

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г.  
ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биорганической химии

**Синтез и реакции 4,8-С замещенных гидрохиназолин-2-  
илиденцианамидов**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ

Магистранта 2 курса 251 группы  
Направления 04.04.01 «Химия»

Института химии

Пузанова Даниила Александровича

Научный руководитель  
профессор д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_ А.П. Кривенько  
подпись, дата

Зав. кафедрой  
профессор, д.х.н., профессор

\_\_\_\_\_ А.Ю. Егорова  
подпись, дата

Саратов, 2024

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность работы.** Одной из актуальных задач современной органической химии является создание структурно сложных гетероциклических систем, обладающих биологической активностью. Одними из часто применяющихся субстратов являются диарил(гетарил)метиленциклоалканоны симметричного и асимметричного строения. Этот выбор основан на широком спектре их биологической активности (противовоспалительная, противоопухолевая, антиоксидантная, противогрибковая, жаропонижающая активности).

В литературе, единичной публикацией, представлен синтез N-гетероциклов путем двухкомпонентной (диарил(гетарил)метиленциклоалканонов) и трехкомпонентной (кетонов/енолов и альдегидов) конденсации с N-цианогванидином, приводящие к образованию октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов, чьи свойства и реакции не были изучены.

Синтез 4,8-С замещенных гидрохиназолинов и изучение его физико-химических свойств является актуальной задачей синтетической химии, благодаря фармакологической активности хиназолинового скаффолда (противовоспалительная, противовирусная и др.). В частности, хиназолиновый структурный фрагмент входит в состав биологически активных природных алкалоидов семян *Peganum harmala*, которые использовались для лечения рака органов пищеварительного тракта в Китае. Так, противораковая, является одной из наиболее выраженных активностей этого скаффолда, на что также указывает одобрение министерством здравоохранения США более 20 противораковых препаратов на базе хиназолина за последние 20 лет.

Некоторые из этих препаратов действуют как ингибиторы тирозинкиназ, среди которых отмечают рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), сверхэкспрессия и мутационная активность которого связана с развитием и прогрессированием группы немелкоклеточных раков легких, на долю которых приходится около 85-90% случаев рака легких.

Возникновение мутаций резистентности EGFR к известным препаратам, возникающих в ходе лечения, а также необходимость импортозамещения требует разработки новых отечественных противораковых препаратов хиназолинового ряда, активных против всех мутантных форм EGFR.

В целях изучения гидрохиназолиновых систем, ранее неиспользуемых в поиске новых лекарственных препаратов, была проделана данная работа

**Цель работы:** Синтез, реакции, установление строения и прогноз противоракового потенциала гидрохиназолинов различной степени насыщенности и вариативности замещающих групп.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи:**

- Синтез замещенных октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов посредством двухкомпонентной конденсации диеновых производных циклогексана и дициандиамида;
- Окислительные превращения октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов под действием  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}_{\text{glac}}$  при варьировании температурного режима;
- Бромирование октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов под действием  $\text{NBS}/\text{CCl}_4$  и  $\text{Br}_2/\text{CHCl}_3$ ;
- Установление наиболее устойчивых таутомерных форм, реакционных центров гидрохиназолин-2-илиденцианамидов и определение регионаправленности их синтеза расчетными методами [B3LYP-D3/6-31G(p,d)];
- Установление состава и строения, вновь полученных соединений, методами элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии;
- Изучение ингибирующего потенциала синтезированных веществ в отношении различных мутантных форм EGFR на основе Induced Fit Docking в составе программного пакета Schrodinger-suite.

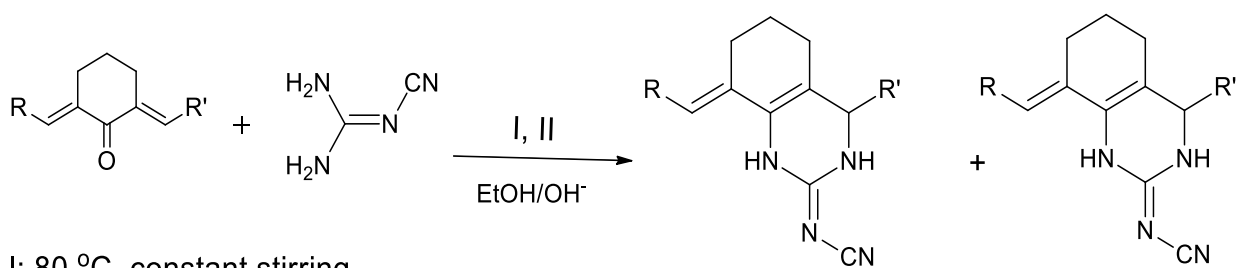
### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Получение октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов симметричного строения в литературе представлено единичной публикацией, и основано на взаимодействии циклогексанона, ароматических альдегидов и N-цианогуанидина (трехкомпонентная конденсация), а также симм. 2,6-диарилиденциклогексанонов с N-цианогуанидином (двухкомпонентная конденсация) под действием этилата натрия, тогда как реакции с их участием вовсе не изучены. Аналогичным способом широко представлено получение родственных пиримидин-2-илиденцианамидов, которые подвергались окислительной трансформации под действием диоксида марганца, что привело к образованию пиримидин-2-илмочевин и 2-аминопиримидинов в зависимости от температурного режима.

Нами, впервые было осуществлено получение хиназолин-2-илиденцианамидов симметричного и ассиметричного строения по модифицированной методике ( $\text{NaOH}_{30\%}$  /УЗ-активация), а также их превращение в условиях окисления и бромирования.

#### Синтез октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов

(E)-N-((E)-8-(R)-4-(R')-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин-2(1H)-илиден)-цианамиды симметричного 1-8 и ассиметричного строения 9-10a,b, были синтезированы путем двухкомпонентной конденсации в условиях УЗ- и термической активации при основном катализе – водный 30% раствор  $\text{NaOH}$  в  $\text{EtOH}$ .



