

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого  
Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи



**Сапожникова Ирина Михайловна**

**СИНТЕЗ АЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНОВ КАК  
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2021

Работа выполнена на кафедре органической и биомолекулярной химии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

**Научный руководитель:** доктор химических наук, профессор,  
член-корреспондент РАН,  
**Русинов Владимир Леонидович**

**Официальные оппоненты:** **Островский Владимир Аронович**,  
доктор химических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский  
государственный технологический  
институт (технический университет)»,  
профессор кафедры химии и технологии  
органических соединений азота;  
**Коротяев Владислав Юрьевич**,  
доктор химических наук,  
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный  
университет имени первого Президента  
России Б.Н. Ельцина», ведущий научный  
сотрудник отдела химического  
материаловедения Научно-  
исследовательского института физики и  
прикладной математики Института  
естественных наук и математики;  
**Ганебных Илья Николаевич**,  
кандидат химических наук, ФГБУН  
Институт органического синтеза им. И.Я.  
Постовского Уральского отделения  
Российской академии наук, г.  
Екатеринбург, руководитель группы  
хроматомасс-спектрометрии

Защита диссертации состоится 15 декабря 2021 года в 12:00 ч на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.03.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=2998>  
Автореферат разослан «\_\_\_» ноября 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Органический синтез является фундаментальной задачей, совмещающей в себе самостоятельную научную значимость и средства достижения практически полезных результатов. Он включает как задачу создания новых органических соединений с исследованием их свойств и превращений, так и задачу поиска практической применимости новых знаний, в том числе в области разработки новых лекарственных препаратов.

Сахарный диабет является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения. Так, по данным Международной Федерации Диабета, на 2019 год в мире насчитывалось 463 миллиона людей в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих сахарным диабетом, а к 2045 году прогнозируется увеличение до 700 миллионов. При этом большинство случаев (более 90%) составляет сахарный диабет 2 типа. В Российской Федерации число случаев сахарного диабета оценивается в 8,3 млн (7,8% от взрослого населения).

Терапия сахарного диабета 2 типа направлена, в первую очередь, на снижение уровня сахара в крови, и включает применение множества препаратов, действующих на различные биологические мишени. Тем не менее, имеющаяся терапия не всегда позволяет достичь удовлетворительного контроля гликемии (содержания глюкозы в крови), а также необходимо учитывать побочные эффекты препаратов, такие как гипогликемия, увеличение массы тела и другие.

Значительной проблемой остаются осложнения сахарного диабета, развитие которых связано, прежде всего, с процессом неферментативного гликозилирования белков, или гликирования. В ходе гликирования, скорость которого резко увеличивается в условиях гипергликемии, карбонильные группы сахаров вступают в реакцию с аминокетонами белков, что приводит к структурной модификации белков и накоплению конечных продуктов гликирования (КПГ). Накопление КПГ в организме провоцирует многочисленные осложнения, такие как микрососудистые нарушения, нефро-, ретино-, нейропатии, значительно повышающие риск инвалидизации и преждевременной смертности. Селективное ингибирование реакции гликирования представляется перспективной стратегией лечения сахарного диабета, однако на сегодняшний день не существует применяемых в клинической практике препаратов с антигликирующим механизмом действия. Для некоторых препаратов проводились клинические исследования (например, аминогуанидин и пиридоксамин), однако они были прекращены ввиду неэффективности либо нежелательных побочных действий. Это обуславливает актуальность поиска не только новых сахароснижающих препаратов, но и антигликирующих препаратов, непосредственно купирующих развитие осложнений сахарного диабета.

**Степень разработанности темы исследования.** Конденсированные азолоазины – это обширный класс гетероциклических производных, включающий, в том числе, производные природных пуриновых оснований. Среди азолоазинов было описано множество биологически активных соединений, действующих на те или иные биологические мишени. Многие из описанных азолоазинов обладают противодиабетическим действием: в клинической практике применяются такие сахароснижающие производные азолоазинов, как линаглиптин и анаглиптин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4. Наличие азолоазинов, воздействующих и на другие противодиабетические мишени свидетельствует о перспективности поиска новых производных азолоазинов в качестве основы для разработки препаратов для лечения сахарного диабета. В частности, как биологически активные соединения хорошо известны азоло[5,1-с][1,2,4]триазины. Однако противодиабетическое действие азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов исследовано в меньшей степени, и, таким образом, дальнейшие работы в этом направлении представляют интерес.

**Целью работы** является направленный синтез конденсированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, исследование их биологической активности, с целью выявления соединений, обладающих противодиабетическим действием, и использование их в качестве основы для разработки новых перспективных лекарственных препаратов. Для достижения заданной цели были поставлены **следующие задачи:**

- разработка методов направленного синтеза 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с использованием новых СН-активных синтонов;

- разработка методов структурной модификации 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов по функциональным заместителям, исходя из их реакционной способности;

- создание библиотеки соединений для первичных исследований биологической активности *in vitro*;

- проведение первичных исследований биологической активности *in vitro* в отношении следующих важных мишеней для лечения сахарного диабета: реакции неферментативного гликозилирования белков, ферментов дипептидилпептидаза-4,  $\alpha$ -глюкозидаза, гликогенфосфорилаза;

- выбор наиболее перспективного соединения для проведения доклинических исследований. Проведение доклинических исследований выбранного препарата-кандидата, включающих: выбор оптимального пути синтеза, оптимизацию синтеза, определение показателей качества фармацевтической субстанции, определение сроков годности фармацевтической субстанции путем ускоренного и долгосрочного хранения.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.**

Разработаны методы синтеза производных 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, содержащих в положении 3 нитро-, карбэтокси-, циано-, бензоильную, морфолин-4-карбонильную, пирролидин-

1-карбонильную группы, основанные на взаимодействии солей азолил-5-диазония с СН-активными соединениями. Исследованы не описанные ранее реакции азосочетания с этил-3-морфолино-3-оксопропаноатом и 1,3-диморфолинопропан-1,3-дионом.

Рассмотрены подходы к синтезу новых производных 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, основанные на превращениях функциональных заместителей. Исследованы закономерности гидролиза производных, содержащих этоксикарбонильные группы. Исходя из соответствующих нитрилов разработаны методы синтеза, основанные на реакциях по нитрильной группе, для получения азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, содержащих в положении 3 амидоксимную и *трет*-бутилкарбомоильную группы, а также тиазолиновый цикл. Впервые применена реакция Мицунобу для алкилирования 3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов.

Исследована противодиабетическая активность *in vitro* производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, в отношении реакции неферментативного гликозилирования белков, ингибирования дипептидилпептидазы-4, гликогенфосфоорилазы,  $\alpha$ -глюкозидазы.

#### **Практическая значимость работы.**

Разработаны методы синтеза ряда недоступных ранее 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, представляющих интерес в качестве биологически активных соединений. Предложен эффективный одностадийный метод получения натриевых солей 3-цианоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов из пиридиновых солей.

Показано, что производные азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов являются эффективными антигликирующими соединениями и могут быть использованы для разработки новых противодиабетических лекарственных средств, предназначенных для лечения осложнений сахарного диабета. На основании исследований биологической активности и возможности разработки технологии, для доклинических исследований в качестве антигликирующего препарата выбран моногидрат натриевой соли 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она, (лабораторный шифр АВ-19). Проведены доклинические исследования препарата АВ-19, демонстрирующие возможность выведения данного препарата на клинические исследования.

**Методология и методы исследования** основаны на анализе литературных данных, направленном органическом синтезе запланированных соединений, анализе зависимости «структура-активность». Строение синтезированных соединений было подтверждено с использованием физических и физико-химических методов, таких как  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия (включая использование двумерных корреляционных спектров), элементный анализ, а также рентгеноструктурный анализ. Антигликирующую активность определяли *in vitro* на модели гликирования бычьего сывороточного альбумина глюкозой

флуориметрическим методом. Активность в отношении ферментов определяли *in vitro* спектрофотометрическим методом.

**Объекты исследования.** Азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины, замещенные по положениям 1, 3, 7, 8.

**Степень достоверности результатов** обеспечивалась применением современных методов анализа с использованием сертифицированного оборудования, а также хорошей воспроизводимостью экспериментальных результатов.

**Положения, выносимые на защиту:**

- разработка методов направленного синтеза 3-*R*-азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов с использованием реакции азосочетания с СН-активными соединениями;

- разработка методов структурной модификации производных азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов по положениям 1, 3, 8;

- результаты *in vitro* исследований противодиабетической активности синтезированных соединений;

- результаты доклинических исследований натриевой соли 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-4-она, моногидрата (АВ-19) как потенциального антигликирующего средства.

**Личный вклад автора** состоял в подборе и анализе литературных данных, посвященных соединениям азолоазиновой структуры с противодиабетической активностью, а так же синтезу и свойствам азоло[1,2,4]триазинов; планировании и проведении синтетических экспериментов, оптимизации методов синтеза, обработке и систематизации полученных результатов, написании и подготовке публикаций.

**Апробация результатов.** Результаты проведенных исследований были представлены в докладах на конференциях всероссийского и международного уровня, в том числе на Российской конференции с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина», посвященной памяти чл.-корр РАН В.С. Мархасина (Екатеринбург, 2016); XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016); Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (2017, 2020); V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018), 4-й Российской конференции с международным участием «МедХим-Россия 2019» (Екатеринбург, 2019).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 3 статьи в российских и международных рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и входящих в международные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science, 4 патента РФ, а также 1 статья и 9 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Работа выполнена** в соответствии с планом работ государственного контракта № 14.N08.11.0204, государственного задания Минобрнауки России

№ 4.6351.2017/8.9, проекта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № FEUZ-2020-0058 (H687.42Б.223/20).

