеличению времени, энергии и труда, затрачиваемых на их создание.

Ароматические метилкетоны являются доступными исходными соединениями для синтеза разнообразных веществ. В большинстве случаев реакции направлены на карбонильную, метильную или фенильную группы, но в ряде случаев могут иметь место одновременные взаимодействия в молекуле. Поэтому усовершенствование существующих концепций органического синтеза, а также разработка новых методологий селективных трансформаций таких молекул, должны стать основой для конструирования молекулярных систем различной сложности, включая фармакологически активные соединения.

Исходя из вышеизложенного, объектом исследований были выбраны замещенные ароматические метилкетоны с целью синтеза гетероциклических соединений с заданными физико-химическими и биологическими свойствами. Этот выбор обусловлен не только химической активностью и разнообразием превращений ароматических метилкетонов, но и потенциалом получения соединений, которые могут найти широкое применение в медицине, фармацевтике и других областях науки, где требуется разработка молекул с уникальными свойствами. Такой подход способствует развитию не только синтетической органической химии, но и смежных наук, стимулируя исследования в области разработки новых материалов, включая лекарственных препаратов.

Работа была выполнена в лаборатории «Органического синтеза» Института химии, Государственного университета Молдовы. В рамках международных и национальных проектов, а так же проекта постдок 15. 21.00208.5107.05/PD. «Ароматические метилкетоны в синтезе гетероциклических биологически активных соединений».

Исследования биоактивности были проведены в Южном исследовательском институте (Бирмингем, США), Университете Аристотеля (Салоники, Греция), в Центре исследования медицинских препаратов государственного университета медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану, в Институте генетики, физиологии и защиты растений Молдавского государственного университета, а также в Научно-практическом институте садоводства, виноградарства и пищевых технологий Молдовы.

Цель работы данного исследования состояла в разработке новых подходов и путей синтеза ранее неизвестных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-

триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов, 2*H*-хромен-2-олов, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 1,3,4-оксадиазолов через формирование новых С-С, С-N, и С-S связей. Реализация стратегии синтеза библиотек новых веществ на основе ароматических метилкетонов, обладающих анти-туберкулезной, анти-микробной и анти-фунгицидной активностью, выявление соединений лидеров и изучение взаимосвязи между структурой и физиологической активностью.

Для достижения заявленной **цели** были сформулированы следующие **задачи**, которые определили структуру и содержание данной работы

- Изучение изомеризации смеси *орто*-, *мета*- и *пара*- дихлорбензолов с последующим ацилированием по реакции Фриделя-Крафтса для синтеза предшественника препарата пропиконазол.
- Синтез и оптимизация методов получения новых арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и их четвертичных аммонийных солей на основе доступных ароматических метилкетонов.
- Развитие новых подходов к (*Z*)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-оном, основанных на конденсации 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с замещенными ароматическими альдегидами в условиях реакции Кневенагеля.
- Разработка практических путей синтеза новых 2-арил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-олов и исследование биоактивности.
- Расширение области применения реакции гидразинолиза к 3-(2-оксо-2-арилэтилен)-2-индолинон в направлении биологически активных соединений.
- Изучение особенностей превращений 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов в замещенные аминотиазолы и 1,3,4-тиадиазолы в ходе разработки подходов к новым веществам с заданными свойствами.
- Осуществление синтеза формального аналога алкалоида трипантрина на основе 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она с использованием электрофильных реагентов, в том числе производных ацетофенонов.
- Изучение превращений производных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов с α -бром и α, α' -дибромкетонами ароматического ряда варьированием температуры реакции, природы реагента и растворителя.
- Исследование реакций гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и исследование реакции взаимодействия с моноэтаноломином.
- На основе впервые синтезированных [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов разработать метод селективного алкилирования SH-группы.

- Расширение области модификации ионных жидкостей с участием фенацилбромидов, позволяющих синтезировать препарат изоконазол и новые комплексы с солями меди.
- С целью выявления влияния природы производных ароматических метилкетонов с тиолсодержащими гетероциклическими блоками на уровень противотуберкулезной активности разработать стратегию синтеза, провести оптимизацию и масштабирование метода получения вещества лидера для биологического и физиологического (*in vitro* и *in vivo*) тестирования.
- Разработка методов получения комплексов производных ароматических метилкетонов с β -циклодекстрином, гидроксипропил- β -циклодекстрином и исследовать антимикробную активность для изучения связи структуры синтезированных соединений с проявленной биологической активностью, выявление закономерностей и ключевых структурных блоков, отвечающих за целевую активность.

Гипотеза исследования. Исследования данной работы основывались на предполагаемой возможности селективного получения производных ароматических метилкетонов, отличительной структурной особенностью которых является наличие различных электронно-донорных и электронно-акцепторных групп в ароматическом кольце с активированной метиленовой компонентой. С использованием классических и современных методов органической химии возможно построение функционально-дифференцированных синтонов при участии электрофильных и нуклеофильных реагентов, что позволит разработать пути синтеза низкомолекулярных биорегуляторов из группы четвертичных аммонийных солей с высокой степенью функционализации, молекулярных гибридов содержащих фрагменты тиазола, 1,2,4-триазола, пиразолина, 1,3,4-тиадиазола и оксиндола, а также разработка методов получения комплексов β -циклодекстрина с синтезированными соединениями для оценки зависимости структуры-биологической активности, в том числе с использованием квантово-химических расчетов. Представленные соединения могут иметь потенциал в качестве действующего вещества нового вида лекарственных препаратов.

Методы исследования и обоснование выбранных методов. Для решения задач диссертационного исследования использованы современные принципы планирования синтеза, подготовка и осуществление химических экспериментов с использованием стандартных и модифицированных методов органической химии, направленных на разработку рациональных путей получения известных и новых производных ароматических метилкетонов. При установлении строения полученных веществ применены общепринятые способы установления строения органических соединений

одномерная (^1H и ^{13}C) и двумерная спектроскопия ЯМР (HSQC, COSY, NOESY, HMBC), масс-спектоскопия, ИК-спектроскопия, поляриметрия, измерение температур плавления, элементный и рентгено-структурный методы анализа.

Теоретическая значимость и научная новизна работы. Автором сформулированы обобщения и выводы по эффективным методам синтеза гетероциклических соединений исходя из ароматических метилкетонов, а именно:

- впервые осуществлен эффективный одnoreакторный метод получения полифункциональных гетероциклических гибридных соединений содержащих фрагмент 2*H*-хромен-2-ола и 1,2,4-триазола.
- установлено, что выход хроменолов зависит от положения заместителей в салициловых альдегидах, в то время как заместители в ароматическом ядре исходных 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов не оказывают существенного влияния.
- впервые установлено, что синтезированные 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны циклизуются при реакции с гидразингидратом в спиросоединения с S-конфигурацией по атому C(3).
- впервые исходя из доступных замещенных ароматических метилкетонов разработаны и оптимизированы методы получения арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов и их четвертичных аммонийных солей. Показано влияние заместителей в ароматическом ядре на выход конечного продукта и биологическую активность
- был разработан метод синтеза нитрата изоконазола с использованием ионных жидкостей в условиях «зеленой химии».
- была разработана методика получения новой группы (*Z*)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-олов при конденсации соответствующих 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов с ароматическими альдегидами.
- установлено, что 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он, будучи амбидентным, вступает в реакции алкилирования по SH группе.
- установлены оптимальные условия синтеза аддуктов 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и их аминированных производных с α -бром и α,α' -дибромарилкетонами;
- установлено, что в реакции гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента;
- разработан эффективный метод синтеза серии стабильных при хранении [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов;

- впервые были получены комплексы β -циклодекстрина с синтезированными соединениями и была установлена их структура.

Прикладная ценность работы. Синтезированные соединения были протестированы группой профессора Афина Героникаки из Университета Аристотеля, города Салоники, Греция на их способность ингибировать микроорганизмы *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus ochramensis*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum var. cyclopium*, соответственно. Оценка активности синтезированных веществ на штаммах грибов *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora*, *Xantomonas campestris* проводилась группой член-корр., профессора Галина Лупашку из Института генетики, физиологии и защиты растений, Молдавского государственного университета. В кооперации с группой профессора Роберт Рейнольдс из Южного научно-исследовательского института, США проведено тестирование *in vitro* на предмет ингибирования микобактерий туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv синтезированных производных ароматических метилкетонов. Для двух веществ-лидеров проведена оптимизация и масштабирование метода получения, синтезировано необходимое количества веществ для проведения предклинических исследований в Государственном университете медицины и фармакологии им. Николая Тестемицану.

Апробация работы. Полученные результаты были представлены на национальных и международных конференциях:

The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova “Achievements and Perspectives of Modern Chemistry”. Chisinau, Moldova, 2007, VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа, 2007. The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova”. 2009, VII Всероссийская научная конференция «ХИМИЯ И МЕДИЦИНА, ОРХИМЕД-2009» с Молодежной научной школой. Уфа, Россия, 2009, International conference «Advanced science in organic chemistry, ASOC-10», Miskhor, Ukraine, 2010, VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина». Уфа, Россия, 2010. 4th European Conference for Clinical Nanomedicine. Basel, Switzerland. 2011.. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа, Россия. 2011. XV Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, Россия, 31мая-3июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. Тез. докл. Уфа, 2013, 7th International Conference on Materials

Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova. Chişinău, Moldova, September 16-19, 2014. Chişinău, 2014, Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015 Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry, 8-9 octombrie 2015, Chişinău. Chisinau, Republic of Moldova: 2015. Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015. Новоабзаково, 31 мая - 06 июня 2015. International Conference „П’ятнадцата наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 mai 2015. XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv. Congresul naţional de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții. Bucureşti, România. Bucureşti, 28 Septembrie -1 octombrie 2016. III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017. VIIth International Conference “Chemistry, structure and function of biomolecules”, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018. IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки», Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018. 18th International symposium and summer school on bioanalysis. Komarno, Slovak Republic, June 25-30, 2018. Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019. Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 31 octombrie 2019, Витебск. Витебск: УО «Витебский государственный медицинский университет», 2019. Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021 Euroinvent 2021. European exhibition ofcreativity and innovation. Ediția a XVII. Expoziție Internațională Specializată 22 mai, Iași, România,. 2021. Infoinvent 2021. Ediția a XVII-a. Catalog Oficial. Expoziție Internațională Specializată 17-19 noiembrie. Chişinău, 2021. Cyclodextrin complexes loaded with dehydroabiatic acid and chromenol-triazole hybrid. In: Ecological and environmental chemistry : - 2022, Ed. 7, 3-4 martie 2022, Chişinău. Chisinau.

Публикации по теме диссертации. Результаты исследований, представлены в 71 научных работах, в том числе 8 статей в журналах с импакт фактором, 1 глава монографии, 12 в национальных журналах категории А, 41 тезис на республиканских и международных научных мероприятиях, и 9 патентов на изобретения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава 1. Ароматические метилкетоны в органическом синтезе

В первой главе представлены данные о первичных превращениях метильной группы ароматических метилкетонов с получением фенацилгалогенидов и их последующих реакциях. Описан синтез халконов и реакции с их участием, где метильная группа вступает в реакции в качестве метиленовой компоненты. Особое внимание уделено синтезу 1,3-диоксоланов и 2-бромметил-2-арил-1,3-диоксоланов, которые являются важными промежуточными соединениями для получения различных биологически активных веществ. Рассмотрен асимметрический синтез производных имидазола и 1,2,4-триазола, основанный на доступных замещенных ароматических метилкетонах. В заключительном разделе описаны методы получения четвертичных аммонийных солей на основе ароматических метилкетонов. Представлена информация о биологической активности некоторых ранее синтезированных соединениях.

Глава 2. Синтез и биологическая активность четвертичных аммонийных солей на основе арил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов

Грибковые патогены и инфекции становятся всё более значимой проблемой для общественного здоровья на мировом уровне. Наибольшей угрозе подвергаются люди с хроническими заболеваниями или ослабленной иммунной системой (**ВИЧ**), такими как хронические заболевания легких, туберкулез (**ТБ**), рак и сахарный диабет. [1].

Пандемия коронавирусной болезни **COVID-19** была связана с увеличением числа сопутствующих инвазивных грибковых инфекций. Часто сообщались, что три группы грибковых инфекций, связанных с **COVID-19** - аспергиллез, мукормикоз и кандидемия, усложняли лечение. [2]. И, наконец, есть доказательства того, что как частота, так и географическое распространение грибковых инфекций расширяются в мировом масштабе из-за изменений климата.

Поднимающейся и недостаточно признанной мировой угрозой для общественного здоровья являются инвазивные грибковые заболевания (**ИГЗ**), а также быстрое возникновение резистентности к антимикотическим препаратам и, во многих случаях, ограниченный доступ к качественной диагностике и лечению [3]. Резистентность к

антимикотическим препаратам имеет серьезные последствия для здоровья человека. Обычно это приводит к продленной терапии и пребыванию в больнице, а также к увеличенной потребности в дорогих и часто высокотоксичных антимикотических препаратах второй линии. Эти препараты часто недоступны в странах с низким и средним уровнем дохода, что может привести к увеличению смертности. Проблемы, вызванные множественной резистентностью патогена *Candida auris*, подчеркивают эти вопросы: не только *C. auris* вызывает увеличение заболеваемости и смертности среди заболевших, но и этот патоген сложно устранить из больниц, даже при интенсивных стратегиях профилактики инфекций. Возникновение резистентности частично обусловлено неправильным использованием антимикотических препаратов в рамках концепции "One Health" [4]. Например, сельское хозяйство ответственно за рост уровня азол-резистентных инфекций, вызванных *Aspergillus fumigatus*, с отчетами о 15-20% уровнях азол-резистентности в некоторых регионах Европы и более чем 80% в образцах окружающей среды в Азии. В настоящее время в клинической практике используются только четыре класса системных антимикотических препаратов (азолы, эхинокандины, пиримидины и полиены), и только несколько других находятся в стадии разработки. Несмотря на то, что существующие антимикотические препараты эффективны, они ассоциированы с множеством побочных эффектов. Использование этих препаратов также требует специализированных навыков, и взаимодействия между препаратами весьма распространены [5]. Такие взаимодействия, вместе с необходимостью длительных курсов терапии, дополнительно влияют на безопасность пациента и его прогноз.

Одной из перспективных групп для поиска новых антимикотиков являются четвертичные аммонийные соли замещенных 1,2,4-триазолов, поскольку было доказано, что многие из них обладают выраженным противогрибковым действием.

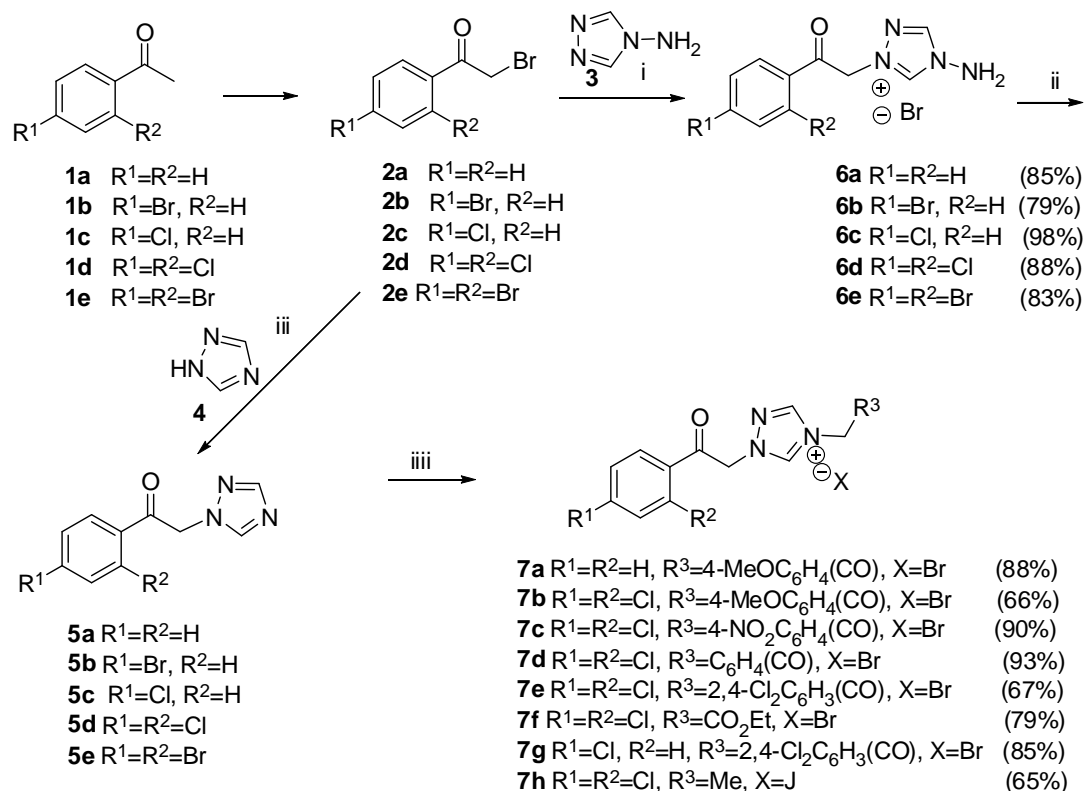
Однако, как показало дальнейшее исследование специальной литературы, методы получения четвертичных аммонийных солей, замещенных 1,2,4-триазолов и изучение их биологической активности не носят систематического характера, что является бесспорным пробелом в изучении этой интересной группы органических соединений.

Таким образом, разработка эффективных методов получения четвертичных аммонийных солей, замещенных 1,2,4-триазолов, изучение их строения, свойств и биологической активности представляется весьма актуальным.

2.1. Синтез четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов

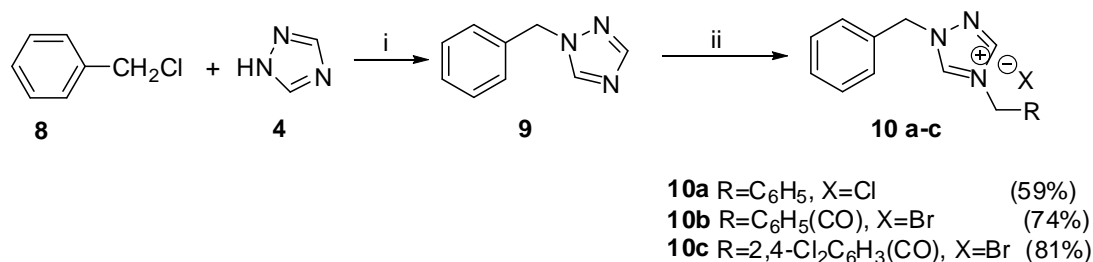
С целью расширения списка новых биологически активных веществ на основе арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов **5a-e** (Рисунок 2.1), были синтезированы три типа

четвертичных аммонийных солей **7a-h** с использованием фенацилбромидами **2a-e**, этилиодидом и этиловым эфиром монобромуксусной кислоты.



Реагенты и условия реакции: i) 4-амино-1,2,4-триазол, MeCN, к.т., 1 ч; ii) водный раствор HCl, NaNO₂, 5°C, 1 ч, 3 ч при комнатной температуре, затем NH₄OH до pH = 8-9. iii) 1H-1,2,4-триазол, Et₃N, MeCN, 7 ч, к.т.; iiiii) 1-арил-2-бромэтаноны, этил-2-бромацетат или йодэтан, MeCN, 7 ч. кипячение.

Рис.2.1. Схема синтеза четвертичных аммонийных солей на основе арил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов (**5a-e**)



Реагенты и условия реакции: i) бензилхлорид, K₂CO₃, ацетон, к.т., 24 ч; ii) бензилхлорид, фенацилбромид и 2,4-дихлорфенацил бромид, ацетон, кипячение с обратным холодильником 8 ч.

Рис. 2.2. Синтез четвертичных аммонийных солей на основе 1-бензил-1H-1,2,4-триазола

Помимо этого, были синтезированы четвертичные аммонийные соли **10a-c** на основе 1-бензил-1H-1,2,4-триазола **9**, полученного алкилированием 1H-1,2,4-триазола **4** с

бензилхлоридом **8**. Показано, что кипячение ацетонового раствора смеси триазола **9** с фенацилбромидом **2a**, 2,4-дихлорфенацилбромид **2d** и бензилхлоридом **8** приводит с хорошими выходами к целевым веществам **10a-c** (Рисунок 2.2).

Строение полученных соединений было подтверждено спектральными данными ИК-спектроскопии, ЯМР ^1H и ^{13}C и элементным анализом.

2.2. Биологическая активность синтезированных четвертичных аммониевых солей на основе арил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этанолов

Все синтезированные соединения протестированы на противогрибковую активность против ряда патогенных грибов методом последовательного микроразведения в питательной среде. В качестве тестовых микроорганизмов были выбраны типичные патогенные грибы способные к быстрому размножению и выработке резистентности: *Aspergillus fumigatus* - вызывающий аспергиллёзы и иммунодефицитные состояния, *Aspergillus versicolor* – способен вызывать раздражения слизистых, *Aspergillus ochraceus* – возбудитель онихомикоза, аспергиллёза, отомикоза, антромикоза, *Aspergillus niger* – вызывает заболевания человека (мукомикоз), животных (аспергиллёзы) и растений (шира хлопка), *Trichoderma viride* и *Penicillium funiculosum* – возбудители гнили растений, *Penicillium ochrochloron* – продуцирует тремортин токсичный для человека и животных, *Penicillium cyclopium var verucosum* – продуцирует сильный нейротоксин. Все соединения показали хорошую активность с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) и минимальной фунгицидной концентрацией (МФК) МИК/МФК в диапазоне 0,0003–0,2/0,0006–0,4 мг/мл (0,0005–0,055/0,001–1,116 ммоль/мл). **МИК** (минимальная ингибирующая концентрация) и **МФК** (минимальная фунгицидная концентрация) - это термины, используемые в микробиологии и медицинской микологии для определения эффективности антимикробных препаратов (обычно антибиотиков или антифунгальных средств) в контроле роста и размножения микроорганизмов, таких как бактерии и грибы.

Порядок противогрибковой активности исследуемых образцов можно представить следующим образом: **7d** > **6c** > **7b** > **7dg** > **7e** > **6b** > **6d** > **7f** > **7c** > **7a** > **7h** > **10a** > **6a** > **10b**. Так соединение **7d** показало наилучшую активность среди всех протестированных с МИК и МФК в диапазоне 0,009–0,037 мг/мл и 0,0125–0,05 мг/мл соответственно, в то время как самая низкая активность проявилась у соединения **10b** (МИК/МФК в соотношении 0,025–0,20/0,05–0,40 мг/мл). Надо отметить, что все протестированные соединения показали значительно более высокую противогрибковую активность, чем эталонные коммерчески доступные фунгицидные препараты Кетоконазол и Бифоназол.

Согласно проведенному исследованию противогрибковый потенциал Кетоконазола составил МИК/МФК в диапазоне 0,28–1,88/0,38–2,82 мг/мл, тогда как МИК и МФК

бифоназола находится в пределах 0,32–0,64/0,64–0,81 мг/мл. Это же исследование выявило, что противогрибковый потенциал соединения **5a** в десять раз выше, чем у кетоконазола и от двух до двенадцати раз выше, чем у бифоназола. Соединение **7d** является более сильным противогрибковым средством, чем препараты сравнения и обладает от 50 до 209 раз большим ингибирующим и фунгицидным потенциалом в отношении всех протестированных микромицетов.

В ходе анализа была исследована чувствительность патогенных грибов к экспериментальным веществам и было найдено, что различные штаммы грибов обладают различным уровнем чувствительности. Так, для грибов вида *A. fumigatus* с самой высокой резистентностью, уровень чувствительности к тестируемым соединениям можно выразить следующим образом: **6b = 6c > 7d = 7b > 6d = 7c = 7f = 7g > 7e = 7a > 6a = 10a = 7h = 10b**, в то время как для наиболее чувствительных патогенных грибов вида *T. viride* эта последовательность выглядит как: **7e > 6c = 7e = 7g = 7b > 7f > 6d = 7c > 10a > 6a = 7a = 10b > 7h > 6b**. Но как оказалось, даже соединения **7h** и **10a-b**, к которым *A. fumigatus* проявил самый низкий уровень чувствительности, продемонстрировали в два-пять раз лучший противогрибковый потенциал по сравнению с Кетоконазолом и Бифоназолом. Так же надо отметить, что почти все разновидности грибов *Aspergillus* кроме *A. versicolor* оказались чувствительными к соединению **6b**, в то время как разновидности *Penicillium* в основном к соединению **6c**.

