



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 495/04 (2025.05)

(21)(22) Заявка: 2024139066, 23.12.2024

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.12.2024

Дата регистрации:
11.08.2025

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 23.12.2024

(45) Опубликовано: 11.08.2025 Бюл. № 23

Адрес для переписки:
190013, Санкт-Петербург, пр-кт Московский,
24-26/49, литер А, ФГБОУ ВО "СПбГТИ(ТУ)
", УНИ

(72) Автор(ы):

Храмчихин Андрей Владимирович (RU),
Скрыльникова Мария Алексеевна (RU),
Зарубаев Владимир Викторович (RU),
Островский Владимир Аронович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Санкт-Петербургский
государственный технологический институт
(технический университет)", ФГБОУ ВО
"СПбГТИ(ТУ)" (RU),
Федеральное бюджетное учреждение науки
"Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им.
Пастера" (RU)

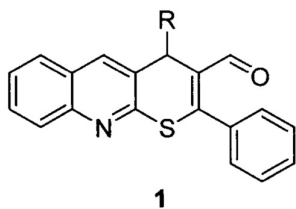
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Khramchikhin A.V. et al. Synthesis of
isomeric 4-(N-methyltetrazolylamino)-2-phenyl-
4H-thiopyrano[2,3-b]quinoline-3-carbaldehydes
and 4-hydroxy-2-phenyl-4H-thiopyrano[2,3-
b]quinoline-3-carbaldehyde based on tandem thiol-
Michael and (aza)-Morita-Baylis-Hillman
reactions and an in vitro study of the activity of
the obtained compounds against (см. прод.)

(54) Тиопирано[2,3-b]хинолины, проявляющие активность против вируса гриппа А и SARS-CoV-2, и способ их получения

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической и медицинской химии, а именно к способу получения производных тиопирано[2,3-b]хинолинов формулы 1. Способ осуществляют путем взаимодействия 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и его азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем в ацетонитриле при комнатной температуре с использованием в качестве основания карбоната калия. Технический результат: повышение выхода продукта за счет

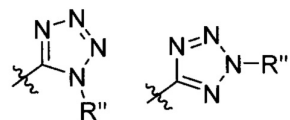
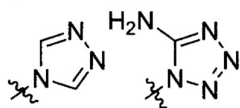
использования в качестве основания карбоната калия. 2 табл., 4 пр.



R: OH, NHR'

R'': Me, Et, Pr, Bu

R':



(56) (продолжение):

influenza virus. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2022, 58(4/5), 267-270. Khranchikhin A.V. et al. Novel 1,2,4-Triazole- and Tetrazole-Containing 4H-Thiopyrano[2,3-b]Quinolines: Synthesis Based on the Thio-Michael/Aza-Morita-Baylis-Hillman Tandem Reaction and Investigation of Antiviral Activity. *Molecules*, 2023, 28, 7427. WO 2014207213 A1, 31.12.2014.

R U
2 8 4 4 9 4 4
C 1
4 4 4 4 8 2

R U
2 8 4 4 9 4 4
C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 495/04 (2025.05)

(21)(22) Application: **2024139066, 23.12.2024**

(24) Effective date for property rights:
23.12.2024

Registration date:
11.08.2025

Priority:

(22) Date of filing: **23.12.2024**

(45) Date of publication: **11.08.2025** Bull. № 23

Mail address:

**190013, Sankt-Peterburg, pr-kt Moskovskij, 24-26/
49, liter A, FGBOU VO "SPbGTI(TU)", UNI**

(72) Inventor(s):

**Khramchikhin Andrej Vladimirovich (RU),
Skrylnikova Mariya Alekseevna (RU),
Zarubaev Vladimir Viktorovich (RU),
Ostrovskij Vladimir Aronovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Sankt-Peterburgskij
gosudarstvennyj tekhnologicheskij institut
(tekhnicheskij universitet)", FGBOU VO
"SPbGTI(TU)" (RU),
Federalnoe byudzhetnoe uchrezhdenie nauki
"Sankt-Peterburgskij nauchno-issledovatel'skij
institut epidemiologii i mikrobiologii im.
Pastera" (RU)**

(54) **THIOPYRANO[2,3-B]QUINOLINES EXHIBITING ACTIVITY AGAINST INFLUENZA A VIRUS AND SARS-COV-2, AND A METHOD FOR PREPARATION THEREOF**

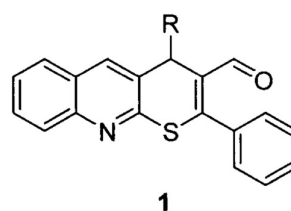
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic and medical chemistry and specifically to a method of producing thiopyrano[2,3-b]quinoline derivatives of formula 1. Method is realized by reacting 2-mercaptoquinoline-3-carbaldehyde and azomethine derivatives thereof with 3-phenylprop-2-inal in acetonitrile at room temperature using potassium carbonate as a base.

EFFECT: high output of the product due to use of potassium carbonate as the base.

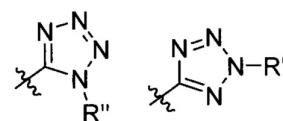
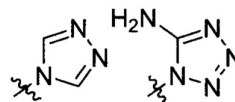
1 cl, 2 tbl, 4 ex



1

R: OH, NHR'
R':

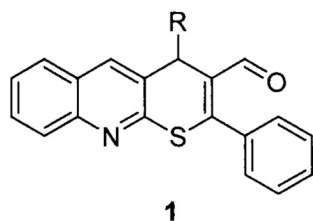
R'': Me, Et, Pr, Bu



Изобретение относится к области органической и медицинской химии, химии тиопирано[2,3-*b*]хинолинов, которые могут рассматриваться как перспективные вещества-кандидаты на роль лекарственных противовирусных препаратов, используемых для лечения заболеваний, вызываемых вирусом гриппа А, в том числе пандемически опасного штамма вируса А/Puerto Rico/8/34 (H1N1), а также коронавирусом, в том числе SARS-CoV-2. Предлагаемое изобретение может быть использовано при малотоннажном производстве активных фармацевтических ингредиентов лекарственных средств, применяемых в терапии заболеваний, вызываемых возбудителями вирусных инфекций.