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 162 листах машинописного текста и включает следующие разделы: введение, литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3), заключение, список цитируемой литературы. Диссертация содержит 25 схем, 56 рисунков и 38 таблиц. Библиографический список содержит 167 ссылок на литературные источники.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую благодарность академику Чупахину О.Н. и к.х.н. Котовской С.К. - за постоянное внимание к работе и ценные советы; к.х.н. Ельцову О.С. - за проведение спектроскопических исследований; группе элементного анализа под руководством к.х.н. Баженовой Л.Н. (Институт органического синтеза УРО РАН, г. Екатеринбург); к.х.н. Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УРО РАН, г. Екатеринбург) - за проведение рентгеноструктурного анализа; к.х.н. Тумашову А.А. (Институт органического синтеза УРО РАН, г. Екатеринбург) - за проведение ВЭЖХ исследований; к.х.н. Первой М.Г. (Институт органического синтеза УРО РАН, г. Екатеринбург) - за проведение ГЖХ исследований; Мехяеву А.В. (Институт органического синтеза УРО РАН, г. Екатеринбург) - за проведение термогравиметрических исследований; к.х.н. Коряковой О.В. (Институт органического синтеза УРО РАН, г. Екатеринбург) - за запись ИК-спектров; к.х.н. Глазыриной Ю.А. (Уральский Федеральный университет) - за проведение химического анализа препарата АВ-19; исследовательской группе под руководством академика РАН, д.м.н. Спасова А.А. (Волгоградский государственный медицинский университет) - за проведение испытаний *in vitro* на противодиабетическую активность и проведение доклинических исследований препарата АВ-19.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении раскрыта актуальность темы исследования, его цели и задачи, научная новизна и практическая значимость работы. **Литературный обзор (глава 1)** посвящен препаратам азолазиновой структуры, обладающим активностью в отношении сахарного диабета, и рассмотрению методов синтеза азола[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов. В **главе 2** обсуждается синтез библиотеки конденсированных азола[5,1-с][1,2,4]триазинов, результаты *in vitro* исследований противодиабетической активности, а также доклинические исследования препарата АВ-19, обладающего антигликирующей активностью. Методики синтеза, физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений приведены в **Экспериментальной части (глава 3)**.

## 2. Обсуждение результатов

### 2.1. Создание библиотеки азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

В настоящей работе были использованы следующие подходы к получению функционализированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов:

1. Использование в качестве исходных соединений аминоказолов, содержащих различные заместители.

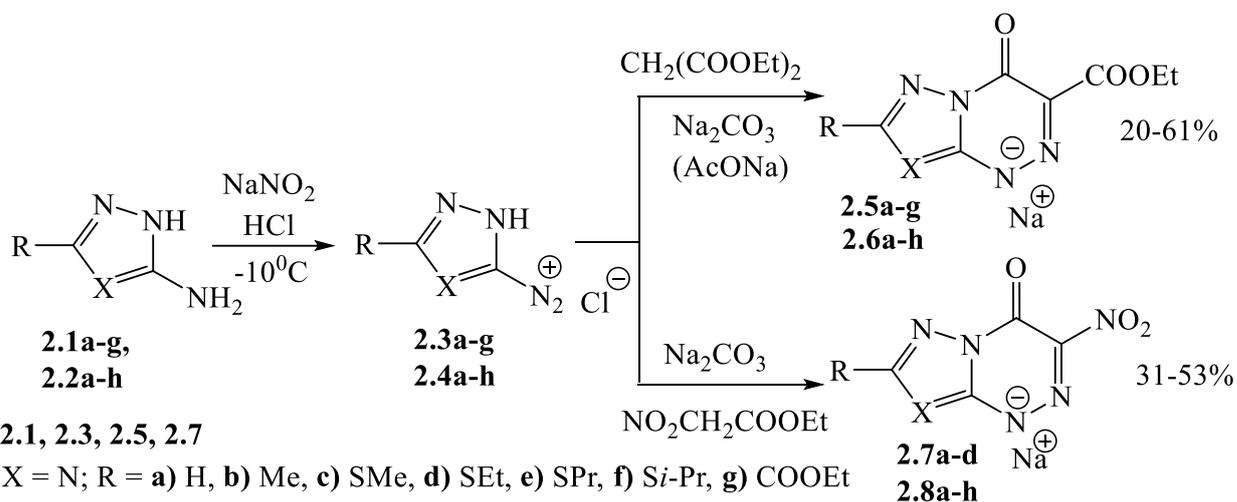
2. Расширение ряда СН-активных соединений, используемых в реакции азосочетания с солями диазония, полученными из исходных аминоказолов.

3. Структурная модификация полученных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, исходя из реакционной способности заместителей.

#### 2.1.1. Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов

Известным синтетическим подходом к получению 3-*R*-азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов является азосочетание солей диазония, полученных из аминоказолов, с СН-активными соединениями и последующая циклизация промежуточных гидразонов.

Схема 1

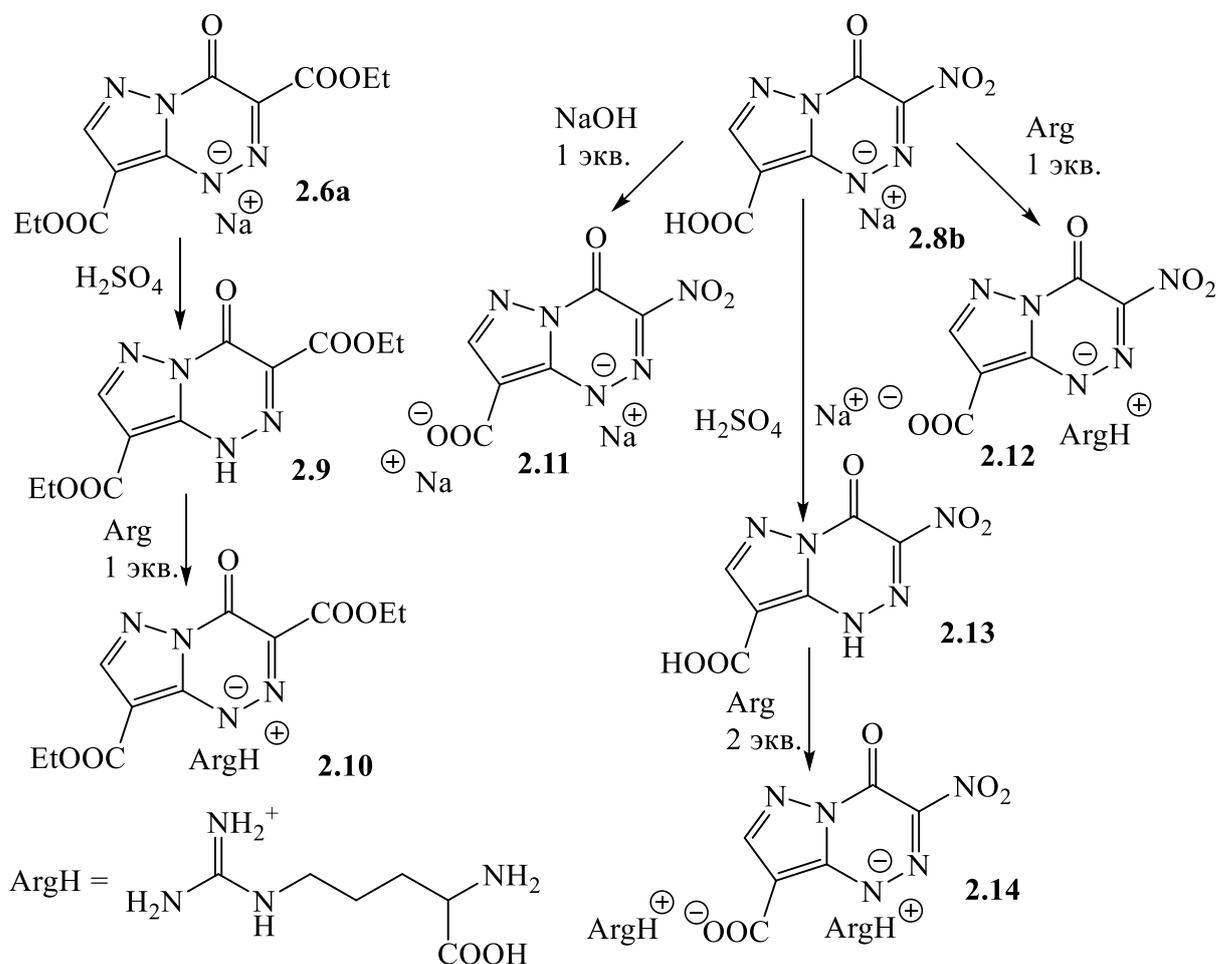


Для изучения противодиабетического действия нами были получены производные 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **2.5-2.8**, содержащие в положении 3 этоксикарбонильную и нитрогруппы, при использовании диэтилмалоната и этилнитроацетата в качестве СН-синтонов (схема 1). Исходные аминоказолы **2.1-2.2** подвергаются диазотированию в соляной кислоте нитритом натрия, а затем вводятся в азосочетание с диэтилмалонатом (этилнитроацетатом) в растворе 2М Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. В результате образуются гидразоны **2.3-2.4**, которые циклизуются при комнатной температуре без промежуточного выделения, давая в результате целевые продукты **2.5-2.8**. Недостатком данного метода является необходимость двух перекристаллизаций – из 50% уксусной кислоты для очистки от карбоната натрия, затем – из 50% этанола. При оптимизации синтеза нами предложен альтернативный метод получения 3-карбэтоксипроизводных: азосочетание

осуществляется в смеси ацетата натрия и этанола с последующей циклизацией при кипячении. При использовании данного метода достаточно одной перекристаллизации из 50% этанола, что способствует увеличению выхода продукта.