Соединения **6c**, **7d**, **7g** и **7b** (МИК/МФЦ при 0,009/0,0125 мг/мл), а также соединение **7e** (МИК/МФЦ 0,0006/0,00125 мг/мл) показали превосходную активность против *T. viride*, в то время как соединение **7c** показало наилучшую активность среди всех протестированных соединений, а также против *A. versicolor* с МИК и МФЦ при 0,0003 мг/мл и 0,0006 мг/мл соответственно, затем следует соединение **7a** (МИК/МФЦ при 0,0006/0,0125 мг/мл). Хорошая активность в отношении *A.versicolor* была также показана соединениями **6c** и **7d** с МИК/МФЦ при 0,0125/0,025 мг/мл. Следует отметить, что такая же хорошая активность наблюдалась у соединения **6c** в отношении *P. funiculosum* и *P. ochraceus*.

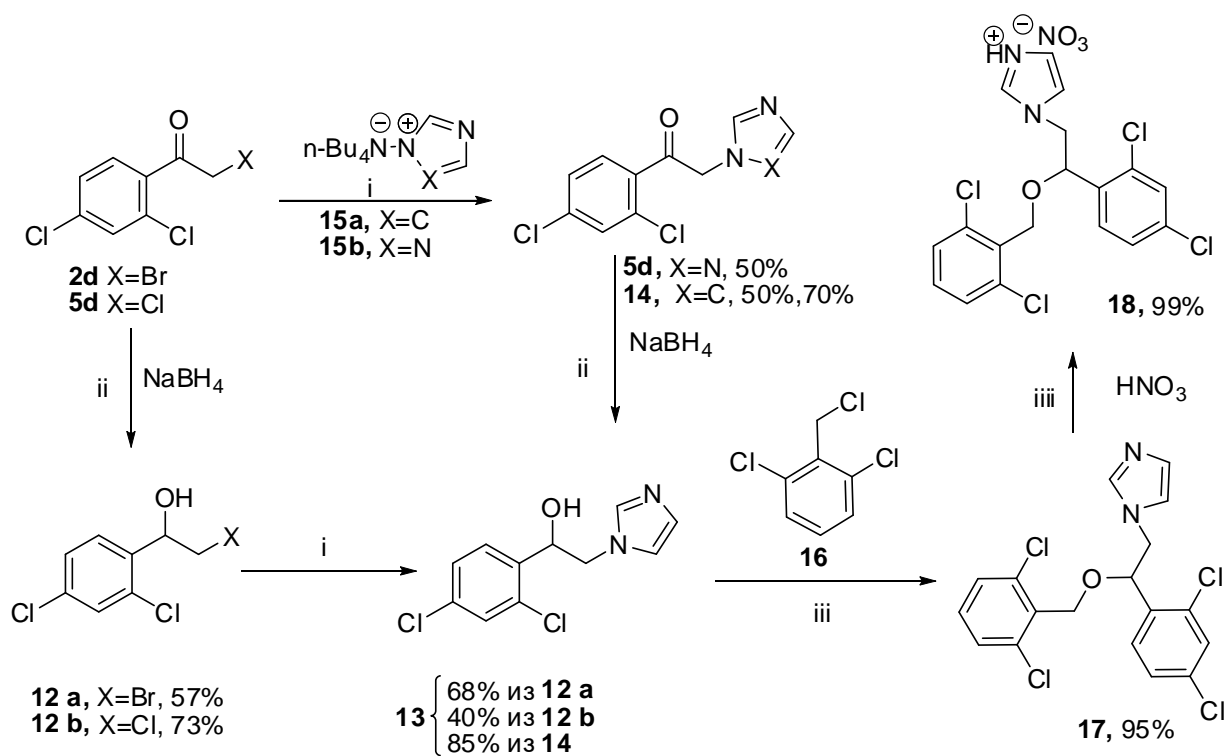
Анализ взаимосвязи структура-активность выявил, что наличие в качестве заместителя (2,4-дихлорфенил)этанона в положении *N*-1 триазольного фрагмента, а также 1-фенилэтанона в положении *N*-4 у триазола, **7d**, положительно влияет на противогрибковую активность, в то время как замена (2,4-дихлорфенил)этанона на (2,4-дибромфенил)этанон и 1-фенилэтанон на аминогруппу при *N*-4 у триазола привели к менее активному соединению **6c**. Замена 1-фенилэтанона в соединении **7d** на 1-(4-метоксифенил)этанон, соединение **7b**, привела к снижению биологической активности. Наконец, наличие бензильной группы в качестве заместителя по *N*-1 триазольного кольца

и 1-фенилэтанона по *N*-4, соединения **10b**, оказывают очень негативное влияние на противогрибковую активность. Среди соединений с 2,4-дихлорбензольным фрагментом в 1-арилэтаноне *N*-1 триазольного кольца, порядок активности можно представить следующим образом: **7d** > **7b** > **7e** > **6d** > **7f** > **7c** > **7h**. В общем, предполагается, что эти группы являются наиболее активными. Таким образом, наличие 1-фенилэтанона в качестве заместителя при *N*-4 триазольного кольца, как уже было сказано, благоприятно для активности. Противоположное действие наблюдается при замене радикалов при *N*-4 на 1-(4-нитрофенил)этанон, соединение **7c**, и этильную группу соединения **7h**. С другой стороны, дибромзамещенное соединение **6c** более предпочтительно, чем бромзамещенное соединение **6b**. В случае незамещенного ароматического фрагмента в положении *N*-1 триазольного кольца порядок активности следующий: **7a** > **10a** > **6a** > **10b**. Этот факт свидетельствует о том, что присутствие 1-(2,4-дихлорфенил)этанона при *N*-4 триазола оказывает положительное влияние на противогрибковую активность, тогда как присутствие 1-фенилэтанона в соединении **10b** имеет отрицательную единицу. Таким образом, активность соединений зависит не только от их природы, но и от положения заместителей в триазольном кольце.

2.3. Новые комплексы меди(II) с изоконазолом: синтез и строение

В последнее время исследования в разработке новых соединений на основе металлов с биологически активными молекулами привлекают огромный интерес. Такие координационные соединения металлов обладают большим потенциалом для разработки новых терапевтических и диагностических препаратов, которые могут снизить побочные эффекты, избежать резистентности и улучшить селективность в лечении широкого спектра важных заболеваний человека [6]. Более того, координационные соединения металлов представляют превосходную основу для создания следующего поколения действительно полезных металлосодержащих лекарственных препаратов и диагностических средств. Они позволяют сочетать особенности металлов, такие как, широкий набор координационных чисел и геометрий, изменяемые окислительно-восстановительные состояния, способность связываться с различными органическими лигандами, а также выбирать или разрабатывать органические лиганды с донорно-акцепторными группами для настройки оптимальной стабильности и биологической активности *in vitro*.

Нитрат изоконазола **18** является хорошо известным противогрибковым препаратом, относящийся к семейству производных *N*-замещенного имидазола, которые показали мощную активность против различных грибковых и дрожжевых инфекций и широко используются в лечении людей и животных [7].



Реагенты и условия реакции: i) CH_3CN абс., соотв. ионная жидкость. кипячение; ii) 2-пропанол, NaBH_4 . 3–5°C. 2 ч; iii) NaN , 1,4-диоксан, кипячение; iiiii) ацетон, HNO_3 (99%), к.т. 12 ч.

Рис. 2.3. Синтез азотнокислой соли изоконазола (18)

Кроме того, нитрат изоконазола **18** показал более мощную противогрибковую активность по сравнению с другими производными имидазола против некоторых патогенных видов *Candida* и имеет доказанную эффективность в лечении дерматомикозов. Координация нитрата изоконазола с ионами металлов, может привести к улучшению его свойств, Насколько нам известно, нет публикаций о координационных комплексах с изоконазолом, Ион меди, является важным элементом для многих биологических систем и координационные соединения меди показали, что могут использоваться в качестве терапевтических средств с противогрибковым и противораковым действием [8]. Нами был разработан и усовершенствован синтез нитратата изоконазола **18**, двумя способами классическим и с использованием ионных жидкостей (Рисунок 2.3).

Три новых комплекса Cu(II) с нитратом изоконазола (L) были синтезированы (Рисунок 2.4). К ним относятся два мононуклеарных комплекса $[\text{CuCl}_2(\text{L})_2]$ **19** и $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{OO})_2(\text{L})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, **20** и координационный полимер $[\text{Cu}(\text{pht})(\text{L})_2]_n$ **21** (где H_2pht – о-фталева кислота). Все соединения были охарактеризованы с помощью элементного анализа, ИК, спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , термогравиметрический и рентгеноструктурный анализы.

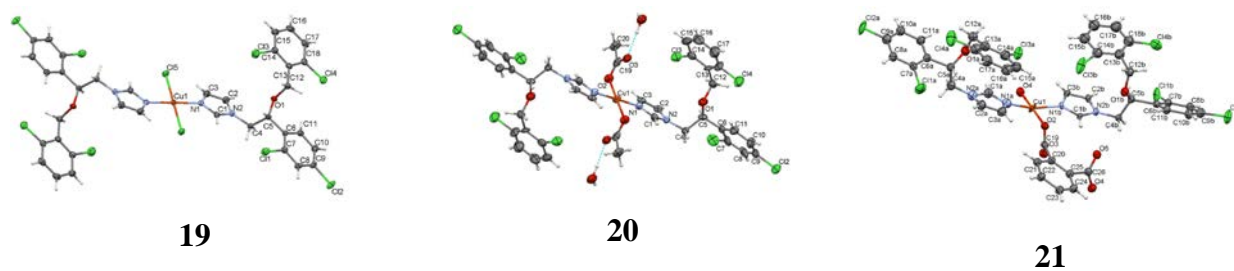


Рис. 2.4. Структуры комплексов $[\text{CuCl}_2(\text{L})_2]$ (19), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20) и $[\text{Cu}(\text{pht})(\text{L})_2]_n$ (21)

2.4. Биологическая активность полученных комплексов

Биологическую активность комплексных соединений можно объяснить наличием в их составе атомов металлов, которые выступают в качестве комплексообразователей и микроэлементов, таких как кобальт (**Co**), медь (**Cu**), железо (**Fe**), марганец (**Mn**), цинк (**Zn**), никель (**Ni**), молибден (**Mo**) и др. Олигоэлементы представляют собой вещества, которые находятся в организме в небольших количествах. Они взаимодействуют с белками, ферментами, витаминами или гормонами, выступают в качестве ингибиторов окислительных процессов и активно участвуют в регуляции важных биохимических процессов в живых организмах. Медь является одним из наиболее распространенных элементов в биологических системах [9]. В ферментологии медь, в некоторой степени, схожа с железом, поскольку она участвует в работе ряда оксидаз, оксигеназ и низкомолекулярных белков, переносящих электроны и напоминающих ферредоксины. Кроме того, один класс супероксиддисмутаза содержит медь, а также полифенолоксидазы и тирозиназы. Медь является биоактивным металлом, необходимым для роста микроорганизмов, так как является кофактором для множества ферментов. Известно, что наличие меди способствует усвоению железа и его включению в цитохромы. Исходя из вышеизложенного, исследования биологических свойств синтезированных координационных соединений меди являются очень перспективными с теоретической и практической точек зрения.

Биологическая активность координационных соединений **19-21** в отношении биосинтеза ферментов (β -глюкозидаза, ксиланаза и эндоглюканаза) грибковым штаммом *Aspergillus niger* CNMN FD 10 была протестирована. Для оценки и объяснения биологической активности координационного соединения требуются знания о вкладе иона металла, лиганда и целостной комплексной молекулы, а также синергетическое действие двух и более компонентов, дополнительно к координационным соединениям **19-21**

Данные показывают, что добавление, как нитрата изоконазола **18** и координационного соединения **19**, в котором ионы $\text{Cu}(\text{II})$ координируются с

изоконазольным и C1 группам, в культивированной среде микромицета *Aspergillus niger* CNMN FD 10 вызывает выраженное угнетающее действие на ферментативную активность всех видов гидролазы (β -глюкозидаза, эндоглюканаза и ксиланаза) по сравнению к контролю. Тормозящий эффект усиливается с увеличением концентрации **19**. Это может быть связано с наличием атомов хлора в лиганде, а также в координационной сфере металла в комплексе **19**. Ионы хлора и некоторые его соединения являются одними из сильнейших противомикробных средств.

В случае добавления координационных соединений **20** и **21** координированные к металлу ионы хлора заменены на карбоксильные группы, с концентрацией 1,0 мг/л в питательную среду *Aspergillus niger* CNMN FD 10 отмечен положительный эффект. Таким образом, результаты данного исследования показали, что координационные соединения Cu(II) **20** и **21** в оптимальной концентрации (1,0 мг/л) способствуют ускорению биосинтеза β -глюкозидазы, ксиланазы и эндоглюканазы из микромицетов *Aspergillus niger* CNMN FD 10 на протяжении 24-48 часов. Это экономически выгодно, поскольку значительно снижает энергозатраты на промышленное производство указанных ферментов, сокращает технологические циклы и имеет значение для биотехнологии. Такой подход предлагает несколько экономических преимуществ, включая увеличение количества продукта в единицу времени и снижение потребления энергии, что способствует повышению технологической рентабельности и снижению себестоимости конечного продукта.

Глава 3. Синтез и оценка биологической активности производных винил-1,2,4-триазола и 2H-хроменоло *in silico* и *in vitro*

Факторы, стимулирующие практический интерес к исследованию химических соединений, содержащих фрагмент 1,2,4-триазола, обусловлены его уникальными свойствами. Данная молекулярная структура представляет собой компактное и устойчивое гетероциклическое соединение, в котором атомы азота способны выступать как доноры водородных связей, а также как акцепторы активных центров рецепторов в биологических системах. Это объясняется разнообразием слабых взаимодействий, включая водородные связи, гидрофобные эффекты и координационные связи. Кроме того, структурный фрагмент 1,2,4-триазола демонстрирует высокую стабильность, как к химическим воздействиям, так и к метаболическому разложению. Это позволяет рассматривать его как надежную основу для разработки химических соединений с улучшенными свойствами. Важным аспектом является также способность данного структурного фрагмента повышать растворимость лигандов, что влияет на их биологическую активность. Следует подчеркнуть, что наличие фрагмента 1,2,4-триазола в молекуле может значительно

оптимизировать фармакокинетические параметры препарата. Это охватывает процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения, благодаря полярной природе данного фрагмента. Эти изменения могут сказываться также на фармакодинамических характеристиках препарата, дополнительно обогащая его профиль активности.

3.1. Синтез производных винил-1,2,4-триазола

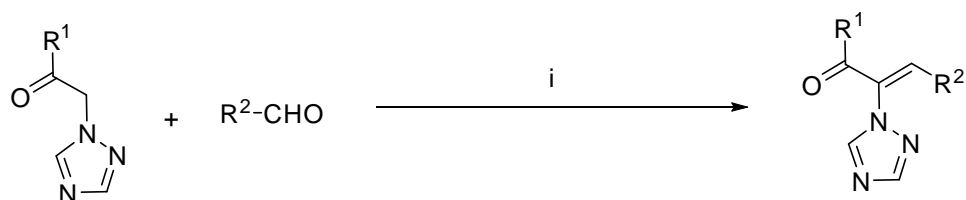
В свете вышеперечисленных свойств, исследования химических соединений, включающих в своей структуре фрагмент 1,2,4-триазола, представляют интерес для научного сообщества и обещают важные приложения в различных областях, связанных с медициной, биологией и химией.

Устойчивость к антибиотикам, а также появление новых вирусных инфекций [10] становится серьезной угрозой для здоровья населения, и существует острая необходимость в поиске новых и улучшенных противомикробных, противовирусных и противогрибковых препаратов. [11]. Соединения, содержащие в своей структуре 1,2,4-триазольное кольцо, характеризуются разнонаправленной биологической активностью и входят в состав многочисленных биологически активных молекул обладающим широким спектром действия, таким как антибактериальная [12], обезболивающая [13], противогрибковая, противовоспалительная, противоопухолевая, антипролиферативная, противовирусная и противотуберкулезная активность.

3.2. Методы синтеза и исследования производных винил-1,2,4- триазолов

На основе представленных данных был осуществлен синтез новой группы производных 1,2,4-триазола (Рисунок.3.1). Эти винил-1,2,4-триазолы были получены путем конденсации триазолилкетонов с ароматическими альдегидами. Была исследована их противогрибковая и антибактериальная активность.

Винилтриазолы **22 a–g** были синтезированы реакцией соответствующих триазолилкетонов с бензальдегидами в бензоле в присутствии уксусной кислоты и пиперидина (1:1) в качестве катализатора. Выход продуктов варьировал от 42% для **22f** до 93% для **22b**. Важно подчеркнуть, что в указанных условиях все соединения были получены с высокой степенью стереоселективности, как подтверждено экспериментальными данными, полученными при использовании NOESY. Эти данные показывают, что виниловые протоны не взаимодействуют с протонами 1,2,4-триазола, что позволяет заключить, что полученные соединения соответствуют *Z*-изомеру.



5a R ¹ =C ₆ H ₅	22a R ¹ =C ₆ H ₅ , R ² =3-OH-C ₆ H ₄	(78%)
5f R ¹ =4-Ph-C ₆ H ₄	22b R ¹ =4-Ph-C ₆ H ₄ , R ² =4-NMe ₂ -C ₆ H ₄	(93%)
5c R ¹ =4-Cl-C ₆ H ₄	22c R ¹ =4-Cl-C ₆ H ₄ , R ² =2-OH,5-NO ₂ -C ₆ H ₃	(76%)
5g R ¹ =2-naphthyl	22d R ¹ =2-naphthyl, R ² =4-NMe ₂ -C ₆ H ₄	(80%)
5d R ¹ =2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	22e R ¹ =2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ , R ² =C ₆ H ₅	(82%)
	22f R ¹ =2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ , R ² =4-NO ₂ -C ₆ H ₄	(42%)
	22g R ¹ =2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ , R ² =3,5-(^t Bu) ₂ -4-OH-C ₆ H ₂	(82%)

Реагенты и условия реакции: i) пиперидин/уксусная кислота (кат), бензол, кипячение.

Рис.3.1. Схема синтеза винилтриазолов (22a-g)

3.3. Оценка биологической активности синтезированных соединений

Все синтезированные соединения проявили хорошую антимикробную активность с значениями МИК и МБК, варьирующимися от 0.0002 до 0.0069 мМ. Антимикробная активность может быть представлена следующим образом: **22f** > **22g** > **22c** > **22a** > **22e** > **22b** > **22d**. Соединение **22f** оказалось наиболее активным среди всех протестированных, с МИК в диапазоне от 0.0006 до 0.0013 мМ и МБК 0,0013 мМ, за которым следуют соединения **22g** и **22c**. Соединение **22d** показало наименьшую антимикробную активность с МИК и МБК соответственно 0.0027-0.0054 мМ. Следует отметить, что чувствительность бактериальных штаммов к протестированным соединениям в целом различалась. Таким образом, антимикробная активность соединений против *B.subtilis* может быть представлена следующим образом: **22f** > **22g** > **22c** > **22b** > **22e** > **22d** > **22a**, в то время как против *P. fluorescens* как: **22f** > **22a** > **22c** > **22b** > **22d** > **22e** > **22g**. Чувствительность к видам *Erwinia* (*Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora*) к синтезированным соединениям оказалась различной по сравнению с *B.subtilis* и *P.fluorescens* и выглядит следующим образом: **22g** > **22b** > **22a** > **22c** > **22e** = **22f** > **22d** и **22a** > **22c** = **22d** > **22e** = **22f** > **22b** > **22g**, в то время как *Xanthomonas campestris* проявила разную реакцию на протестированные соединения: **22c** > **22a** > **22e** = **22f** > **22d** > **22b** > **22g**. Самой чувствительной бактерией оказалась *Xanthomonas campestris*, а наиболее устойчивой - *Erwinia amylovora*. Соединения **22f** и **22g**, проявили очень хорошую активность против *B.subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Erwinia amylovora* и *Xanthomonas campestris* с МИК и МБК от 0.0008 до 0.0017 мМ. Соединение **22f** также проявило активность против *Erwinia carotovora* (МИК и МБК составили 0.0013 мМ). Соединение **22g** было практически равноценным ампициллину против *Pseudomonas fluorescens*. Следует отметить, что в целом соединения были более активны против грамотрицательных бактерий.

Противогрибковая активность была оценена в отношении восьми различных видов грибов: *Aspergillus fumigatus*, *A. versicolor*, *A. ochramensis*, *A. niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *P. ochrochloron*, *P. verrucosum var. cyclopium*. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и минимальная фунгицидная концентрация (МФК) были определены для каждого соединения в отношении всех восьми грибных штаммов.

Результаты исследований показали, что все соединения проявили хорошую антимикотическую активность с МИК, варьирующимися от 0.02 мМ до 0.52 мМ и МФК от 0.03 мМ до 0.52 мМ, что лучше, чем у стандартных препаратов кетоконазол (значения МИК и МФК от 0.28 мМ до 1.88 мМ и от 0.38 мМ до 2.82 мМ соответственно) и бифоназол (значения МИК и МФК от 0.32 мМ до 0.64 мМ представлены в следующей последовательности: **22g>22f>22d>22c>22e>22b>22a**). Лучшая антимикотическая активность, как и в случае с антибактериальной активностью, проявляется у соединения **22f** с МИК от 0.01 до 0.014 мМ и МФК 0.019 мМ, в то время как соединение **22a** показало наименьшую активность. Следует отметить, что, в отличие от бактерий, грибы проявили почти одинаковую чувствительность к протестированным соединениям с очень малыми различиями. Таким образом, антимикотическая активность соединений против *A. fumigatus* может быть представлена следующим образом: **22g>22f>22e>22d>22c>22b>22a**, в то время как против *A. niger*: **22g>22e>22f>22c>22d>22a>22b** и против *P. v. c.* как: **22f>22d>22g>22c>22e>22b>22a**. Почти все грибы оказались нечувствительными к соединению **22a**, за исключением *A. niger*, который не проявил чувствительности к соединению **22b**. Самым чувствительным грибом оказался *T. viride*, в то время как *P. v. c.* был наиболее устойчивым.

Соединения **22e-22g** проявили очень хорошую активность против *T. viride* с МИК от 0.03 до 0.08 мМ и МФК от 0.06 до 0.10 мМ, в то время как **22d** проявило активность против *A. ochraceus* и *T. viride* с МИК 0.07 мМ и МФК 0.14 мМ. Соединение **22c** проявило хорошую активность (МИК 0.10 мМ и МФК 0.20 мМ) против *A. versicolor*, *A. ochraceus* и *T. viride*. Кетоконазол проявил антимикотический потенциал на уровне 0.38-1.88 мМ и МФК 0.57-2.82 мМ, в то время как бифоназол показал МИК на уровне 0.32-0.64 мМ и МФК 0.64-0.81 мМ. Следует отметить, что все протестированные соединения оказались более активными антимикотиками, чем стандартные препараты.

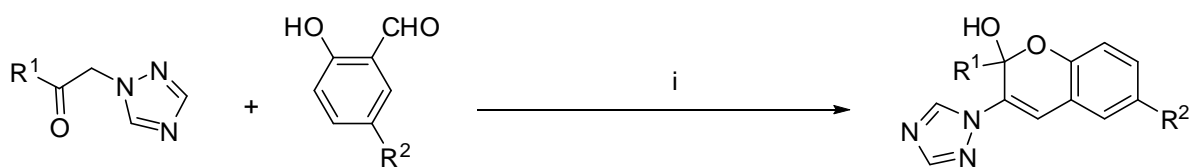
3.4. Синтез производных 2H-хроменола

В предыдущей главе было продемонстрировано, что при оптимизации процесса получения винилтразолов удалось синтезировать циклические соединения, представляющие собой производные хромена, а именно производные хроменола. Хромены принадлежат к классу гетероциклических соединений, состоящих из бензольного кольца, конденсированного с пираном.

В зависимости от положения двойной связи в кольце, существуют *2H*-хромены и *4H*-хромены. Производные хроменов являются важными органическими соединениями, широко распространенными в природе [14]. Некоторые из них обладают разнообразной биологической активностью [15-17], включая противораковые свойства [261-264], антимикробное действие, и противовирусную активность против ВИЧ. Эти соединения также находят применение в качестве природных инсектицидов и используются в синтезе как промежуточные продукты для получения как природных, так и синтетических соединений. Проектирование и разработка новых синтетических стратегий, а также внедрение эффективных и экологически безопасных методов синтеза таких ценных гетероциклических соединений представляют серьезную задачу для химиков-органиков. В настоящее время химики-синтетики проявляют интерес к разработке одnoreакторных и одностадийных процедур синтеза, которые не требуют использования органических растворителей и катализаторов. Преимуществами таких методов являются более короткое время реакции и упрощенные процессы очистки.