I: 80 °C, constant stirring

II: UV, 80 °C

1-8, 9a-10a

9b-10b

R, R' = Ph (1); 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2); 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3); 3,4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (4); 4-OH-3-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (5); Fu (6); Th (7); 3-Py (8); R = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = Fu (9a); R = Fu, R' = 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (9b); R = 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R' = 5-NO<sub>2</sub>-furyl (10a); R = 5-NO<sub>2</sub>-furyl, R' = 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(10b);

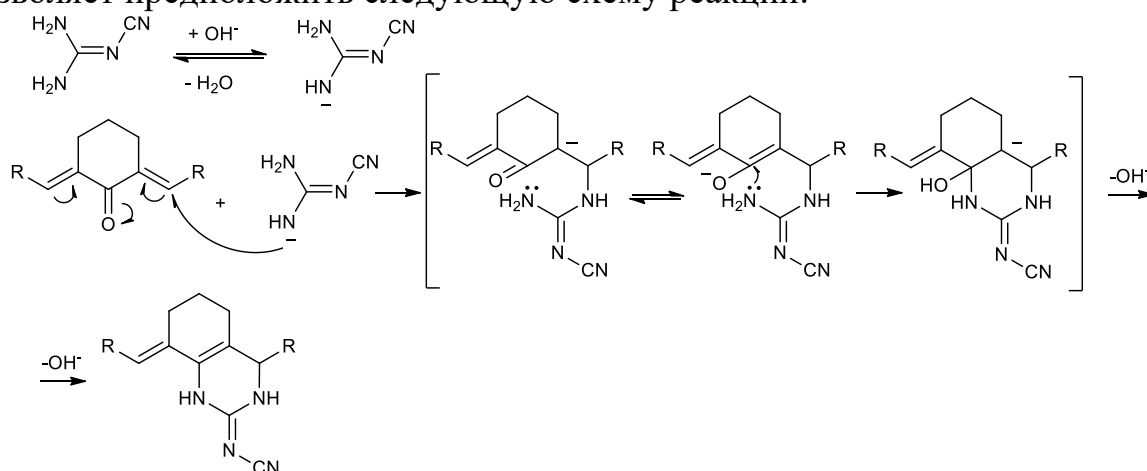
Дополнительное включение ультразвуковой активации при 80 °C приводит к увеличению выходов продуктов в среднем на 5 % при сокращении времени реакции на 1 час.

С целью определения наиболее вероятных центров нуклеофильной атаки мягких электрофилов – диеноновых производных циклогексана, нами были оценены реакционные индексы Фукуи (табл. 1), расчет которых, осуществляется для N-электронной системы, используя коэффициенты МО с пограничных орбиталей,

**Табл. 1** Рассчитанные заряды (ESP) и реакционные, конденсированные на атомах индексы Фукуи [[B3LYP/6-311G(p,d)]] для асимметрично построенных диенонов.

Соединение	Атом	ESP Заряд	f <sup>+</sup>
	C=O	0.495	0.146
	C <sup>β</sup>	-0.234	0.132
	C <sup>β'</sup>	-0.174	0.156
	C=O	0.281	0.067
	C <sup>β</sup>	-0.131	0.080
	C <sup>β'</sup>	-0.150	0.053

Оценка реакционных индексов Фукуи молекул субстратов (табл. 2.1.4), позволяет предположить следующую схему реакции:

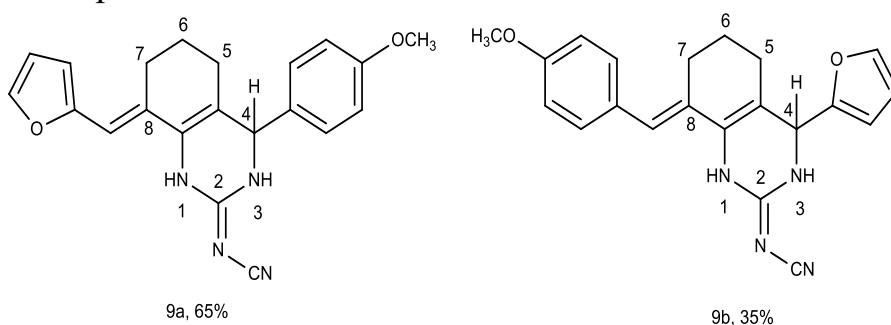


На первой стадии происходит нуклеофильная атака по активированной двойной связи (конденсация по Михаэлю) с дальнейшей внутримолекулярной нуклеофильной атакой по карбонильному атому углерода с образованием

промежуточного карбаниона, стабилизирующегося при отщеплении гидроксид-аниона и формировании ангулярной двойной связи.

Использование несимметричных субстратов предполагало возможность атаки нуклеофила по неэквивалентным электрофильным центрам  $\beta$  и  $\beta'$ . В соответствии с расчетными данными, при наличии  $\pi$ -избыточного фуранового цикла, нуклеофильная атака протекает со стороны метоксифенильного заместителя для (2E,6E)-2-(фуран-2-илметил)-6-(4-метоксибензилиден)циклогексанона, тогда как введение электроноакцепторной нитрогруппы в состав фуранового цикла направляет присоединение активированного цианогуанидина по этиленовой связи фурфурилиденового фрагмента (2E,6E)-2-(4-метоксибензилиден)-6-((5-нитрофуран-2-ил)метил)циклогексанона.

Соотношение региоизомеров в смеси смеси 9a,b определено по отношению интенсивностей сигнала протона  $H^4$  (с., 5.06, 5,20 м.д.) в ЯМР  $^1H$  спектре. Опираясь на результаты эксперимента *in silicio*, сигнал  $H^4$  (с., 5.06 м.д.), характеризующийся большей интенсивностью, по сравнению с (с., 5,20 м.д.), относится к изомеру 9a. Смещение сигнала  $H^4$  протона в область сильных полей для изомера 9a, обусловлено тем, что хиназолиновый цикл в большей степени сопряжен с фурфурилиденовым плечом, в результате чего происходит экранирование протона  $H^4$ .



