



II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием

**МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ:
БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ**

**ТЕЗИСЫ
ДОКЛАДОВ**

Казань, 16 - 20 сентября 2024 года

УДК 542:542.9:547:577.1:615:615.015.11:615.3

ББК 24.23:52.81

М 43

II Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ»
(Казань, 2024): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2024. – 160 с.

В сборнике представлены тезисы докладов II Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школы-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», проходившей в Казани с 16 по 20 сентября 2024 года.

Издательство «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».
420088, Казань, ул. Академика Арбузова, 8.

ISBN 978-5-6050079-1-3

© ИОФХ им. А.Е. Арбузова – ОСП ФИЦ КазНЦ РАН, 2024

© Макет, оформление Бурилов О.А., 2024

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Отделение химии и наук о материалах Российской академии наук
Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова -
обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН
Республиканское химическое общество им. Д.И. Менделеева Татарстана

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Синяшин О.Г., академик РАН (Казань)

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Карасик А.А., чл.-корр. РАН (Казань) - председатель
Алабугин И.В., профессор (Казань; Tallahassee, USA)
Аминин Д.Л., чл.-корр. РАН (Владивосток)
Бачурин С.О., академик РАН (Черноголовка)
Бачурин С.О., академик РАН (Черноголовка)
Донцова О.А., академик РАН (Москва)
Поройков В.В., чл.-корр. РАН (Москва)
Терентьев А.О., чл.-корр. РАН (Москва)
Федоров А.Ю., чл.-корр. РАН (Нижний Новгород)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Чугунова Е.А., д.х.н. - председатель
Карасик А.И. - секретарь
Андреева О.А., к.х.н.
Богданов А.В., к.х.н.
Газизов А.С., д.х.н.
Гибадуллина Э.И., к.х.н.
Залалтдинова А.В., к.х.н.
Неганова М.Е., к.х.н.
Никонова В.Ю.
Иванова Н.И.
Матвеева В.И., к.х.н.
Наумова О.Е.
Ризбаева Т.С., к.х.н.
Садыкова Ю.М., к.х.н.
Смолобочкин А.В., к.х.н.
Торопчина А.В., к.х.н.
Трифонов А.В., к.х.н.
Хризанфоров М.Н., к.х.н.
Якупов А.М.



ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

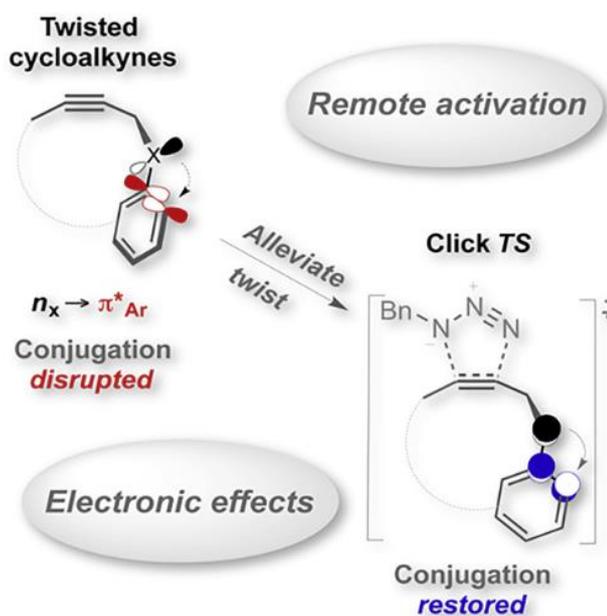
STEREOELECTRONIC CONTROL OF CATALYST-FREE CLICK CYCLOADDITIONS

Alabugin I.V.^{1,2}

¹ *Department of Chemistry and Biochemistry, Florida State University, 95 Chieftan Way, Tallahassee, FL 32306-4390, USA.*

² *A.E. Arbusov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Akad. Arbusov St. 8, 420088 Kazan, Russia
alabugin@chem.fsu.edu*

Due to the broad interest to cycloalkynes in metal-free click chemistry, I will outline current approaches to structural and electronic modifications of cycloalkynes. The combination of reactant destabilization and transition state stabilization can lead to the design of more reactive cycloalkynes that are, paradoxically, less strained. I will discuss the concept of ring strain in cycloalkynes and show that increased ring strain does not always equate to increased click reactivity. I will summarize direct and remote electronic effects that can be used to enhance click reactivity in cycloalkynes and show how inclusion of transition state stabilizing stereoelectronic effects is essential for the rational design of the cycloalkyne click reagents [1-4].



LITERATURE

1. Harris T., Alabugin I.V., *Mendeleev Communications*, **2019**, 29, 237-248.
2. Harris T., Gomes G.P., Ayad S., Clark R.G., Lobodin V.V., Tuscan M.A., Hanson K., Alabugin I.V., *Chem*, **2017**, 4, 629-640.
3. Gold B., Dudley G.B., Alabugin I.V., *J. Amer. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 1558-1569.
4. Gold B., Shevchenko N., Bonus N., Dudley G.B., Alabugin I.V., *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 75-89.

We appreciate support of our work by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation at FRC Kazan Scientific Center (grant No. 075-15-2022-1128).

**FROM CHEMICAL REACTIVITY TO BEDSIDE:
DISCOVERY OF COVALENT PROBES AND THERAPEUTICS**

Valery V. Fokin

*The Bridge Institute and Department of Chemistry
University of Southern California
Los Angeles, California 90089, USA
fokin@usc.edu*

Our research program has taken us from studies of fundamental chemical reactivity to applying the insights we gained to biomedical research.

Our ability to construct new molecular architectures with desired properties depends on the efficient methods for controlled and selective formation of new chemical bonds in complex environments. Chemical transformations that reliably introduce and transform various functional groups are required for the synthesis of materials ranging from small molecule therapeutics to macromolecular multifunctional biomedical imaging and drug delivery systems. Catalytic reactions offer unprecedented potential for achieving these goals. Our studies of new reactivity, the insights into the mechanism and catalyst behavior, and the resulting applications to drug discovery, cellular and tissue imaging, and targeted therapeutics will be highlighted in the presentation.

More specifically, the lecture will focus on application of bioorthogonal chemical reactions to highly selective modification of medically-relevant targets, such as transmembrane central nervous system (CNS) receptors, and the resulting physiological effects of these modifications in our continued search for potent and lasting treatments of CNS disorders.

ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Аминин Д.Л.

*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова
Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия
690022, Россия, г. Владивосток, пр. 100-лет Владивостоку, д. 159
daminin@piboc.dvo.ru*

Мировой океан является богатейшим и практически неисчерпаемым источником биологически активных соединений. Количество вновь выделенных веществ морского происхождения с каждым годом неуклонно растет. Морские природные соединения отличаются большим разнообразием химических структур, ярко выраженной и часто селективной биологической активностью. Поэтому нередко они являются хорошей основой и молекулярными моделями для дальнейших синтетических модификаций с целью получения новых лекарственных средств.

На примере двух классов соединений морского происхождения – природных тритерпеновых гликозидов голотурий и производных 1,4-нафтохинона, синтезированных на основе хиноидных пигментов морских ежей, показан потенциал использования морских соединений в качестве иммуномодуляторов, противоопухолевых агентов и средств для проведения противоопухолевой клеточной иммунотерапии, а также нейропротекторов в терапии боли, нейровоспаления и нейродегенеративных заболеваний.

КОМПОНЕНТЫ ТЕЛОМЕРАЗНОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ УДЛИНЕНИЯ ТЕЛОМЕР И В ДРУГИХ ПРОЦЕССАХ В КЛЕТКЕ

Рубцова М.П.^{1,2}, Донцова О.А.^{1,2,3}

¹ *Химический факультет МГУ им.М.В. Ломоносова*

² *Институт биоорганической химии им.М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН*

³ *Сколковский институт науки и технологии*

Теломераза – РНК-белковый комплекс - является ключевым элементом системы поддержания длины теломер в большинстве эукариотических клеток. В докладе будет рассмотрена структура теломеразного комплекса, особенности регуляции поддержания длины теломер и значимости этого процесса для клетки и организма. Особое внимание будет уделено регуляции экспрессии теломеразной РНК, в особенности ее процессинга и экспорта в цитоплазму, где теломеразная РНК может служить матрицей для синтеза белка hTERP, вовлеченного в регуляцию аутофагии; а также воздействие различных метаболических процессов на экспрессию hTERP, аутофагию и регуляцию пролиферации.

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ IN SILICO: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Поройков В.В.

*Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва, Россия
119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru*

Наличие биологической активности (БА) у химического соединения (ХС) может стать предпосылкой для его применения в медицине либо, наоборот, ограничить возможности практического использования вследствие побочных эффектов и токсичности [1]. Экспериментальное тестирование ХС на тысячи известных видов БА экономически не целесообразно и в реальной жизни не осуществимо [2].

Структурно подобные соединения во многих случаях обладают одними и теми же фармакологическими свойствами, что позволяет выдвигать гипотезы о биологической активности ХС на основе анализа литературных данных. В то же время, оценки на основе сходства структур не всегда обеспечивают высокое качество прогноза БА [3].

Для определения приоритетных направлений экспериментальных исследований широко применяются методы машинного обучения - искусственного интеллекта (ML/AI). С их использованием строят классификационные или количественные модели зависимостей «структура-активность», используя гетерогенные обучающие выборки, содержащие сведения о структуре биологически активных веществ из различных химических классов, проявляющих множество видов активности [4, 5].

Way2Drug (<https://www.way2drug.com/>) - веб-портал, интегрирующий востребованные «инструменты» для поиска и конструирования фармакологических веществ *in silico* [6]. Way2Drug содержит базы данных по лекарственным препаратам WWAD (<https://www.way2drug.com/wwad/>), фитокомпонентам фармакопейных лекарственных растений России Phyto4Health (<https://www.way2drug.com/p4h/>), метаболизму ксенобиотиков микробиотой кишечника HGMMX (<https://www.way2drug.com/hgmmx/>). Кроме того, здесь представлены веб-сервисы по прогнозу биологической активности (PHARMA), токсичности (TOX), метаболизма (META) и физико-химических характеристик (ADME) лекарственно-подобных соединений. Все веб-сервисы могут свободно использоваться для некоммерческих академических исследований, а локальные версии компьютерных программ – на основе лицензий фармацевтической индустрией.

В лекции обсуждаются возможности и ограничения разработки и практического применения подходов AI/ML к оценке биологической активности фармакологических веществ *in silico*.

ЛИТЕРАТУРА

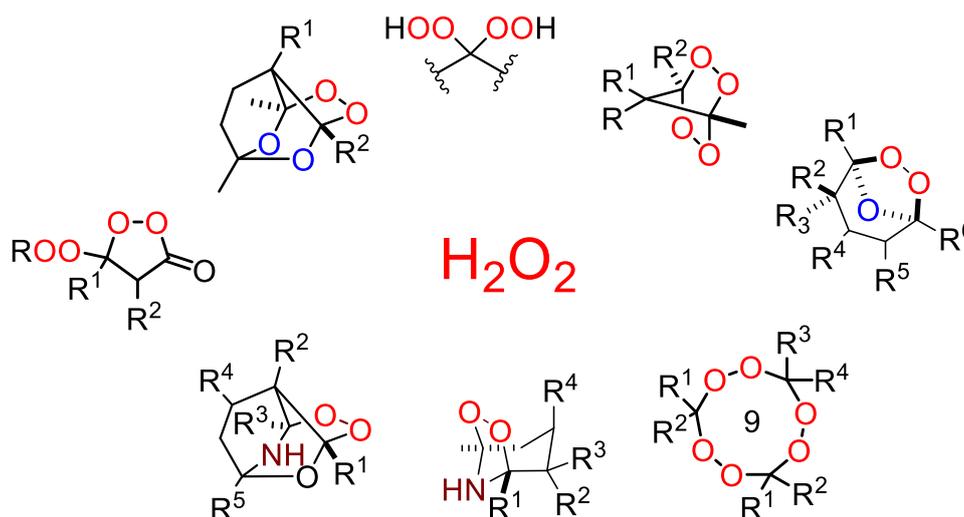
1. Поройков В.В. и др. *Безопасность и риск фармакотерапии*, **2023**, 11, 372-389.
2. Поройков В.В. В кн.: *Доклиническое изучение лекарственных средств (промышленная фармацевтика): учебник для студ. высш. учебн. заведений*. Под ред. А.Л. Хохлова, Н.В. Пятигорской. М.: Из-во «Группа Ремедиум», **2021**. С. 28-80.
3. Bender A. *Expert Opin. Drug Discov.*, **2010**, 5, 1141-1151.
4. Muratov E.N. et al. *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, 49, 3525-3564.
5. Поройков В.В. *Биомедицинская химия*, **2020**, 66, 30-41.
6. Дружиловский Д.С. и др. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.*, **2017**, № 10, 1832-1841.

ЭВОЛЮЦИЯ ХИМИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ

Терентьев А.О.¹, Яременко И.А.¹, Виль В.А.¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.
terentev@ioc.ac.ru

Химия органических пероксидов развивается уже более 100 лет, за это время представления о них существенно изменились. Из категории крайне нестабильных веществ они перешли в разряд соединений, среди которых известны пероксиды с высокой термостабильностью. Область их применения значительно расширилась, от инициаторов полимеризации и окислителей они прошли путь до лекарственных препаратов. В последние десятилетия большое внимание химиков и специалистов по разработке лекарственных средств уделяется органическим пероксидам, что связано с необходимостью поиска препаратов для лечения паразитарных заболеваний, таких как малярия и гельминтозы. Также были получены пероксиды, обладающие выраженной противоопухолевой и фунгицидной активностью.



Нами предложены методы синтеза различных типов пероксидов с использованием пероксида водорода и карбонильных соединений. Показано, что природа катализатора играет существенную роль в селективности получения пероксидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-13-00310.

АДРЕСНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Отвагин В.Ф., Кузьмина Н.С., Федотова Е.А., Крылова Л.В., Балалаева И.В.,
Нючев А.В. и Федоров А.Ю.

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского,
603022, Российская Федерация, г.Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23
E-mail: afedorovNN@yandex.ru*

Созданы адресные, ферментативно- и фото-расщепляемые конъюгаты на основе природных порфиринов и BODIPY для фотодинамической терапии и имиджинга – эффективные агенты для комбинированной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Eur. J. Med. Chem*, **2024**, 269, 116283.
2. *Pharmaceutics* **2024**, 16, 479.
3. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2022**, 114138.
4. *J. Med. Chem.*, **2022**, 65, 3, 1695.
5. *J. Med. Chem.*, **2019**, 62, 24, 11182.
6. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 144, 740.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 24-13-00179).



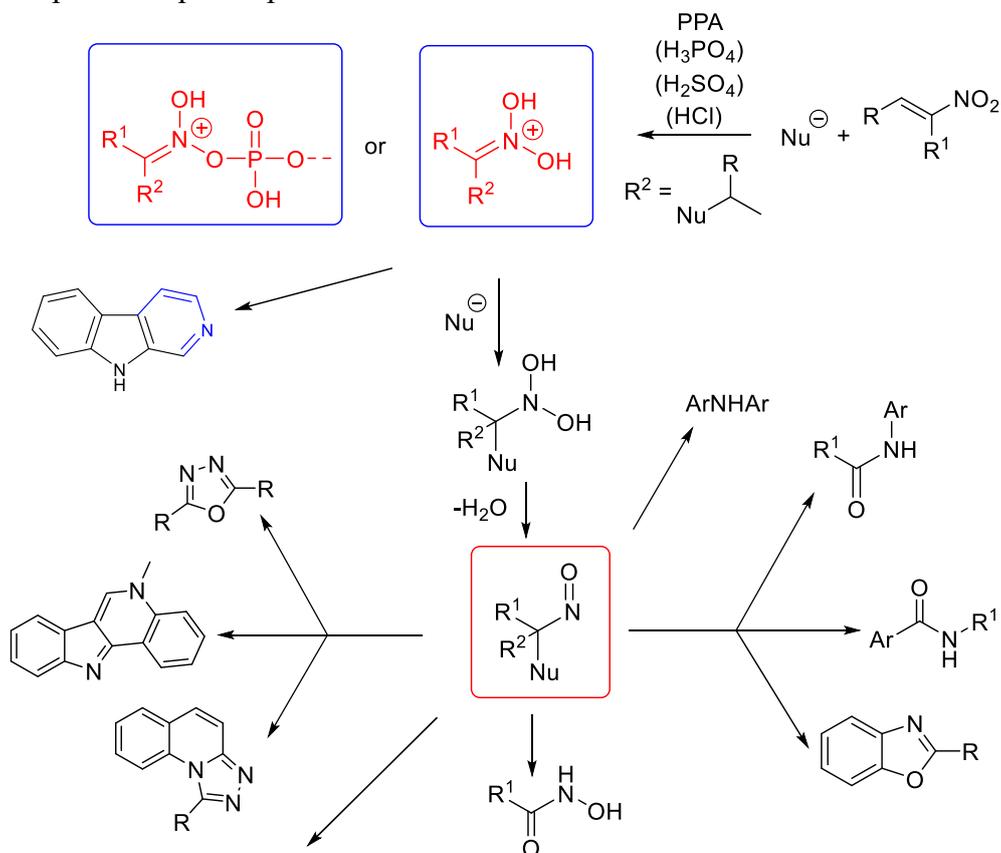
КЛЮЧЕВЫЕ ДОКЛАДЫ

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ С ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЙ И ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИСПОЛЬЗУЯ АЛИФАТИЧЕСКИЕ НИТРОСОЕДИНЕНИЯ

Аксенов А.В.¹, Аксенов Д.А.¹, Аксенов Н.А.¹, Аксенова А.А.¹, Кузминов И.К.¹

¹Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.
aaksenov@ncfu.ru

Создание новых классов лекарственных препаратов является актуальной задачей, в решение которой вовлечено значительное число научных коллективов. Особое место занимает поиск новых молекулярных каркасов для поиска противоопухолевых препаратов и более эффективных путей синтеза уже известных структур с противораковой активностью. В последнее время среди новых синтетических методов большое значение приобретают: metalfree C-H -функционализация, трансаннелирование, ring esopomy - процессы. Именно развитию таких методологий в сочетании с методологией, включающей дизайн “умных реакционных сред”, которая успешно развивается в нашей лаборатории, посвящен этот доклад. Он включает разработку методов синтеза на основе реакций индолов с непредельными нитросоединениями и нитроалканами. Основываясь на этой методологии, удалось получить большое количество соединений с высокой противораковой активностью, причем ряд веществ проявляют редкое свойство – обратную дифференциацию. Некоторые соединения обладают противопаразитарной активностью в отношении лейшманиоза.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 21-73-20051). <https://rscf.ru/en/project/21-73-20051/>.

НОВЫЙ ПОДХОД К СЕНСИТИЗАЦИИ КЛЕТОК КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА К ХИМИОПРЕПАРАТАМ – ИНГИБИРОВАНИЕ АКТИВНОСТИ АВС-ТРАНСПОРТЕРОВ ИНФИГРАТИНИБОМ

Бойчук С.В.¹, Ивойлова Т.В.¹

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия
420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
boichuksergei@mail.ru

Актуальность разработки новых противоопухолевых препаратов и использования их в комбинации с уже существующими химиотерапевтическими средствами обусловлена развитием в опухолевых клетках фенотипа множественной лекарственной устойчивости, в основе которого может лежать широкий спектр молекулярных механизмов: активация системы репарации повреждений ДНК, усиление системы внутриклеточной детоксикации, эпителиально-мезенхимальный переход, повышенная экскреция АТФ-зависимыми мембранными транспортерами (АВС-транспортерами) лекарственных средств из опухолевых клеток и другие.

Цель исследования: изучить механизмы сенситизации опухолевых клеток *in vitro* и *in silico* к противоопухолевому препарату доксорубицину под воздействием инфигратиниба.

Материалы и методы. Культивирование опухолевых клеток клеточных линий колоректальной карциномы мыши Colon-26 и аденокарциномы толстой кишки человека НСТ 116, в том числе, в присутствии химиопрепарата доксорубицина (Dox) и ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов инфигратиниба (BGJ 398). Оценка экспрессии наиболее изученных представителей семейства АВС-транспортеров (АВСВ1, АВСС1, АВСС2) и маркеров апоптоза (расщепленные формы ПАРП и каспазы-3) методом иммуноблоттинга. Исследование способности инфигратиниба связываться с АВС-транспортерами, указанными выше, и расчет их свободной энергии связывания с использованием такого метода молекулярного моделирования как молекулярный докинг в программе AutoDock 4.2.

Результаты. Развитие резистентности опухолевых линий Colon-26 и НСТ 116 связано с гиперэкспрессией в данных клетках белков АВСС1, АВСС2 и АВСВ1, АВСС1 соответственно, что подтверждено методом иммуноблоттинга. Доказана сенситизация данных клеточных линий к химиопрепарату доксорубицину под воздействием инфигратиниба, что характеризуется повышением экспрессии расщепленных форм ПАРП и каспазы-3 в клетках, культивируемых в присутствии комбинации указанных выше лекарственных средств. По результатам молекулярного докинга связывание инфигратиниба происходит в трансмембранном домене и свободная энергия связывания данного препарата сопоставима со свободной энергией связывания классических ингибиторов АВС-транспортеров - тариквидара и Ко-143.

Выводы. Инфигратиниб обладает способностью вызывать ресенситизацию опухолевых клеток линий Colon-26 и НСТ 116 к противоопухолевому препарату доксорубицину, что обусловлено офф-таргетным эффектом данного ингибитора на активность АВС-транспортеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-15-0001.

ДИЗАЙН ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ – ПУТЬ К СОЗДАНИЮ ЭФФЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ

Брель В.К.¹, Неганова М.Е.^{1,2}

¹*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28.*

²*Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук,
Черноголовка, Россия
142432, Россия, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.
v_brel@mail.ru*

Среди известных приёмов медицинской химии, направленных на создание высокоэффективных лекарственных препаратов, наиболее востребованным остаётся подход конструирования гибридных молекулярных систем на основе двух и более фармакофорных соединений, с высокой биологической активностью, или, что наиболее перспективно, с использованием соединений уже применяемых в качестве лекарств. Требования, предъявляемые к гибридам, это в первую очередь улучшение фармакологического профиля (повышение эффективности, растворимости, селективности, биодоступности и др.) применяемых в клинической практике препаратов, а также снижение побочных, отрицательных эффектов на организм пациента, что в ряде случаев, в частности при лекарственной терапии онкологических заболеваний, является решающим при выборе препаратов.

В предлагаемом докладе будут продемонстрированы последние результаты по созданию новых гибридных молекул с использованием природных субстратов, а также на основе соединений синтетического происхождения и являющиеся эффективными фармакофорными молекулами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neganova M.E., Aleksandrova Yu.R., Sharova E.V., Smirnova E.V., Artyushin O.I., Nikolaeva N.S., Semakov A.V., Schagina I.A., Akylbekov N., Kurmanbayev R., Orynbekov D., Brel V.K., *Molecules*, **2024**, *29*, 2765.
2. Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Anikina L.V., Klemenkova Z.S., Brel V.K., *Med. Chem.Res.*, **2022**, *31*, 1011-1025.
3. Neganova M.E., Smirnova E.V., Sharova E.V., Artyushin O.I., Aleksandrova Yu.R., Yandulova E.Yu., Nikolaeva N.S., Brel V.K., *Molecules*, **2022**, *27*, 8411.
4. Neganova M., Semakov A., Aleksandrova Y., Yandulova E., Pushkov S., Anikina L., Klochkov S., *Biomedicines*, **2021**, *9*, 547.
5. Brel V.K., Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Anikina L.V., Klemenkova Z.S., *Med. Chem. Res.*, **2021**, *30*, 564-573.
6. Pushkov S.A., Semakov A.V., Globa A.A., Anikina L.V., Afansyeva S.V., Yandulova E.Y., Aleksandrova Y.R., Neganova M.E., Klochkov S.G., *Chem.Select*, **2021**, *6*, 8446-8451.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

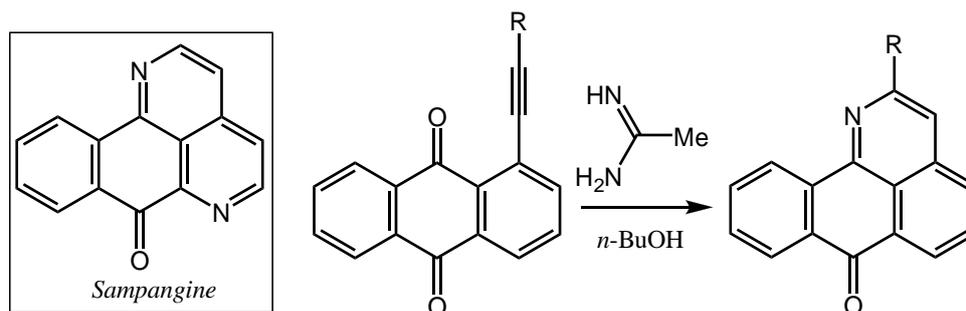
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ АНАЛОГОВ АЛКАЛОИДА *SAMPANGINE*, МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

Василевский С.Ф.¹, Степанов А.А.¹, Алабугин И.В.²

¹Институт химической кинетики и горения СО РАН, Новосибирск, Россия,
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, vailev@kinetics.nsc.ru

²Department of Chemistry and Biochemistry, Florida State University,
Tallahassee, FL 32306, USA

Алкалоиды семейства *Sampangine* - важные натуральные продукты, имеющие плоский скелет дибензо[*de,h*]хинолин-7-она. Они использовались в традиционной китайской медицине как анальгетики и жаропонижающие средства. Кроме того, производные дибензо[*de,h*]хинолин-7-она обладают высокой степенью связывания с ДНК и проявляют цитотоксичные свойства. Однако методы получения аналогов *Sampangine* нередко требуют жестких условий и высоких температур (конц. HNO₃, конц. H₂SO₄, 220-230 °C) [1]. Нами предложен новый подход к синтезу целевых соединений, заключающийся во взаимодействии ацетамидина или фениламида с *перу*-R-этинил-9,10-антрахинонами при кипячении в *n*-бутаноле [2].



Некоторые производные показали сильное противовоспалительное действие, сравнимое с действием индометацина [2].

Данные молекулярного докинга показывают, что такие молекулы потенциально могут интеркалироваться в сайт связывания молекулы ДНК аналогично эталонному противоопухолевому препарату доксорубину.

Детально рассмотрено влияние структуры аминов и условий реакции на селективность процесса и выходы продуктов [3-6]. Предложены механизмы реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vasilevsky S.F., Stepanov A.A., *Chem. Het. Comp.*, **2016**, 52, 285-287.
2. Vasilevsky S.F., Krivenko O.L., Sorokina I.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Alabugin I.V., *Molecules*, **2021**, 26, 6883.
3. Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Fadeev D.S., Gatilov Y.V., Stepanov A.A., Vasilieva N.V., Alabugin I.V., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 1618-1631.
4. Vasilevsky S.F., Baranov D.S., Mamatyuk V.I., Gatilov Y.V., Alabugin I.V., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 6143-6150.
5. Baranov D.S., Vasilevsky S.F., Gold B., Alabugin I.V., *RSC Advances*, **2011**, 1, 1745-1750.
6. Alabugin I.V., Gonzalez-Rodriguez E., Kawade R.K., Stepanov A.S., Vasilevsky S.F., *Molecules*, **2019**, 24, 1036.

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛЕВОДОПЫ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Гордеева Д.С.¹, Хуторянский В.В.², Семина И.И.¹, Мустафин Р.И.¹

¹*Институт фармации, Казанский государственный медицинский университет,
Казань, Россия*

420012, Россия, г. Казань, ул. ул. Бутлерова, д. 49.

ruslan.mustafin@kazangmu.ru

²*Reading School of Pharmacy, University of Reading, Reading, United Kingdom
RG66AD, United Kingdom, Reading, Whiteknights, PO box 224*

v.khutoryanskiy@reading.ac.uk

Леводопа – основной препарат, применяемый в фармакотерапии болезни Паркинсона. Огромное её преимущество – способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Однако, только 1-3% леводопы достигает головного мозга [1]. Повысить биодоступность препарата возможно путем интраназального введения. В обонятельной области через обонятельные луковицы по чувствительным нервам доставка лекарственных веществ (ЛВ) осуществляется напрямую в мозг, минуя ГЭБ [2]. А для обеспечения полноты всасывания леводопы мы предлагаем использовать липосомы, функционализированные полиэтиленгликолем (ПЭГ), обладающие мукопроницающими свойствами.

Цель работы – получение и исследование ПЭГилированных липосом с целью разработки интраназальной системы доставки леводопы.

В результате данного исследования нами было получено 2 вида липосом: традиционные и модифицированные ПЭГом. Диаметр полученных частиц методом динамического рассеивания света на приборе Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments, Великобритания) составил $81 - 87 \pm 1$ нм. Индекс полидисперсности (Pdi) менее 0,3. Была проведена оценка мукоадгезивных и мукопроницающих свойств липосом с использованием изолированной слизистой носа овцы. ПЭГилированные липосомы задерживаются на слизистой в течение 60 минут. Эффективность инкапсуляции леводопой составила более 80%, а загрузочная ёмкость – более 9%. Высвобождение леводопы из ПЭГилированных липосом на вертикальной диффузионной ячейке Франца Phoenix™ diffusion cell (Teledyne Hanson, США) через изолированную слизистую носа овцы составило более 30% в течение 3 часов, в то время как для традиционных липосом – 15%. В ходе *in vivo* исследования противопаркинсонической активности на 60-й минуте отмечается угнетение каталептогенного состояния у крыс, которое более выражено через 2 часа после введения образцов.

В заключении можно сделать вывод, что ПЭГилированные липосомы могут быть использованы для дальнейшего исследования с целью разработки новой интраназальной системы доставки психотропных ЛВ в мозг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Contin M., Martinelli P. *Journal of Neurology*, **2010**, 257, S253–S261.
2. Порфирьева Н.Н., Семина И.И., Мустафин Р.И., Хуторянский В.В. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, **2021**, 4, 117–127.

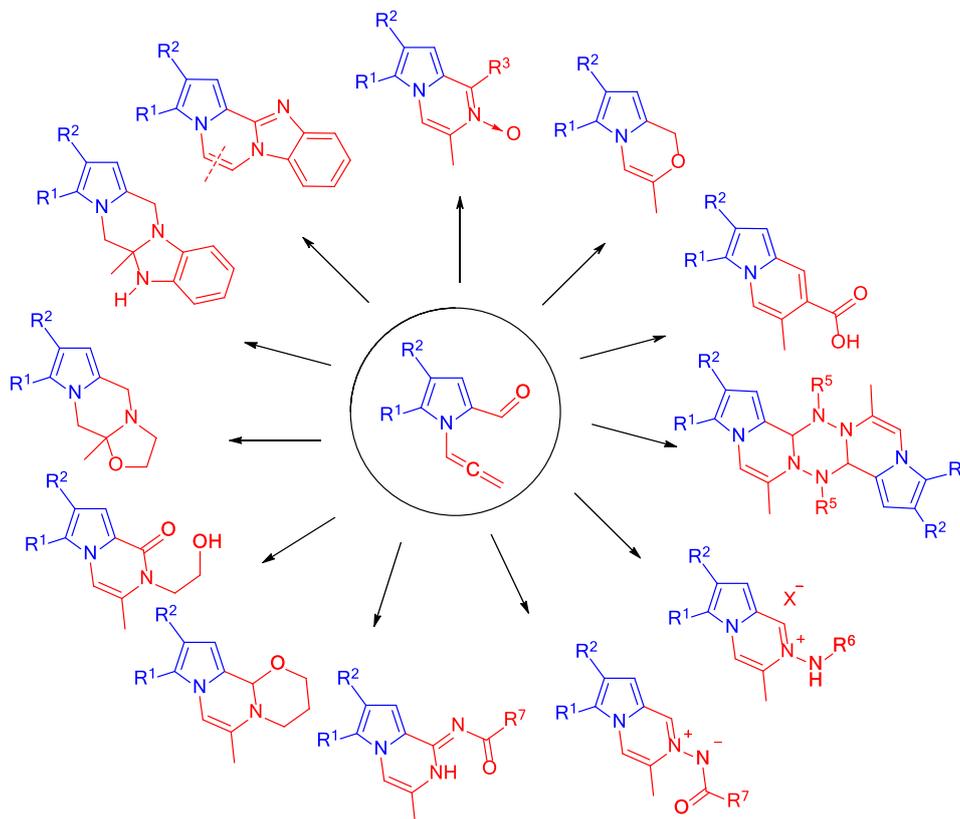
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-15-00263.

N-АЛЛЕНИЛПИРРОЛ-2-КАРБАЛЬДЕГИД КАК ИНСТРУМЕНТ КОНСТРУКТОРА АННЕЛИРОВАННЫХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Иванов А.В.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
664033, Россия, Иркутск, ул. Фаворского, д.1
ivanov@iriioch.irk.ru*

Гетероциклические соединения занимают важное место среди органических молекул как ключевые структурные элементы многих природных и биологически активных веществ. В том числе аннелированные азогетероциклические системы, имеющие жесткий каркас, а значит, позволяющие сохранять пространственное взаиморасположение атомов для осуществления важного в природе принципа «ключ-замок». Поэтому развитие новых подходов к синтезу аннелированных гетероциклов является неотъемлемой частью современной органической и фармацевтической химии. В докладе рассмотрены подходы к созданию аннелированных гетероциклических систем на основе функционализированных пирролов.



ЛИТЕРАТУРА

1. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152666;
2. *ChemPlusChem.* **2020**, *85*, 88-100;
3. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 4019-4025;
4. *Molecules.* **2022**, *27*, 2460;
5. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, e202300153;
6. *Org.Lett.* **2024**, *26*, 132–136

ПОДХОДЫ ИНФОХИМИИ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Скорб Е.В.

Университет ИТМО, научно-образовательный центр инфохимии,
ул. Ломоносова, д. 9, Санкт-Петербург 192001, Российская Федерация
skorb@itmo.ru

Инфохимия сегодня это широкая область науки на границе наук о жизни и информационных технологий, которая позволяет объединить как уже традиционные области на стыке наук—хемоинформатика, хеометрика, трибоинформатика, вычислительные методы в науках о жизни, использования искусственного интеллекта и систем машинного обучения—так и включить необходимые подходы по сборам баз данных автоматизированными и роботизированными лабораториями, интегрирование химических программных пакетов, которые адаптированы для химических технологий и химического синтеза, подходов интернета вещей, использования больших языковых моделей (БЯМ) и т.д.

В докладе покажу свежие работы нашего центра [1-10], так и других ведущих научных центров по нескольким направлениям.

- Создание программных пакетов, которые объединяют подходы вычислительных методов с возможностью получать и умножать данные за счет использования, например, дескрипторов рассчитанных методами квантовой молекулярной динамики, возможности метода молекулярной динамики, в том числе с потенциалами, рассчитанными методами теории функционала электронной плотности, корреляцией методов для предсказания поведения сложных химических систем и свойств материалов.

- Подходы по автоматическому сбору и дополнению баз данных для систем автономного функционирования лабораторий и химических предприятий с учетом всех цепочек поставок и платформ автоматического предсказания оптимальных путей синтеза и анализа в химических системах.

- Большим направлением исследований является оценка химических способностей БЯМ в их первоначальном варианте и после их дообучения. Было показано, что в задачах предсказания свойств, дизайна новых молекул, предсказания продуктов и выходов химических реакций БЯМ показывают конкурентоспособные результаты по сравнению с более традиционными байзлайн моделями.

Перспективы образования через науку и пользы новых образовательных направлений и проведения мероприятий нового формата, хакатоны [10], научные смены, онлайн вебинары, также будут представлены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isakova A.M. et al. *Future Med. Chem.*, **2024**, DOI:10.4155/fmc-2023-0017.
2. Li X. et al. *Nature Comm.*, **2024**, DOI:10.1038/s41467-024-47714-6.
3. Meshkov A.V. et al. *Adv. Intel. Systems*, **2024**, DOI:10.1002/aisy.202300655.
4. Aliev T. et al. *Digital Discovery*, **2024**, DOI:10.1002/aisy.202300655.
5. Aliev T. et al. *Biosensor and Bioelectronics*, **2024**, DOI:10.1016/j.bios.2024.116377.
6. Fedorets A.A. et al. *Chemical Science*, **2024**, DOI:10.1039/D4SC03066D.
7. Aglikov A.S. et al. *Appl. Surface Sci.*, **2024**, DOI:10.1016/j.apsusc.2024.160640.
8. Yurova V.Yu. et al. *Int. J. Hydrogen Energy*, **2024**, DOI:10.1016/j.ijhydene.2024.07.245.
9. Shityakov S.V. et al. *In Silico Pharmacol.*, **2024**, DOI:10.1007/s40203-024-00245-w.
10. Shkil D.O. et al. *Molecules*, **2024**, DOI: 10.3390/molecules29081826.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-13-00355.

ООО «АКСЕЛЬФАРМ». ОПЫТ АВТОМАТИЧЕСКОГО ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА. РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО КОМПОНЕНТОВ И НАБОРОВ ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Скорняков Ю.В., Скорнякова О.В.

ООО «АксельФарм», г. Москва, пер. Капранова 3
skornyakov@axelpharm.ru

С момента открытия радиоактивности и ядерных реакций, нестабильные изотопы, среди широких слоев общества ассоциируются если не с ядерным оружием, то с энергетикой и процессами, не связанными со здравоохранением. Напротив, современная медицина уже не видит будущего без использования изотопов. Уникальная возможность увидеть и зафиксировать отдельные распадающиеся атомы позволяет достичь такого высокого уровня чувствительности, который не могут дать никакие из известных современных методов анализа. Концентрации действующих веществ в радиодиагностике и терапии на несколько порядков ниже любых их проявлений с химической точки зрения.

На волне большого количества высоко-резистентных злокачественных новообразований, не поддающихся ни оперативному лечению, ни воздействию химических препаратов, ни лучевой терапии (при использовании внешнего источника жесткого излучения), появилась необходимость в терминальном физическом воздействии на клетки опухоли непосредственно в организме. Возникла целая область медицины – радиофармацевтика, основная задача которой - доставка короткоживущего изотопа к очагу заболевания для диагностики (например, ПЭТ или ОФЭКТ с участием соединений ^{18}F и ^{68}Ga , комплексы ^{64}Cu и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ с аналогами гормонов и др.), а также для непосредственного физического уничтожения клеток за счет воздействия продуктами ядерного распада (^{177}Lu , ^{223}Ra , др.).

Регулирование производства и использования радиофармацевтических препаратов вынесено в общую фармакопейную статью ГФ РФ 15 [1].

В докладе будут рассмотрены методы диагностики онкологических заболеваний ПЭТ и ОФЭКТ и использование радиофармацевтических препаратов для этих методов. Показано производство «холодных частей» молекул, в частности, с использованием промышленного пептидного синтезатора, автоматический синтез производных изотопа ^{18}F , а также, синтез «холодных частей» молекул для терапии короткоживущими альфа и бета-излучающими изотопами.

ЛИТЕРАТУРА

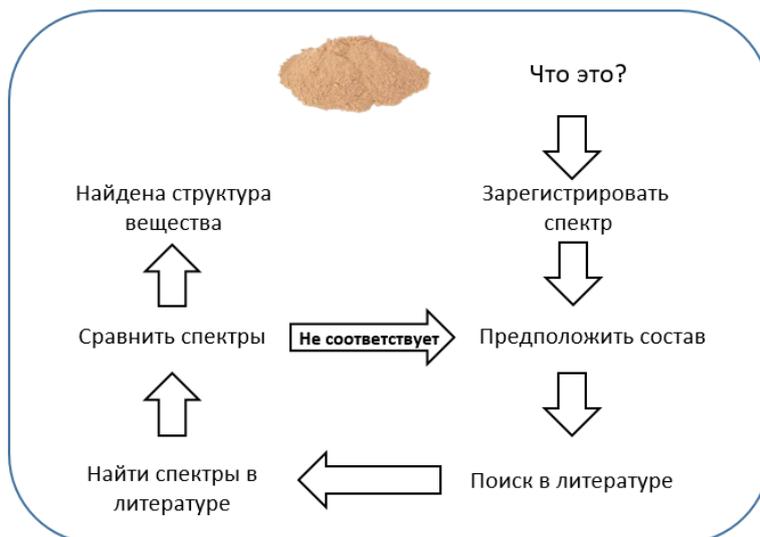
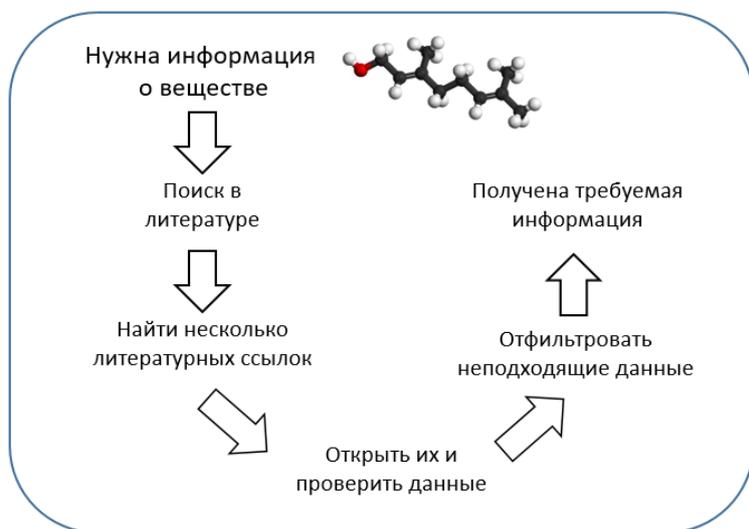
1. ОФС.1.11.0001.15 Радиофармацевтические лекарственные препараты Государственная фармакопея Российской Федерации XV издание

ПОИСК ХИМИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РЕИНЖИНИРИНГУ

Чусов Д.А.¹, Афанасьев О.И.¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН),
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.
Denis.chusov@gmail.com

Поиск химической информации требует специальных подходов и отдельных баз данных. В данной работе обсуждаются варианты поиска экспериментальных свойств по структуре молекулы, а также решения обратной задачи – поиска структуры вещества по экспериментальным спектрам.



СОВРЕМЕННЫЕ ПРОТИВООСПЕННЫЕ ХИМИОПРЕПАРАТЫ: РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИПОКСВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА

Шишкина Л.Н., Бормотов Н.И., Сергеев А.А., Агафонов А.П.

Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,
Новосибирская обл., р.п. Кольцово, 630559, Россия
shish@vector.nsc.ru

В связи с прекращением с 1980 г. вакцинации против оспы после успешного проведения глобальной программы ВОЗ по её ликвидации в настоящее время более половины населения Земли лишено иммунитета в отношении патогенных для человека ортопоксвирусов. Вспышки оспы обезьян в нескольких странах с 2022 г. принесли новые проблемы здравоохранению. Поэтому возрастает актуальность поиска новых химических соединений, обладающих антиортопоксвирусной активностью.

FDA в США для лечения оспы в июле 2018 г. одобрил препарат Тековиримат (ST-246), а июне 2021 г. – препарат Бринцидофовир. ВОЗ рекомендует использовать Тековиримат и Бринцидофовир при тяжелой форме оспы обезьян. С 2001 г. в ГНЦ ВБ «Вектор» был проведен скрининг антиортопоксвирусной активности *in vitro* более 10000 химических соединений разных классов. Среди них: фторсодержащие производные бензотриазинов, тиосемикарбазона и бензимидазола, конденсированные производные пирролдиона и трициклодикарбоновой кислоты, производные полиэдранных соединений (адамантиана и др.), гидроксимидазолов, гидразина, монотерпенов, камфоры, борнеола, и многие другие.

Тестирование активности химических соединений *in vitro* выполняли с использованием вирусов осповакцины (ВОВ), оспы коров (ВОК), экстремелии (ВЭ), оспы обезьян (ВОО) и натуральной оспы (ВНО) из коллекции ГНЦ ВБ «Вектор». В культуре клеток Vero по поглощению клетками прижизненного красителя определяли 50 %-ю цитотоксическую концентрацию (CC₅₀), при которой разрушаются 50 % клеток в неинфицированном монослое; 50 %-ю вирус-ингибирующую концентрацию (IC₅₀), при которой не разрушаются 50 % клеток в инфицированном монослое, и индексы селективности (SI=CC₅₀/IC₅₀) химических соединений. Для соединений, проявивших наиболее высокую активность *in vitro*, проводили оценку их противовирусного действия в экспериментах на животных, инфицированных ВЭ, ВОК и другими ортопоксвирусами в соответствующих чувствительных модельных системах.

В результате поэтапного тестирования и выбора активных соединений сначала в отношении суррогатных вирусов (ВОВ, ВЭ, ВОК и ВОО), а затем в отношении ВНО в 2009-2011 гг. было выявлено наиболее активное химическое соединение 7-[N'-(4-трифторметилбензоил)-гидразинокarbonил]-трицикло[3.2.2.0^{2,4}]нон-8-ен-6-карбоновая кислота (НИОХ-14), являющееся близким аналогом ST-246, синтезированное в Новосибирском институте органической химии. Индекс селективности НИОХ-14 в отношении суррогатных ортопоксвирусов и ВНО *in vitro* был >100000, что превышает величины SI всех других соединений, проявляющих противооспенную активность, протестированных вплоть до 2024 г. В 2013-2019 гг. были успешно завершены доклинические исследования субстанции и готовой лекарственной формы эффективного противооспенного препарата на основе химического соединения НИОХ-14. В 2020-2021 гг. была проведена I фаза клинического исследования препарата НИОХ-14 на 90 добровольцах в возрасте 18-50 лет. Противооспенный препарат НИОХ-14 зарегистрирован Минздравом России 04.10.2022 г.



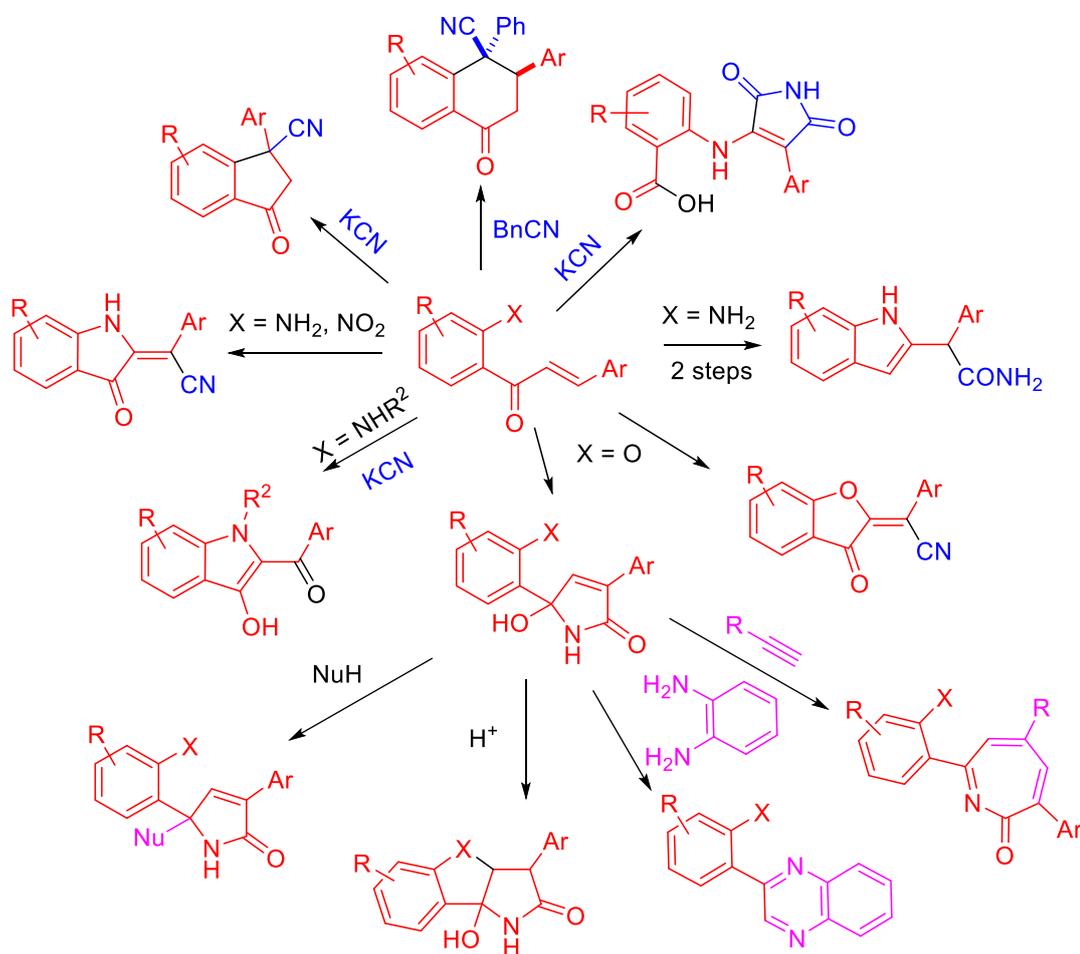
ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ

4-КЕТОНИТРИЛЫ - УНИВЕРСАЛЬНАЯ СИСТЕМА ДЛЯ КАСКАДНЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ. ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ

Аксенов Н.А.,¹ Аксенов А.В.,¹ Аксенов Д.А.,¹ Аксенова И.В.¹

¹Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия
355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1
naksenov@ncfu.ru

Последние 5 лет основным направлением развития кафедры выступала химия 4-кетонитрилов – соединений, сочетающих в себе 2 реакционноспособных группы – кето и нитрильную, что позволило использовать их как основу для широкого круга каскадных превращений. В докладе будут собраны основные достижения в данной области и возможные дальнейшие точки роста.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-10027, <https://rscf.ru/project/24-73-10027/>.

ДИЗАЙН ЛИПИДНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ИНТРАНАЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ РЕАКТИВАТОРА АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ПРАЛИДОКСИМ ХЛОРИДА В МОЗГ

Васильева Э.А.¹, Валеева Ф.Г.¹, Бабкин Р.А.^{1,2}, Григорьева М.О.^{1,2}, Волошина А.Д.¹, Любина А.П.¹, Зуева И.А.¹, Петров К.А.¹, Захарова Л.Я.¹

¹*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8*

²*Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68
vasilevaelmira@mail.ru*

Токсичные фосфорорганические соединения (ФОС), включая отравляющие вещества и пестициды представляют серьёзную угрозу для жизни людей по всему миру. Острая токсичность ФОС возникает из-за нарушения каталитической функции ключевого фермента ацетилхолинэстеразы (АХЭ). В настоящее время для лечения отравлений ФОС используются кватернизованные оксимы, которые способствуют восстановлению каталитической функции ингибированной АХЭ. Однако основная проблема заключается в их ограниченном проникновении в мозг, что значительно снижает эффективность терапии и не защищает мозг от последствий отравления. Использование систем доставки, с целью преодоления биологических барьеров, является одной из стратегий решения проблемы низкой эффективности оксимной терапии.

Проведены исследования по разработке липосомальных формуляций пралидоксим хлорида (2-ПАМ), путем введения модифицирующих добавок: амфифилов различной структуры и полимеров, усиливающих прохождение антидота в мозг через слизистые оболочки. Гомологическая серия катионных ПАВ с пирролидиниевой головной группой, содержащей гидроксиэтильный фрагмент (MPS-n (OH), где n= 10, 12, 14, 16) и низкомолекулярный хитозан были выбраны в качестве модификаторов липидных везикул.

Методами электрофоретического рассеяния света и турбидиметрии получены количественные данные, характеризующие комплексообразование положительно заряженных везикулярных систем с отрицательно заряженным муцином. Методами просвечивающей электронной микроскопии и динамического рассеяния света проведена оценка морфологии, гидродинамического диаметра, заряда липосомальных композиций. Все сформированные наночастицы показали пролонгированный профиль высвобождения 2-ПАМ посредством процесса диффузии. Методом флуоресцентной микроскопии показано, что интраназальное введение липидных частиц приводит к их эффективному проникновению в мозг. На системах лидерах проведены *in vivo* испытания по оценке эффективности оксимной терапии с использованием модели параоксон-индуцированного отравления крыс. Показано, что интраназальное введение липосомальной формы 2-ПАМ позволяет реактивировать фосфорилированную АХЭ головного мозга на 25 %.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-73-10033, <https://rscf.ru/project/23-73-10033/>.

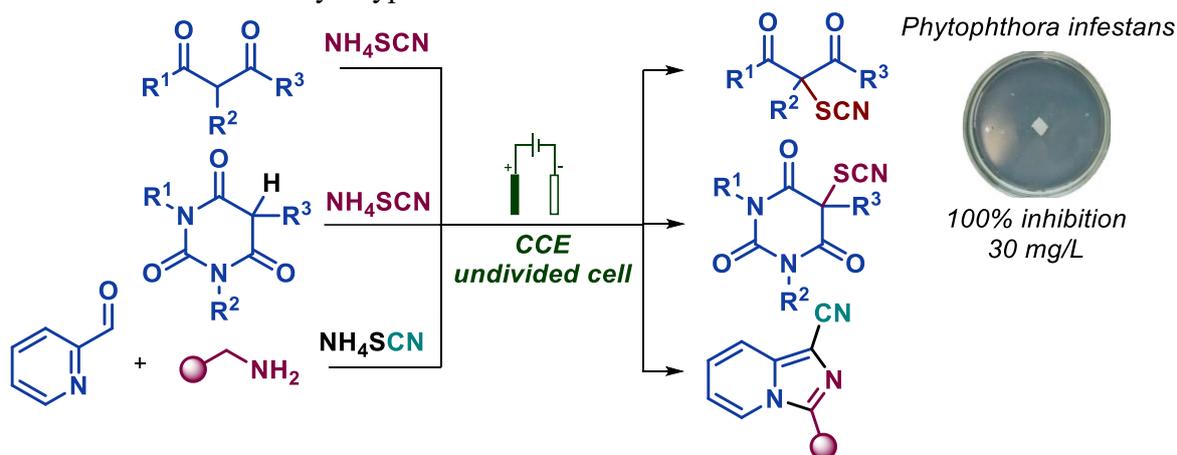
ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТИОЦИАНИРОВАНИЯ И ЦИАНИРОВАНИЯ. СИНТЕЗ ФУНГИЦИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Виль В.А.¹, Битюков О.В.¹, Кириллов А.С.¹, Гришин С.С.¹, Терентьев А.О.¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Москва, Россия
153045, Россия, г. Москва, Ленинский пр., д. 47.
vil@ioc.ac.ru

В настоящее время электроорганический синтез рассматривается как одна из наиболее активно развивающихся областей современной органической химии. Представлены созданные методы образования связей C-SCN и C-CN с использованием доступных неорганических тиоцианатов под действием электрического тока.

Разработан метод тиоцианирования 1,3-дикарбонильных соединений и барбитуровых кислот под действием электрического тока, без использования стехиометрических количеств «материальных» окислителей [1, 2]. Реакция протекает в конструкционно простой неразделённой ячейке при постоянном токе. Получен широкий ряд тиоцианатов с выходами 37-95%. Полученные тиоциано производные 1,3-дикарбонильных соединений и барбитуровых кислот обладают высокой фунгицидной активностью по отношению к широкому ряду грибковых патогенов, поражающих сельскохозяйственные культуры.



Было показано, что система NH₄SCN / электрический ток является синтетическим прекурсором CN-группы в синтезе гетероциклов [3]. На основе этой находки был разработан электрохимический синтез 1-цианоимидазо[1,5-а]пиридинов из пиридин-2-карбоксальдегида, бензиламинов и NH₄SCN.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bityukov O.V., Kirillov A.S., Serdyuchenko P.Yu., Kuznetsova M.A., Demidova V.N., Vil' V.A., Terent'ev A.O., *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, *20*, 3629-3636.
2. Kirillov A.S., Semenov E.A., Bityukov O.V., Kuznetsova M.A., Demidova V.N., Rogozhin A.N., Glinushkin A.P., Vil' V.A., Terent'ev A.O., *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, *21*, 3615-3622.
3. Grishin S.S., Mulina O.M., Vil' V.A., Terent'ev A.O. *Org. Chem. Front.*, **2024**, *11*, 327-335.

ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ В МОЛЕКУЛЯРНОМ ДИЗАЙНЕ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Гибадуллина Э.М.¹, Нгуен Х.Б.Ч.², Шакиров А.М.^{1,2}, Неганова М.Е.^{1,3},
Волошина А.Д.¹, Хризанфоров М.Н.¹, Чугунова Е.А.¹, Бурилов А.Р.¹, Синяшин О.Г.¹,
Алабугин И.В.¹

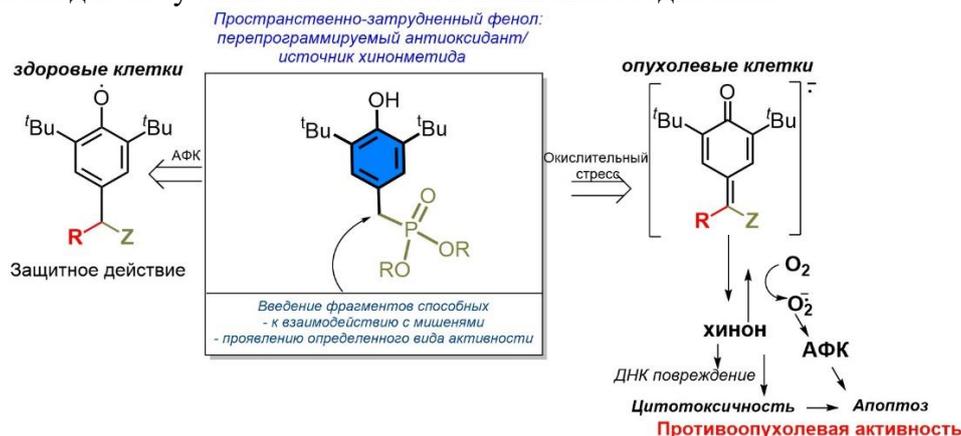
¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

²Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68

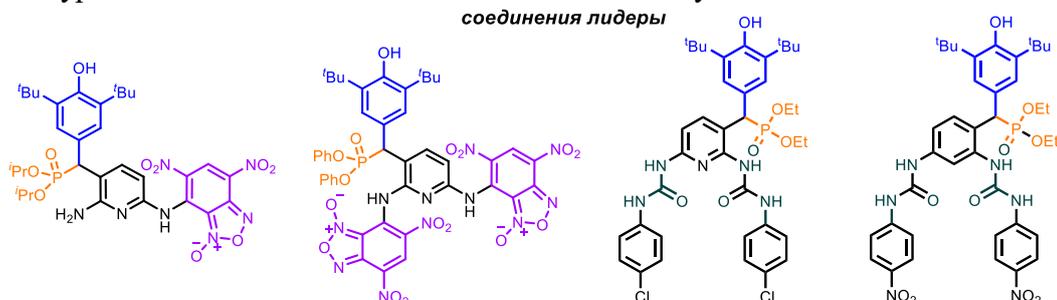
³Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 142432,
Московская область, г. Черноголовка, Северный пр., д. 1.

E-mail: elmirak@iopc.ru

Пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), представляющие класс известных фенольных антиоксидантов, замедляющие процессы пероксидного окисления липидов и снижающие окислительный стресс организма, могут образовывать в условиях *in vivo* высокорекреационные хинонметиды, и являются перспективными структурными фрагментами для получения биологически активных соединений.



В настоящем докладе обобщены результаты наших исследований в целенаправленном синтезе гибридных молекул, сочетающих ПЗФ с фосфонатной группой в бензильном положении с функционально замещенными фрагментами, и приведены примеры биологической, в первую очередь противоопухолевой активности. В результате нами из библиотеки синтезированных соединения были выявлены лидеры с высоким уровнем цитотоксичности по отношению к опухолевым клеточным линиям.



Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128 от 30.06.2022 г.).

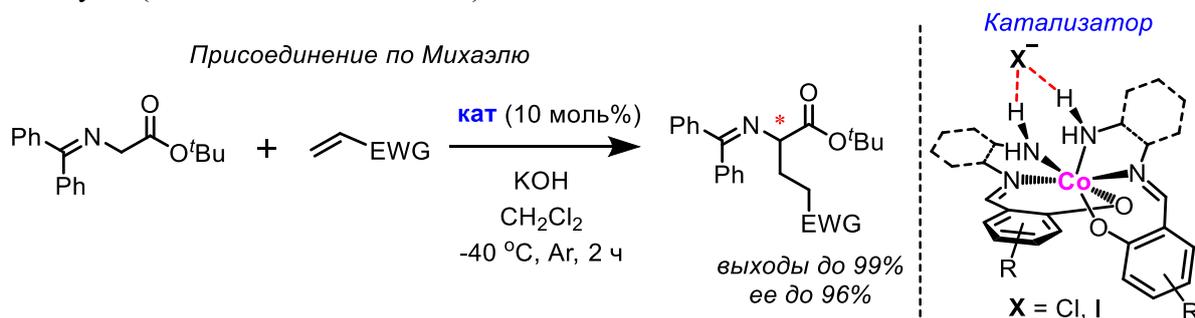
МЕТАЛЛ-ТЕМПЛАТНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ ХИРАЛЬНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

Ларионов В.А., Малеев В.И., Белоконь Ю.Н.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук (ИНЭОС РАН), Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28., корп. 1
larionov@ineos.ac.ru

Построение новых хиральных каталитических систем с помощью металл-темплатного подхода является привлекательным направлением на сегодняшний день [1]. Важно отметить, что такие катализаторы активируют субстраты не через координационный металлоцентр, а через лигандную сферу [1]. Данные металлокомплексы показали чрезвычайно высокую каталитическую активность и стереоселективный контроль при малых нагрузках катализатора [1].

Нами был разработан новый класс стереохимически инертных октаэдрических комплексов кобальта(III) на основе коммерчески доступных хиральных диаминов и различных салициловых альдегидов [2-6]. В представленных комплексах аминогруппы становятся эффективными донорами водородных связей за счет координации с ионом металла. Полученные комплексы эффективно катализируют энантиоселективные реакции (в частности, реакцию присоединения по Михаэлю) с выходом на биоактивные молекулы (включая аминокислоты) с энантиоселективностью до 96% *ee*.



ЛИТЕРАТУРА

1. Larionov V.A., Feringa B.L., Belokon Y.N., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 9715-9740.
2. Belokon Y.N., Maleev V.I., North M., Larionov V.A., Savel'yeva T.F., Nijland A., Nelyubina Y.V., *ACS Catal.*, **2013**, 3, 1951-1955.
3. Emelyanov M.A., Stoletova N.V., Smol'yakov A.F., Il'in M.M., Maleev V.I., Larionov V.A., *Inorg. Chem.*, **2021**, 60, 13960-13967.
4. Khromova O.V., Emelyanov M.A., Smol'yakov A.F., Fedyanin I.V., Maleev V.I., Larionov V.A., *Inorg. Chem.*, **2022**, 61, 5512-5523.
5. Emelyanov M.A., Lisov A.A., Medvedev M.G., Maleev V.I., Larionov V.A., *Asian J. Org. Chem.*, **2022**, 11, e202100811.
6. Khromova O.V., Emelyanov M.A., Stoletova N.V., Bodunova E.E., Prima D.O., Smol'yakov A.F., Eremenko I.L., Maleev V.I., Larionov V.A., *Organometallics*, **2023**, 42, 2505-2513.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-13-00155-П.

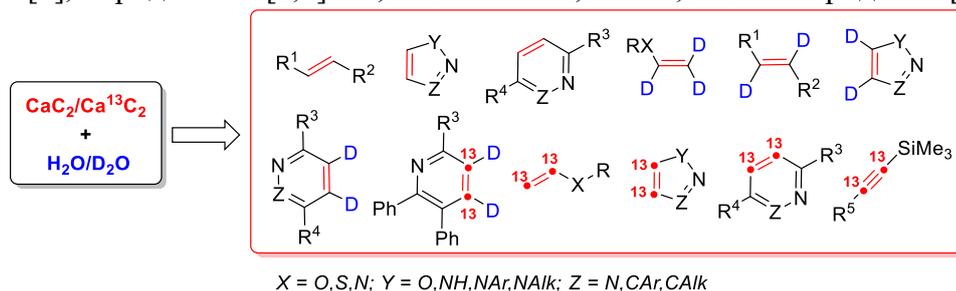
КАРБИД КАЛЬЦИЯ КАК УДОБНЫЙ ИСТОЧНИК АЦЕТИЛЕНА В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Ледовская М.С.¹, Воронин В.В.¹

¹Институт химии СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия
198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский проспект, д. 26,
m.s.ledovskaya@spbu.ru

Карбид кальция является универсальным реагентом для органического синтеза. При взаимодействии с водой он дает ацетилен; и на этом свойстве карбида кальция основано множество синтетических процедур [1]. Таким образом был успешно синтезирован ряд замещенных алкинов и алкенов, пирролов, пиразолов, триазолов, пиридинов, пиридазинов и других гетероциклических соединений [1].

Наши исследования включают в себя применение карбида кальция в синтезе пяти- и шестичленных гетероциклов и некоторых ценных строительных блоков с кратной углерод-углеродной связью. В частности, использование смеси CaC₂-H₂O (или D₂O) для получения ацетилена и C₂D₂ позволило предложить удобные методы синтеза пиразолов [2], триазолов [3], изоксазолов [3,4], пиридинов [5], пиридазинов [3,6] и их дидейтерированных производных. Реакция смеси CaC₂-H₂O (D₂O) со спиртами, тиолами или азотистыми соединениями дала возможность получить винильные и D₃-винильные производные [7]. Ca¹³C₂ был использован в качестве источника ¹³C₂H₂ или ¹³C₂D₂ в синтезе ¹³C₂-винильных производных [8] и 4,5-¹³C₂-меченых триазолов [9], изоксазолов [9], пиридазинов [8,9] и 4,5-¹³C₂- или 4,5-D₂-4,5-¹³C₂-пиридинов [5].



ЛИТЕРАТУРА

1. (a) Ledovskaya M.S., Voronin V.V. *Tetrahedron*, **2023**, 149, 133720; (б) Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Synthesis*, **2022**, 54, 999-1042.
2. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Gordeev E.G., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 3819-3828.
3. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2021**, 2021 (41), 5640-5648.
4. Ledovskaya M.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5, 226-231.
5. Voronin V.V., Polynski M.V., Ledovskaya M.S. *Chem. Asian J.*, **2023**, e202300781.
6. Ledovskaya M.S., Polynski M.V., Ananikov V.P. *Chem. Asian J.*, **2021**, 16, 2286-2297.
7. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Posvyatenko A.V., Egorova K.S., Ananikov V.P. *Synthesis*, **2019**, 51, 3001-3013.
8. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 638-647.
9. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Valov N.R., Samoylenko D.E. *Chin. J. Chem.*, **2023**, 2810.

Работа выполнена при финансовой поддержке СПбНФ и РФФ (грант № 24-23-20144).

Н-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБЕНЫ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЕ И ЭФФЕКТИВНЫЕ ЛИГАНДЫ ДЛЯ КАТАЛИЗА И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Прима Д.О.¹, Анаников В.П.¹

¹*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского,
Россия, Москва, 119991, Ленинский пр-кт, Д. 47
prima@ioc.ac.ru*

Н-гетероциклические карбеновые лиганды (ННС) наиболее часто используются в катализе. По данным Web of Science, около 25 000 статей, опубликованных за последние десятилетия, посвящены применению ННС-лигандов в каталитических реакциях. Существующие подходы к дизайну катализаторов на основе М/ННС основаны на предположении о консервативности и стабильности каркаса металл-лиганд [1].

Серия исследований, опубликованных в 2017-2018 годах, однозначно доказала, что лабильность каркаса М/ННС имеет решающее значение для высокоэффективного катализа. Эти фундаментальные открытия открывают новые возможности для дизайна катализаторов и ведут к созданию важных синтетических методологий. Впечатляющая волна последующих публикаций подчеркивает преимущества новой концепции.

В данной работе мы рассматриваем современное механистическое представление катализа М/ННС с особым акцентом на динамику активного центра катализатора как ключевого параметра для достижения высокой эффективности. Возможности повышения каталитической активности и разработки нового поколения адаптивных катализаторов будут рассмотрены на практически значимых примерах образования связей С-С и С-гетероатомов, С-Н функционализации, реакции Мизороки-Хека и кросс-сочетания и некоторых других важных случаев металлокатализируемого органического синтеза [2-3].

В то же время прогресс в понимании динамики катализаторов тесно связан с вопросами экологии и биологических применений, включая устойчивость катализаторов и проблему загрязнения металлами, которые также будут рассмотрены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chernyshev V.N., Denisova E.A., Eremin D.B., Ananikov V. P., The key role of R-NHC couplings (R = C, H, heteroatom) and M-NHC bond cleavage in the evolution of M/NHC complexes and formation of catalytically active species, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 6957-6977.
2. Pankov R. O., Prima D. O., Ananikov V. P., *Coord. Chem. Rev.*, **2024**, *516*, 215897.
3. Prima D.O., Kulikovskaya N.S., Novikov R.A., Kostyukovich A.Yu., Burykina J.V., Chernyshev V.N., Ananikov V. P., Revealing the mechanism of combining best properties of homogeneous and heterogeneous catalysis in hybrid Pd/NHC systems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, e202317468.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-73-01275.

СТЕРЕОЭЛЕКТРОННЫЕ ЭФФЕКТЫ В ПИРРОЛИДОН- И КАПРОЛАКТАМ-ЗАМЕЩЕННЫХ ФЕНОЛАХ: РАЗЛИЧИЯ В АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВАХ, ОЦЕНЕННЫХ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ И ПО ОТРЫВУ АТОМА ВОДОРОДА

Сыроешкин М.А.¹, Акыева А.Я.¹, Кансузьян А.В.¹, Вукич К.С.¹, Кун Л.², Миняев М.Е.¹, Печенников В.М.³, Егоров М.П.¹, Воробьев С.В.⁴, Алабугин И.В.²

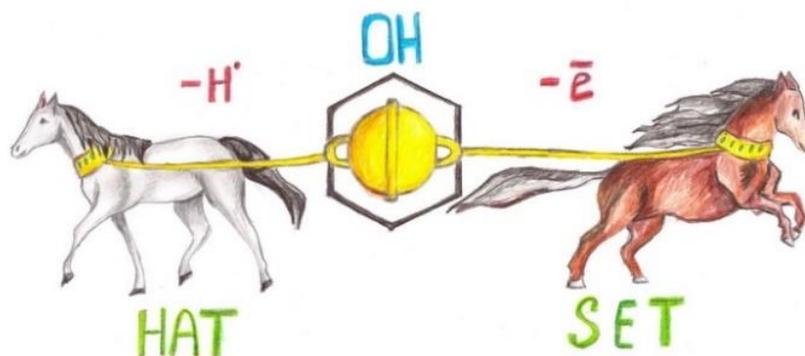
¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 47.

²Университет штата Флорида, Факультет химии и биохимии
Таллахасси, 32306 Флорида, Соединенные Штаты Америки.

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴РГУ нефти и газа (НИУ) имени И.М. Губкина
119991, Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 65, корп. 1
syroeshkin@ioc.ac.ru

Активность новых антиоксидантов, как правило, оценивается с помощью двух основных подходов: способности отдавать электрон и способности перехватывать свободные радикалы. В данном докладе будут представлены результаты сравнения этих подходов на примере серии соединений, содержащих как антиоксидантные фрагменты (моно- и полифенолы), так и дополнительные фармакофорные группы (пирролидоновая и капролактамовая). Для сравнения будут использованы общеизвестные антиоксиданты, такие как ионол, триметилфенол, кверцетин и дигидрокверцетин.



Антиоксидантная активность этих соединений определена по кинетике реакции со стабильным свободным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH) и их потенциалам окисления, полученным с помощью циклической вольтамперометрии. Обнаружено, что несмотря на то, что эти методы основаны на разных химических процессах, их результаты достаточно хорошо коррелируют. Однако существуют и некоторые исключения, когда два метода дают противоположные результаты. Одно из них проявляется в различном поведении моно- и полифенолов: полифенолы могут реагировать с DPPH более чем на порядок быстрее, чем монофенолы, имеющие близкие потенциалы окисления. Второе исключение связано с размером лактамного кольца в бензильном положении: фенолы с семичленным лактамным кольцом труднее окисляются, стерически незатрудненные соединения реагируют с DPPH примерно в два раза быстрее, чем аналогичные пятичленные лактамы.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА. ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Хвостов М.В.¹, Лузина О.А.¹

¹ *Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
росп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия
e-mail: khvostov@nioch.nsc.ru*

Сахарный диабет представляет собой распространенное гетерогенное заболевание, которое в первую очередь характеризуется нарушением обмена углеводов, однако затрагивает также липидный и белковый обмен. Все вместе это приводит к нарушению секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы и появлению резистентности к инсулину у инсулинозависимых тканей, которые включают в себя скелетные мышцы, печень и жировую ткань. Самым распространенным из известных типов сахарного диабета является сахарный диабет 2 типа (СД2). Данное заболевание затрагивает миллионы людей по всему миру и является одним из значимых метаболических расстройств, входящих в структуру метаболического синдрома.

На протяжении многих лет, первой линией терапии является бигуанид метформин, механизмы действия которого включают снижение глюконеогенеза в печени, стимуляцию поступления глюкозы в мышцы, и ускорение липолиза в жировых тканях. Однако данный препарат плохо переносится у многих пациентов, в частности, из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что требует его замены другими гипогликемическими средствами. Кроме того, сопутствующие заболевания также влияют на выбор более эффективного и безопасного препарата. Текущая лекарственная терапия, в дополнение к метформину, может включать препараты из следующих фармакологических групп: производные сульфонилмочевины, глиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы альфа-глюкозидазы, ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера (SGLT2). Однако все вышеперечисленные препараты обладают различными нежелательными побочными эффектами, что существенно ограничивает их применение.

Высокая распространенность СД2 наряду с отсутствием фармакотерапевтических стратегий, позволяющих полностью контролировать данное заболевание, делают поиск и разработку новых гипогликемических средств, в особенности с новыми механизмами действия, чрезвычайно актуальной. Набор мишеней, для которых ведутся поиски лигандов, достаточно широк и он постепенно пополняется новыми объектами.

В докладе будет представлен обзор современной фармакотерапии СД2, перспективы поиска новых лекарственных агентов и кратко приведены результаты собственных исследований по данной тематике.

РЕДОКС-АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА В ДИЗАЙНЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Хризанфоров М.Н.^{1,2}, Самороднова А.Р.¹, Гибадуллина Э.М.¹, Шакиров А.М.¹,
Файзуллин Б.А.¹, Мустафина А.Р.¹, Чугунова Е.А.¹, Бурилов А.Р.¹, Милюков В.А.¹,
Синяшин О.Г.¹, Алабугин И.В.^{1,3}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

²Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М.
Бутлерова, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

³Университет штата Флорида, Факультет химии и биохимии, США
95 Chieftan Way, Таллахасси, Флорида, 32306-3290, США
khrizanforov@gmail.com

Доклад посвящен использованию электрохимических данных для прескрининга потенциальных противоопухолевых соединений. Это позволяет ускорять отбор соединений для биологических испытаний *in vitro*. В докладе рассматриваются соединения, запускающие механизмы апоптоза в клетках путем генерации АФК, в том числе по реакции Фентона. Электрохимический анализ служит эффективным инструментом для отбора таких соединений. Электрохимические методы, такие как циклическая вольтамперометрия (ЦВА), позволяют оценить редокс-свойства соединений и их способность генерировать активные формы кислорода (АФК). Протонирование кислотой и другие модификации электрохимического анализа помогают упростить интерпретацию данных и улучшить точность оценки редокс-активности потенциальных противоопухолевых агентов [1].

Одним из перспективных направлений является использование соединений, способных генерировать активные формы кислорода (АФК) через реакции Фентона [2]. Использование электрохимических данных для прескрининга позволяет не только ускорить процесс отбора, но и существенно снизить количество необходимых *in vitro* исследований, что ведет к более рациональному использованию ресурсов и ускорению разработки новых эффективных противоопухолевых препаратов.

Таким образом, электрохимический анализ становится неотъемлемой частью современного процесса разработки противоопухолевых средств, обеспечивая высокую точность и эффективность отбора соединений, способных инициировать апоптоз клеток и действовать через механизмы генерации активных форм кислорода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gibadullina E. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24 (16), 12637.
2. Faizullin B.A. et al., *Discover Nano*, **2023**, 18 (1), 133.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128, от 30.06.2022 г.)



УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

ДИЗАЙН НОВЫХ ТИПОВ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ КАРКАСОВ НА ОСНОВЕ *ПЕРИ*-АННЕЛИРОВАННОГО ИНДОЛА, СОДЕРЖАЩИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ВОСТРЕБОВАННЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Антропов С.М.¹, Токмачева С.А.¹, Трушков И.В.¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия,
119991 Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 47
smanthropov@gmail.com

Донорно-акцепторные циклопропаны (ДАЦ) представляют собой востребованный строительный блок в современном органическом синтезе ввиду многообразия его реакционной способности. Подобная универсальность зачастую делает его незаменимым при функционализации сложных молекул для получения синтетических аналогов алкалоидов и других фармакологически значимых соединений. В данной работе демонстрируется синтез новых типов полициклических каркасов на основе *пери*-аннелированного индола из (3-формилиндола-4-ил)замещенного ДАЦ.

Первый тип новых мостиковых тетрациклических каркасов содержит *пери*-аннелированные индольный и тропановый фрагменты. Он образуется в результате каскадного взаимодействия исходного ДАЦ с анилинами или другими первичными аминами в присутствии Yb(OTf)₃ [1].

При взаимодействии исходного ДАЦ с гидразинами также происходит каскадный процесс, но по иному механизму. Его результатом становится образование трициклического каркаса, также имеющего в своей основе *пери*-аннелированный индол. Далее продемонстрирована возможность осуществить восстановление двойной связи полученного циклического гидразона и дополнительную циклизацию по одной из сложноэфирных групп. Образовавшиеся продукты представляют собой еще один тип мостиковых тетрациклических *пери*-аннелированных индолов.

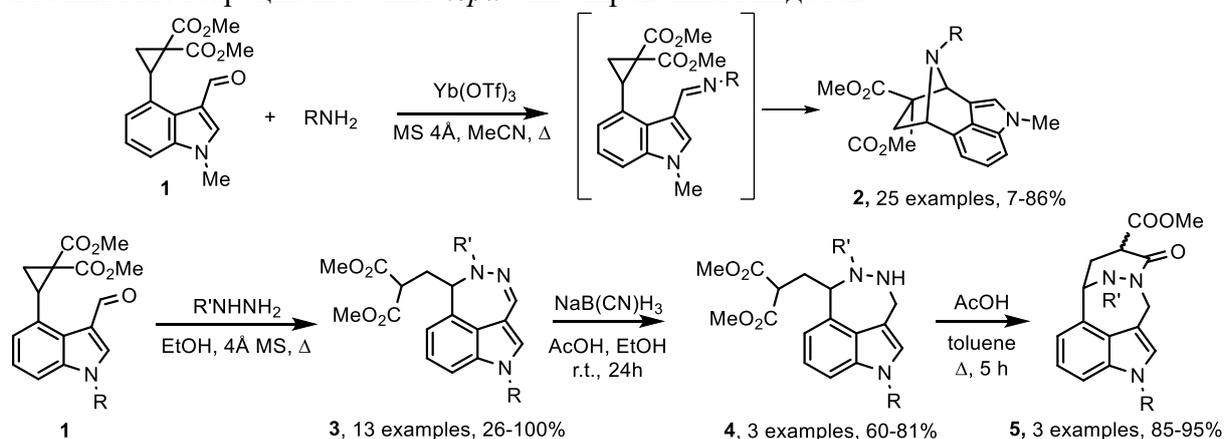


Схема 1. Синтез *пери*-аннелированных индолов из донорно-акцепторных циклопропанов

ЛИТЕРАТУРА

1. Antropov S.M., Tokmacheva S.A., Levina I.I., Ivanova O.A., Trushkov I.V., *Adv. Synth. Catal.*, **2024**, doi: 10.1002/adsc.202400279.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект (24-13-00255).

АНТИОРТОПОКСВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛИМИДАЗОЛА

Басанова Е.И.¹, Серова О.А.², Бормотов Н.И.², Шишкина Л.Н.², Никитина П.А.¹

¹РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 9.

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,
Новосибирская обл., р. п. Кольцово, 630559, Россия
Basanova.elizavetka@mail.ru

В РХТУ им. Д.И. Менделеева на кафедре технологии тонкого органического синтеза и химии красителей были впервые получены производные 1-гидроксиимидазола, обладающие противовирусной активностью в отношении вируса осповакцины [1-3]. Данная работа является продолжением поиска новых соединений с целью снижения цитотоксичности и увеличения вирусингибирующей активности в ряду производных 2-арилимидазола в отношении вируса осповакцины в культуре клеток *Vero*.

Ряд производных 1-гидроксиимидазола проявили активность в отношении оспы мышей ($10 \leq SI \leq 358$) и оспы коров ($10 \leq SI \leq 123$). Соединения лидеры также показали активность в отношении вируса натуральной оспы ($120 \leq SI \leq 430$).

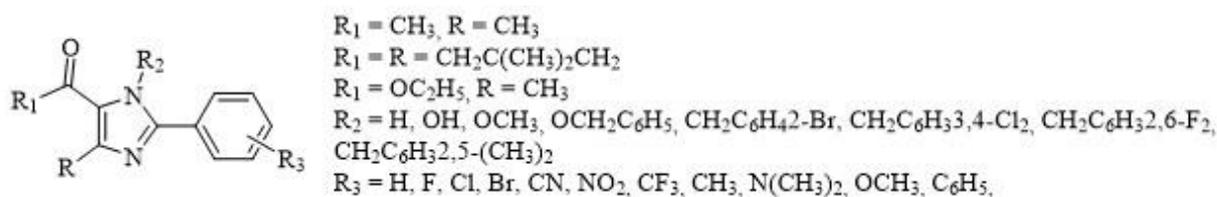


Рисунок 1. Общая схема производных 2-арилимидазола, проявляющих антиортопоксвирусную активность.

На основании результатов испытаний биологической активности в отношении ортопоксвирусов для производных 1-гидроксиимидазола были выделены структурные особенности, влияющие на изменение 50 %-й вирусингибирующей концентрации (IC_{50}) и 50 %-й цитотоксической концентрации (CC_{50}).

ЛИТЕРАТУРА

1. Nikitina P.A., Basanova E.I., Nikolaenkova E.B., Os'kina I.A., Serova O.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Perevalov V.P., Tikhonov A.Ya., *Bioorg. & Med. Chem. Let.*, **2023**, 79, 129080.
2. Nikitina P.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N., et al., *Russ Chem Bull*, **2019**, 68, 634–637.
3. Nikitina P.A., Zakharova A.M., Serova O.A., Bormotov N.I., Mazurkov O.Y., Shishkina L.N., Koldaeva T.Y., Basanova E.I., Perevalov V.P., *Med. Chem.*, **2023**, 19, 468-477.

ПРИРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ (S)-2-ЭТОКСИ-3-(4-ГИДРОКСИФЕНИЛ) ПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Блохин М.Е., Хвостов М.В., Фоменко В.В., Лузина О.А., Салахутдинов Н.Ф.

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, пр-т. Ак. Лаврентьева, д. 9
E-mail: mblokhin@nioch.nsc.ru

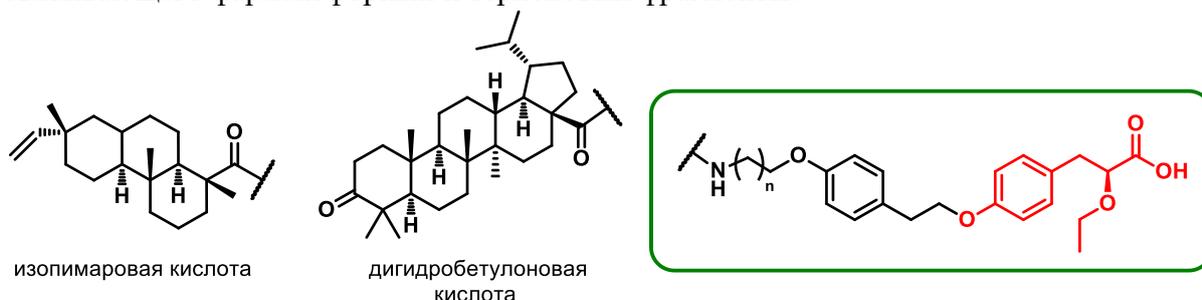
Метаболический синдром характеризуется такими отклонениями как ожирение, повышенный уровень сахара и холестерина в крови, которые в значительной степени повышают риск развития различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2-го типа и ряда других заболеваний.