Ранее было показано, что производные 1,2,4-триазола обладают разнообразной биологической активностью. С другой стороны, производные хроменов также известны своим широким спектром биологической активности. Исходя из этого, был проведен синтез ряда гетероциклических соединений, в молекулах которых, помимо фрагмента 1,2,4-триазола, также присутствует фрагмент хроменолов. Таким образом, были получены гибридные молекулы, состоящие из нескольких структурных фрагментов, которые могут оказывать влияние на их биологическую активность.

Ниже приведен синтез функционализированных *2H*-хромен-2-олов **24a-n** исходя из соответствующих триазолилкетонов и салициловых альдегидов в присутствии каталитического количества смеси пиперидин-уксусная кислота в кипящем бензоле. Выход конечных продуктов варьировался от 25 до 89%. (Рисунок 3.2.).



5a R¹=C₆H₅
25a R¹=2-Cl-C₆H₄
25b R¹=4-CH₃-C₆H₄
5d R¹=2,4-Cl₂-C₆H₃
25a R¹=Me₃C

23a R²=Br
23b R²=Cl
23c R²=H
23d R²=NO₂
23e R²=C₆H₅

24a R¹=C₆H₅, R²=Br 65%
24b R¹=C₆H₅, R²=Cl 43%
24c R¹=2-Cl-C₆H₄, R²=H 71%
24d R¹=2-Cl-C₆H₄, R²=Cl 53%
24e R¹=4-CH₃-C₆H₄, R²=H 30%
24f R¹=2,4-Cl₂-C₆H₃, R²=Cl 75%
24g R¹=2,4-Cl₂-C₆H₃, R²=Br 89%
24h R¹=2,4-Cl₂-C₆H₃, R²=NO₂ 25%
24i R¹=2,4-Cl₂-C₆H₃, R²=C₆H₅ 40%
24j R¹=Me₃C, R²=C₆H₅ 67%
24k R¹=Me₃C, R²=H 70%
24l R¹=Me₃C, R²=NO₂ 40%
24m R¹=Me₃C, R²=Cl 56%
24n R¹=Me₃C, R²=Br 70%

Реагенты и условия реакции: i) пиперидин/уксусная кислота (кат), бензол, кипячение.

Рис. 3.2. Синтез функционализированных 2H-хромен-2-олов (24a-n)

Структуры синтезированных соединений **24a-n** были подтверждены с использованием физико-химических методов исследования. Полные данные характеризующие соединения **24a-n** приведены в экспериментальной части.

Структура соединения **24h** была охарактеризована методом монокристаллической рентгеновской дифракции. (a), так же показано образование межмолекулярной водородной связи O27–H ... N7, связывающей 3 молекулы **24h** в цепь (b) (Рисунок 3.3.).

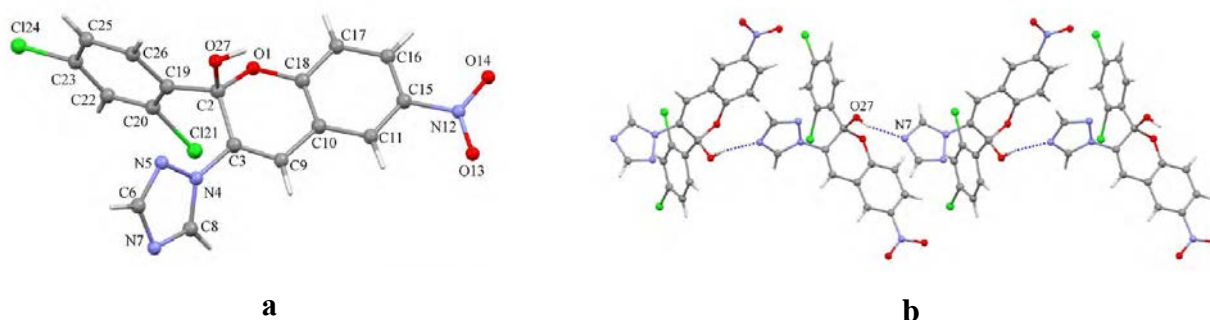


Рис. 3.3. Молекулярная структура (24h)

3.5. Оценка биологической активности хроменолов

Соединения **24a–24n** оценивали методом микроразведений панели состоящей из восьми видов грибов, использующих бифоназол и кетоконазол в качестве препаратов сравнения. Все соединения показали противогрибковую активность.

Порядок антигрибковой активности можно представить следующим образом: **24k** > **24n** > **24g** > **24m** > **24d** > **24c** > **24h** > **24b** > **24e** > **24l** > **24a** > **24i** > **24f** > **24j**. Лучшая антигрибковая активность была достигнута соединением **24k** с МИК в диапазоне от 22.1 до 184.2 μM и МФК от 46.0 до 368.5 μM . Самую низкую антигрибковую активность проявило соединение **24j** с МИК и МФК соответственно 143.9–1151 μM и 575.6–1439 μM .

Что касается лекарств сравнения, кетоконазол проявил антигрибковый потенциал с МИК от 380 до 4750 μM и МФК от 950 до 5700 μM , в то время как бифоназол показал МИК от 480 до 640 μM и МФК от 640 до 800 μM . Таким образом, все соединения оказались более эффективными антигрибковыми средствами, чем кетоконазол, и почти все (двенадцать из четырнадцати) проявили более высокую активность, чем бифоназол.

Интересно отметить, что грибы проявили разную чувствительность к тестируемым соединениям. Таким образом, порядок активности тестируемых соединений против наиболее чувствительных грибов *T. viride* следующий: **24k** = **24n** > **24b** = **24g** = **24m** > **24c** = **24d** = **24e** = **24h** = **24i** = **24l** = **24j** > **24a** > **24f**, в то время как чувствительность наиболее устойчивых грибов *A. fumigatus* можно представить как **24d** = **24e** = **24k** > **24g** = **24h** = **24m** > **24b** = **24n** > **24c** = **24l** > **24j** > **24a** = **24i** > **24f**. Не только были обнаружены различия в чувствительности между видами, но также и внутри каждого гриба. В то же время, все виды, чувствительны к соединению **24k** и нечувствительны к **24f** и **24j**.

Изучение взаимосвязи структуры и активности показало, что наличие заместителя в 3 положении 2-(трет-бутил)-2*H*-хромен-2-ола **24k** 1,2,4-триазола оказалось очень полезным для антигрибковой активности. Введение брома в 6 положении 2-(трет-бутил)-2*H*-хромен-2-ола привело к менее активному соединению **24n**, в то время как замещение в позиции два 2-(трет-бутил)-2*H*-хромен-2-ола 2,4-дихлорфенил радикалом **24g** существенно снижает антигрибковую активность. Самым активным в серии производных оказался 2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол **24k**, затем производные с заместителями в бензольном кольце с электроноакцепторными группами Br, Cl, NO₂, в то время как электронодонорный заместитель Ph **24j** оказывает вредное влияние для антигрибковой активности этих производных. В случае заместителя 2,4-дихлорфенил во 2 положении благоприятный эффект наблюдался для производного с бромом **24g** в бензольном кольце. Порядок активности можно представить как Br > NO₂ > Ph > Cl. В данном случае не наблюдается сильной корреляции с характером электронодонорных или электроноакцепторных групп. Из изложенного можно сделать вывод о том, что антигрибковая активность зависит не только от триазольного кольца, но также от его заместителей.

3.6. Исследования на цитотоксичность синтезированных соединений 24a-n.

Для исследуемых соединений проводились испытания на цитотоксичность как в раковой линии клеток MCF7/S0.5 молочной железы, так и в неопухолевой линии клеток эпителия почки НК-2. Начальное скринингирование при высокой концентрации проводилось в линии клеток MCF7/S0.5. При концентрации 153 мкМ семь соединений (**24c,d,j,k,l,m,n**) проявили низкую токсичность. При испытании при всё ещё высокой концентрации в 153 мкМ соединения **24a** и **24e** показали более высокое выживание по сравнению с результатами при 153 мкМ. Поскольку культурные раковые клеточные линии более чувствительны к воздействию ксенобиотиков, те же самые эксперименты проводились с неопухолевой линией клеток НК-2 для дополнительного подтверждения безопасности соединений. Как показано общие значения выживаемости были намного выше для клеток, обрабатываемых так же, как и клетки MCF7/S0.5, что было ожидаемо. Эти данные указывают на то, что девять из четырнадцати синтезированных соединений могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для дальнейшего развития препарата. При интеграции с данными по антифунгальной активности наиболее перспективными соединениями являются **24c, 24d, 24k, 24m** и **24n**.

Глава 5. Синтез и противовирусная активность новых гибридных молекул, содержащих тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол, оксиндол и аналоги триптантрина. Противотуберкулёзная, антимикробная активность и токсичность

Каркас 2-аминотиазола представляет собой важный структурный компонент при разработке лекарственных препаратов среди серу- и азотсодержащих гетероциклических соединений. Производные 2-аминотиазола широко применяются в составе медицинских препаратов для эффективного лечения различных заболеваний. В обзоре [18] освещены недавно синтезированные соединения, содержащие 2-аминотиазоловую группу за последние тринадцать лет с 2008 по 2020 годы. Уникальность данного обзора заключается в представленных разработанных стратегиях синтеза для получения разнообразных производных 2-аминотиазола, включая *N*-замещенные, 3-замещенные, 4-замещенные и мультзамещенные соединения. В литературных ссылках, присутствующих в данном обзоре описано множество синтетических путей получения этих 2-аминотиазолов, связанных с четырьмя различными биологическими активностями (противоопухолевая, антиоксидантная, антимикробная и противовоспалительная активности). Данный обзор будет полезен для формирования новых взглядов на разработку рациональных схем синтеза медицинских препаратов на основе 2-амино-тиазола.

В статье [19] представлены схемы синтеза и разнообразные биологические активности производных 2-аминотиазола. Обзор [20] посвящен синтезу производных оксиндола, обладающих противораковыми, противомикробными, противотуберкулезными, противовирусными, противоревматическими, способностью снижать внутриглазное давление и антилейшманиозной активностью. В статье [21] и в обзоре [22] представлен синтез, биологическая оценка и исследования *in silico* некоторых производных оксиндола в качестве противораковых веществ. Идея создания гибридных молекул, объединяющих две или более терапевтические единицы в одной молекуле, является совершенно новой. Эта стратегия молекулярной гибридизации широко используется в медицине химиками для разработки новых биологически активных соединений, ориентированных на достижение нескольких целей одновременно.

Пиразолины представляют собой универсальные молекулы с сильным противораковым потенциалом, что привлекло внимание химиков в разработке таких структур. В обзоре [23] авторы представили разнообразные литературные данные о гибридных пиразолиновых соединениях, содержащих дополнительные гетероциклические или негетероциклические фрагменты. В целом эти описанные структуры проявили более высокую активность, чем их исходные соединения.

Химия 1,3,4-тиадиазола представляет собой одно из наиболее перспективных направлений для синтеза новых лекарств благодаря их разнообразным фармакологическим свойствам. Модификация тиadiaзольного кольца приводит к повышению эффективности и снижению токсичности, делая его основой для различных биологических активностей. На рынке уже присутствует ряд препаратов, содержащих в своей структуре 1,3,4-тиадиазольное кольцо. В данном обзоре [24] авторы попытались систематизировать недавно синтезированные производные 1,3,4-тиадиазола, обладающие высокой фармацевтической значимостью с 2014 года.

В обзорах [25-27] авторы уделили особое внимание изомерам 1,2,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, поскольку они обладают значительными фармакологическими свойствами и химической термостойкостью, что отличает их от других изомеров. Их возможность использования в качестве биоизостерических заменителей в разработке лекарств делает их особо ценными. Авторы исследуют структурные модификации различных производных оксадиазола и тиadiaзола с учетом их противотуберкулезной и противораковой фармакологической активности. Цель данной обзорной статьи состоит в тщательном изучении и анализе последних достижений в изучении ключевых биологических изомеров 1,2,4-оксадиазола и 1,3,4-тиадиазола, что является отличным отправным пунктом для будущих исследований в этой области. Авторы [27]

рассматривают производные 2-Амино-1,3,4-тиадиазола как потенциальный структурный элемент для разработки перспективных противомикробных препаратов.

4.1. Синтез новых гибридных молекул, содержащих, тиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин, 1,3,4-тиадиазол и оксиндол

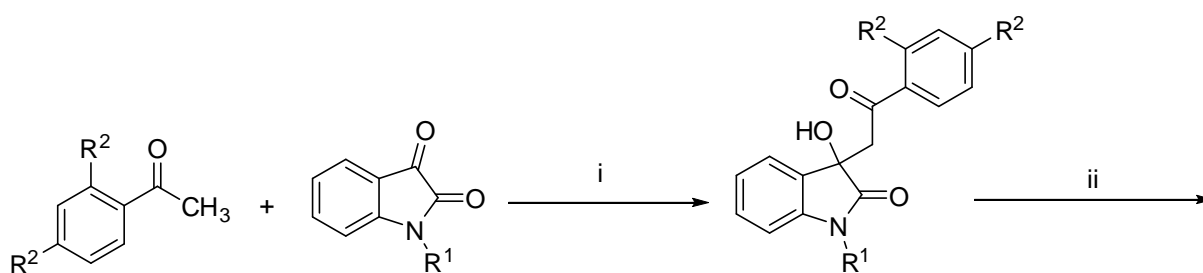
Исходя из вышеизложенного, нами были разработаны методы синтеза гибридных молекул, содержащих тиазол, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол, пиразолин и оксиндол в их структуре. Используя ацетофенон **1a** и 2,4-дихлорацетофенон **1c** в реакции с оксиндолом **26a** и его N-алкилированными производными **26b-h**, были получены 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-арилэтил)индолин-2-оны **27a-l**. После проведения дегидратации смесью уксусной и соляной кислот были синтезированы 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)индолин-2-оны **28a-k**. Дальнейшее взаимодействие с гидразин моногидратом привело к получению производных пиразолина **29a-c** и **30-32** (Рисунок 4.1).

Бромированием соответствующих триазолилкетонов, до монобромпроизводного, и последующей реакцией с тиомочевинной были получены производные аминотиазола **36-40** с хорошим выходом, колеблющимся от 77 до 93%. А при взаимодействии с тиосемикарбазидом и кипячением в уксусном ангидриде были получены ацильные производные 1,3,4-тиадиазола **44-46** с выходами от 50 до 63% (Рисунок 4.2).

При взаимодействии изатина **26a-h** с ацетофеноном **1a** выход альдоля **27a** составляет 79%, при замене на 2,4-дихлорацетофенон **1d** выход альдоля **27b** почти вдвое меньше, всего 41%. Это свидетельствует о влиянии заместителей в ароматическом кольце, которые влияют на активность метильной группы в качестве метиленовой компоненты в реакции конденсации с изатином. Важно отметить, что в случае, получения альдолей, при взаимодействии алкилированных изатинов **27d-l** с ацетофеноном **1a** или 2,4-дихлорацетононом **1d** выход конечных продуктов практически не зависит от природы заместителей в ацетофеноне и колеблется от 62% для **27f** и 99% для **27l**.

При дегидратации альдолей **27a-b**, полученных исходя из изатина, в присутствии смеси уксусной и соляной кислот, выход конечного продукта **28a-b** составлял 59%, а при дегидратации альдолей, полученных исходя из алкилированного изатина выход был значительно выше, составляя от 79 до 98%. Это указывает на происходящее при дегидратации альдолей **27a-b** осмоление, которое снижает выход желаемого продукта.

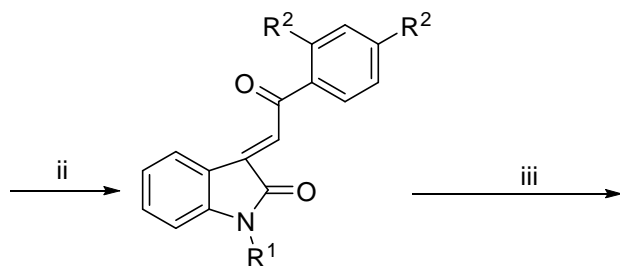
Предшествующие исследования стереохимии спиросоединения **29a** при атоме C(3) методом рентгеноструктурного анализа не проводились. Предпринимались попытки получить монокристаллы соединения **29a**, пригодные для рентгеноструктурного анализа, однако они оказались неудачными.



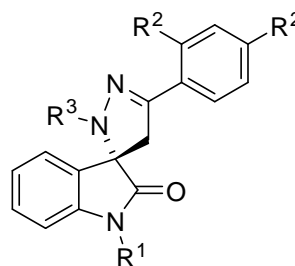
1a R²=H
1c R²=Cl,

26a R¹=H
26b R¹=метил
26c R¹= этил
26d R¹= пропил
26e R¹=бутил
26f R¹=гексил
26g R¹=нонил
26h R¹=децил

27a R¹=H, R²=H, 79%
27b R¹=H, R²=Cl, 41%
27c R¹=метил, R²=H, 75%
27d R¹=метил, R²=Cl, 87%
27e R¹= этил, R²=H, 68%
27f R¹= этил, R²=Cl, 62%
27g R¹=пропил, R²=H, 78%
27h R¹=бутил, R²=Cl, 95%
27i R¹=гексил, R²=Cl, 98%
27k R¹=нонил, R²=Cl, 94%
27l R¹=децил, R²=Cl, 99%



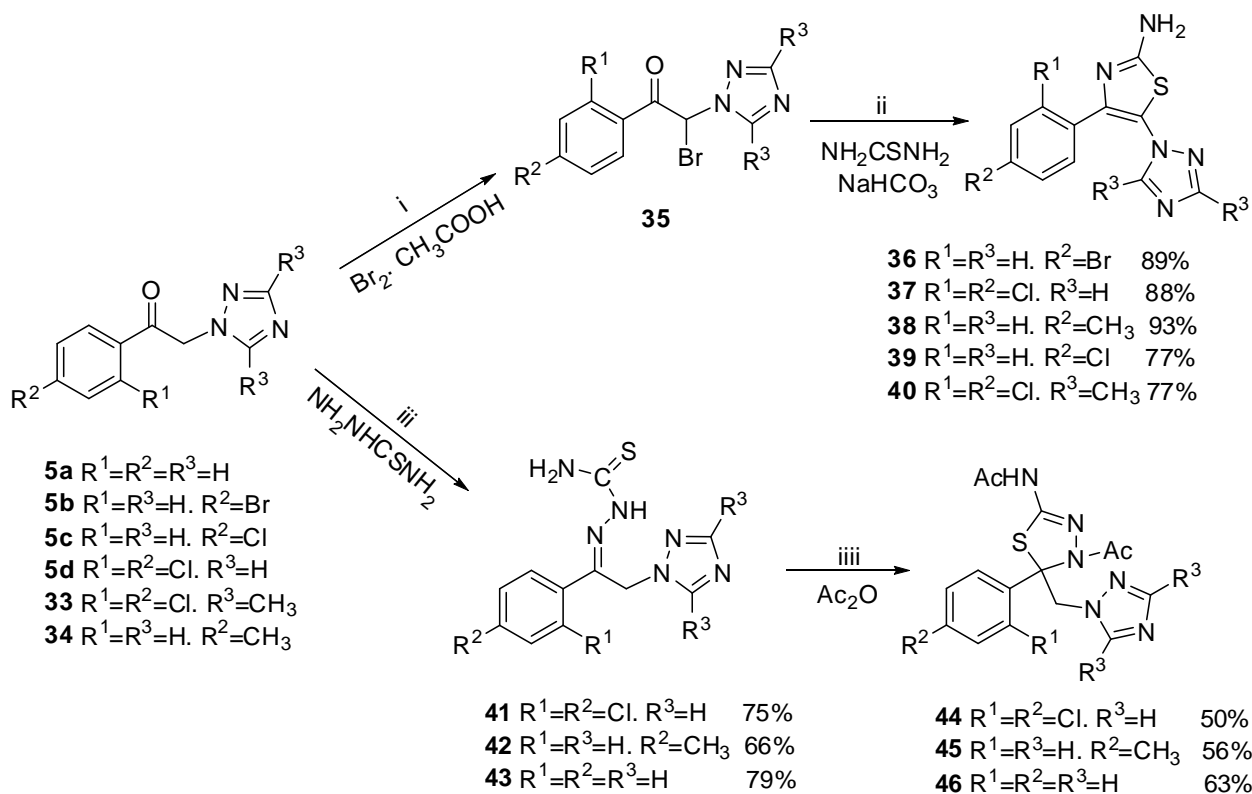
28a R¹=H, R²=H, 59%
28b R¹=H, R²=Cl, 59%
28c R¹=метил, R²=H, 85%
28d R¹=метил, R²=Cl, 94%
28e R¹= этил, R²=H, 79%
28f R¹= этил, R²=Cl, 98%
28g R¹=бутил, R²=Cl, 94%
28h R¹=гексил, R²=Cl, 97%
28i R¹=нонил, R²=Cl, 93%
28k R¹=децил, R²=Cl, 96%



29a R¹=R²=R³=H, 66%
29b R¹=R³=H, R²=Cl, 38%
29c R¹=метил, R²=Cl, R³=H 34%
30 R¹= этил, R²=Cl, R³=H 35%
31 R¹= Ac, R²=H, R³=Ac, 80%
32 R¹= этил, R²=Cl, R³=Ac, 69%

Реагенты и условия реакции: i) Et₂NH в 25% водном растворе этиленгликоля, **27c** и **27e** смесь H₂O-i-PrOH-Et₂NH; ii) смесь уксусной и соляной кислот 50°C; iii) NH₂NH₂, C₂H₅OH, кипячение с обратным холодильником, 4-6 часов. Для **31** и **32** пиридин, уксусный ангидрид, 96-100°C, 5 часов.

Рис.4.1. Схема синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксо-2-арилэтил)индолин-2-онов (**27a-i**), 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)индолин-2-онов (**28 a-k**) и производных пиразолина (**29a-c** и **30-32**)



Реагенты и условия реакции: i) 48% HBr:AcOH 1:1, Br₂, 10°C; ii) тиомочевина, ацетон затем этанол, кипячение с обратным холодильником 2 часа, потом 5% водный раствор NaHCO₃ кипячение с обратным холодильником 5 часов; iii) тиосемикарбазид, EtOH, 50°C, кат. 30% HCl, кипячение с обратным холодильником в течение 1-6 часов; iiiii) кипячение в Ac₂O, в течение 3-6 часов.

Рис.4.2. Синтез производных аминотиазола (36-40) и ацильных производных 1,3,4-тиадиазола (44-46)

Соединение **29a** мы перевели в ацильное производное **31**, затем был получен монокристалл пригодный для рентгеноструктурного анализа. Исследование монокристалла состава C₂₀H₁₇N₃O₃ методом рентгеновской кристаллографии показало, что его молекулярная структура состоит из четырех колец: двух фенильных, пирролидинильного и пиразолинильного (Рисунок 4.3). Ароматические кольца лежат практически в одной плоскости с примыкающими пиразолиновыми и пирролидиноновыми звеньями под двугранными углами 1,9(1) и 1,6(1)°.соответственно.

Показано, что синтезированные 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолиноны циклизуются при реакции с гидразингидратом в спиросоединения с S-конфигурацией по атому C(3) (Рисунок 4.3).

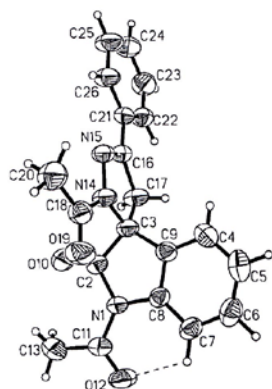


Рис.4.3. Молекулярная структура соединения (31)

4.2. Оценка биологической активности

Биоактивность синтезированных соединений против **MT-4**, **MDBK**, **ВНК-21**, **Vero-76**, **HIV-1**, **BVDV**, **YFC**, **CVB-2** **Sb-1** **VSV**, **VV**, **HSV-1** (*in vitro*)

Соединения проявили различную цитотоксичность, в частности, оксиндолы **27,28,29**, **30**, **31**, **32**, а также триазол/триазол **44** и **46** оказались наиболее цитотоксичными для линий клеток **MT-4**. Следует отметить, что соединения **30**, **31**, **44** и **46** более токсичны, чем стандартное соединение Эфавиренц.

Что касается антивирусной активности, ни одно из соединений не проявило активности против вирусов **Reo-1**, **Sb-1**, **VSV**, **RSV**, **YFV** и **VV**.

Результаты, полученные в отношении вируса болезни бовин - вируса болезни бовин (**BVDV**), показали, что пять соединений, два из серии оксиндолов, **31**, **32** и три из серии триазолов **36**, **44**, **46**, обладали умеренной активностью. Среди всех из них наиболее активным соединением был **44**, с EC_{50} равным 16 мкМ.

Исследования воздействия синтезированных соединений на вирус Коксаки (**CVB-2**) показали, что только два соединения, **32** и **44**, обладают умеренной активностью ($EC_{50} >40$ и >18 мкМ соответственно).

