

СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ 4-АРИЛ-3,6-ДИОКСО-2,3,4,5,6,7-ГЕКСАГИДРОИЗОТИАЗОЛО[5,4-*b*]ПИРИДИН-5-КАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. В. В. Доценко^{1,2*}, Н. Т. Джассим¹, А. З. Темердашев¹,
Н. А. Аксенов², И. В. Аксенова²

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, 355009 Ставрополь, ул. Пушкина 1-А, Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 2 октября 2022 г.

После доработки 18 октября 2022 г.

Принято к печати 3 ноября 2022 г.

Окисление 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов триэтиламмония под действием ДМСО–HCl приводит к образованию ранее не описанных 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилов. Строение продуктов исследовано с привлечением методов двумерной спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. Проведен предикторный анализ *in silico* с целью выявления параметров биодоступности и возможных протеиновых мишеней для полученных соединений.

Ключевые слова: метиленактивные тиамиды, монотиомалондиамид, окисление, ДМСО, изотиазоло[5,4-*b*]пиридины, расчетная биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X23010080, **EDN:** OZDEDJ

Интерес к производным изотиазола и конденсированным аналогам обусловлен их специфической реакционной способностью, биологической активностью и уникальными комплексообразующими свойствами (обзорные работы см. [1–10]). Особое место в ряду конденсированных производных занимают изотиазоло[5,4-*b*]пиридины. Последние являются структурными изоэлектронными аналогами намного более распространенных и практически востребованных тиено[2,3-*b*]пиридинов [11–17]. Однако при этом изотиазоло[5,4-*b*]пиридины существенно менее изучены. Тем не менее, в литературе имеются указания на биологическую активность производных данной гетероциклической системы. Так, соединения **1** обнаруживают антибактериальное [18], в том числе противотуберкулезное [19] действие, являются ингибиторами циклооксигеназы ЦОГ-1 и обладают анальгетическим эффектом [20, 21] (схема 1).

Структурные аналоги хинолоновых антибиотиков, изотиазолохинолины **2**, также являются ингибиторами ДНК-гиразы и топоизомеразы IV бактерий с широким спектром противомикробного действия [22–30]. Соединение **3** и ряд его структурных аналогов обладают выраженным противосудорожным действием [31]. Изотиазолопиридин **4** является сильным ингибитором гистонацетилтрансфераз с потенциальным антираковым действием [32], а изотиазоло[5,4-*b*]хинолин **5** обнаруживает свойства мощного агониста бенздиазепаинового сайта рецепторов ГАМК_A [33]. Недавно было показано, что изотиазолопиридины **6** являются умеренно активными модуляторами рецепторов TRPM5 [34], а соединение **7** является ингибитором киназы RIPK1 с антинекроптозным и противовоспалительным эффектом [35].

Схема 1.

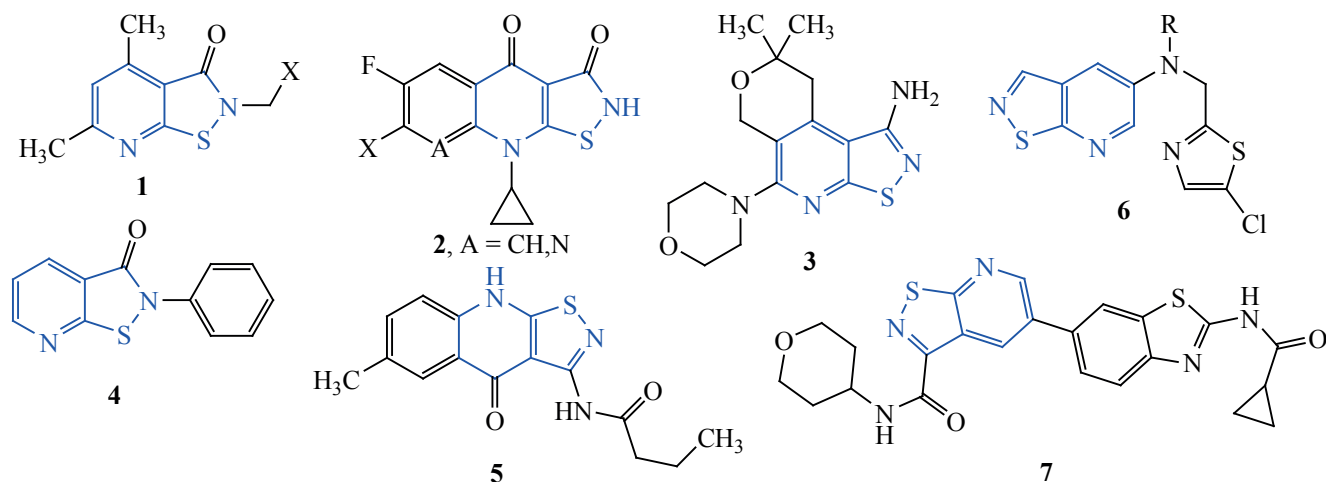
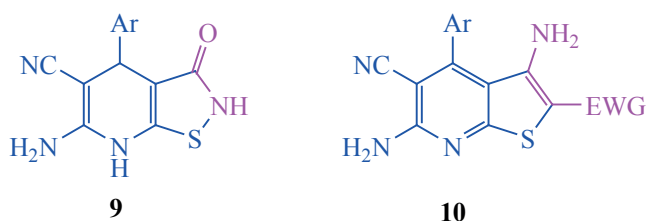