Одной из перспективных стратегий терапии метаболического синдрома считается создание двойных агонистов PPAR- α , γ (глитазары), которые в одной молекуле проявляют как метаболические, так и воспалительно-регуляторные свойства α - и γ -агонистов [1].

Природные соединения зачастую используются как платформа создания множества лекарств различного рода активности [2]. Ранее нами было показано, что синтезированные амиды тритерпеновых и дитерпеновых кислот, а также амины монотерпеноидов с фрагментом (S)-2-этоксипропановой кислоты проявили некоторую антидиабетическую активность.

Результаты фармакологических исследований *in vivo* на генно-модифицированных мышах, предрасположенных к сахарному диабету, показали, что производные дигидробетулоновой и изопимаровой кислот оказались наиболее перспективными в терапии метаболического синдрома [3,4].

Данная работа посвящена расширению библиотеки терпеновых производных (S)-2-этоксипропановой кислоты путем варьирования структуры линкера, связывающего фармакофорный и терпеновый фрагменты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Massaro M. et al., *Pharmacol. Res.*, **2016**, *107*, 125–136.
2. Newman D. et al., *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 629–661.
3. Fomenko V. et al., *Sci. Pharm.*, **2021**, *89*, 4.
4. Blokhin M.E. et al., *Curr. Issues Mol. Biol.*, **2023**, *45*, 2230-2247.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ DRUG-КАНДИДАТОВ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ И СОСТОЯНИЯ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ

Крылова И.Д.¹, Валиуллина З.А.¹, Назмиева К.А.¹, Самородов А.В.¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3

i.krylova16@yandex.ru

Профилактика тромбоэмболических осложнений при минимизации риска кровотечений остается сложной задачей при ведении пациентов с сосудистыми катастрофами [1]. Применение стандартных антиагрегантов и антикоагулянтов всё чаще приводит к чрезмерному или недостаточному воздействию лекарственных средств и связанному с их приемом неблагоприятным исходам [2]. В связи с этим, поиск потенциальных лекарственных средств, обладающих высокой антикоагулянтной активностью является одним из перспективных направлений современной науки [3].

В рамках данного исследования проводилась оценка антикоагуляционного потенциала новых производных ряда ксантина, изанита и пирокатехина. Исследование антикоагулянтной активности проводили *in vitro* стандартизированными системами оценки свертываемости крови с применением автоматического анализатора Solar CGL 2110 (ЗАО SOLAR, Минск, Беларусь). Также исследование антикоагуляционного потенциала проводили *in vivo* посредством моделирования тромбоза вследствие перевязки нижней полой вены у крыс с формированием тромбоза легочной артерии. Исследуемую группу составили 20 нелинейных крыс (226,7 ±22,4 гр.). Наркотизацию проводили золетил-ксилазиновым наркозом в дозе 0,3 мг в/м золетила («Virbac», Франция), 0,8 мг в/м ксиланита (ЗАО «НИТА-ФАРМ», Россия) на 100 гр. массы тела животного. Оперативное вмешательство проводили через срединную лапаротомию, выделяли нижнюю полую вену и накладывали лигатуру нерассасывающимся шовным материалом. Рану послойно ушивали.

В ходе исследования новые производные ряда ксантина, изанита и пирокатехина показали высокую антикоагулянтную активность. Таким образом, изученные соединения обладают высоким потенциалом в качестве основы для разработки новых эффективных антикоагулянтов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beyer-Westendorf J. Direct Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: Practical Considerations and Remaining Issues. *Hamostaseologie*. **2021**, *41*(1), 35-41. doi: 10.1055/a-1329-2430.
2. Flumignan C.D., Nakano L.C., Baptista-Silva J.C., Flumignan R.L. Antiplatelet agents for the treatment of deep venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. **2022**, *7*, 7. doi:10.1002/14651858.
3. McIntyre W.F, Benz A.P, Becher N. Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Patients With Device-Detected Atrial Fibrillation: A Study-Level Meta-Analysis of the NOAH-AFNET 6 and ARTESiA Trials. *Circulation*. **2024**, *149*(13), 981-988. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067512

Работа выполнена в рамках государственного задания № 121112500379-2 «Разработка drug-кандидатов с заданной фармакологической активностью среди тиентансодержащих гетероциклов» (руководитель – Самородов А.В., исполнение: 2022-2024 гг.).

КАК СОЗДАТЬ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ АНТИСЕПТИК

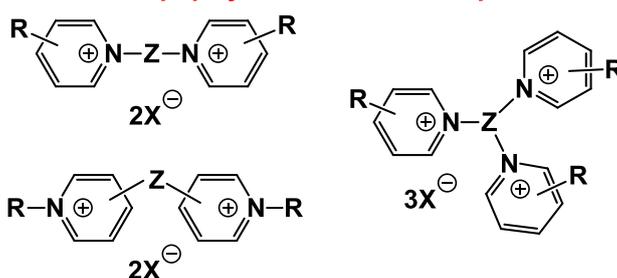
Верещагин А.Н.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47.
vereshchagin@ioc.ac.ru*

Постоянное выявление новых случаев устойчивости патогенных микроорганизмов к традиционным методам лечения является одной из самых острых проблем современности и рассматривается как фактор глобальной биологической и экономической угрозы. Антимикробная резистентность приводит к снижению эффективности лечебно-профилактических мероприятий в стационарах и больницах, а также является важным фактором, способствующим распространению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Обширный анализ глобального бремени, проведенный в 2019 году показал, что уже сейчас смертность от заболеваний, ассоциированных с бактериальной устойчивостью, превышает смертность от ВИЧ/СПИД или малярии. На Российском рынке медицинских изделий значительная часть антисептических средств сделано на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). ЧАС представляют собой катионные поверхностно-активные вещества с широким спектром антимикробной активности. Они характеризуются сильным биоцидным действием даже при очень низких концентрациях, относительно низкой токсичностью и могут применяться при контакте с кожей человека.

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу новых типов бис-, трис- и тетра-ЧАС на основе пиридиниевых солей, превосходящих по активности известные коммерческие антисептики [1, 2]. Данные соединения обладают антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенов из группы ESKAPE, а также грибов, являющихся источником многих заболеваний, в том числе социально-значимых. Полученные соединения эффективны как против планктонных клеток, так и биоплёнок.

Общая формула новых бис- и трис-ЧАС



R = NAlk, Alk; X = Hal; Z - "двух- или трехвалентный" линкер

ЛИТЕРАТУРА

1. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P., *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 6793.
2. Saverina E.A., Frolov N.A., Kamanina O.A., Arlayrov V.A., Vereshchagin A.N., Ananikov V.P., *ACS Infect. Dis.*, **2023**, 9, 394.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-13-00307.

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ С КОНТРОЛИРУЕМЫМИ ОПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ ПУТЕМ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫМ АЦЕТИЛЕНОМ

Воронин В.В.¹, Ледовская М.С.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
v.voronin@spbu.ru

Ацетилен – один из простейших и в тоже время универсальных синтетических строительных блоков. На основе реакций этого простейшего алкина были разработаны синтетические подходы к широкому спектру органических соединений разных классов, включая алкены [1], алкины [2] и разнообразные гетероциклические соединения [3,4].

Настоящая работа посвящена разработке основанных на химии ацетилена синтетических подходов к практически значимым органическим соединениям, а именно – красителям и флуорофорам. Реакции кросс-сочетания с участием ацетилена дают возможность объединить два структурных фрагмента, содержащих π -электронные системы, в единую сопряженную цепь и получить окрашенные и/или флуоресцирующие продукты (Схема 1a). Циклоприсоединение ацетилена к различным субстратам позволяет конструировать сложные поли(гетеро)циклические системы, обладающие флуоресцентными свойствами, а также окрашенные гетероциклы с хромофорными группами (Схема 1b).

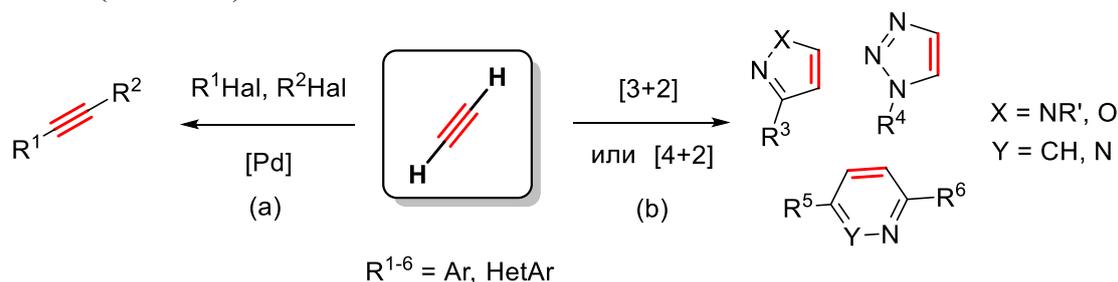


Схема 1. Синтез окрашенных и/или флуоресцирующих поли(гетеро)циклических продуктов на основе ацетилена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ледовская М.С., Воронин В.В., Родыгин К.С., *Успехи химии*, **2018**, 87, 167-191.
2. Vasilevsky S.F., Klyatskaya S.V., Elguero J., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 6685-6688.
3. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Ananikov V.P., *Synthesis*, **2022**, 54, 999-1042.
4. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., *Tetrahedron*, **2023**, 149, 133720.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00203.

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОКАТАЛИЗИРУЕМОГО СОЧЕТАНИЯ ИЗОЦИАНИДОВ И ГУАНИДИНОВ

Гаврилов Г.А.¹, Нгуен Т.К.¹, Каткова С.А.¹, Ростовский Н.В.¹, Кинжалов М.А.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 190034 Россия
st092203@student.spbu.ru

Гетероциклические фрагменты, такие как имидазол, входят в состав огромного числа биологически активных соединений [1]. В связи с чем, разработка различных методов синтеза подобных соединений до сих пор является достаточно востребованным и актуальным в органическом синтезе [2]. Одним из основных методов синтеза имидазольных производных являются металлкаatalизируемые реакции циклоприсоединения, среди которых встречаются использование изоцианидных соединений в качестве прекурсоров. основное количество известных методов синтеза имидазолов с участием изоцианидов протекают с участием 4D и 5D металлов [3]. Однако, применение 3D-элементов, в частности никеля, встречается довольно редко.

В рамках нашего проекта была продемонстрирована возможность двойного сочетания изоцианидов с гуанидинами, катализируемое соединениями никеля(II) (схема 1).

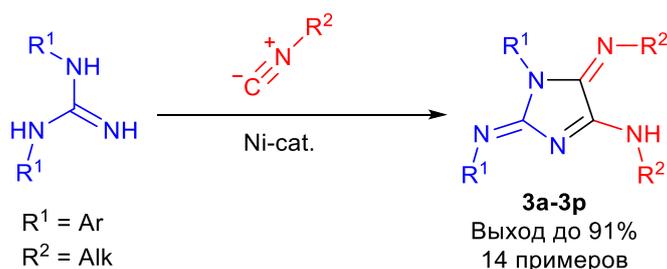


Схема 1. Синтез тетразамещенных производных имидазола

В результате исследования были подобраны оптимальные условия протекания реакции, такие как температура, растворитель, структура субстратов и катализатора. В результате была получена серия новых производных имидазола 3a–3p с хорошими выходами. Структуры всех полученных соединений были установлены на основании комплекса физико-химических методов анализа (спектроскопия ЯМР ¹H, ¹³C{¹H}, ESI-MS). имидазолы 3a, 3c–3f, 3j были охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа. синтезированные соединения были протестированы на ESKAPE патогенах и продемонстрировали высокую активность с MIC до 0.38 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siwach A., Verma P. K., *BMC Chem.*, **2021**, *15*, 12
2. Vlaar T., et. al., *Angew. Chem., Int. ed.*, **2013**, *52*, 7084
3. Qiushan G., Meng L., et. al., *Chinese J. Org. Chem.*, **2022**, *42*, 2659

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-23-00367 и с использованием оборудования ресурсного центра научного парка СПбГУ «Рентгенодифракционные методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества».

ГИБРИДНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ KRGD ПЕПТИДА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

Галимшина З.Р.¹, Гильфанова Г.У.¹, Алибаева Э.И.¹, Парфенова Л.В.¹

¹ Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Уфа, Россия
450075, Россия, г. Уфа, ул. проспект Октября, д. 141.
zgalimsina@gmail.com

В настоящее время наиболее распространенным материалом для имплантологии является титан и его сплавы. Моделирование биологической активности поверхности металлических имплантатов путем создания многофункциональных органических материалов, обладающих высокой адгезией к поверхности металла, осуществляющих эффективный сигналинг между клетками организма и устройством и одновременно маскирующих имплантат является важной и актуальной задачей. В связи с этим нами получены органические покрытия для титановых имплантатов, модифицированных с помощью плазменно-электролитического оксидирования (ПЭО), на основе биосовместимой природной полимерной матрицы – гиалуроновой кислоты (ГК), содержащей интегрин-активный пептид (KRGD) и бифосфонатные группы. Введение бифосфонатных групп и KRGD в молекулу ГК осуществлено путем взаимодействия SH-функционализированной ГК с малеимидными производными бисфосфонатов аминокислот и олигопептида по реакции Михаэля [1,2]. Структура впервые полученных соединений установлена с помощью 1D и 2D ЯМР спектроскопии, а также ИК и УФ-спектроскопии.

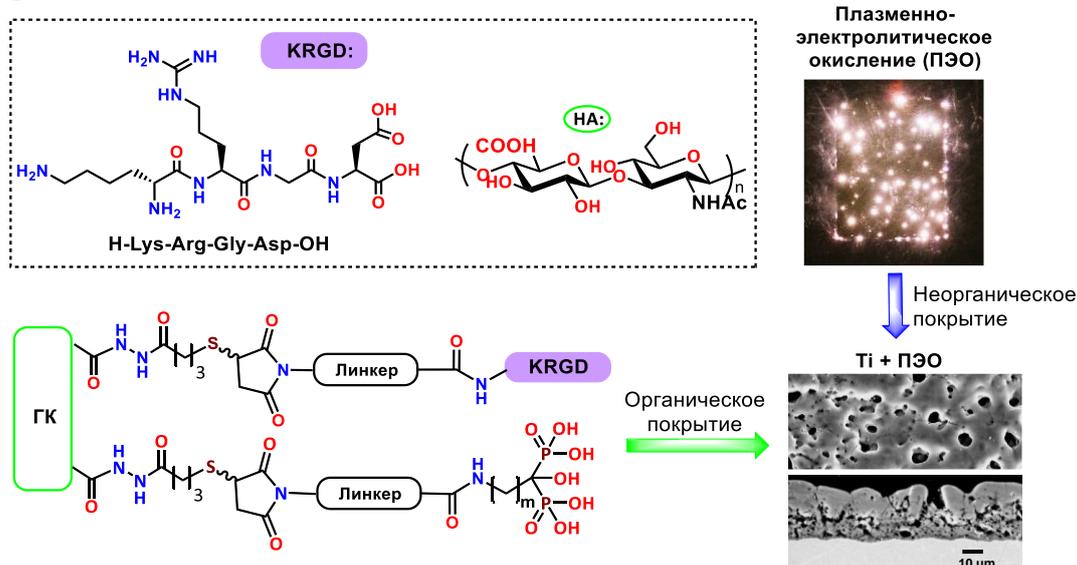


Рисунок 1. Многофункциональные гибридные покрытия для титановых имплантатов, модифицированных ПЭО, на основе ГК, содержащей KRGD и бифосфонатные группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Parfenova L.V., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., et al., *Surfaces and Interfaces*, **2022**, 28, 101678.
2. Parfenova L.V., Galimshina Z.R., Gil'fanova G.U., et al., *Russ J Bioorg Chem*, **2024**, 50, 500–507.

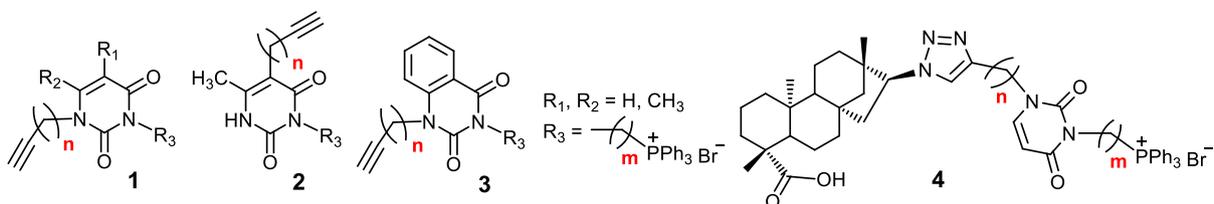
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-73-01231.

АЦЕТИЛЕНИРОВАННЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ И ИХ АНАЛОГИ КАК ПРЕКУРСОРЫ НУКЛЕОТЕРПЕНОИДОВ НА ПЛАТФОРМЕ ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА. СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Гарифуллин Б.Ф., Андреева О.В., Волошина А.Д., Любина А.П., Сапунова А.С., Сайфина Л.Ф., Беленок М.Г., Семенов В.Э., Катаев В.Е.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
garifullin.bulat@iopc.ru

Синтезирована серия ацетиленированных нуклеиновых оснований (урацил, тимин), их аналогов (6-метилурацил, хиназолин-2,4-дион) и их трифенилфосфониевых (ТФФ) конъюгатов **1–3**, у которых изучена цитотоксичность в отношении десяти линий раковых клеток человека и антибактериальная активность в отношении пяти грамположительных и двух грамотрицательных бактерий.



Все синтезированные ТФФ-конъюгаты показали высокую цитотоксичность в отношении линии раковых клеток HuTu 80 ($IC_{50} = 0.1–0.7 \mu\text{M}$), соответствующую цитотоксичности препарата сравнения доксорубин ($IC_{50} = 0.2 \mu\text{M}$), и индексы селективности ($SI = 120–150$), превышающие таковой у доксорубина ($SI = 1$). Методом проточной цитометрии установлено, что цитостатическая активность ТФФ-конъюгатов **1–3** обусловлена апоптозом, протекающим по митохондриальному пути, который, согласно данным молекулярного докинга, может быть вызван их взаимодействием с активным сайтом (домен ВНЗ) антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL внешней мембраны митохондрий.

Соединения-лидеры из числа ТФФ-конъюгатов наряду с высокой цитотоксичностью в отношении раковых клеток человека показали высокую бактериостатическую и бактерицидную активность в отношении грамположительных бактерий *S. aureus*, *B. Cereus* и грамотрицательных бактерий *E. coli* и *P. aeruginosa* (МИК = 0.2–1.6 μM , МБК = 0.2–1.6 μM). Подчеркнем, что соединения-лидеры показали высокую бактериостатическую и бактерицидную активность (МИК, МБК = 0.2–1.6 μM) и в отношении выделенных от пациентов РКБ г. Казани штаммов MRSA-1 и MRSA-2, резистентных к фторхинолоновому антибиотику ципрофлоксацин и β -лактамному антибиотику амоксициллин. Установлено, что в отличие от классических ПАВ соединения-лидеры оказывают слабое воздействие на проницаемость цитоплазматической мембраны *S. aureus*.

Синтезированные ТФФ-конъюгаты **1–3** далее планируется конъюгировать с дитерпеноидом изостевиолом для получения нового класса нуклеотерпеноидов типа **4**.

В части изучения антибактериальной активности работа поддержана Российским научным фондом (грант № 24-13-00006).

2-(2-АРИЛЭТЕНИЛ)ИМИДАЗОЛЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОРТОПОКСВИРУСОВ

Гольфарб-Абрамов В.О.¹, Серова О.А.², Бормотов Н.И.², Шишкина Л.Н.², Никитина П.А.¹

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
Москва, Россия,

125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»,

Новосибирская область, Кольцово, Россия,

630559, Россия, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

vlad_vladislav_abramov@mail.ru

Актуализация проблемы распространения ортопоксвирусных инфекций создаёт запрос на поиск новых лекарственных препаратов для борьбы с ними. В продолжение исследования противовирусной активности производных 2-арил-1-гидроксиимидазола [1,2] представлен новый ряд замещённых 2-(2-арилэтенил)имидазолов (Схема 1).

Установлено, что в растворах в ДМСО полученные 1-гидрокси-2-(2-арилэтенил)-имидазолы существуют преимущественно в N-гидрокситаутомерной форме A (Схема 2). По результатам скрининга активности в отношении вирусов осповакцины, оспы коров и оспы мышей (эктромелии) в культуре клеток Vero показана перспективность данного ряда соединений для дальнейшего изучения их действия против ортопоксвирусов.

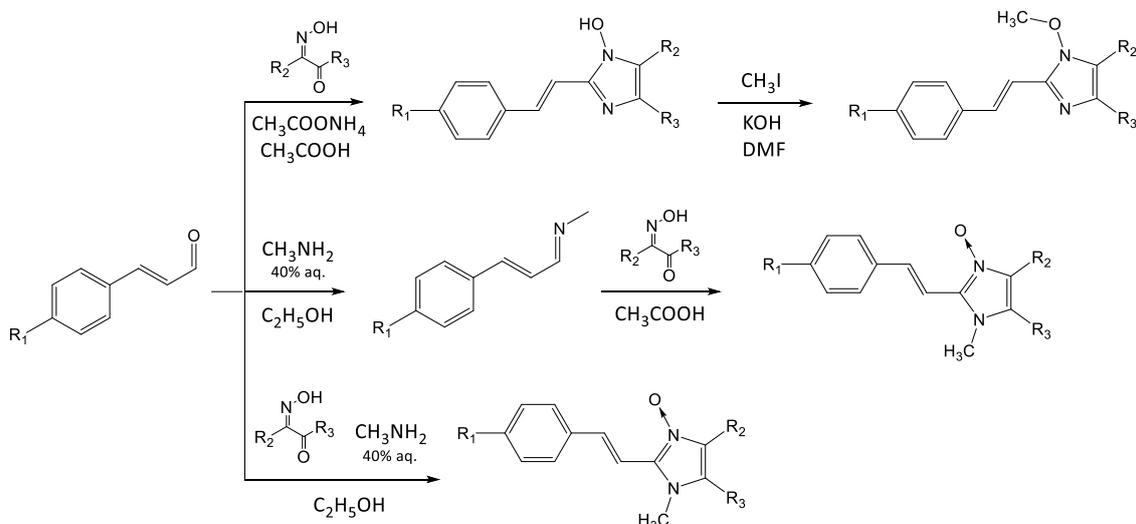


Схема 1. Синтез 2-(2-арилэтенил)имидазолов.

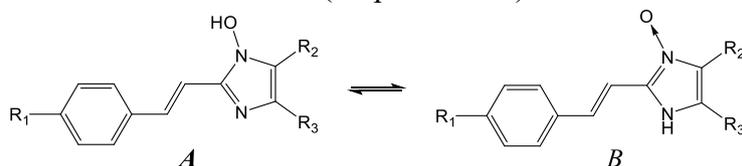


Схема 2. Прототропная таутомерия 1-гидрокси-2-(2-арилэтенил)имидазолов.

ЛИТЕРАТУРА

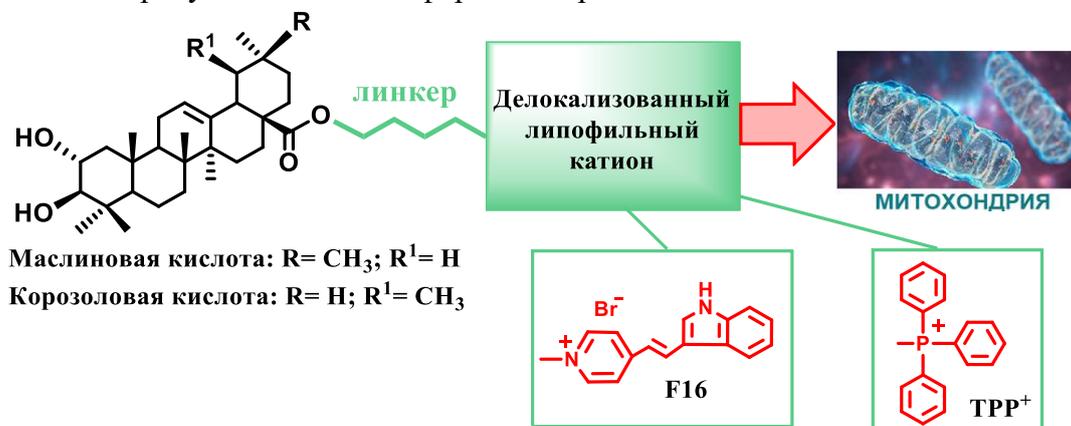
1. Nikitina P.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Tikhonov A.Y., Perevalov V.P., *Russ. Chem. Bull.*, **2019**, 68, 634-637.
2. Nikitina P.A., Basanova E.I., Nikolaenkova E.B., Os'kina I.A., Serova O.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Perevalov V.P., Tikhonov A.Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2023**, 79, 129080.

СИНТЕЗ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫХ И F16-ГИБРИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАСЛИНОВОЙ И КОРОЗОЛОВОЙ КИСЛОТ

Давлетшин Э.В., Недопёкина Д.А., Халитова Р.Р., Спивак А.Ю.

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Уфа, Россия
450075, Россия, г. Уфа, пр. Октября, д. 141.
ink@anrb.ru

С целью создания противоопухолевых агентов «митоканов» были синтезированы новые конъюгаты на основе природных оксигенированных пентациклических тритерпеновых кислот (маслиновая и корозоловая кислоты) с делокализованными липофильными катионами TPP⁺ и F16. Исследования показали, что введение в молекулы тритерпеновых кислот митохондриально-направленных катионов TPP⁺ или F16 приводит к сравнимому и явно выраженному синергетическому эффекту противоопухолевой активности тритерпеноидов в отношении некоторых опухолевых клеточных линий (MCF-7, Jurkat и TNP-1). Исследуемые соединения влияли на клеточный цикл опухолевых клеток, не только индуцируя увеличение процента клеток в фазе subG1, косвенно указывая на усиление апоптоза, но и на его прогрессию. Наблюдаемые эффекты зависели как от молекулярной структуры вещества, так и от клеточной линии. Не было выявлено влияния типа клеточной культуры (адгезионный или суспензионный) на проявляемые эффекты веществ. Конъюгаты корозоловой и маслиновой кислот с TPP⁺ и F16 вызывали арест клеточного цикла в фазе G1 с возможной индукцией апоптоза в опухолевых клеточных линиях, но не в нормальных клетках. Несмотря на схожее действие TPP⁺- и F16-производных на прогрессию клеточного цикла, более выраженный антипролиферативный эффект наблюдался у соединений с трифенилфосфониевым катионом. Исследуемые конъюгаты превосходили свои природные аналоги в качестве индукторов митохондриальных дисфункций и более эффективно снижали мембранный потенциал митохондрий. Учитывая данные по оценке цитотоксичности и результаты анализа клеточного цикла, а также митохондриальные эффекты, можно заключить, что катионные фрагменты TPP⁺ и F16 значительно повышают потенциальные противоопухолевые свойства природных кислот за счет своих известных митохондриально-тропных свойств. По-видимому, наблюдаемый цитотоксический эффект связан с вызванным конъюгатами развитием митохондриальной дисфункции и увеличением продукции активных форм кислорода.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00098.

РАДИКАЛЬНЫЕ ИНИЦИАТОРЫ ОКСИДАТИВНОГО ГЕМОЛИЗА: КИНЕТИКА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Дубенская Н.А.^{1,2}, Соколова Е.М.¹, Психа Б.Л.¹, Нешев Н.И.¹

¹ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук,
Черноголовка, Россия

142432, Россия, г. Черноголовка, проспект ак. Семенова, д.1.

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
sem89@icp.ac.ru

Поиск и исследование веществ, обладающих антиоксидантными свойствами, и последующая разработка на их основе фармакологических препаратов до настоящего времени продолжает оставаться одним из базовых направлений химической биологии и медицинской химии. Это обуславливает актуальность и практическую значимость разработки биологических моделей, на которых осуществляется тестирование новых соединений на антиоксидантную активность. Широкое распространение получило использование для этой цели модели индуцированного оксидативного гемолиза эритроцитов.

Была изучена кинетика оксидативного гемолиза 0,2%-ной суспензии эритроцитов мыши под действием 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (AAPH), пероксида водорода (H₂O₂), *трет*-бутилгидропероксида (*t*-BuOOH), гидропероксида кумола (Cumyl-OOH). Гемолитическую активность инициаторов характеризовали длительностью периода индукции гемолиза.

Кинетические закономерности гемолиза под действием исследуемых соединений существенно различались. В случае AAPH величина периода индукции гемолиза убывала обратно пропорционально квадратному корню от концентрации инициатора, что согласуется с классической теорией радикально-цепного окисления углеводов. В случае *t*-BuOOH период индукции гемолиза убывал медленнее, проявляя тенденцию к насыщению. Данная зависимость хорошо аппроксимировалась биэкспоненциальной функцией вида $y = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t} + y_0$, где k_1 и k_2 равны $2 \cdot 10^{-2}$ и $65 \cdot 10^{-2}$, соответственно. Это может указывать на возможное присутствие двух различных факторов, влияющих на исследуемую систему.

H₂O₂ и Cumyl-OOH вызывали гемолитические эффекты примерно в том же диапазоне концентраций, что и *t*-BuOOH, однако сквозную концентрационную зависимость в этом случае получить не удается.

Полученные в данной работе результаты согласуются с представлением, что в случае с AAPH основной радикальной формой является пероксидный радикал, который атакует мембрану клетки снаружи. В то же время под действием пероксидов оксидативные процессы вначале иницируются внутри клетки с участием гемоглобина, после чего первичные радикальные формы атакуют мембрану изнутри, что, делает систему более сложной. Поэтому в эритроцитарной модели индуцированного оксидативного гемолиза эритроцитов в качестве инициатора ПОЛ предпочтительнее использовать азогенератор пероксидных радикалов - AAPH.

Работа выполнена в рамках госзадания №124020500019-2.

НОВЫЕ ТРИПИРРОЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ БОРА С РАСШИРЕННОЙ π -СИСТЕМОЙ: СИНТЕЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАНОСТИКЕ

Еремеев Р.О.¹, Бурцев И.Д.², Кузьмин В.А.^{2,3}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
119334, Россия, Москва, ул. Косыгина, д. 4

³Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»,
115409, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 31

E-mail: roma.chem.dep@mail.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это современный активно-развивающийся метод лечения онкологических заболеваний, основанный на избирательном накоплении молекулы-фотосенсибилизатора в опухоли с последующим протеканием в ней фотохимической реакции. Примерами таких молекул-фотосенсибилизаторов являются субфталоцианины бора а также их азааналоги (субпорфиразины), являющиеся перспективными агентами для ФДТ (рис. 1) [1]. Использование известных лекарственных препаратов с собственными мишенями действия в качестве аксиальных заместителей для данных молекул позволяет создать лекарства двойного действия, а расширение π -электронной системы макрокольца дает возможность улучшить флуоресценцию фотосенсибилизатора для лучшей визуализации опухоли (рис. 1) [1].

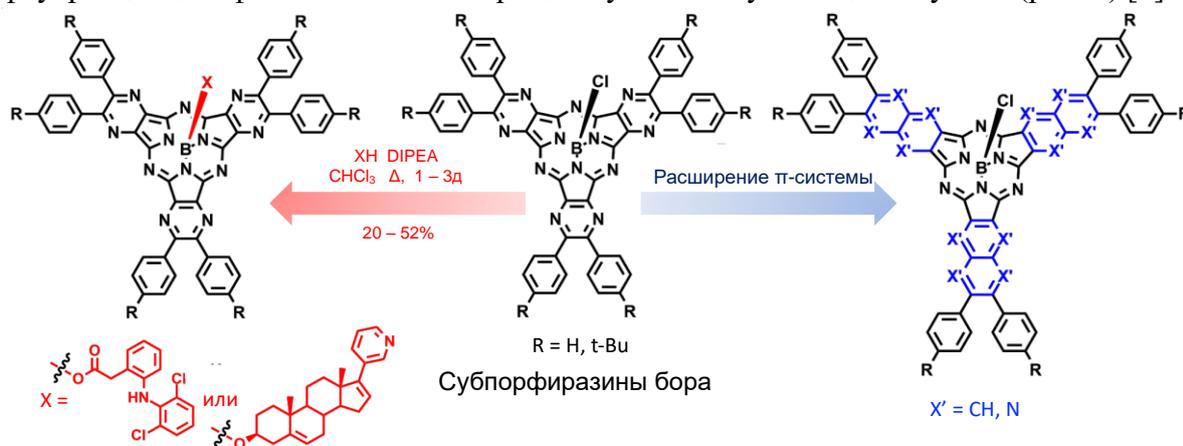


Рис. 1. Целевые комплексные соединения бора

Полученные новые спектрально-чистые координационные соединения бора продемонстрировали высокие значения квантового выхода генерации синглетного кислорода ($\Phi_{\Delta} = 0,21 \div 0,66$) и квантового выхода флуоресценции ($\Phi_{fl} = 0,13 \div 0,50$), что делает их перспективными в терапестике онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Demuth J., Gallego L., Kozlikova M., et al. Subphthalocyanines as efficient photosensitizers with nanomolar photodynamic activity against cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2021**, 64, 23, 17436–17447.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 23-73-10076.

4-АРОИЛЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛЫ В СИНТЕЗЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Ефимов И.В., Воскресенский Л.Г.

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
Москва, Россия
117119, Россия, г. Москва ул. Миклухо-Маклая, д. 6
efimov_iv@pfur.ru

Нами разработан метод синтеза 2-формил-3-ароил-5-арилзамещенных пирролов исходя из полученных ранее 2,4-дизамещенных пирролов.[1] Полученные субстраты были использованы в синтезе пирроло[2,3-d]пиридазинов и пирроло[2,3-c]пиридинов (6-азаиндолов). Синтетические методы включают (i) формилирование 2,4-дизамещенного пиррола с последующей (ii) конденсацией пиррол-2-альдегида и метилового эфира глицина или гидразина (Схема 1). С помощью DFT-расчетов смоделирован механизм реакции пирроло-2,3-дикарбонила с фенилгидразином и метиловым эфиром глицина, чтобы доказать образование одного из двух возможных изомеров. Также нами были исследованы фотофизические свойства полученных 6-азаиндолов. На рисунке 1 представлены спектры поглощения и эмиссии полученных продуктов, зарегистрированных в ДМФА. Соединения показали высокий квантовый выход ($\Phi =$ до 0,94).

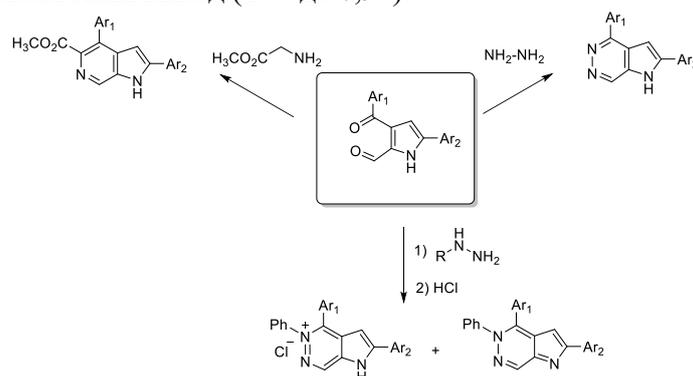


Схема 1. Синтез пирроло[2,3-d]пиридазинов и пирроло[2,3-c]пиридинов из пирроло-2,3-дикарбонилов.

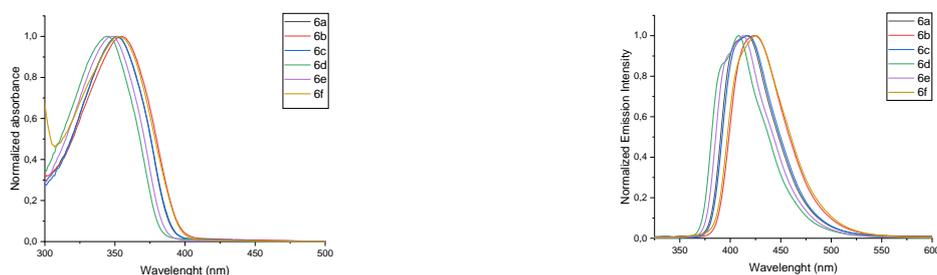


Рисунок 1. Нормализованные спектры поглощения (слева) и эмиссии (справа) 6-азаиндолов в ДМФА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Efimov I.V., Matveeva M.D., Luque R., Bakulev V.A., Voskressensky L.G, *Eur. J. Org. Chem.*, 2020, **9**, 1108.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы стратегического академического лидерства РУДН.

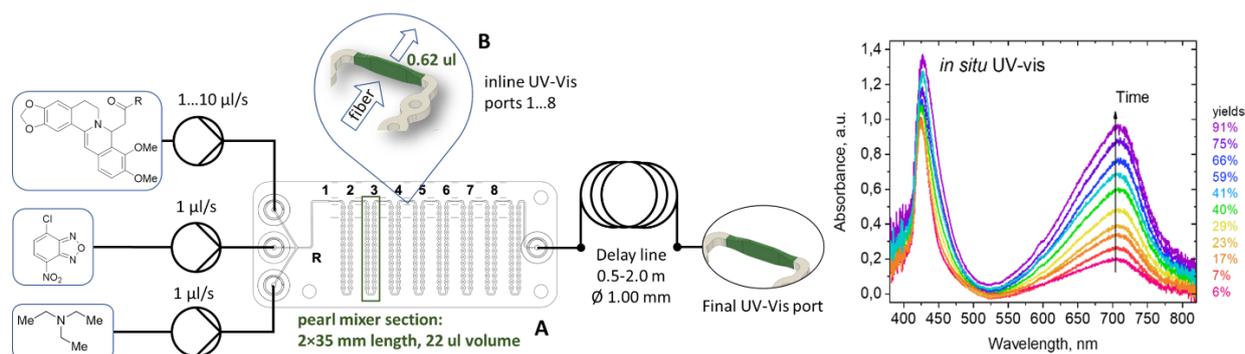
ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И 3D ПЕЧАТНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ НА ЧИПЕ ДЛЯ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ, КАТАЛИЗАТОРОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ

Загребяев А.Д.¹, Эгиль Н.В.¹, Гуда А.А.¹, Солдатов А.В.¹

¹Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов
Южный федеральный университет,
344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Андрея Сладкова, 178/24
Zagrebaev@sfedu.ru

В настоящее время ускоренная разработка персонализированных лекарственных веществ является достаточно трудозатратным процессом и особенно требовательным к навыкам химика-синтетика. При разработке новых, в том числе и персонализированных лекарств, активно применяются технологии искусственного интеллекта, что значительно ускоряет и упрощает процесс поиска эффективных препаратов. Однако, краеугольным камнем все еще остается сам химический синтез, а также проведение биологических испытаний. Применение автоматизированных систем, таких как роботы и микрофлюидные проточные системы, позволяет существенно облегчить как процессы химического синтеза, так и проведения первичных биологических испытаний. Проточные системы обладают некоторыми преимуществами по сравнению с роботикой, например, крайне низкий расход реагентов, необходимый для проведения первичных синтезов, а также возможность применения *in situ* диагностики напрямую в процессе протекания химической реакции.

Разработанная микрофлюидная установка позволяет работать одновременно с четырьмя реагентами независимо и подавать реагенты со скоростью от 0.05 мкл/сек. С помощью этой установки и DLP печатного микрофлюидного чипа возможно, как разрабатывать функциональные материалы, так и проводить модификацию органических субстратов. Комбинирование проточной ячейки в комбинации с различными методами *in situ* диагностики позволяет более эффективно проводить кинетические исследования.



The research was supported by the Strategic Academic Leadership Program of the Southern Federal University ("Priority 2030").

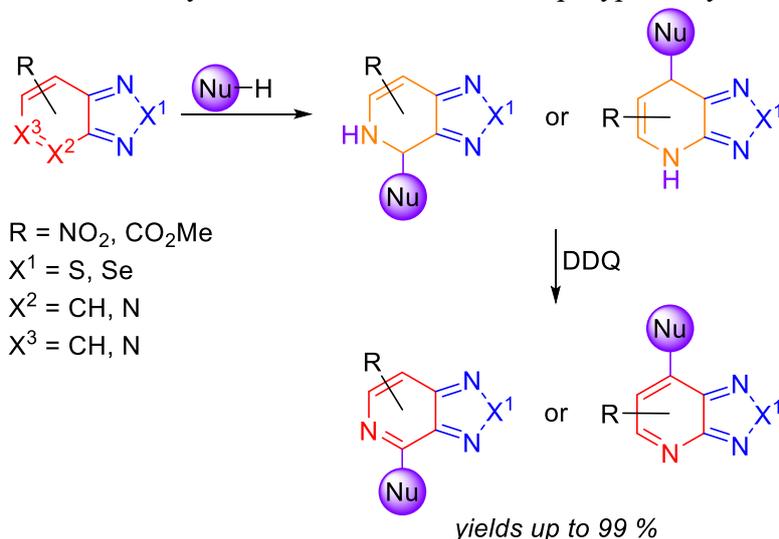
С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

Иванова В.В.¹, Федоренко А.К.¹, Бастраков М.А.¹, Старосотников А.М.¹

¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
Москва, Россия,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский просп., д. 47
ivvctr11@gmail.com

Известно, что пиридиновый цикл составляет структурное ядро во многих соединениях как природного, так и синтетического происхождения. Производные ряда пиридина широко применяются в самых разных областях: биология, медицина, материаловедение [1, 2]. В связи с этим актуальной является задача по разработке методов синтеза различных производных пиридина с развитой периферией. Среди множества подходов к синтезу пиридиновых производных все более популярной стратегией становится С-Н функционализация [3].

В данной работе нами реализован «metal-free» вариант С-Н функционализации на примере высокоэлектрофильных [1,2,5]тиа- и [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*b*]пиридинов, а также [1,2,5]селенадиазоло[3,4-*c*]пиридинов. Процесс состоит из двух стадий: нуклеофильное присоединение – окислительная реароматизация. На первом этапе, халькогенадиазолопиридины вступают в реакцию нуклеофильного присоединения с различными С-нуклеофилами. В ходе реакции происходит формирование новой С-С связи, при этом пиридиновый цикл подвергается деароматизации, образуются стабильные 1,4-аддукты нуклеофильного присоединения. Нами подобраны и оптимизированы условия окисления указанных соединений, которые позволяют получать ароматизованные продукты выходами до 99 %. Необходимо отметить, что все реакции протекают в мягких условиях: комнатная температура, отсутствие катализатора.