Для соединений **2.6a** и **2.8b** были синтезированы их различные кислотные и солевые формы для изучения зависимости биологической активности от противоиона (схема 2). Так, взаимодействием соединений **2.6a** и **2.8b** с концентрированной серной кислотой получены NH-кислоты **2.9** и **2.13**, из которых затем были получены соли аргинина **2.10** и **2.14**. Из соединения **2.8b** также были получены динатриевая и смешанная натриево-аргининовая соли **2.11** и **2.12**.

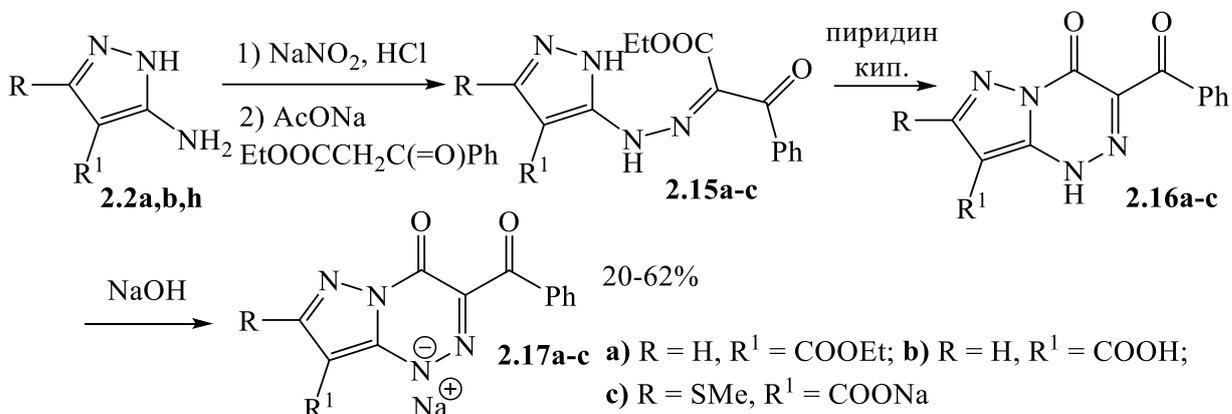
Схема 2



Из литературных данных известно, что биологическая активность замещенных азолазинов в большей степени зависит от характера заместителей, нежели от строения гетероциклического ядра. Так, наличие ароматических и алифатических липофильных фрагментов, а также амид- и карбонилсодержащих боковых цепей положительно влияет на активность в отношении ДПП-4; наличие ароматических заместителей также благоприятно для ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы. Таким образом, целесообразным представляется введение в структуру бензоильного фрагмента, удобным СН-реагентом для этого служит этилбензоилацетат.

Взаимодействие солей диазония с этилбензоилацетатом протекает с некоторыми особенностями, по сравнению с диэтилмалонатом и этилнитроацетатом. Азосочетанием солей диазония, полученных из производных аминопиразола **2.2**, с этилбензоилацетатом в среде ацетата натрия получены гидразоны **2.15a-c** (схема 3).

Схема 3



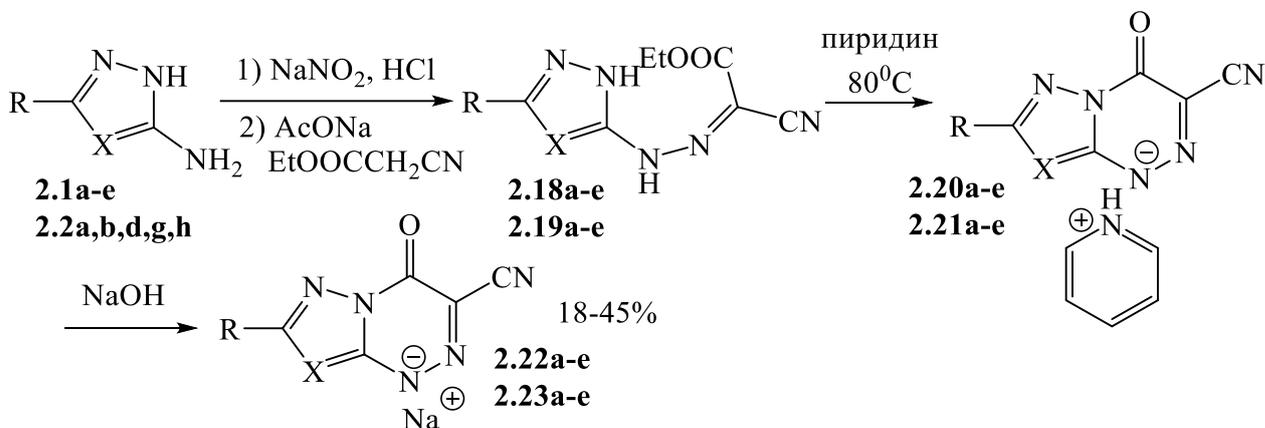
Кипячение гидразонов в смеси ацетата натрия и этанола не привело к полной циклизации, и была получена смесь продуктов. Неполная циклизация протекала также в случае использования раствора карбоната натрия. Полноты образования продуктов гетероциклизации удалось добиться в условиях кипячения гидразонов в пиридине. Полученные таким образом 3-бензоильные производные **2.16a-c** были переведены в форму натриевых солей **2.17a-c**. Примечательно, что производные **2.16a-c** были получены в NH-форме и не образовали пиридиниевых солей.

Нитрильная группа является фармакофором, присутствующим в структуре многих биологически активных соединений. CN фрагмент – небольшая полярная группа, которая может рассматриваться как биоизостер карбонильной, карбоксильной, гидроксильной групп и галогенов, а также способна к обратимому ковалентному взаимодействию с гидроксильной и тиольной группами серина и цистеина в составе белков, образуя имидаты и тиоимидаты, что обуславливает ингибирующее действие нитрилов в отношении некоторых ферментов.

Для синтеза 3-цианоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов в качестве CN-активного соединения нами был использован этилцианоацетат (схема 4). При этом гидразоны **2.18-2.19** способны циклизоваться как по сложноэфирной, так и по нитрильной группе, что, в случае использования раствора карбоната натрия в качестве среды для азосочетания, приводит к смеси двух продуктов – целевых триазинонов **2.22-2.23** и 4-аминопроизводных. При азосочетании в растворе ацетата натрия реакция останавливается на стадии образования гидразонов **2.18-2.19**. Для получения продукта циклизации был использован описанный ранее метод циклизации гидразонов в пиридине при кипячении, при этом были выделены пиридиниевые соли **2.20-2.21**. Кроме того, была проведена оптимизация условий реакции, температура была снижена до 80°C, что не ведет к снижению выхода, однако позволяет уменьшить число

примесей в конечном продукте. Для перевода пиридиниевых солей в натриевые был разработан удобный одностадийный метод, заключающийся в суспендировании пиридиниевой соли в этаноле с добавлением 1 эквивалента NaOH. Целевые натриевые соли **2.22-2.23** при этом кристаллизуются из раствора и отделяются фильтрацией.

Схема 4



**2.18, 2.20, 2.22** X = N; R = **a)** H, **b)** Me, **c)** SMe, **d)** SEt, **e)** SPr

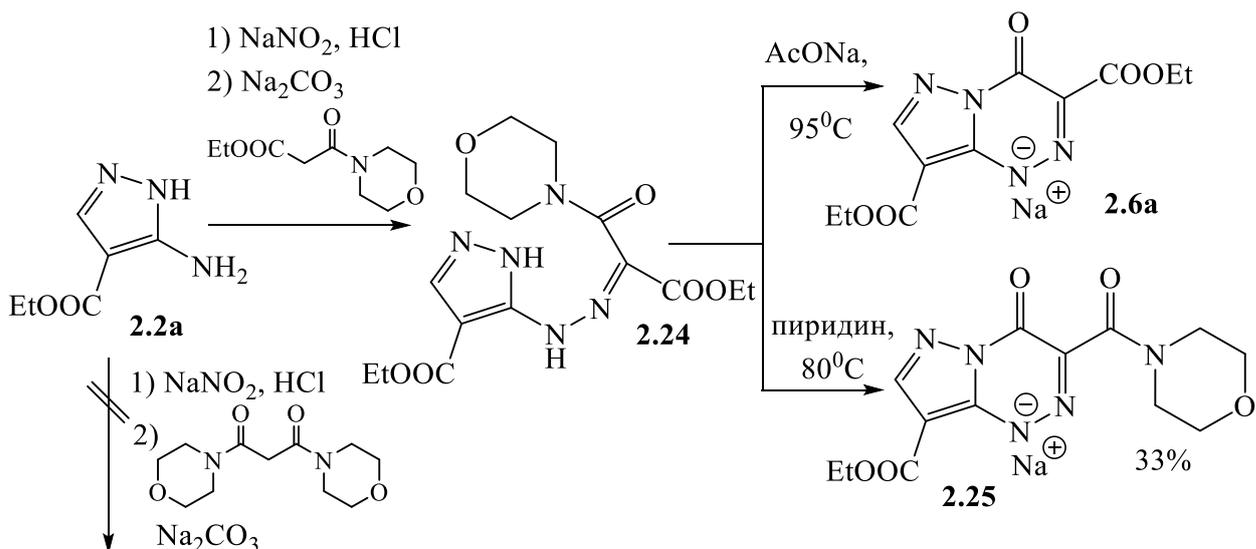
**2.19, 2.21, 2.23 a)** R = H, X = C-COOEt; **b)** R = H, X = C-COOH; **c)** R = H, X = CH;

**d)** R = SMe, X = C-COOEt; **e)** R = SMe, X = C-COONa

Примечательно, что в ряду триазолотриазинов 3-цианопроизводные являются тригидратами, в отличие от нитро- и карбэтоксипроизводных, являющихся, в основном, дигидратами. В ряду пиразолотриазинов количество кристаллизационной воды сильно зависит от характера заместителей в пиразольном цикле – так, соединения **2.23a** и **2.23c** представляют собой моногидраты; динатриевые соли **2.23b** и **2.23e**, содержащие карбоксильную группу, являются тетра- и пентагидратом соответственно; соединение **2.23d** – тригидрат. Наличие кристаллизационной воды было подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа, а также дериватографии.