Важно отметить, что одиннадцать соединений, **27**, **28**, **29**, **30**, **31**, **32**, **46**, проявили умеренную активность против **ВИЧ-1** ($EC_{50} >16$ – м >59 мкМ).

В свете изложенных результатов можно сделать вывод, что синтезированные соединения в целом не столь активны, как противовирусные средства. Но некоторые из них показали хорошую активность против вирусов, содержащих одноцепочечную РНК с геном ($ssRNA^+$) с положительным результатом. В частности, в клеточных анализах наиболее эффективными являются соединения **30**, **31**, **52**, **44** и **46**. против клеток **MT4**, **BVDV** и **ВИЧ-1** соответственно

4.3. Природное соединение триптантрин

Природный продукт триптантрин индоло[2,1-*b*]хиназолин-6,12-дион, представляет собой алкалоид обладающий слабой основностью. Это ярко-желтое соединение состоит из хиназолинового кольца, конденсированного с индольным фрагментом и двумя карбонильными группами в 6- и 12-положениях. Он вызвал большой интерес как потенциальное лекарственное средство благодаря своей структурной простоте, удобству синтеза различных производных и широкому спектру биологических активностей. Его многообразная биологическая активность включает противораковые, противовоспалительные, антипротозойные, противоаллергические, антимикробные и антимикобактериальные свойства.

Исследования, проведенные авторами [28,29], фокусировались на синтезе N-оксима триптантрина в 6 положении и его исследовании в контексте лечения ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера и Паркинсона. В обзоре [30] описаны синтез соединений с триптантриновым основанием и ключевые реакции этого класса соединений. Особый интерес представляют триптантрин и его производные, которые проявляют антибактериальные, противопаразитарные и противоопухолевые свойства. Была проведена обширная работа по изучению полезности производных триптантрина в качестве красителей и пигментов, а также в области фотоэлектрических материалов. Авторами [31] был проведен синтез ряда производных триптантрина, а также исследована их активность против туберкулеза. Структурная модификация природных соединений, как показывают исследования авторов [32], может значительно увеличить эффективность и селективность биологической активности, а также существенно снизить побочные эффекты при их использовании.

Исходя из упомянутых выше деталей, мы предприняли попытку разработки и синтеза нового класса аналогов триптантрина **TRYP** с общей структурой **TRYP-X** (Рисунок 4.4). Была проведена оценка их ингибирующей активности против Mtb H37Rv, а также изучена токсичность на животных наиболее активного соединения.

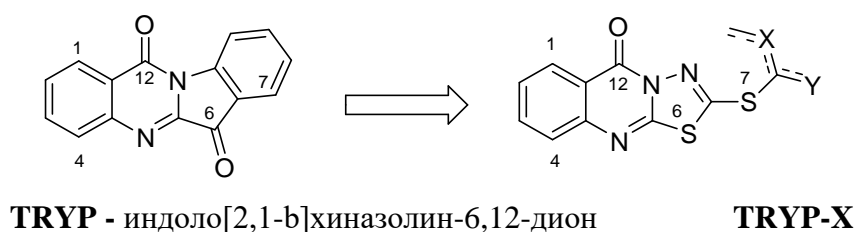
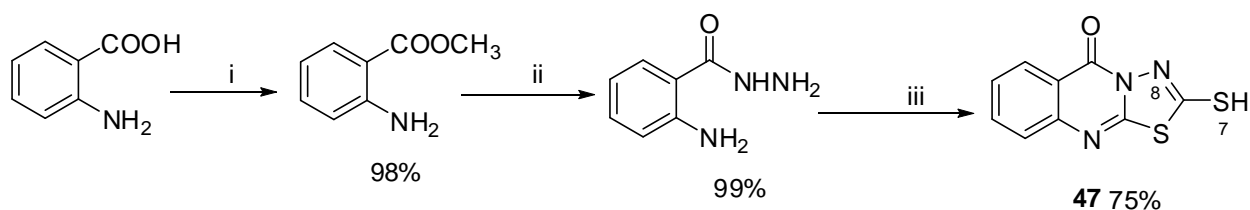


Рис. 4.4. Триптантрин TRYP и TRYP-X новый класс синтетических аналогов триптантрина

4.4. Синтез аналогов триптантрина

Мы разработали и синтезировали ряд трициклических аналогов триптантрина TRYP, включающих различные заместители в положении S(7). Исходя из антраниловой кислоты, мы получили метиловый эфир, который в последующем взаимодействовал с гидразингидратом, образуя гидразид антраниловой кислоты. Далее, взаимодействием с тетраметилтиурамдисульфидом (ТМТД) в диметилформамиде, мы синтезировали трициклический аналог триптантрина – 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он **47**, содержащий меркаптогруппу SH в седьмом положении (Рисунок 4.5).



Реагенты и условия реакции: i) H₂SO₄, MeOH, кипячение с обратным холодильником, 5 часов, ТСХ контроль; ii) гидразин моногидрат, кипячение с обратным холодильником 2 часа; iii) ТМТД, ДМФА, 95°C, 2 часа.

Рис. 4.5. Схема синтеза 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она (**47**)

В реакции **47** с электрофильными реагентами возможно образование S(7)-производных, а также N(8)-производных или их смеси. При оптимизации реакции алкилирования, с использованием различных оснований, соединение **47** алкилировали 1-иодпропаном и иодоэтаном для получения соответственно **48** и **49**, используя безводный карбонат калия и триэтиламин. Применение триэтиламина вместо K₂CO₃ значительно увеличило выход продуктов (95 и 90%, соответственно). Следует особо отметить, что не было обнаружено образования смеси продуктов S(7)-производных, а также N(8)-производных в данных условиях реакции. Структуры соединений **48** и **49** были характеризованы с использованием ¹H-ЯМР, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

При взаимодействии 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она **47** с 1,3-дихлорбут-2-еном образуется 2-(3-хлорбут-2-енилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он **50**, наилучший выход (87%) достигается при использовании в качестве растворителя ацетона и Et₃N в качестве основания. Аналогичная реакция соединения **47** с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты приводит к образованию продукта **51** (выход 80%). Тот же метод успешно применяется к 4-(хлорметил)пиридину с получением 2-(пиридин-4-илметилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она **52** (выход 80%).

Исходя из доступности и большого разнообразия коммерчески доступных замещенных ω-бромароматических метилкетонов интерес представляло получение

производных **47** с замещенными в ароматическом ядре (NO₂, OMe, Cl, Me, F), а так же 2-арил-2-бромметил-1,3-диоксоланы, которые легко получают из соответствующих ω-бромароматических метилкетонов. Взаимодействие замещенных ω-бромацетофенонов с **47** проводили в ацетоне в присутствии триэтиламина при кипячении, выход продуктов **54**, **55**, **57**, **59** и **60** был от 83 до 97%. В этих условиях были получены только S-алкилированные продукты. Синтез новых 2-замещенных 5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов **56** и **58** был реализован путем алкилирования **47** с помощью соответствующих 2-арил-2-бромметил-1,3-диоксоланов в ДМФА, в качестве основания использовался безводный поташ при повышенной температуре. Наличие электронодонорных или электроноакцепторных заместителей не оказывает существенного влияния на выход конечного продукта, например, производные кетона и его 1,3-диоксолана с метоксигруппой в мета-положении получены с выходами, соответственно 83% **57** и 78% **58**. Производное 1,3-диоксолана без заместителя **56** было получено с выходом 75%.

4.5. Ингибирующая активность формальных аналогов триптантрина против штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.

Соединение **48** проявило высокую активность (до 100%), в то время как его этильный гомолог **49** обладал лишь 32% ингибирования. Одновременно заместители с электронно-донорными и электронно-акцепторными эффектами в боковой цепи (соединения **50** и **51**) оказали негативное воздействие на антитуберкулезную активность (всего 12%). Введение 4-метилпиридина и 2-пиримидиновых заместителей в положение S(7) несущественно повысило активность (**52** и **53** - 11 и 18% соответственно) по сравнению с **50** и **51**. Индексы активности были выше для 4-нитро (8%) и 4-фтор (7%) замещенных производных (соединения **54**, **60** соответственно), по сравнению с 4-метил и 4-хлорсодержащими производными **55**, **59**. В случае 1,3-диоксоланов наблюдалась некоторая активность для **56** и отсутствие активности для его метоксильного производного **58**.

Таким образом, самым активным соединением, выявленным против Mtb, оказалось соединение 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]тиадиазол[2,3-*b*]хиназолин-5-он **48**, которое также проявило активность против *C. albicans* и *E. faecalis* в параллельных испытаниях. Наши исследования подчеркивают важность структурных требований для антитуберкулезной активности, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она **47**, и наличие различных заместителей при S(7). Активность **48** может быть объяснена большим количеством гидрофобных взаимодействий с аминокислотами InhA S-пропильного производного. Парралельно проводилось исследование для качественной и количественной оценки антимикробного действия 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]-тиадиазол[2,3-

b]-хиназолин-5-она (**48**), а также влияние на способность ингибирования\ некоторых микробных штаммов. Количественная оценка антимикробного воздействия выявила значения минимальных ингибирующих концентраций (МИК) в диапазоне от 640 до 20 мг/мл для исследованных штаммов. Особенно высокая чувствительность проявилась у *S. albicans* (ATCC 10231) и *E. faecalis* (ATCC 29212).

Таким образом, можно сделать вывод, что 2-(пропилтио)-5*H*-[1,3,4]-тиадиазол[2,3-*b*]-хиназолин-5-он **48** обладает максимальной антимикробной активностью в отношении грамположительных бактерий, штаммов грибов, а также обладает широким спектром антимикробной активности.

4.6. Исследование токсичности

Исследования острой токсичности соединения **48** выявили следующие аспекты: не наблюдался летальный эффект у животных после перорального введения экспериментальных доз в пределах 2000–5000 мг/кг массы тела. и не наблюдалось изменений во внешности животных. При более низких дозах 100 и 150 мг/кг массы тела не наблюдались существенные изменения в воздействии на метаболизм липидов, В то время как при дозе 200 мг/кг. экспериментальная группа показала определенные изменения на уровне общего холестерина и его фракций по сравнению с контрольной группой: уровень LDL-холестерина увеличился на 59,70%; HDL-холестерин снизился на 25,93%; общий холестерин вырос на 14,13%, а триглицериды на 12,39%. Таким образом, протестированное соединение вызывает зависящие от дозы изменения в метаболизме липидов. Гистопатологическое исследование печени животных из экспериментальной группы выявило некоторые незначительные изменения с гранулярной и вакуольной дистрофией, иногда с атипичным митозом и бинуклеацией с наличием макронуклеов, указывающих на раздражение паренхимы печени, однако без важных поражений токсической важности. Ткани мозга не подверглись изменениям. характерных для токсических поражений. Таким образом, согласно руководству OECD 423. OECD 423 соединение **48** по токсичности можно классифицировать как вещество 5 категории ,т.е. не токсичное.

Глава 5. Синтез замещенных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и аналогично построенных веществ

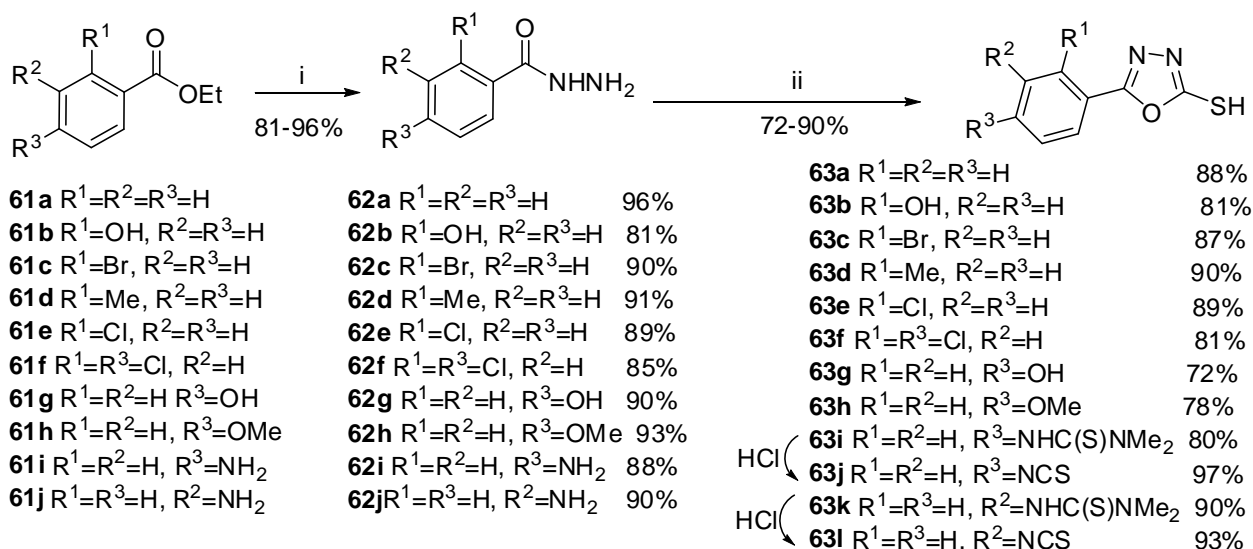
Как было отмечено в литературных источниках [33-35], характерной особенностью химии замещенных 1,3,4-оксадиазолов на современном этапе является большое разнообразие их структур и, соответственно, свойств, включая и биологическую

активность. В этой связи, стоит задача разработки удобных и эффективных методов синтеза как известных 1,3,4-оксадиазолов, так и их аналогов. К последней группе соединений относятся 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы. К достоинствам 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, можно отнести такой немаловажный факт, как доступность их предшественников – производных бензойных кислот. Отличительной структурной особенностью 5-замещенных 1,3,4-оксадиазол-2-тиолов является наличие таутомерной формы и, как следствие, присутствие SH или NH групп, что делает химические превращения и синтетические возможности этих веществ весьма многообразными.

С целью расширения списка веществ мы синтезировали серию гидразидов **62a-j** из соответствующих эфиров бензойных кислот **61a-j** в соответствии с предложенной схемой, как показано на Рисунке 5.1.

5.1. Получение замещенных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов

Исходя из замещенных бензойных кислот были получены эфиры, гидразиды, а затем при взаимодействии с ТМТД в ДМФА в 1,3,4-оксадиазолы с хорошим выходом. Исходя из гидразидов **62a-j**, были синтезированы 1,3,4-оксадиазолы **63a-i** и **63k**, а при обработке растворов **63i**, **63k** в диоксане газообразным HCl, тиомочевины **63i**, **63k** были превращены в изотиоционаты **63j**, **63l** (Рисунок 5.1).



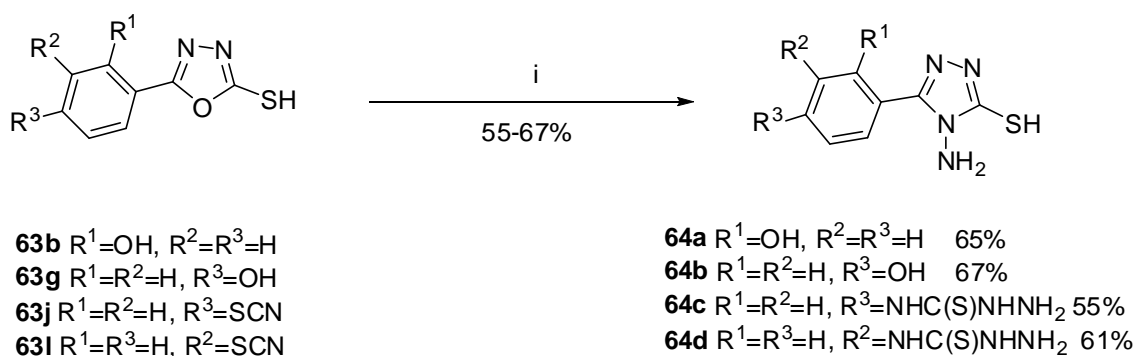
Реагенты и условия реакции: i) NH₂NH₂ EtOH, кипячение, ii) ТМТД, ДМФА, 95°С, 4 часа. Для получения **63j** и **63l** диоксан, сухой HCl, 95°С, 2 часа.

Рис 5.1. Схема синтеза 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов (**63a-l**)

5.2. Превращения 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в замещенные 4-амино-1,2,4-триазолы

Основные методы синтеза 5-замещенных-4*H*-4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола, это кипячение 5-замещенных-2-меркапто-1,3,4-оксадиазолов в гидразингидрате, обработка гидразидов кислот с сероуглеродом в спиртовом растворе КОН, с последующим взаимодействием образующегося продукта с гидразингидратом, конденсация тиокарбонилгидразина с карбоновыми кислотами или их производными. При превращении метильной группы ацетофенона и его производных интерес представляют α - и α,α' -галогенароматические кетоны, являющиеся удобными синтонами в синтезе различных гетероциклических соединений [37]. Выбор исходных субстратов **63b**, **63g**, **63i**, **63j**, **63k** и **63l** основан, в первую очередь, на практическом интересе, связанном с разработкой методов синтеза соответствующих производных 1*H*-1,2,4-триазола. Также существует интерес к макрогетероциклам, которые имеют широкое применение как биологически активные соединения.

При нагревании 5-арил 1,3,4-оксадиазол-2-тиола **63b**, с избытком NH_2NH_2 по методу [38] (Рисунок 5.2.) было получено кристаллическое вещество **64a**, с выходом 65%. Замена 5-(2-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола **63b** на 5-(4-гидроксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола **63g** в реакции гидрозинолиза практически не повлияла на скорость реакции и выход (67%) 4-амино(4-амино-5-сульфанил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **64b**. Необходимо учесть, что соединение **64b** обладает более высокой температурой плавления по сравнению с изомером **64a**.



Реагенты и условия реакции: i) NH_2NH_2 , кипячение, 5 часов, ТСХ контроль.

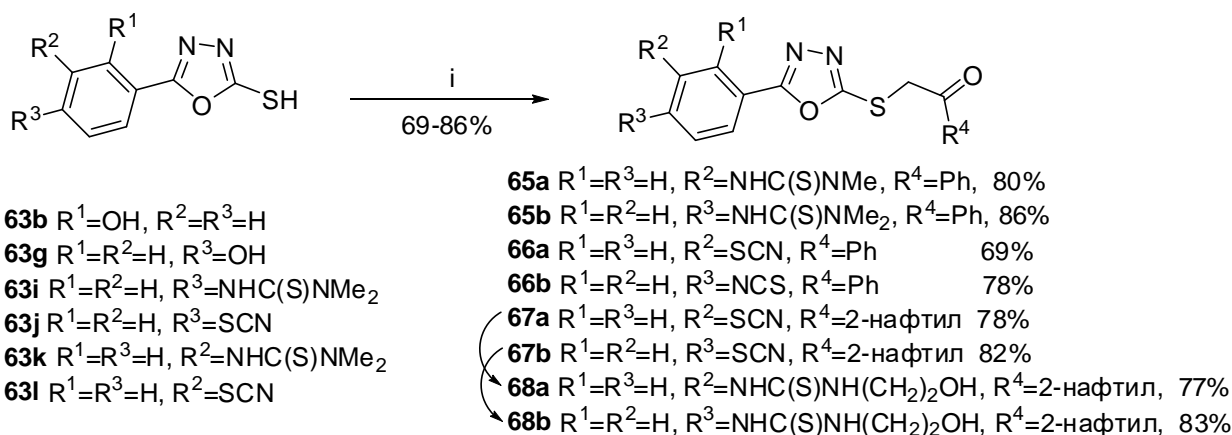
Рис. 5.2. Схема синтеза 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазолов (**64a-d**)

Соединение **64c** синтезировано с выходом 55 % взаимодействием изотиоционата **63j** с избытком NH_2NH_2 . Таким образом, показано, что одновременно, наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента вещества **64c**.

Затем в аналогичных условиях использовали изотиоционат **63i**. Как и предыдущее вещество **64c**, продукт **64d** представляет собой кристаллическую субстанцию. Строение **64d** подтверждается спектральными данными.

После реализации синтеза 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолов **64a-d**, мы осуществили синтез тиоэфиров с кетогруппой в боковой цепи. Меркапто группа SH может вступать в реакцию с нуклеофильными реагентами, приводя к большому числу производных, перспективных для построения производных 1,2,4-триазолов. Алкилированный по SH-группе 1,3,4-оксадиазол **65a** синтезирован взаимодействием эквимольных количеств тиола **63k**, 2-бром-1-фенилэтанона и Et₃N в растворе ацетона при комнатной температуре (Рисунок 5.3.). Выход кристаллического продукта **65a** составил 80% .

При взаимодействии **63i** с 2-бром-1-фенилэтанолом в аналогичных условиях получен продукт **65b** (выход 86%). Его структура доказана спектральными и аналитическими данными. Следующим этапом наших исследований явился подбор оптимальных условий синтеза веществ с изотиоционатной группой в молекуле структуры **66a**, **66b** (Рисунок 5.3.). В аналогичных условиях для синтеза вещества **65a** реакция алкилирования тиола **63i** проходит с образованием эфира **66a** (выход 69%). Строение продукта **66a** подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Отмечено повышение выхода продукта **66b** до 78%, а при синтезе вещества **66a** всего 69%.



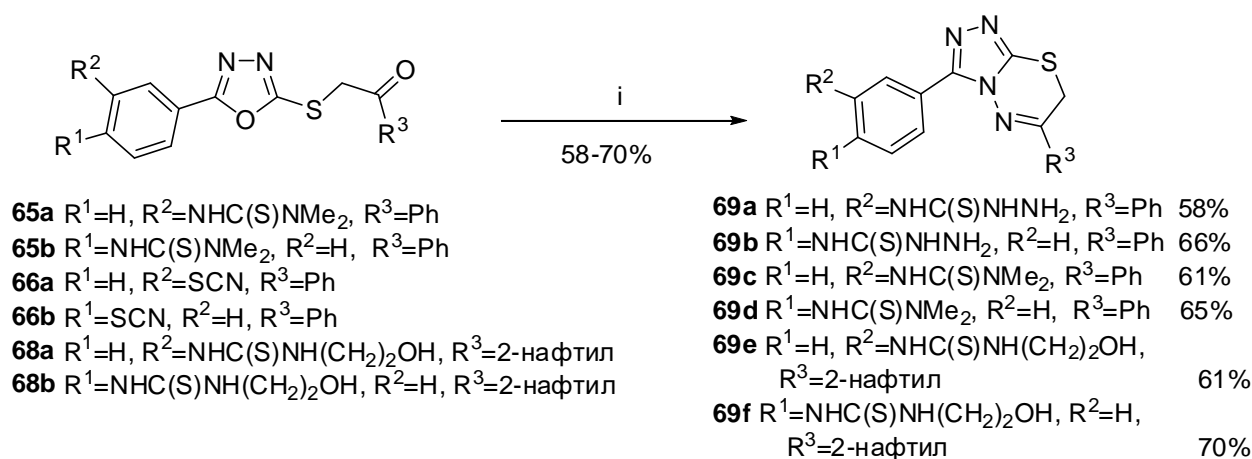
Реагенты и условия реакции: i) триэтиламин, ацетон, соответствующий ω-фенацилбромид, 40°C, 1 час. Для **68a** и **68b**, бензол, моноэтанолламин, кипячение 2 часа.

Рис. 5.3. Схема синтеза тиоэфиров 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов (65a-b, 66a-b, 67a-b и 68a-b)

При замене 2-бром-1-фенилэтанона на 2-бром-1-(нафтален-2-ил)этанон для получения продуктов **67a** и **67b** выход продуктов и скорость реакции практически не изменились. Далее синтезированные продукты **67a** и **67b** были вовлечены в реакцию с

моноэтаноламином. Согласно спектральным данным молекулы **68a** и **68b** представляют собой продукты с фрагментами 1,3,4-оксадиазола, ароматическими и 2-гидроксиамино(тиоксо)амина. Продукт **68a** представляет собой более легкоплавкое вещество, чем его регио-изомер **68b**.

Следующим этапом наших исследований явился подбор оптимальных условий циклизации синтезированных кетонов **65a-b**, **66a-b**, **68a-b** в производные 1,2,4-триазола (Рисунок 5.4.). Конденсация кетоизотиоционата **66a** с гидразингидратом в кипящей уксусной кислоте с 58% выходом дает продукт **69a**.