Характерной спектральной особенностью соединений 1-10 является корреляция протонов алицикла с атомами углерода ароматического кольца,  $C^{4a}$  и  $C^{8a}$ , а также протона  $H^4$  с атомами углерода  $C^{4a}$  и  $C^{8a}$ . (рис. 1 А) в НМВС-спектре. Важно отметить корреляции протонов  $NH^3/H^4$  8.63/4.88,  $NH^1/=CH$  9.17/6.87,  $NH^1/Ar-H$  9.17/7.23,  $NH^3/Ar-H$  8.63/7.23 в NOESY-спектре (рис. 1 Б)

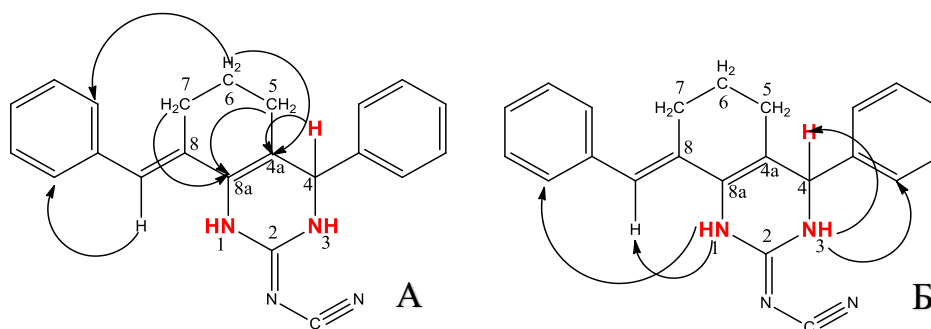
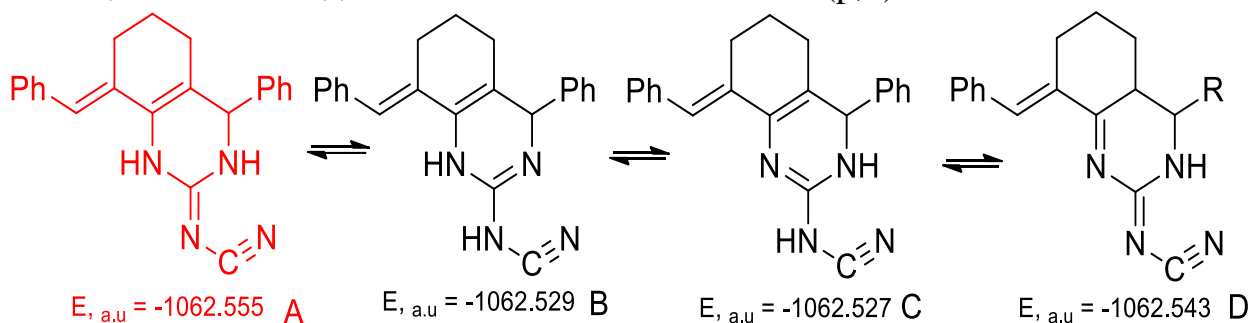


Рис. 1 Корреляции протонов в спектре ЯМР НМВС (А) и ЯМР NOESY (Б) для 8-бензилиден-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин-2(1H)-илиденцианамида (1)

Эти спектральные характеристики, в совокупности, указывают на существование полученных октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов в виде таутомерной формы А, характеризующейся наименьшей потенциальной энергией из четырех возможных форм, рассчитанной на примере соед.1 с помощью DFT-метода B3LYP-D3 на базисе 6-311G(p,d)



### Окислительное превращение октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов

Превращения хиначолин-2-илиденцианамидов в условиях окисления практически не было изучено, а единственный пример окисления родственнопостроенных дигидропиримидин-2-илиденцианамидов основан на действии десятикратного молярного избытка  $MnO_2$ .

При этом получены в зависимости от температурного режима пиримидин-2-илмочевины или 2-аминопиримидины.

Нами в качестве окислителя октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов был выбран оксид хрома (VI), хорошо зарекомендовавший себя в реакции окислительного дегидрирования тетразолцикланопиримидинов. И который в отличие от  $MnO_2$ , не требует предварительной обработки и использования большого молярного избытка.

Так, нами впервые соединения 2-5 были введены в реакцию окислительной трансформации с хромовым ангидридом  $CrO_3$  в ледяной уксусной кислоте, в результате чего были получены тетрагидрохиназолин-2-илмочевины 11-14 и 2-нитрозохиназолин 15.