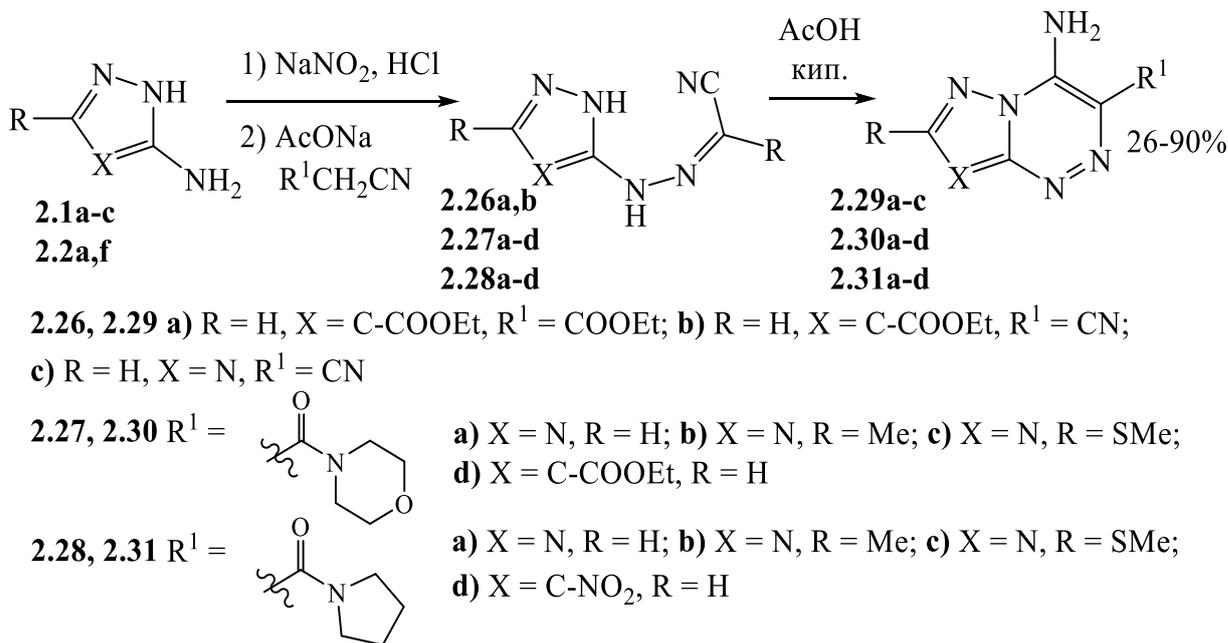
Далее нами было рассмотрено взаимодействие diaзосоединений, полученных из aminoазолов, с амидами малоновой кислоты, содержащими один и два морфолиновых цикла (схема 5). Так, азосочетание хлорида 4-этоксикарбонил-2H-пиразол-3-диазония, полученного из этилового эфира 5-аминопиразол-4-карбоновой кислоты **2.2a**, с этил-3-морфолино-3-оксипропаноатом в растворе карбоната натрия привело к получению гидразона **2.24**. В отличие от описанных выше реакций с использованием малонового эфира, в данном случае реакция останавливается на стадии образования гидразона, и дальнейшей циклизации не происходит. Кроме этого, попытка проведения азосочетания в растворе ацетата натрия показала отсутствие продуктов реакции, что связано с более низкой СН-активностью этил-3-морфолино-3-оксипропаноата по сравнению с малоновым эфиром. Еще менее активной СН-кислотой является 1,3-диморфолинопропан-1,3-дион, реакция с которым не происходит даже в растворе карбоната натрия.

Схема 5



Далее нами были рассмотрены различные варианты циклизации гидразона **2.24**. Кипячение в растворе ацетата натрия привело к циклизации по амидной группе с образованием этоксикарбонильного производного **2.6a**. Нагреванием гидразона **2.24** в пиридине при  $80^\circ\text{C}$  с последующей обработкой  $\text{NaOH}$  был получен целевой продукт **2.25**.

Схема 6

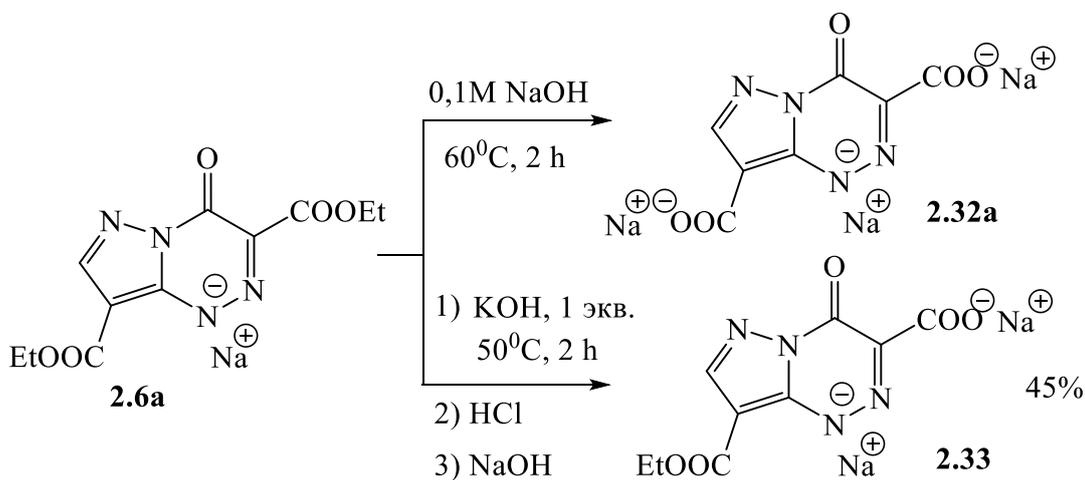
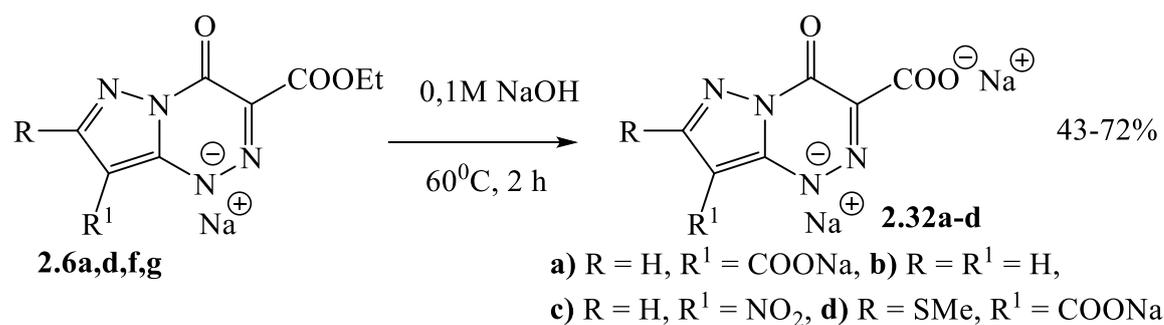


Использование  $\text{CN}$ -активных соединений, содержащих нитрильную группу, позволяет получить 4-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины. Нами были использованы этилцианоацетат, малондинитрил, 4-цианоацетилморфолин и 1-цианоацетилпирролидин, в результате получены 4-аминоазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **2.29-2.31** (схема 6). Азосочетание проводили в растворе ацетата натрия с выделением гидразона, далее гидразоны циклизовали в уксусной кислоте при кипячении в течение 1 ч.

## 2.1.2. Модификация функциональных групп азоло[5,1-с] [1,2,4]триазинов

Следующим направлением работы стала структурная модификация заместителей в полученных азолотриазинах. Таким образом могут быть получены соединения, содержащие лабильные группы в азольном цикле, которые подвергаются превращениям в условиях диазотирования, либо группы в положении 3, которые не могут быть введены с использованием СН-активных синтонов.