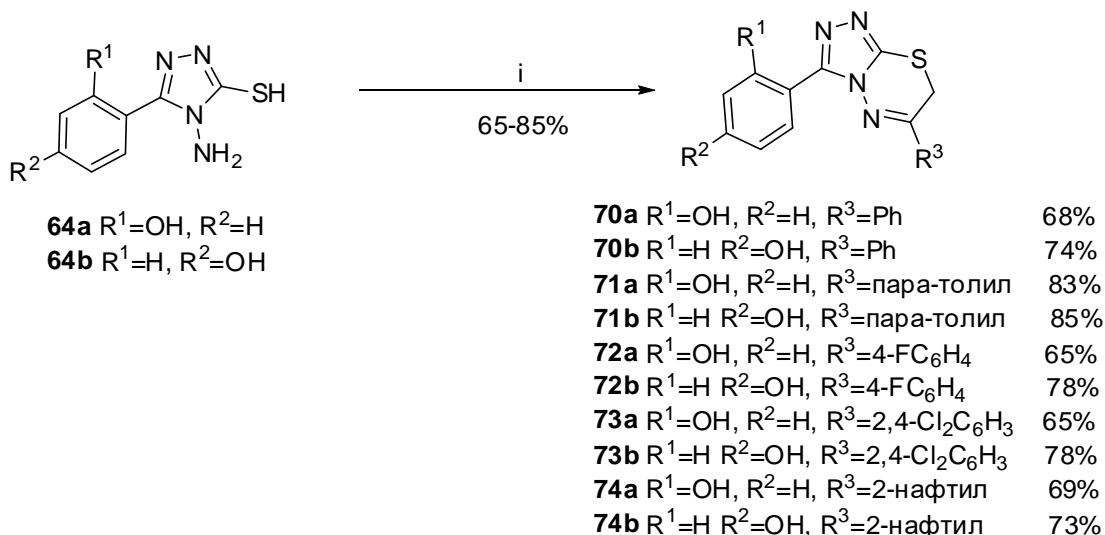
Реагенты и условия реакции: i) NH₂NH₂, уксусная кислота, кипячение, 5 часов, ТСХ контроль.

Рис5.4. Схема синтеза бициклических тиоэфиров (69a-f)

Замена кетоизотиоционата **66a** на регио-изомер **66b** в реакции циклизации с участием NH₂NH₂ с 66% выходом ведет к веществу **69b**. Показано, что тризамещенные тиомочевины **69c**, **69d** обсуждаемого ряда веществ могут быть синтезированы в аналогичных условиях циклизацией кетонов **65a**, **65b** с выходом 61% и 65%, соответственно. Строение веществ **69c**, **69d** подтверждается спектральными данными.

Вещества **69e**, **69f** синтезированы кипячением 1,3,4-оксадиазолов **68a**, **68b** с гидразингидратом в уксусной кислоте. Отмечено увеличение выхода продуктов реакции циклизации с 61% до 70% при замене исходного **68a** на вещество **68b**. Выделенные продукты **69e**, **69f** охарактеризованы спектрально.

После разработки путей синтеза бициклических продуктов **69a-f** из 1,3,4-оксадиазолов **65a-b**, **66a-b** и **68a-b**, далее мы исследовали реакцию циклизации аминотриазола **64a** для разработки альтернативного пути построения аналогично построенных бициклических веществ содержащих гидроксил в ароматическом ядре. (Рисунок 5.5.).



Реагенты и условия реакции: i) этанол, соответствующий ω-фенацилбромид, кипячение, 6 часов, ТСХ контроль

Рис. 5.5. Схема синтеза бициклических тиоэфиров (70a-74b)

Конденсация аминотиола **64a** с фенацилбромидом протекала за 6 часов с образованием соединения **70a** (выход 68%). Замена аминотиола **64a** на аминотиол **64b** не оказало существенного влияния на течение реакции циклизации, что подтверждается также высоким выходом продукта **70b** (74%).

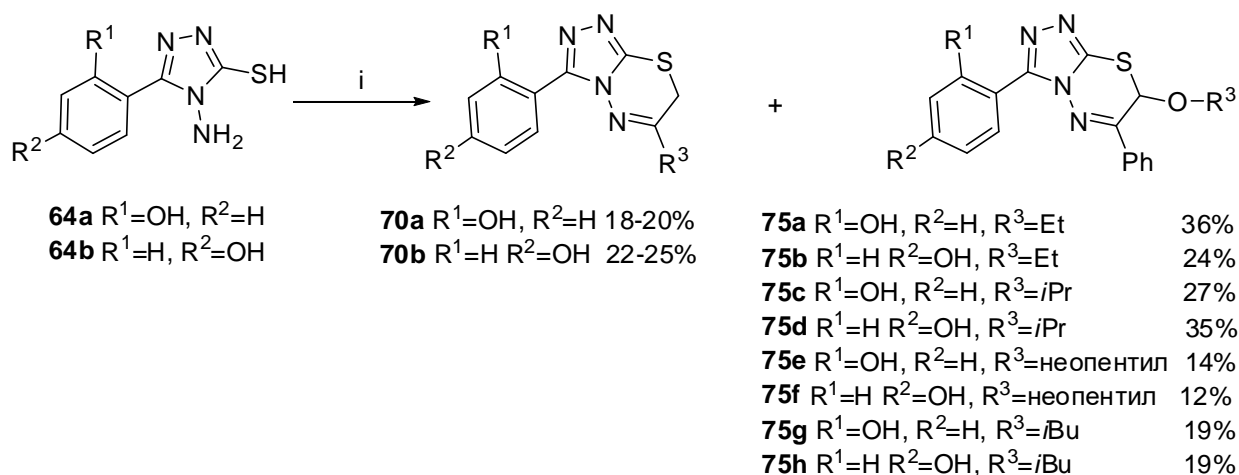
Затем мы провели реакцию конденсации аминов **64a-b** с 2-бром-1-*p*-толилэтанолу. В обоих случаях время реакции практически не менялось и в результате были выделены новые продукты **71a**, **71b** с выходом 83% и 85%, соответственно. Их строение подтверждается наличием спектральными данными. Так же исследовалась возможность конденсации на примере 4-фторфенацилбромида. Реакция взаимодействия амина **64a** при кипячении в этаноле приводит с выходом 65% к фтор-содержащему веществу **72a**. Наилучший выход (78%) среди двух фторированных гомологов **72a**, **72b** зарегистрирован для второго вещества.

Известно, что наличие в молекуле 2,4-дихлорфенильного фрагмента, в ряде случаев может привести к появлению био-активности или к ее увеличению. В рамках данного исследования вещества **73a-b** с 2,4-дихлорфенильным фрагментом синтезированы из аминотиолов **64a-b** и 2-бром-1-(2,4-дихлорфенил)этанона (Рисунок 7.6.). Далее была изучена реакция циклизации аминотиола **64a** при участии 2-бром-1-(нафтален-2-ил)этанона в кипящем EtOH. Основным продуктом оказался кристаллический спирт **74a** (выход 69%).

Взаимодействие 4-амино-5-арил-1,2,4-триазол-3-тиола с α, α' -дибромацетофеноном, может протекать как по пути циклоконденсации обсужденной выше на примере с использованием α -бромацетофенона, так и реакции замещения с участием другого атома брома, давая функционализированные бициклические продукты. При использовании спиртов в качестве растворителя возможно образование соответствующих эфиров гетероциклических веществ, которые представляют отдельный интерес для изучения свойств, в том числе биологических [37].

С целью разработки методики получения алкоксипроизводных 6-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизин-3-ил)фенолов мы исследовали на примере взаимодействия 2-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **64a** и 4-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **64b** с α, α' -дибромацетофеноном влияние природы растворителя на выход и состав образующихся продуктов.

Установлено, что во всех случаях наряду с описанными выше **70a**, **70b** соединениями наблюдалось образование менее полярных веществ **75a-h** (Рисунок 5.6).



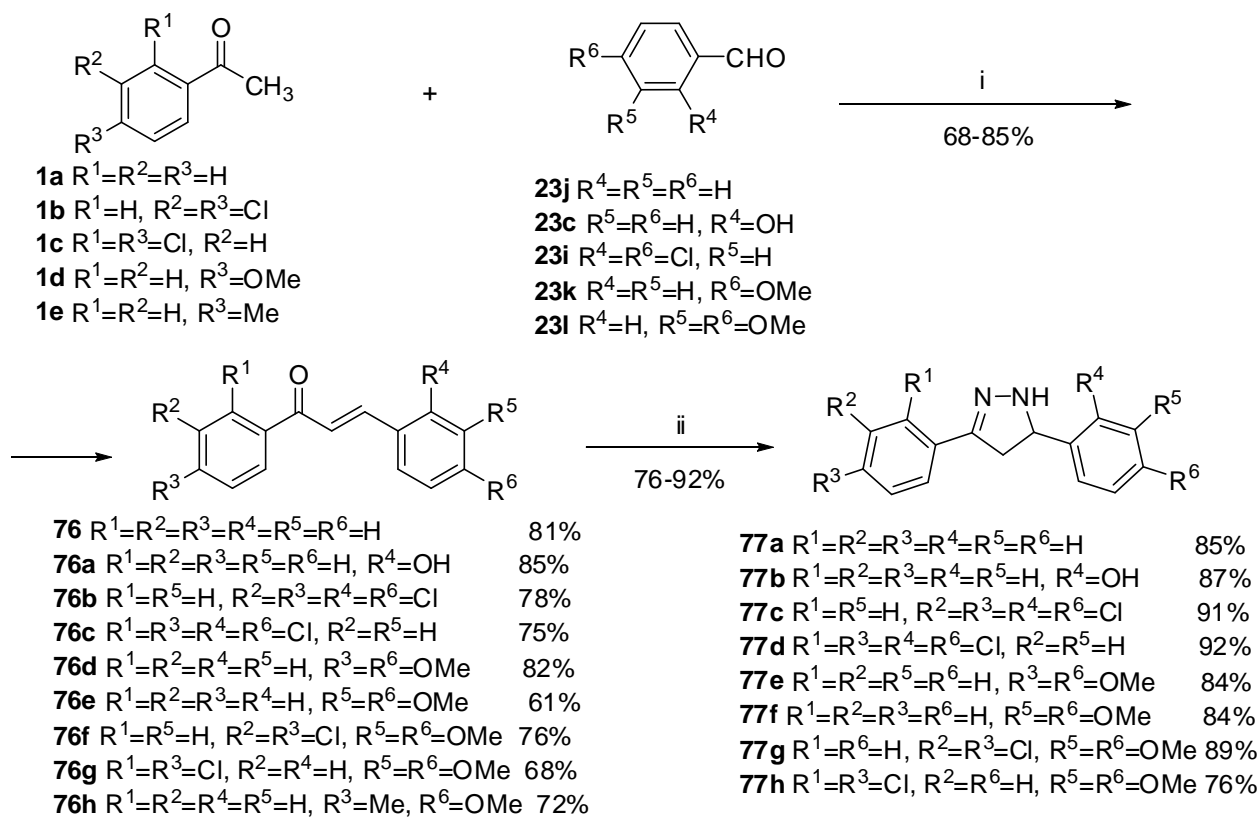
Реагенты и условия реакции: i) Br₂CHCOPh, R³OH, кипячение, затем NH₄OH.

Рис. 5.6. Схема синтеза алкокси 6-фенил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадизин-3-ил)фенолов (**75a-h**)

Реакцию проводили в инертной атмосфере при температуре кипения соответствующего спирта (EtOH, *i*-PrOH, *i*-BuOH, Me₃CCH₂OH) в течение 4-6 часов при эквимольном соотношении реагентов. Следует отметить, что во всех проведенных экспериментах с участием 2-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **64a** и 4-амино(4-амино-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фенола **64b** были выделены и **70a**, **70b**, сравнение физико-химических характеристик которых показало полное совпадение с приведенными выше.

5.3. Синтез [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов

В данном разделе наши усилия были направлены на разработку методов синтеза ранее неизвестной серии [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов, содержащих фармакофорные группы. Соединения этого типа можно отнести к производным циклических тиосемикарбазидов. Исходными соединениями в синтезе пиразолинов **77a-h** послужили 1,3-диарил-2-пропен-1-оны **76** и **76a-h**, полученные, катализируемой гидроксидом натрия, конденсацией замещенных ацетофенонов **1a-e** с бензальдегидами **23c,i,j,k,l**. Наличие реакционно способной двойной связи в халконах, делает их удобными исходными соединениями для синтеза функционализированных пиразолинов. С другой стороны, 5-замещенные 1,3,4-оксадиазол-2-тионы являются интересными соединениями с точки зрения их химических свойств.



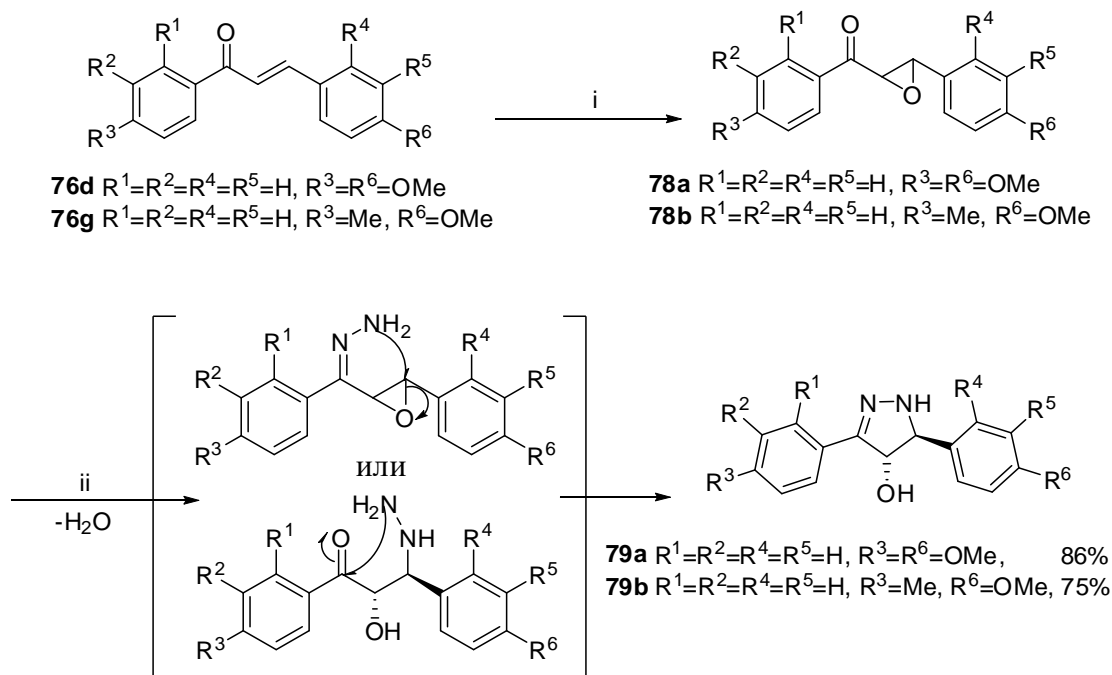
Реагенты и условия реакции: i) NaOH(кат), EtOH, к.т.; ii) NH₂NH₂, этанол, кипячение.

Рис. 5.7. Схема синтеза пиразолинов (**77 a-h**)

Синтез халконов проводится в спирте, катализатором реакции является гидроксид натрия, при комнатной температуре в течение 5 часов. Синтезированные халконы **76** и **76a-h** реакцией с гидразин-гидратом в этаноле при кипячении, привели к

соответствующим пиразолинам **77a-h** (Рисунок 5.7.). Физико-химические данные синтезированных соединений **77a-h** приведены в экспериментальной части.

При обработке халконов **76d** и **76g** раствором гидроксида натрия в смеси метанола и ацетона пероксидом водорода образуются соответствующие нестабильные оксираны **78a** и **78b** (Рисунок 5.8.).



Реагенты и условия реакции: i) NaOH, H₂O₂, MeOH, ацетон, 5 °С; ii) NH₂NH₂.

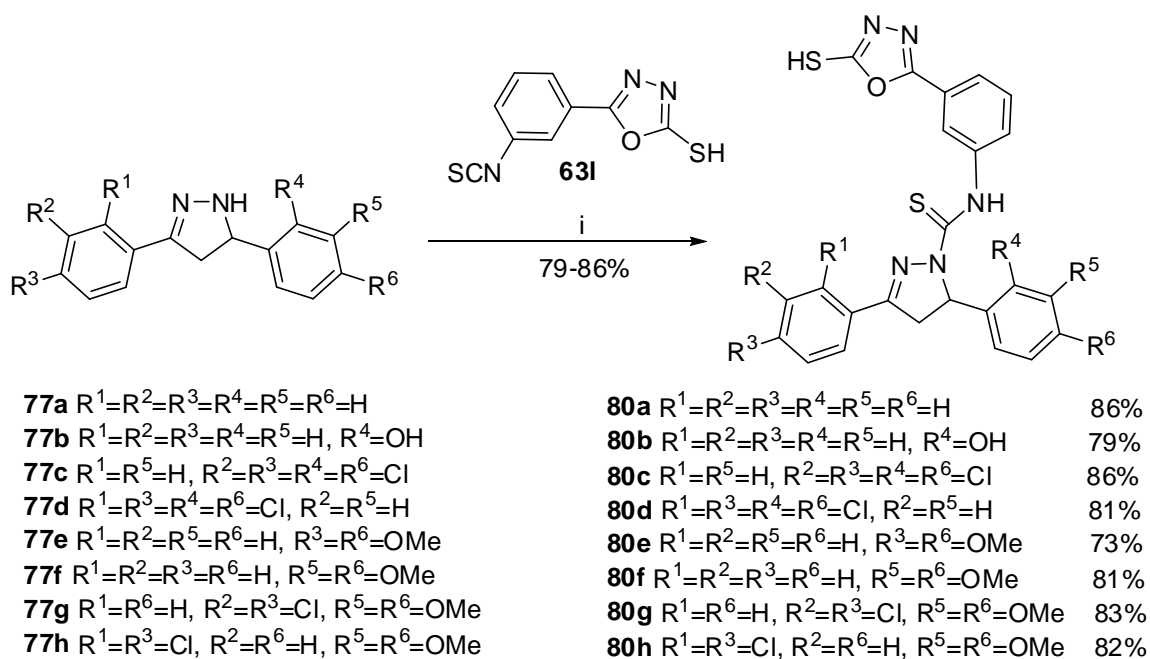
Рис. 5.8. Схема синтеза пиразолинов (**79a**) и (**79b**)

Эпоксиды **78a** и **78b** взаимодействуют с гидразин гидратом в кипящем этаноле, приводя к производным 4-гидроксипиразолинов **79a** и **79b**.

Далее мы исследовали реакции изотиоцианатов с пиразолинами. Показано, что пиразолины **77a-h** взаимодействуют с соединением **63i** в кипящем этаноле давая целевые N-(3-(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3,5-диарил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-карботиоамиды **80a-h** (Рисунок 5.9.).

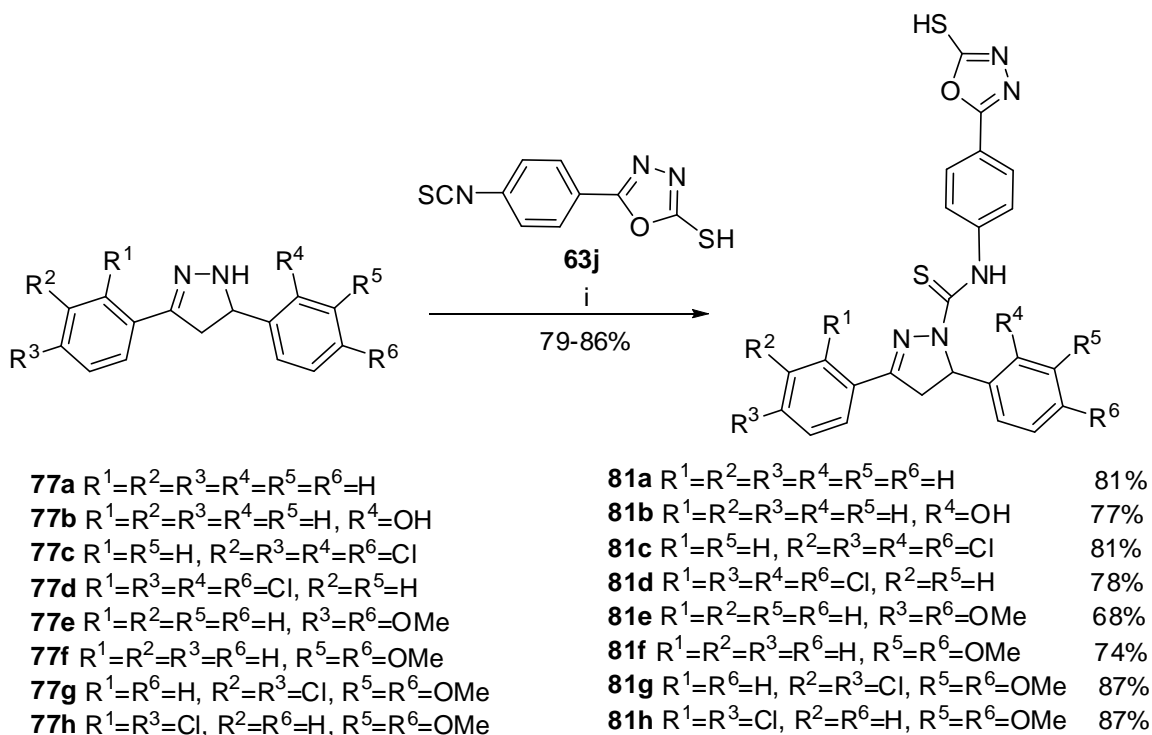
Аналогичным образом, изотиоцианат **63j** реагирует с 4,5-дигидро-1H-пиразолами **77a-h** с получением карботиоамидов **81a-h** (Рисунок 5.10.).

Известно, что тиокарбаматы получают при взаимодействии изотиоцианатов с различными спиртами. В реакции 4,5-дигидро-1H-пиразол-4-олов **79a**, **79b** с изотиоцианатами **63j**, **63i** возможно образование как производных карботиоамидов так и тиокарбаматов или смеси обоих соединений. В выбранных нами условиях проведения реакции наблюдалось образование лишь одного типа веществ **82a-d** (Рисунок 5.11.), строение которых было доказано аналитическими данными.



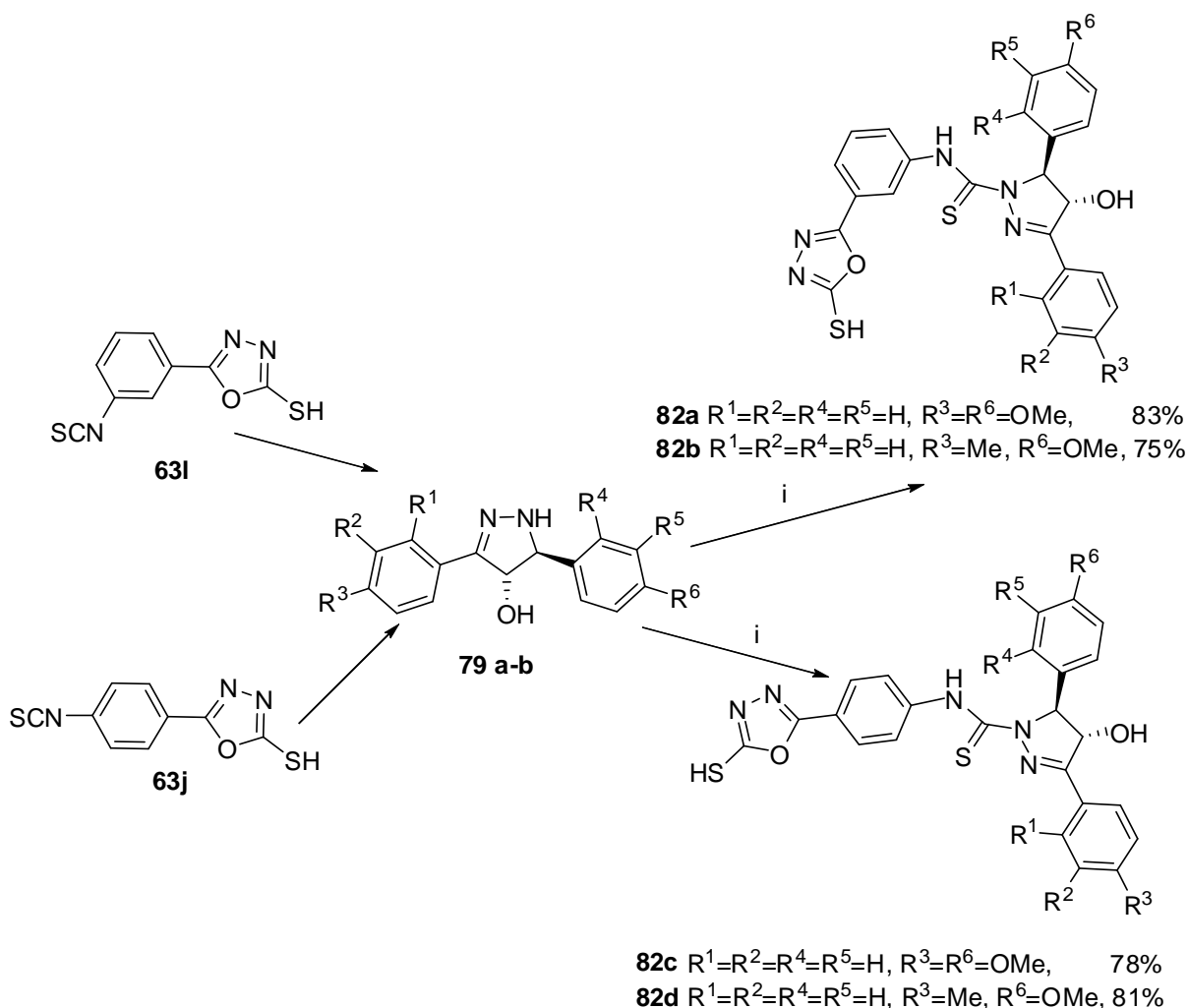
Реагенты и условия реакции: i) этанол, кипячение, 5 часов.