Азотсодержащие гетероциклы на примере 1,2,4- и 1,2,3-триазолов, тетразола, пиридина, пиримидина, пиридазина, пиразола и хинолина являются одними из наиболее значимых структурных компонентов лекарственных средств (ЛС) [1], играя важную роль в создании противовирусных препаратов [2]. Введение атома серы в полиядерные системы [3], как это реализовано в известных противовирусных препаратах «Триазавирин» [4], «Балоксавир марбоксил» [5], «Умифеновир» [6] и «Ламивудин» [7], зарекомендовало себя как перспективный подход к созданию нового поколения противовирусных лекарственных средств с возможным проявлением мультитаргетного действия [8, 9].

Мы предположили, что перспективными кандидатами для разработки новых противовирусных лекарственных средств мультитаргетного действия являются «гибридные» серо- и азотсодержащие гетероциклы, имеющие в своей структуре не только тиохинолиновый, но и азольный гетероцикл. Таким примером служат тиопирано [2,3-*b*]хинолины формулы 1:

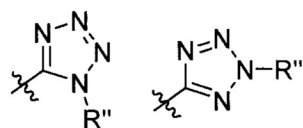
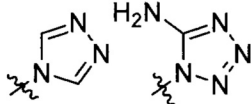


1

R: OH, NHR'

R'': Me, Et, Pr, Bu

R':



Один из способов синтеза тиопирано[2,3-*b*]хинолинов - аналогов соединения 1 - основан на тандемной реакции Михаэля / Кневенагеля 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и транс-коричного альдегида. Реакцию проводят при комнатной температуре с использованием органокализаторов - хиральных пирролидинов [10]. Авторы работы [11] получают оптически активные 2H-тиопирано[2,3-*b*]хинолины тандемной реакцией Михаэля / Анри 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов с нитроолефинами. Катализ при этом осуществляется хиральными скварамидами. В статье [12] описан синтез 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов 3 и ацетилендикарбоксилатов 4 на основе тандемной реакции Михаэля / Виттига. Взаимодействие 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов и их азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем с применением основания триэтиламина описано в статье [13].

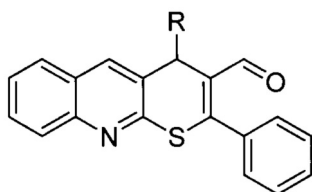
В статье [14] описан синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинонов из 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и СН-кислот - производных малоновой кислоты и ацетоуксусного эфира - в условиях микроволновой активации.

Аналогичные по структуре соединения представлены в статье [13].

5 В качестве прототипа способа получения соединений формулы 1 выбран наиболее близкий по техническому результату способ, описанный в известной статье [13]. Известный способ предполагает взаимодействие 2-меркаптохинолин-3-карбальдегидов и их азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем с применением основания триэтиламина. Недостатком этого способа является использование токсичного, легковолетучего, легковоспламеняющегося органического основания триэтиламина (CAS-
10 No. 121-44-8). Производство триэтиламина размещено в странах Евросоюза, и продукт приобретает по импорту, что повышает себестоимость по сырью и затрудняет масштабирование лабораторного метода синтеза до уровня производства малотоннажных химических продуктов [15]. В качестве альтернативы мы предлагаем
15 замену триэтиламина на доступный, нелетучий карбонат калия (поташ), который производится в РФ (АО Пикалевская сода), как компонент противоморозных средств для бетона и других стройматериалов, кормовых добавок для птиц и животных, не содержащих хлор дезинфицирующих средств и минеральных удобрений. Важно, что замена триэтиламина на карбонат калия позволяет повысить выходы реакций с 78-90%
20 до 87-95%, что повышает рентабельность синтеза. Очевидно, что заявленный способ полностью устраняет вышеуказанные недостатки способа-прототипа [13].

Задачей заявленного изобретения является синтез тиопирано[2,3-*b*]хинолинов 1, проявляющих мультитаргетную активность против вируса гриппа А и вируса SARS-CoV-2, имеющих общую формулу:

25



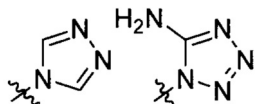
30

1

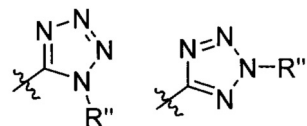
R: OH, NHR'

R'': Me, Et, Pr, Bu

R':