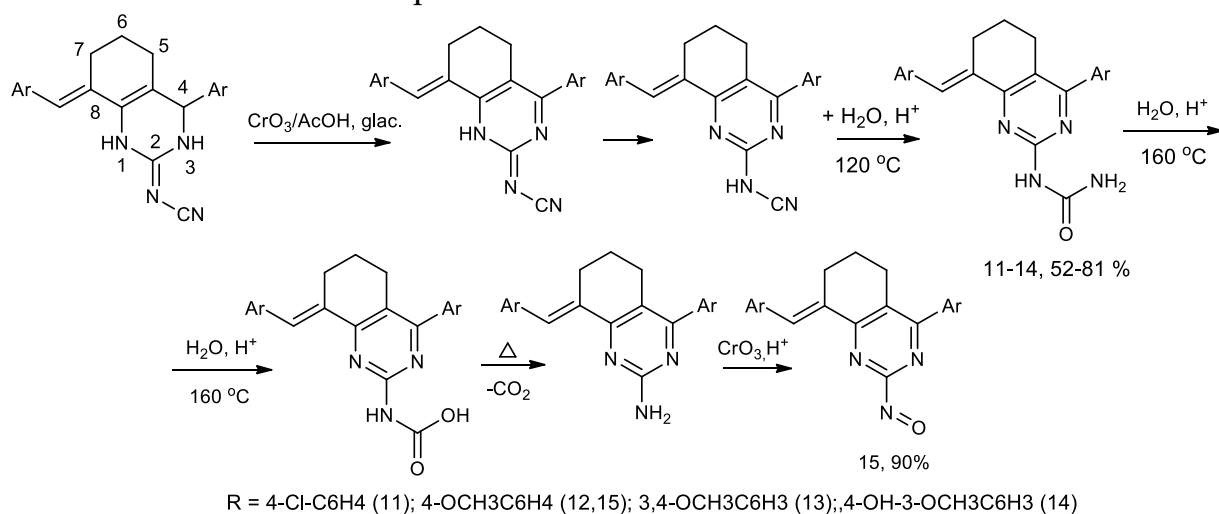


Схема превращения включает окислительное дегидрирование, ароматизацию в результате таутомерного превращения, и гидролиз

цианогруппы до карбамидной, либо до карбоксильной в зависимости от температурного режима реакции.

Данные ИК и ЯМР спектроскопии позволяют сделать вывод о том, что реакция останавливается на стадии гидролиза цианогруппы до карбамидной при избирательной ароматизации дигидропиримидинового цикла, о чем свидетельствуют сигнал амида I ( $1697\text{ см}^{-1}$ ), II ( $1559\text{ см}^{-1}$ ) и  $\text{CH}_{\text{алиц}}$  ( $3060\text{-}2837\text{ см}^{-1}$ ) в ИК-спектре (рис.2) и синглетов протонов алицикла (м.,  $1.78\text{-}3.00$  м.д.), NH (с.  $9.12$ ) и  $\text{NH}_2$  (с.  $5.40$ ) в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре.

Причиной остановки гидролиза на стадии образования мочевины может быть образование, стабилизирующей карбамидную группу, внутримолекулярной водородной связи, что подтверждается уширением полосы поглощения  $\text{NH}_2$ -группы и уменьшением её частоты на ИК спектре (рис.2).

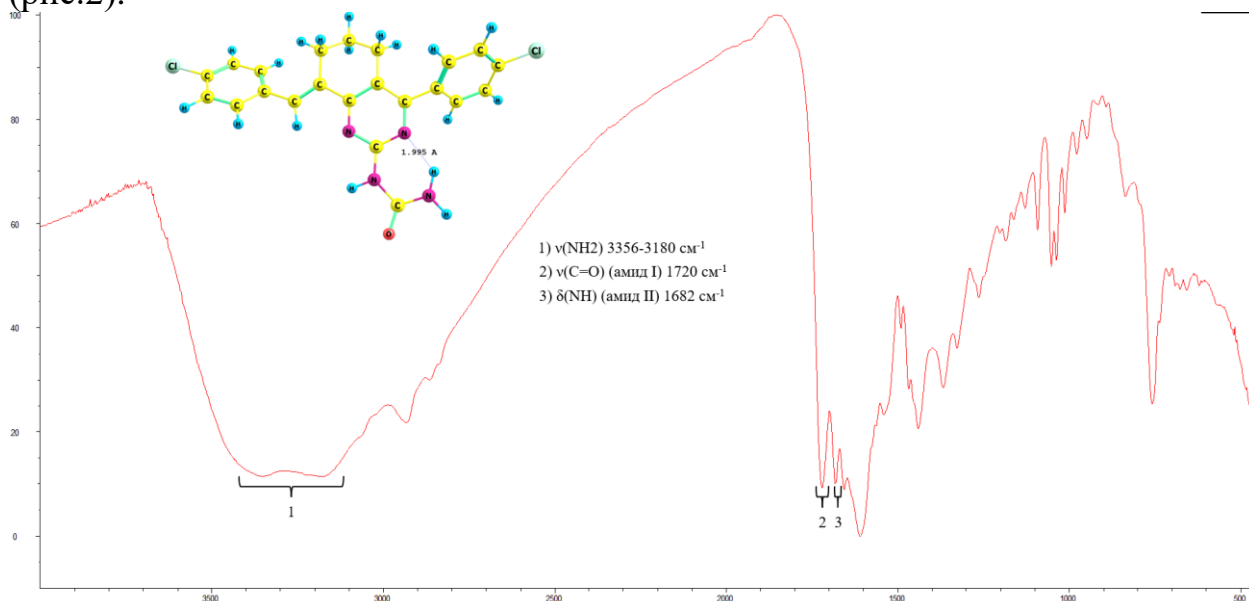


Рис.2 ИК – спектр 8-(4-хлорфенилметилен)-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-илмочевины (11)

Образование 2-нитрозохиназолина, при повышении температуры до  $160\text{ }^\circ\text{C}$ , подтверждается отсутствием синглетов протонов аминогрупп и  $\text{H}^4$  в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре. А в ИК-спектре наблюдается сигнал валентных колебаний  $\text{-N=O}$ .

Таким образом, результат реакции октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов в условиях окислительного дегидрирования ( $\text{CrO}_3/\text{AcOH}_{\text{лед}}$ ), определяется температурным режимом. Повышение температуры с  $120$  до  $160\text{ }^\circ\text{C}$  при использовании сильного окислителя  $\text{CrO}_3/\text{AcOH}_{\text{лед}}$  ( $E_0 = 1.333\text{ V}$ ) приводит к более глубокой трансформации замещающей группы с формированием 2-нитрозотетрагидрохиназолина  $15$  с высоким выходом  $90\%$ .