Схема 2.



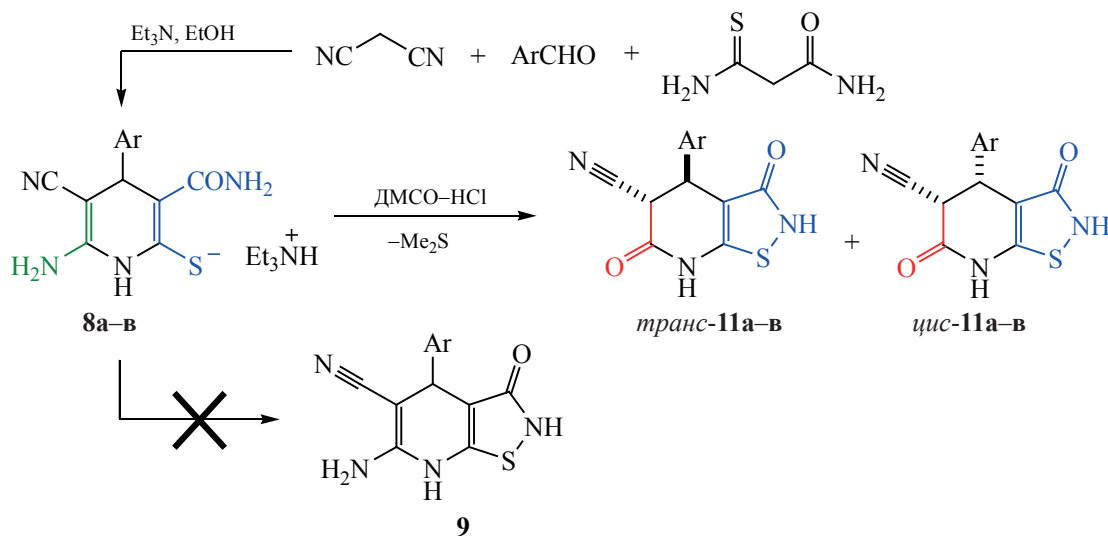
Ранее было показано, что производные изотиазоло[5,4-*b*]пиридина легко образуются при окислении 2-тиоксоникотинамидов под действием доступного окислителя, ДМСО–HCl [36]. В продолжение исследований в области окисления производных метиленактивных тиоамидов [37–39], мы решили изучить поведение доступных производных монотиомалонамида, 3-карбамоил-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов триэтиламония **8** [40], в условиях окисления системой ДМСО–HCl. Ожидаемые продукты ряда 4,7-дигидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридина **9** представляют редкий тип частично насыщенной бициклической системы, структурно близкой к биологически активным [41–46] 4-арил-3,6-диаминотиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилам **10** (схема 2).

Исходные тиолаты **8a–в** были получены по общей методике [40] взаимодействием монотиомалонамида с ароматическими альдегидами и ма-

лононитрилом в присутствии Et₃N (схема 3). Установлено, что при обработке тиолатов **8** избытком 37%-ной HCl в растворе ДМСО происходит реакция с выделением диметилсульфида и образованием осадка продукта окисления.

Однако детальный анализ спектральной картины показал, что строение продуктов реакции отличается от предполагаемой структуры **9**. Так, в ИК спектрах продуктов окисления отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей N–H экзоциклической аминогруппы и сопряженной цианогруппы. Вместо этого наблюдается низкоинтенсивная полоса поглощения несопряженной цианогруппы (ν 2260–2262 см⁻¹) и сильная полоса поглощения, указывающая на наличие карбонильной группы при 1695–1699 см⁻¹. По совокупности данных, включая результаты двумерной ЯМР-спектроскопии (¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMQC, см. Дополнительные ма-

Схема 3.



Ar = 2-тиенил (а), 5-метил-2-фурил (б), 2-фурил (в).

териалы), продуктам было приписано строение 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилов **11a-b** (схема 3). Согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , продукты реакции существуют как смесь *транс*- и *цис*-диастереомеров в соотношении от ~90:10 до ~85:15.