35

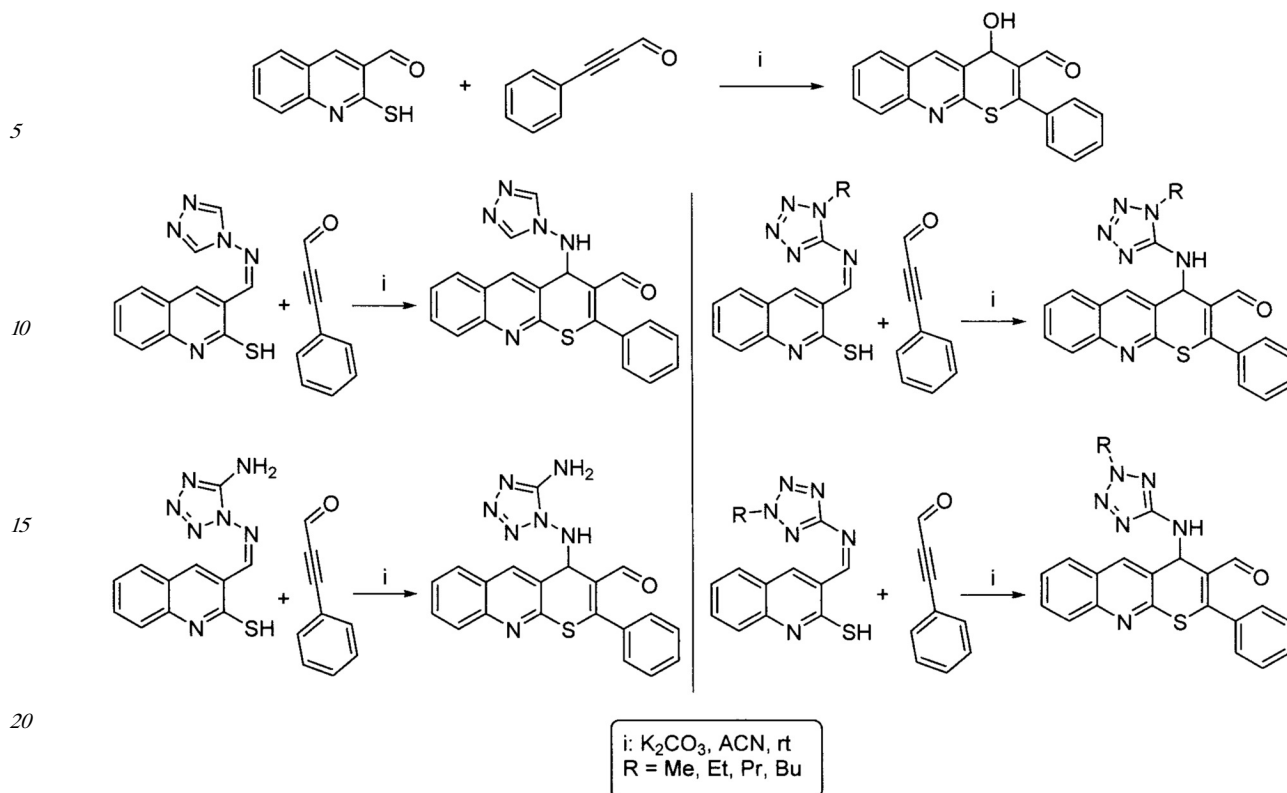


40

основанный на взаимодействии 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и его азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем в среде ацетонитрила с использованием неорганического основания карбоната калия (поташ) при комнатной температуре.

Предложен способ синтеза тиопирано[2,3-*b*]хинолинов 1, заключающийся во взаимодействии 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и его азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем в ацетонитриле с использованием в качестве основания карбоната калия при комнатной температуре, при этом оптимальным условием является использование двукратного мольного количества карбоната калия, а выходы реакции

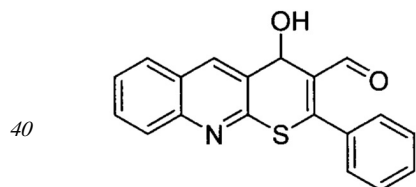
составляют 87-95%:



Заявленный способ реализован в лабораторном масштабе в Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете). Исследования противовирусной активности выполнены в Санкт-Петербургском НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Результаты, полученные в режиме реального времени, представлены в виде конкретных примеров:

Пример 1. Синтез тиопирано[2,3-б]хинолинов 1

В плоскодонной колбе растворяют 2-меркаптохинолин-3-карбальдегид или его азометиновое производное (5 ммоль) в 10 мл ацетонитрила. В реакционную массу добавляют карбонат калия (10 ммоль), затем свежеперегнанный 3-фенилпроп-2-иналь (5 ммоль). Через 20 минут реакционную массу помещают в морозильную камеру на ночь. Если выпадение осадка не наблюдается, то в реакционную массу добавляют несколько капель воды и оставляют в морозильной камере еще на несколько часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным метанолом и высушивают на воздухе. Дальнейшая очистка соединений не требуется.



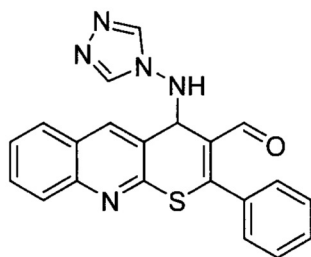
4-Гидрокси-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-б]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 92%.

Бесцветные кристаллы; т. пл. 178-178°C; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ, м.д.: 9.36 (1H, с, СН=О), 8.64 (1H, уш.с, H_{Ar}), 8.09 (1H, д, J=7.95 Гц, H_{Ar}), 8.02 (1H, д, J=8.19 Гц, H_{Ar}), 7.85 (1H, т, J=7.21 Гц, H_{Ar}), 7.56-7.70 (6H, м, H_{Ar}), 6.00-6.10 (1H, м, СН-ОН), 5.69 - 5.79 (1H, м, ОН); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц), δ, м.д.: 187.02 (СН=О), 158.61, 154.19, 147.06,

138.48 (C_{Ar}), 133.66, 131.48 (C_{Ar}), 130.69 (C_{Ar}), 129.52 (C_{Ar}), 128.92 (C_{Ar}), 128.78 (C_{Ar}), 128.06 (C_{Ar}), 127.83, 127.26 (C_{Ar}), 62.52 (C-OH); HRMS (ESI), m/z: 320.0739 [M+H]⁺ (вычислено для C₁₉H₁₄NO₂S: 320.0740).

5

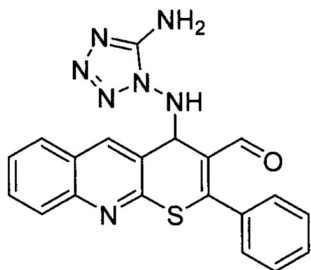
10



4-((4H-1,2,4-Триазол-4-ил)амино)-2-фенил-4H-тиопирано[2,3-b]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 91%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 247-248°C; ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3274, 1643, 1546; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ , м.д.: 9.26 (1H, с, CH=O), 8.53 (1H, с, CH), 8.26 (2H, с, CH_{Триазол}), 8.03 (2H, дд, J=8.2, 1.3 Гц, CH), 7.88 (1H, ддд, J=8.4, 6.9, 1.4 Гц, CH), 7.72 - 7.57 (6H, м, CH), 7.36 (1H, д, J=3.0 Гц, NH), 5.94 (1H, д, J=2.9 Гц, CH); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц), δ , м.д.: 186.48, 161.29, 154.36, 147.26, 144.05 (CH), 139.36 (CH), 133.29, 131.89, 131.84, 130.81 (CH), 129.60 (CH), 128.86, 128.22, 127.57 (CH), 127.51, 126.45, 124.84, 56.18 (CH-NH); HRMS (ESI), m/z: 408.0892 [M+Na]⁺ (вычислено для C₂₁H₁₅N₅OSNa: 408.0890).