### Бромирование октагидрохиназолин-2-илиденцианамидов

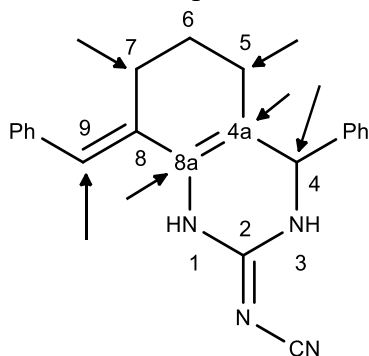
Другим вариантом модификации является их бромирование, которое в зависимости от условий реакции может быть осуществлено как по радикальному, так и по ионному механизму, под действием N-бромсукцинимиды и молекулярного брома, соответственно.

Нами были оценены индексы Фукуи, характеризующие вероятность радикальной атаки, которые были определены по формуле (1), а электронные заселенности различных атомов субстрата, рассчитывались по методу атомных зарядов электростатического потенциала (ESP).

$$f_k^0 = [q_k(N + 1) - q_k(N - 1)]/2 \quad (1)$$

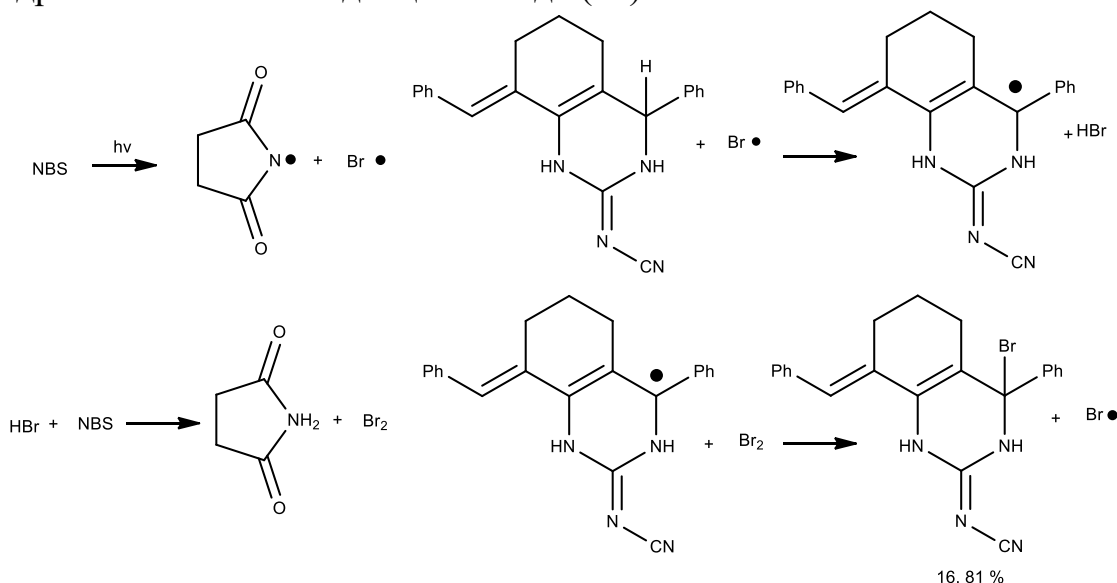
где  $q_k$  - электронная заселенность атома  $k$  в молекуле

**Табл. 2** Значения, конденсированных на атомах 8-бензалиден-4-фенил-хиназолин-2-илиденцианамида 1, реакционных индексов Фукуи  $f^0$  [B3LYP-D3/6-31G(p,d)]



Атом	$f_k^0$
<b>C4</b>	<b>3,5</b>
C5	-3,0
C6	-3,0
C7	0,5
C8	-40,5
C9	-82,0
C4a	-125,0
C8a	-26,5

Так, бромирование 8-бензалиден-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октогидрохинолазолин-2-илиденцианамида (1) под действием NBS на свету привело к образованию 8-бензалиден-4-бром-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октогидрохинолазолин-2-илиденцианамида (16).



Предполагаемая схема реакции включает гомолитический разрыв с образованием, инициирующих реакцию, радикалов брома, атакующих наиболее окисленный третичной атом углерода с выделением бромоводорода, взаимодействие которого с NBS генерирует молекулярный бром, присоединяющийся по третичному атому углерода.

В сравнительном ИК-спектре соединений 1 и 16 можно наблюдать появление полос поглощения связей C-Br при 462 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соед.16 присутствуют синглеты винильного (6.51 м.д.) и NH протонов (8.82, 10.03 м.д.) при отсутствии сигнала протона Н<sup>4</sup>, что является свидетельством присоединения брома в 4-е положение.



Реакция 8-бензалиден-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октогидрохиназолин-2-илиденцианамида с молекулярным бромом при 0 °С привела к образованию смеси продуктов из 4-х продуктов в соответствии с ТСХ, состав которой предположен на основании рассчитанных функций Фукуи для электрофильной атаки [B3LYP-D3/6-31G(p,d)] (рис.3)