Рис. 5.9. Схема синтеза карботиоамидов (80a-h)



Реагенты и условия реакции: i) этанол, кипячение, 5 часов.

Рис. 5.10. Схема синтеза карботиоамидов (81a-h)



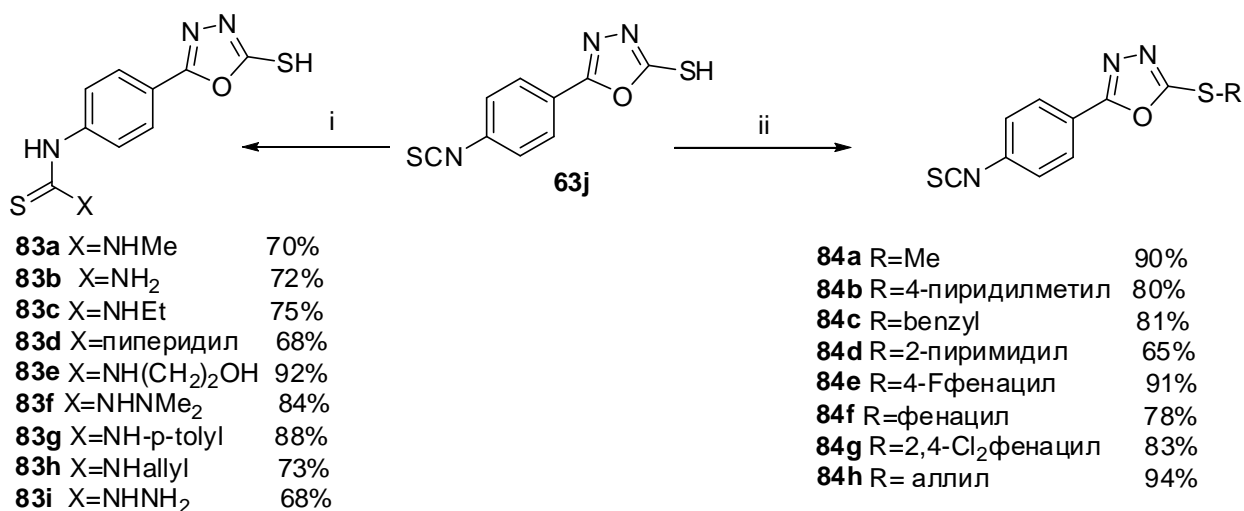
Реагенты и условия реакции: i) этанол, кипячение, 5 часов.

Рис. 5.11. Схема синтеза карботиоамидов (82 a-d)

Глава 6. Синтез, структура и антитуберкулезная активность 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов

В данной главе мы провели синтез и изучение зависимости антитуберкулезной активности новой серии производных тиомочевины, содержащих фрагменты замещенных 1,3,4-оксадиазолов. Установлено, что при проведении реакции 2-меркапто-5-(4-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазола **63j** с различными аминами в бензоле происходит образование соответствующих замещенных тиомочевин **83a-i** с выходами от 68% до 92%. Сульфиды **84a-h** были получены путем обработки тиола **63j** алкилгалогенидами. В зависимости от используемого алкилирующего агента, синтез проводился либо в ацетоне в присутствии Et_3N (соединения **84a-c**, **84e-g**), либо в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии карбоната калия (соединение **84d**). Для соединения **84b** оптимальное

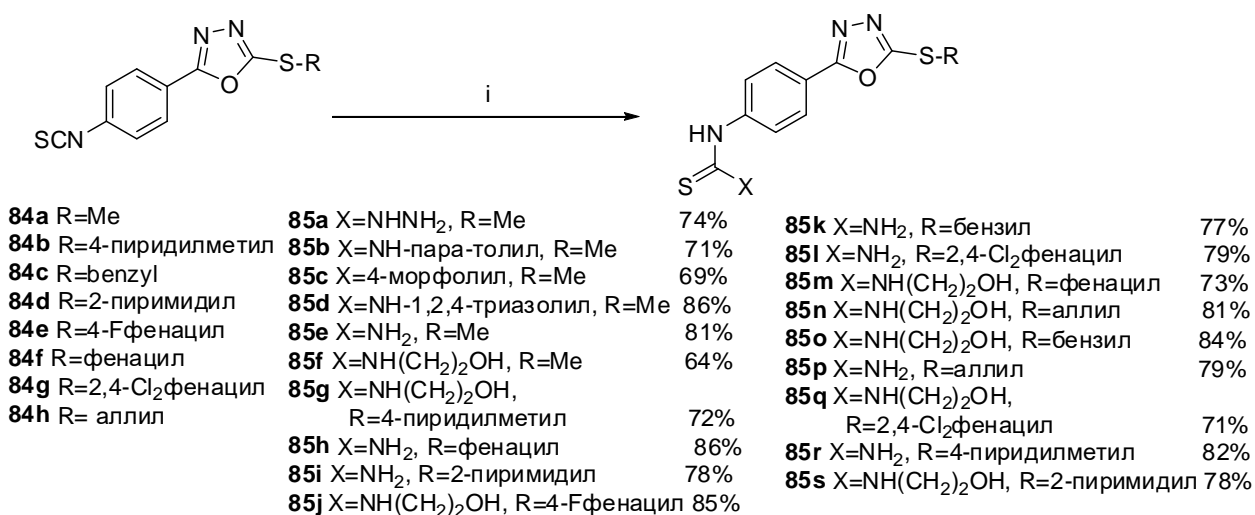
соотношение между соединением **63j**, гидрохлоридом 4-(хлорметил)пиридина и триэтиламинол составило 1:1:2 (Рисунок 6.1).



Реагенты и условия реакции: i) соответствующий амин, бензол, кипячение; ii) соответствующее галогенпроизводное, поташ/ДМФА или ацетон/Et₃N.

Рис. 6.1. Схема синтеза тиомочевин **83a-i и тиоэфиров (**83a-h**)**

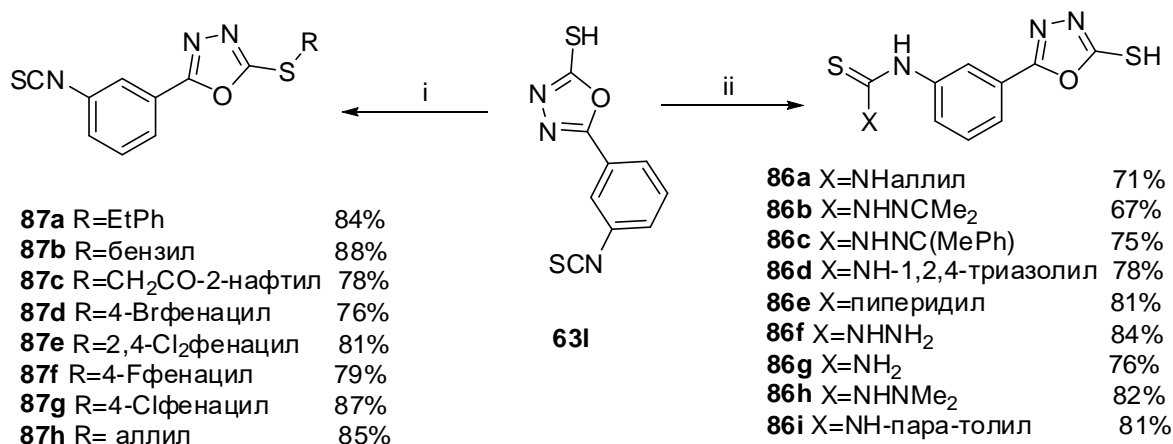
Взаимодействие 2-S-замещенных-5-[(4)-изотиоцианатофенил]-1,3,4-оксадиазолов **84a-h** с различными аминами приводит к тиомочевинам **85a-s** с выходами от 69% до 86% (Рисунок 6.2.).



Реагенты и условия реакции: i) соответствующий амин, бензол, кипячение.

Рис. 6.2. Схема синтеза тиомочевин (85a-s**)**

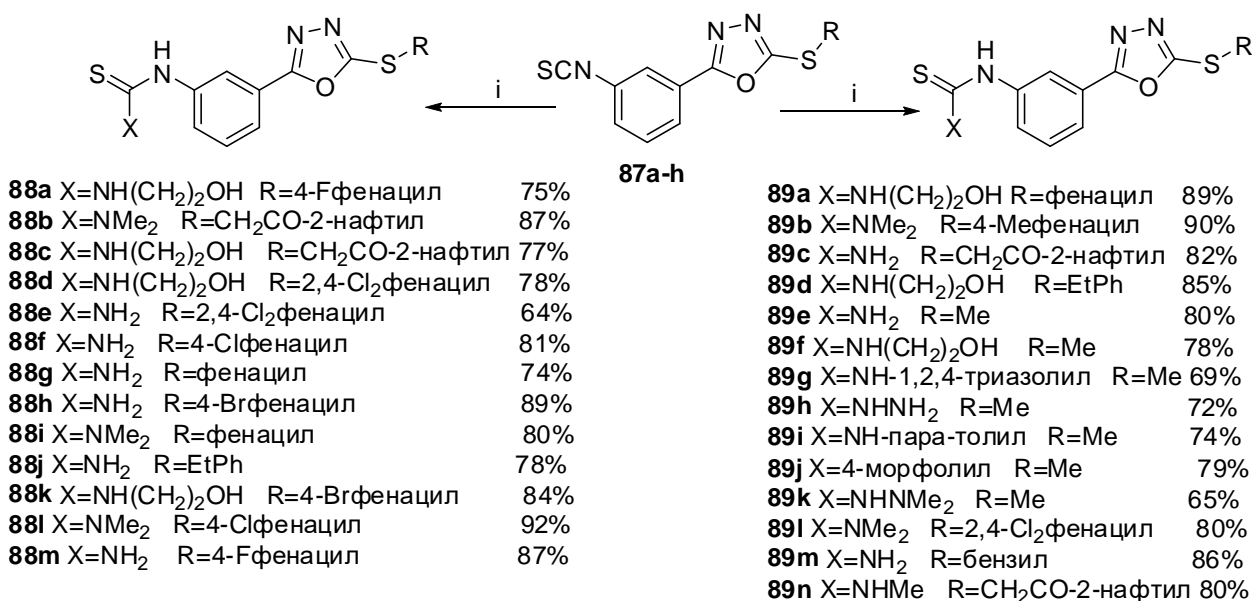
Так же исследовалась реакция взаимодействия изотиоционата **63I** с аминами в кипящем бензоле. Среди синтезированных веществ **86a-i** наивысший выход (84%) зарегистрирован для тиомочевины **86f** (Рисунок 6.3.).



Реагенты и условия реакции: i) соответствующее галогенпроизводное, K₂CO₃/DMФА или ацетон/Et₃N, ii) соответствующий амин, бензол, кипячение.

Рис. 6.3. Схема синтеза тиомочевин (86a-i) и тиоэфиров (87a-h)

При взаимодействии 2-меркапто-5-(3-изотиоцианатофенил)-1,3,4-оксадиазола **63I** с различными алкилирующими реагентами получены вещества **87a-h**. Наличие различных заместителей в исходных реагентах незначительно повлияли на выход продуктов (78-88%) (Рисунок 6.3). В аналогичных условиях взаимодействие изотиоцианатов **87a-h** с соответствующими аминами протекает с образованием тиомочевин **88a-m** и **89a-n** (Рисунок 6.4.).



Реагенты и условия реакции: i) соответствующий амин, бензол, кипячение

Рис. 6.4. Схема синтеза тиомочевин (88a-m) и (89a-n)

Реакция получения монозамещенных тиомочевин проводили между соответствующим изотиоцианатом **87a-h** и 25% водным раствором аммиака, давая целевые 1,3,4-оксадиазолы с хорошим выходом.

6.1. Исследование на антимикобактериальную активность против *M. tuberculosis H_{37Rv}*

Синтезированные соединения были исследованы *in vitro* на антимикобактериальную активность против *M. tuberculosis H_{37Rv}* относительно Рифампицина при концентрации 6.25 мг/мл.

Исходные изотиоцианаты **63i**, **63j** показали низкую ингибирующую активность 2% и 9% соответственно. Соединения **84a-h** - производные изотиоцианата **63i**, проявили умеренную активность (12-56%), за исключением соединения **84g**, активность которого составила 2%. В то же время соединения **87a-h** - производные изотиоцианата **63j** оказались неактивными. Наилучший результат по антитуберкулезной активности в этой серии производных был получен для соединений **84a** и **84h**, и составил 37% и 56% соответственно. Показано, что объемные заместители в позиции 2 бензольного кольца негативно влияют на уровень антитуберкулезной активности.

Следует отметить, что соединения **83b**, **85d-f**, **85h-r** и **89g** проявили наибольшую ингибирующую активность (58-98%) из всех протестированных соединений. Значительное увеличение активности (до 90%, 96% и 98%) наблюдалось в серии производных с остатком моноэтаноламина, замещенных по меркапто группе 4-фторфенацильным, фенацильным, аллильным и 2,4-дихлорфенацильным фрагментами, соответственно (соединения **85j**, **85m**, **85n**, и **85q**).

Все исследованные монозамещенные тиомочевины, производные 4-аминобензойной кислоты, замещенные по SH- группе, показали высокий процент ингибирующей активности. Производные этого ряда с остатком пиримидина, бензила, аллила и γ -пиколила (соединения **85i**, **85k**, **85p** и **85r**) проявили ингибирующую активность 87%, 91%, 98% и 97% соответственно. Кроме того, высокую активность показали фенацилированные производные этой серии; это соединения **85h** и **85l** с остатком фенацила и 2,4-дихлорфенцила проявили показатели активности равные 61% и 93% соответственно. Наилучший результат биоактивности - 98% был зарегистрирован для монозамещенной тиомочевины **85p** с аллилированным фрагментом, а также для соединения **85q**, полученного на основе 2,4-дихлорфенацила и моноэтаноламина. Важно отметить, что наивысший результат ингибирующей активности был получен для большинства производных 1,3,4-оксадиазола, полученных при реакции с аммиаком и моноэтаноламином.

6.2. Методы получения и исследования комплексов с β -циклодекстрином

Циклодекстрины (ЦД, CD) принадлежат к водорастворимым соединениям, однако у них невысокая растворимость при обычной температуре из-за относительно сильных внутримолекулярных водородных связей в их кристаллической решетке [40].

Пространственная геометрия молекул циклодекстрина позволяет различным соединениям размещаться в его внутренней гидрофобной полости, образуя молекулярные комплексы включения типа "гость-хозяин". Стабильность этих формирующихся комплексов обусловлена разнообразием нековалентных сил взаимодействия между молекулами циклодекстрина и "гостем", таких как Ван-дер-Ваальсовы, гидрофобные и другие. В ходе исследования нами были применены три метода получения комплексов: метод сорастирания, метод сухого помола и метод соиспарения.

Основная цель нашего исследования состояла в том, чтобы определить образует ли 2-фенил-5-((2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метилтио)-1,3,4-оксадиазол (DIOX) комплексы с β -CD и какое примерное соотношение компонентов необходимо. Для этого были подготовлены две основные системы: DIOX: β -CD = 1:1 и DIOX: β -CD = 1:2, как в виде физических смесей так и в качестве лиофилизированных продуктов.

6.3. Приготовление физических смесей

Эквимольные физические смеси 1:1 и смеси 2-фенил-5-[[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил]-1,3,4-оксадиазола и β -CD в соотношении 1:2 были приготовлены перетиранием компонентов в агатовой ступке. Было установлено, что сильное внутримолекулярное взаимодействие в системе 2-фенил-5-[[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил]-1,3,4-оксадиазол- β -CD при соотношении компонентов 1:2, делает возможным формирование комплекса включения.

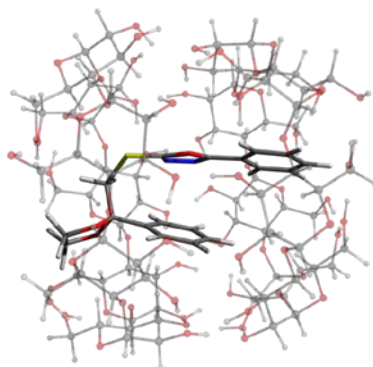


Рис. 6.5. Геометрическая структура бинарной системы 2-фенил-5-[[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил]-1,3,4-оксадиазол- β -CD

На Рисунке 6.5. видно, что при взаимодействии 2-фенил-5-[[2-фенил-1,3-диоксолан-2-ил)метил]сульфанил]-1,3,4-оксадиазола с β -CD, основными частями

молекулы участвующими в процессе взаимодействия являются диоксолан и бензолные кольца. Для исследования токсичности самых активных соединений **85m** и **85q** и их бинарных систем с β -CD и HP- β -CD. Нами были получены методом сорастирания бинарные системы с β -CD и гидроксипропил- β -циклодекстрином (HP- β -CD) – (это вещество, используемое в химии и фармацевтике как инкапсулятор или комплексообразователь для различных молекул. Гидроксипропилирование приводит к добавлению гидроксипропильных ($\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_3$) групп к молекулам циклодекстрина, что увеличивает их гидрофильность). Результаты исследования могут служить предпосылкой для проведения последующих исследований токсичности соединений **85m** и **85q** и бинарных систем которые по результатам экспериментальных исследований обладают минимальной токсичностью, и их можно отнести к 5 к классу токсичности согласно TG 423.

Были разработаны новые методы получения комплексов β -циклодекстрина и дегидроабетиновой кислоты с хроменол-триазольным гибридом **24k**. Исследования растворения синтезированных соединений *in vitro* в фосфатном буфере (pH=6,8) продемонстрировали улучшенную скорость растворения хроменол-триазольного гибрида в комплексах с β -циклодекстрином по сравнению со свободной формой. Установлено, что комплексы β -циклодекстрина с дегидроабетиновой кислотой и гибридом хроменолола **24k** проявили хорошую противогрибковую активность в отношении отношении *Aspergillus fumigatus*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron*, *Penicillium verrucosum var. Cyclopium*, *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*, со значениями МПК от 0,02 до 0,4 мМ и МФК от 0,07 до 0,52 мМ, что превосходит показатели препарата сравнения кетоконазола (значения МИК и МФК от 0,28 до 1,88 и от 0,38 до 2,82 мМ соответственно), бифоназола (значения МИК и МФК 0,32-0,64 и 0,64-0,81 мМ) и нистатина (значения МИК и МФК 0,55-0,65 мМ и 0,65-0,79 мМ).

Антибактериальная активность полученных систем была выше, с значениями МИК и МБК в диапазоне от 0,72 до 44,45 мкМ по сравнению с исходными компонентами: в 5,75 раза для дегидроабетиновой кислоты и в 2 раза для хроменол-триазольного гибрида. Показано, что растворимость полученных комплексов увеличивается по сравнению с растворимостью соединений сравнения. Таким образом, можно сделать вывод, что использование β -циклодекстрина для получения комплексов включения синтезированных производных ароматических метилкетонов представляется перспективным направлением, приводящим к улучшению физико-химических свойств и биодоступности биологически активных соединений.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

В работе сформулировано и реализовано новое направление исследований, базирующиеся на изучении ранее неизвестных реакций ароматических метилкетонов, проходящих при участии кислотных катализаторов, радикальных реакций, нуклеофильного присоединения, гетероциклизации и использования ионных жидкостей. Предложен и реализован методологически новый подход к синтезу гетероорганических соединений путем образования связей С-С, С-N, С-S. При разработке методов функционализации ароматических метилкетонов изучено влияние заместителей на ход реакций и свойства полученных веществ с целью более глубокого понимания взаимосвязи между их структурой - свойствами, и представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Проведена оценка альтернативных методов синтеза целевых соединений на основе ароматических метилкетонов с учетом выхода продукта, степени его чистоты и простоты проведения превращений. На основе полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов сделаны следующие выводы и рекомендации:

- В результате детальных исследований показано, что наиболее удобным методом получения практически важного 2,4-дихлорацетофенона является катализируемой кислотами Льюиса одnoreакторная изомеризация смеси орто-, мета- и парадихлорбензолов с ацилированием по реакции Фриделя-Крафтса.
- Впервые исходя из доступных ароматических метилкетонов разработаны и оптимизированы методы получения арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и их четвертичных аммонийных солей. Показано влияние структуры соединений на выход конечных продуктов.
- Впервые получены соединения серии (*Z*)-1,3-диарил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов при конденсации соответствующих 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов с замещенными ароматическими альдегидами.
- Впервые успешно осуществлен каталитический одnoreакторный синтез 2-арил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-олов, содержащие в своем составе фрагмент 1,2,4-триазола и 2*H*-хроменола. В ходе исследования установлено, что выход хроменолов зависит от положения и природы заместителей в салициловых альдегидах, в то время как заместители в ароматическом ядре исходных 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов не оказывают существенного влияния. Установлено, что 2-трет-бутил-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-2*H*-хромен-2-ол, обладает широким спектром биоактивности против *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus niger*, *Penicillium. Ochrochloron*, *Trichoderma viride*, и в 40 раз эффективнее препаратов кетоконазол и бифоназол.

- Впервые показано, что при взаимодействии гидразингидрата с 3-(2-оксо-2-арилэтилиден)-2-индолинонами происходит циклизация в спиросоединения с S-конфигурацией по атому C(3).
- На примере 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и 1-арил-2-(3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов успешно осуществлен синтез замещенных аминотиазолов содержащие 1,2,4-триазольный фрагмент. Ключевой стадией этих методик являются специфичные тандемные превращения с участием тиомочевины.
- Она основе 1-арил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов и 1-арил-2-(3,5-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этанонов оптимизирован способ получения серии замещенных 1,3,4-тиадиазолов содержащих фрагмент 1,2,4-триазола.
- Впервые осуществлен синтез трициклического аналога алкалоида триптантрина – 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он. Обнаружено положительное влияние присутствия триэтиламина на ход региоселективного алкилирования по SH группе 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-она с использованием электрофильных реагентов.
- Осуществлено систематическое исследование реакций циклизации производных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов в зависимости от температуры, природы реагента и растворителя. Выявлены оптимальные условия синтеза аддуктов 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и их аминированных производных с α -бром и α,α' -дибромкетонами на основе ацетофенона.
- Установлено, что в реакции гидрозинолиза изотиоционатфункционализированных 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов наряду с формированием 4-амино-5-меркапто-1*H*-1,2,4-триазольного, имеет место и образование арилтиоамидогидразиного фрагмента. Для реагентов с кето-и изотиоционатной группами в молекуле 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов выявлена селективность реакции взаимодействия с моноэтаноломином.
- Разработан эффективный метод синтеза серии стабильных при хранении [(5-меркапто-1,3,4-оксадиазол-2-ил)арил]-3,5-диарил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-карботиоамидов. Показано, что, будучи амбиентными 2-меркапто-1,3,4-оксадиазолы могут вступать в различные реакции с электрофильными агентами, образуя соответственно S- или N(3) – замещенные производные. В ходе расширения синтетического потенциала, разработан метод селективного алкилирования по SH-группе с выходом на биологически активные сульфиды.
- На основе 2,4-дихлорфенацилбромида разработан и осуществлен метод синтеза препарата изоконазола. Ключевой стадией этого подхода является многократное использование «ионных жидкостей», что указывает на технологичность процесса.