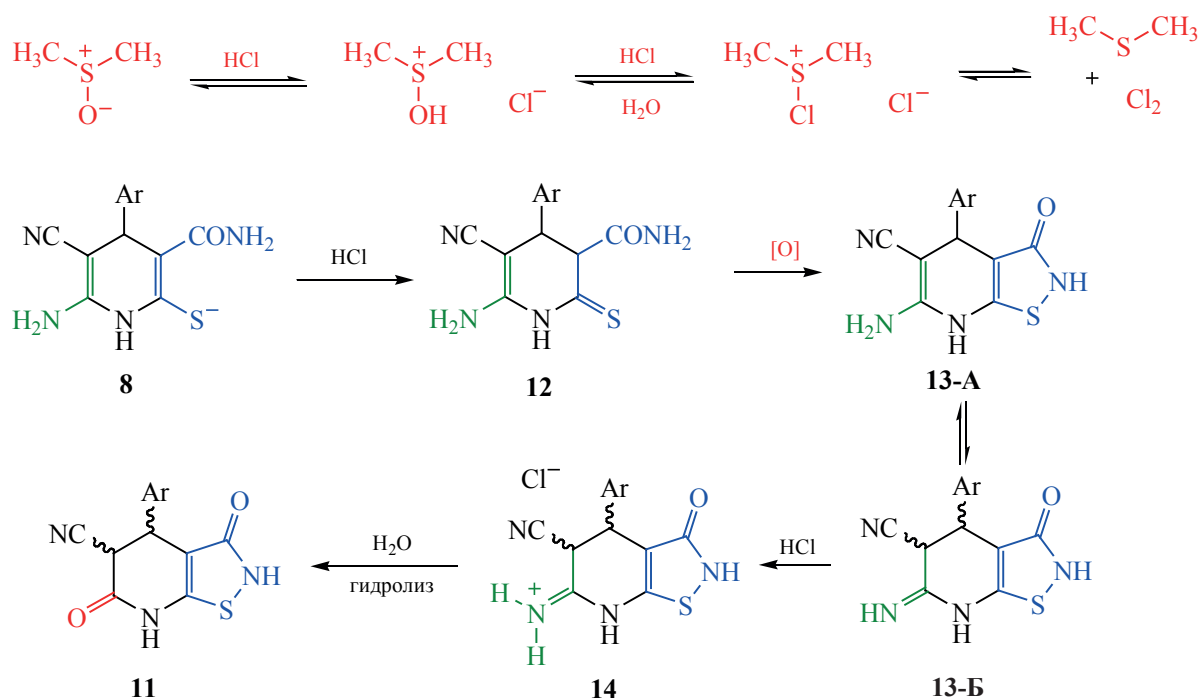
Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 4, и включает первоначальное образование 2-тиоксопиридинов **12** в кислой среде, и дальнейшее окисление последних системой ДМСО–HCl. Известно, что ДМСО способен реагировать с HCl с образованием солей окисульфония и хлордиметилсульфония [47]. Соль хлордиметилсульфония может существовать в равновесии с хлором и диметилсульфидом. 3-Карбамоил-2-тиоксопиридин **12** может быть окислен либо Cl_2 , либо хлоридом $[\text{Me}_2\text{S-Cl}]^+$ с закрытием изотиазольного цикла. Образовавшиеся изотиазолопиридиновые интермедиаты **13** могут существовать в форме 6-амино- и 6-иминотаутомеров (**13-A** и **13-B** соответственно). Мы предполагаем, что протонированная форма иминотаутомера **14** претерпевает быстрый гидролиз в кислой среде с образованием конечных структур **11** (схема 3). Доминирование *транс*-диастереомеров предопределяется, вероятно, на стадии гидролиза, и обусла-

вляется фактором большей пространственной затрудненности *цис*-формы и термодинамическими соображениями.

Строение соединений **11** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии, в том числе и двумерной (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), а также масс-спектрометрии высокого разрешения (см. Дополнительные материалы). В спектрах ^1H ЯМР соединений **11** наблюдаются два дублета (либо АВ-квартет) протонов H^4 и H^5 в области 4.50–5.12 м. д. с константами спин-спиновой взаимодействия 3J 6.0–8.4 Гц. В области слабого поля обнаруживаются синглеты протонов NH тетрагидропиридинового цикла (11.28–11.49 м. д.) и очень уширенный пик протона NH изотиазолонового фрагмента (11.51–11.59 м. д.). В масс-спектрах обнаруживаются пики, соответствующие аддуктам $[\text{M} + \text{H}]^+$ и $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Представлялось целесообразным провести предварительное исследование *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для полученных производных изотиазолопиридина **11**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500 , $c\text{Log}P \leq 5.0$, $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$, число акцепторов водородных свя-

Схема 4.