Схема 7



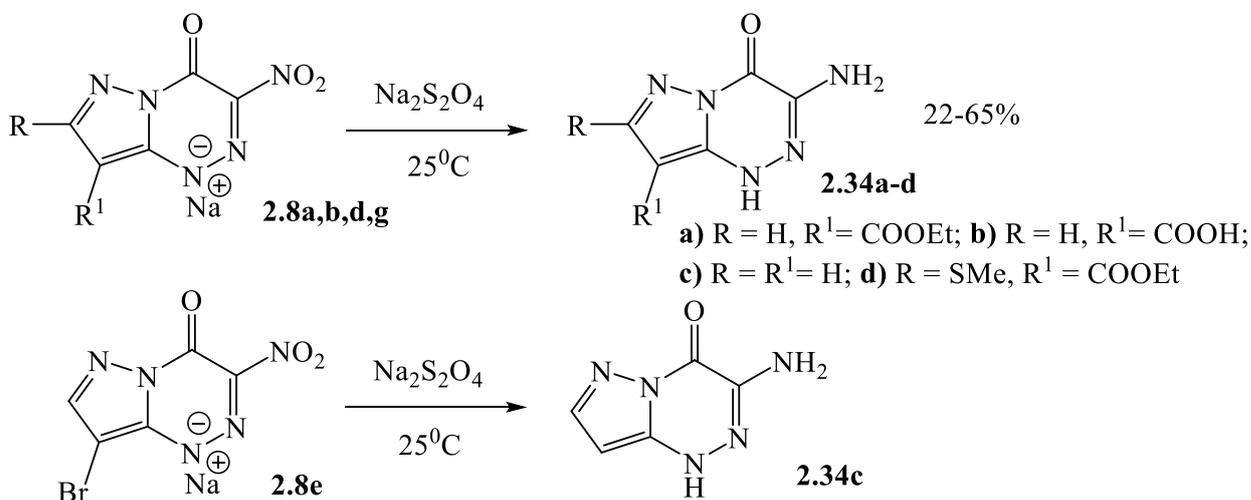
Гидролиз сложноэфирных групп позволяет получить производные, содержащие карбоксильную группу в положении 3. Так, щелочным гидролизом в 0,1М растворе NaOH при нагревании были получены соединения **2.32a-d** (схема 7). При этом соединение **2.6a**, содержащее две этоксикарбонильные группы в положениях 3 и 8, подвергается исчерпывающему гидролизу. Варьирование условий позволяет провести селективный гидролиз только одной сложноэфирной группы. Так, при использовании одного эквивалента KOH гидролизуется только этоксикарбонильная группа триазинового цикла с образованием продукта **2.33** (схема 2.7), гидроксид натрия в той же концентрации приводит к смеси продуктов.

Строение соединения **2.33** подтверждено с помощью сравнения <sup>13</sup>C ЯМР спектров соединений **2.6b** и **2.33**. Структура соединения **2.6b** трактуется однозначно, поскольку исходным соединением для него служит аминопиразолкарбоновая кислота **2.2b** (схема 1) и, следовательно, карбоксильная группа находится в положении 8. Отличие в <sup>13</sup>C ЯМР

спектрах позволяет идентифицировать соединение **2.33** как 3-карбоксилат-8-этоксикарбонил-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-он.

Следующим направлением стало получение 3-аминопроизводных путем восстановления нитрогруппы. В качестве восстановителя был использован дитионит натрия. Реакция протекает при комнатной температуре в воде, в результате получены аминапроизводные **2.34a-d** (схема 8). При попытке восстановления нитрогруппы в 3-нитро-8-бромпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазине **2.8e** наряду с восстановлением нитрогруппы происходит дебромирование с образованием незамещенного по пиразольному циклу производного **2.34c**. Об этом свидетельствует совпадение <sup>1</sup>H ЯМР спектров продукта и соединения **2.34c**, полученного из исходного 3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина **2.8d**, характерными сигналами в котором являются два дублета СН-групп пиразольного цикла и уширенный синглет аминогруппы.

Схема 8



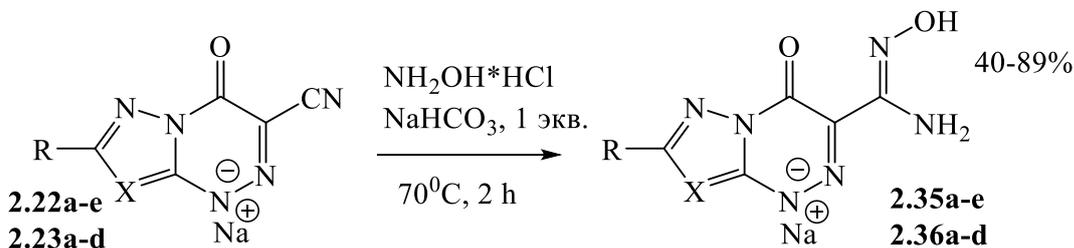
Нитрильная группировка является привлекательным структурным звеном для широкого круга химических превращений. Нитрилы проявляют двойственную реакционную способность - они вступают в реакции как по атому азота с электрофильными агентами, так и по атому углерода с нуклеофильными агентами, что открывает дополнительные синтетические возможности для введения фармакофорных групп.

В частности, нитрильные производные служат исходными реагентами для получения амидоксимов (схема 9). Введение амидоксимной группы обосновывается ее потенциальным положительным влиянием на антигликирующую активность. С одной стороны, амидоксимы, обладая нуклеофильными свойствами, способны взаимодействовать с реакционноспособными карбонильными соединениями, с другой – хорошо известны комплексообразующие свойства амидоксимов в отношении ионов металлов.

Нами установлено, что присоединение гидроксилamina к нитрильной группе в положении 3 азолотриазиновой системы протекает легко с образованием амидоксимов **2.35-2.36** (схема 9). Реакцию проводят в воде при

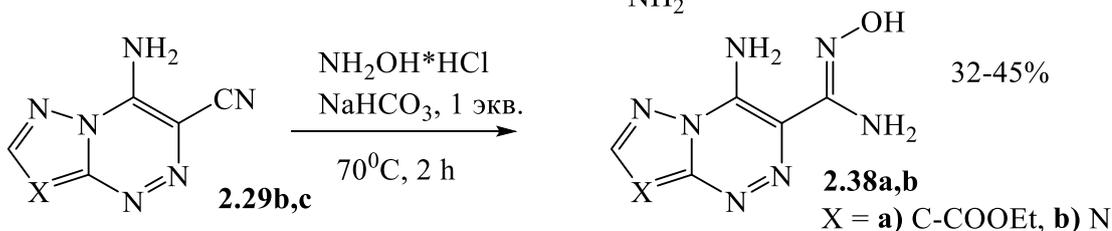
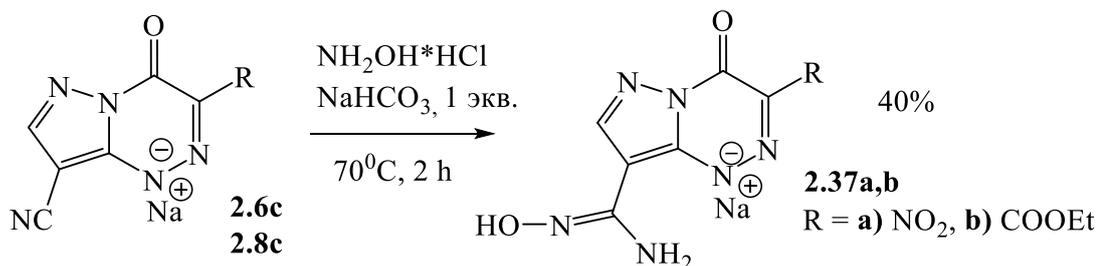
нагревании до 70°C в присутствии одного эквивалента гидрокарбоната натрия. В таких же условиях протекает реакция с 8-цианопроизводными **2.6с**, **2.8с**, в результате получены продукты **2.37а,б**.

Схема 9



**2.22, 2.35** X = N; R = a) H; b) Me; c) SMe; d) SEt; e) SPr

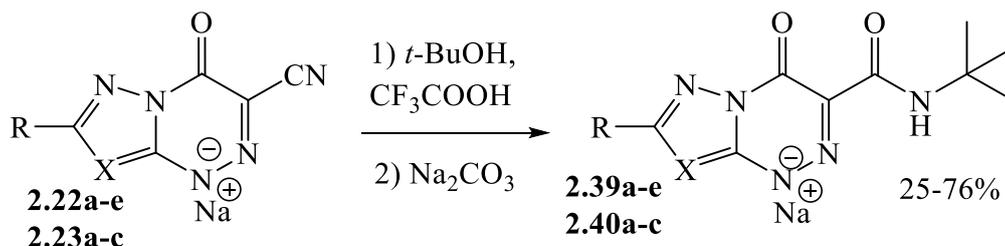
**2.23, 2.36** a) R = H, R<sup>1</sup> = COOEt; b) R = H, R<sup>1</sup> = COONa; c) R = R<sup>1</sup> = H; d) R = SMe, R<sup>1</sup> = COOEt



4-Аминопроизводные, содержащие цианогруппу в положении 3, также вступают в реакцию с гидроксиламином с образованием 3-амидоксим-4-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов **2.38**, однако реакции проводили в ДМФА вследствие плохой растворимости исходных субстратов в воде.

Примером реакций по нуклеофильному центру нитрильной группы является реакция Риттера, заключающаяся во взаимодействии CN-группы с карбокатионами в кислой среде с образованием N-замещенных амидов кислот. Так, в ходе взаимодействия 3-цианоазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с *трет*-бутанолом в среде трифторуксусной кислоты были получены 3-*трет*-бутилкарбомоилазоло[5,1-с][1,2,4]триазины **2.39-2.40** (схема 10). Реакции проводили при комнатной температуре в течение 2 ч.