ЛИТЕРАТУРА

1. De S. et al., *RSC Adv.*, **2022**, *12*, 15385–15406.
2. Sheokand M., Rout Y., Misra R.J., *Mater. Chem. C*, **2022**, *10*, 6992–7017.
3. Maity S. et al., *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, *21*, 5671–5690.

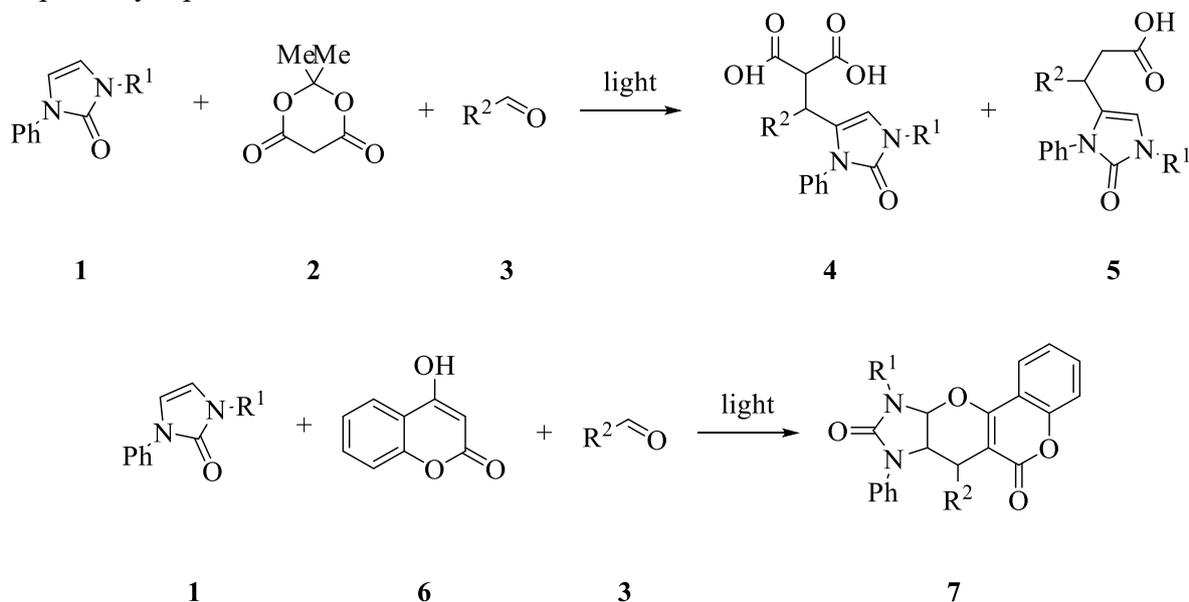
ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ ФОТОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ИМИДАЗОЛИН-2-ОНОВ, АЛЬДЕГИДОВ И СН-КИСЛОТ: СИНТЕЗ НОВЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ МОЧЕВИН

Камалетдинов А.З.¹, Смолобочкин А.В.¹, Газизов А.С.¹, Бурилов А.Р.¹,
Пудовик М.А.¹

¹ *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
kamaletdinov07@gmail.com*

В настоящее время ряд представителей циклических мочевины используются для лечения различных заболеваний человека. Особое внимание уделяется производным имидазолин-2-она. Соединения, содержащие в своей структуре этот фрагмент входят в состав биологически активных соединений, таких как биотин, алкалоиды ряда эгеластатина, спиролейцетин и др. Среди лекарств в качестве примера можно привести антибиотик Авибактам, психотропный препарат Мебикар, противорвотное средство Домперидон. Имеющиеся данные о высокой практической значимости циклических мочевины обуславливают необходимость поиска методов их синтеза.

Нами был разработан новый подход к синтезу ранее неизвестных циклических мочевины, основанный на трехкомпонентной фотокаталитической реакции имидазолин-2-онов с кислотой Мельдрума и ароматическими альдегидами, а также изучена их цитотоксичность в отношении нормальных и раковых клеток человека. К преимуществам метода можно отнести высокий выход целевых соединений 4 и 5, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов. Также показана применимость данного подхода к другим СН-кислотам на примере 4-гидроксикумарина.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 21-73-20020.

ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ САМООГРАНИЧЕННЫХ КОМПЛЕКСОВ РНК К ДЕЙСТВИЮ ИСКУССТВЕННЫХ РИБОНУКЛЕАЗ

Канарская М.А.^{1,2}, Ломзов А.А.^{1,2}

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия*

630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 8

² *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2
makanarskaya@gmail.com*

Одной из функций вторичной структуры нуклеиновых кислот является регуляция разнообразных молекулярно-биологических функций в клетке. Ранее в ИХБФМ СО РАН были детально исследованы самоограниченные комплексы, сформированные парой ДНК/РНК олигонуклеотидов, которые имеют два попарно-комплементарных участка, соединенных гибким линкером. Важной задачей является поиск подходов для изменения структуры комплексов НК. Одним из таких подходов является применение рибонуклеаз (РНКаза) – ферментов, расщепляющих цепи РНК. Сегодня разрабатываются различные искусственные рибонуклеазы с заданными физико-химическими свойствами.

Целью данной работы является исследование устойчивости самоограниченных ДНК/РНК комплексов, образованных парой олигонуклеотидов, к действию различных рибонуклеаз.

Объектом исследования являлись ДНК и РНК олигонуклеотиды, состоящие из десяти нуклеотидных звеньев, соединенных нуклеотидным линкером различной длины. Ранее было выявлено, как длина линкеров влияет на тип сформированного комплекса. Были выбраны олигонуклеотиды, собирающиеся в самоограниченные комплексы разной молекулярности. В качестве рибонуклеаз были выбраны имидазол, искусственная РНКазы трис-(2-аминобензимидазол), содержащая несколько остатков имидазола, и РНКазы Н. Анализ скорости и эффективности расщепления РНК проведен методом геле-электрофореза.

Анализ результатов взаимодействия комплексов с имидазолом показал, что расщепление цепей РНК происходит с различной скоростью и эффективностью. Не обнаружена корреляция длины цепи РНК или типа комплекса ДНК/РНК и эффективности деградации. Также ожидалось увидеть специфичность к расщеплению одноцепочечного линкера. Однако показано, что деградация РНК происходит равномерно по всей длине цепи. Далее было исследовано взаимодействие самоограниченных комплексов с искусственной РНКазой трис-(2-аминобензимидазол). Эффективность расщепления таким соединением РНК в комплексе значительно ниже, чем одноцепочечной РНК. Однако наблюдается специфичность расщепления по одноцепочечному линкеру РНК в составе комплекса. РНКазы Н расщепляет комплексы различной молекулярности с разной скоростью, происходит деградация связей между нуклеотидами в дуплексе.

Таким образом, РНК в самоограниченных комплексах эффективно расщепляется искусственными и природными рибонуклеазами. Рассмотренные модельные комплексы имеют высокий потенциал для применения в терапевтических целях.

Работа выполнена при поддержке проектов в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН №121112900217-3 и проекта Министерства науки и высшего образования № 075-15-2022-263.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ФОТОИНИЦИИРУЕМОГО ГОМОЛИЗА СВЯЗИ С-N В АЛКИЛВЕРДАЗИЛАХ КАК ШАГ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

Ковальская Е.С., Петунин П.В.

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск, Россия, 634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30
esk42@tpu.ru*

Онкологические заболевания остаются одной из важнейших проблем современного здравоохранения, что делает крайне актуальными разработку и усовершенствование методов терапии рака. Одним из инновационных методов является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая базируется на применении фотоактивных препаратов. Среди наиболее важных задач для развития и расширения возможностей применения ФДТ выделяется преодоление ее кислородозависимости.

В этом контексте нами проводятся исследования 2,4,5,6-замещенных-4,5-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-онов, также называемых алкилвердазилами, способных к фотоинициируемому гомолизу, протекание которого предлагается применять в качестве фотодинамической реакции, поскольку она приводит к образованию двух типов радикалов – стабильного вердазильного и высокоактивный алкильного, обладающего высокой цитотоксичностью. Эта концепция уже была подтверждена и показала значительный потенциал [1], однако для её развития требуется детальное изучение механизма фотохимической реакции, выбор наиболее эффективных параметров облучения и оптимизация молекулярного дизайна препарата.

Так, при выборе источника облучения, опираясь на общие принципы фотохимии, логично предположить, что спектр поглощения должен определять спектр реакционной способности фотоактивных молекул. Однако, недавние исследования фотореакций, происходящих с реагентами, действующими одновременно как хромофоры, показали, что зачастую длина волны максимумов поглощения не совпадает с длиной волны максимумов реакционной способности [2]. В этом контексте нами был исследован LED-инициируемый гомолиз связи С-N ряда алкилвердазилов, содержащих хромофоры и дополнительные заместители в различных положениях. Нами было обнаружено, что для серии исследуемых соединений максимумы скорости реакции смещены в синюю область относительно длинноволновых максимумов поглощения. Также, селективность гомолиза увеличивается с увеличением мощности светодиода. Кроме того, выход радикалов зависит от наличия и природы дополнительных функциональных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Votkina D.E., Plotnikov E.V., Petunin P.V., Berdinskaya E.S., Tretyakova M.S., Audran G., Marque S.R.A., Postnikov P.S., *Mol. Pharm*, **2022**, *19*, 1, 354.
2. Walden S.L., Carroll J.A., Unterreiner A.N., Barner-Kowollik C. Photochemical action plots reveal the fundamental mismatch between absorptivity and photochemical reactivity, *Adv. Sci.*, **2024**, *11*, 3, 2306014.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-03-2024-118/1.

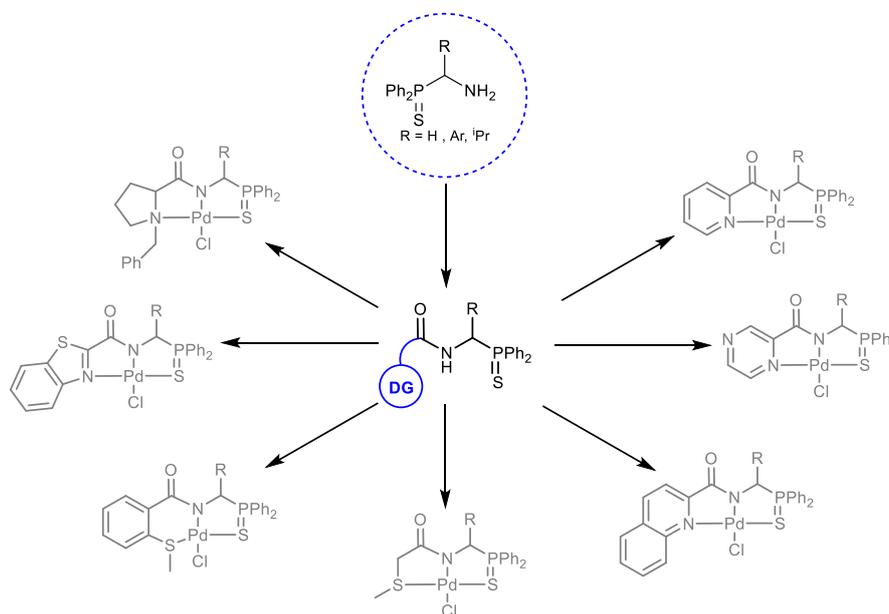
α -АМИНОАЛКИЛФОСФИНСУЛЬФИДЫ В СИНТЕЗЕ КОМПЛЕКСОВ Pd(II), ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Коновалов А.В., Чурусова С.Г., Александян Д.В., Козлов В.А.

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова
Российской академии наук,
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
E-mail: prospectsovetov@gmail.com

Аминозамещенные фосфиноксиды используются для получения лекарственных средств и препаратов сельскохозяйственного назначения. В то же время аминозамещенные фосфинсульфиды до сих пор остаются малоизученными. Ранее были предложены простые и эффективные методы синтеза полиидентатных лигандов с тиофосфорильной донорной группой на основе производных орто-дифенилтиофосфориланилина, палладиевые комплексы которых продемонстрировали высокую каталитическую активность в реакции Сузуки, а также антипролиферативные свойства.

В продолжение этих исследований нами разработаны методы синтеза α -аминоалкилфосфинсульфидов, в том числе оптически активных. Ацилирование исходных аминов гладко протекало с применением либо хлорангидридов карбоновых кислот, либо самих кислот и конденсирующих агентов с образованием лигандов пинцера типа. Полученные карбоксамиды в мягких условиях легко подвергались циклопалладированию с образованием металлоциклов κ^3 -*S,N,N*- и *S,N,S*-типов.



Первичная оценка биологических свойств полученных металлокомплексов на некоторых линиях опухолевых клеток человека, проведенная в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина выявила наличие активности у большинства комплексов, для некоторых соединений значения IC_{50} попадали в низкий микромолярный диапазон.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10044).

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В УСЛОВИЯХ АНОДНОГО ОКИСЛЕНИЯ АРОМАТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

Кононов А.И.¹, Стрекалова С.О.¹, Хворова М.А.², Савельев Г.Н.², Злыгостев А.Д.², Будникова Ю.Г.¹

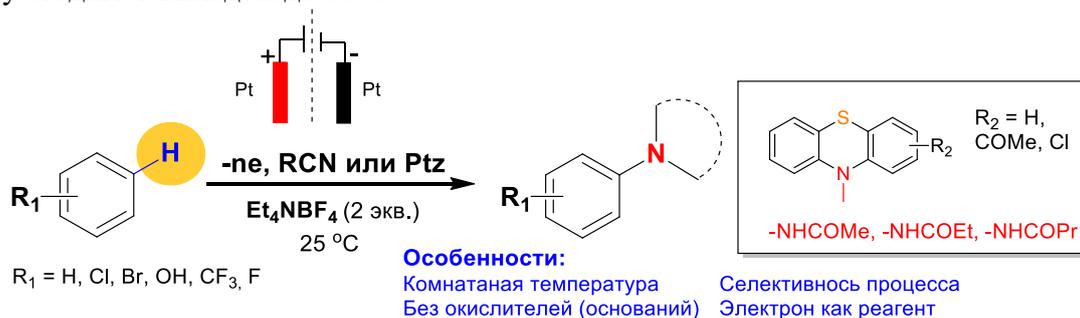
¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

² Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
konovsnz97@gmail.com

Ароматические и гетероароматические соединения, содержащие в своем составе амидные, тиазиновые и т.п. фрагменты, широко применяются в органическом синтезе, медицинской химии, химии материалов, агрохимии, катализе [1]. На сегодняшний день все чаще решающим в выборе метода синтеза становится так называемый «зеленый» фактор, т.е. соответствие требованиям экологической приемлемости. Прямая функционализация ароматических С-Н связей обеспечивает наиболее эффективный и малоотходный путь трансформации молекул, что привлекает к ней огромное внимание.

В свою очередь органический электросинтез имеет ряд преимуществ: мягкие условия реакции (комнатная температура, давление окружающей среды), малостадийность, электрон выступает в качестве реагента, что позволяет исключить использование в реакции сильных химических окислителей или оснований, благодаря чему сокращается количество побочных продуктов и отходов, загрязняющих окружающую среду [2].

Была проведена серия реакций электрохимического аминирования и амидирования ароматических субстратов различными азотсодержащими реагентами (фенотиазины, нитрилы и т.д.) В результате были получены соответствующие целевые амиды и амины в одну стадию с выходом до 86%.



Предложенные методы позволяют проводить реакцию аминирования и амидирования без использования избытка окислителей и оснований, а сам процесс протекает при комнатной температуре и нормальном давлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumari S., Carmona A.V., Tiwari A.K., Trippier P.C., *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 12290-12358.
2. Leech M.C., Lam K., *Nat. Rev. Chem.*, **2022**, 6, 275-286.

Работа выполнена за счет гранта РФФИ и Академии наук Республики Татарстан по проекту № 24-23-20125.

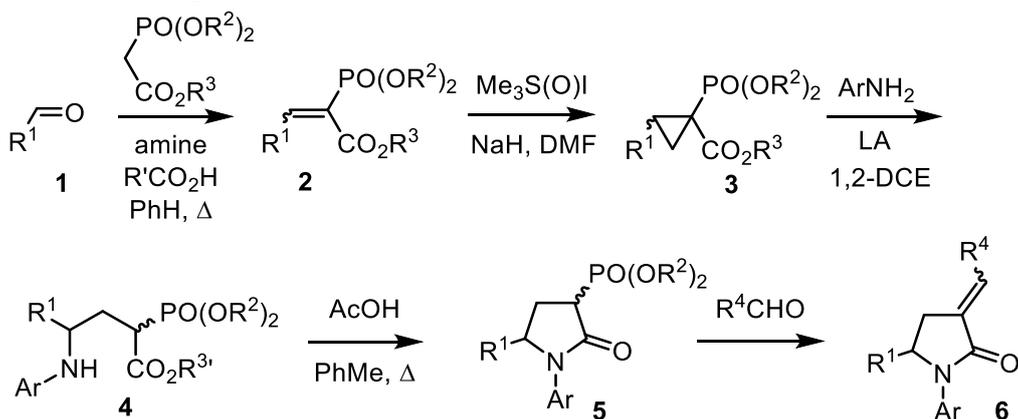
ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ЦИКЛОПРОПАНЫ С ФОСФОНАТНОЙ ГРУППОЙ В КАЧЕСТВЕ АКЦЕПТОРА: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Кулешов А.В., Андреев И.А., Ратманова Н.К., Трушков И.В.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Москва, Россия,
119991 Россия, г. Москва, Ленинский просп., 47
andrei.kuleshov.98@gmail.com

Донорно-акцепторные циклопропаны прочно вошли в практику органического синтеза, однако их применение нередко ограничивается из-за узкого круга используемых акцепторных заместителей. В этом смысле перспективным направлением является использование циклопропанов, содержащих в качестве акцептора фосфонатную группу, так как это открывает возможность проводить постмодификацию структур, полученных после раскрытия малого цикла, используя реакцию Хорнера-Уодсворта-Эммонса.

Нами был получен широкий круг донорно-акцепторных циклопропанов, содержащих в качестве акцепторов фосфонатную и сложноэфирную группу, а также изучены некоторые превращения таких циклопропанов, в частности их раскрытие нуклеофилами. Найдено, что наиболее эффективным методом синтеза таких соединений является классический подход, основанный на использовании реакции Кнёвенагеля с последующим циклопропанированием получаемых алкенов **2** по методу Кори-Чайковского. Фосфонатные циклопропаны **3** далее превращали в пирролидоны **5**, используя реакцию нуклеофильного раскрытия анилинами с образованием соединений **4** и их последующей циклизацией в условиях, использованных ранее для превращений 2-арилциклопропан-1,1-диэфиров [1]. Полученные пирролидоны **5** вводили в реакцию Хорнера-Уодсворта-Эммонса с разнообразными альдегидами с образованием 3-алкилилиденпирролидин-2-онов. Известно, что соединения этого класса демонстрируют широкий спектр биологической активности; в частности, они использовались в качестве ноотропов и антидепрессантов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Boichenko M.A., Plodukhin A.Yu., Shorokhov V.V., Lebedev D.S., Filippova A.V., Zhokhov S.S., Tarasenko E.A., Rybakov V.B., Trushkov I.V., Ivanova O.A. Synthesis of 1,5-Substituted Pyrrolidin-2-Ones from Donor–Acceptor Cyclopropanes and Anilines/Benzylamines, *Molecules*, **2022**, 27 (23), 8468.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-13-00255.

СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОФУРО[3,2-С]ПИРИДИНОВ В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ ПИКТЕ-ШПЕНГЛЕРА

Мендограло Е.Ю., Учускин М.Г.

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия
614068, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, 15
zelina.e@psu.ru

В области разработки эффективных лекарственных препаратов особое внимание исследователей обращено к соединениям, сочетающим два и более фармакофорных гетероциклических фрагмента. Известно, что производные фурана и пиридина входят в состав многих природных и синтетических биоактивных молекул (Рисунок 1) [1-3]. Совокупные особенности производных тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридина, побудили нас разработать общий подход к синтезу этого класса соединений.

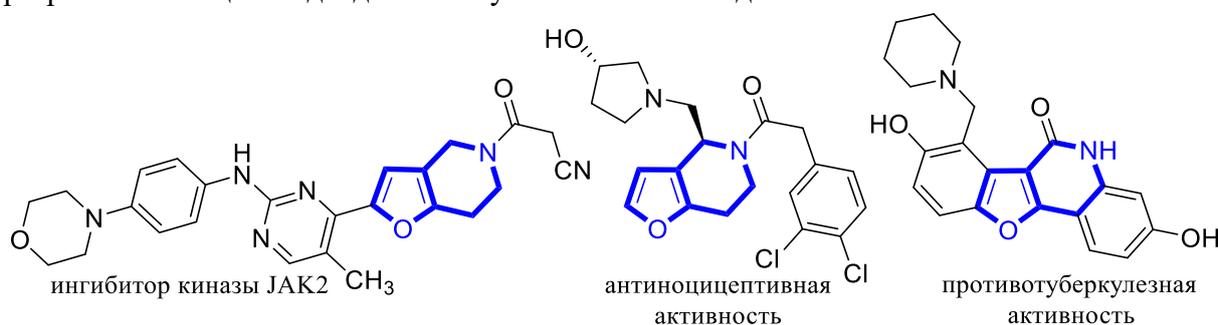


Рисунок 1. Примеры биологически активных фуоро[3,2-с]пиридинов

Нами предложен метод синтеза 4-замещенных тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридинов, основанный на конденсации легкодоступного 2-(5-метилфуран-2-ил)этанамин с ароматическими альдегидами с последующей кислотно-катализируемой циклизацией Пикте-Шпенглера (Схема 1).

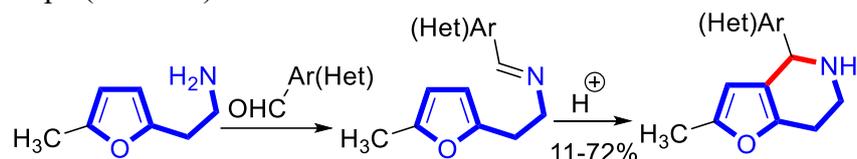


Схема 1. Путь синтеза производных тетрагидрофуоро[3,2-с]пиридина

В докладе рассмотрены особенности протекания ключевых превращений, показаны результаты исследований биологической активности синтезированных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Naylor A., Judd D.B., Scopes D.I., Hayes A.G., Birch P.J., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 2138-2144.
2. Wang Y., Huang W., Xin M., Chen P., Gui L., Zhao X., Tang F., Wang J., Liu F., *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25, 75-83.
3. Zhang W., Liu L., Lun S., Wang S., Xiao S., Gunosewoyo H., Yang F., Tang J., Bishai W., Yu L., *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 213, 113202.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-10063, <https://rscf.ru/project/21-73-10063/>).

Рd-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АРИЛИРОВАНИЕ 1-(ЦИКЛОПЕНТ-1-ЕН-1-ИЛ)-4-МЕТОКСИБЕНЗОЛА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИ- И ТРИАРИЛЦИКЛОПЕНТЕНОВ

Патрушев С.С.^{1,2}, Метлицкий Е.Д.^{1,2}, Борисов С.А.¹, Мешкова Ю.В.¹, Толстикова Т.Г.¹,
Шульц Э.Э.¹

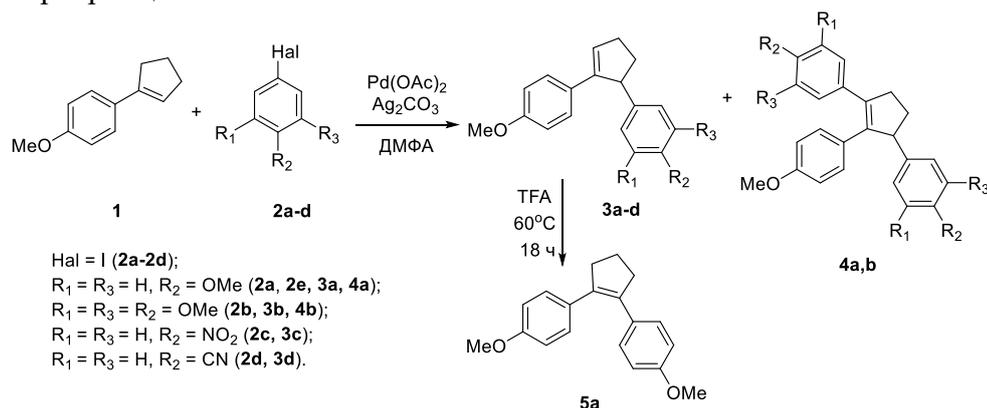
¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

² Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 1
e.metlitskii@ngs.nsu.ru

Диарилциклопентены и триарилциклопентены представляют интерес в связи с найденной противовоспалительной [1] и противоопухолевой активностью [2,3]. Так, в ряду 1,2-диарилциклопентенов найдены селективные ингибиторы ЦОГ-2 [1], а карбоциклические аналоги комбретастина А-4 проявляют цитотоксичность и антитубулиновую активность в наномолярных концентрациях [2]. Таким образом, разработка подходов к синтезу ди- и триарилзамещенных циклопентенов представляет большой интерес для медицинской химии.

Нами впервые показано, что реакция доступного 1-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-метоксибензола **1** с рядом арилиодидов **2a-d**, катализируемая Pd(OAc)₂, в присутствии Ag₂CO₃ приводит к образованию 4,4'-(циклопент-2-ен-1,2-диил)бисариллов (40-60%), 4,4',4''-(циклопент-1-ен-1,2,3-триил)трисариллов (70-80%). Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонентов на состав и выход продуктов: иодарены с донорными заместителями реагируют с 1-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-метоксибензолом **1** с образованием смеси продуктов моно- и дизамещения. Для иодаренов с акцепторными заместителями показано селективное образование продуктов монозамещения – 4R-1-(2-(4-метоксифенил)циклопент-2-ен-1-ил)бензолов **3c**, **3d**. Найдены условия кислотно-катализируемой изомеризация 4,4'-(циклопент-2-ен-1,2-диил)бис(метоксибензола) **3a**.

Обсуждаются результаты цитотоксичности и противовоспалительной активности новых ди- и триарилциклопентенов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Li J.J. et al., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 4570–4578
2. Reddy N.R., Gouse S., Selvaraju S., Baskaran S., *Org. Lett.*, **2022**, 24 (23), 4240-4245
3. Nowikow C. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **2019**, 27 (19), 115032

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда и Правительства Новосибирской области (проект №24-23-20143).

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПИРРОЛО[1,2-*a*]ИНДОЛЬНОГО КАРКАСА

Мясников Д.А.¹, Федоров А.А.¹, Учускин М.Г.¹

¹Пермский государственный национальный исследовательский университет,
Пермь, Россия,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, д. 15.
mda@psu.ru

Пирроло[1,2-*a*]индолы являются одним из перспективных классов веществ, обладающих выраженной противоопухолевой активностью. Наиболее известным и изученным представителем данного класса соединений является митомицин С. В настоящее время он включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и используется в качестве химиотерапевтического средства наряду с доксорубицином и другими препаратами.

На сегодняшний день подходы к синтезу пирроло[1,2-*a*]индольного каркаса затруднены и в основном сосредоточены на радикальных и металл-катализируемых процессах циклизации труднодоступных индольных субстратов. Дороговизна применяемых реагентов и абсолютированные условия в данных реакциях вызывают дополнительные сложности и делают поиск новых подходов к синтезу пирроло[1,2-*a*]индолов актуальной задачей для современной органической и медицинской химии.

В настоящей работе будет представлен новый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]индольного каркаса, основанный на каскадном процессе взаимодействия азаетероциклических субстратов, полученных из возобновляемого фуранового сырья [1-3], с амбифильным (1-арилвинил)сульфоний тетрафенилборатом (Схема 1).

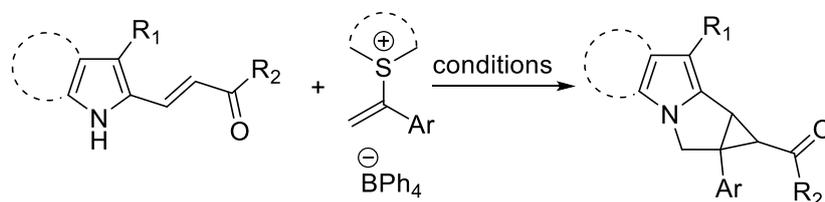


Схема 1. Предлагаемый подход к синтезу пирроло[1,2-*a*]индольного каркаса

Оптимизация реакционных условий, полученные соединения, их выходы, ограничения метода и другие детали будут представлены в докладе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uchuskin M.G., Molodtsova N.V., Abaev V.T., Trushkov I.V., Butin A.V., *Tetrahedron*, **2012**, 68(22), 4252-4258.
2. Abaev V.T., Plieva A.T., Chalikidi P.N., Uchuskin M.G., Trushkov I.V., Butin A.V., *Org. Lett.*, **2014**, 16(16), 4150-4153.
3. Makarov A.S., Fadeev A.A., Uchuskin M.G., *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 6553-6560.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-10099, <https://rscf.ru/project/24-73-10099/>).

СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ ПРОТОТРОПНОЙ ТАУТОМЕРИИ И ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛА

Никитина П.А.¹, Басанова Е.И.¹, Серова О.А.², Бормотов Н.И.², Шишкина Л.Н.²

¹РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 9.

²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»

Роспотребнадзора, 630559, Россия, Новосибирская обл., р.п. Кольцово

polinandrevna@yandex.ru

Производные 1-гидроксиимидазола **1** легко могут быть получены конденсацией исходных альдегидов с оксимами и ацетатом аммония [1-8].

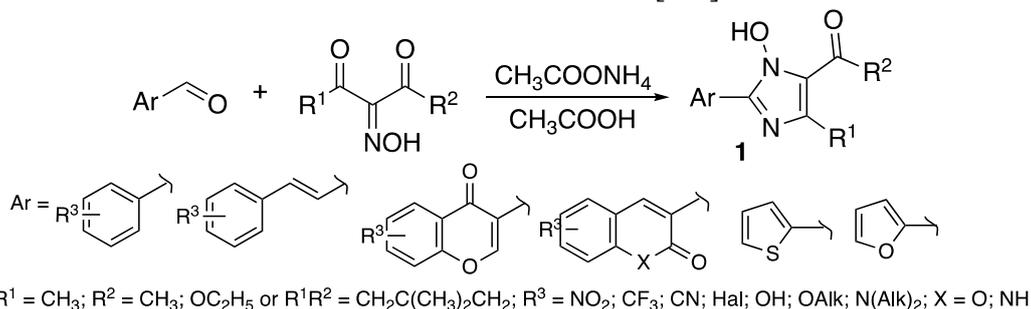


Схема 2. Синтез 2-арил(гетарил)-1-гидроксиимидазолов

Соединения **1** могут существовать в формах двух прототропных таутомеров: N-гидроксиимидазола **1A** и N-оксида имидазола **1B** [1-5].

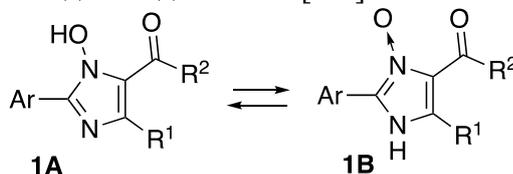


Схема 3. Прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов

2-Арил(гетарил)-1-гидроксиимидазолы **1** проявляют перспективную противовирусную активность в отношении ортопоксвирусов [6-8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 3249.
2. Nikitina P.A., Peregudov A.S., Koldaeva T.Yu., Kuz'mina L.G., Adiulin E.I., Tkach I.I., Perevalov V.P., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 5217.
3. Никитина П.А., Перевалов В.П., *ХГС*, **2017**, 53, 123.
4. Nikitina P.A., Koldaeva T.Yu., Mityanov V.S., Miroshnikov V.S., Basanova E.I., Perevalov V.P., *Aust. J. Chem.*, **2019**, 72, 699.
5. Nikitina P.A., Koldaeva T.Yu., Zakharko M.A., Perevalov V.P., *Aust. J. Chem.*, **2020**, 73, 1098.
6. Никитина П.А., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Тихонов А.Я., Перевалов В.П., *Изв. АН. Сер. хим.*, **2019**, 68, 634.
7. Nikitina P.A., Zakharova A.M., Serova O.A., Bormotov N.I., Mazurkov O.Yu., Shishkina L.N., Koldaeva T.Yu., Basanova E.I., Perevalov V.P., *Med. Chem.*, **2023**, 19, 468.
8. Nikitina P.A., Basanova E.I., Nikolaenkova E.B., Os'kina I.A., Serova O.A., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Perevalov V.P., Tikhonov A.Ya., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2023**, 79, 129080.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРТОСТЕРИЧЕСКОГО И АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА КАК ИНДУКТОРОВ ОВУЛЯЦИИ У НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМОК КРЫС

Печальнова А.С., Деркач К.В., Морина И.И., Бахтюков А.А., Кузнецова В.С.,
Сорокоумов В.Н., Шпаков А.О.

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской
академии наук, Санкт-Петербург, Россия
pechalnova.alena@gmail.com*

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось осуществляет регуляцию репродуктивных функций у мужчин и женщин, вследствие чего нарушение ее функций приводит к снижению фертильности и бесплодию. Для лечения бесплодия обычно используют препараты гонадотропинов – лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), которые взаимодействуют с ортостерическим сайтом рецептора ЛГ/ХГЧ. Однако как природные, так и рекомбинантные их формы имеют ряд существенных недостатков. Они быстро деградируют в желудочно-кишечном тракте, в связи с чем требуют инвазивных способов введения, а при длительном применении приводят к гиперактивации и десенситизации рецепторов ЛГ/ХГЧ. При введении женщинам, препараты ЛГ и ХГЧ могут спровоцировать синдром гиперстимуляции яичников. Эти проблемы делают актуальной разработку альтернативных активаторов рецептора ЛГ/ХГЧ, в том числе его аллостерических агонистов. Ранее нами были синтезированы и изучены низкомолекулярные агонисты рецептора ЛГ/ХГЧ на основе тиено[2,3-d]-пиримидина, которые связывались с трансмембранным аллостерическим сайтом рецептора ЛГ/ХГЧ и активировали тестикулярный и овариальный стероидогенез. Наибольшую активность имело соединение ТП03, но его эффективность при индукции овуляции у неполовозрелых самок крыс мало изучена. В связи с этим цель работы состояла в сравнительном изучении эффектов перорально вводимого ТП03 и подкожно вводимого ХГЧ на овариальный стероидогенез и индукцию овуляции у неполовозрелых самок крыс Wistar (возраст – 22-24 дня). Предварительно крыс обрабатывали «Фоллимагом» (15 МЕ/крысу, п/к) для активации фолликулогенеза, а через 48 ч вводили ХГЧ (15 МЕ/крысу) или ТП03 (50 мг/кг). В крови методом ИФА оценивали уровни эстрадиола, прогестерона и ЛГ, в яичниках методом ПЦР оценивали экспрессию гена рецептора ЛГ/ХГЧ (*Lhcgr*), генов изоформ А и В фактора роста эндотелия сосудов (*Vegf-a*, *Vegf-b*), контролирующих ангиогенез, а также генов стероидогенеза (*Star*, *Cyp11a1*, *Cyp17a1*, *Cyp19a1*) и ключевых маркеров овуляции (*Egr-1*, *Adamts-1*, *Cox-2*, *Mt-1*). Спустя 4 ч после введения ХГЧ и ТП03 в крови крыс повышался уровень эстрадиола. В интервале 8-24 ч он снижался, и это было ассоциировано с повышением уровня прогестерона (пик через 8–16 ч). Обработка ХГЧ и ТП03 повышала в яичниках экспрессию ключевых генов овариального стероидогенеза и генов-маркеров овуляции, а также гена *Vegf-a*, причем стимулирующий эффект ХГЧ и ТП03 и его динамика были качественно сходными. Как ХГЧ, так и ТП03 через 16 и 24 ч приводили к образованию желтых тел. ТП03, в отличие от ХГЧ, не снижал экспрессию гена *Lhcgr*, что указывает на сохранение чувствительности яичников к эндогенному ЛГ и является преимуществом ТП03 при использовании в качестве индуктора овуляции.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-20122).

ПРОИЗВОДНЫЕ АРТЕМИЗИНИНА – СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Пухов С.А., Семаков А.В., Афанасьева С.В., Глоба А.А., Пукаева Н.Е.

*Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Черноголовка, Россия
142432, Россия, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.
Inc@ipac.ac.ru*

Артемизинин – коммерчески доступный сесквитерпеновый лактон, метаболит растения *Artemisia annua* L., обладающий противомаларийным действием. На основе этого соединения получены различные производные и аналоги, обладающие высокой биологической активностью разного типа [1]. Наличие нескольких реакционных центров в молекуле этого лактона обуславливает многообразие химических реакций с его участием и делает его, таким образом, привлекательным для задач медицинской химии.

Для дигидроартемизинина выполнена последовательность превращений, приводящая к артемизитену (лактон с активированной экзометиленовой группой, по которой можно проводить реакции с различными нуклеофильными агентами), через ангидроартемизинин и гидропероксиартемизинин. Ключевая стадия – реакция ангидроартемизинина с синглетным кислородом. Быстрое образование гидроперекиси происходит при действии “темнового” синглетного кислорода при разложении перекиси в системе молибдат/ДМСО/диоксан [2].

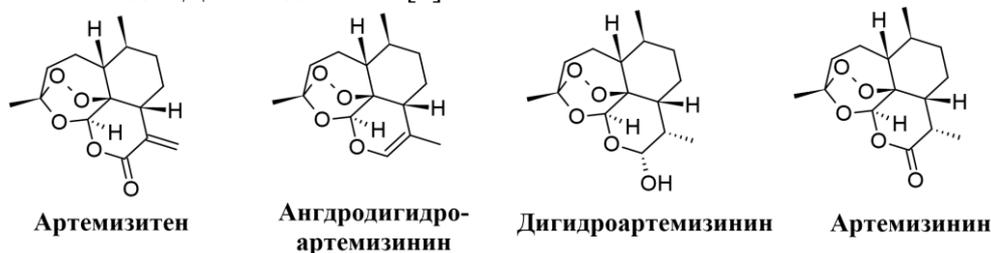


Рисунок 1. Структуры исследуемых соединений

Синтезированные производные артемизинина оценены на предмет проявления цитотоксических свойств, а также влияния на запуск апоптоза и клеточный цикл. Предпринята попытка оценить активность *in vitro* артемизинина и его ближайших структурных производных на клетках нейробластомы SH-SY5Y и на нейронах в первичной гиппокампальной культуре. Установлено, что в течение 24-48 ч инкубирования с артемизинином клеток SH-SY5Y не наблюдается токсического действия до 100 мкМ, а при концентрации 0,1-1 мкМ проявляется стимулирующая рост активность (для дигидроартемизинина и артемизитена IC₅₀ составляет 0.8-2.4 и 5.7-9.1 мкМ, соответственно). Артемизинин вызывает снижение уровня АТФ на 20 и 30 % в концентрации 1 мкМ после 24 и 48 ч инкубирования, соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeng Z., Xu J., Zheng W., *Redox Biology*, **2017**, *12*, 625-633.
2. Семаков А.В., Аникина Л.В., Ключков С.Г., *Биорг. химия*, **2021**, *47* (4), 513-525.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00575.

СИНТЕЗ НОВЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

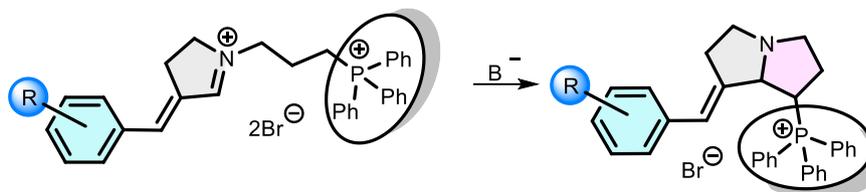
Ризбаева Т.С., Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
rizbaeva.tanzilya.92@mail.ru*

Онкологические заболевания занимают лидирующие позиции по смертности во всем мире, являясь одной из самых трудно решаемых проблем нашего времени. При этом с каждым годом число онкологических больных постоянно растет. Поэтому поиск противораковых агентов для лечения злокачественных опухолей является очень важной задачей современной органической и медицинской химии.

Конденсированные азотсодержащие гетероциклические соединения – один из наиболее привлекательных классов органических соединений с точки зрения их биологической активности. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза новых производных пирролидина, которые проявляют противораковую, гепатотоксическую, нейротоксическую, генотоксическую, цитотоксическую активности [1-5].

Нами разработан удобный и простой метод синтеза пирролидинов, основанный на циклизации производных 3-арилиден-1-пирролина, содержащих трифенилалкилфосфониевую группу при атоме азота. К преимуществам этого метода можно отнести возможность широкого варьирования заместителей в бициклической системе, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих катализаторов или реагентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Смолобочкин А.В., Ризбаева Т.С., *XГС*, **2024**, 60(1/2), 29.
2. Wei X., Ruan W., Vrieling K., *Molecules*, **2021**, 26, 1970.
3. Schramm S., Köhler N., Rozhon W., *Molecules*, **2019**, 24, 498.
4. Moreira R., Pereira D., Valentão P., Andrade P., *Int. J. Mol. Sci.*, **2018**, 19, 1668.
5. Coulombe R.A., *Pyrrolizidine Alkaloids in Foods*, **2003**, 61.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 23-73-01061, <https://rscf.ru/project/23-73-01061/>

ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

Корунас В.И.¹, Абзалилов Т.А.¹, Самородов А.В.¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
bsmu.korunas@gmail.com

Ишемическая болезнь сердца является причиной большинства смертей, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, во всем мире. Убиквитин представляет собой белок эукариот, обеспечивающий контроль постоянства внутренней среды организма посредством регулирования широкого ряда клеточных функций [1]. На основании ранее проведенных исследований, было выявлена плеiotропная функция внеклеточного убиквитина [2,3]. Кроме того, доказана роль убиквитина в отношении процессов ремоделирования миокарда, связанного с процессами апоптоза, воспаления, ангиогенеза, фиброза кардиомиоцитов. Роль убиквитина представляет интерес для дальнейшего изучения в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, поскольку неумолимо растущая частота сердечно-сосудистых заболеваний является одной из самых больших проблем современных систем здравоохранения [4].