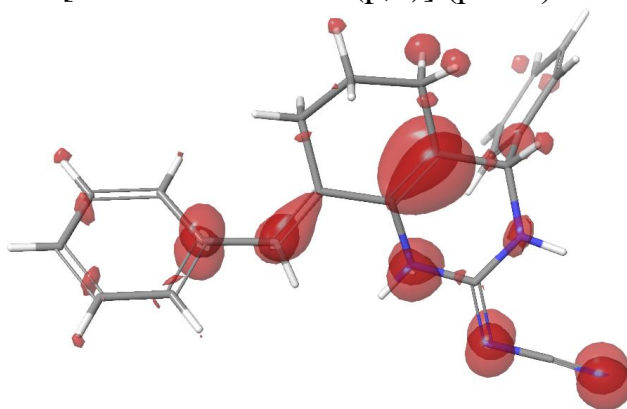
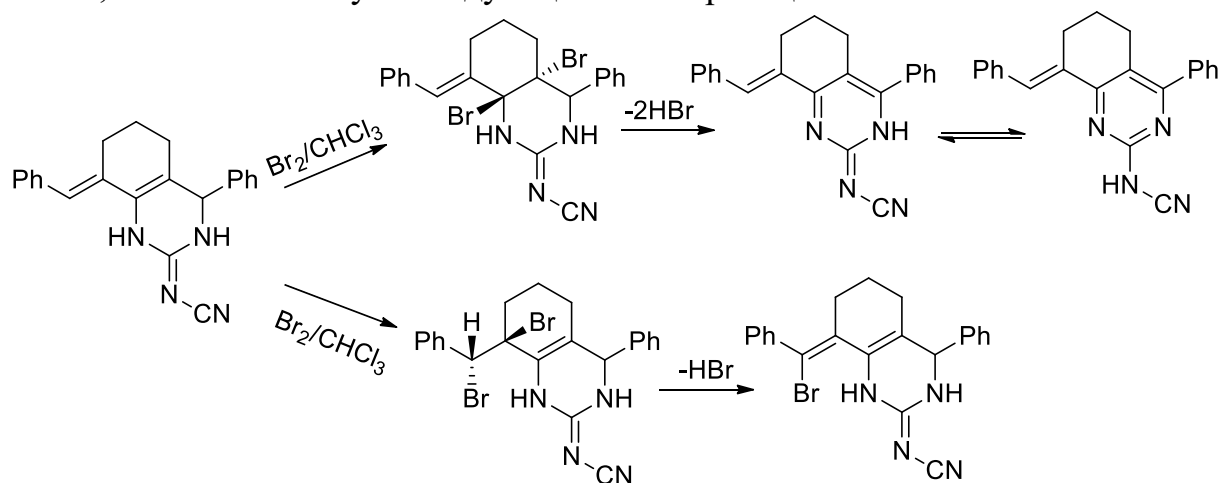


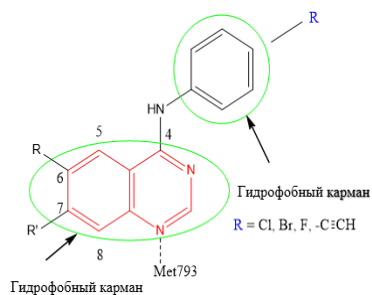
Рис. 3. Графическая карта распределения положительного ( $f^+$ ) заряда в молекуле 8-бензалиден-4-фенил-хиназолин-2-илиденцианамида 1

В соответствии с полученной графической картой изменения электронной плотности, при отщеплении электрона наиболее вероятно присоединение молекулярного брома по угловой и этиленовой двойным связям, что соответствует следующей схеме реакции



### Молекулярный докинг гидрохиназолинов различной степени насыщенности и функционализации

Результаты SAR-исследования (рис.4) одобренных ингибиторов показали, что образование водородной связи между эндоциклическим атомом азота хиназолина и Met793, как и координация хиназолинового ядра и липофильного заместителя в 4-м положении в гидрофобном кармане АТФ-связывающего сайта EGFR, необходимо для формирования прочного комплекса лиганд-фермент.



- Электронодонорные группы в 6 и/или 7-положениях улучшают активность связывания
- Электроноакцепторные липофильные группы в 4-м положении увеличивают активность
- Добавление акцепторной группы Михаэля в 6-положении хиназолина приводит к ковалентному связыванию с рецепторным сайтом.

Рис. 4. SAR-исследования одобренных ингибиторов EGFR

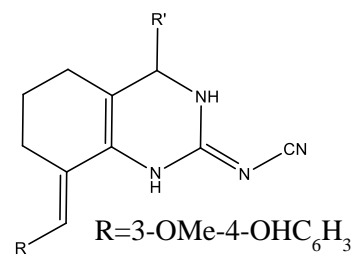
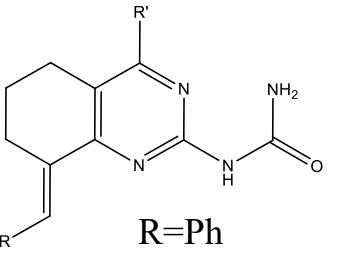
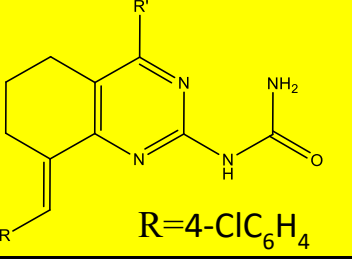
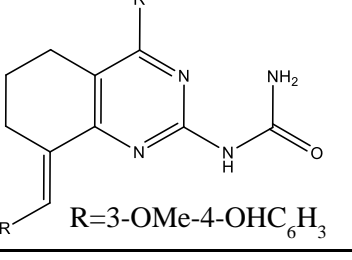
Все известные препараты являются соединениями хиназолинового ряда. Нами предполагается, что полученные нами, более липофильные системы на базе гидрохиназолинового ядра, ранее не применяемые в поиске новых ингибиторов EGFR, обладают повышенной биодоступностью и сродством к АТФ-связывающему карману EGFR.

При оценке липофильности (logP) синтезированных гидрохиназолинов и систем сравнения на базе онлайн-ресурса Molinspiration Cheminformatics 2024, установлено, что при введении атомов галогена наблюдается увеличение на 29 – 35 % до значений, преобладающих липофильность препаратов сравнения. Введение электронодонорных заместителей одновременно в 3 и 4 положения терминальных бензольных колец, наоборот, приводит к уменьшению гидрофобности.

Нами, с целью изучения противоракового потенциала, ранее и вновь полученные нами гидрохиназолины различной степени насыщенности и функционализации, были введены в процедуру Induced fit docking (табл.3). В качестве мишеней были выбраны киназные домены EGFR, несущие двойную L858R/T790M (PDB ID: 4I22) и тройную L858R/T790M/C797S (PDB ID: 6LUB мутацию. Сокристаллические структуры мишеней с гефитинибом и SH7233163, соответственно, использовались в качестве моделей сравнения.

**Табл. 3** Результаты Induced Fit Docking для лучших поз лигандов в сайтах связывания EGFR L858R/T790M и EGFR L858R/T790M/C797S.