зей ≤ 10 , доноров ≤ 5] [48–50] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [51]. Рассчитаны следующие параметры: $c\text{Log}P$ [логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$], растворимость ($\log S$), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). *цис*- и *транс*-диастереомерные пары соединений **11** дают при расчете одинаковые значения, поэтому представленные в табл. 1 расчетные данные относятся в равной мере к любому диастереомеру.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значения $c\text{Log}P$ не превышает 5.0, что указывает на ожидаемую хорошую абсорбцию и проницаемость [48–50]. Показатели параметров $\log S$ и TPSA имеют пограничные значения, либо соответствующие критериям пероральной биодоступности. Соеди-

нения демонстрируют отсутствие рисков токсического воздействия. Риски, связанные с влиянием на репродуктивную систему, связаны с наличием фрагмента $\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_{\text{sp}^3}-\text{C}(\text{O})$. В целом, итоговые предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score) достаточно высоки (0.27–0.41). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней также использовались программные пакеты SwissADME [52], admetSAR [53], GUSAR [54, 55]. Результаты приведены в табл. 2.

Для всех соединений прогнозируется высокая гастроинтестинальная абсорбция, а также возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер и отсутствие мутагенного потенциала в тесте Эймса. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к III и IV классам опасности согласно критериям OECD [56]. Для обоих *транс*-диастереомеров (4*R*,5*S*)-**11a** и (4*S*,5*R*)-**11a** наиболее перспективного соединения **11a** были спрогнозированы вероятные протеиновые мишени с использованием протокола

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **11a–в**, спрогнозированные с помощью ресурса OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug Score
11a	–	–	–	+	1.04	–4.13	277	135.5	0.64	0.41
11б	–	–	–	+	0.76	–4.17	275	120.4	–2.01	0.27
11в	–	–	–	+	0.36	–3.8	261	120.4	–1.04	0.32

^a Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 2. Расчетные параметры ADMET для соединений **11a–в**

Соединение	Проникновение через ГЭБ ^a	Гастроинтестинальная абсорбция ^a	Тест Эймса ^a	Острая токсичность (крысы), LD ₅₀ , log ₁₀ (mmol/kg)/mg/kg			
				IP ^b	IV ^b	Oral ^b	SC ^b
11a	+	+0.8604	–0.8604	0.344	0.306	–0.040	0.318
	0.8604	0.8604	0.8604	612.0	516.6	253.0	577.0
11б	+	+	–	–0.194	–0.341	0.001	0.171
	0.6888	0.9839	0.6606	176.1	125.5	275.9	408.3
11в	+	+	–	–0.187	–0.057	0.029	0.095
	0.7723	0.9723	0.6834	169.7	228.9	279.4	325.3

^a Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта.

^b IP – внутрибрюшинный способ введения; IV – внутривенный путь введения; Oral – пероральный путь введения; SC – подкожный путь введения.

протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [57] на базе веб-сервера GalaxyWeb [58, 59]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. S3 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по диастереомерам (4*R*,5*S*)-**11a** и (4*S*,5*R*)-**11a** для 25 комплексов мишень–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S3, для обоих диастереомеров

прогнозируются в целом одинаковый пул мишеней, но различные значения скоринг-функций в диапазоне –11.6÷–16.5 ккал/моль. Общими мишенями для обоих лигандов с минимальными значениями ΔG_{bind} являются протоонкогенный протеин GTPase HRas (PDB ID 4ury, $\Delta G_{\text{bind}} = -15.7 \div -16.5$ ккал/моль), протеин DDB1 (PDB ID 6h0g, $\Delta G_{\text{bind}} = -15.3 \div -16.3$ ккал/моль) и альдокеторедуктаза AKR1C3 (PDB ID A 4fal_A, $\Delta G_{\text{bind}} = -15.7 \div -15.8$ ккал/моль). Таким образом, *транс*-диастереомеры **11a** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения/терапии аллергических заболеваний и онкозаболеваний. Молекулярная графика для результатов докинга одного из протеин-лигандных комплексов визуализирована средствами программного комплекса UCSF Chimera [60, 61] и представлена на рис. 1.