25

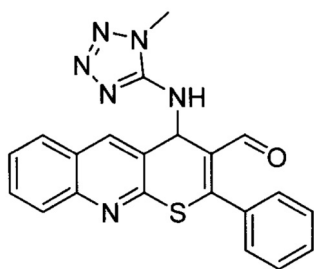
30



4-((5-Амино-1H-тетразол-1-ил)амино)-2-фенил-4H-тиопирано[2,3-b]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 88%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 228-229°C; ИК (KBr), ν , см⁻¹: 3174, 1658, 1581; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ , м.д.: 9.26 (1H, с, CH=O), 8.46 (1H, с, CH), 8.01 (2H, дт, J=8.2, 1.4 Гц, CH), 7.85 (1H, ддд, J=8.5, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.74 - 7.68 (2H, м, CH), 7.68 - 7.56 (5H, м, CH), 6.22 (2H, с, NH₂), 5.98 (1H, д, J=3.6 Гц, CH-NH₂); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц), δ , м.д.: 186.52, 160.82, 154.90, 154.45, 147.20, 139.53 (CH), 133.52, 131.85 (CH), 131.72, 130.80 (CH), 129.54 (CH), 128.88, 128.13, 127.53 (CH), 127.41, 126.35, 124.73, 55.08 (CH-NH); HRMS (ESI), m/z: 424.0938 [M+Na]⁺ (вычислено для C₂₀H₁₅N₇OSNa: 424.0951).

45

5



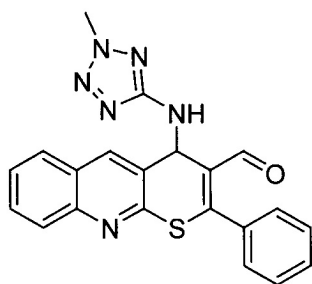
10

15

20

4-((1-Метил-1Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 89%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 258-259°C; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3435, 1666, 1580; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.87 (1H, с, CH_{пиридиновое кольцо хинолина}), 8.10 (1H, д, J=8.2 Гц, H_{Ar}), 7.99 (1H, д, J=8.5 Гц, H_{Ar}), 7.87 - 7.78 (1H, м), 7.78 - 7.71 (2H, м, H_{Ar}), 7.63 (4H, дт, J=10.2, 3.9 Гц, H_{Ar}), 7.48 (1H, д, J = 6.5 Гц, CH-NH), 6.46 (1H, д, J = 6.4 Гц, CH-NH), 3.67 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц), δ , м.д.: 186.58 (CH=O), 159.73, 155.20, 153.89, 147.01, 138.48 (CH_{Ar}), 133.44, 131.73, 131.59, 130.91 (CH_{Ar}), 129.48 (CH_{Ar}), 129.03 (CH_{Ar}), 127.97 (CH_{Ar}), 127.69 (CH_{Ar}), 127.47, 127.41, 126.59, 49.23 (CH-NH), 32.47 (CH₃); HRMS (ESI), m/z : 401.1183 [M+H]⁺ (вычислено для C₂₁H₁₇N₆OS: 401.1179).

25



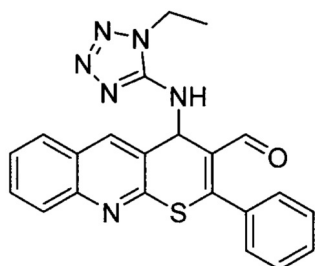
30

35

40

4-((2-Метил-2Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 94%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 267°C с разложением; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3433, 1658, 1559; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.76 (1H, с, CH_{пиридиновое кольцо хинолина}), 8.09 (1H, д, J = 8.1 Гц, CH_{Ar}), 7.98 (1H, д, J = 8.8 Гц, CH_{Ar}), 7.85 - 7.79 (1H, м, CH_{Ar}), 7.76 (2H, д, J = 6.7 Гц, CH_{Ar}), 7.61 (4H, с, CH_{Ar}), 7.51 (1H, д, J = 5.9 Гц, CH-NH), 6.24 (1H, д, J = 5.9 Гц, CH-NH), 4.15 (3H, с, CH₃); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц), δ , м.д.: 186.48 (CH=O), 166.78, 159.61, 154.19, 146.84, 138.09 (CH), 133.59, 131.49 (CH), 131.38, 130.91 (CH), 129.36 (CH), 128.98 (CH), 128.30, 127.96 (CH), 127.40 (CH), 127.29, 127.07, 48.59 (CH-NH), 39.67 (CH₃); HRMS (ESI), m/z : 401.1184 [M+H]⁺ (вычислено для C₂₁H₁₇N₆OS: 401.1179).

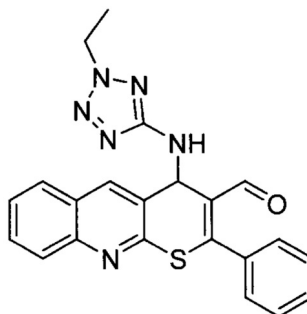
45



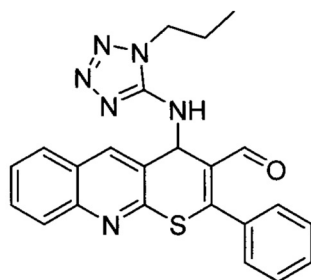
4-((1-Этил-1Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 93%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 245-246°C; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3220, 1666, 1577; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.87 (1H, с, CH), 8.10 (1H, д, $J=8.2$ Гц, CH), 7.99 (1H, д, $J=8.5$ Гц, CH), 7.84 (1H, тд, $J=7.2, 3.6$ Гц, CH), 7.77 - 7.70 (2H, м, CH), 7.70 - 7.58 (4H, м, CH), 7.45 (1H, д, $J=6.5$ Гц, NH), 6.46 (1H, д, $J=6.2$ Гц, CH-NH), 4.09 (2H, кв, $J=7.2$ Гц, CH_2), 1.20 (3H, т, $J=7.2$ Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц), δ , м.д.: 186.59, 162.81, 159.67, 154.52, 153.87, 147.01, 138.49 (CH), 133.43, 131.75 (CH), 131.61 (CH), 130.91 (CH), 129.49 (CH), 129.02 (CH), 127.99 (CH), 127.74, 127.48, 127.43 (CH), 126.68, 49.33 (CH-NH), 40.49 (CH_2), 14.44 (CH_3); HRMS (ESI), m/z : 437.1157 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OSNa}$: 437.1155).