Лиганд	Разновидность EGFR	Docking Score (kcal/mol)
<p>R=Ph</p>	L858R/T790M	-8,79
	L858R/T790M/C797S	-8,02
<p>R=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub></p>	L858R/T790M	-9,67
	L858R/T790M/C797S	-8,17

 $R=3\text{-OMe-4-OHC}_6\text{H}_3$	L858R/T790M	-8,54
	L858R/T790M/C797S	-8,26
 $R=\text{Ph}$	L858R/T790M	-10,89
	L858R/T790M/C797S	-9,14
 $R=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$	L858R/T790M	-11,99
	L858R/T790M/C797S	-11,00
 $R=3\text{-OMe-4-OHC}_6\text{H}_3$	L858R/T790M	-11,31
	L858R/T790M/C797S	-10,71

Подтверждающим корректность, используемого вычислительного подхода, является тот факт, что созданные модели-сравнения, конформационно близки соответствующим сокристаллическим структурам нативных лигандов и белков (рис.5).

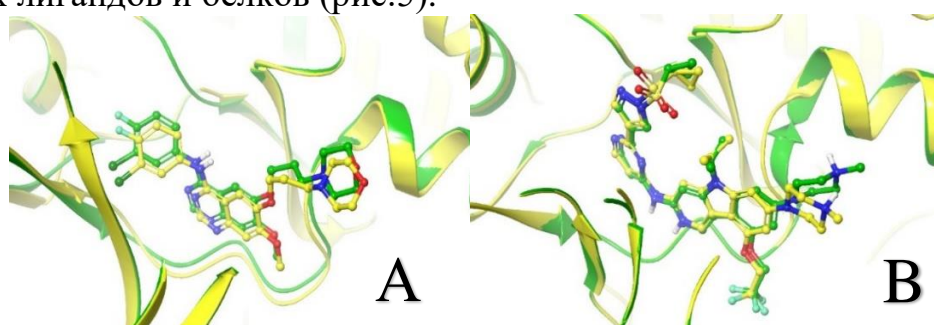


Рис. 5 Режимы связывания EGFR L858R/T790M с гефитинибом (А) и EGFR L858R/T790M/C797S с SH7233163 (В). Цветовые обозначения: сокристаллические структуры белка и нативного лиганда (желтый); сгенерированные IFD модели (зелёный).

Полученные данные свидетельствуют об увеличении потенциала ингибирования при избирательной ароматизации дигидропиримидинового цикла, что способствуют образованию водородной связи между эндоциклическим атомом азота цикла и остатком Met793. Замена

цианамидной группы на 2-аминокарбамоильную, в целом, обладающей более высокой потенцией к гидрофильным взаимодействиям, приводит к формированию более прочных комплексов лиганд-рецептор, характеризующихся наличием связи между Gln791 и 2-аминокарбамоильной группой.

Наиболее перспективный, по результатам экспериментов *in silico*, кандидат на роль ингибитора EGFR - (8-(4-хлорбензилиден)-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-ил)мочевина (14), претерпевает “зажим” в смоделированном нами, гидрофобном АТФ-связывающем кармане формируемом между боковыми цепями Leu718, Leu792, Leu844, и Val726 (рис.6)

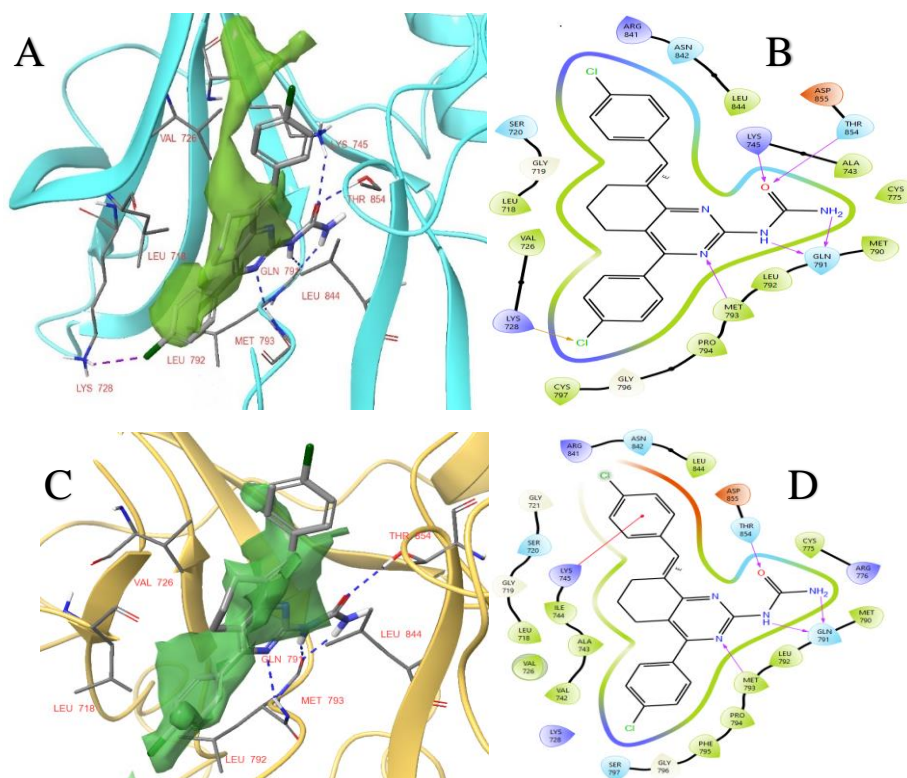


Рис. 6 Режимы связывания соединения 13 с EGFR L858R/T790M (PDB ID: 4I22): (A) и (B); с EGFR L858R/T790M/C797S (PDB ID: 6LUB): (C) и (D).

Соединение 14 может быть сопоставимо по эффективности с препаратом SH7233163, являющегося нековалентным ингибитором, мощно ингибирующим пролиферацию раковых клеток NIH3T3, экспрессирующих EGFR L858R/T790M/C797S (IC<sub>50</sub> 20 нмоль/л).