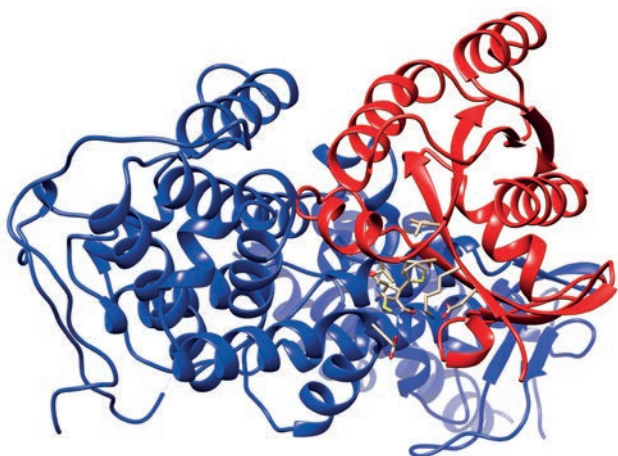


Рис. 1. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса для диастереомера (4*R*,5*S*)-**11a** и протейна GTPase HRas (PDB ID 4ury).

Таким образом, нами установлено, что 6-амино-4-арил-3-карбамоил-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты триэтиламония под действием мягкого окислителя ДМСО–HCl дают аномальные продукты tandemной реакции окисления/гидролиза, 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилы. Синтез данных соединений является, насколько нам известно, первым примером, демонстрирующим получение частично гидрированной 2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридиновой системы. Результаты расчета параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности, а также молекулярный докинг в отношении широкого спектра возможных мишеней указывает на перспективность поиска биологически активных соединений в данном ряду. Возможности и ограничения нового подхода, а также спектр биологической активности продуктов составят предмет дальнейшего изучения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (^1H), 100.63 МГц (^{13}C)] в растворе ДМСО-*d*₆, в качестве стандарта

использовали остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры (HRMS) были зарегистрированы с использованием квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра Bruker MaXis Impact, оснащенного источником электрораспылительной ионизации в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на источнике ионизации – 3.5 кВ, скорость потока газа-осушителя – 8 л/мин, давление газа-распылителя – 2 бара, температура источника ионизации – 250 градусов, диапазон сканирования масс (*m/z*) – 50–1000, скорость сканирования – 3 Гц. Обработка данных производилась с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.1. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинках Сорбфил-А (ООО Имид, Краснодар), элюент – ацетон–петролейный эфир (3:5), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Общая методика синтеза 4-арил-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилы **11a–в.** К раствору соответствующего 3-карбамоилпиридин-2-тиолата **8a–в** (0.8 ммоль) в 1.0 мл ДМСО по каплям при перемешивании добавляли избыток (0.3 мл) 37%-ной соляной кислоты (наблюдается выделение Me₂S и образование осадка). Смесь перемешивали 15 мин, разбавляли 6–7 мл этанола и оставляли на 24 ч. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили при 60°C.

3,6-Диоксо-4-(2-тиенил)-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (11a**).** Выход 63%, светло-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3639 ср, 3481 ср (N–H), 2260 сл (C≡N), 1695 с. ш (C=O). По данным ЯМР, соединение существует в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~1:9. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: *транс*-изомер, 4.79 д (1H, H⁴, 3J 6.6 Гц), 5.12 д (1H, H⁵, 3J 6.6 Гц), 6.96–7.01 м (2H, 2-тиенил), 7.42–7.43 м (1H, 2-тиенил), 11.40 с (1H, N⁷H), 11.59 уш. с (1H, N²H); *цис*-изомер, 4.54 д (1H, H⁴, 3J 6.0 Гц), 4.85 д (1H, H⁵, 3J 6.0 Гц), 11.49 с (1H, N⁷H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: *транс*-изомер, 33.9 (C⁴), 41.9 (C⁵), 105.4 (C^{3a}), 115.8 (C≡N), 125.9 (C⁵ тиенил), 126.1 (C³ тиенил), 127.3 (C⁴ тиенил), 140.5 (C² тиенил), 156.7 (C^{7a}), 161.6 (C⁶=O), 163.8 (C²=O); *цис*-изомер, 35.6 (C⁴), 40.4 (C⁵), 103.7 (C^{3a}), 116.3 (C≡N), 125.7 (C⁵ тиенил), 126.1 (C³ тиенил), 127.2 (C⁴

тиенил), 141.2 (C² тиенил), 156.7 (C^{7a}), 160.9 (C⁶=O), 164.7 (C²=O). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 278.0061 [*M* + H]⁺, 299.9882 [*M* + Na]⁺.