На примере реакции нитрата изоконазола с солями меди впервые продемонстрирована возможность регулирования селективности получения моноядерного комплекса $[\text{CuCl}_2(\text{L})_2]$, $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{L})_2] \times 2\text{H}_2\text{O}$ и одномерно-координированного полимера $[\text{Cu}(\text{pht})(\text{L})_2]_n$ и исследована их активность в отношении биосинтеза ферментов (β -глюкозидаза, ксиланаза и эндоглюканаза) и грибкового штамма *Aspergillus niger* CNMN FD 10

- Разработаны методы получения комплексов производных ароматических метилкетонов с β -циклодекстрином, гидроксипропил- β -циклодекстрином, получены данные о высокой антимикробной активности при низком уровне токсичности исследованных материалов.
- Впервые установлено, что синтезированные соединения из группы производных ароматических метилкетонов с фрагментом 1,2,4-триазола являются эффективными противогрибковыми на штаммах грибов *Aspergillus fumigates*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium. Ochrochloron*, *Penicillium cycloium* var *verucosum* и антимикробными на штаммах грибов *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora*, *Xantomonas campestris*. Проведено подробное изучение связи структуры соединений с проявляемой биологической активностью, выявлены ключевые структурные фрагменты, отвечающие за антимикотическую активность с МИК, варьирующимися от 0.02 мМ до 0.52 мМ и МФК от 0.03 мМ до 0.52 мМ, что лучше, чем у препаратов кетоконазол (значения МИК и МФК от 0.28 мМ до 1.88 мМ и от 0.38 мМ до 2.82 мМ соответственно) и бифоназол (значения МИК и МФК от 0.32 мМ до 0.64).
- Установлена высокая противотуберкулезная активность производных ароматических метилкетонов связанных через С-S-С связь с гетероциклическим остовом. Эффективность подтверждена в сравнении с активностью широко известного препарата рифампицина.

Исходя из общих выводов, можно сформулировать следующие рекомендации:

1. Разработанные в результате диссертационного исследования методы обеспечивают синтез широкого спектра новых гетероорганических соединений, многие из которых представляют интерес для изучения их фармакологической активности. Высокая практическая значимость работы подтверждается обнаружением веществ с выраженной противотуберкулезной и антимикробной активностью. По итогам исследования было получено 9 патентов на изобретения, а полученные соединения рекомендованы для

- проведения испытаний *in vivo* с целью оценки их потенциала в качестве соединений лидеров для разработки новых лекарственных препаратов.
2. Основываясь на результатах исследований, демонстрирующих низкую токсичность и высокую противотуберкулезную активность 2-(пропилтио)-5H-[1,3,4]тиадиазол[2,3-*b*]хиназолин-5-она, рекомендуется разработать и продтвердить эффективные методики для определения данного соединения в плазме и крови животных. Это необходимо для последующего проведения клинических испытаний с целью дальнейшей оценки его эффективности и безопасности в качестве потенциального лекарственного препарата.

ИЗБРАННАЯ БИБЛИОГРАФИЯ

1. BONGOMIN, F., GAGO, S., OLADELE, R.O., & DENNING, D.W. Global and multi-national prevalence of fungal diseases – estimate precision. *Journal of Fungi (Basel)*. 2017, 3(4), pp. 339-359. ISSN: 2309-608X.
2. RAUT, A., & HUY, N.T. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021, 9(8):e77. ISSN: 2213-2600.
3. DENNING, D.W. Antifungal drug resistance: an update. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2022, 29(2), pp. 109–12. ISSN: 2047-9956.
4. RHODES, J., ABDOLRASOULI, A., DUNNE, K., SEWELL, T.R., ZHANG, Y., BALLARD, E., et al. Population genomics confirms acquisition of drug-resistant *Aspergillus fumigatus* infection by humans from the environment. *Nature Microbiology*. 2022, 7(5), pp. 663–74. pp. 663–74. ISSN: 2058-5276.
5. NIAZI-ALI, S., ATHERTON, G.T., WALCZAK, M., & DENNING, D.W. Drug–drug interaction database for safe prescribing of systemic antifungal agents. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021, (8):1–9., pp. 1–9. ISSN: 2049-9361.
6. DABROWIAK, J.C. Metals in Medicine. John Wiley & Sons, New York, 2010, p. 480., ISBN: 978-1-119-19134-6.
7. VERALDI, S. Isoconazole nitrate: a unique broad-spectrum antimicrobial azole effective in the treatment of dermatomycoses, both as monotherapy and in combination with corticosteroids. *Mycoses*, 2013, 56, pp. 3–15. ISSN: 0933-7407.
8. MARZANO, C., PELLEI, M., TISATO, F., & SANTINI, C. Copper complexes as anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2009, 9, pp. 185-211. ISSN: 1871-5206.
9. LINDER, M.C. *Biochemistry of Copper*, Springer New York, NY, 1991, XIV, 526. ISBN 978-1-4757-9434-2. DOI: [10.1007/978-1-4757-9432-8](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9432-8).
10. DUVAL, R.E., GRARE, M., DEMORÉ, B. Fight against antimicrobial resistance: we always need new antibacterials but for right bacteria. *Molecules* 2019, 24, p. 3152. ISSN: 1420-3049.

11. AL-SA'DONI, H.H., DELMANI, F.-A., AL BALUSHI, A.M., AL-AHMAD, A.H., ALSAWAKHNEH, S.O., AL-SOUD, Y.A. Synthesis and antibacterial activity of some new 1,2,4-triazole derivatives bearing carbohydrazone moiety. *European Journal of Chemistry*. 2020, 11(2), pp. 113-119. ISSN: 2153-2249.
12. STRZELECKA, M., ŚWIĄTEK P. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. *Pharmaceuticals*. 2021, 14, p. 224. ISSN: 1424-8247.
13. JEEDI, N.M., BAJJI, S., RONAD, P.M., NIMBAL, S.K., PATIL, S.B. Analgesic and anti-inflammatory investigation of 1,2,4-triazole derivatives in rats. *Journal of medical pharmaceutical and allied sciences*, 2023, 12(3), 4666, 2023, pp. 5850–5858. ISSN: 2320-7418.
14. PRATAP, R., RAM, V.J. Natural and synthetic chromenes, fused chromenes, and versatility of dihydrobenzo[h]chromenes in organic synthesis. *Chemical Reviews*. 2014, 114(20), pp. 10476-10526. ISSN 0009-2665.
15. MENTEŞE, E., BALTAŞ, N., BEKIRCAN, O. Synthesis and kinetics studies of *N'*-(2-(3,5-disubstituted-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)acetyl)-6,7,8-substituted-2-oxo-2*H*-chromen-3-carbohydrazone derivatives as potent antidiabetic agents. *Archiv der Pharmazie*. 2019, e1900227. ISSN 0365-6233.
16. RAJ, V., LEE, J. 2*H*/4*H*-Chromenes - a versatile biologically attractive scaffold. *Frontiers in Chemistry*. 2020, 8, 623. ISSN 2296-2646.
17. DINPARAST, L., HEMMATI, S., ALIZADEH, A.A., ZENGIN, G., KAFIL, H.S., BAHADORI, M.B., DASTMALCHI, S. An efficient, catalyst-free, one-pot synthesis of 4*H*-chromene derivatives and investigating their biological activities and mode of interactions using molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 2019, 127426. ISSN 0022-2860.
18. ELSADEK, M.F., AHMED, B.M., FARAHAT, M.F. An overview on synthetic 2-aminothiazole-based compounds associated with four biological activities. *Molecules*. 2021, 26, 1449, pp. 1-37. doi: 10.3390/molecules26051449. ISSN 1420-3049.
19. DAS, D., SIKDAR, P., BAIRAGI, M. Recent developments of 2-aminothiazoles in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2016, 109, pp. 89–98. ISSN 0223-5234.
20. KHETMALIS, Y.M., SHIVANI, M., MURUGESAN, S., CHANDRA SEKHAR, K.V.G. Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021, 141, p. 111842. ISSN 0753-3322.
21. DHOKNE, P., SAKLA, A.P., SHANKARAIHAH, N. Structural insights of oxindole based kinase inhibitors as anticancer agents: Recent advances. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021, 216, 113334. ISSN 0223-5234.

22. AL-WARHI, T., EL KERDAWY, A.M., ALJAED, N., ISMAEL, O.E., AYYAD, R.R., ELDEHNA, W.M., AL-ANSARY, G.H. Synthesis, biological evaluation and in silico studies of certain oxindole–indole conjugates as anticancer cdk inhibitors. *Molecules*. 2020, 25(9), p. 2031. ISSN 1420-3049.
23. MATIADIS, D., SAGNO, M. Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: an up-to-date overview. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020, 21(15), p. 5507. ISSN: 1661-6596.
24. ANTHWAL, T., PALIWAL, S., NAIN, S. Diverse biological activities of 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Chemistry*. 2022, 4, pp. 1654–1671. doi:10.3390/chemistry4040103. ISSN 2624-8549.
25. UPARE ABHAY ATMARAM, SELVARAJ MOHANA ROOPAN. Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2022, 106, pp. 3489–3505. ISSN 0175-7598.
26. ZOUMPOULAKIS, P., CAMOUTSIS, C., PAIRAS, G., SOKOVIĆ, M., GLAMOČLIJA, J., POTAMITIS, C., PITSAS, A. Synthesis of novel sulfonamide 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2012, 20, pp. 1569–1583. ISSN 0968-0896.
27. SERBAN, G., STANASEL, O., SERBAN, E., BOTA, S. 2-Amino-1,3,4-thiadiazole as a potential scaffold for promising antimicrobial agents. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018, 12, pp. 1545–1566. ISSN 1177-8881.
28. KIRPOTINA, L.N., SCHEPETKIN, I.A., HAMMAKER, D., KUHS, A., KHLEBNIKOV, A.I., QUINN, M.T. Therapeutic effects of tryptanthrin and tryptanthrin-6 oxime in models of rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*. 2020, 11, 1145. ISSN 1663-9812.
29. SCHEPETKIN, I.A., KARPENKO, O.S., KOVRIZHINA, A.R., KIRPOTINA, L.N., KHLEBNIKOV, A.I., CHEKAL, S.I., RADUDIK, A.V., SHYBINSKA, M.O., QUINN, M.T. Novel tryptanthrin derivatives with selectivity as c-jun *N*-terminal kinase (JNK) 3 inhibitors. *Molecules*. 2023, 28, p. 4806. ISSN 1420-3049.
30. TUCKER, A.M., GRUNDT, P. The chemistry of tryptanthrin and its derivatives. Reviews and Accounts. *ARKIVOC*. 2012, (I), pp. 546-569. ISSN 1551-7004.
31. TRIPATHI A., WADIA N., BINDAL D., JANA T. Docking studies on novel alkaloid tryptanthrin and its analogues against enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 2012, 49, pp. 435-441. ISSN 0975-0959.
32. GUO, Z. The modification of natural products for medical use. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2017, 7(2), pp. 119-136. doi:10.1016/j.apsb.2016.06.003. ISSN 2211-3835.

33. KHANAM, R., AHMAD, K., HEJAZI, I.I., SIDDIQUE, I. A., KUMAR, V., BHAT, A.R., ATHAR, F. Inhibitory growth evaluation and apoptosis induction in MCF-7 cancer cells by new 5-aryl-2-butylthio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2017, 80(5), 1027–1042. ISSN: 1432-0843.
34. KOKATE, S.V.; PATIL, S.V. Synthesis and antimicrobial screening of some new thiazole substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Chemical processes*, 2022, 8, 12. ISSN: 2227-9717.
35. JWID M. M., ALI K. F., ABD-ALWAHAB M. H. Design, synthesis, molecular docking and antibacterial evaluation of novel Isoniazid derivatives bearing 1,3,4-Oxadiazole and 1,2,3-Triazol moieties. *International journal of pharmaceutical research*, 2020, 12(4), pp. 2277-2286. ISSN: 0975-2366.
36. SHAHZADI I., ZAHOOR A. F., TUËZUËN B., MANSHA A., ANJUM M. N., RASUL A., IRFAN A., KOTWICA-MOJZYCH K., MOJZYCH M. Repositioning of acefylline as anti-cancer drug: Synthesis, anticancer and computational studies of azomethines derived from acefylline tethered 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole. *Plos one* 2022, 17(12): e0278027. ISSN: 1932-6203.
37. PRACASH O., SHARMA N. Reaction of α,α -dibromoketones with 4-amino-5-mercapto-3-methyl-s-triazole: synthesis of some 7H-7-alkoxy-6-aryl-3-methyl-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. În: *Arkivok*, 2007, XVI, p. 65-72. ISSN: 1551-7012.
38. ALMAJAN G.L. ş.a. New 1,2,4-triazolo [3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles bearing Substituted (phenylsulfonyl)phenyl Moiety as Possible Antimicrobial Agents. În: *Revista de Chimie (Bucharest)*, 2010, 61(9), p. 886-889. ISSN: 0034-7752
39. MACAEV F. Z. *et all.* Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and its structure-anti-mycobacterial activity study. În: *Bioorganic & medicinal chemistry.*, 2005, 13, p. 4842-4850. ISSN 0968-0896/1464-3391.
40. CRINI, G. Review: A History of Cyclodextrins. *Chemical Reviews*, 2014. 114(21), pp. 10940–10975. doi:10.1021/cr500081p. ISSN: 0009-2665
41. DODZIUK, H. Cyclodextrins and Their Complexes. Chemistry, Analytical Methods, Applications / H. Dodziuk. – Warsaw: Willey-VCH, Weinheim, 2006. – 504 p doi:10.1002/3527608982. ISBN-13: 978-3-527-31280-1, ISBN-10: 3-527-31280-3.
42. PARLATI, S., GOBETTO, R., BAROLO, C., ARRAIS, A., BUSCAINO, R., MEDANA, C., & SAVARINO, P. Preparation and application of a β -cyclodextrin-disperse/reactive dye complex. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*. 2007, 57(1-4), pp. 463–470. doi:10.1007/s10847-006-9235-6. ISSN 1388-3127.
43. S. SHIMPI et al.: Cyclodextrins: Application in different routes of drug administration. *Acta Pharmaceutica* 2005, 55, pp. 139–156. ISSN: 1424-8247.

44. MÜLLER S. et al. New modified -cyclodextrin derivatives as detoxifying agents of chemical warfare agents (II). In vitro detoxification of cyclosarin (GF): General screening and toxicokinetic aspects of OP scavengers. *Toxicology Letters* 2013, 216, pp.206-212. ISSN: 0378-4274.
45. WILLE T. et al. Detoxification of nerve agents by a substituted-cyclodextrin: Application of a modified biological assay. *Toxicology*, 2009, 265, pp. 96-100. ISSN 0300-483X.
46. BRANDHUBER F. et al.. Detoxification of tabun at physiological pH mediated by substituted-cyclodextrin and glucose derivatives containing oxime groups. *Toxicology* 2012, 302, pp. 163-171. ISSN 0300-483X.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

1. Монография

1. **ПОГРЕБНОЙ С.** Ацетофенон как ключевой прекурсор в синтезе гетероорганических соединений. Chişinău, Editura USM, 2025. 104 p. ISBN 978-9975-62-919-5.
2. **POGREBNOI S.,** DUCA Gh., CRUDU V., PODGORNII A., VALICA V., MACAEV F. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. In: «*Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications*». Ed. Gh. Duca, F. Macaev. Editura Academiei Române-Editura Istros, Bucureşti-Brăvila. 2018, p. 21-50. ISBN 978-973-27-2944-1, ISBN 978-606-654-297-5

2. Статьи в научных журналах

2.1. В журналах, включённых в базы данных *Web of Science* и *SCOPUS*

1. **POGREBNOI, S.** Aromatic methyl ketones in the synthesis of biologically active chalcones. *Chemistry Journal of Moldova*, 2024, 19(1), pp. 9-28. ISSN 2345-1688.
2. **POGREBNOI, S.,** RADUL, O., STINGACI, E., LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOCLIIA, J., SOKOVIC, M., GERONIKAKI, A. MACAEV, F. Z. Triazolium salts as antifungal agents. Synthesis, biological and in *silico* evaluation. În: *Antibiotics*, 2022, 11(5), 588. (IF: 4.639). ISSN 2079-6382. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050588>
3. ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., **POGREBNOI, S.,** LUPAŞCU, L., BARBA, A., DUCA, G., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., TERTEAC, D., BRÎNZAN, A., MACAEV, F. Resin acids as raw material for the preparation of cyclodextrin complexes loaded with dehydroabietitoic acid and chromenol hybrid. *Chemistry Journal*

- of *Moldova*, 2022, nr. 2(17), pp. 109-119. ISSN 1857-1727. DOI: <https://doi.org/10.19261/cjm.2022.942>.
4. ZVEAGHINTSEVA, M., STINGACI, E., **POGREBNOI, S.**, SMETANSCAIA, A., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., MELNIC, E., PETROU, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIĆ, M., CARAZO, A., MLADĚNKA, P., POROIKOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F.Z. Chromenols derivatives as novel antifungal agents. Synthesis, *In Silico* and *In Vitro* Evaluation biological evaluation and molecular docking. În: *Molecules*, 2021, 26(14), 4304.
 5. STINGACI, E., ZVEAGHINTEVA, M., **POGREBNOI, S.**, LUPASCU, L., VALICA, V., UNCU, L., SMETANSCAIA, A., DRUMEA, M., PETROU, A., CIRIC, A., GLAMOČLIJA, J., SOKOVIC, M., KRAVTSOV, V., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 30(17), 127368. ISSN 0960-894X.
 6. PODGORNÎI, A., VALICA, V., **POGREBNOI, S.**, LUPAȘCU, L., UNCU, A., MACAEV, F. Antimycotic activity of phenoxythiazolchloralum. In: *Moldovan Medical Journal*, 2020, nr. 4(63), pp. 61-64. ISSN 2537-6373. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.401681>.
 7. DUCA, Gh., **POGREBNOI, S.**, BOLDESCU, V., AKSAKAL, F., UNCU, A., VALICA, V., UNCU, L., NEGRES, S., NICOLESCU, F., MACAEV, F. Tryptanthrin analogues as inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: activity against *Mycobacterium tuberculosis*, toxicity, modeling of enzyme binding. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2019, 19(32), pp. 609-619. ISSN: 1568-0266.
 8. MACAEV, F., BOLDESCU, V., **POGREBNOI, S.**, DUCA, Gh. Chalcone scaffold based antimycobacterial agents. *Medicinal Chemistry*. 2014, 4(5), pp. 487-493. ISSN 2161-0444.
 9. DULCEVSCAIA, G., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z., DUCA, Gh.G., STINGACHI, E.P., **POGREBNOI, S.I.**, BOLDESCU, V.V., CLAPCO, S.F., TIURINA, J.P., DESEATNIC-CILOCI, A.A., LIPKOWSKI, J., SHI-XIA, LIU, DECURTINS, S., BACA, S.G.: New Copper(II) Complexes with Isoconazole: Synthesis, Structures and Biological Properties. In: *Polyhedron*, 2013, 52, 106-114. ISSN: 0277-5387. doi.org/10.1016/j.poly.2012.10.040 (IF: 1.813).
 10. BOLDESCU, V., KRUDU, V., SUCMAN, N., **POGREBNOI, S.**, ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., POGREBNOI, V., MACAEV, F. Molecular concepts of macrophage targeting. In: *Chemistry Journal of Moldova*, 2013, nr. 2(8), pp. 21-31. ISSN 1857-1727. DOI: [https://doi.org/10.19261/cjm.2013.08\(2\).02](https://doi.org/10.19261/cjm.2013.08(2).02).

11. MACAEV F., RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S.**, BOLDESCU V., RUSU G., SHVETS N., DIMOGLO A., GERONIKAKI A., REYNOLDS R. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2011, 19, pp. 6792-6807. ISSN: 0968-0896.
12. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S.**, BARBA A., MACAEV F. Synthesis and characterization of [(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)aryl]-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1 carbothioamides. *Chemistry Journal of Moldova*, 2011, 6(1), pp. 90-100. ISSN: 1857-1727.
13. RADUL, O., SUCMAN, N., **POGREBNOI, S.**, BARBA, A., GERONIKAKI, A., MACAEV, F. Synthesis and antiviral activity of new thiazole, 1,2,4-triazole and oxindole derivatives. *Chemistry Journal of Moldova*, 2011, 6(1), pp. 101-109. ISSN 1857-1727
14. SARGOROVSKI, V., SUCMAN, N., IUDIN, T., DUCA, D., STINGACI, E., PRODIUS, D., **POGREBNOI, S.**, & MACAEV, F. Ionic liquids derivative of 1H-imidazole as novel reagents, catalysts. *Chemistry Journal of Moldova*, 2010, 5(1), pp. 36-56. ISSN:1857-1727.
15. MACAEV, F., RADUL, O.M., STERBET, I.N., **POGREBNOI, S.I.**, SUCMAN, N.S., MALINOVSKII, S.T., BARBA, A.N., GDANIEC, M. Synthesis and structure of new oxoindoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2007, 3, pp. 374-383. ISSN 0009-3122.

2.2. В журналах, включённых в Национальный реестр профильных журналов (Категория А)

1. **POGREBNOI, S.**, CHIRIȚĂ C.; VALICA, V.; MACAEV, F.; CHIFIRIUC, M.C.; KAMERZAN, C.; UNCU, L.; UNCU, A.; NEGREȘ, S.; IONICĂ, F.E.; NICOLESCU, F.; MARANDIUC, I.M.; ȘTEFĂNESCU, E. Studies on the antimycobacterial action of a novel compound of the thiadiazole class, 2-(propylthio)-5H-[1,3,4]-thiadiazole[2,3-b]-quinazoline-5-one. *Farmacia*, 2017, 65(1), 69-74. ISSN 0014-8237.
2. IVANCIC, A., MACAEV, F.; AKSAKAL, F.; BOLDESCU, V.; **POGREBNOI, S.**; DUCA, Gh. Preparation of alginate-chitosan-cyclodextrin micro- and nanoparticles loaded with anti-tuberculosis compounds. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 2016, 7, 1208-1218. ISSN 2190-4286.
3. PARI, S., VALICA, V.; MACAEV, F.; **POGREBNOI, S.**; BOLDESCU, V.; STÎNGACI, E.; DUCA, Gh.; IVANCIC, A.; RUSNAC, L.; NICOLAI, E.; UNGUREANU, A.; UNCU, L.; MACAEVA, A. Determinarea toxicității acute a unor noi compuși chimici cu proprietăți antituberculoase. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015, 1, 445-451.

4. BOLDESCU V., BRATU I., BORODI GH., KASCO I., BENDE A., DUCA Gh., MACAEV F., **POGREBNOI S.**, RIBKOVSKAIA Z. Study of binary systems of β -cyclodextrin with a highly potential anti-mycobacterial drug. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2012, 74(1-4), 129-135. ISSN 1388-3127.