Схема 10



**2.22, 2.39** X = N; R = a) H; b) Me; c) SMe; d) SEt; e) SPr

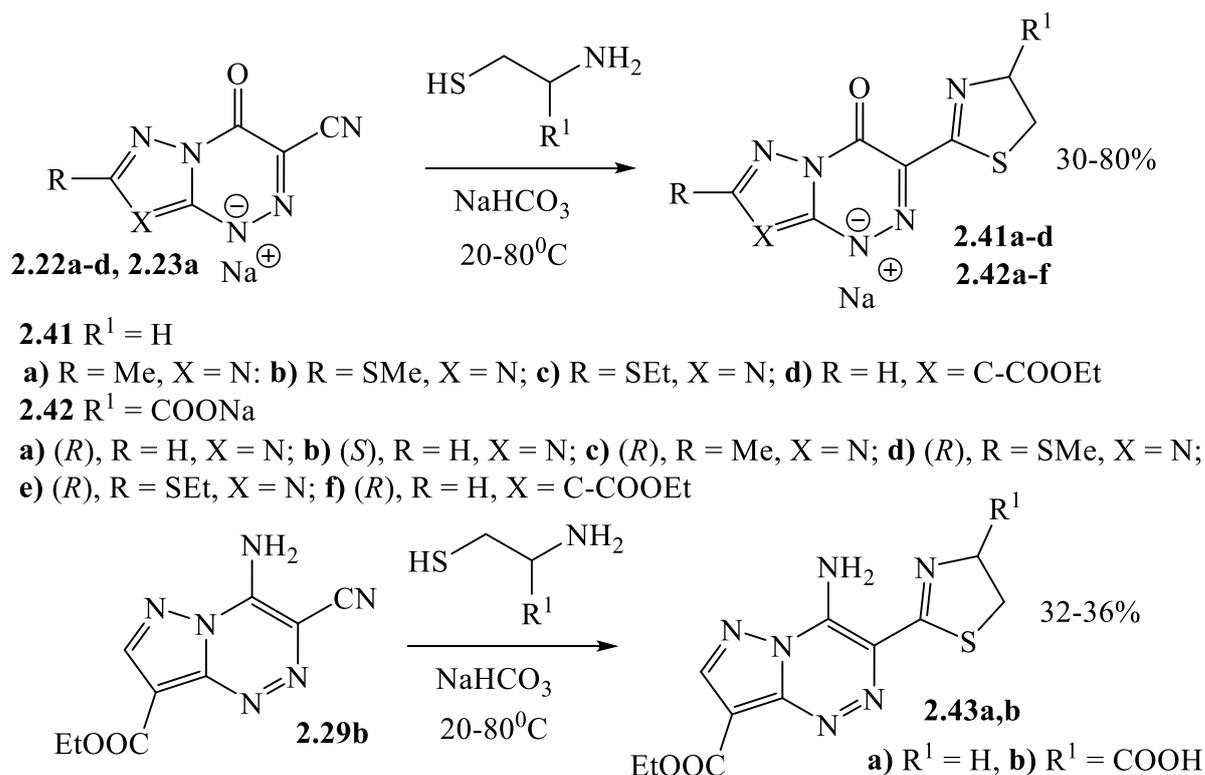
**2.23, 2.40** a) R = H, X = C-COOEt; b) R = H, R<sup>1</sup> = COONa; c) R = H, X = CH

Реакция с 8-цианопроизводными **2.6с**, **2.8с** в мягких условиях, как представлено выше, не идет; повышение температуры или времени выдерживания реакционной массы приводит к неполному превращению исходного субстрата в амид наряду с образованием смеси побочных продуктов.

Хорошо известны реакции нитрилов с тиолами, ведущие к образованию тиаамидов. При этом, если исходные тиолы содержат аминогруппу, то после образования тиаамида происходит дальнейшая конденсация с отщеплением молекулы аммиака и образованием гетероцикла, содержащего атомы азота и серы.

Производные 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, содержащие в положении 3 нитрильную группу, вступают в реакции с биогенными аминотиолами, такими, как цистеамин и цистеин, с образованием производных тиазолина **2.41a-d**, **2.43a** и тиазолинкарбоновой кислоты **2.42a-f**, **2.43b** соответственно (схема 11).

Схема 11



В реакцию вступают как 4-оксопроизводные, так и 4-аминопроизводные азолоаннелированных триазинов: процесс с 4-оксопроизводными проводят в воде, с более гидрофобными 4-аминопроизводными – в ДМФА. Во всех случаях синтез реализуется в щелочной среде, в качестве основания использовали гидрокарбонат натрия. Температуру варьировали от 20 до 80°C в зависимости от субстрата. Выходы составили от 30 до 80%, более низкие выходы, в основном, связаны с трудностью подбора растворителя на стадии перекристаллизации.

Нами был использован оптический чистый *L*-цистеин, являющийся *R*-изомером, следовательно, полученные производные тиазолинкарбоновой

кислоты **2.42** и **2.43b** также имеют *R*-конфигурацию. Исключение составляет соединение **2.42b**, представляющее *S*-изомер, синтезированное из *D*-цистеина. Литературные данные подтверждают сохранение конфигурации исходных реагентов в продуктах.

Строение полученных соединений было подтверждено с помощью  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопии и элементного анализа, а также для соединений **2.42f** и **2.43b** был проведен рентгеноструктурный анализ, структуры данных соединений приведены на рисунке 2.

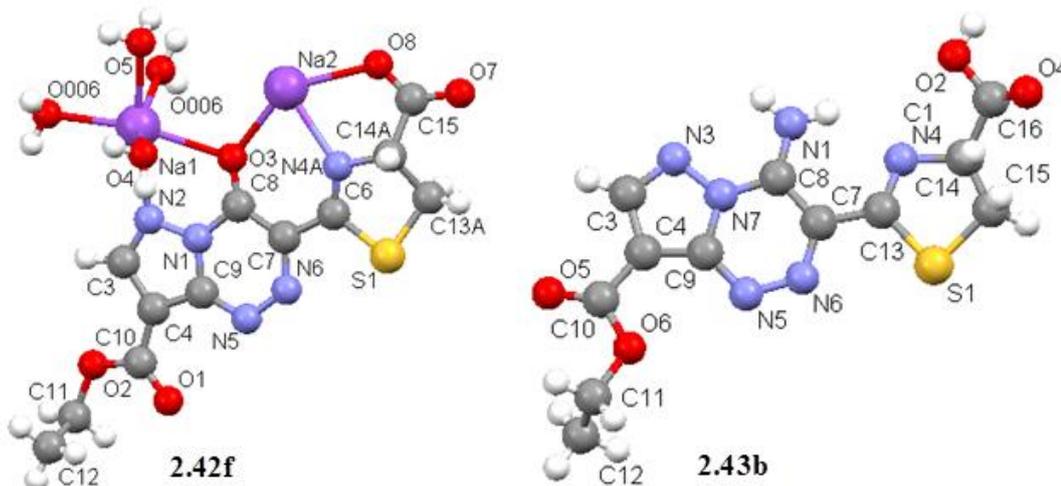
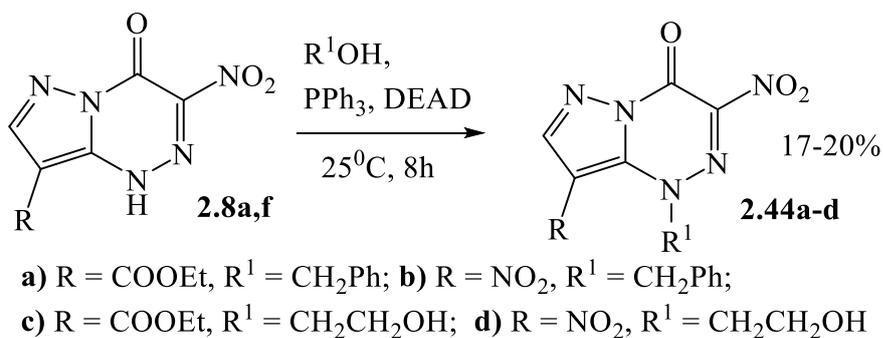


Рисунок 2 – Структуры соединений **2.42f** и **2.43b**, полученные методом РСА

Реакции алкилирования в ряду 3-нитроазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов хорошо известны – в первую очередь, с использованием галогеналканов в качестве алкилирующих агентов. Альтернативным методом является использование реакции Мицунобу, где в качестве алкилирующих агентов выступают спирты в присутствии трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата (DEAD). Для введения в положение 1 пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов бензильного и гидроксиэтильного фрагментов нами были использованы бензиловый спирт и этиленгликоль, субстратами при этом выступали 3-нитро-8-*R*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины **2.8a,f** в NH-форме, где *R* – этоксикарбонильная и нитрогруппы (схема 12). Реакции проводили при комнатной температуре в течение 8 часов, в результате получены алкилированные производные **2.44a-d**.

Схема 12



Выходы данной реакции оказались низкими и составили 17-20%, что связано, с одной стороны, с потерями в ходе выделения продукта методом

флэш-хроматографии, с другой – неполным протеканием самой реакции. Попытка алкилирования диэтоксикарбонильного производного **2.9** в данных условиях не приводит к получению продукта, что связано с меньшей акцепторностью этоксикарбонильной группы, по сравнению с нитрогруппой, и, как следствие, меньшей кислотностью NH-группы соединения.

Таким образом, в результате работы нами была подготовлена библиотека соединений, включающая 98 производных 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов для первичных *in vitro* исследований противодиабетического действия.

## 2.2. Биологическая активность<sup>1</sup>

### 2.2.1. Виртуальный скрининг

С целью оценки вероятности биологической активности в отношении той или иной мишени для части синтезированных соединений был проведен виртуальный скрининг *in silico*. Вероятность активности в отношении разных мишеней оценивается следующим образом: наиболее вероятна антигликирующая активность, менее – ингибирование ДПП-4; маловероятно ингибирование гликогенфосфоорилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы.