Наиболее актуальным направлением поиска выступает изучение кандидатов лекарственных средств, обладающих не только антиоксидантной активностью, но и влияющих на убиквитинизирующую систему. Одним из компонентов изучения таких соединений является методика оценки кардиопротективных свойств посредством моделирования ишемически-реперфузионного повреждения на установке изолированного сердца по методу Лангендорфа.

Таким образом, разработка кардиопротекторов, влияющих на систему убиквитина является наиболее перспективным направлением разработки современных кардиометаболических лекарственных средств. Также данные препараты могут в перспективе применяться в качестве компонентов новых стратегий лечения сердечных заболеваний, связанных с ремоделированием сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dalal S., Shook P.L., Singh M., Singh K. Cardioprotective Potential of Exogenous Ubiquitin *Cardiovasc Drugs Ther.* **2021**, 35(6), 1227-1232. doi:10.1007/s10557-020-07042-5.
2. Scofield S.L.C., Amin P., Singh M., Singh K. Extracellular ubiquitin: role in myocyte apoptosis and myocardial remodeling. *Compr Physiol.* **2016**, 6(1), 527–60.
3. Majetschak M. Extracellular ubiquitin: immune modulator and endogenous opponent of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol.* **2011**, 89(2), 205–19.
4. Li Z., Dai R., Chen M. p53γ degrades RIP3 via MG53 to suppress ischaemia-induced myocardial necroptosis and mediates cardioprotection of preconditioning. *Cardiovasc Res.* **2023**, 119(14), 2421-2440. doi:10.1093/cvr/cvad123.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ-NSFC № 24-45-00071 «Оценка роли деубиквитинирующих ферментов в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда и разработка средств кардиопротекции» (руководитель – Самородов А.В., исполнение: 2024-2026 гг.).

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТОКИНИНОВ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Семенова Ю.Д.^{1,2}, Зенченко А.А.², Набережная Е.Р.², Гуменная Я.Д.², Липатова А.В.²,
Ословский В.Е.²

¹МИРЭА- Российский технологический университет (ИТХТ), Москва, Россия
119571, Россия, г. Москва проспект Вернадского, д. 86

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Вавилова, д. 32

ula.semenova@gmail.com

Ранее было показано, что нуклеозидные аналоги природного соединения N⁶-бензиладенина, являющегося гормоном растений – цитокинином, могут обладать противовирусной активностью, в частности оказывают мощное и селективное действие на энтеровирус человека 71 типа EVA71 [1,2,3]. Поэтому получение новых данных противовирусной активности различных производных цитокининов в отношении не только различных серотипов энтеровирусов, но и в отношении ряда других РНК-содержащих вирусов человека, могут позволить найти новые селективные соединения, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве противовирусных лекарственных препаратов.

В данной работе была синтезирована серия производных аденина с различными замещениями во 2-м, 8-м, N⁹ и N⁶-положении гетероциклического основания. В качестве предварительной оценки противовирусных свойств была исследована противовирусная активность полученных соединений в отношении полиовируса 2-го типа (PV2). Также ряд соединений был протестирован на широкой панели РНК-содержащих вирусов человека, включающую: энтеровирусы А (Коксаки вирус А7, Коксаки вирус А9); энтеровирусы В (Коксаки В3, Коксаки В5, Коксаки В6, Эховирус 19); энтеровирусы С (полиовирусы 1 и 3 типа (PV1, PV3), вакцинные штаммы Сэбин); рабдовирус (вирус везикулярного стоматита VSV); парамиксовирусы (вирус болезни Ньюкастла NDV, мышьяный парагрипп 1 типа – Сендай). В качестве контроля использовали противовирусный препарат Рибавирин.

В результате работы были обнаружены высоко эффективные ингибиторы репродукции полиовируса человека 2-го типа, было проанализировано влияние положения и структуры заместителей на противовирусную активность, найдены соединения-лидеры, которые были протестированы на широкой панели РНК-вирусов, и также показана их эффективность и селективность в отношении различных видов вирусов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tararov V.I., Tijisma A., Kolyachkina S.V., Oslovsky V.E., Neyts J., Drenichev M.S., Leyssen P., Mikhailov S.N., *Eur. J. Med. Chem*, **2015**, *90*, 406-413.
2. Drenichev M.S., Oslovsky V.E., Sun L., Tijisma A., Kurochkin N.N., Tararov V.I., Chizhov A.O., Neyts J., Pannecouque C., Leyssen P., Mikhailov S.N., *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *111*, 84-94.
3. Oslovsky V.E., Drenichev M.S., Sun L., Kurochkin N.N., Kunetsky V.E., Mirabelli C., Mikhailov S.N., *Molecules*, **2017**, *22*(7), 1219.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-24-00527.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СОЛЕЙ 3-АРИЛИДЕН-1-ПИРРОЛИНИЯ С N-НУКЛЕОФИЛАМИ - СИНТЕЗ γ -АМИНОГИДРАЗОНОВ И АНАЛОГОВ АЛКАЛОИДА АНИБАМИНА

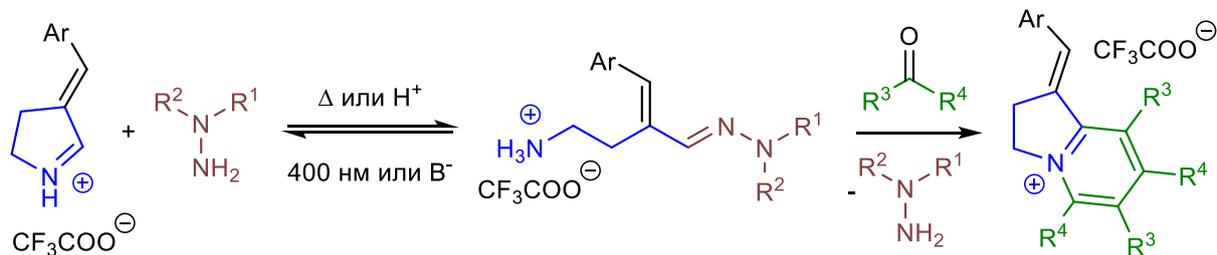
Сидлярук Н.А.¹, Емельянова В.А.², Смолобочкин А.В.¹, Газизов А.С.¹, Бурилов А.Р.¹,
Пудовик М.А.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

²Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ,
420008 г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1
sidlyaruk@inbox.ru

Азотсодержащие гетероциклы находят широкое применение в медицине. Поэтому разработка новых, более простых и удобных способов получения соединений с полезными свойствами остаётся одной из важных задач современной синтетической химии. Известно, что алкалоид Анибамин является природным антагонистом хемокиновых рецепторов CCR5 и CCL5, что делает его перспективным кандидатом в противораковые препараты.

Были изучены реакции 3-арилиден-1-пирролинов: с гидразином и его производными, с гидразидами и т.д. Показано, что на направление реакции влияет рН среды и синий свет. Была исследована способность γ -аминогидразонов вступать в реакции с карбонильными соединениями, что позволило получить биологически активные аналоги алкалоида Анибамина.



Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128, от 30.06.2022 г.).

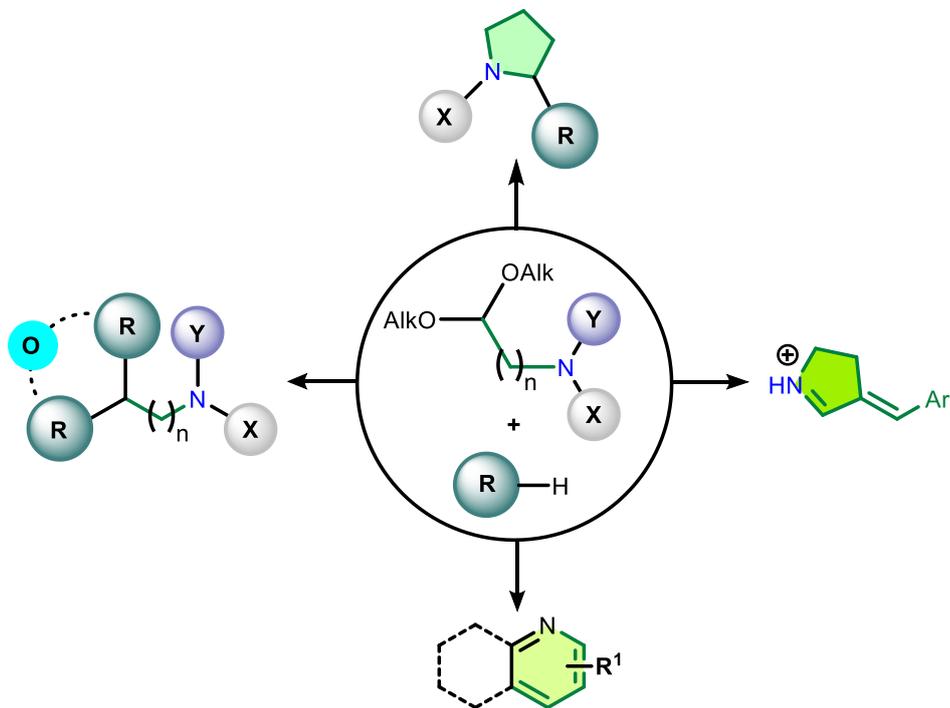
ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИНА, ДИАРИЛМЕТАНА И ДИБЕНЗОКСАНТЕНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Ризбаева Т.С., Сидлярук Н.А., Бурилов А.Р.,
Пудовик М.А.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8*

Производные пирролидина, диарилметана и дибензоксантиена нашли широкое применение в медицине. Поэтому разработка новых, более простых и удобных способов получения соединений этих классов остаётся одной из важных задач современной органической химии.

В докладе будет показана возможность использования функционализированных аминокеталей для синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, производных диарилметана и дибензоксантиена. Выбор функционализированных аминокеталей в качестве исходных соединений обусловлен наличием нескольких реакционных центров. Это ацетальная группа, которая является синтетическим эквивалентом альдегидной группы. Наличие нуклеофильного атома азота, по которому, как правило, происходит замыкание цикла, позволяет получать гетероциклические соединения.



Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128, от 30.06.2022 г.).

ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ МОНОТЕРПЕНОИДОВ В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОРТОПОКСВИРУСОВ

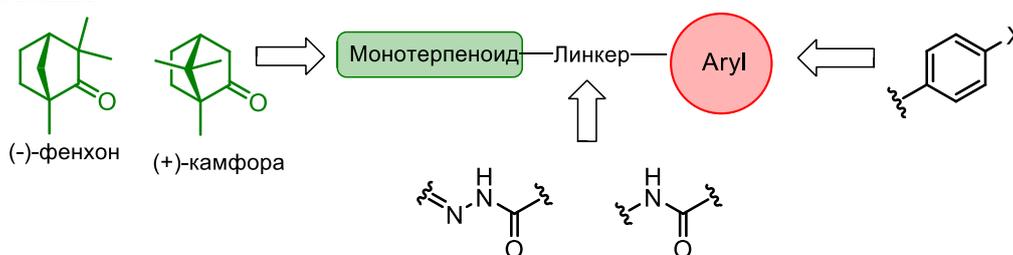
Соколова А.С.¹, Тищенко С.А.^{1,2}, Яровая О.И.,¹ Бормотов Н.И.³, Шишкина Л.Н.³,
Салахутдинов Н.Ф.¹

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, Россия, просп. Академика Лаврентьева, д.9

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия, ул. Пирогова, 1
³ ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, Россия, 630559, р.п.Кольцово,
Новосибирская область,
asokolova@nioch.nsc.ru

Вспышки натуральной оспы, происходили в истории человечества в течение тысяч лет, но считается, что данное заболевание ликвидировано с 1980 года, после успешной программы всеобщей вакцинации, проводимой по инициативе и под контролем ВОЗ. Однако нет никаких гарантий, что эта болезнь не придет в будущем, поскольку ортопоксвирусы способны сохранять инфекционность в течение десятилетий в природе при низких температурах. Кроме того, в связи с прекращением вакцинации против оспы, население становится восприимчивыми к ортопоксвирусам, что приводит к увеличению заражения людей зоонозными ортопоксвирусами, включая вирусы оспы обезьян, оспы коров и оспы верблюдов. Вспышки оспы обезьян в нескольких странах с весны 2022 года подчеркивают актуальность в разработки новых противовирусных агентов в отношении ортопоксвирусов.

В ходе систематического изучения производных бициклических монотерпеноидов в отношении различных ортопоксвирусов нами обнаружены агенты, которые ингибировали ортопоксвирусы в микромолярных концентрациях, при этом не проявляя значительной токсичности [1,2]. Для некоторых агентов индексы селективности достигали 30000, что делает данные соединения перспективными для дальнейшего исследования.



Полученные результаты позволяют предположить зависимость противовирусной активности от структуры и возможный механизм противовирусного действия некоторых наиболее активных химических соединений, а также сравнить и обсудить их противовирусную эффективность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sokolova A.S., et all (+)-Camphor and (-)-borneol derivatives as potential anti-orthopoxvirus agents *Archiv der Pharmazie*, **2021**, 354, e2100038
2. Sokolova A.S., et all (+) -Camphor- and (-) -Fenchone-Based Derivatives as Potent Orthopoxvirus Inhibitors. *ChemMedChem*, **2022**, 17, 1–25.

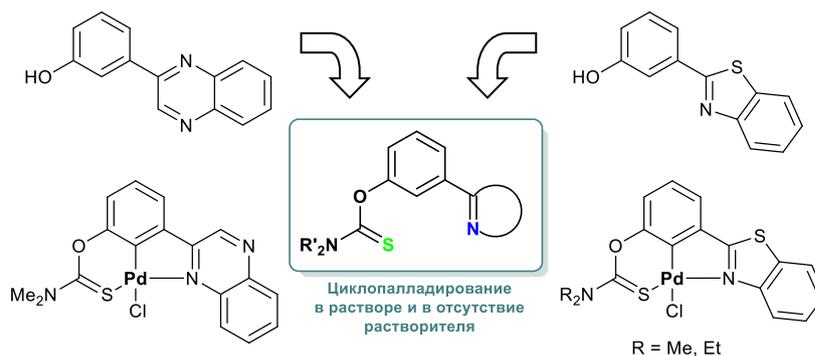
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-73-00137.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НЕСИММЕТРИЧНЫХ ПИНЦЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ S,C,N-ТИПА

Спиридонов А.А., Алексанян Д.В., Козлов В.А.

Институт элементорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1
alex.aspir@gmail.com

В последнее время особую популярность в разработке новых химиотерапевтических средств приобрели комплексы переходных металлов так называемого пинцерного типа с тридентатным моноанионным каркасом [1]. Ключевым фактором, способствующим раскрытию противоопухолевого потенциала металлического центра, является дизайн лигандной системы [2]. Принимая это во внимание, нами был разработан синтез несимметричных пинцерных лигандов сочетающих тиокарбаматную донорную группу с хиноксалиновым или бензотиозольным кольцом. Проведено сравнение реакционной способности этих соединений с ациклическим аналогом в реакциях прямого циклопалладирования, как в растворе, так и в отсутствие растворителя - твердофазным методом.



Полученные пинцерные комплексы проявили высокую цитотоксичность в отношении нескольких опухолевых клеточных линий, включая колоректальную карциному человека (HCT116), рак молочной железы (MCF7), аденокарциному предстательной железы (PC3), хронический миелолейкоз (K562), множественную плазмацитому (AMO1) и острый лимфобластный лейкоз (H9). В случае наиболее перспективного соединения на основе диметиламинозамещенного бензотиазольного производного значения IC_{50} варьировались в узком диапазоне 1.1–3.9 мкМ. Этот комплекс также проявил выраженную способность индуцировать клеточный апоптоз как в родительских, так и в устойчивых к доксорубину клетках K562 и K562/iS9, что подтверждает высокий противоопухолевый потенциал этого типа палладациклов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abdolmaleki S., Aliabadi A., Khaksar S., *Coord. Chem. Rev.*, **2024**, 501, 215579.
2. Wu S., Wu Z., Ge Q., Zheng X., Yang Z., *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, 19, 5254–5273.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 22-13-00267.

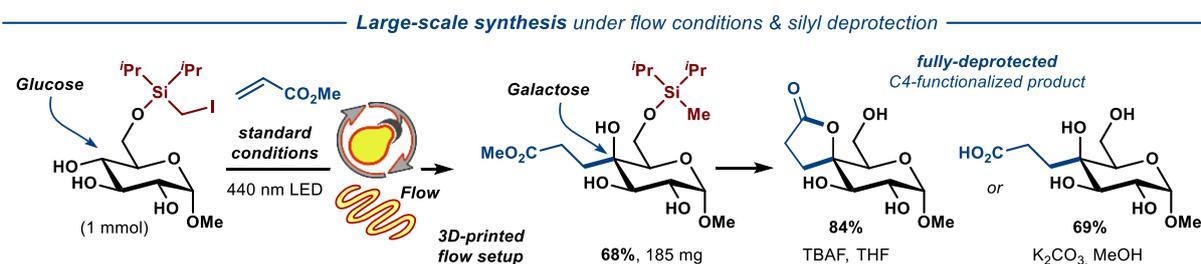
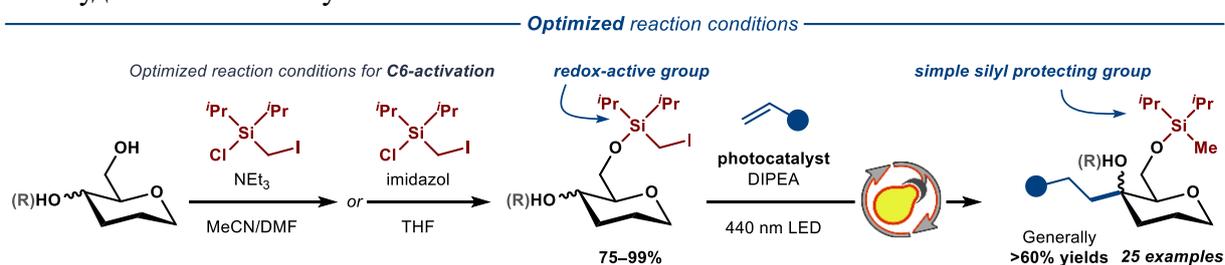
РЕГИОСЕЛЕКТИВНАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НЕЗАЩИЩЕННЫХ САХАРОВ ПОСРЕДСТВОМ ФОТОРЕДОКС-КАТАЛИЗА

Степанова Е.В.¹, Шацкий А.И.², Кэркэс М.Д.²

¹ Томский политехнический университет, проспект Ленина 30, 634050 Томск, Россия.

² Королевский технологический институт КТН, SE-100 44 Стокгольм, Швеция
eline@tpu.ru, evstep@kth.se

Необычные С-функционализированные углеводы являются распространенными бактериальными метаболитами, которые представляют собой сложную синтетическую цель и долгое время были доступны только путем многостадийных синтетических превращений. В последние годы доступ к таким производным углеводов был значительно упрощен благодаря появляющимся фоторедокс-методам для активации связи С–Н как в защищенных, так и в незащищенных углеводах. [1] Основной недостаток этих методов проистекает из ограниченного контроля регио- и стереоселективности реакций С-функционализации. В этой работе мы устраняем эти ограничения, используя «бесследовую» редокс-активную удаленную группу, которая позволяет проводить полностью региоселективную С4-функционализацию незащищенных пиранозидов через последовательность меж- и внутримолекулярных реакций переноса атомов галогена и водорода, в то время как стереоселективность этапа формирования связи С–С определяется аномерной конфигурацией субстрата. Выбранная группа связывания на основе силила [2] легко присоединяется к первичной ОН-группе субстрата и активируется в мягких фоторедокс-каталитических условиях. В ходе реакции эта группа трансформируется в простую триалкилсилильную защитную группу, которую можно легко удалить в мягких условиях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Shatskiy A., Stepanova E.V., Kärkäs M.D., *Nat. Rev. Chem.*, **2022**, 6(11), 782-805.
2. Parasram M., Iaroshenko V.O., Gevorgyan V., *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136(52), 17926-17929.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Программа № 075-03-2024-118/1).

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СВОЙСТВ NHC_F ЛИГАНДОВ НА ПРИМЕРЕ $(\text{NHC}_F)\text{Ni}(\text{Cp})\text{Cl}$ И $(\text{NHC}_F)\text{PdCl}_2\text{Py}$ КОМПЛЕКСОВ

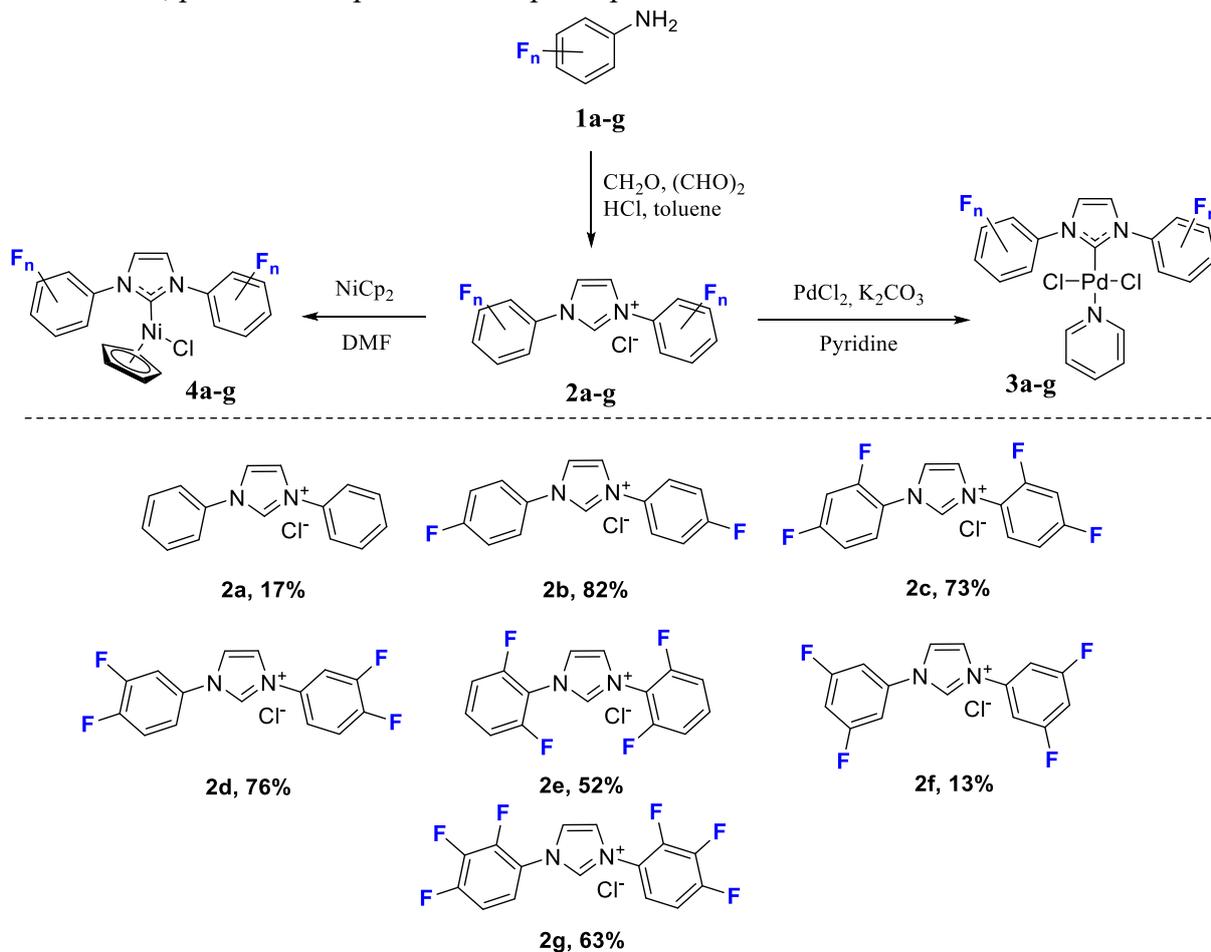
Тарабрин И.Р.^{1,2}, Паньков Р.О.¹, Прима Д.О.¹, Анаников В.П.¹

¹ Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 47, с. 1

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119234, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
tarabarik04@gmail.com

Положение атомов фтора в фенильном кольце при NHC лиганде (NHC – *N*-гетероциклический карбен) существенно влияет на каталитическую активность. Данное исследование посвящено синтезу и описанию новых Pd/NHC_F и Ni/NHC_F комплексов, а также изучению их применения в качестве катализаторов реакции гидротииолирования алкинов.

Катализаторы показали разные выходы, зависевшие от электронного строения лигандов. Оно было исследовано комплексом различных методов – спектрокопией ЯМР ^{13}C и ^{77}Se , фотолуминесценцией и циклической вольтамперометрией никелевых комплексов, расчётом стерического параметра V_{bur} .



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-73-01275.

БИС-ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С АРОМАТИЧЕСКИМИ И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИМИ ЛИНКЕРАМИ: МЕТОДОЛОГИЯ СИНТЕЗА И БИОЦИДНЫЕ СВОЙСТВА

Фролов Н.А.^{1,2}, Саверина Е.А.^{1,2}, Бардина М.А.^{1,2}, Тютин А.А.^{1,3}, Тюрина А.Н.³, Детушева Е.В.^{1,4}, Верещагин А.Н.¹

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., 47.
nfrolov@ioc.ac.ru

² Тульский государственный университет, Тула, Россия
300012, Россия, Тульская область, г.Тула, пр.Ленина, д. 92.

³ Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, 9.

⁴ Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии,
Оболенск, Россия
142279, Россия, Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, 24.

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) — это большой класс химических веществ, широко используемых в быту, промышленности и медицине [1]. Основное применение ЧАС находят в качестве антимикробных и поверхностно-активных веществ в чистящих средствах, дезинфектантах, антисептиках и средствах личной гигиены, а также они включаются в состав различных полимерных материалов с бактерицидными свойствами [2].

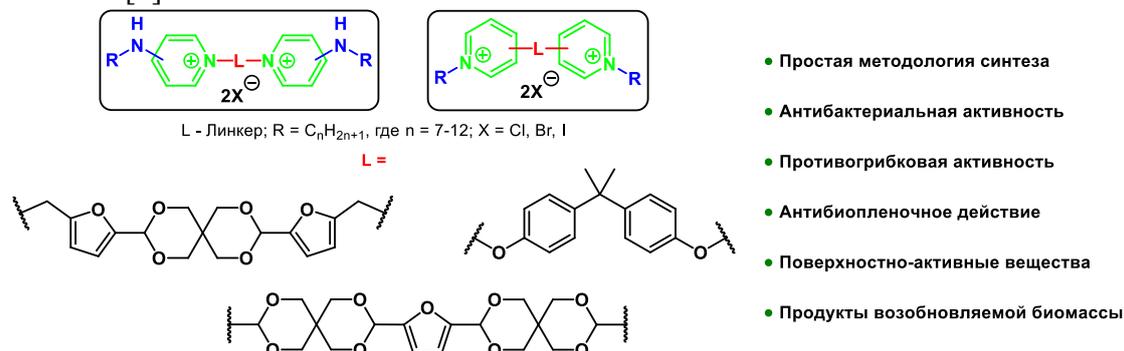


Рисунок 1. Общая формула новых бис-ЧАС и примеры использованных линкеров.

В представленной работе нами был осуществлен синтез различных типов бис-ЧАС широкого спектра антибактериального действия с использованием доступных реагентов, в том числе продукта возобновляемой биомассы 5-гидроксиметилфурфурола. Полученные результаты микробиологических исследований показывают эффективность данных соединений как на планктонных культурах, так и на биопленках резистентных патогенов группы ESKAPE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vereshchagin A.N., Frolov N.A., Egorova K.S., Seitkalieva M.M., Ananikov V.P., *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 6793.
2. Saverina E.A., Frolov N.A., Kamanina O.A., Arlyapov V.A., Vereshchagin A.N., Ananikov V.P., *ACS Inf. Dis.*, **2023**, 9, 394-422.

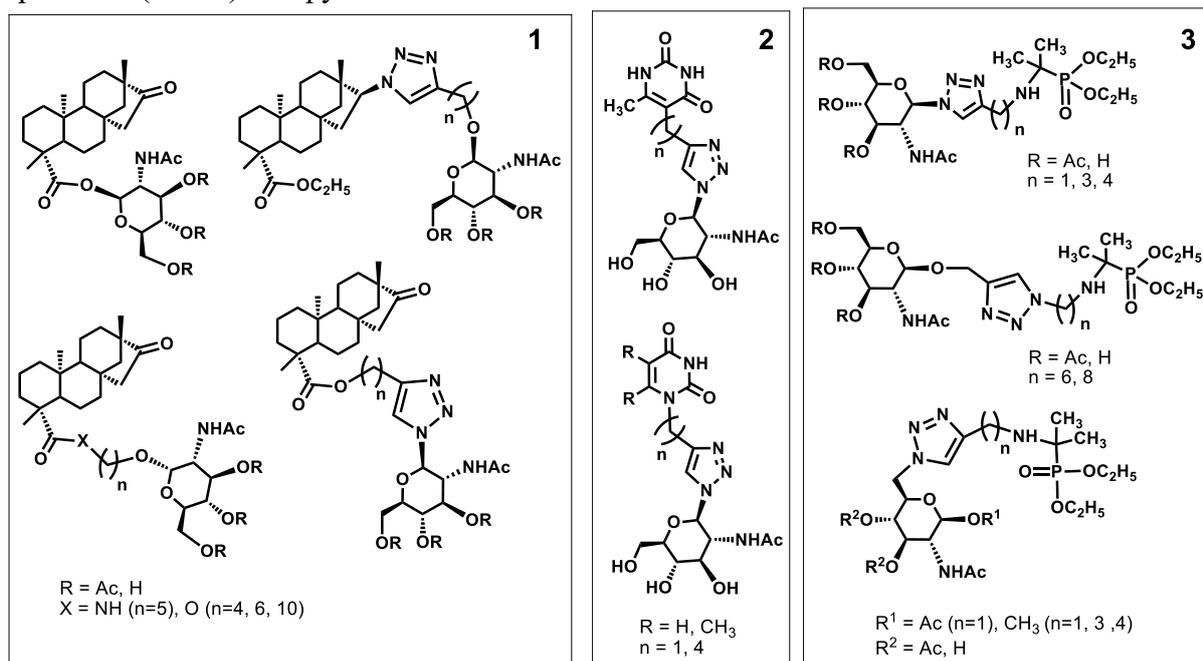
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00410.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ N-АЦЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНА С ДИТЕРПЕНОИДОМ ИЗОСТЕВИОЛОМ, 1,2,3-ТРИАЗОЛИЛЬНЫМИ АНАЛОГАМИ ПИРИМИДИНОВЫХ НУКЛЕОЗИДОВ И α -АМИНОФОСФОНАТАМИ

Хабибулина Л.Р.¹, Азнагулов Р.Ф.¹, Гарифуллин Б.Ф.¹, Беленок М.Г.¹,
Андреева О.В.¹, Стробыкина И.Ю.¹, Волошина А.Д.¹, Зарубаев В.В.², Сайфина Л.Ф.¹,
Семенов В.Э.¹, Катаев В.Е.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
² Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мира, 14, С. Петербург,
197101, Российская Федерация
khabibulina.l.96@gmail.com

Синтезировано несколько больших серий конъюгатов N-ацетил-D-глюкозамина с представителями нескольких классов биологически активных соединений — нуклеиновыми основаниями и их аналогами, природным дитерпеноидом изостевиолом (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота) и α -аминофосфонатами. У синтезированных соединений проведен скрининг *in vitro* цитотоксичности в отношении серии раковых и нормальных клеток человека и *in vitro* противовирусной активности в отношении вируса гриппа А (H1N1) и вируса Коксаки В3.



Значительная часть производных изостевиола (**1**) и представители α -аминофосфонатов (**3**) показала хорошую цитотоксичность (IC₅₀ = 10.4–21.0 μ M) в отношении раковых клеток M-HeLa и MCF-7. Глюкозаминовые аналоги нуклеозидов (**2**) не обладали цитотоксичностью, но их представители ингибировали *in vitro* репликацию вируса Коксаки В3.

В части синтеза и оценки *in vitro* цитотоксичности изостевиола и его производных в отношении раковых и нормальных клеток человека работа поддержана Российским научным фондом (грант № 24-13-00006).

ПРОСТОЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 3,4-ДИГИДРО-2*H*-БЕНЗО[4,5]ИМИДАЗО[2,1-*B*][1,3,4]ТИАДИАЗИНОВ

Ходыкина Е.С.¹, Побединская Д.Ю.², Бородкина И.Г.¹, Демидов О.П.², Астахов А.В.³,
Чернышев В.М.³, Метелица А.В.¹, Колодина А.А.¹

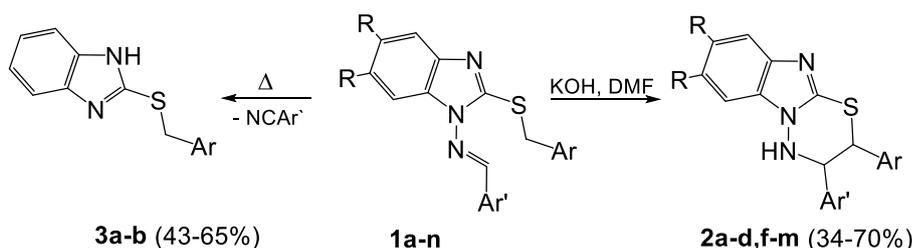
¹Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия
344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

²Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1.

³Южно-Российский государственный политехнический университет (НПИ)
имени М.И. Платова, г. Новочеркасск, Россия
346428, Россия, г. Новочеркасск, ул. Просвещения, 132.
ehodykina@sfnedu.ru

В настоящее время разработка новых противоопухолевых и антимикробных агентов на основе тиадiazинов, конденсированных с азолами, является объектом пристального внимания исследователей. Несмотря на высокий интерес к подобным структурам, в литературе отсутствуют сведения о свойствах имидазотиадiazиновых систем ввиду отсутствия доступных методов их синтеза.

Мы предположили, что описанная нами ранее внутримолекулярная циклизация amino(меркапто)триазолов, ведущая к производным триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадiazинов [1] может открыть путь к получению новых бензимидазотиадiazиновых систем, недоступных на данный момент другим путем. Варьирование заместителей в бензимидазольном, бензильном и альдиминном фрагментах *S*-бензиловых эфиров бензимидазолилиминов **1**, которые подвергли циклизации в основных условиях с образованием неописанных ранее тиадiazинов **2**, позволило установить, что циклизация возможна только при наличии π-акцепторного заместителя (нитро- или цианогруппы) в *para*- или *ortho*-положениях фенильного ядра *S*-бензильной группы. При попытках провести циклизацию в термических условиях были выделены соединения **3**, образующиеся путем элиминирования бензонитрила.



Ar' = 3-NO₂C₆H₄ (a-i); Ph (j-n)

Ar = 4-NO₂C₆H₄ (a,f,j); 2-NO₂C₆H₄ (b,g,k); 2-NO₂-4,5-(MeO)₂C₆H₂ (c,h,l); 4-CNC₆H₄ (d,i,m); 4-CF₃C₆H₄ (e,n)

R = H (a-e, j-n); CH₃ (f-i)

ЛИТЕРАТУРА

1. Kolodina A.A., Tsaturyan A.A., Galkina M.S., Borodkina I.G., Vetrova E.V., Demidov O.P., Berezhnaya A.G., Metelitsa A.V., *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 12, 3586 – 3592.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FENN-2024-0002).

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН ЭЛЕКТРОН-ДЕФИЦИТНЫХ ОЛЕФИНОВ ИНГИБИТОРОВ РЕДУКТАЗ

Чупахин Е.Г.¹, Анохова В.Д.¹, Мальфанов И.Л.¹, Лагунова О.¹, Кантин Г.П.², Дарьин Д.В.²

¹Высшая школа живых систем ОНК медицины и наук о жизни БФУ им. И. Канта
г. Калининград, Россия 236040, ул. Университетская, д. 2.

²Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия
198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский проспект, дом 26
chupakhinevgen@gmail.com

Электрон-дефицитные олефины, так называемые акцепторы Михаеля, встречаются среди многих природных соединений и запатентованных терапевтических препаратов в стадии разработки [1,2]. Разработка комбинаторного формата синтеза электрон-дефицитных олефинов, привела нас к углеродному каркасу бензилиден сукцинимиды **1** (Рис. 1), альфа-кратонильный атом углерода которого показал возможность получения соответствующего диазо-соединения **2** [3] (Рис. 1). Систематическое исследование диазо-бензилиден-сукцинимидов привело нас к получению различных продуктов ХН внедрения **3** (Рис. 1), внутримолекулярной циклизации **4**, **5** (Рис. 1), а также спироциклизации **6** (Рис. 1). Для полученных соединений были определены значения концентраций полуингибирования тиоредоксин редуктазы, липоксигеназы, цитостатические эффекты в отношении линий клеток А 548.

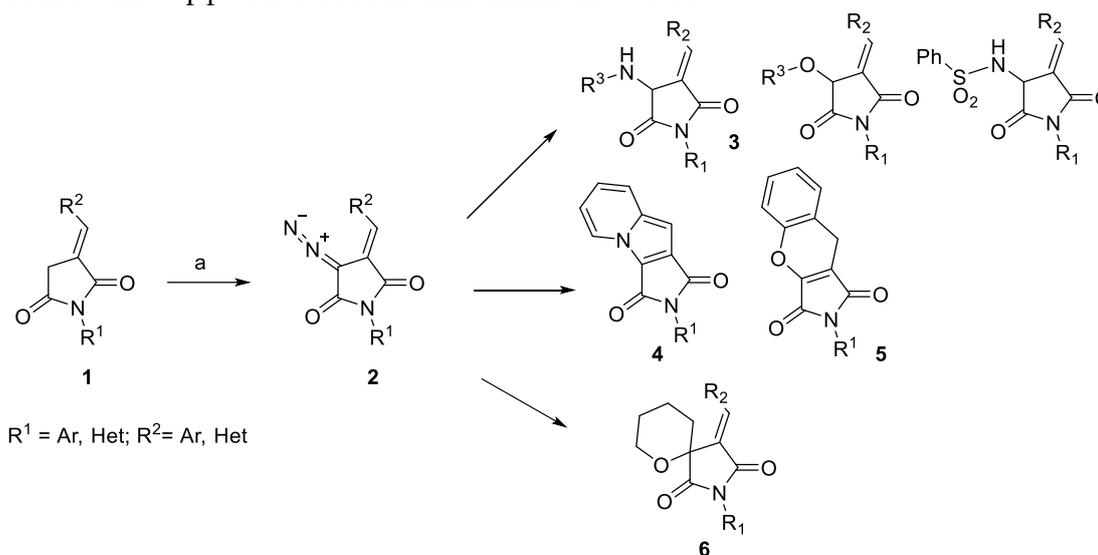


Рис. 1

ЛИТЕРАТУРА

1. Chupakhin E.G., Krasavin M.Y., *Russ. Chem. Bull.*, **2022**, 71, 443.
2. Chupakhin E., Krasavin M., *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2021**, 31, 745.
3. Chupakhin E.G., Kantin G.P., Dar'in D.V., Krasavin M., *Mendeleev Commun.*, **2021**, 31, 36.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 19-33-60010, РНФ № 23-24-00603

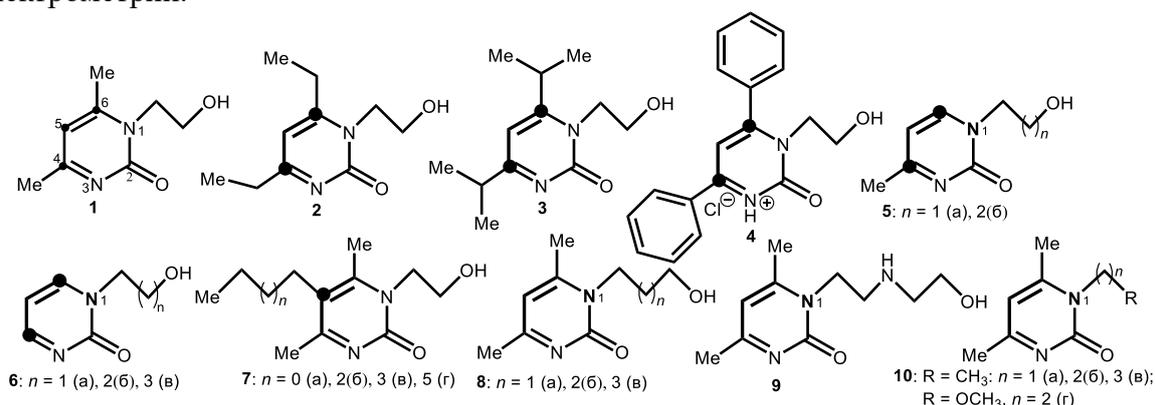
ПРОИЗВОДНЫЕ 2-ОКСОПИРИМИДИНА: СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА

Шашин М.С.¹, Галяметдинова И.В.¹, Парфенов А.А.¹, Беляев Г.П.¹, Выштакалюк А.Б.^{1,2}, Зобов В.В.^{1,2}, Семенов В.Э.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
² Казанский федеральный университет, Казань, Россия,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 8
michail.sha@iopc.ru

Отечественный лекарственный препарат Ксимедон 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-4,6-диметилпиримидин (**1**) известен как средство с выраженным регенеративным и репаративным действием, использующееся для ускорения заживления ран независимо от генеза и локализации. В последние годы нами было обнаружено гепатопротекторное действие пиримидина **1**: при токсическом поражении CCl₄ Ксимедон способствует восстановлению биохимических маркеров крови, характеризующих состояние печени, и структурно-морфологической организации ткани и клеток печени.

С целью выявления структурных фрагментов пиримидина **1**, ответственных за его гепатопротекторные свойства, и расширения ряда синтетических гепатопротекторов на основе пиримидиновой платформы нами синтезированы производные пиримидина **1**, в которых модифицировались структурные фрагменты исходного пиримидина: заместители при C4 и C6 пиримидинового кольца (пиримидины **2-4,5а-в,6а-в**), заместитель при C5 пиримидинового кольца (пиримидины **7а-г**), длина и природа радикала при N1 пиримидинового кольца (пиримидины **8а-в,9, 10а-г**). Пиримидины **2-4,5а-г,6а-в,7а-в,8а-в,9** синтезировали трехкомпонентной конденсацией β-дикетона, 4,4-диметокси-2-бутанона (пиримидины **5а-в**) или 1,1,3,3-тетраметоксипропана (пиримидины **6а-в**) с мочевиной и аминспиртом. Пиримидины **10а-г** получали алкилированием бромистыми алкилами 1,2-дигидро-4,6-диметил-2-оксопиримидина. Структура пиримидинов **2-10** подтверждена данными РСА, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.