4-((2-Этил-2Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 87%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 231-232°C; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3313, 1643, 1550; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.78 (1H, с,

CH), 8.07 (1H, д, $J=8.1$ Гц, CH), 7.97 (1H,



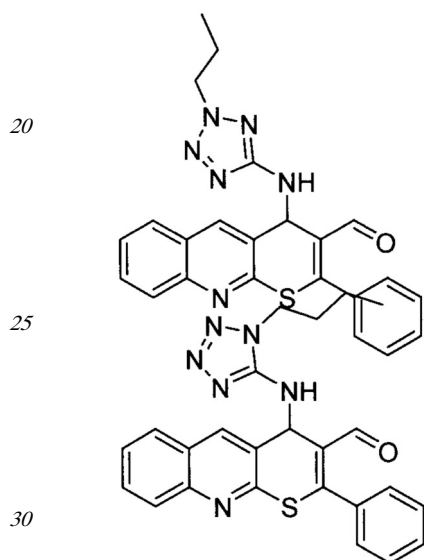
д, $J=8.5$ Гц, CH), 7.85 - 7.72 (3H, м, CH), 7.66 - 7.57 (4H, м, CH), 7.52 (1H, д, $J=5.8$ Гц, NH), 6.22 (1H, д, $J=5.1$ Гц, CH), 4.47 (2H, квд, $J=7.1, 3.7$ Гц), 1.45 (3H, т, $J=7.3$ Гц); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц), δ , м.д.: 186.47, 166.58, 166.53, 159.76, 154.23, 146.83, 138.28 (CH), 133.59, 131.49, 131.37, 130.91 (CH), 129.35 (CH), 128.86, 128.25, 127.97 (CH), 127.35, 126.86, 48.58 (CH-NH), 48.00 (CH_2), 14.53 (CH_3); HRMS (ESI), m/z : 437.1151 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OSNa}$: 437.1155).



4-((1-Пропил-1Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 92%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 247-248°C; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3318, 1668, 1565; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.86 (1H, с, CH), 8.10 (1H, д, $J=8.2$ Гц, CH), 7.98 (1H, д, $J=8.5$ Гц, CH), 7.83 (1H, т, $J=7.7$ Гц, CH), 7.72 (2H, дд, $J=7.2, 2.0$ Гц, CH), 7.63 (4H, кв, $J=6.9, 6.2$ Гц, CH), 7.44 (1H, д, $J=6.5$ Гц, NH), 6.46 (1H, д, $J=6.5$ Гц, CH-NH), 4.03 (2H, тд, $J=6.9, 4.1$ Гц, CH_2), 1.61 (2H, г, $J=7.2$ Гц, CH_2), 0.69 (3H, т, $J=7.1$ Гц, CH_3); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц), δ , м.д.: 186.58, 159.56, 154.87, 153.82,

147.01, 138.41 (CH), 133.43, 131.74, 131.59 (CH), 130.90 (CH), 129.51 (CH), 129.01, 127.98 (CH), 127.73, 127.49, 127.42 (CH), 126.68, 49.36 (CH-NH), 46.53 (CH₂), 22.23 (CH₂), 10.95 (CH₃); HRMS (ESI), m/z: 451.1317 [M+Na]⁺ (вычислено для C₂₃H₂₀N₆OSNa: 451.1312).

5 4-((2-Пропил-2Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-б]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 95%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 237-238°C; ИК (KBr), ν, см⁻¹: 3305, 1666, 1566; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ, м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.77 (1H, с, CH), 8.09 - 8.03 (1H, м, CH), 7.98 (1H, дд, J=8.6, 5.0 Гц, CH), 7.82 (1H, ддд, J=8.5, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.76 (2H, дд, J=7.6, 1.9 Гц, CH), 7.67 - 7.56 (4H, м, CH), 7.53 (1H, д, J=5.9 Гц, NH), 6.22 (1H, д, J=5.9 Гц, CH-NH), 4.47 - 4.35 (2H, м, CH₂), 1.88 (2H, гд, J=7.0, 2.5 Гц, CH₂), 0.77 (3H, т, J=7.4 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц), δ, м.д.: 186.49, 166.56, 154.20, 146.82, 138.21 (CH), 133.57, 131.52, 131.39 (CH), 130.92 (CH), 129.36 (CH), 128.84 (CH), 128.21, 127.96 (CH), 127.32 (CH), 126.82, 54.19 (CH₂), 48.60 (CH-NH), 22.46 (CH₂), 11.19 (CH₃); HRMS (ESI), m/z: 451.1308 [M+Na]⁺ (вычислено для C₂₃H₂₀N₆OSNa: 451.1312).