### 2.2.2. Антигликирующая активность

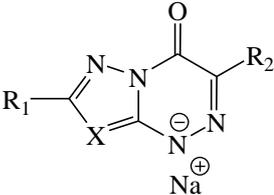
Полученные соединения были исследованы *in vitro* в отношении антигликирующего действия на модели гликирования бычьего сывороточного альбумина глюкозой. В качестве препарата сравнения был использован аминогуанидин, как наиболее изученный препарат с антигликирующим действием. Активность препаратов изучалась в концентрациях  $10^{-3}$  и  $10^{-4}$  М, для наиболее активных соединений рассчитана концентрация полуингибирования. Всего было протестировано 41 соединение, при этом практически все соединения продемонстрировали активность от умеренной до высокой, а 23 соединения проявили активность выше, чем у препарата сравнения, что свидетельствует о высокой эффективности данного класса соединений как антигликирующих агентов. Данные для наиболее активных соединений приведены в таблице 1.

Для некоторых соединений исследована также их способность разрывать сшивки гликированных белков *in vitro*, соединения **2.5f** и **2.23b** проявили активность, сопоставимую с препаратом сравнения алагебриумом: процент разрыва сшивок 14,30 и 18,60% соответственно (для алагебриума – 17,96%). Умеренно активны соединения **2.8b** и **2.36b** (11,84 и 11,40%), прочие же неактивны. Заметной корреляции между антигликирующей и регликирующей активностью не наблюдается.

---

<sup>1</sup> Исследования биологической активности были проведены в Волгоградском медицинском университете под руководством академика А.А. Спасова

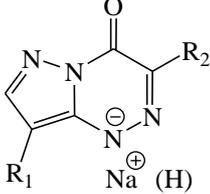
Таблица 1. Антигликирующая активность *in vitro*

№	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Δ±m, %		IC <sub>50</sub> , мкМ
				10 <sup>-3</sup> М	10 <sup>-4</sup> М	
						
2.7c	SCH <sub>3</sub>	N	NO <sub>2</sub>	105,14±14,30	81,08±12,51	95,48
2.7d	SEt	N	NO <sub>2</sub>	73,97±3,24	34,63±7,36	95,78
2.22c	SCH <sub>3</sub>	N	CN	97,88±8,50	67,22±2,41	469,9
2.6a	H	CCOOEt	COOEt	88,76±0,92	65,33±2,00	53,96
2.6b	H	CCOONa	COOEt	86,45±0,64	59,85±3,53	96,14
2.8a	H	CCOOEt	NO <sub>2</sub>	79,76±4,23	28,30±9,28	338,55
2.8b	H	CCOOH	NO <sub>2</sub>	93,01±0,53	47,34±7,43	85,81
2.23a	H	CCOOEt	CN	86,48±0,25	56,60±2,58	116,77
2.23b	H	CCOONa	CN	91,07±0,17	58,90±1,48	122,12
2.36a	H	CCOOEt	C(-NH <sub>2</sub> )=N-OH	91,10±0,33	58,76±2,52	70,58
2.36b	H	CCOONa	C(-NH <sub>2</sub> )=N-OH	91,57±0,18	57,45±2,25	158,81
2.40a	H	CCOOEt	C(=O)NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	89,26±0,16	62,00±2,08	48,13
2.40b	H	CCOONa	C(=O)NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	86,41±0,27	56,18±2,74	130,80
<b>Аминогуанидин</b>				<b>57,83±0,58</b>	<b>6,01±2,12</b>	<b>765,00</b>

### 2.2.3. Ингибирование дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)

Активность в отношении ДПП-4 выражена значительно менее, чем антигликирующая. Значимая активность обнаружена лишь у 4 соединений (таблица 2).

Таблица 2. Ингибирование ДПП-4 *in vitro*

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ДПП-4, Δ±m, %, 1*10 <sup>-4</sup> М	IC <sub>50</sub> , мкМ
				
2.8a	COOEt	NO <sub>2</sub>	87,77±10,47	620,00
2.8c	CN	NO <sub>2</sub>	59,27±5,79	63,56
2.34b	COOH	NH <sub>2</sub>	89,82±4,11	61,32
2.37a	C(-NH <sub>2</sub> )=N-OH	NO <sub>2</sub>	84,15±5,25	61,09

### 2.2.4. Ингибирование гликогенфосфорилазы и α-глюкозидазы

Значимой активности в отношении гликогенфосфорилазы и α-глюкозидазы у исследованных соединений не обнаружено. В целом, расчетные данные согласуются с результатами исследований *in vitro* – для протестированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов наиболее характерна антигликирующая активность.

### 2.3. Доклинические исследования препарата АВ-19

В результате анализа совокупности данных биологических исследований, доступности, возможности масштабирования для расширенного изучения и доклинического исследования в качестве антигликирующего препарата выбрана натриевая соль 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она, моногидрат **2.6a** (лабораторный шифр АВ-19) (рисунок 3). На данное соединение был получен патент № 2612300, а также получен патент на лекарственную форму (капсулы) № 2738804.

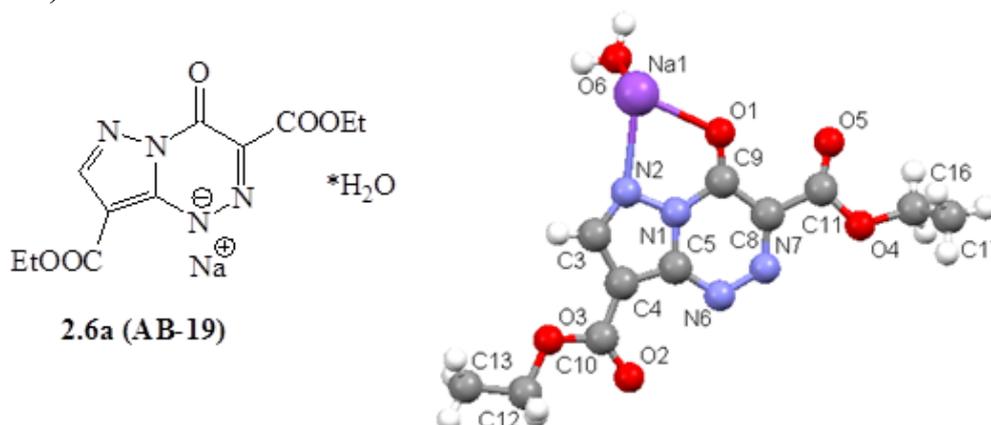


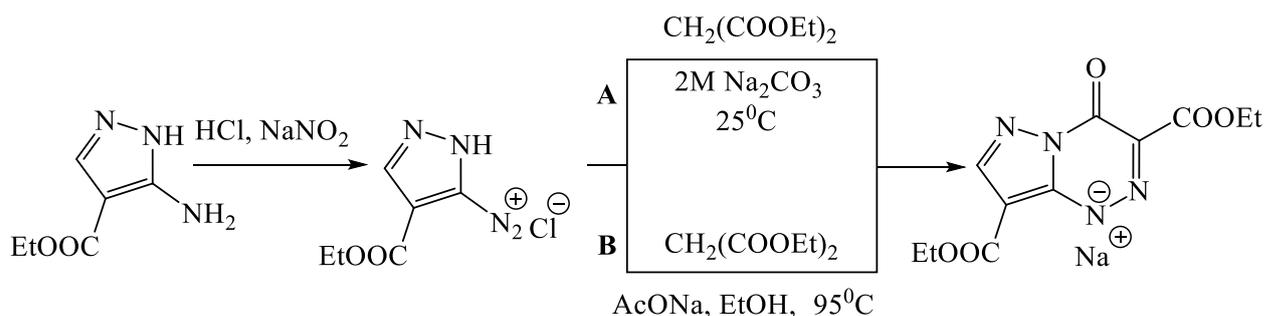
Рисунок 3 – Структура препарата АВ-19, полученная методом РСА

Были проведены более подробные исследования биологической активности АВ-19 на лабораторных животных, свидетельствующие о его эффективности не только *in vitro*, но и *in vivo*. У крыс со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета применение АВ-19 достоверно снижает общий уровень конечных продуктов гликирования в различных тканях, в частности, уровень гликированного гемоглобина в крови. Кроме того, по степени токсичности АВ-19 относится к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества).

#### 2.3.1. Оптимизация синтеза

Хотя были обнаружены соединения с сопоставимой антигликирующей активностью (см. таблицу 1), в том числе с меньшей величиной концентрации полуингибирования, одним из существенных плюсов АВ-19 является простота схемы синтеза, в том числе малое количество стадий и использование доступных реагентов.

Схема 13



На схеме 13 приведены варианты получения соединения АВ-19. Был

выбран приемлемый метод синтеза (метод В), проведена оптимизация лабораторного синтеза АВ-19. В результате выбраны оптимальные параметры проведения реакции и разработана лабораторная методика синтеза.

### 2.3.2. Стандартизация субстанции АВ-19

В соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания были выбраны показатели контроля качества фармацевтической субстанции АВ-19, определены границы значений для каждого показателя и составлена спецификация на фармацевтическую субстанцию.

### 2.3.3. Определение сроков хранения

С целью определения сроков годности субстанции АВ-19 была выполнена закладка на хранение для изучения стабильности фармацевтической субстанции. Хранение проводилось методом ускоренного старения при краткосрочном исследовании, и в естественных условиях при долгосрочном исследовании. В результате проведенных ускоренных и долгосрочных испытаний установлено, что срок хранения фармацевтической субстанции АВ-19 составляет не менее 2 лет.

Таким образом, согласно итогам проведенных доклинических исследований, препарат АВ-19 может быть рекомендован для дальнейшего клинического изучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны методы направленного синтеза производных 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, содержащих в положении 3 нитро-, карбэтокси-, циано-, бензоильную, морфолин-4-карбонильную, пирролидин-1-карбонильную группы, основанные на взаимодействии солей азоллил-5-диазония с СН-активными соединениями. Исследованы не описанные ранее реакции азосочетания с этил-3-морфолино-3-оксопропаноатом и 1,3-диморфолинопропан-1,3-дионом.