В докладе обсуждается зависимость структура пиримидина-цитотоксичность и цитопротекторные свойства (на фоне воздействия d-галактозамина) в отношении линии гепатоподобных клеток *Chang Liver* в сравнении с пиримидином **1**. Для соединений **6а,7а, 9,10б,г** выявлен достоверный цитопротекторный эффект.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00615.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИГЕТАРИЛМЕТАНА И ОЦЕНКА ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

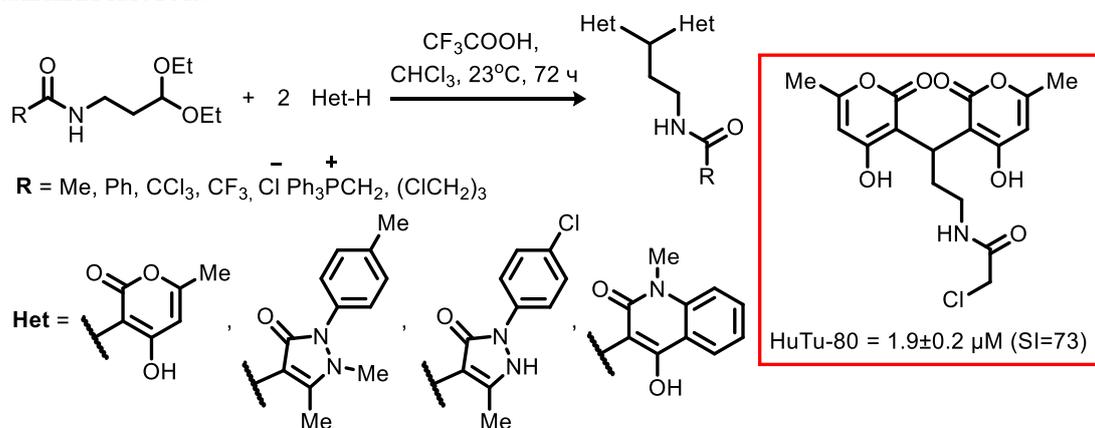
Шиббаева К.О.¹, Волина Н.Е.², Смолобочкин А.В.¹, Газизов А.С.¹, Бурилов А.Р.¹, Пудовик М.А.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
shikaol@yandex.ru

Одной из важнейших проблем современного здравоохранения является терапия злокачественных новообразований, в связи с чем разработка новых селективных и высокоэффективных лекарственных средств представляет собой крайне актуальную задачу органической и медицинской химии.

Нами была разработана методика синтеза неизвестных ранее производных дигетарилметана, основанная на кислотно-катализируемой реакции замещенных *N*-аминоацеталей с различными гетероциклическими соединениями. Был получен широкий ряд соединений этого класса и изучена их цитотоксическая активность в отношении опухолевых и нормальных клеточных линий. Соединения-лидеры проявляют сравнимую с Доксорубицином цитотоксичность в отношении клеток HuTu 80 и M-HeLa, являясь при этом, в отличие от Доксорубицина, малотоксичными в отношении нормальных клеток.



Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128, от 30.06.2022 г.).



СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

SYNTHESIS AND MONOAMINE OXIDASE INHIBITION PROPERTIES OF 4-(2-METHYLOXAZOL-4-YL)BENZENESULFONAMIDE

Efimova J.A.¹, Shetnev A.A.², Korsakov M.K.^{1,2}

¹Kosygin Russian State University, Moscow, Russia
115035, Russia, Moscow, Sadovnicheskaya, 33, str. 1

²Pharmaceutical Technology Transfer Center named after M.V. Dorogov, Yaroslavl State Pedagogical University named after. K.D. Ushinsky, Yaroslavl, Russia
150000, Russia, Yaroslavl, Respublikanskaya, 108
julia.efimova.555@gmail.com

Benzenesulfonamide compounds have been identified as potent and isoform-specific inhibitors of MAO-B, with some exhibiting potencies in the nanomolar range. Such substances might represent promising candidates for the future treatment of Parkinson's disease [1,2]. Also, it has been established that 1,3-oxazole derivatives exhibit the potent and specific inhibition of the MAO-B isoform [3]. This work reports a successful attempt to combine both these structural features into a single molecule (Figure 1).

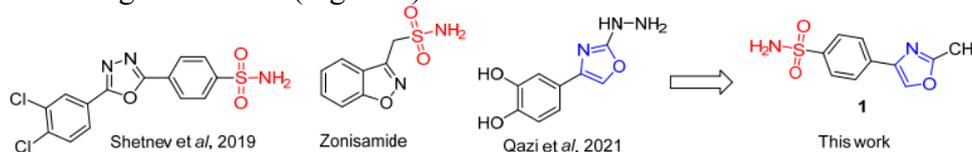
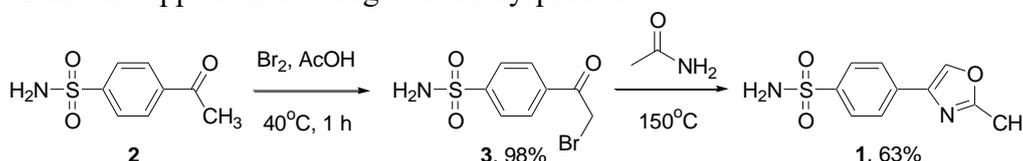


Figure 1. Structures of MAO inhibitors containing the sulfonamide or 1,3-oxazole

The target oxazole **1** was obtained via reaction of the phenacyl bromide **3** with an excess of acetamide at 150 °C (Scheme 1). It was shown that the reaction ends in 15–20 min, and longer heating or increasing the reaction temperature to 190 °C leads to a sharp decrease in the yield of **1** and the appearance of degradation by-products.



Scheme 1. Synthesis of 4-(2-methyloxazol-4-yl)benzenesulfonamide (**1**)

Table 1. The inhibition of human MAO-A and MAO-B by **1**.

Compound	IC ₅₀ (μM ± SD)	
	MAO-A	MAO-B
4-(2-methyloxazol-4-yl)benzenesulfonamide (1)	43.3 ± 7.12	3.47 ± 0.31
Curcumin (reference inhibitor)	5.02 ± 0.45	2.56 ± 0.21

LITERATURE

1. Grover N.D., Limaye R.P., Gokhale D.V., Patil T.R., *Ind. J. Pharmacol.*, **2013**, *45*, 547-555.
2. Shetnev A., Shlenev R., Efimova J., Ivanovskii S., Tarasov A., Petzer A., Petzer J.P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, *29*, 126677.
3. Qazi S.U., Naz A., Hameed A., Osra F.A., Jalil S., Iqbal J., Shah S.A., Mirza A.Z., *Bioorg. Chem.*, **2021**, *115*, 105209.
4. Shetnev A.A., Efimova J.A., Korsakov M.K., Petzer A., Petzer J.P., *Molbank*, **2024**, *2024*, M1787.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project 22-13-20085).

TARGETED DELIVERY OF CHLORIN-*E*₆ PHOTOSENSITIZER TO TUMOR CELLS USING BIOORTHOGONAL INVERSED ELECTRON DEMAND DIELS-ALDER REACTION – DESIGN AND APPLICATION

Jankovic P.¹, Otvagin V.F.¹, Nyuchev A.V.¹ and Fedorov A.Yu.¹

¹*N.I. Lobachevsky State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation
603022, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Gagarin Ave, 23.
petar.jankovic96@mail.ru*

Photodynamic therapy is currently an effective method of treating and diagnosing cancer, and chlorin-based photosensitizers are widely used in clinical practice. Their main disadvantage is the low selectivity of accumulation in tumor cells, which can lead to damage to healthy tissues.

Synthetic scheme for hybrid biological vector consisting of a targeted fragment (biotin), a linker and a tetrazine has been developed. A photoactive (therapeutic) agent based on chlorin-*e*₆ [1] selectively binds to the tetrazine fragment *in vivo* using the Diels-Alder reaction and forms a photoactive system that generates singlet oxygen when irradiated, thereby causing the death of a tumor cell (Fig. 1.).

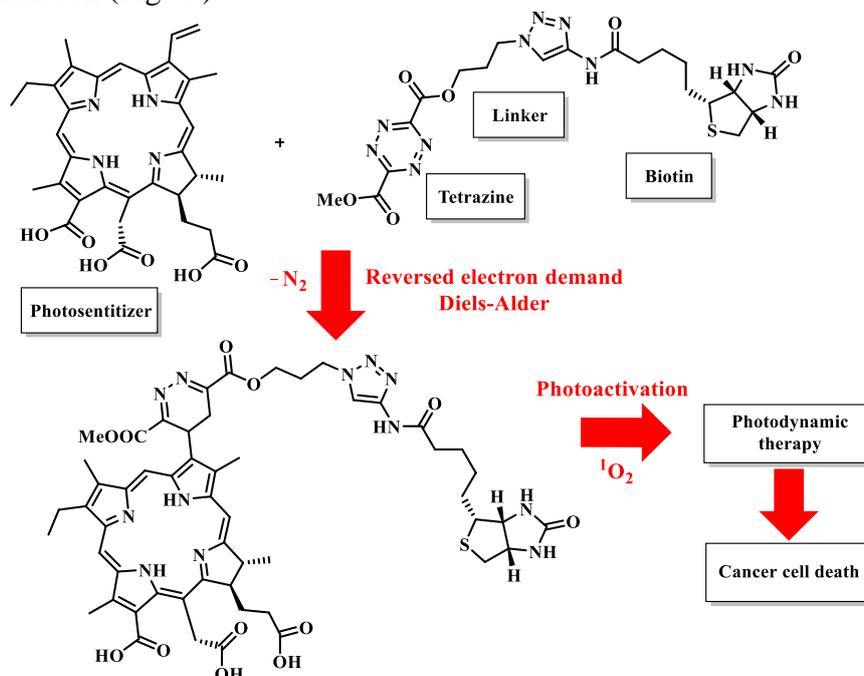


Fig. 1. Strategic molecules for targeted photosensitizer delivery and subsequent formation of a photoactive system

The proposed synthesis technique and the resulting conjugate can become the basis for the creation of new targeted diagnostic and/or therapeutic drugs.

REFERENCES

1. Otvagin V.F., Nyuchev A.V., Kuzmina N.S., Grishin I.D., Gavryushin A.E., Romanenko Yu.V., Koifman O.I., Belykh D.V., Peskova N.N., Shilyagina N.Yu., Balalaeva I.V., Fedorov A.Yu., *European Journal of Medical Chemistry*, **2018**, 144, 740–750.

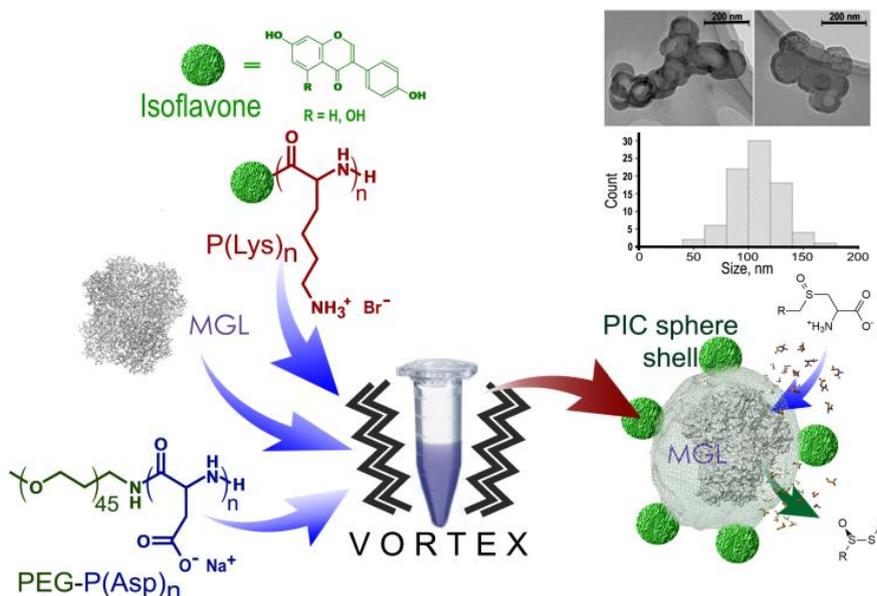
This work was supported by the Russian Science Foundation under Grant No. 21-73-10230.

POLYIONIC VESICLES FOR TARGETED DELIVERY OF THE THERAPEUTIC ENZYME METHIONINE- γ -LYASE

Koval V.S.¹, Morozova E.A.¹, Kulikova V.V.¹, Revtovich S.V.¹, Chobanyan A.A.¹, Sidorova A.I.¹, Solyev P.N.¹

¹ Engelhardt institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia, Vavilova str. 32, 119991
tokojami@yandex.ru

Pyridoxal-5'-phosphate-dependent methionine- γ -lyase (MGL) catalyzes the reactions of β - and γ -elimination of sulfur-containing amino acids, which suggests two strategies for its use in anticancer therapy – as an antitumor agent, and as a component of the pharmacological pair (MGL + S-alkyl-L-cysteine sulfoxides) in enzyme prodrug therapy. However, the introduction of enzymes into the bloodstream is limited by their high immunogenicity and low bioavailability. One of the options to solve the problem of in vivo application of the enzyme is the encapsulation of MGL into synthetic polymersomes/vesicles based on polyion complexes (PICsomes).



Scheme 1. Generation of PICsomes containing methionine- γ -lyase.

The selection of the optimal ratio of enzyme and polymers, the study of the influence of the length of polymer chains on the degree of inclusion of the enzyme and the size of the resulting nanoreactors, and the assessment of the rate of MGL release from PICsomes were carried out. It was shown that the polymer shell is permeable to the substrate while MGL retains its activity inside the nanocapsule. The shape and size of PICsomes with the encapsulated enzyme were proven by AFM and TEM methods. For targeted delivery of nanoreactors to the surface of cancer cells we coupled the PICsomes with polylysine chains containing phytoestrogens daidzein (Dz) and genistein (Gn) which have high affinity for estrogen receptors. Dz/Gn nanoreactors were shown to bind to the surface of ER⁺ and GPR30⁺ adenocarcinoma cells and in the presence of sulfoxides they formed cytotoxic thiosulfinates in vitro and in vivo. The toxicity of nanoreactors and their individual components was studied in mouse embryos. High rates of blastocyst formation (>80%) were observed for all tested components and the nanoreactors themselves.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project № 20-74-10121-P).

MOLECULAR DOCKING AND IN SILICO ANALYSIS OF NOVEL EPOXYISOINDOLE DERIVATIVES AS EFFECTIVE DRUG CANDIDATES FOR TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE

Margun E.N.¹, Akishina E.A.¹, Kolesnik I.A.¹, Dikusar E.A.¹, Shahab S.N.², Statsi M.V.², Fedoseeva M.A.³, Menshikova D.I.³, Zubkov F.I.³

¹*Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, 13 Surganov Str., Minsk 220072, Belarus*

²*Belarusian State University, ISEI BSU, 4 Nezavisimosti Av., Minsk, 220030, Belarus*

³*Organic Chemistry Department, RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya St, Moscow, 117198, Russian Federation*
margynen0555@gmail.com

Chemical properties of epoxyisoindole derivatives **1-3** [1–3] and their bioactivity such as molecular weight, lipophilicity, number of hydrogen bond donors, number of hydrogen bond acceptors, molar refractivity, polarity, lipophilicity, solubility, flexibility, and saturation were investigated. Subsequently, a molecular docking study was carried out to screen for effective available compounds that may work as strong inhibitors against Parkinson's disease (PD). The Michaelis-Menten constant (K_m) value was determined. The binding energy between the protein with ID: 5CGJ and the title organic compounds showed excellent binding affinity. In result it was found that the structures: 4-formyl-2-methoxyphenyl- (**1**), 5-formyl-2-methoxyphenyl- (**2**) and 2-ethoxy-4-formylphenyl-(3a*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-2-methyl-1-oxo-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole-7-carboxylate (**3**) can be used for effective potential application against PD.

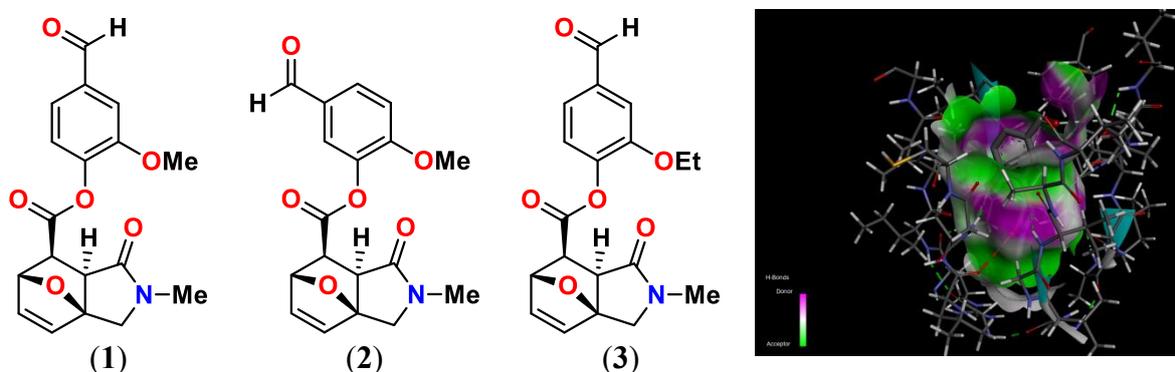


Fig. 1. Chemical structure of ligands **1–3** and an example of molecular docking interactions with the target protein 5CGJ

REFERENCES

1. Varlamov A.V., Boltukhina E.V., Zubkov F.I., *J. Heterocycl. Chem.*, **2006**, *43*, 1479–1495.
2. Kovaleva K.S., Zubkov F.I., Bormotov N.I., Novikov R.A., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Gatilov Y.V., Zarubaev V.V., Yarovaya O.I., Shishkinad L.N., Salakhutdinov N.F., *Med. Chem. Commun.*, **2018**, *9*, 2072–2082.
3. Zubkov F.I., Airiyan I.K., Ershova J.D., Galeev T.R., Zaytsev V.P., Nikitina E.V., Varlamov A.V., *RSC Adv.*, **2012**, *2*, 4103–4109.

Funding for this research was provided by the Russian Science Foundation (project no. 23-43-10024) and the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project no.X23RNF-051).

SYNTHESIS OF THIOSULFINATES WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY

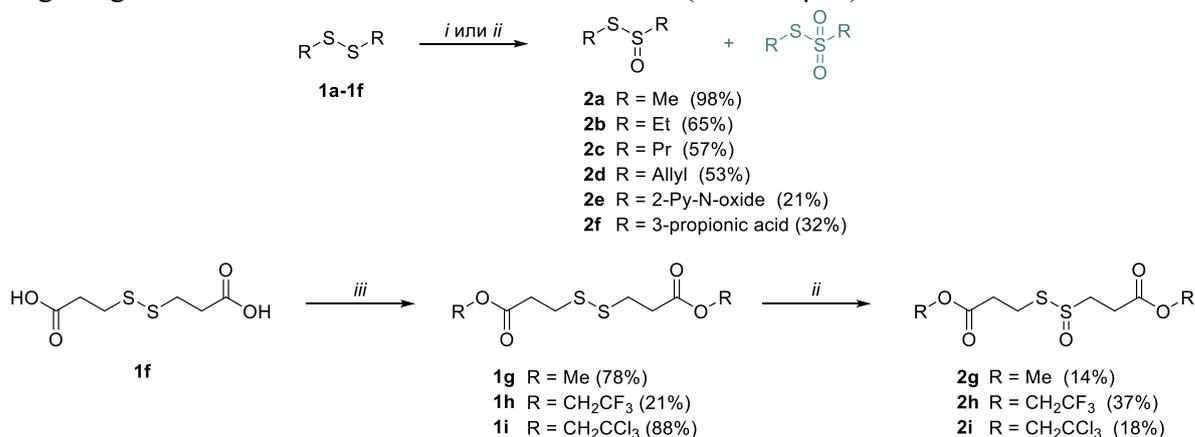
Puchkov V.¹, Koval V.¹, Revtovich S.¹, Lyfenko A.¹, Morozova E.¹, Solyev P.¹

¹ Engelhardt institute of Molecular Biology RAS, Moscow, Russia, Vavilova str. 32, 119991
Noldor.9@yandex.ru

Prop-2-ene-1-thiosulfinate (Allicin) has an antimicrobial effect, including application to methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. Its non-selective effect on sulfur-containing proteins in pathogens is explained by the presence of the thiosulfinate group, which allows allicin to oxidize thiols and lowers the possibility of drug-resistance development. At the same time, the instability of allicin caused by the presence of the reactive allylic substituent prevents its application as an individual therapeutic agent. Thus, the search for new thiosulfinates with antibacterial and antifungal properties as alternative drugs can be considered relevant.

We have synthesized a number of natural dialkylthiosulfinates, as well as synthetic derivatives of dialkyldicarboxylates and a representative of diarylthiosulfinates (Scheme 1).

Halogenated alcohols were chosen for ester substituents based on the expectation of improved stability of the corresponding disulfides and thiosulfinates. The antimicrobial activity of the dialk(en)ylthiosulfinates and their synthetic analogues was assessed on *S. aureus* bacteria and *Candida albicans* fungus. It was found that natural thiosulfinates were insufficiently active, while some of synthetic compounds demonstrated profound antifungal properties, effectively inhibiting the growth of *C. albicans* in low concentrations (2.78-20 μM).



Scheme 1. Thiosulfinates synthesis. Reagents and conditions: (i) H₂O₂, HCOOH, 0°C; (ii) m-CPBA, CH₂Cl₂, -78° → 0°C; (iii) ROH, t, H₂SO₄.

We have also developed an improved method for selective disulfide oxidation into thiosulfinates, avoiding sulfones as byproducts. This new method significantly increased yields of thiosulfinates and allowed to omit column chromatography in some cases.

2,2,2-Trichloroethyl 3-({[3-oxo-3-(2,2,2-trichloroethoxy)propane]sulfinyl}sulfonyl)-propanoate turned out to be the versatile promising drug candidate. Among all the obtained compounds it had the most expressed effect on both *S. aureus* and *C. albicans* strains, comparable to the drugs used in clinical practice.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project № 23-24-00151).

SYNTHESIS AND MONOAMINE OXIDASE INHIBITION PROPERTIES OF (SULFAMOYLPHENYL)QUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACIDS

Shetnev A.A.¹, Efimova J.A.², Korsakov M.K.¹, Petzer A.³, Petzer J. P.³

¹Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, 150000, Russia

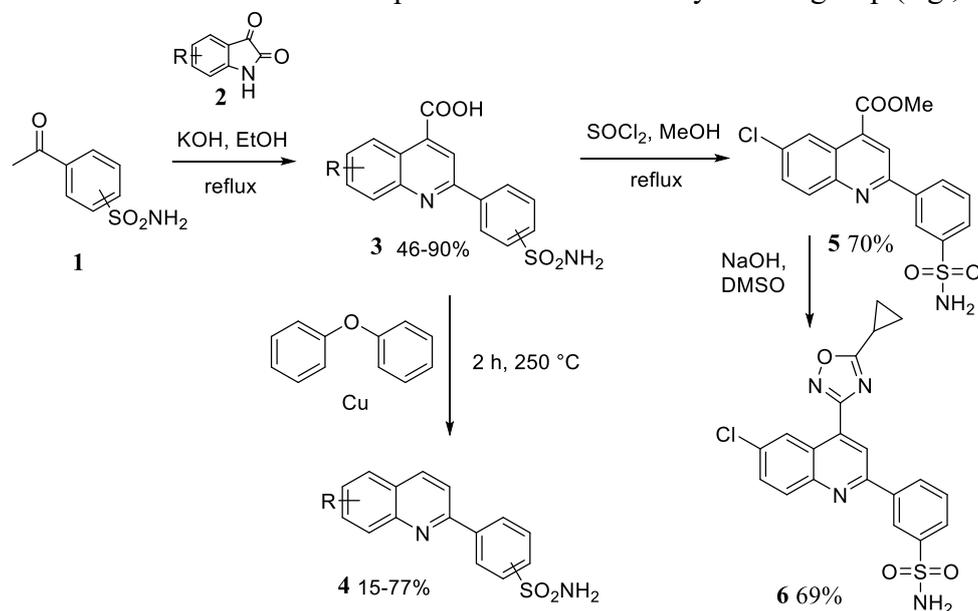
²Kosygin Russian State University, Moscow, 115035, Russia

³North-West University, Potchefstroom 2520, South Africa
a.shetnev@list.ru

Drugs that inhibit monoamine oxidase (MAO) are widely used in the treatment of Parkinson's disease. These agents are used as monotherapy or in combination with levodopa in the late stages of the disease, while having few pharmacological adverse effects.

In recent studies, we have found that primary benzenesulfonamide derivatives of 1,3-oxazole and 1,3,4-oxadiazole compounds act as potent isoform-specific MAO-B inhibitors. The synthesis of quinoline-4-carboxylic acids **3** which contain a benzenesulfonamide moiety was pursued in this study due to the possibility of obtaining water-soluble forms of MAO inhibitors (in the form of sodium salts). This is an important consideration for the further pharmaceutical development of active lead compounds.

By Pfitzinger reaction between acetylbenzenesulfonamides **1** with several substituted isatins **2**, we have synthesized a series of 22 primary sulfonamides **3**. Also, to expand the range of available quinoline-substituted benzenesulfonamides, we demonstrated the possibility of synthesizing decarboxylated derivatives such as (quinolin-2-yl)benzenesulfonamides **4** as well as products of functionalization of the quinolines at the carboxylic acid group (e.g., **5**, **6**).



Scheme 1. Synthesis of 4-(sulfamoylphenyl)quinoline-4-carboxylic acids

Products **3**, **4**, and **5** were evaluated for inhibitory activity against both human MAO-A and B isoforms. Some of the synthesized compounds showed moderate inhibition properties, while compound **5** proved to be a selective MAO-B inhibitor with an IC_{50} value of 13.7 μM .

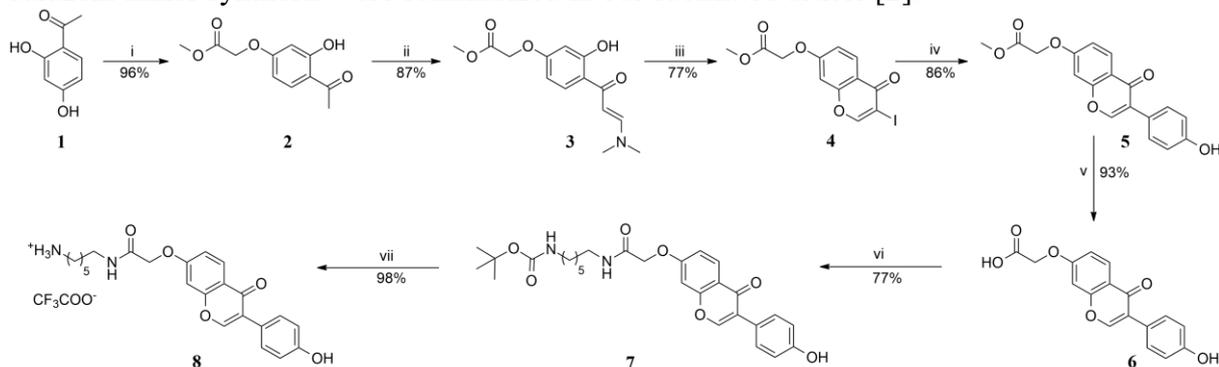
This work was supported by the Russian Science Foundation (project 22-13-20085).

SYNTHESIS OF DAIDZEIN DERIVATIVES FOR TARGETED DELIVERY

Sidorova A.I.¹, Koval V.S.¹, Morozova E.A.¹, Revtovich S.V.¹, Kulikova V.V.¹,
Anufrieva N.V.¹, Solyev P.N.¹

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, Russia, 119991, st. Vavilova, 32
aliona.sidorova.2002@mail.ru

Isoflavones are non-steroidal diphenolic compounds isostructural to the endogenous gonadal steroid, 17 β -estradiol. The similarity of chemical structure allows them to bind competitively with estrogen receptors α (ER α) and β (ER β), that can be used in the treatment of estrogen-dependent tumors as well as an anchor for drug-delivery to the tumor cell surface [1]. One member of the isoflavone class – daidzein – has been selected for construction of “linker-anchor” combination in our work due to its high affinity to ER. We propose an improved chromatography-free method for the synthesis of daidzein derivatives coupled with the commonly used linker groups containing carboxyl and amino residues. The yield of compound **6** (Scheme 1) was 51%, with overall yield on 8 steps of 39%. Chemical optimizations in the daidzein linker synthesis were summarized in our submitted article [2].



Scheme 1. Synthesis of daidzein derivatives. Reagents and conditions: i: K₂CO₃, BrCH₂COOMe, DMF; ii: DMF-DMA, DMF; iii: I₂, MeOH; iv: PEG 3350, Pd(OAc)₂, Na₂CO₃, 4-OH-PhB(OH)₂; v: 50% AcOH; vi: BocNH(CH₂)₆NH₂, HBTU, DIPEA, DMF; vii: TFA

The final daidzein derivative **8** was coupled with the recombinant C115H methionine- γ -lyase (MGL) from *Clostridium novyi*. The resulting C115H-Dz conjugate were studied *in vitro* and *in vivo* in collaboration with Blokhin National Medical Research Center of Oncology and Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology [3]. It was demonstrated that C115H-Dz specific binding to the ER⁺, HER2⁺, PR⁺, and basal breast adenocarcinoma cells allowed to produce *in situ* cytotoxic thiosulfinates from the infused S-(allyl/alkyl)-L-cysteine sulfoxides right at the surface of the breast cancer cells. Moreover, these conjugates of encapsulated C115H MGL with daidzein improved overall pharmacokinetic parameters compared to the native enzyme.

REFERENCES

1. Goto H., Terao Y., Akai S., *Chemical and pharmaceutical bulletin*, **2009**, 57(4), 346-360.
2. Koval V., Sidorova A., Kulikova V., Revtovich S., Morozova E., Stomakhin A., Anufrieva N., Solyev P., *Submitted to New Journal of Chemistry*, **2024**.
3. Morozova E., Qoura L. A., Anufrieva N., Koval V., Lesnova E., Kushch A., Kulikova V., Revtovich S., Pokrovsky V., Demidkina T., *Biochimie*, **2022**, 201, 177-183.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project № 20-74-10121-P).

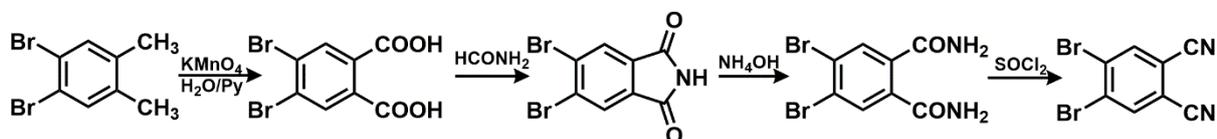
ГАЛОГЕН-ЗАМЕЩЕННЫЕ СУБФТАЛОЦИАНИНЫ БОРА: ПОЛУЧЕНИЕ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Агранат А.С., Горбунова Е.А., Дубинина Т.В.

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
alina.agranat@gmail.com

Перспективными агентами для фотодинамической терапии являются субфталоцианины бора - макрогетероциклические соединения, способные к генерации активных форм кислорода. В данной работе исследовали два хлорида галоген-замещенных субфталоцианинов бора **1** и **2** (см. рисунок).

Для получения соединения **2** предварительно был осуществлен четырехэтапный синтез 4,5-дибромфталонитрила в соответствии со следующей схемой:



Изучения квантовых выходов генерации синглетного кислорода проводили с использованием “химической ловушки” - 1,3-дифенилизобензофурана. Определяли константы скорости (k) деградации ловушки, считая, что реакция взаимодействия ловушки и синглетного кислорода имеет первый порядок. Выходы $^1\text{O}_2$ рассчитывали в соответствии с формулой [1]:

$$\Phi_{\Delta}^X = \Phi_{\Delta}^{st} \frac{k_X(1 - 10^{-A_{st}})}{k_{st}(1 - 10^{-A_X})}$$

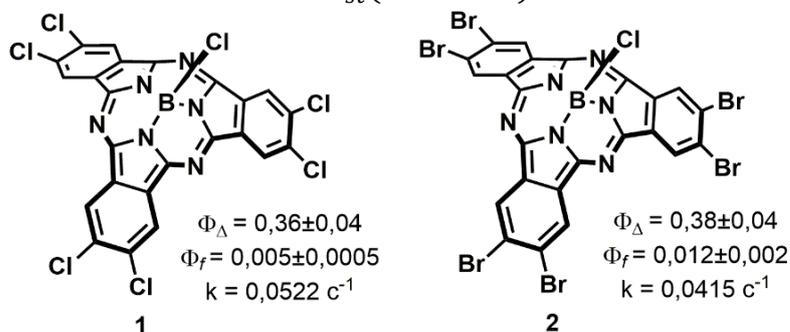


Рис. Структуры исследуемых субфталоцианинов бора и результаты эксперимента

Таким образом, исследованные субфталоцианины бора демонстрируют достаточно высокие показатели квантовых выходов генерации синглетного кислорода. При переходе от хлора к бром в качестве периферических заместителей значения повышаются. Это обусловлено эффектом «тяжелого» атома, который характерен для элементов с большими атомными массами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burtsev I.D., Dubinina V.D., etc. *Dyes and Pigments*, **2022**, 207, 110690.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-73-10076.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА, СОДЕРЖАЩИХ ПИРРОЛИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ, В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ.

Акылбеков Н.И.^{1,*}, Смолобочкин А.В.^{2,*}, Ризбаева Т.С.², Турманов Р.А.¹, Газизов А.С.², Накыпова С.М.³, Жаппарбергенов Р.У.¹, Нарманова Р.А.¹, Ибадуллаева С.Ж.¹, Сыздыкбаев М.И.¹, Аппазов Н.О.¹, Бурилов А.Р.², Пудовик М.А.²

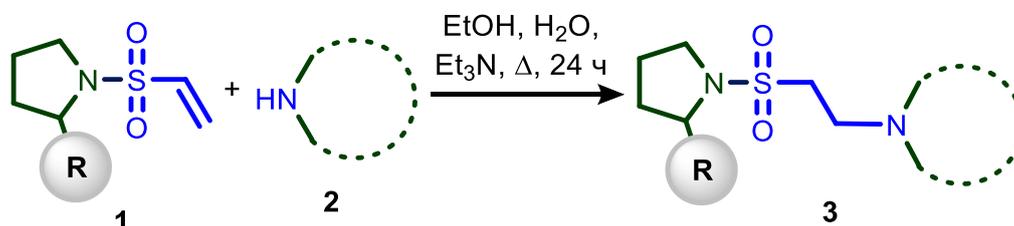
¹Кызылординский университет им. Коркыт Ата, Кызылорда, Казахстан
120014, Казахстан, г. Кызылорда, ул. Айтеке би, 29А.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

³Казахский Национальный Университет имени Аль-Фараби, Алматы, Казахстан
050040, Казахстан, г. Алматы, проспект Аль-Фараби, 71
*nurgali@korkyt.kz, smolobochkin@iopc.ru

Таурин и его производные обладают разнообразной биологической активностью. В качестве примера приведём противораковые препараты Тауромустин и Лапатиниб, антибиотик Тауролидин. В тоже время фрагмент пирролидина входит в состав множества лекарственных препаратов [1].

Для синтеза производных таурина, содержащих фрагмент пирролидина, мы осуществили взаимодействие *N*-винилсульфонилпирролидинов **1** с различными аминами, аминокислотами, азотистыми основаниями т.д. Это позволило получить производные таурина с высокими выходами в достаточно мягких условиях **3**.



К его преимуществам относятся высокие выходы продукта, доступность реагентов и простота эксперимента. Была исследована цитотоксичность синтезированных соединений против нормальных, раковых клеточных линий человека, выявлены соединения-лидеры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Haria M., Balfour J.A. *CNS Drugs*, **1997**, 7, 159-164.
2. Isidro-Llobet A., Álvarez M., Albericio F. *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2455-2504.
3. Albericio F. *Biopolymers*, **2000**, 55, 123-139.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (№ AP23487716).

АМФИФИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЛУПАНОВЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ МЕДИЦИНЫ

Алибаева Э.И.¹, Галимшина З.Р.¹, Габдуллина К.Ф.², Парфенова Л.В.¹

¹Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Уфа, Россия
450075, г. Уфа, проспект Октября, д. 141.

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32.
[a.e l i z a@mail.ru](mailto:a.eliza@mail.ru)

В настоящее время ведется активный поиск противоопухолевых средств таргетного действия, которые обладают высокой биосовместимостью, низкой иммуногенностью, и/или способные осуществить адресную доставку лекарственных средств к опухолевым клеткам [1]. Перспективной основой таких средств может выступать гиалуроновая кислота (ГК), являющаяся специфическим лигандом к CD44-рецептору, который сверхэкспрессируется многими опухолевыми клетками. Кроме того, благодаря взаимосвязи с рецепторами CD44 и TSG-6, ГК является ключевым регулятором воспаления и действует также как иммуносупрессор. В представленной работе проведена модификация ГК mitochondrially-targeted triterpenoids лупанового ряда, что может привести к увеличению их биодоступности и таргетности. В результате взаимодействия SH-производного ГК [2] с малеимидными производными лупановых тритерпеноидов была получена библиотека амфифильных производных бетулоновой (БК) или бетулиновой кислот (Бет) и ГК. С помощью сканирующей электронной микроскопии и спектроскопии кросс-корреляции фотонов показана способность молекул к самосборке в частицы размером 200-500 нм.

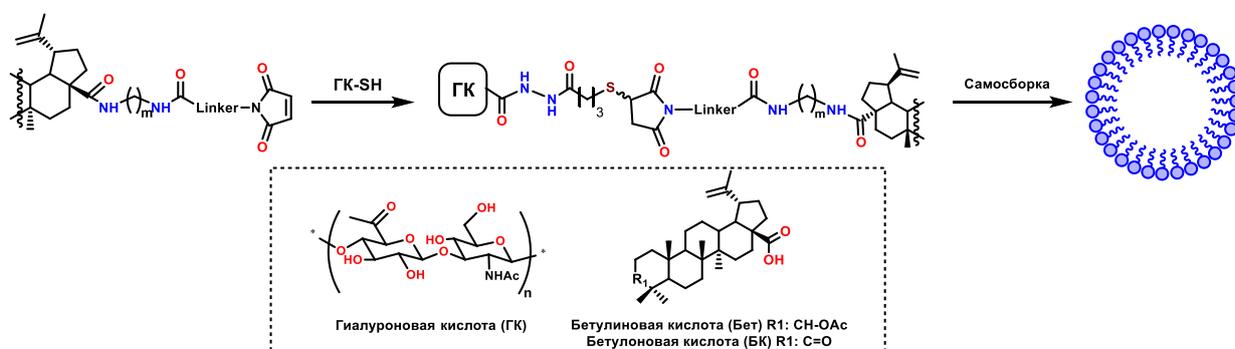


Схема 1. Получение производных гиалуроновой кислоты с тритерпеноидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qiu L., et al, *Acta Biomater*, **2014**, 10, 2024-2035.
2. Parfenova L.V., et al. *Surfaces and Interfaces*, **2022**, 28, 101678.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0081.

ЛИГАНДЫ НА ОСНОВЕ БИСПИДИНА ДЛЯ ХЕЛАТИРОВАНИЯ ^{90}Y , ^{64}Cu , ^{44}Sc – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ

Белоглазкина Д.В.¹, Медведько А.В.¹, Крайнова М.Д.², Егорова Б.В.², Вацадзе С.З.¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
Москва, Россия

119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47,

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

dandelinekm@gmail.com

Радиоизотопы меди-64 обладающая коротким периодом полураспада (12,7 часов), имеют большой потенциал для использования в диагностических целях визуализации опухолей с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Иттрий-90 обладает периодом полураспада 64,1 часов, что в 5 раз превышает период полураспада ^{64}Cu и преимущественно применяется для лечения неоперабельных метастазирующих опухолей. Скандий-44 является перспективным радионуклидом для ПЭТ-визуализации различных опухолей в качестве альтернативы ^{68}Ga .

Вышеупомянутые радиоизотопы металлов вызвали у нас большой интерес для создания меченых новым лигандом (рис. 1) радиофармпрепаратов.

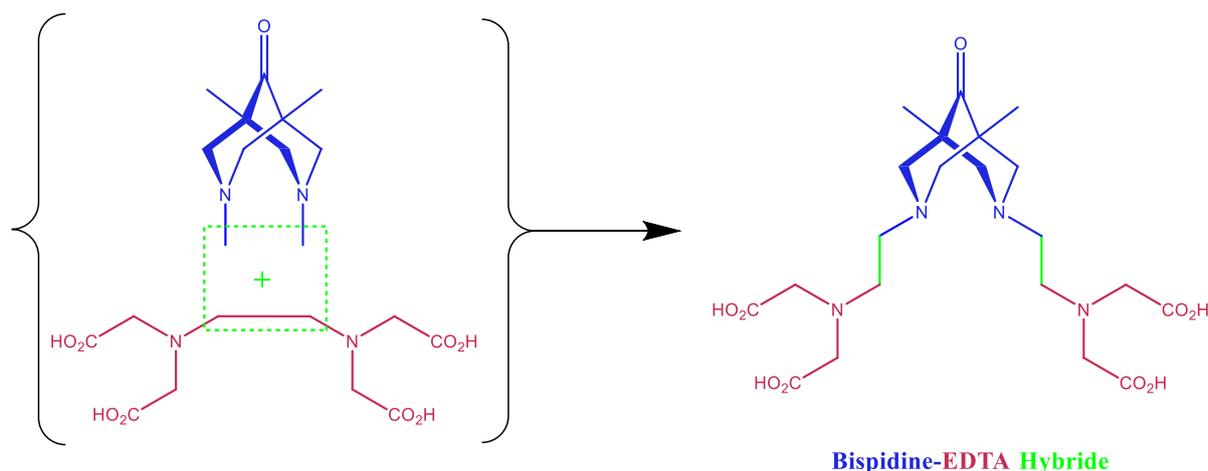


Рисунок 1. Структура гибридного лиганда, изучаемого в данной работе.