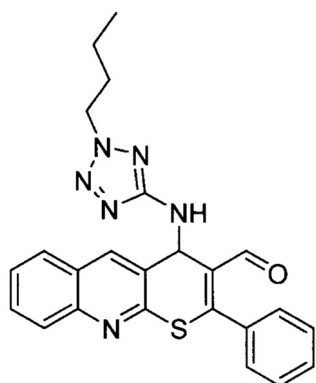


4-((1-Бутил-1Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-б]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 87%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 220-221°C; ИК (KBr), ν, см⁻¹: 3232, 1662, 1569; ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ, м.д.: 9.35 (1H, с, CH=O), 8.84 (1H, с, CH), 8.09 (1H, д, J=8.2 Гц, CH), 7.99 (1H, д, J=8.5 Гц, CH), 7.83 (1H, ддд, J=8.4, 6.8, 1.4 Гц, CH), 7.71 (2H, дд, J=7.1, 2.2 Гц, CH), 7.68 - 7.58 (4H, м, CH), 7.43 (1H, д, J=6.5 Гц, NH), 6.46 (1H, д, J=6.4 Гц, CH-NH), 4.06 (2H, дт, J=11.8, 7.1 Гц, CH₂), 1.55 (2H, п, J=7.2 Гц, CH₂), 1.03 (2H, дтд, J=13.2, 8.4, 7.9, 4.2 Гц, CH₂), 0.71 (3H, т, J=7.3 Гц, CH₃); ¹³C ЯМР (DMSO-d₆, 101 МГц), δ, м.д.: 186.57, 159.59, 154.83, 153.82, 147.01, 138.36 (CH), 133.43, 131.75, 131.60 (CH), 130.87 (CH), 129.51 (CH), 129.01, 127.97 (CH), 127.74, 127.47 (CH), 127.42, 126.64, 49.36 (CH-NH), 44.80 (CH₂), 30.70 (CH₂), 19.21 (CH₂), 13.69 (CH₃); HRMS (ESI), m/z: 465.1476 [M+Na]⁺ (вычислено для C₂₄H₂₂N₆OSNa: 465.1468).

35

40

45



4-((2-Бутил-2Н-тетразол-5-ил)амино)-2-фенил-4Н-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид. Выход: 88%. Бесцветные кристаллы; т. пл. 204-205°C; ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 3240, 1666, 1558; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц), δ , м.д.: 9.32 (1H, с, CH=O), 8.76 (1H, с, CH), 8.09 - 8.02 (1H, м, CH), 7.97 (1H, д, $J=8.6$ Гц, CH), 7.81 (1H, ддд, $J=8.4, 6.8, 1.4$ Гц, CH), 7.78 - 7.72 (2H, м, CH), 7.67 - 7.56 (4H, м, CH), 7.54 (1H, д, $J=5.9$ Гц, NH), 6.20 (1H, д, $J=5.8$ Гц, CH-NH), 4.52 - 4.37 (2H, м, CH₂), 1.81 (2H, ддт, $J=13.6, 6.7, 4.2$ Гц, CH₂), 1.15 (2H, г, $J=7.5$ Гц, CH₂), 0.80 (3H, т, $J=7.3$ Гц, CH₃); ^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , 101 МГц), δ , м.д.: 186.48, 166.54, 159.80, 154.23, 146.82, 138.26 (CH), 133.58, 131.51 (CH), 131.38, 130.93, 129.35 (CH), 128.84, 128.21, 127.98 (CH), 127.30 (CH), 126.78, 52.36 (CH₂), 48.61 (CH-NH), 30.96 (CH₂), 19.48 (CH₂), 13.66 (CH₃); HRMS (ESI), m/z : 465.1473 [M+Na]⁺ (вычислено для C₂₄H₂₂N₆OSNa: 465.1468).

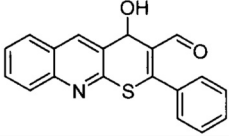
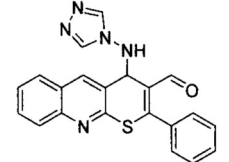
Пример 2. Оценка биологической активности соединений. В отдельной серии экспериментов оценивали цитотоксические свойства соединений. Из исследуемых веществ готовили серию трехкратных разведений (300-3.7 мкг/мл), после чего вносили их в лунки планшетов с монослоем клеток MDCK (ATCC CCL-34). Планшеты инкубировали 72 ч при 36°C. Анализ выживаемости клеток проводили при помощи метилтетразолиевого теста (МТТ): в лунки вносили раствор метилтетразолийбромида (0.5 мг/мл), который под действием митохондриальных ферментов переходит в нерастворимое фиолетовое производное формазана. Планшеты с клетками выдерживали в течение 2 ч. Осадок растворяли в 0.1 мл на лунку ДМСО. Оптическую плотность в лунках измеряли на планшетном ридере Thermo Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific, USA) при длине волны 540 нм. На основании полученных данных рассчитывали значение CC_{50} , т.е. концентрацию соединения, приводящую к снижению оптической плотности вдвое по сравнению с лунками без добавления веществ.

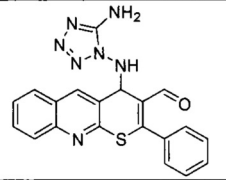
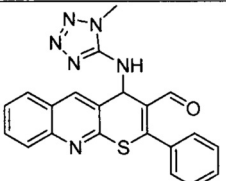
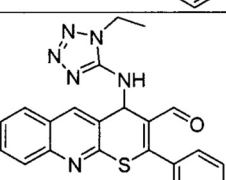
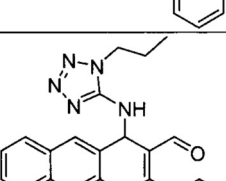
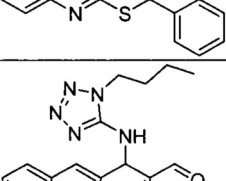
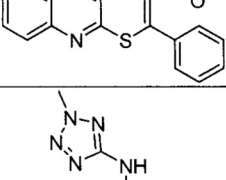
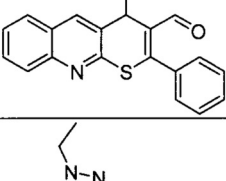
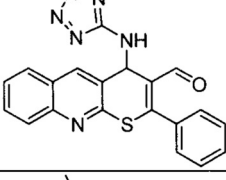
Пример 3. Оценка противовирусной активности соединений в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1)