4-(5-Метил-2-фурил)-3,6-диоксо-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (116). Выход 71%, светло-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3558 ш, ср, 3456 ш, ср (N–H), 2260 сл (C≡N), 1699 с (C=O). По данным ЯМР, соединение существует в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~15:85. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: *транс*-изомер, 2.15 с (3H, Me), 4.50 д (1H, H⁴, ³J 7.0 Гц), 5.02 д (1H, H⁵, ³J 7.0 Гц), 5.97–5.98 м (1H, H Ar), 6.10–6.11 м (1H, H Ar), 11.28 с (1H, N⁷H), 11.51 уш. с (1H, N²H); *цис*-изомер, 4.59 АВ-система (2H, H⁴, H⁵ ³J 8.1 Гц), 11.37 с (1H, N⁷H). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: *транс*-изомер, 13.38* (Me), 32.7* (C⁴), 39.6* (C⁵), 102.6 (C^{3a}), 106.7* (CH Ar), 108.5* (CH Ar), 115.7 (C≡N), 148.9 (C Ar), 151.8 (C Ar), 157.2 (C^{7a}), 161.8 (C⁶=O), 163.9 (C²=O); *цис*-изомер, 13.42* (Me), 34.5* (C⁴), 39.0* (C⁵), 108.8* (CH Ar), 116.4 (C≡N), 148.3 (C Ar), 151.5 (C Ar), 161.2 (C⁶=O), 164.3 (C²=O). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 276.0442 [*M* + H]⁺, 298.0263 [*M* + Na]⁺. Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе.

3,6-Диоксо-4-(2-фурил)-2,3,4,5,6,7-гексагидроизотиазоло[5,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (11в). Выход 41%, светло-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3647 ср, 3483 ш, ср (N–H), 2262 сл (C≡N), 1699 с (C=O). По данным ЯМР, соединение существует в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении ~1:9. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: *транс*-изомер, 4.60 д (1H, H⁴, ³J 7.1 Гц), 5.06 д (1H, H⁵, ³J 7.1 Гц), 6.27–6.28 м (1H, H³ 2-фурил), 6.38–6.39 м (1H, H⁴ 2-фурил), 7.58–7.59 м (1H, H⁵ 2-фурил), 11.29 с (1H, N⁷H), 11.53 уш. с (1H, N²H); *цис*-изомер, 4.48 АВ-система (2H, H⁴, H⁵ ³J 8.4 Гц), 7.60–7.61 м (1H, H⁵ 2-фурил), 11.37 с (1H, N⁷H). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: *транс*-изомер 32.6* (C⁴), 39.4* (C⁵), 102.3 (C^{3a}), 107.8* (C³H 2-фурил), 110.6* (C⁴H 2-фурил), 115.6 (C≡N), 143.4* (C⁵H 2-фурил), 150.7 (C² 2-фурил), 157.2 (C^{7a}), 161.8 (C⁶=O), 163.9 (C²=O); *цис*-изомер, 34.5* (C⁴), 108.0* (CH 2-фурил), 116.3 (C≡N), 143.0* (C⁵H 2-фурил), 161.2 (C⁶=O). Масс-спектр (HRMS ESI-TOF), *m/z*: 262.0294 [*M* + H]⁺, 284.0113 [*M* + Na]⁺.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Наурас Т. Джассим, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5727-9538>

Темердашев Азамат Зауалевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8048-4740>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края (проекта № 19-43-230007 р_а), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23010080 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кабердин Р.В., Поткин В.И. // Усп. хим. 2002. Т. 71. № 8. С. 764; Kaberdin R.V., Potkin V.I. // Russ. Chem. Rev. 2002. Vol. 71. N 8. P. 673. doi 10.1070/RC2002v071n08ABEH000738
2. Taubert K., Kraus S., Schulze B. // Sulfur Rep. 2002. Vol. 23. N 1. P. 79. doi 10.1080/01961770208047968
3. Siegemund A., Taubert K., Schulze B. // Sulfur Rep. 2002. Vol. 23. N 3. P. 279. doi 10.1080/01961770208050161