2. Предложен эффективный одностадийный метод получения натриевых солей 3-цианопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов из пиридиниевых солей.

3. Найдены методы синтеза производных 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, основанные на структурной модификации функциональных заместителей: рассмотрено восстановление нитрогруппы и гидролиз карбэтоксипроизводных. Впервые применена реакция Мицунобу для алкилирования 3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов. Исследованы превращения по цианогруппе с получением производных, содержащих амидоксимную и *трет*-бутилкарбомоильную группы, а также тиазолиновый цикл.

4. Подготовлена библиотека производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, включающая 98 соединений, для первичных биологических испытаний *in vitro*.

5. Исследована биологическая активность синтезированных соединений *in vitro* в отношении следующих мишеней: реакция неферментативного гликозилирования белков, дипептидилпептидаза-4, гликогенфосфорилаза,  $\alpha$ -глюкозидаза. В результате анализа совокупности данных биологических исследований, а также доступности и возможности масштабирования предложено соединение-лидер - натриевая соль 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она, моногидрат (лабораторный шифр АВ-19), в качестве перспективного кандидата для создания антигликирующего препарата, предотвращающего осложнения сахарного диабета.

6. Проведен цикл доклинических исследований препарата АВ-19, включающий оптимизацию методики синтеза, определение параметров качества и стандартизацию фармацевтической субстанции, определение сроков хранения фармацевтической субстанции.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования**

Планируется дальнейшая разработка методов получения функционализированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов: поиск новых реакционноспособных СН-активных соединений для введения фармакофорных групп в структуру молекулы; разработка методов синтеза азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, содержащих дополнительные гетероциклические фрагменты в положениях 3, 7 и 8 молекулы, для получения новых соединений, потенциально активных в отношении различных биологических мишеней.

### **Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:**

*Статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ*

1. Rusinov V.L. Synthesis and evaluation of novel [1,2,4]triazolo[5,1-с][1,2,4]-triazines and pyrazolo[5,1-с][1,2,4]triazines as potential antidiabetic agents / V.L. Rusinov, **I.M. Sapozhnikova**, A.M. Bliznik, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, A.A. Spasov, P.M. Vassiliev, V.A. Kuznetsova, A.I. Rashchenko, D.A. Babkov // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2017. – Vol. 350. – e1600361 (0,94 п.л./0,10 п.л.). (Scopus, Web of Science)

2. **Sapozhnikova I.M.** 3-Cyanoazolo[5,1-с][1,2,4]triazines: synthesis and antiviral activity / **I.M. Sapozhnikova**, E.N. Ulomsky, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin, A.V. Stepanov, T.N. Savateeva-Lyubimova, K.V. Sivak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – Vol. 57. – No. 4. – P. 467-472 (0,38 п.л./0,06 п.л.). (Scopus, Web of Science)

3. Спасов А.А. Влияние производного пиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазина на катарактогенез при экспериментальном сахарном диабете / А.А. Спасов, Л.В. Науменко, Ю.А. Говорова, В.А. Косолапов, А.С. Таран, Д.А. Бабков, Л.С. Мазанова, А.В. Смирнов, Ю.И. Великородная, В.Л. Русинов, **I.M.**

**Сапожникова, С.К.** Котовская // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2021. – Т. 84. – № 5. – С. 27-31 (0,31 п.л./0,03 п.л.). (Scopus)

*Патенты:*

4. Русинов В.Л. Натриевая соль 2-метилтио-6-циано-1,2,4-триазоло [5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-она, тригидрат / В.Л. Русинов, О.Н Чупахин, В.Н. Чарушин, **И.М. Сапожникова**, Н.Р. Медведева, Е.Н. Уломский, О.И. Киселев, Э.Г. Деева, Н.И. Коновалова, А.В. Васин // Пат. РФ 2607628, опубл. 10.01.2017 (0,50 п.л./0,05 п.л.).

5. Русинов В.Л. Натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрат / В.Л. Русинов, О.Н Чупахин, В.Н. Чарушин, **И.М. Сапожникова**, А.М. Близник, А.А. Спасов, В.И. Петров, В.А. Кузнецова, О.А. Соловьева, А.И. Мацевич // Пат. РФ 2612300, опубл. 06.03.2017 (0,56 п.л./0,05 п.л.).

6. Русинов В.Л. Натриевая соль 3-нитро-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-8-карбоновой кислоты, дигидрат / В.Л. Русинов, О.Н Чупахин, В.Н. Чарушин, **И.М. Сапожникова**, А.М. Близник, А.А. Спасов, В.И. Петров, В.А. Кузнецова, А.И. Ковалева, П.М. Васильев, В.В. Ворфоломеева // Пат. РФ 2641107, опубл. 16.01.2018 (0,50 п.л./0,05 п.л.).

7. Косолапов В.А. Фармацевтическая композиция антигликирующего действия в твердой лекарственной форме в виде капсул и способ ее получения / В.А. Косолапов, С.К. Котовская, В.И. Петров, В.Л. Русинов, **И.М. Сапожникова**, Л.А. Смирнова, А.А. Спасов, Э.Ф. Степанова, А.М. Шевченко // Пат. РФ 2738804, опубл. 17.12.2020 (0,94 п.л./0,05 п.л.).

*Другие публикации*

8. **Sapozhnikova I.M.** Synthesis and antiviral activity of nitrile-containing 1,2,4-triazolo[5,1-с]-1,2,4-triazines / **I.M. Sapozhnikova**, E.G. Deeva, N.I. Konovalova // Russian conference with international participation in memory of Professor Vladimir S. Markhasin "Experimental and Computational Biomedicine". – Ekaterinburg, 2016. – P. 66 (0,02 п.л./0,01 п.л.).

9. Бабков Д.А. Пиразолотриазины – новый класс ингибиторов дипептидилпептидазы-4 для лечения сахарного диабета 2 типа / Д.А. Бабков, **И.М. Сапожникова**, А.М. Близник // Материалы XX Менделеевского Съезда по общей и прикладной химии: сборник тезисов. – Екатеринбург, 2016. – Т.4. – С. 451 (0,06 п.л./0,02 п.л.).

10. Кузнецова В.А. Антигликирующая активность новых производных 1,2,4-триазина / В.А. Кузнецова, О.А. Соловьева, А.И. Ковалева, **И.М. Сапожникова**, А.М. Близник // Материалы XX Менделеевского Съезда по общей и прикладной химии: сборник тезисов. – Екатеринбург, 2016. – Т.4. – С. 509 (0,06 п.л./0,01 п.л.).

11. **Сапожникова И.М.** Синтез и изучение новых азоло[5,1-с] [1,2,4]триазинов как потенциальных антидиабетических лекарственных средств / **И.М. Сапожникова**, А.М. Близник, В.Л. Русинов, А.А. Спасов, П.М. Васильев, В.А. Кузнецова, А.И. Ращенко, Д.А. Бабков // I Международная конференция «Современные синтетические методологии для

создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов. – Екатеринбург, 2017. – С. 28 (0,06 п.л./0,01 п.л.).

12. **Сапожникова И.М.** Пиразоло[1,2,4]триазины как перспективные противодиабетические препараты / **И.М. Сапожникова**, А.М. Смирнова, В.Л. Русинов, А.А. Спасов, П.М. Васильев, В.А. Кузнецова, Д.А. Бабков // Материалы V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии: сборник тезисов. – Владикавказ, 2018. – С. 455 (0,06 п.л./0,01 п.л.).

13. Savateev K. New antiglycating agents for diabetes therapy: current progress and perspectives / K. Savateev, E. Ulomsky, V. Rusinov, O. Chupakhin, V. Charushin, **I. Sapozhnikova**, S. Kotovskaya, R. Litvinov, D. Babkov, A. Spasov // 4<sup>th</sup> Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants «MedChem Russia 2019»: abstract book. – Ekaterinburg, 2019. – P. 104 (0,06 п.л./0,01 п.л.).

14. **Sapozhnikova I.M.** Triazolo[5,1-c][1,2,4]triazine: synthesis and bioactivity / **I.M. Sapozhnikova**, V.L. Rusinov, D.A. Babkov, A.A. Spasov // 4<sup>th</sup> Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants «MedChem Russia 2019»: abstract book. – Ekaterinburg, 2019. – P. 264 (0,06 п.л./0,02 п.л.).

15. Konovalova A.M. Determination of water in pharmaceutical substance (sodium salt of diethyl ether of 4-oxo-1,4-dihydropyrazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine-3,8-dicarboxylic acid, monohydrate) by Karl Fischer method / A.M. Konovalova, Yu. A. Glazyrina, **I.M. Sapozhnikova** // 4<sup>th</sup> Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants «MedChem Russia 2019»: abstract book. – Ekaterinburg, 2019. – P. 362 (0,06 п.л./0,01 п.л.).

16. Мальцев Д.В. Нейротоксикологические свойства соединения АВ-19 для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета / Д.В. Мальцев, А.А. Спасов, В.А. Косолапов, К.Т. Султанова, М.В. Мирошников, С.К. Котовская, **И.М. Сапожникова**, В.Л. Русинов // Токсикологический вестник – 2020. – Т.163 – № 4. – С. 39-43 (0,38 п.л./0,05 п.л.).

17. Фоос Е.А. Синтез новых производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов – потенциальных ингибиторов кazeинкиназы 2 / Е.А. Фоос, **И.М. Сапожникова**, И.И. Буторин, В.Л. Русинов, А.А. Спасов, Д.А. Бабков // Материалы IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов»: сборник тезисов. – Екатеринбург, 2020. – С. 113 (0,06 п.л./0,01 п.л.).