### Выводы

1. Впервые осуществлен синтез октагидрохиназолин-2(1H)-илиденцианамидов симметричного 1-8 и асимметричного строения 9-10a,b по модифицированной методике (30% NaOH/EtOH, УЗ-активация) посредством двухкомпонентной конденсации по Михаэлю, реализующихся в виде 1,3-дигидрохиназолиновой таутомерной формы;
2. Реакция октагидрохиназолин-2(1H)-илиденцианамидов в условиях окисления (CrO<sub>3</sub>/AcOH<sub>glac.</sub>) приводит к образованию тетрагидрохиназолин-2-илмочевин 11-15 при 120 °С, характеризующихся образованием, стабилизирующей карбамидную группу, внутримолекулярной водородной связи, что установлено на основании расчетных методов [B3LYP-D3/6-31G(p,d)] и данных ИК-спектроскопии, на примере 8-(4-хлорбензилиден)-4-(4-хлорфенил)хиназолин-2-илмочевины (11). При повышении температуры до 160 °С

происходит более глубокое превращение хиनाзолин-2-илиденцианамидов до 2-нитрозо-8-(4-метоксифенилметилен)-4-(4-метоксифенил)-хиназолина (16);

3. С помощью расчетных методов [B3LYP-D3/6-31G(p,d)] установлено, что в составе 8-бензалиден-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин-2-илиденцианамида (1) наиболее вероятным центром радикальной атаки является третичный атом углерода  $C^4$  ( $f_{C^4}^0 = 3,5$ );

4. Впервые проведено бромирование октагидрохиназолин-2(1H)-илиденцианамидов, на примере 8-бензалиден-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрохиназолин-2-илиденцианамида (1), под действием NBS на свету и молекулярного брома, что привело к образованию продукта радикального присоединения брома - 8-бензалиден-4-бром-4-фенил-1,2,3,4,5,6,7,8-гептагидрохиназолин-2-илиденцианамида (16) и смеси бром-аддуктов;

5. Посредством Induced Fit Docking, на базе программного пакета Schrodinger-suite 2022, установлено, что 8-(4-хлорбензилиден)-4-(4-хлорфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-2-илмочевина, характеризующаяся наибольшей липофильностью ( $\log P = 6,05$ ), является перспективным кандидатом на роль ингибитора как EGFR L858R/T790M (Docking Score = -11,99 kcal/mol), так EGFR L858R/T790M/C797S (Docking Score = -11,00 kcal/mol);

6. Состав и строение синтезированных соединений установлены данными элементного анализа, ИК- и ЯМР - спектроскопии.

#### Апробация работы

1. Пузанов Д. А., Скляр А. Е., Коненкова М. В., Кривенько А. П.. Превращения замещенных цианоиминохиназолинов в условиях окисления // Известия Саратовского университета. Химия. Биология. Экология, 2023, 23(3), С. 299–307.

2. Anna E. Sklyar, Vyacheslav S. Grinev, Maksim V. Dmitriev, Natalia O. Vasilkova, Daniil A. Puzanov, Adel P. Krivenko. Molecular and Crystal Structure of N-(8-benzylidene-4-phenylhexahydroquinazolin-2(1H)-ylidene) Cyanamide // J. of Chem. Crystallography, 2024, № 54, P.173–182

3. Д.А. Пузанов, Д.А. Рогов, Н.О. Василькова, А.П. Кривенько. Определение направления реакций диеновых производных циклогексана с полинуклеофильными азотсодержащими реагентами спектральными методами на примере 2,6-бис(4-гидрокси-3-метоксибензалиден)циклогексанона // Материалы 11-го Международ. Симпозиума и 27-й международ. Молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2023 “Проблемы оптической физики и биофотоники FSM-2023”, Саратов: Изд-во “Саратовский источник”, 2023, С. 47-51.

4. Мещерякова А.А., Скляр А.Е., Никулин А.В., Пузанов Д.А., Василькова Н.О., Сорокин В.В., Кривенько А.П. Спектральное исследование строения новых полизамещенных гидрохинолинов, хиназолинов и хроменопиридинов // Материалы 10-го Международ. Симпозиума и 26-й международ. Молодежной научной школы Saratov Fall Meeting 2022 “Проблемы оптической физики и биофотоники FSM-2022”, Саратов: Изд-во “Саратовский источник”, 2022, С. 15-17.

5. Скляр А.Е., Пузанов Д.А., Кривенько А.П. Синтез фурилзамещенных соединений ряда аминокроменкарбонитрилов и хроменопиримидинонов // Межвуз. сборник науч. трудов XV Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». Саратов. 2021. С. 93-95.

6. Д.А. Пузанов, М.В. Коненкова, А.П. Кривенько. Синтез, строение и молекулярная структура 4,8-замещенных-2-цианоиминохиназолинов // Сборник тезисов VII Всероссийской молодежной конференции “Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений”. 2023, С.158

7. А.Е. Скляр, Д.А. Пузанов, М.В. Коненкова, А.П. Кривенько. // Сборник тезисов VI Всероссийской молодежной конференции “Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений”. 2022, С.75

8. Скляр А.Е., Пузанов Д.А. Молекулярная структура 8-бензилиден-2-цианоимино-4-фенилокстагидрохиназолина в кристалле // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо». 2023. С.722.
9. Скляр А.Е., Пузанов Д.А. Синтез и строение 2-цианоиминогидрохиназолинов на основе N-цианогуанидина и карбонильных соединений // Материалы Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022», секция «Химия». – М.: Издательство «Перо». 2022. С.593.
10. Пузанов Д.А., Кривенько А.П. Противораковый потенциал функционально замещенных гидрохиназолинов // Сборник тезисов IX Всероссийской молодежной конференции “Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений”. 2024. (Направлено на публикацию).