4. *Elgazwy A.S.S.H.* // *Tetrahedron*. 2003. Vol. 59. P. 7445. doi 10.1016/S0040-4020(03)01070-6
5. *Chakroborty S., Bhanja C., Jena S.A.* // *Heterocycl. Commun.* 2013. Vol. 19. P. 79. doi 10.1515/hc-2013-0017
6. *Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N.* // *Coord. Chem. Rev.* 2016. Vol. 308. P. 32. doi 10.1016/j.ccr.2015.10.003
7. *De Oliveira Silva A., McQuade J., Szostak M.* // *Adv. Synth. Cat.* 2019. Vol. 361. N 13. P. 3050. doi 10.1002/adsc.201900072
8. *Silva V., Silva C., Soares P., Garrido E.M., Borges F., Garrido J.* // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N 4. P. 991. doi 10.3390/molecules25040991
9. *Kletskov A.V., Bumagin N.A., Zubkov F.I., Grudin D.G., Potkin V.I.* // *Synthesis*. 2020. Vol. 52. N 2. P. 159. doi 10.1055/s-0039-1690688
10. *Potkin V.I., Kletskov A.V., Zubkov F.I.* // *Compr. Heterocycl. Chem. IV*. 2022. Vol. 4. P. 482. doi 10.1016/B978-0-12-818655-8.00127-X
11. *Bakhite E.A.-G.* // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem.* 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
12. *Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2005. № 4. С. 847; *Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
13. *Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
14. *El-Sayed H.A.* // *J. Iran. Chem. Soc.* 2014. Vol. 11. N 1. P. 131. doi 10.1007/s13738-013-0283-8
15. *Пароникян Е.Г., Арутюнян А.С., Дамян Ш.Ш.* // *Хим. Журн. Арм.* 2017. Т. 70. № 1–2. С. 179.
16. *Sajadikhah S.S., Marandi G.* // *ХГС*. 2019. Т. 55. № 12. С. 1171; *Sajadikhah S.S., Marandi G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2019. Vol. 55. N 12. P. 1171. doi 10.1007/s10593-019-02596-1
17. *Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 10. С. 1829; *Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
18. *Świątek P., Strzelecka M.* // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2019. Vol. 28. N 7. P. 967. doi 10.17219/acem/99310
19. *Malinka W., Świątek P., Śliwińska M., Szponar B., Gamian A., Karczmarzyk Z., Fruziński A.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 17. P. 5282. doi 10.1016/j.bmc.2013.06.027
20. *Świątek P., Strzelecka M., Urniaz R., Gębczak K., Gębarowski T., Gąsiorowski K., Malinka W.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25. N 1. P. 316. doi 10.1016/j.bmc.2016.10.036
21. *Malinka W., Świątek P., Filipek B., Sapa J., Jezierska A., Koll A.* // *Il Farmaco*. 2005. Vol. 60. N 11–12. P. 961. doi 10.1016/j.farmac.2005.08.005
22. *Wang Q., Lucien E., Hashimoto A., Pais G.C.G., Nelson D.M., Song Y., Thanassi J.A., Marlор C.W., Thoma C.L., Cheng J., Podos S.D., Ou Y., Deshpande M., Pucci M.J., Buechter D.D., Bradbury B.J., Wiles J.A.* // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. N 2. P. 199. doi 10.1021/jm060844e
23. *Kim H.Y., Wiles J.A., Wang Q., Pais G.C.G., Lucien E., Hashimoto A., Nelson D.M., Thanassi J.A., Podos S.D., Deshpande M., Pucci M.J., Bradbury B.J.* // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. N 9. P. 3268. doi 10.1021/jm101604v
24. *Hashimoto A., Pais G.C.G., Wang Q., Lucien E., Incarvito C.D., Deshpande M., Bradbury B.J., Wiles J.A.* // *Org. Process Res. Dev.* 2007. Vol. 11. N 3. P. 389. doi 10.1021/op700014t
25. *Molina-Torres C.A., Barba-Marines A., Valles-Guerra O., Ocampo-Candiani J., Cavazos-Rocha N., Pucci M.J., Castro-Garza J., Vera-Cabrera L.* // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2014. Vol. 13. Paper 13. doi 10.1186/1476-0711-13-13
26. *Molina-Torres C.A., Ocampo-Candiani J., Rendón A., Pucci M.J., Vera-Cabrera L.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. N 5. P. 2188. doi 10.1128/AAC.01603-09.
27. *Vera-Cabrera L., Campos-Rivera M.P., Escalante-Fuentes W.G., Pucci M.J., Ocampo-Candiani J., Welsh O.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. N 5. P. 2191. doi 10.1128/AAC.01520-09
28. *Pucci M.J., Ackerman M., Thanassi J.A., Shoen C.M., Synamon M.H.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. N 8. P. 3478. doi 10.1128/AAC.00287-10
29. *Pucci M.J., Podos S.D., Thanassi J.A., Leggio M.J., Bradbury B.J., Deshpande M.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55. N 6. P. 2860. doi 10.1128/AAC.01666-10
30. *Podos S.D., Thanassi J.A., Leggio M., Pucci M.J.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56. N 7. P. 3812. doi 10.1128/AAC.00092-12
31. *Пароникян Е.Г., Норавян А.С., Джагацпаныан И.А., Назарян И.М., Пароникян Р.Г.* // *Хим.-фарм. ж.* 2002. Т. 36. № 9. С. 8; *Paronikyan E.G., Noravyan A.S., Dzhagatspanyan I.A., Nazaryan I.M., Paronikyan R.G.* // *Pharm. Chem. J.* 2002. Vol. 36. N 9. P. 465. doi 10.1023/A:1021836504036
32. *Gorsuch S., Bavetsias V., Rowlands M.G., Aherne G.W., Workman P., Jarman M., McDonald E.* // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. N 2. P. 467. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.079
33. *Nilsson J., Nielsen E.Ø., Liljefors T., Nielsen M., Sterner O.* // *Bioorg. Chem.* 2012. Vol. 40. P. 125. doi 10.1016/j.bioorg.2011.10.001