Исследование проводили при помощи теста на снижение степени цитопатического действия. В опытах использовали вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и SARS-CoV-2 из коллекции вирусных штаммов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Изучаемые вещества в диапазоне концентраций 4-300 мкг/мл вносили к клеткам в лунках планшета, инкубировали в течение 1 ч, затем клетки заражали вирусом в дозе 0.01 TCID₅₀ на клетку. Клетки инкубировали в течение 72 ч, после чего проводили анализ выживаемости клеток при помощи метилтетразолиевого теста, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию для каждого соединения (IC₅₀), т.е. концентрацию, которая на 50%

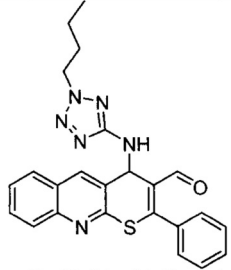
снижала степень вирусной деструкции клеток, и индекс селективности - отношение CC_{50} к IC_{50} . Активными считали соединения, у которых SI был 10 и выше. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Цитотоксичность и противовирусная активность соединений *in vitro* против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34, где CC_{50} - цитотоксическая концентрация; концентрация, вызывающая гибель 50% клеток; IC_{50} - эффективная концентрация; концентрация, приводящая к 50% ингибированию репликации вируса; SI - индекс селективности; отношение 50%-цитотоксической концентрации соединения и 50%-ингибирующей активности вируса гриппа (CC_{50}/IC_{50}).

Соединение	CC_{50} , мкмоль	IC_{50} , мкмоль	SI
	>900	30 ± 5	31
	>750	161.4 ± 10.9	>5

5		>750	190.3±26.4	>4
10		>750	190.3±26.4	>4
15		>700	>700	1
20		>700	293.8±30.8	>2
25		>650	384.1±42.1	>2
30		549±26.6	>249.7	<2
35		>700	605.6±62.9	>1
40		>700	18.4±2.7	>38

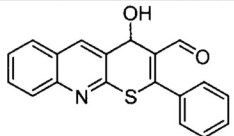
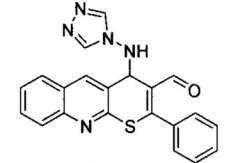
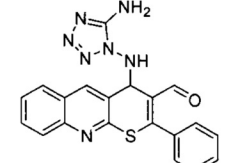
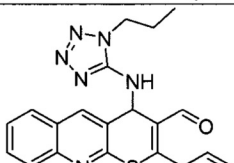
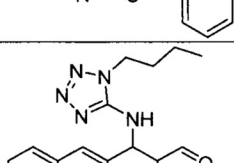
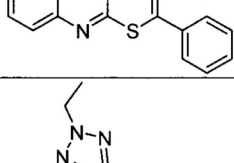
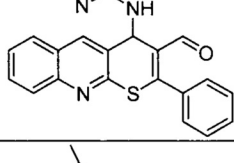
45

	68.9±42.4	>24.9	<3
Ремантадин	312.3±22.8	64.1±7.2	5

Пример 4. Оценка противовирусной активности соединений в отношении коронавируса SARS-CoV-2.

Исследование проводили при помощи теста на снижение степени цитопатического действия. В опытах использовали вирус SARS-CoV-2 из коллекции вирусных штаммов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Изучаемые вещества в диапазоне концентраций 3.7 - 300 мкг/мл вносили в лунки планшета с монослоем клеток, инкубировали в течение 1 ч, после чего клетки заражали вирусом в дозе 0.01 TCID₅₀ на клетку. Клетки инкубировали в течение 72 ч, после чего проводили анализ выживаемости клеток при помощи метилтетразолиевого теста, как описано выше. На основании полученных данных рассчитывали 50% ингибирующую концентрацию для каждого соединения (IC₅₀), т.е. концентрацию, которая на 50% снижала степень вирусной деструкции клеток, и индекс селективности - отношение CC₅₀ к IC₅₀. Активными считали соединения, у которых SI был 10 и выше. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Цитотоксичность и антивирусная активность соединений *in vitro* против вируса SARS-CoV-2, где CC₅₀ - цитотоксическая концентрация; концентрация, вызывающая гибель 50% клеток; IC₅₀ - эффективная концентрация; концентрация, приводящая к 50% ингибированию репликации вируса; SI - индекс селективности; отношение 50%-цитотоксической концентрации соединения и 50%-ингибирующей активности вируса гриппа (CC₅₀/IC₅₀).

	Соединение	CC ₅₀ , МКМОЛЬ	IC ₅₀ , МКМОЛЬ	SI
5		124.6	>103	<1
10		41.8	>28	<1
15		124.8	15.4	8
20		585.7	61.1	10
25		677.9	52.9	13
30		>723.8	191.6	>4
35		>700.1	119.9	>6
	Фавипиравир	806	49	16

40 Техническим результатом заявленного способа является синтез серии тиопирано[2,3-b]хинолинов формулы 1, проявляющих мультитаргетную активность против пандемически опасных вируса гриппа А и вируса SARS-CoV-2, заключающийся во взаимодействии 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и его азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем с использованием неорганического основания карбоната калия в ацетонитриле при комнатной температуре с выходами реакций 87-95%.

45 Заявленный способ получения тиопирано[2,3-b]хинолинов формулы 1, проявляющих активность против вируса гриппа А и SARS-CoV-2, имеет существенные технико-экономические преимущества по сравнению с известным мировым уровнем техники:

он позволяет использовать доступный в РФ нелетучий карбонат калия вместо токсичного, легколетучего, легковоспламеняющегося органического основания триэтиламина, не производящегося в РФ. Это делает метод пригодным для малотоннажного производства целевых продуктов.

5 Соединения 1 показали высокую активность против вируса гриппа А и умеренную активность против вируса SARS-CoV-2, что говорит о мультитаргетном действии веществ.