Оценка констант устойчивости комплексов нового лиганда с медью(II), скандием(III) и иттрием(III) была проведена методом потенциометрического титрования в воде. Эффективность радиомечения соответствующими радионуклидами была продемонстрирована в экспериментах *in vitro*. Устойчивость радиоактивных комплексов была исследована *in vivo* на мышах, с последующей оценкой биораспределения по сравнению с несвязанными радионуклидами.

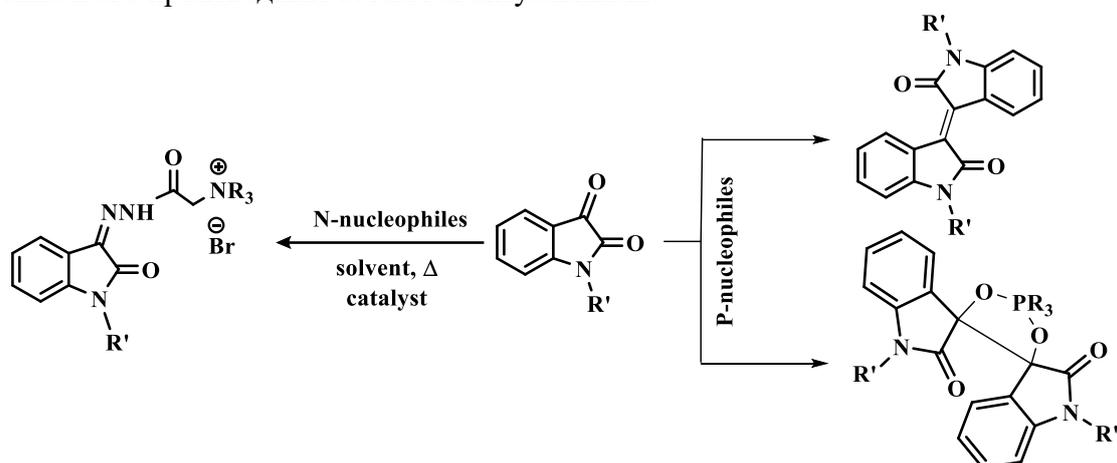
ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗАТИНА В РЕАКЦИЯХ С P- И N-НУКЛЕОФИЛАМИ

Богданов А.В.¹, Волошина А.Д.¹, Самородов А.В.²

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
abogdanov@inbox.ru

Гетероциклическая система изатина является предшественником большого числа производных с широким спектром биологических и фармакологических свойств. Ряд свойств этого класса соединений включает противосудорожные, антистрессовые и анксиогенные, противовирусные, противомикробные, противотуберкулезные, противомаларийные, противогрибковые и антибактериальные свойства, что определяет их основные области применения. Несколько производных изатина уже прошли клинические испытания и стали одобренными противораковыми препаратами. Несмотря на значительные успехи многих мировых исследовательских центров, изучение свойств изатина и его производных остаются актуальными.



Показано, что P-нуклеофилы в зависимости от природы заместителя при атоме фосфора реагируют с арил- и N-замещенными изатинами по пути образования производных изоиндиго или спирофосфоранов. Производные изоиндиго, полученные по реакции дезоксигенирования 1-пиперазинометилизатинов под действием гексаэтилтриамидофосфита, проявляют умеренную активность в отношении золотистого стафилококка. Проведение же реакции в присутствии фуллерена C₆₀ приводит к образованию спироиндолофуллеренов – перспективных компонентов органических солнечных батарей. При взаимодействии гидразидов уксусных кислот образуются N-ацилгидразоны изатина в виде смеси нескольких геометрических изомеров. Найдено, что аммониевые гидразоны изатина проявляют высокую активность в отношении грамположительных штаммов антропо- и фитопагенных бактерий, обладают выраженным противоопухолевым действием выше широко применяемых фторхинолоновых антибиотиков ряда фторхинолонов. Не проявляют гемо- и цитотоксичности и не имеют негативного действия на систему гемостаза. Показана высокая противоопухолевая активность фторсодержащих 1-бензилированных изатинов (M-HeLa, Hu Tu 80).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128 от 30.06.2022). Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

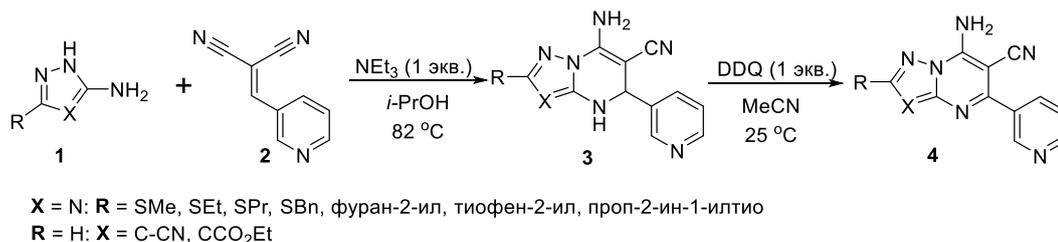
7-АМИНО-6-ЦИАНО-5-(ПИРИДИН-3-ИЛ)АЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНЫ: СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Буторин И.И., Фесенко Е.А., Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
e-mail: iibutorin@urfu.ru

Азола[1,5-а]пиримидины являются одним из привилегированных классов гетероциклических соединений с широким спектром полезной биологической активности [1].

В рамках представленной работы были получены новые производные ряда 7-амино-6-циано-5-(пиридин-3-ил)азоло[1,5-а]пиримидинов с варьируемым набором заместителей в азольной части центрального гетероциклического каркаса. Разработанный синтетический подход является развитием ранее опубликованного метода синтеза 5-арилзамещенных 7-амино-6-цианоазоло[1,5-а]пиримидинов [2]. Введение азагетероциклического заместителя в 5 положение азола[1,5-а]пиримидина позволило увеличить структурное подобие соединений к известным ингибиторам фосфотрансфераз, связанных с развитием опухолевых патологий [3].



Для производных представленного ряда также установлено высокое фармакофорное подобие к некоторым эффекторам молекулярных мишеней опухолевых патологий и цитотоксическим агентам клеточных линий рака в целом. В результате *in vitro* исследований цитотоксического действия в отношении рабдомиосаркомы Rd и молекулярного моделирования предложен механизм действия синтезированных производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oukoloff K., Lucero B., Francisco K.R., Brunden K.R., Ballatore C., *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *165*, pp. 332–346.
2. Wendt M.D., Kunzer A., Henry R.F., Cross J., Pagano T.G., *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, p. 6360–6363.
3. Dowling J.E., Chuaqui C., Pontz T.W., Lyne P.D., Larsen N.A., Block M.H., Chen H., Su N., Wu A., Russell D., et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2012**, *3*, pp. 278–283.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-20011.

СИНТЕЗ СУЛЬФОЛАНОПИРАЗОЛИНОВ И СУЛЬФОЛАНОИЗОКСАЗОЛИНОВ В РЕАКЦИЯХ ОКИСЛЕНИЯ

Герасимов Д.Р.,¹ Цаплинская М.В.,¹ Озерова О.Ю.,¹ Ефремова И.Е.,¹
Серебрянникова А.В.²

¹Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
191186 Санкт-Петербург, наб. р. Мойки 48.

²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Окисление молекулярным бромом активно используется для формирования кратных связей в гетероциклических структурах [1]. Синтез бициклических производных нитросульфолана, включающих аннелированные кольца пиразолина и изоксазолина осуществлен нами путем окисления сульфоланопиразолидинов **1a-c** и сульфоланоизоксазолидинов **1d**, получаемых на основе взаимодействия нитросульфодиенов с производными гидразина и гидраксиламином [2].

Действие двукратного избытка брома на соединения **1a,b,d** в мягких условиях (р-р MeOH, 0-5°C, 3ч) приводит к целевым бициклам **2a-c** кольцами пиразолина-1 и изоксазолина **2d** (выход 55-78%). (Схема 1).

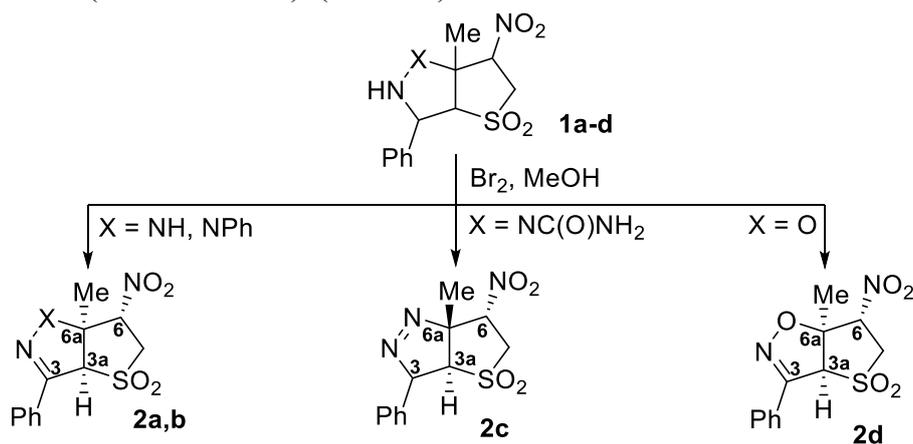


Схема 1.

Окисление соединения **1c** сопровождалось отщеплением карбамаильной группы с образованием сульфоланопиразолина-1 **2c**.

Соединения **2a,b,d** выделены преимущественно в виде одного диастереомера с конфигурацией 3aR*,6S*,6aS*, продукт **2c** – 3aR*,6S*,6aR*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovchinnikova I.G., et al., *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2018**, 54, 892-901.
2. Ефремова И.Е., Лапшина Л.В., Байчуринов Р.И., Серебрянникова А.В., Савельев И.И., *Ж. общ. химии.*, **2020**, 90, №. 8, С. 1153-1172.

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ И ГИБРИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ С УЧАСТИЕМ КАРБОКСИБЕТАИНОВЫХ КАЛИКСРЕЗОРЦИНАРЕНОВ

Гильмулина З.Р.¹, Морозова Ю.Э.¹, Губайдуллин А.Т.¹, Низамеев И.Р.²,
Волошина А.Д.¹, Любина А.П.¹, Сапунова А.С.¹, Антипин И.С.³

¹ *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8*

² *Казанский национальный исследовательский технический университет
им. А.Н. Туполева, Казань, Россия 420111, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 10.*

³ *Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казань, Россия 420111, Россия, г. Казань,
ул. Кремлевская, д. 29/1.
zukhra120900@gmail.com*

С наступлением эры антибактериальных и противовирусных препаратов казалось, что огромный пласт зачинщиков болезней был повергнут. Однако вскоре обнаружилось, что со временем препараты начинают терять свою эффективность, поскольку бактерии и инфекции становятся к ним резистентными. Изучение путей решения этой проблемы привело к металлоорганическим соединениям. В частности, было найдено, что наночастицы и комплексы серебра и меди проявляют бактерицидные, антисептические, противовоспалительные, а также противораковые свойства [1,2]. Подбор подходящих стабилизаторов (в случае наночастиц) и лигандов (в случае комплексов) решает вопрос стабильности и активности этих соединений, а также минимизации побочных реакций организма при потенциальном применении. Для этой роли могут быть использованы карбоксибетаиновые соединения, которые могут связываться с металлами не только координационными, но и электростатическими взаимодействиями. В целом электронейтральный заряд бетаинов способствует снижению токсичности соединений и образованию прочного гидратного слоя вокруг ассоциата, препятствующему неспецифической адсорбции белков.

Целью нашей работы было получение наночастиц серебра, стабилизированных кабоксибетаиновыми каликсрезорцинаренами, и комплексов меди с этими же макроциклами. Полученные соединения были охарактеризованы УФ- и ИК-спектроскопией. Согласно данным абсорбционных спектров наночастицы серебра проявляют плазмонный резонанс в области 400 нм, а комплексы меди имеют характеристичные полосы в районе 800 нм. Методы ДЛС и ПЭМ показали существование сферических частиц со средним гидродинамическим диаметром 3-8 нм (для комплексов меди) и 80-200 нм (для наночастиц серебра). Образование комплексов металлов и наночастиц серебра подтверждается методом ПРД, а их антибактериальная активность была проверена на грамположительных и грамотрицательных бактериях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Żyro D. et al. Silver, Its Salts and Application in Medicine and Pharmacy // Int. J. Mol. Sci., **2023**, 24, 15723.
2. Iakovidis I., Delimaris I., Piperakis S. M. Copper and its complexes in medicine: a biochemical approach // Mol. Biol. Int., **2011**, 2011, 594529.

РАЗРАБОТКА БИОСОВМЕСТИМЫХ БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ ДЛЯ ЦИРКОНИЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИНЕЙНЫМ ИНТЕГРИН-АКТИВНЫМ RGD-ПЕПТИДОМ

Гильфанова Г.У.^{1,2}, Галимшина З.Р.¹, Аубакирова В.Р.², Парфенова Л.В.¹

¹Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, Уфа, Россия
450075, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, д. 141.

²Уфимский институт науки и технологий, Уфа, Россия
450076, Россия, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

³ Приволжский исследовательский медицинский университет,
Нижний Новгород, Россия
603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1
gilfanova.guzel@gmail.com

В последние годы цирконий становится потенциальной альтернативой титану в дентальной имплантологии из-за его биосовместимости и биоактивности [1]. Для идеального покрытия имплантатов необходимо сочетать физико-химические методы формирования покрытий с хорошей адгезией и органические методы, обеспечивающие остеоинтеграцию [2, 3]. Сочетание этих методов позволяет получить покрытие с высокой биосовместимостью, биоактивностью и механическими свойствами. В качестве основы для формирования RGD-содержащего органического покрытия для ПЭО-модифицированной поверхности металла нами синтезированы гибридные молекулы путем конъюгации бифосфонатов аминокислот (β -аланина, γ -аминомасляной и ε -аминокапроновой кислот) с N-малеоимидосукцинимидными линкерами (SMCC, EMCS) с последующим введением линейной последовательности RGDC (Схема 1) [4]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований биосовместимости циркониевых сплавов с ПЭО-покрытиями и органическими компонентами.

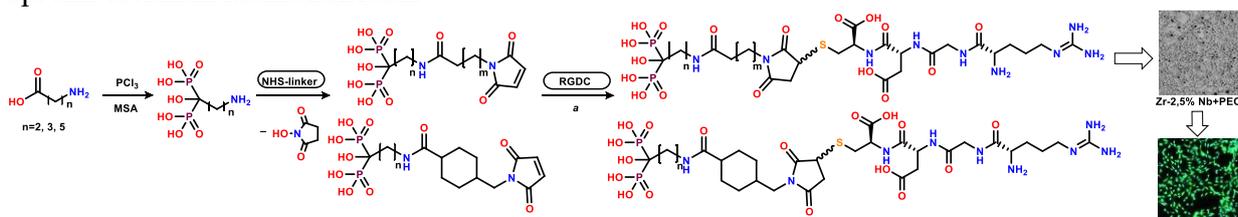


Схема 1. а: H₂O, pH=8-9, 2 ч, 38-40 °С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh P.V., Reche A., Paul P., Agarwal S., *Cureus.*, **2023**, 15(10), e46828.
2. Surmenev R.A., Surmeneva M.A., Ivanova A.A., *Acta Biomater.*, **2014**, 10(2), 557-579.
3. Bauer S., Schmuki P., von der Mark K., Park J., *Progress in Materials Science*, **2013**, 58(3), 261-326.
4. Parfenova L.V. et al, *Molecules*, **2020**, 25(1), 229.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-79-10189.

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТАУРИНА И 4-ХЛОРФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ LPS-ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА МЫШАХ CD-1

Гончар Д.И.¹, Небезин Е.В.¹, Янковский В.С.¹, Шмиголь Т.А.¹, Негребецкий В.В.¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6.

Важной задачей медицинской химии является поиск новых эффективных препаратов для терапии различных патологий. Сотрудники отдела медицинской химии и токсикологии разработали и синтезировали новую линейку соединений производных таурина и фенола с предсказанной противовоспалительной, антидепрессивной и другими активностями. Одним из соединений-лидеров в качестве противовоспалительного лекарственного средства, на основании *in vitro* исследований, стало производное таурина и 4-хлорфеноксиуксусной кислоты (лабораторный шифр 8-21). Целью настоящего исследования стала оценка противовоспалительной активности 8-21 в экспериментах *in vivo*.

В ходе исследования мышам-самцам CD-1 (n=35) ежедневно в течение 7 дней вводили липополисахарид (*Escherichia coli* O127: B8, Sigma-Aldrich) в дозе 250 мг/кг для формирования стойкого системного воспаления. Начиная с 3-го дня исследования начали терапию животных в течение 5-ти дней исследуемым веществом в дозах 200 мг/кг, 50 мг/кг, 5 мг/кг, препаратом-сравнения Кетопрофеном (5 мг/кг), водой для инъекции для модельных животных (n=7). Все вещества вводили внутривенно. Группе интактных животных (n=6) воспаление не моделировали. Через 6 часов после последней инъекции препаратов и исследуемого вещества животных выводили из эксперимента и отбирали на холоду гиппокампы.

Анализ уровня экспрессии генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Суммарную РНК выделяли с помощью набора РНК-Экстран EX-515-100 (Синтол) в соответствии с протоколом производителя. РНК подвергали обратной транскрипции с использованием набора реагентов ОТ-1 (Синтол, Россия, Москва). Синтезированные кДНК амплифицировали со специфическими праймерами. Ген эндогенного контроля *Rpl27*. Выявлено, что исследуемое вещество снижает экспрессию *IL1 β* в сравнении с группой модельных животных. В дозе 200 мг/кг 8-21 достоверно снижает экспрессию *IL10* в сравнении со всеми группами. Не изменяет уровень *BDNF*, *TNF α* . Все дозы 8-21 снижают уровень экспрессии *TLR-2* и *TLR-4* сильнее, чем препарат-сравнения Кетопрофен. При этом эффект дозы 200 мг/кг более выраженный. Так же наблюдается снижение экспрессии *NFKB1* и *NFKB2* у животных на терапии 8-21 в дозе 200 мг/кг. Так же доза 200 мг/кг снижает экспрессию *COX2* в сравнении с группами интактных, модельных животных и животных на терапии Кетопрофеном.

В заключение отметим, что вещество 8-21 обладает противовоспалительной активностью, и она выше, чем у препарата сравнения Кетопрофена. Наиболее выражен противовоспалительный эффект в дозе 200 мг/кг.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 21-73-20250.

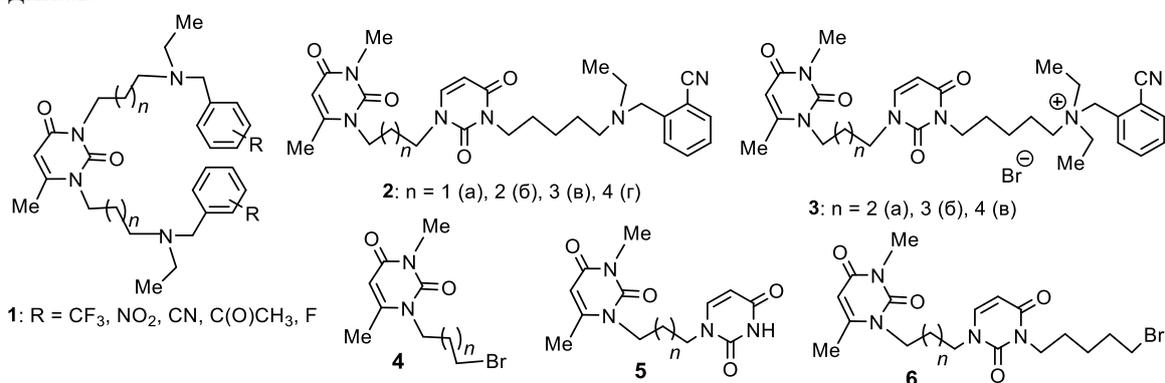
[(3,6-ДИМЕТИЛУРАЦИЛИЛ-1)-(УРАЦИЛИЛ-1)]АЛКАНЫ, НЕСУЩИЕ ПЕНТИЛАМИНО(АММОНИО)БЕНЗИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ: СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ СВОЙСТВА

Губайдуллина Л.М.¹, Сайфина Л.Ф.¹, Зуева И.В.¹, Харламова А.Д.¹, Петров К.А.^{1,2}, Семенов В.Э.¹

¹ *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8*

² *Казанский федеральный университет, Казань, Россия,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 8
gubaidullina@iopc.ru*

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) используются в терапии нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера, а также в терапии мышечной слабости – миастении гравис. Нами обнаружен новый класс ингибиторов АХЭ на основе производных 1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксопиримидина (урацила). Соединения общей формулы **1** эффективно и селективно ингибируют АХЭ, являясь при этом ингибиторами двойного связывания с ферментом, поскольку занимают весь активный сайт АХЭ – и периферический анионный сайт, и каталитический активный центр [1]. Для усиления связывания с активным сайтом АХЭ мы ввели второй урациловый цикл в составе производных [(3,6-диметилурацилил-1)-(урацилил-1)]алканов **2** и **3**, несущих пентиламиноэтил(аммониодиэтил)-*o*-нитрилбензильный радикал.



Синтез целевых соединений – бисурацилов **2** и **3** осуществляли, исходя из коммерчески доступного 2-тио-6-метилурацила, многостадийными превращениями, ключевой стадией которых является получение бисурацила **5** взаимодействием 1-(бромалкил)-3,6-диметилурацила (**4**) с 2,4-триметилсилилоксиурацилом. Далее в состав бисурацила **5** вводится бромпентильный радикал с образованием соединения **6**, и атом брома замещается на амино-группу, которая либо кватернизируется, либо алкилируется бромистым *o*-нитрилбензилом. Выходы на всех стадиях составляли 65-90%.

Как бисурацилы **2** с третичной амино-группой, так и бисурацилы **3** с аммониевой группой ингибируют АХЭ в наномолярном диапазоне концентраций с индексом селективности в отношении АХЭ в сравнении с бутирилхолинэстеразой до шести порядков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semenov V.E., Zueva I.V., Lushchekina S.V., *etc. Molecules*, **2022**, 27, art. 7855.

АНТИМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АЛЬФА-ГИДРОКСИФОСФОНАТОВ

Давлетшин Р.Р.¹, Седов А.Н.¹, Соловьева А.А.¹, Яруллин А.Р.², Давлетшина Н.В.¹,
Курынцева П.А.³

¹Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 1/29.

²Отделение вирусологических и ультраструктурных исследований ФГБНУ
«ФЦТРБ-ВНИВИ», Казань, Россия
422701, Россия, г. Казань Научный городок, д. 2

³Институт экологии и природопользования КФУ, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань ул. Кремлевская, д. 18
alchemy-rus@yandex.ru

Альфа-гидроксифосфонаты являются одним из важнейших классов фосфорорганических соединений и обладают гербицидными, антибактериальными, противогрибковыми, антиоксидантными и противовирусными свойствами [1, 2]. Альфа-гидроксифосфонаты также могут быть прекурсорами для ряда потенциально биоактивных соединений - α-амино-, α-кето-, и гидроксифосфоновых кислот. Первоначальной целью настоящей работы является синтез и изучение антимикробной и противовирусной активности ряда простейших альфа-гидроксифосфонатов.

По реакции Абрамова нами получена широкая серия α-гидроксифосфонатов с целью их последующей модификации и исследования свойств (Схема. 1).

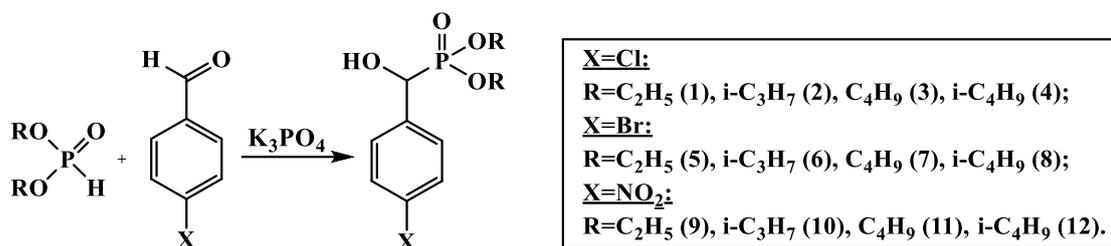


Схема 1. Схема синтез α-гидроксифосфонатов 1-12

Реакции протекали при комнатной температуре, без растворителя в течение 10 минут в присутствии фосфата калия как катализатора. Соединения 1-12 представляют собой порошки белого или желтого цвета, которые были выделены из реакционной смеси и очищены методом перекристаллизации из гексана. Структура соединений подтверждена комбинацией физических методов исследования: ЯМР ³¹P, ¹³C, ¹H, ИК-спектроскопией и рентгеноструктурным анализом. Установлено, что некоторые из полученных соединений проявляют антимикробное и противовирусное действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Desai J., Wang Y., Wang K., Wang S.R., Malwal E., *ChemMedChem*, **2016**, *11*, 2205-2215.
2. Dayde B., Pierra C., Gosselin G., Surleraux D., Llagouma A.T., Laborde C., Volle J.N., Virieux D., Pirat J.L., *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 1333-1337.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-23-00328,
<https://rscf.ru/project/24-23-00328/>

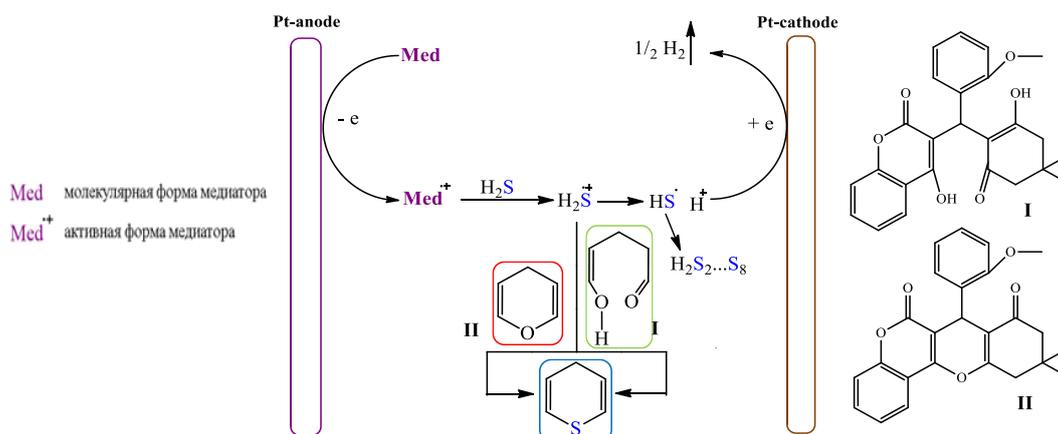
СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ 2H-ТИОХРОМЕН-2-ОНОВОГО РЯДА В УСЛОВИЯХ МЕДИАТОРНОГО ОКИСЛЕНИЯ СЕРОВОДОРОДА

Джарлкасов Р.И., Шинкарь Е.В., Берберова Н.Т., Федотова О.В.

Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, 16
dzharlkasovrus@gmail.com

В органическом синтезе и медицинской химии производные хроменов – один из важных классов биологически активных соединений, обладающих широким спектром действия [1,2]. Особый интерес к соединениям данного строения обусловлен необходимостью создания на их основе новых и эффективных лекарственных препаратов для терапии рака, способных целенаправленно атаковать конкретные биологические мишени. Повышение антиоксидантной активности производных хроменов достигается за счет увеличения количества хромофорных групп [3].

В работе исследованы реакции полифункциональных 2H-хромен-2-онов **I,II** с H₂S (1,6 В) в присутствии медиатора трис-*para*-толилфосфина (1,0 В), обладающего высокой стабильностью и способностью к регенерации на аноде. В качестве целевых продуктов электрохимических превращений соединений **I,II** образуются 2H-тиохромен-2-оны (55,6/12,5 %) и соли тиохромилия (42,1/7,1 %) по схеме:



Наиболее высокий выход продуктов реакции достигается в случае соединения **I**, что объясняется его склонностью к реакции S-циклизации на серу. Этот вариант образования 2H-тиохромен-2-онов термодинамически выгодней, чем замена атома кислорода в хроменовом цикле соединения **II**. Конверсия субстратов **I, II** составила 66,7 и 52,6 %, степень регенерации медиатора варьировалась в диапазоне 91,7-94,1 %. Компьютерное прогнозирование (PASS) позволило определить виды биологической активности полученных 2H-тиохромен-2-онов: противовирусная (42,5 %), противоопухолевая (43,2 %), гепатопротекторная (37,3 %), дерматологическая (66,8 %), противосоригатическая (65,4 %).

ЛИТЕРАТУРА

1. Alwan1 E.S., Mohareb R.M., *Bull. Chem. Soc. Ethiop*, **2023**, 37(6), 1539-1552.
2. Martins P. et al, *Molecules*, **2015**, 20, 16852-16891.
3. El-Sayed R., Mohamed K.S., Fadda A.A., *Afinidad*, **2018**, 75, 66-75.

Работа выполнена в рамках НИОКТР (№ госрегистрации 124041100136-5) ФАР.

СРАВНЕНИЕ СУБСТРАТНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ Су5-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ТРИФОСФАТОВ dU И dC В РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ИЗОТЕРМИЧЕСКОЙ АМПЛИФИКАЦИИ ДНК

Елифанов А.С., Чиркова П.А., Монакова П.М., Синников К.А., Чудинов А.В., Лапа С.А.

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32
alex.E.797@yandex.ru*

Использование флуоресцентно-меченных дезоксинуклеозидтрифосфатов (dNTP) в качестве субстратов для полимераз позволяет надежно детектировать накопление продукта. Метки часто обладают ингибирующим эффектом, поэтому выбор флуорофора, его пространственной структуры и длины линкера позволяет улучшить субстратную совместимость с полимеразой, повысить чувствительность и надежность молекулярно-биологического анализа [1].

Выполнено исследование субстратных характеристик Су5-меченных трифосфатов дезоксицитидина (dC) и дезоксиуридина (dU), различающихся длинами линкеров, соединяющих азотистое основание с ароматической группой красителя (1), и вторым гетероциклом флуорофора с четвертичным амином (2). Структуры соединений приведены в [2,3]. Изучали эффективность амплификации E_t, коэффициент встраивания и выход целевого продукта на примере двух реакций изотермической амплификации: рекомбиназной полимеразной амплификация (RPA) и амплификации по типу катящегося кольца (RCA). В качестве матрицы использовали геномную ДНК *Staphylococcus aureus*.

Было обнаружено влияние длины линкера (1) на плотность встраивания метки. Удлинение линкера с трех до шести атомов углерода при индивидуальном встраивании повысило способность полимеразы воспринимать меченные трифосфаты в качестве субстрата. Влияние длины линкера (2) было не столь выраженным. При этом модифицированные dU в каждой паре демонстрировали большую субстратную эффективность, чем модифицированные dC.

Проведенная работа может быть полезна при выборе флуоресцентных меток и природы нуклеотидов (dU или dC) в зависимости от пространственной структуры флуорофора и ГЦ-состава ДНК-матрицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапа С.А., Волкова О.С., Спицын М.А., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Гусейнов Т.О., Заседателев А.С., Чудинов А.В., *Биоорганическая химия*, **2019**, *45*, 392-402.
2. Шершов В.Е., Лапа С.А., Левашова А.И., Шишкин И.Ю., Штылев Г.Ф., Шекалова Е.Ю., Василисков В.А., Заседателев А.С., Кузнецова В.Е., Чудинов А.В., *Биоорганическая химия*, **2023**, *49*, 649–656.
3. Spitsyn M.A., Kuznetsova V.E., Shershov V.E., Emelyanova M.A., Guseinov T.O., Lapa S.A., Nasedkina T.V., Zasedatelev A.S., Chudinov A.V., *Dyes and Pigments*, **2017**, *147*, 199-210.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 22-14-00257.

СИНТЕЗ НОВЫХ НЕСИММЕТРИЧНЫХ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТЕРМИНАЛЬНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Залалтдинова А.В.¹, Смаилов А.К.², Садыкова Ю.М.¹, Герасимова Д.П.¹, Газизов А.С.¹, Бурилов А.Р.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

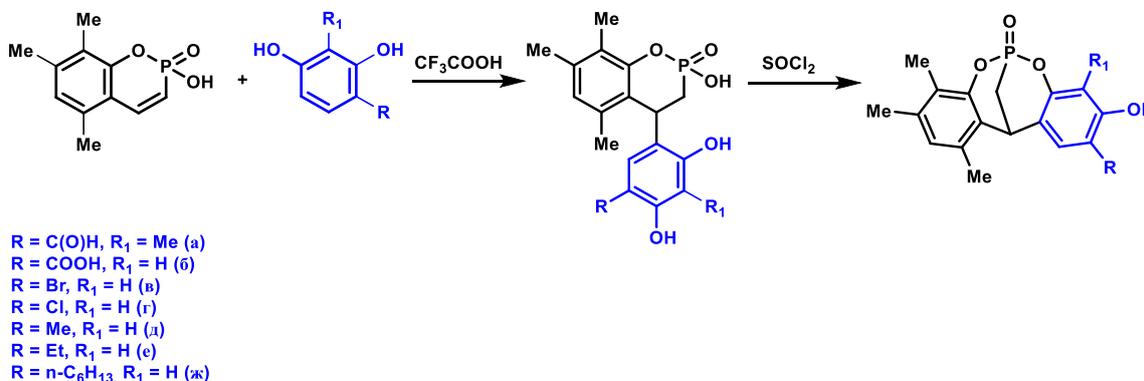
² Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Казань, Россия

420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68

azalaltdinova@mail.ru

Согласно литературным данным, поиск и создание фосфорсодержащих каркасных соединений, содержащих реакционноспособные функциональные группы, которые могут быть использованы для целенаправленной модификации и создания на их основе перспективных лекарственных препаратов различного типа является, актуальной и важной задачей элементоорганической, органической и медицинской химии.

На сегодняшний день в нашей группе разработана новая реакция производных фосфоринина (фосфакумарина) с функционально замещенными фенолами, которая в результате циклизации промежуточного фосфанофлаваноида приводит к синтезу каркасных фосфонатов несимметричного типа [1]. Разработанный нами подход отличает доступность исходных реагентов, простота реализации и не применение дорогостоящих и/или токсичных катализаторов.



Структура и состав полученных соединений подтверждены методами спектроскопии ЯМР ¹³C, ¹H, ³¹P, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI TOF) и рентгеноструктурного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zalaltdinova A.V., Sadykova Y.M., Gazizov A.S., Smailov A.K., Syakaev, V.V., Gerasimova D.P., Chugunova E.A., Akylbekov N.I., et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, *25*, 6327.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного Фонда и Академии наук Республики Татарстан по проекту № 23-23-100200, <https://rscf.ru/project/23-23-10020/>

ВЛИЯНИЕ ОСТАТОЧНОГО ПОЛИВИНИЛОВОГО СПИРТА НА ОБРАЗОВАНИЕ БЕЛКОВОЙ КОРОНЫ ПОЛИМЕРНЫХ ЧАСТИЦ

Сокол М.Б.^{1*}, Камаева О.Е.^{1,2*}, Клименко М.А.¹, Гуляев И.А.¹, Яббаров Н.Г.¹,
Моллаева М.Р.¹, Чиркина М.В.¹, Никольская Е.Д.¹

¹*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4*

²*Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ,
115409, г. Москва, Каширское шоссе, д.31*

E-mail: olekamaeva@gmail.com

** равный вклад авторов*

Белковая корона – это слой адсорбированных белковых молекул, который формируется на поверхности частиц при их попадании в кровь и влияет на биораспределение, фармакокинетику и терапевтическую функциональность частиц [1]. Известно, что поливиниловый спирт (ПВС), входящий в состав частиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (ПЛГА), влияет на размер, поверхностный заряд и гидрофобность частиц ПЛГА [2]. Целью данной работы является определение влияния концентрации остаточного ПВС на образование белковой короны частиц ПЛГА.

В данной работе частицы ПЛГА, нагруженные паклитакселом, были получены методом одинарного эмульгирования с использованием 5%, 2%, 1% и 0,5% ПВС в качестве стабилизатора эмульсии. Установлено, что при увеличении концентрации ПВС значения размера частиц уменьшались, а значения концентрации остаточного ПВС увеличивались.

Полученные частицы инкубировали с плазмой кролика при 37 °С в течении 30 мин при горизонтальном перемешивании. Выделение комплексов наночастиц с белками (НЧБ) из плазмы проводили центрифугированием. С целью разработки методики варьировали время центрифугирования и количество отмывок. Наиболее оптимальное время центрифугирования, при котором осаждение частиц было наибольшим, составило 30 мин. Количество повторов центрифугирования, при котором концентрация белков в НЧБ изменялась незначительно, составило 3.

На заключительном этапе работы были получены изотермы адсорбции белков и определена максимальная насыщаемость поверхности частиц белковыми молекулами.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено влияние концентрации остаточного ПВС на насыщаемость поверхности частиц ПЛГА белковыми молекулами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mahmoudi M., Landry M.P., Moore A., Coreas R. The protein corona from nanomedicine to environmental science // *Nature Reviews Materials*. – 2023. – Т. 8. – №. 7. – С. 422-438.
2. Sahoo S. K., Panyam J., Prabha S., Labhasetwar V. Residual polyvinyl alcohol associated with poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles affects their physical properties and cellular uptake // *Journal of controlled release*. – 2002. – Т. 82. – №. 1. – С. 105-114.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-25-00095, <https://rscf.ru/project/24-25-00095/>.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС: ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ ТЕСТЫ, ИММУНОГИСТОХИМИЯ, КТ/МРТ И ЛАЗЕРНАЯ СПЕКЛ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ

Камилова Р.Р., Карагузин Р.А., Муминов Д.Д., Самородов А.В.

*Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Уфа, Россия*

Оценка степени церебральной ишемии является одной из важных задач современной медицины. Ишемический инсульт представляет собой серьезную проблему для здоровья людей всех возрастных групп. При помощи своевременной диагностики данного состояния мы можем лучше понять патофизиологические процессы, происходящие в головном мозге, своевременно выявить заболевание, разработать стратегию лечения и профилактики, а также определить его исход. В данном докладе мы дадим сравнительную оценку методам диагностики ишемического инсульта, таким как гистологическое исследование – иммуногистохимия, поведенческие методы – различные тесты на выявление неврологического дефицита, инновационные методы – компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, функциональные методы – лазерная спекл-визуализация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Методы оценки неврологических нарушений в эксперименте // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17. – №. 4. – С. 22-28.
2. Bon L.I., Maksimovich N.Y. Methods of estimation of neurological disturbances in experimental cerebral ischemia // Биомедицина. – 2019. – Т. 15. – №. 2. – С. 69-74.
3. Martynova O.V. et al. Simulation of total brain ischemia in rats // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2015. – Т. 1. – №. 4 (6). – С. 69-74.
4. Ходанович М.Ю. и др. Исследование восстановительных процессов в зонах демиелинизации на модели ишемического инсульта у крыс. – 2019.
5. Кудабаяева М.С. и др. Неинвазивное исследование процессов регенерации на модели ишемического инсульта у крыс. – 2021.

Финансирование: Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23–25–00144 «Создание средства для коррекции депрессии при нарушении мозгового кровообращения», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России).

ТРАНСФОРМАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП АЛКОКСИАМИНОВ КАК МЕТОД УПРАВЛЕНИЯ ИХ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬЮ

Колесникова Ю.А.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30, E-mail: yak35@tpu.ru

Существует множество классов веществ, выступающих в качестве противоопухолевых агентов, однако главной проблемой остается высокий уровень системной цитотоксичности и низкая селективность действия препаратов [1].

Несомненным преимуществом в данном вопросе обладают прекурсоры активных алкильных радикалов. Аналогично активным формам кислорода (АФК) активные углерод-центрированные радикалы, генерирующиеся в результате реакции гомолиза, провоцируют окислительный стресс в клетках и, как следствие, их гибель. В то же время возможность контролируемого высвобождения цитотоксического агента *in situ*, непосредственно в клетке, во многом повышает селективность действия цитостатика.

В качестве прекурсоров активных алкильных радикалов в своё время был широко изучен класс веществ – алкоксиаминов. Кроме того, были достигнуты хорошие результаты в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, касающиеся аспектов биологической активности алкоксиаминов [2].

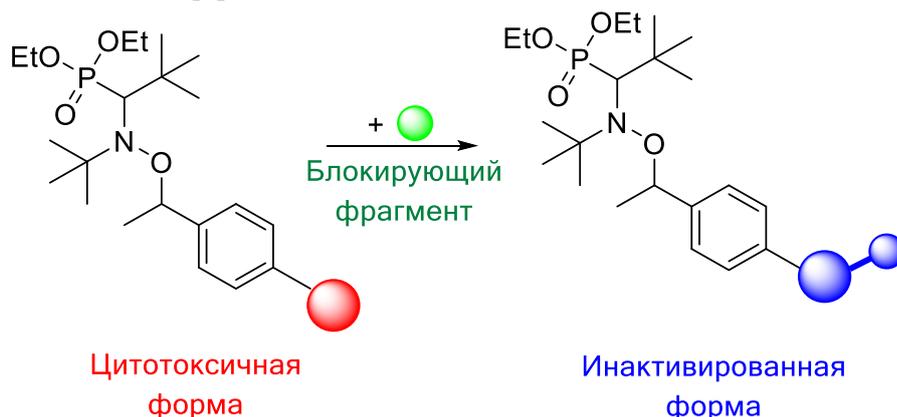


Схема 1. Блокировка свободной функциональной группы алкоксиамина, приводящая к изменению цитотоксичности

В рамках нашей работы трансформация ключевых функциональных групп в структуре алкоксиаминов рассматривалась как метод управления гомолизом и, как следствие, биологической активностью. Сравнительное исследование цитотоксичности проводилось на линиях здоровых клеток 3Т3-L1 (фибробласты мыши) и различных раковых линиях клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания «Наука» Министерства науки и образования России № 075-03-2024-118/1

ЛИТЕРАТУРА

1. Thurston D.E., Pysz I. Chemistry and pharmacology of anticancer drugs, *CRC press*, 2021
2. Попова, N.A., Sysoeva, G.M., Nikolin, V.P., *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2017, 164, 7, 61-65.