34. Barilli A., Aldegheri L., Bianchi F., Brault L., Brodbeck D., Castelletti L., Feriani A., Lingard I., Myers R., Nola S., Piccoli L., Pompilio D., Raveglia L.F., Salvagno C., Tassini S., Virginio C., Sabat M. // *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64. N 9. P. 5931. doi 10.1021/acs.jmedchem.1c00065
35. Hao Y., Yang C., Shu C., Li Z., Xia K., Wu S., Ma H., Tian S., Ji Y., Li J., He S., Zhang X. // *Bioorg. Chem.* 2022. Vol. 129. Article 106051. doi 10.1016/j.bioorg.2022.106051
36. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. Т. 49. № 4. С. 682; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
37. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. Т. 50. № 4. С. 607; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
38. Дахно П.Г., Жиляев Д.М., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Крапивин Г.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Лиховид Н.Г. // *ЖОХ.* 2022. Т. 92. № 9. С. 1421; Dakhno P.G., Zhilyaev D.M., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Kravivin G.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Likhovid N.G. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2022. Vol. 92. N 9. P. 1667. doi 10.1134/S1070363222090080
39. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2012. № 11. С. 2065; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Shishkina S.V., Shishkin O.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
40. Родиновская Л.А., Шестопалов А.М., Нестеров В.Н. // ХГС. 1996. № 10. С. 1376; Rodinovskaya L.A., Shestopalov A.M., Nesterov V.N. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1996. Vol. 32. N 10. P. 1182. doi 10.1007/BF01169231
41. May B.C.H., Zorn J.A., Witkop J., Sherrill J., Wallace A.C., Legname G., Prusiner S.B., Cohen F.E. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. N 1. P. 65. doi 10.1021/jm061045z
42. Fugel W., Oberholzer A.E., Gschloessl B., Dzikowski R., Pressburger N., Preu L., Pearl L.H., Baratte B., Ratin M., Okun I., Doerig C., Kruggel S., Lemcke T., Meijer L., Kunick C. // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. N 1. P. 264. doi 10.1021/jm301575
43. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. № 4. С. 599; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 4. P. 682. doi 10.1134/S1070363218040114
44. Nkomba G., Terre'Blanche G., Janse van Rensburg H.D., Legoabe L.J. // *Med. Chem. Res.* 2022. Vol. 31. P. 1277. doi 10.1007/s00044-022-02908-9
45. Moolman C., van der Sluis R., Beteck R.M., Legoabe L.J. // *Bioorg. Chem.* 2021. Vol. 112. Article 104839. doi 10.1016/j.bioorg.2021.104839
46. Schweda S.I., Alder A., Gilberger T., Kunick C. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. N 14. P. 3187. doi 10.3390/molecules25143187
47. Madesclaire M. // *Tetrahedron.* 1988. Vol. 44. N 21. P. 6537. doi 10.1016/S0040-4020(01)90096-1
48. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 1997. Vol. 23. N 1-3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
49. Lipinski C.A. // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
50. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug. Delivery Rev.* 2012. Vol. 64. Supplement. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
51. Sander T. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
52. Daina A., Michielin O., Zoete V. // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
53. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // *J. Chem. Inf. Model.* 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099. doi 10.1021/ci300367a
54. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Mol. Informatics.* 2011. Vol. 30. N 2-3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
55. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>
56. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
57. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // *J. Chem. Inf. Model.* 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
58. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
59. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucl. Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
60. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
61. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>

Synthesis and Structure of 4-Aryl-3,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroisothiazolo[5,4-*b*]pyridine-5-carbonitriles

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, N. T. Jassim^a, A. Z. Temerdashev^a, N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Received October 2, 2022; revised October 18, 2022; accepted November 3, 2022

Oxidation of triethylammonium 6-amino-4-aryl-3-carbamoyl-5-cyano-1,4-dihydropyridine-2-thiolates with DMSO–HCl system leads to the formation of novel 4-aryl-3,6-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahydroisothiazolo[5,4-*b*]pyridine-5-carbonitriles. Structure of the obtained compounds was studied using two-dimensional NMR spectroscopy and HRMS methods. An *in silico* predictive analysis was carried out to identify bioavailability parameters and possible protein targets for the obtained compounds.

Keywords: active methylene thioamides, monothiomalondiamide, oxidation, DMSO, isothiazolo[5,4-*b*]pyridines, calculated biological activity