Источники научно-технической информации:

1. Vitaku, E.; Smith, D.T.; Njardarson, J.T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution
10 Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J Med Chem* 2014, 57, 10257-10274, doi:10.1021/jm501100b.
2. Chupakhin, O.N.; Ulomsky E. N. Thematic Issue "Heterocycles against Viruses." *Chem Heterocycl Compd (N Y)* 2021, 57, 325, doi:10.1007/sl0593-021-02911-9.
3. Pathania, S.; Narang, R.K.; Rawal, R.K. Role of Sulphur-Heterocycles in Medicinal
15 Chemistry: An Update. *Eur J Med Chem* 2019, 180, 486-508, doi:10.1016/j.ejmech.2019.07.043.
4. Артемьев, Г.А.; Бондарев, В.П.; Борисевич, С.В.; Васин, А.В.; Воинков, Е.К.; Главатских, С.А.; Деева, Э.Г.; Егоров, В.В.; Забелина, О.Н.; Загородникова, К.А.; et al. Триазавирин - Противовирусный Препарат Нового Поколения; Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН: Екатеринбург, 2016;
- 20 5. Shirley, M. Baloxavir Marboxil: A Review in Acute Uncomplicated Influenza. *Drugs* 2020, 80, 1109-1118, doi:10.1007/s40265-020-01350-8.
6. Nojomi, ML; Yassin, Z.; Keyvani, H.; Makiani, M.J.; Roham, M.; Laali, A.; Dehghan, N.; Navaei, M.; Ranjbar, M. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *BMC Infect Dis* 2020, 20:954, doi:10.1186/s12879-020-05698-w.
- 25 7. Jarvis, B.; Faulds, D. Lamivudine. A Review of Its Therapeutic Potential in Chronic Hepatitis B. *Drugs* 1999, 58, 101-141, doi: 10.2165/00003495-199958010-00015.
8. Vasilyev, P.; Kosolapov, V.; Spasov, A.; Yanalieva, L. Polyfunctional Multitarget Drugs as a Basis of Pharmacology of the 21st Century. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Serija 11. Estestvennye nauki* 2018, 36-39, doi: 10.15688/jvolsul.1.2018.1.6.
- 30 9. Talevi, A. Multi-Target Pharmacology: Possibilities and Limitations of the "Skeleton Key Approach" from a Medicinal Chemist Perspective. *Front Pharmacol* 2015, 6, doi:10.3389/fphar.2015.00205.
10. Wu, L.; Wang, Y.; Song, H.; Tang, L.; Zhou, Z.; Tang, C. Enantioselective Organocatalytic Domino Michael/Aldol Reactions: An Efficient Procedure for the Stereocontrolled Construction
35 of 2H-Thiopyrano[2,3-b]Quinoline Scaffolds. *Chem Asian J* 2013, 8, 2204-2210, doi:10.1002/asia.201300450.
11. Wu, L.; Wang, Y.; Song, H.; Tang, L.; Zhou, Z.; Tang, C. Synthesis of Optically Active 2H-Thiopyrano[2,3-b]Quinolines with Three Contiguous Stereocenters via an Organocatalytic Asymmetric Tandem Michael-Henry Reaction. *Adv Synth Catal* 2013, 355, 1053-1057, doi:
40 10.1002/adsc.201300086.
12. Alizadeh, A.; Roosta, A.; Amir Ashjaee Asalemi, K. One-Pot Three-Component Synthesis of 2H-Thiopyrano[2,3-b]Quinoline-2,3-Dicarboxylates from 2-Mercaptoquinoline-3-Carbaldehydes, Dialkyl Acetylenedicarboxylates and Ph₃P. *Journal of Sulfur Chemistry* 2018, 39, 435-442, doi: 10.1080/17415993.2018.1449845.
- 45 13. Khranchikhin, A.V.; Skryl'nikova, M.A.; Gureev, M.A.; Zarubaev, V. V.; Esaulkova, I.L.; Ilyina, P.A.; Mammeri, O.A.; Spiridonova, D.V.; Porozov, Y.B.; Ostrovskii, V.A. Novel 1,2,4-Triazole- and Tetrazole-Containing 4H-Thiopyrano[2,3-b]Quinolines: Synthesis Based on the Thio-Michael/Aza-Morita-Baylis-Hillman Tandem Reaction and Investigation of Antiviral Activity.

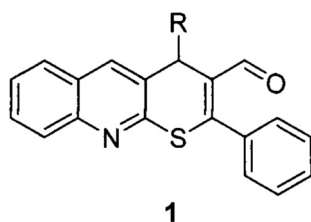
Molecules 2023, 28, 7427, doi: 10.3390/molecules28217427.

14. Nandeshwarappa, B.P.; Aruna Kumar, D.B.; Kumaraswamy, M.N.; Ravi Kumar, Y.S.; Bhojya Naik, H.S.; Mahadevan, K.M. Microwave Assisted Synthesis of Some Novel Thiopyrano [2,3-b]Quinolines as a New Class of Antimicrobial Agent. Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem
 5 2006, 181, 1545-1556, doi:10.1080/10426500500366285.

15. Ostrovskii, V.A.; Miron, S.B.; Pavlyukova, Yu.N. A Chemical Technologist's View on Import Substitution of Medicines. Russian Chemical Bulletin 2023, 72, 3037-3051, doi:10.1007/s11172-023-4116-3.

(57) Формула изобретения

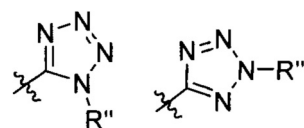
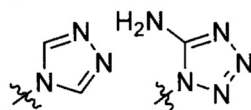
10 Способ получения тиопирано[2,3-б]хинолинов формулы 1, обладающих мультитаргетной противовирусной активностью,



R: OH, NHR'

R'': Me, Et, Pr, Bu

R':



30 где R является гидроксильной группой, NHR', R' - 1,2,4,-триазол-4-ил, 5-аминотетразол-1-ил, 1-R''-тетразол-5-ил, 2-R''-тетразол-5-ил, R'' - метил, этил, пропил, бутил, заключающийся во взаимодействии 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида и его азометиновых производных с 3-фенилпроп-2-иналем в ацетонитриле с использованием карбоната калия как неорганического основания при комнатной температуре.