3. Статьи, представленные на конференциях и других научных форумах

1. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S.**, MACAEV F. New Generation anti TB agents from 3-aminobenzoic acid. The IInd International Conference of the Chemical Society of the Republic of Moldova "Achievements and Perspectives of Modern Chemistry". Chisinau, Moldova, 2007, PP 085.
2. СТЫНГАЧ, Е.П., МУНТЯНУ, В., **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**, МАКАЕВ, Ф.З. Новый синтез и антитуберкулезная активность изоконазола. VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина». Уфа, 2007, С. 223.
3. RIBKOVSKAIA Z.Yu., **POGREBNOI S.I.**, SHVETS N., DIMOGLO A.S., MACAEV F. Rapid discovery of anti-tubercular agents from amino-benzoic acids via computer-based activity prediction. The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova". 2009, 150.
4. **POGREBNOY S.I.**, RYBKOVSKAYA Z.Yu., VLAD L.A., MACAEV F.Z. Synthesis of new thioureas with anti-tuberculosis activity based on acetophenones and aminobenzoic acids. VII All-Russian Scientific Conference "Chemistry and Medicine, ORKHIMED-2009" with the Youth Scientific School. Ufa, Russia, 2009, p. 212.
5. МАКАЕВ Ф.З., СТЫНГАЧ Е.П., ЮДИН Т., **ПОГРЕБНОЙ С.И.** Ионные жидкости многократного использования для N-алкилирования 1*H*-имидазола. International conference «Advanced science in organic chemistry, ASOC-10», Miskhor, Ukraine, 2010, С-138.
6. DULCEVSCAIA, G., YUDIN, T., SARGOROVSKI, V., STINGACI, E., KRAVTSOV, V. CH., BACA, S.G., **POGREBNOI, S.**, & MACAEV, F. Synthesis and structure of copper(II) complex with econalozе. *VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа, Россия, 2010, С 87.
7. RADUL, O., YUDIN, T., STINGACI, E., **POGREBNOI, S.**, & MACAEV, F. Mononitrile-functionalized ionic liquid catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3'-yloxindoles. *VIII Всероссийская конференция с международным участием «Химия и медицина»*, Уфа, Россия, 2010, С. 88.
8. PRODIUS, D., MACAEV, F., MELNIC, S., **POGREBNOI, S.**, RIBKOVSKAIA, Z., TURTA, C., MEREACRE, V., & POWELL, A. Synthesis and search for new

- nanodimensional antitubercular agents. *4th European Conference for Clinical Nanomedicine*, Basel, Switzerland, 2011. Proceeding book, Part IV. P. 139-140.
9. RYBKOVSKAYA Z., POGREBNOY S.I., MACAEV F.Z. Synthesis of new derivatives *N*-((3)-4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)-3,5-diaryl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazole-1-carbothioamide. All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "New Materials, Chemical Technologies and Reagents for Industry, Medicine and Agriculture Based on Petrochemical and Renewable Raw Materials". Ufa, Russia. 2011. P. 227-229.
10. ЮДИН Т., СТЫНГАЧ Е.П., **ПОГРЕБНОЙ С.И.**, МАКАЕВ Ф.З. Синтез ионных жидкостей новой структуры. *Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья»*, Уфа, Россия, 2011. С. 277-278.
11. СТЫНГАЧ, Е.П., ВЛАД, Л.А.; РАДУЛ, О.М.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; СУКМАН, Н.С.; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и каталитическая активность новых ионных жидкостей имидазолиевого ряда. В: *XV Молодежная школа-конференция по органической химии*, Уфа, Россия, 31 мая-3 июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, с. 167-168.
12. RYBKOVSKAYA, Z.Yu.; **POGREBNOI, S.I.**; MACAEV, F.Z. Reactions of mono- and di-halogenketones with 2(4)-(4-amino-5-mercapto-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols. In: *XV Youth School-Conference on Organic Chemistry*. Ufa, Russia, May 31-June 3, 2012, abstracts. Ufa, 2012, p. 173-174.
13. РЫБКОВСКАЯ, З.Ю., **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез новых оснований манниха - производных 5-арил-2-тио-1,3,4-оксадиазолов. В: *XV Молодежная школа-конференция по органической химии*. Уфа, Россия, 31 мая - 3 июня 2012: тез. докл. Уфа, 2012, с. 181-182.
14. БОЛДЕСКУ, В.В., БАРБЭ, А.Н.; ГОРИНЧОЙ, Е.; СТЫНГАЧ, Е.П.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; ИВАНЧИК, А.В.; МАКАЕВ, Ф.З. Изучение бинарных систем изоконазола с β -циклодекстрином методом ЯМР. IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. Тез. докл. Уфа, 2013, 219.
15. STÎNGACI, E.P., **POGREBNOI, S.I.**; BOLDESCU, V.V.; DRAGALIN, I.P.; CURLAT, S.N.; MACAEV, F.Z. Tunable "Ionic Liquids" and Nanocrystalline Metal Oxides Architectures: Challenges, Strategies, Applications. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova*, Chişinău, Moldova, September 16-19, 2014. Book of abstr. Chişinău, 2014, 128.

16. **POGREBNOI, S.I.** Synthesis of miconazole, econazole and their nitrogen analogues using ionic liquids. In: *7th International Conference on Materials Science and Condensed Matter Physics dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Applied Physics of the Academy of Sciences of Moldova, Chişinău, Moldova, September 16-19, 2014*. Book of abstr. Chişinău, 2014, 49.
17. **ПОГРЕБНОЙ, С.И.** Синтез 2-метил-2-фенил-1,3-диоксоланов и их предшественников. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия, 2015, 151-154. ISBN: 978-5-906836-11-3.
18. **ПОГРЕБНОЙ, С.И.** Синтез новых производных 2-аминотиазола, содержащих 1,2,4-триазольный фрагмент. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Аэтерна, Уфа, Россия. 2015, pp. 147-150. ISBN 978-5-906836-11-3.
19. **POGREBNOI, S.** Design, synthesis and relationship of structure-property of 1-(dichlorobenzyloxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-azoles and their biological activity. In: *Physical Methods in Coordination and Supramolecular Chemistry, 8-9 octombrie 2015, Chişinău*. Chisinau, Republic of Moldova: 2015, XVIII, p. 123.
20. ИВАНЧИК, А., БОЛДЕСКУ В.; ПОДГОРНЫЙ А.; **ПОГРЕБНОЙ С.**; ДУКА; Г.; ЕФТОДИЙ, С.; ЧЕБАНУ, Н.; КРУДУ, В.; ВАЛИКА, В.; МАКАЕВ, Ф. Получение и антитуберкулезная активность наноразмерной бинарной системы β -циклодекстрина с 1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-[5-(2-оксо-2-фенилэтилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]фенил]тиомочевинной. В: *Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015. Новоабзаково, 31 мая - 06 июня 2015, с. 156.*
21. SUCMAN, N., RADUL, O., CURLAT, S., BARBA, A., **POGREBNOI, S.**, MACAEV, F. Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: *Abstracts of Communications of the International Conference „П’ятнадцата наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”*. Lviv, 24-27 May 2015, p. 0-23.
22. ZVIAGHINTEVA, M., STINGACI, E., **POGREBNOI, S.**, BARBA, A., GERONIKAKI, A., DUCA, Gh., VALICA, V., MACAEV, F. Antifungal and antioxidant activity of (Z)-3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)prop-2-en-1-one. XXIII International Scientific and Practical Conference of Young

- Scientists and Students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, p. 57-58.
23. MACAEV, F., UNCU, A.; **POGREBNOI, S.**; IVANCIC, A.; DUCA, Gh.; VALICA, V.; UNCU, L. Studiul sistemelor binare ale β -ciclodextrinei și 2-(propiltio)-5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b]chinazolin-5-onei cu potențială acțiune împotriva virusului Dengue. *Congresul național de Farmacie din România*. Ediția a XVI-a. *Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România. București, 28 Septembrie -1 octombrie 2016, ID: 103, p.13.
24. MACAEV, F., **POGREBNOI, S.**; PODGORNII, A.; IVANCI, A.; DUCA, G.; VALICA, V.; PARI, S. Derivați de 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazol cu toxicitatea scăzută în calitate de noi inhibitori ai virusului febrei Dengue. *Congresul național de Farmacie din România*. Ediția a XVI-a. *Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții*. București, România. București, 28 septembrie - 1 octombrie 2016, ID: 44, p.34. ISSN: 2537-6373
25. MACAEV, F., ZVIAGHINȚEVA, M., STÎNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, BARBA, A., DUCA, Gh., VALICA, V., GERONIKAKI, A. Proprietățile antifungice ale (Z)-1-(2,4-diclorfenil)3-(2-hidroxifenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) prop-2-en-1-onei. *Congresul Național de Farmacie din România*. Ediția a XVI-a. *Farmacia – Centru al Interdisciplinarității Științelor Vieții*. București, România. București, 28 Septembrie -1 Octombrie 2016, ID: 82, p. 42.
26. **ПОГРЕБНОЙ, С.И.** Ароматические метил кетоны в синтезе биологически активных гетероциклических соединений. *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017, с. 116-117.
27. СТЫНГАЧ, Е.П., ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**, МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и противотуберкулезная активность железо содержащих N-винил-1,2,4-триазолов. *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 17-20, 2017, с. 144-145.
28. BOLDESCU, V., CURLAT, S.; **POGREBNOI, S.**; SMETANSCAIA, A.; UNCU, L.; VALICA, V.; MACAEV, F. Molecular architecture of ionic liquids with anticancer activity, antioxidant, and photosensibilizing properties. *VIIth International Conference Chemistry, structure and function of biomolecules*”, Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, p. 22-24.
29. **POGREBNOI, S.**, BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L.; MACAEV, F. New inhibitors of enoyl-acyl carrier protein reductase: structure, activity against mycobacterium tuberculosis, modelling of enzyme binding. *VIIth International*

Conference "Chemistry, structure and function of biomolecules", Minsk, Republic of Belarus. Minsk, 22-24 May, 2018, p.135-137.

30. БОЛДЕСКУ, В.В., КУРЛАТ, С.Н.; **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; СМЕТАНСКАЯ, А.Ф.; УНКУ, Л.В.; ВАЛИКА, В.В.; МАКАЕВ, Ф.З. Ионные жидкости в синтезе биоактивных материалов. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 8-9.
31. ЗВЯГИНЦЕВА, М.М., СТЫНГАЧ, Е.П., **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**, ГОРИНЧОЙ, Е.К., БАРБА, А.Н., МАКАЕВ, Ф.З. Изомеризация 4,4-диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 128-130.
32. РАДУЛ, О.М., **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**; МАКАЕВ, Ф.З. Синтез и свойства триазолиевого илида. *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Уфа, Россия. Уфа, Май 16-19, 2018, с. 195-196.
33. MACAEV, F., **POGREBNOI, S.**; BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L. Analysis of Triptanthrin analogs activity against Mycobacteria. *18th International symposium and summer school on bioanalysis*. Komarno, Slovak Republic, June 25-30, 2018. p. 61.
34. **POGREBNOI, S.**, BOLDESCU, V.; UNCU, A.; VALICA V.; UNCU, L.; GOLIAC, N.; GURINA N.; MACAEV, F. New synthetic analogs of tryptanthin with a valuable antituberculosis potential. In: Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики». Витебск, Республика Беларусь, 31 октября 2019. с. 41-42.
35. STYNGACH, E., **POGREBNOI, S.**, ZVEAGHINTSEVA, M., VALICA, V., UNCU, L., MACAEV, F. Synthesis of vinyl triazole fungicides. In: Современные достижения фармацевтической науки и практики: Материалы Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», 31 octombrie 2019, Витебск. Витебск: УО «Витебский государственный медицинский университет», 2019, p. 43. ISBN 978-985-466-971-7.
36. ЛУПАШКУ, Л.Ф., ЛУПАШКУ, Г.А., ГАВЗЕР, С.И., СТЫНГАЧ, Е.П., **ПОГРЕБНОЙ, С.И.**, МАКАЕВ, Ф.З. Ингибиторная активность винилтриазольного производного МЗ-16.10 в отношении гриба *Alternaria alternata*. Международная

- молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021, стр 133-136.
37. ЛУПАШКУ, Л.Ф., ЛУПАШКУ. Г.А., ГАВЗЕР. С.И., СТЫНГАЧ. Е.П., **ПОГРЕБНОЙ. С.И**, ПОГРЕБНОЙ, В.С., МАКАЕВ. Ф.З. Влияние производного винилтриазола эпс-165 на рост и развитие фитопатогенных грибов *in vitro*. Международная молодежная научно-практическая интернет-конференция «Актуальные вопросы современного материаловедения», Уфа, 28 октября 2021 стр 129-132.
38. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, LUPAȘCU, L. Use of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1*H*-1.2.4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one as a remedy against phytopathogenic bacteria. Brevet: MD 4740. Euroinvent 2021. European exhibition ofcreativity and innovation. Ediția a XVII. Expoziție Internațională Specializată 22 mai, Iași, România,. 2021, Catalog Oficial, V 1, p. 179.
39. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, LUPAȘCU, L. Use of (Z)-4,4-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-2-(1*H*-1.2.4-triazol-1-yl)pent-1-en-3-one as a remedy against phytopathogenic bacteria. Brevet: MD 4740. Infoinvent 2021. Ediția a XVII-a. Catalog Oficial. Expoziție Internațională Specializată 17-19 noiembrie. Chișinău, 2021, p. 14.(A 14).
40. ZVEAGHINTSEVA, M., STYNGACH, E., **POGREBNOI, S.**, LUPAȘCU, L., BARBA, A., DUCA, Gh., VALICA, V., UNCU, L., KRAVTSOV, V., TERTEAC, D., BRÎNZAN, A., MACAEV, F. CEE-D_PS: Amorphous and crystalline preparation of β -cyclodextrin complexes loaded with dehydroabiatic acid and chromenol-triazole hybrid. In: Ecological and environmental chemistry : - 2022, Ed. 7, 3-4 martie 2022, Chișinău. Chisinau: Centrul Editorial-Poligrafic al USM, 2022, Ediția 7, Vol.1, p. 0. ISBN 978-9975-159-07-4.. 10.19261/eec.2022.v1

4. Патенты на изобретения

1. MACAEV, F., **POGREBNOI, S.**, ZVEAGHINȚEVA, M., BOLDESCU, V., DUCA, G. Compusul 2-(propiltio)-5*H*-[1,3,4]tidiazolo-[2,3-*b*]chinazolin-5-onă, care manifestă activitate antituberculoasă și procedeu de sinteză a acestuia. Brevet de invenție № 4404 (MD) din 2015.03.18.
2. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S.**, MACAEV F. Compuși 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăți antituberculoase conținând tiouree disubstituită. Brevet de invenție № 4118 (MD) din 2010.09.02.
3. RIBKOVSKAIA Z., **POGREBNOI S.**, MACAEV F. Compuși 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăți antituberculoase conținând tiouree monosubstituită. Brevet de invenție № 4125 (MD) din 2010.09.17.

4. MACAEV, F., ZVIAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, DUCA, Gh. Procedeu de sinteza a 3,3-dimetil-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-onei. Brevet de Invenție № 4505 (MD)
5. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, DUCA, Gh. Procedeu de obținere a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei. Brevet de Invenție № 4515 (MD) din 2018.04.30.
6. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, DUCA, Gh. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de remediu antituberculos. Brevet de Invenție № 4519 (MD) ?????.
7. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, BOLDESCU, V. Compusul 2-terț-butil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-2*H*-cromen-2-ol și procedeu de obținere a acestuia. Brevet de invenție 4665 (MD) din 2019.12.21. BOPI 12/2019.
8. MACAEV, F., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, BOLDESCU, V. (Z)-5-metil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il) hex-1-en-3-onă, procedeuși sinteză ei în calitate de remediu antifungic. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD № 4703C1., eliberat din 2020.07.31.
9. MACAEV, F., ZVEAGHINȚEVA, M., STÂNGACI, E., **POGREBNOI, S.**, LUPAȘCU, L. Utilizare a (Z)-4,4-dimetil-1-(4-nitrofenil)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)pent-1-en-3-onei în calitate de ingredient activ contra bacteriilor fitopatogene. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD № 4740B1 acordat din 2021.02.28. BOPI nr.2/2021

ADNOTARE

POGREBNOI Serghei, "Metilcetone aromatice în sinteza compușilor heterociclici biologic activi", teză de doctor habilitat în științe chimice, Chișinău, 2026.

Structura tezei: lucrarea constă din introducere, 6 compartimente, concluzii și recomandări, bibliografie din 384 surse, volum total de 239 pagini, 101 figuri, 16 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 70 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: metilcetone aromatice, 1*H*-1,2,4-triazol, 1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-ona, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-ona, 1,3,4-oxadiazol, molecule hibride, activitate antituberculoasă, antifungică și antibacteriană.

Scopul lucrării: elaborarea condițiilor optime pentru sinteza unor noi derivați ai metilcetonelor aromatice: (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-ona, 1,3-difenil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-ona, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-ona, 1,3,4-oxadiazol, studiul structurii și a proprietăților biologic active ale compușilor sintetizați.

Obiectivele cercetării: investigarea extensivă a schemelor de sinteză a aducților metilcetonelor aromatice ce conțin (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one și 2*H*-chromen-2-oli, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-one și 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tioli, stabilirea relației „*structură – activitate*” în seria compușilor obținuți.

Noutatea și originalitatea științifică: sinteza unor compuși heterociclici și a moleculelor hibride noi din metilcetonele aromatice cu o structură chimică originală; în investigarea relației dintre structura compușilor sintetizați și proprietățile fizico-chimice, precum și activității biologice; în sinteza și studiul unor noi săruri de amoniu cuaternare bazate pe (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-onă și a complexii acestora cu β -ciclodextrina; în dezvoltarea unei metode eficiente de obținere a unui sistem nanometric, incluzând 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii; în sinteza unor noi combinații mono- și disubstituite ale tioureei cu fragmente 5-aril-1,3,4-oxadiazolului, studiul proprietăților lor catalitice și biologice.

Problema științifică soluționată: au fost dezvoltate metode avansate de sinteză a unor noi compuși heteroorganici și modificări structurale direcționate, cu scopul de a studia proprietățile lor chimice și biologice. Ca rezultat, din (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etan-2-one au fost obținuți derivați bioactivi necunoscuți anterior ai 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-*b*]chinazolin-5-onelor, 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor și sărurilor de amoniu cuaternare.

Semnificația teoretică: rezultatele obținute au avut un impact semnificativ în extinderea conceptului de reactivitate a metilcetonelor aromatice. În rezultatele incluse se regăsesc abordări originale pentru obținerea metilcetonelor aromatice, urmate de transformarea lor în compuși heteroorganici prin formarea unor noi legături C-C, C-N și C-S. De asemenea, a fost dezvoltată o metodă originală pentru obținerea într-un singur reactor a unor structuri hibride, ce conțin fragmentul 2*H*-chromen-2-olic, care a permis realizarea unei sinteze selective pentru o gamă variată de substanțe organice cu structură specifică și activitate antimicrobiană ridicată.

Valoarea aplicativă: dezvoltarea unei scheme tehnologice pentru obținerea 2,4-dicloracetofenonei - componentului cheie pentru producerea preparatelor Ketoconazol, Propiconazol și a unei serii de noi molecule hibride pe bază de metilcetone aromatice. Importanța practică ridicată este confirmată de descoperirea unor substanțe cu activitate anti-tuberculoasă și antimicrobiană, care depășesc eficiența preparatelor cunoscute Bifonazol, Rifampicin, Ketoconazol, Propiconazol. În seria de molecule hibride obținute, au fost identificate substanțe cu toxicitate redusă, care prezintă un interes practic pentru implementarea în terapia diferitelor boli.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiilor biologice asupra noilor derivați ai metilcetonelor aromatice, care sunt protejate prin brevete de invenție ale Republicii Moldova, sunt de interes pentru cercetările farmacologice și deschid perspective pentru dezvoltarea unor noi medicamente.

АННОТАЦИЯ

ПОГРЕБНОЙ Сергей, “Ароматические метилкетоны в синтезе гетероциклических биологически активных соединений”, диссертация на соискание учёной степени доктора habilitat химических наук, Кишинэу, 2026.

Структура диссертации: введение, 6 глав, общие выводы и рекомендации, библиография из 384 наименований, 239 страниц основного текста, 101 рисунок, 16 таблиц. Результаты опубликованы в 70 научных работах.

Ключевые слова: ароматические метилкетоны, 1*H*-1,2,4-триазол, 1-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-он, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-он, 2*H*-хромен-2-ол, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-он, 1,3,4-оксадиазол, гибридные молекулы, противотуберкулезная, противогрибковая и антибактериальная активность.

Цель работы: разработка оптимальных условий синтеза новых производных ароматических метилкетонов: (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, 1,3-дифенил-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)проп-2-ен-1-онов, 2*H*-хромен-2-олов, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло [2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 1,3,4-оксадиазолов, изучение их строения и биоактивности.

Задачи исследования: масштабное исследование схем синтеза аддуктов ароматических метилкетонов, содержащих (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-оны и 2*H*-хромен-2-олы, 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-оны и 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолы, в установлении зависимости «структура-свойство» в ряду полученных веществ.

Новизна и научная оригинальность работы В работе впервые разработан и реализован эффективный синтетический подход к получению новых гетероциклических и гибридных соединений на основе ароматических метилкетонов. Установлены закономерности взаимосвязи между молекулярной структурой синтезированных соединений, их физико-химическими характеристиками и проявляемой биологической активностью. Впервые предложен оригинальный метод синтеза новых четвертичных аммонийных солей на основе производных (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов, а также моно- и дизамещённых тиомочевин, содержащих фрагменты 5-арил-1,3,4-оксадиазольного цикла. Установлена способность указанных соединений образовывать супрамолекулярные комплексы включения с β -циклодекстрином, что приводит к повышению растворимости и биодоступности полученных соединений. Предложен вероятный механизм протекания химических реакций, позволяющий объяснить особенности их протекания и направленность образования целевых продуктов. Проведено исследование биологической активности синтезированных соединений, что позволило выявить перспективные структуры для дальнейших фармакологических исследований

Решенная научная проблема состоит в разработке перспективных методов синтеза новых гетероорганических соединений и направленной структурной модификации с целью изучения химических и биологических свойств. Исходя из (1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)этан-2-онов получены новые биоактивные производные 2-меркапто-5*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2,3-*b*]хиназолин-5-онов, 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов, четвертичные аммонийные соли.

Теоретическая значимость работы: Полученные данные расширили понимание о реакционной способности ароматических метилкетонов. В работу включены результаты оригинального подхода к получению ароматических метилкетонов с последующим превращением их в гетероорганические соединения через формирование новых C-C, C-N, и C-S связей. Разработан метод оригинального одnoreакторного получения гибридных структур, содержащих фрагмент 2*H*-хромен-2-ола, который позволил осуществить селективный синтез большой серии органических веществ со специфической структурой и высокой антимикробной активностью.

Прикладная значимость работы: Разработана технологичная схема получения 2,4-дихлорацетофенона, ключевого компонента для производства препаратов кетоконазол, пропиконазол и ряда новых гибридных молекул на основе ароматических метилкетонов. Высокая практическая значимость этого исследования подтверждается обнаружением веществ с антитуберкулезной и антимикробной активностью, превышающей активность известных препаратов, таких как бифоназол, рифампицин, кетоконазол и пропиконазол. Среди полученных гибридных молекул выявлены вещества с низкой токсичностью, представляющие практический интерес для внедрения в терапию различных заболеваний.

Внедрение научных результатов. Результаты биологических исследований новых производных ароматических метилкетонов, защищены патентами на изобретения Республики Молдова, представляют интерес для углубленных фармакологических исследований и открывают перспективу для разработки новых лекарственных препаратов.

SUMMARY

POGREBNOI Serghei, "Aromatic methylketones in the synthesis of heterocyclic biologically active compounds", theses for doctor habilitate in chemistry, Chişinău, 2026.

Dissertation structure: Introduction, 6 Chapters, General Conclusions and Recommendations, Bibliography of 384 References, Main Text Pages: 239, Number of Figures: 101, Number of Tables: 16. The results have been published in 70 scientific papers.

Keywords: aromatic methylketones, 1*H*-1,2,4-triazole, 1-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)ethan-2-one, 1,3-diphenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)prop-2-en-1-one, 2*H*-chromen-2-ol, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-one, 1,3,4-oxadiazole, hybrid molecules, anti-tuberculosis, antifungal, and antibacterial activity.

Purpose of the work: development of optimal conditions for synthesis of new derivatives of aromatic methyl ketones: 1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)ethan-2-ones, 1,3-diphenyl-2-(1*H*-1,2,4-triazole-1-yl)prop-2-en-1-ones, 2*H*-chromen-2-ols, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, and 1,3,4-oxadiazoles and study of their structure and biological activity.

The research objectives include a comprehensive investigation of synthesis schemes for adducts of aromatic methyl ketones containing (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones and 2*H*-chromen-2-ols, 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, and 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thiols, In establishing the "structure-property" relationship in the series of obtained compounds.

The novelty and scientific originality of the study lie in the synthesis of new heterocyclic and hybrid compounds based on aromatic methyl ketones; in investigating the relationship between the structure of the synthesized compounds and their physicochemical properties, as well as biological activity; in the synthesis and study of new quaternary ammonium salts based on (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones and their complexes with β -cyclodextrin; in developing an efficient method for obtaining a nanoscale system comprising 5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol; in the synthesis of new mono- and disubstituted thioureas containing fragments of 5-aryl-1,3,4-oxadiazole, and in studying their catalytic and biological properties.

The solved scientific problem consists of developing original methods for synthesizing new heteroorganic compounds and targeted structural modifications aimed at studying their chemical and biological properties. As a result, previously unknown bioactive derivatives of 2-mercapto-5*H*-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-*b*]quinazolin-5-ones, 5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-thiols, and quaternary ammonium salts were obtained from (1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-2-ones.

Theoretical significance of the work: The obtained data have expanded our understanding of the reactivity of aromatic methyl ketones. Results include an original approach to obtaining aromatic methyl ketones followed by their transformation into heteroorganic compounds through the formation of new C-C, C-N, and C-S bonds. A method for the original "one-pot" synthesis of hybrid structures containing a 2*H*-chromen-2-ol fragment has been developed. This method enabled the selective synthesis of a large series of organic compounds with a specific structure and high antimicrobial activity.

Practical significance of the work: A technologically feasible scheme has been developed for obtaining 2,4-dichloroacetophenone, a key compound for the production of medications such as ketoconazole, propiconazole, and a range of new hybrid molecules based on aromatic methyl ketones. The high practical significance of this research is confirmed by the discovery of substances with anti-tuberculosis and antimicrobial activity surpassing that of known drugs such as bifonazole, rifampicin, ketoconazole, and propiconazole. Among the obtained hybrid molecules, substances with low toxicity have been identified, presenting practical interest for incorporation into the therapy of various diseases.

Implementation of scientific results: The biological research findings on new derivatives of aromatic methyl ketones, protected by patents in the Republic of Moldova, are of interest for further pharmacological investigations and open up prospects for the development of new medicinal drugs.