СИНТЕЗ ТЕТРАГИДРОФУРАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛЕСТАНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

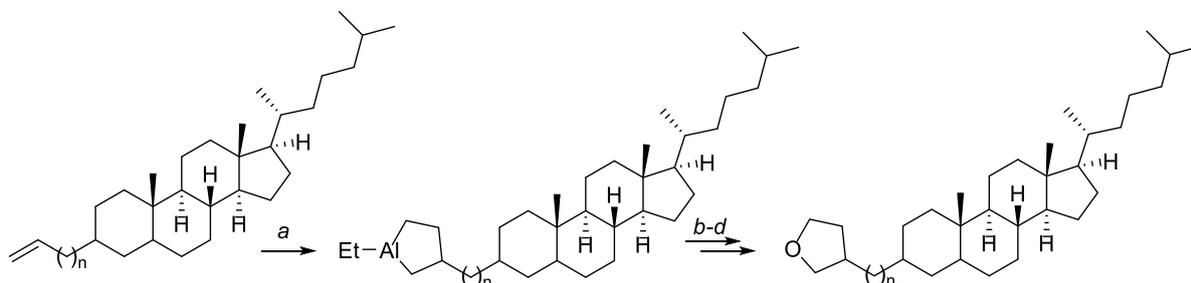
Конкин П.А.¹, Дуда К.А.¹, Джемилева Л.У.¹, Дьяконов В.А.¹

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, Россия, г.Москва, Ленинский проспект, д. 47
DyakovovVA@ioc.ac.ru

Разработка синтетических методов направленной модификации стероидов занимает особое место в органической химии, так как удается синтезировать новые классы соединений, обладающих высокой биологической активностью, участвующих в важнейших процессах, протекающих в организме. Введение функциональной группы в исходную молекулу стероида приводит к изменению или усилению его биологической активности.

Ранее нами было показано, что реакция каталитического циклоалюминирования непредельных соединений может быть применена в качестве эффективного метода модификации стероидных молекул [1-3].

В развитие указанных выше исследований, а также с целью получения новых классов стероидных соединений нами осуществлено Zr-катализируемое циклоалюминирование (3 β ,5 α)-3-винилхолестана и (3 α ,5 α)-3-аллилхолестана, последующими трансформациями *in situ* образующихся циклических алюминийорганических соединений с помощью кислорода воздуха в одну препаративную стадию получены соответствующие 1,4-диолы, на основе которых синтезированы ранее неописанные тетрагидрофурановые производные холестана.



$n = 0, 1$; a: Et_3Al , $[\text{Zr}] - 10\text{mol}\%$; b: O_2 ; c: H_3O^+ ; d: TsCl .

Показано, что синтезированные тетрагидрофурановые производные холестана проявляют высокий цитотоксический эффект на опухолевые клеточные линии, являются индукторами апоптоза и оказывают антимиотический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. D'yakovov V.A., Tuktarova R.A., Islamov I.I., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M., *Steroids*, **2013**, 78, 241–246.
2. D'yakovov V.A., Tuktarova R.A., Islamov I.I., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M., *Steroids*, **2013**, 78, 1298–1303.
3. D'yakovov V.A., Tuktarova R.A., Islamov I.I., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M., *Steroids*, **2016**, 108, 77–84.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 22-13-00160.

СИНТЕЗ, ОЧИСТКА, ОХАРАКТЕРИЗАЦИЯ, *IN SILICO* ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И *IN VITRO* ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИКОЛИНАМИДОВ

Крамарова Е.П.¹, Ляхман Д.Н.¹, Лагунин А.А.¹, Шмиголь Т.А.¹, Киселева Н.М.¹, Негребцкий В.В.¹

¹НИЦ ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
rsmu@rsmu.ru

Сульфобетаины, производные пиколинамидов, являются объектами интенсивных исследований из-за их необычной реакционной способности и широкого спектра применения. Целью работы являлось синтез и описание свойств новых соединений, производных пиколинамидов, а также прогнозирование биологической активности новых соединений и оценка токсичности *in vitro*.

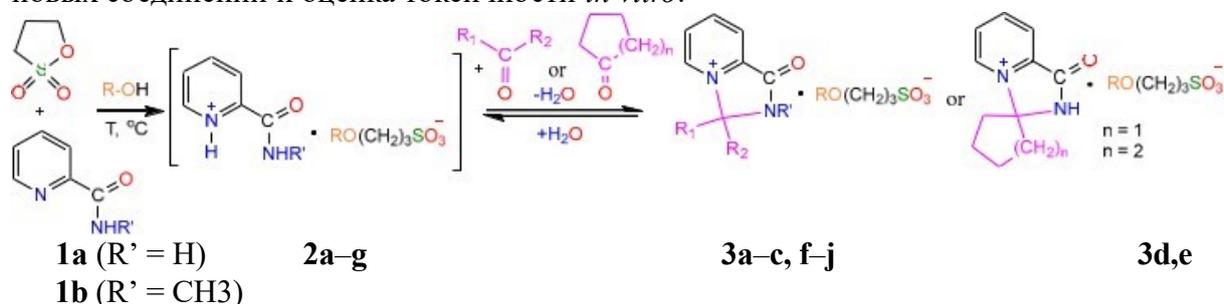


Рисунок 1. Общая схема синтеза новых производных пиколинамида

В ходе работы был осуществлен синтез линейки соединений с использованием коммерчески доступных реагентов. Общая схема синтеза соединений: смесь 0,005 моль соединения 1a или 1b и 0,006 моль 1,3-пропансульфоната в спирте кипятилась в течение 4 часов. Растворитель упаривали, а полученную соль 2a–g обрабатывали кетоном при кипячении в метаноле. Образующиеся кристаллы соли 3a–j отфильтровывали и высушивали. Выход большинства соединений высокий (75 – 94%). Структуры всех соединений были подтверждены методами ИК-спектроскопии, а также ЯМР спектроскопии при 300 МГц (¹H) и 75 МГц (¹³C) в D₂O в импульсном режиме.

Компьютерное моделирование в программе PASS выявило антипаркинсоническую активность ($P_a = 0.712$, $P_i = 0.007$) у соединений 3d и 3e (лабораторный шифр 1-24), что открывает перспективы для дальнейших исследований. Испытания на устойчивость к гидролизу показали, что соединения 3d и 3e неустойчивы в водной среде при нагревании до 80 °C в течение 5 часов. Соединение 3e является лидером для дальнейших тестов *in vitro* и *in vivo* ввиду более высокого выхода химической реакции. Соединение 3e (1-24) не проявило токсического действия в максимальных концентрациях в отношении линии клеток Raw 264.7, Hep-2, U251 в МТТ-тесте. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших исследований в области биологической активности и стабильности новых производных пиколинамида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kramarova E. P. et al. An expedient synthesis of a picolinamide-based betain bearing a 3-sulfonatopropyl substituent // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Т. 34. – №. 1. – С. 126-128.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 21-73-20250.

НОВЫЕ АМИДОФОСФАТЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Куандыкова А.Б.¹, Джиембаев Б.Ж.¹, Диярова Б.М.¹, Жуманова Н.А.¹, Акылбеков Н.И.²

¹Казахский национальный женский педагогический университет, Алматы, Казахстан
050000, Казахстан, г. Алматы, ул. Гоголь, 114к1.

²Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Кызылорда, Казахстан
120014, Казахстан, г. Кызылорда, ул. Айтеке би, 29А
bota.kuandyk1702@gmail.com

Дальнейшее развитие теоретических и прикладных вопросов, проводимых нами исследований, связано с разработкой методов синтеза новых амидофосфатов и их модифицированных производных на основе 1-этинил-1-аминоциклогексана, м-фенилендиамина, 3-метоксифениламина, 2-метоксифенилэтиламина и диалкилфосфористых кислот в условиях реакции Тодда-Атертона, с использованием микроволнового облучения, установление строения синтезированных соединений современными физико-химическими методами анализа, скрининг полученных соединений на биологическую активность. На основе 1-амино-1-этинилциклогексана и диалкилфосфитов в условиях реакции Тодда-Атертона с применением микроволнового облучения с высокими выходами были выделены и охарактеризованы диалкил-*N*-(1-этинилциклогексан-1-ил) амидофосфаты, а также осуществлен синтез новых *N,N'*-диэтиленимино- и (*N,N'*-тетраметиламино)- *N''*(1-этинилциклогекс-1-ил)триамидофосфатов. Фосфорилированием 3-метоксифениламина и 2-метоксифенилэтиламина диалкилфосфитами в условиях реакции Тодда-Атертона получены новые диалкилфенилфосфорамидаты и диэтил(3-метоксианилино)фосфаты. На основе м-фенилендиамина и диалкилфосфитов в условиях реакции Тодда-Атертона с применением микроволнового облучения были получены тетраалкил-1,3-фениленбис-(фосфорамидаты) [1-3].

Состав, индивидуальность и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

В результате биологических испытаний были выявлены препараты, обладающие высокой биологической активностью на рост, развитие и урожайность сельскохозяйственных культур [4-5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Dzhiembaev B.J., Kuandykova A.B. *Eurasian Chemico-Technological Journal*, **2023**, 25(1), 57-64.
2. Kuandykova A.B., Dzhiembaev B.Zh. *Russian Journal of General Chemistry*, **2023**, 93(6), 1386 – 1390.
3. Куандыкова А.Б., Джиембаев Б.Ж. *Известия НАН РК*, **2024**, 1(458), 70–82.
4. Джиембаев Б.Ж., Куандыкова А.Б. *Патент РК 35532*, **2022**, № 8, 1-9.
5. Джиембаев Б.Ж., Куандыкова А.Б. *Патент РК 35444*, **2021**, № 52, 1-9.

Работа выполнена при поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования РК за счет ГФ № AP19678514 (2023-2025 гг.).

ПОЛУЧЕНИЕ С ПОСЛЕДУЮЩИМ АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕМ 9,11-ДИАМИНО-12-(ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)-12Н-БЕНЗО[5,6]ХРОМЕНО[2,3- В]ПИРИДИН-10-КАРБОНИТРИЛА

Курскова А.О.¹, Фролов К.А.¹, Доценко В.В.², Кривоколыско С.Г.¹

Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени
Владимира Даля, Луганск

²Кубанский государственный университет, Краснодар

Хроменопиридины являются одним из важных биологически активных гетероциклических соединений, которые обладают обширным фармакологическим потенциалом [1,2]. Для получения различных функционально замещенных хроменопиридинов применяют как многостадийные, так и мультикомпонентные реакции. В работе [3] описан способ получения таких соединений с использованием реакции взаимодействия салицилового альдегида с димером малонитрила (**1**) и пиперидином. Используя данный синтетический подход, путем взаимодействия β -гидроксиафтаальдегида с димером **1** и пиперидином в этаноле был получен 9,11-диамино-12-(пиперидин-1-ил)-12Н-бензо[5,6]хромено[2,3-*b*]пиридин-10-карбонитрил (**2**), который после выделения без последующей очистки был использован в реакции аминометилирования.

Таким образом, при взаимодействии соединения **2**, избытка первичного аммина и формальдегида в этаноле при кратковременном кипячении был получен продукт **3**. В ходе данной реакции происходит замещение пиперидинового фрагмента метиламином, формирование под действием формальдегида частично гидрированного пиримидинового цикла, этоксиметилирование свободной аминогруппы с участием растворителя – этанола (Рис. 1).

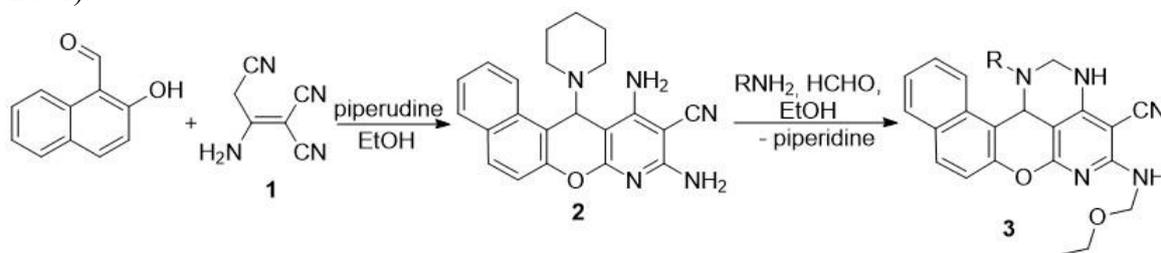


Рисунок 1. Получение и аминометилирование 9,11-диамино-12-(пиперидин-1-ил)-12Н-бензо[5,6]хромено[2,3-*b*]пиридин-10-карбонитрил

Строение соединения **3** было изучено с использованием методов ЯМР спектроскопии на ядрах ¹H и ¹³C (DEPTQ), а также ИК-спектрофотометрии и элементного анализа. Кроме этого, структура соединения **3** была однозначно доказана с привлечением метода рентгеноструктурного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Элинсон М.Н., *Успехи химии*, **2021**, 90(1), С. 94–115.
2. Ryzhkova Y.E., *ARKIVOC*, **2020**, Р. 193–208.
3. Shaabani A., *Molecular Diversity*, **2010**, 14(1), Р. 179–182.

РАЗРАБОТКА АНТИАГРЕГАНТОВ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИЕНТАНОВ

Кунаккулова З.Т.¹, Азнагулова Г.И.¹, Алексеева Л.В.¹, Камалова А.И.¹,
Низамутдинов Т.Р.¹, Нурланова С.Н.¹, Самородов А.В.¹

¹*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
zulfiakunakkulova0@gmail.com*

Антиагрегантная терапия занимает ключевую позицию в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Антиагреганты нацелены на различные пути активации тромбоцитов и обладают специфическими фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками, которые предполагают клинически значимые межлекарственные взаимодействия [1]. Однако клиницисты при применении классических антиагрегантов в лечение различных сосудистых заболеваний всё чаще сталкиваются с серьезными кровотечениями и другими тяжелыми осложнениями терапии [2]. Производные тиентанов показали высокую активность в отношении влияния на агрегацию тромбоцитов. В связи с этим, поиск потенциальных лекарственных средств в ряду данных соединений, является одним из перспективных направлений современной фармакологии.

В рамках данного исследования проводилась оценка антиагрегационного потенциала 3-замещенных тиентанов. Исследование антиагрегационной активности проводили *in vitro* с использованием периферической венозной крови. В качестве стабилизатора венозной крови использовали 3,8% раствор цитрата натрия. Изучение влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Борна [3] с использованием агрегометра «АТ-02» (НПЦ "Медтех", Москва, Россия). В качестве индукторов агрегации использовались аденозиндифосфат (АДФ; 20 мкг/мл) и коллаген (5 мг/мл) производства компании "Технология-Стандарт", Барнаул, Россия.

В ходе исследования новые производные 3-замещенных тиентанов показали высокую антиагрегационную активность. Таким образом, изученные соединения обладают высоким потенциалом в качестве основы для разработки новых эффективных антиагрегантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gelbenegger G., Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* **2022**, 15(10), 1177-1197. doi:10.1080/17512433.2022.2121702
2. Flumignan C. D., Nakano L. C., Baptista-Silva J. C., Flumignan R. L. Antiplatelet agents for the treatment of deep venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* **2022**, 7, 7. doi:10.1002/14651858
3. Harrison P. Platelet function analysis. *Blood Reviews.* **2005**, 19, 111-123.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №23-25-00144 «Создание средства для коррекции депрессии при нарушении мозгового кровообращения».

СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМОГО ПОРФИРИНА, СОДЕРЖАЩЕГО N-МЕТИЛПИРИДИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ И ОСТАТОК ИНДОЛА ДЛЯ ОСАЖДЕНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

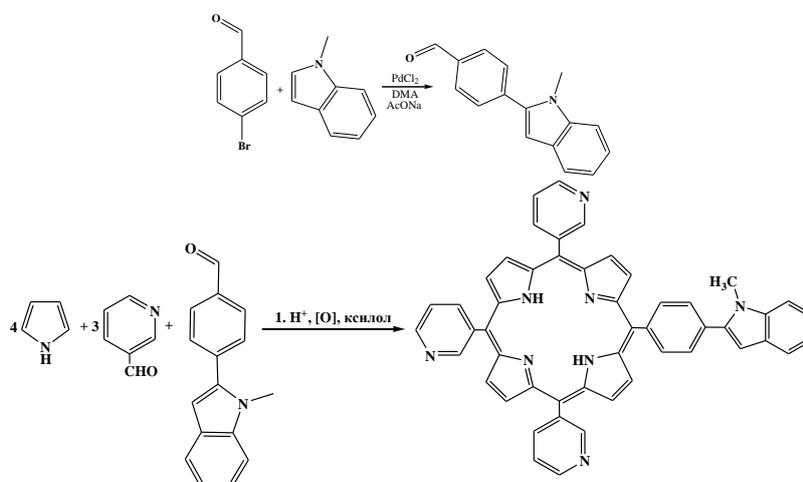
Лебедев М.А.¹, Киселев А.Н.², Юрина Е.С.²

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г. Иваново пр. Шереметьевский, д. 7

²Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.

mishael1993@ya.ru

Успешные эксперименты по секвенированию или генотипированию требуют высоких концентраций высокоочищенной ДНК с высокой молекулярной массой и структурной целостностью, что ограничивает применимость существующих наборов для экстракции ДНК, предназначенных для короткого считывания (ниже 250 оснований). Коммерческие наборы для экстракции ДНК включают этапы, которые генерируют сильно фрагментированные молекулы ДНК. Поэтому разработка стратегий экстракции ДНК, которые обеспечивают сохранение молекул с высокой молекулярной массой, высокую степень чистоты и увеличение общего выхода ДНК, стали критически важными для проведения сложных генетических исследований. В настоящее время предложены различные подходы для выделения высокомолекулярной ДНК, среди них использование ионных жидкостей, электрофорезное разделение на специальных гелях, использование полимеров. Все указанные подходы весьма трудоемки. Альтернативный способ высвобождения ДНК - с помощью водорастворимого порфирина, содержащего индольный фрагмент и катионные группы. Строение порфирина позволяет ему одновременно взаимодействовать с двумя молекулами ДНК и вызывать агрегацию ДНК. Целью данной работы являлась оптимизация условий синтеза данного порфирина. Для получения порфирина проводилось палладий катализируемое сочетание п-бромбензальдегида с N-метилиндолом. Далее смешано-альдегидной конденсацией 3-пиридилкарбальдегида и полученного 4-гетерилбензальдегида, в соотношении 3:1, с пирролом получали несимметричный порфирин с остатком индола и его последующая кватернизация по пиридильным фрагментам (схема). Структура порфирина доказана методами ¹H ЯМР, ЭСП, ИК и MALDI-TOF.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-13-00235.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИКОЛИНАМИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ КРЫС С НЕЙРОТОКСИНОВОЙ МОДЕЛЬЮ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ляхман Д.Н.¹, Янковская С.К.¹, Киселева Н.М.¹, Негребецкий В.В.¹

¹НИЦ ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
rsmu@rsmu.ru

Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространенности нейродегенеративным заболеванием, затрагивающим миллионы людей по всему миру. Настоящее исследование направлено на оценку эффективности нового производного пиколинамида, который потенциально может улучшить моторные функции и предоставить новые возможности для терапии БП [1].

В эксперименте использовались 26 крыс-самцов линии Wistar (350-400 г). Для моделирования БП животным под общим внутривенным наркозом (Тайлетамин + золазепам 20 мг/кг и Ксилазин 7 мг/кг) была проведена хирургическая операция с введением нейротоксина 6-гидроксидофамина (2 мкл, 10 мкг/мкл) в вентролатеральный стриатум правого полушария (AP -1,2 мм, ML -3,9 мм, DV – 5,0 мм) с помощью стереотаксической установки.

Животные были разделены на три группы: ложнооперированные (ЛО) – 6 крыс, контрольные модельные животные, получавшие раствор-носитель (10 крыс), и модельные животные с терапией производным пиколинамида (лабораторный шифр 1-24) (10 крыс). Препараты вводили 14 дней, начиная с 65 дня после операции. Перед началом введения препаратов и начиная с 10 дня введения тестировалось поведение животных в Открытом поле, тест Цилиндре и Шагающем тесте. На 14 день введения препаратов животные подвергались эвтаназии.

Результаты исследования показали, что процентное соотношение использования левой (контралатеральной, поврежденной) конечности у группы исследуемого вещества, составило $48,99 \pm 4,52\%$, что отличается от контрольной группы животных ($41,87 \pm 4,52\%$) ($p < 0,05$). В тесте Открытое поле выявлено различие в выборе направления движения: крысы контрольной группы чаще выбирали поворот направо ($59,63 \pm 5,41\%$) vs группы животных с терапией ($50,20 \pm 4,31\%$) ($p < 0,05$). В Шагающем тесте установлено, что животные контрольной группы чаще использовали правую переднюю конечность ($60,26 \pm 3,3\%$) по сравнению с животными с терапией ($51,02 \pm 1,98\%$) ($p < 0,05$). Отличий между исследуемой группой и группой ЛО не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о потенциале нового производного пиколинамида в улучшении двигательных функций и снижении симптомов, связанных с болезнью Паркинсона у экспериментальных животных. Эти результаты требуют дальнейших исследований для подтверждения эффективности и безопасности препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kramarova E.P. et al. Reaction of Picolinamides with Ketones Producing a New Type of Heterocyclic Salts with an Imidazolidin-4-One Ring // Molecules. – 2023. – Т. 29. – №. 1. – С. 206.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 121051700257-3.

ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 13-ДИАЗОФЕНИЛДИГИДРОБЕРБЕРИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ АГЕНТОВ

Манушко М.В.¹, Амирджанов Ф.Ф.¹, Буров О.Н.¹, Енин Я.С.²

¹ Южный федеральный университет,
344006, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая 105/42

² ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России
344037, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63
mmanushko@sfedu.ru

Берберин (**1**) – изохинолиновый алкалоид, обладающий обширным спектром биологической активности, в частности антибактериальной, антимикробной и противораковой. [1] В данной работе был произведен синтез ряда 8-производных 13-дiazофенилдигидроберберина для использования их в качестве потенциальных противораковых агентов.

В ходе исследования нами были синтезированы различные 8-замещенные дигидроберберины **2** с последующей трансформацией их при помощи реакции диазотирования в соответствующие 13-дiazофенилдигидроберберины **3** (схема 1). Азосочетание производилось смеси вода-ацетон, с последующей перекристаллизацией продуктов.

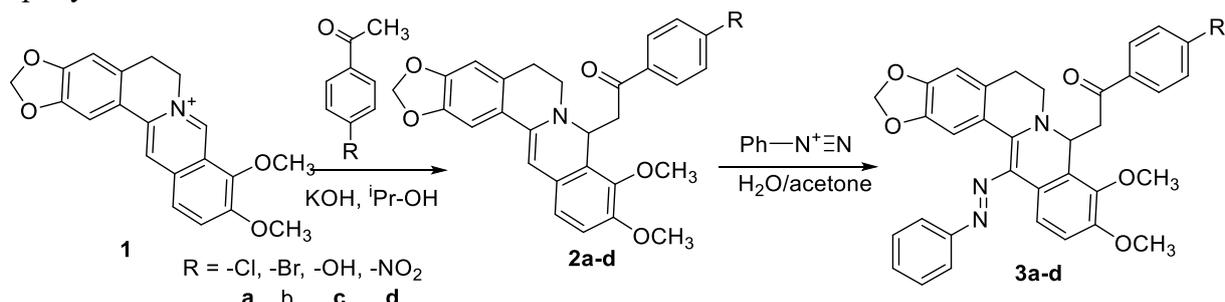


Схема 1

Молекулярный докинг производных **3** показал, что полученные соединения имеют оптимальное сродство к активному центру фермента NOX4, энергия афинности составила 8-9 ккал/моль, что свидетельствует об их потенциальной антиоксидантной активности. Исследования *in vitro* соединений **3a** и **3b** показали значительный химиотерапевтический потенциал по отношению к линии H1299 немелкоклеточной карциномы легкого, CL₅₀ составила 0,072 и 0,095 мкмоль/л соответственно. Гибель клеток наблюдалась в основном за счет процесса апоптоза. Противораковая активность производных **3** превосходит активность исходного берберина, для которого CL₅₀ составила 0,220 мкмоль/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечепуренко И.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова Г.А. *Химия в интересах устойчивого развития*, **2010**, 18, 1-23.

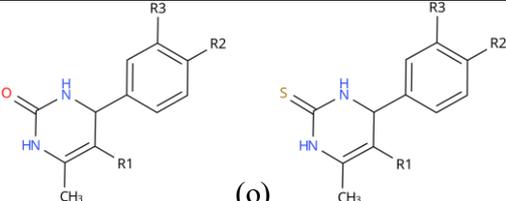
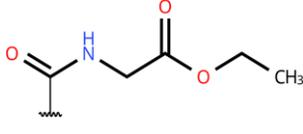
ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ИЗОФОРМ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4,4-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНА МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Хайруллина В.Р., Мартынова Ю.З., Максимов Л.С.

Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия
450076, Россия, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
martynovayuz@gmail.com

В данной работе методом молекулярного докинга исследована стерическая комплементарность 20 производных 1,2,3,4-тетрагидропиримидина (таблица 1) с учётом стереоизомерии с активными центрами изоформ циклооксигеназ: ЦОГ-1 (3n8x) и ЦОГ-2 (1рхх). Положение и энергию связывания (E_{bind}) лигандов в активных центрах белков определяли в программе PyRx 0.9.2 [1]. Координаты активных центров определяли, исходя из положения нативных лигандов: нимесулида для ЦОГ-1 и диклофенака для ЦОГ-2. Размер решетки составлял 25 Å [2].

Таблица 1. Структурные формулы моделируемых соединений

Код соединения	Структурные формулы		
	R ₁	R ₂	R ₃
1	 (o)	-H	-H
2		-OCH ₃	-OH
3		-H	-OCH ₃
4		-H	-OH
5		-H	-NO ₂
1a	 (s)	-H	-H
2a		-OCH ₃	-OH
3a		-H	-OCH ₃
4a		-H	-OH
5a		-H	-NO ₂

В результате позиционирования лигандов в активные центры изоформ ЦОГ были получены значения энергии связывания, сопоставимые по величине с арахидоновой кислотой (-5.80 ккал/моль в ЦОГ-1, 6.30 ккал/моль в ЦОГ-2). Ряд стереоизомеров: о3аS, о5R, о5аS, s3S, s5R, s5S, s5аS о1аS, о4аS, о5R, о5аS, о5аR, s1S, s1аS, s4аR, s4аS, s5R, s5S по эффективности связывания с изоформами ЦОГ сопоставимы с нативным лигандом: диклофенаком (-8.10 ккал/моль в ЦОГ-1, -7.48 ккал/моль в ЦОГ-2). Однако надёжный результат может быть получен только в ходе испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

- Dallakyan S., Olson A.J. *Methods Mol. Biol.*, **2015**, 1263, 243-250.
- Khazimullina Y.Z., Gimadieva A.R., Khairullina V.R., Zainullina L.F., Vakhitova Y.V., Mustafin A.G. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2022**, 48, 1027-1035.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №19-73-20073, <https://rscf.ru/project/19-73-20073/>.

СИНТЕЗ ТРИ- И ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ БИФУРАНОВЫХ СТРУКТУР НА ОСНОВЕ ФУРАНСОДЕРЖАЩИХ ГЕМ-БРОМНИТРОЭТЕНОВ

Минаева В.Ю.¹, Маршев Е.Д.², Попов Г.С.², Пилипенко И.А.¹, Степанова А.М.¹,
Озерова О.Ю.¹, Макаренко С.В.¹

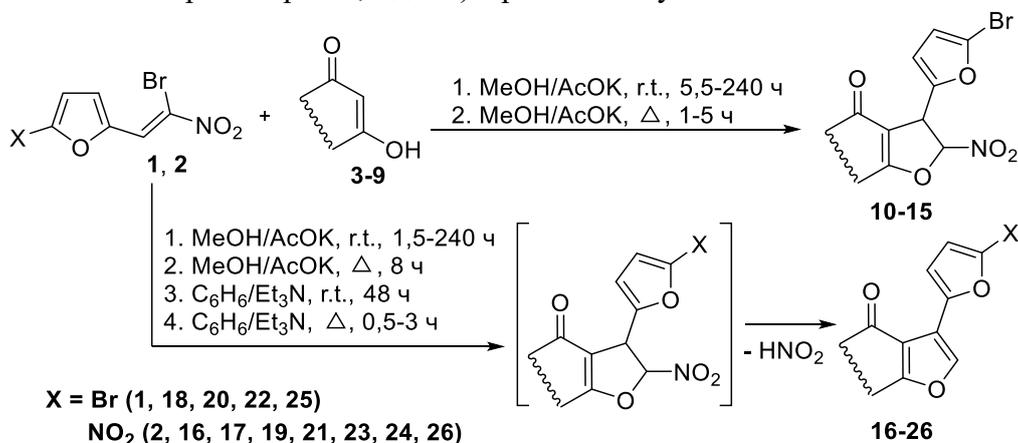
¹Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
191186 Санкт-Петербург, наб. р. Мойки 48.

e-mail: kohrgpu@yandex.ru

²Вторая Санкт-Петербургская Гимназия,
190031, Санкт-Петербург, ул. Казанская, дом 27, 48.

Известно, что фурановый цикл является ключевым структурным фрагментом ряда антибактериальных, диуретических и противоопухолевых препаратов [1, 2], а фурансодержащий гем-бромнитроалкен – 2-(5-бромфуран-2-ил)-1-бром-1-нитроэтен (Furvina®) применяется в лечении дерматологических инфекций [3]. Таким образом, изучение химического поведения таких высоко активных фурансодержащих гем-бромнитроэтеннов позволяет синтезировать оригинальные вещества с фурановым фармакофорным фрагментом и потенциальными биологически активными свойствами.

Нами изучено поведение гем-бромнитроэтеннов **1**, **2** в реакциях с карбо- и гетероциклическими СН-кислотами (5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 4-гидрокси-6-метил-пиран-2-он, 4-гидроксихромен-2-он, 2-гидроксинафталин-1,4-дион, 4-гидрокси-7,7-диметил-7,8-дигидрохромен-2,5-дион, 4-гидроксипиранохромен-2,5-дион и 4-гидрокси-7-метилпиранопиран-2,5-дион) в различных условиях.



Оказалось, что 5-бромфурильный гем-бромнитроэтен **1** в среде безводного метанола в присутствии ацетата калия, преимущественно, образует три- и тетрациклические гетероциклические структуры дигидрофуранового ряда **10-15**. В то же время, реакции 5-нитрофурильного гем-бромнитроэтена **2** в тех же условиях не останавливаются на образовании дигидрофуранов, а протекают глубже по пути элиминирования HNO₂ с получением фурановых структур **16-26**. Аналогичный маршрут реализуется и в среде безводного бензола в присутствии триэтиламина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. *Основы органической химии лекарственных веществ*. - М.: Химия, **2001**, 188.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. - М.: Новая волна, **2012**, 1216.
3. Fabbretti A. et al. *Nucleic Acid Research*. **2012**, *40*. 10366.

ОКИСЛЕНИЕ КРАСНОГО ФОСФОРА В ФОСФАТ ПРИ ПОМОЩИ *ASPERGILLUS NIGER*

Миндубаев А.З.¹, Бабынин Э.В.², Гоголашвили Э.Л.³, Галимова А.Р.⁴

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Казань, Россия

² Татарский НИИХП ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

³ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

⁴ Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н.
Туполева, г. Казань, Россия

E-mail: a.mindubaev@knc.ru; mindubaev-az@yandex.ru

В представленной работе исследовалась возможность использования метода биотрансформации для ликвидации последствий загрязнения красным фосфором с использованием грибов черных аспергиллов *Aspergillus niger*. Ранее данный метод использован для окисления белого фосфора, который имеет первый класс опасности, до безвредных фосфат-ионов. Красный фосфор намного более термодинамически стабилен, и это затрудняет его ферментативный метаболизм. Вследствие большей термодинамической устойчивости, красный фосфор, в сравнении с белым, должен медленнее и с большим трудом подвергаться биологической, ферментативной деструкции. Поэтому, разработка способа биотрансформации красного фосфора актуальна. В представленной работе показаны полученные количественные данные по биотрансформации красного фосфора *A. niger* AM1 ВКМ F-4815D.

Установлено достоверное увеличение скорости окисления красного фосфора, выраженное через накопление фосфат-ионов. Фосфат-ионы являются конечным продуктом окисления под воздействием метаболизма растущего в культуральной среде аспергилла. Для точной оценки биотрансформации красного фосфора проводилось добавление содержания фосфатов в биомассе гриба, который интенсивно поглощает фосфат-ионы из окружающей среды, к измеренной концентрации фосфат-ионов в культуральной среде. Соответственно, можно предполагать, что с учетом фосфатов в биомассе разница между контролем и опытом должна быть существенной. По сравнению с контролем – стерильной средой, содержащей красный фосфор, скорость возрастает в 1.25 раз. Разница достоверная и проявляется в каждом повторе эксперимента [1]. Причина небольшого увеличения скорости окисления заключается в окислении красного фосфора в процессе хранения. Поскольку аспергилл изначально рос в среде, обогащенной фосфатами, активность процесса биотрансформации красного фосфора была снижена по сравнению с теоретически возможной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миндубаев А.З., Галимова А.Р., Кузнецова О.Н., Ахбарова Л.И., Бабынин Э.В., Бадеева Е.К. // Вестник технологического университета, **2023**, 26, 41-45. DOI: 10.55421/1998-7072_2023_26_10_41

ХЛОРИДЫ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ КАК НОВЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ С УЧАСТИЕМ 5-АМИНОТЕТРАЗОЛА

Минеева И.В.^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, химический факультет,
Минск, Республика Беларусь

220030, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, 4

²НИИ Физико-химических проблем, Белорусский государственный университет,
Республика Беларусь,

220006, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ленинградская, 14

i.mineyeva@yandex.ru

Получены новые производные 3,4-дигидропиримидина **1-6** на основе мультикомпонентной реакции Биджинелли при участии 5-аминотетразола (**7**), альдегидов **8**, **9**, 1-3-дикарбонильных соединений **10-12** и солей редкоземельных металлов как катализаторов данного превращения [1,2] при кипячении в этаноле.

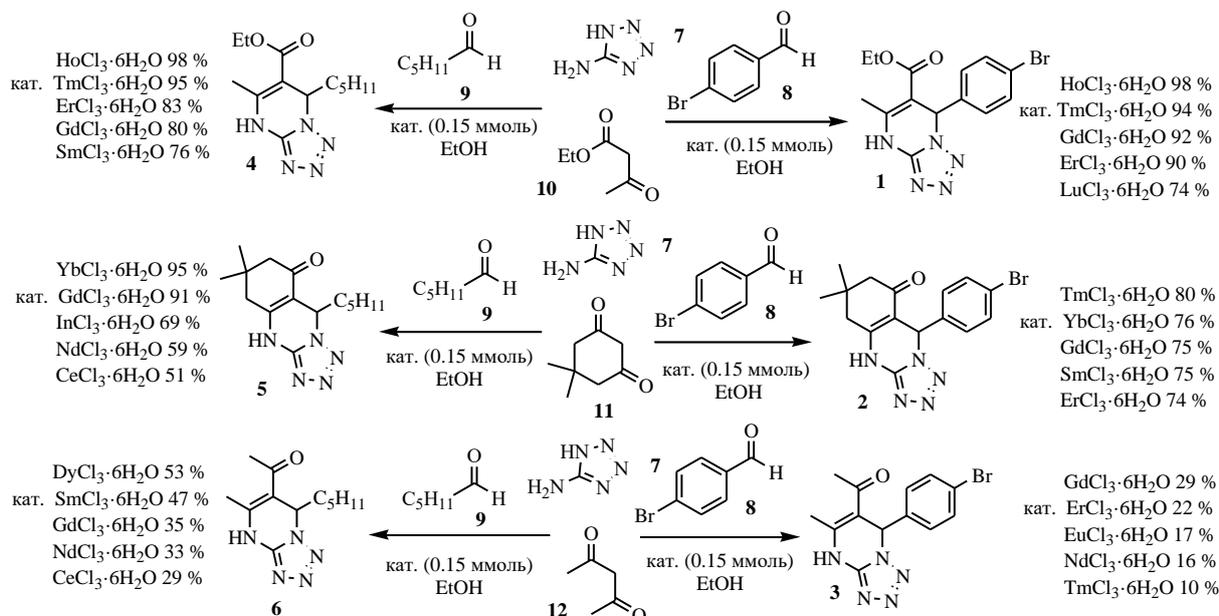


Рисунок 1. Синтез продуктов МКР Биджинелли **1-6** при участии 5-аминотетразола

Анализ фармакологической активности полученных соединений проводили с помощью компьютерных технологий *in silico* на платформе PassOnline, SwissADME, ProTox-II и сервиса PerMM.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минеева И.В., Фалетров Я.В., Старовойтова В.А., Шкуматов В.М. *Ж. орг. химии*, **2022**, *58*, 248-263.
2. Минеева И.В., Фалетров Я.В., Старовойтова В.А., Шкуматов В.М. *Ж. орг. химии*, **2022**, *58*, 686-705.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГПНИ (№ Гос. рег. 20240340).

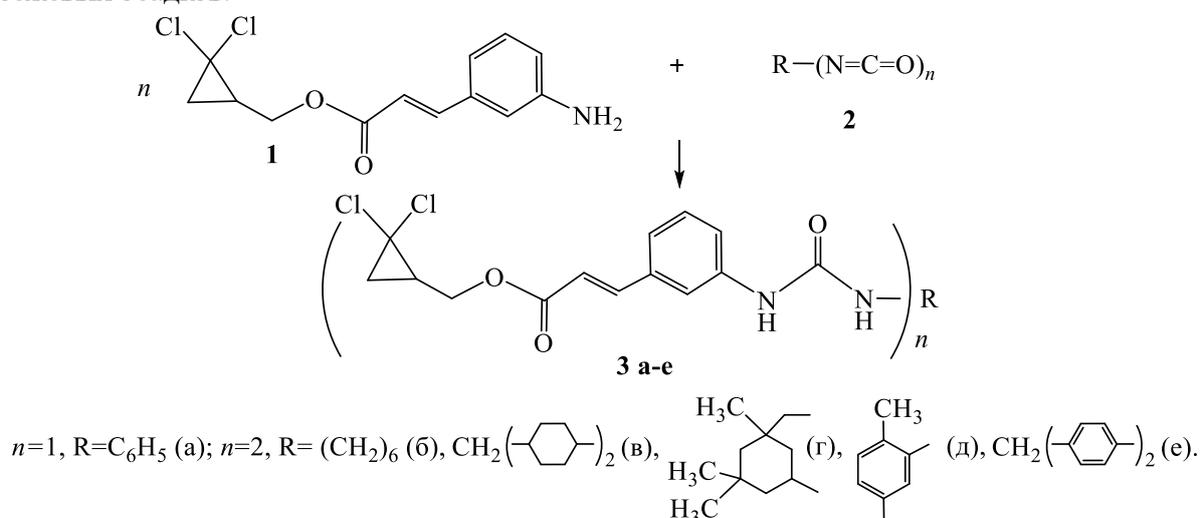
РЕАКЦИИ МОНО- И ДИИЗОЦИАНАТОВ С *E*-2,2-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПИЛМЕТИЛ-3-(3-АМИНОФЕНИЛ)ПРОПЕНОАТОМ

Митрасов Ю.Н., Савинова Н.П., Афанасьева К.С., Якимова О.В.

Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева

Известно, что взаимодействие изоцианатов с аминами является одним из наиболее эффективных методов синтеза мочевины различного типа замещения [1]. Ранее нами было описано взаимодействие изоцианатов с *gem*-дихлорциклопропилметил-4-аминобензоатом [1]. Перспективным продолжением этих исследований представляется использование в качестве амина *E*-2,2-дихлорциклопропилметил-3-(3-аминофенил)пропеноата (1), который содержит такие важные биогенными группы, как фрагменты коричной кислоты и замещенного трехчленного карбоцикла.

В связи с этим целью работы явились синтез и изучение реакций *E*-2,2-дихлорциклопропилметил-3-(3-аминофенил)пропеноата с моно- и диизоцианатами. В качестве изоцианатов были использованы коммерчески доступные фенилизоцианат, 4,4'-метиленис(циклогексализоцианат), гексаметилен-, изофорон-, 2,4-толуилен- и 4,4'-метиленисдифенилдиизоцианаты. Реакции проводили в среде абсолютных бензола или 1,4-диоксана при температуре 25-90°C. Контроль за протеканием реакций и чистотой образующихся соединений осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах типа «Silufol». Образующиеся мочевины (3а-е) выпадают из раствора в виде бесцветных или бежевых осадков.



Методами ИК- и ЯМР ¹Н спектроскопии установлено, что в результате реакций нуклеофильного присоединения по изоцианатной группе образуются новые типы потенциально биологически активных несимметричных 1,3-диарилмочевин и -бисмочевин (3а-е).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова Т.П., Голубева И.А., Глебова Е.В. *Успехи химии*, 1985, 54, 429-449.
2. Митрасов Ю.Н., Савинова Н.П., Афанасьева К.С. Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты: тез. докл. I Междисциплин. всерос. молодеж. науч. школа-конф. с междунар. участием. – Казань, 2023, 186.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СУБСТРАТНОГО ПОВЕДЕНИЯ Cy5-МЕЧЕННЫХ dU и dC В ПЦР

Монакова П.М., Шершов В.Е., Чудинов А.В., Лапа С.А.

*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии
наук, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 32
polina.monakova02@gmail.com*

Цианиновые красители широко используются для введения метки в нуклеиновые кислоты. На встраивание флуоресцентно-меченных нуклеотидов в растущую цепь ДНК в процессе ПЦР могут влиять: структура и заряд линкера и флуорофора, используемая ДНК-полимераза, ГЦ-состава матрицы [1, 2].

Проведено сравнение субстратных свойств шести пар флуоресцентно-меченных трифосфатов dU и dC в ПЦР с Taq-полимеразой на матрицах с выражено преобладающим АТ- и ГЦ-составом (кинетика реакции и плотность встраивания метки). Модифицированные dU и dC в каждой паре содержали идентичные флуоресцентно-меченные заместители, которые для разных пар отличались длиной линкеров между азотистым основанием и флуорофором, между четвертичной аммониевой группой и вторым гетероциклом флуорофора, а также структурой самого флуорофора.

Влияние структуры заместителя, вида нуклеотида в паре и состава матрицы на кинетику реакции было незначительным (эффективность амплификации «Е» определяли методом ПЦР в режиме реального времени). Производные дезоксиуридина являются лучшими субстратами для матриц различного ГЦ-состава, по сравнению с производными дезоксицитидина, благодаря существенно большей эффективности встраивания. Большая длина линкера между флуорофором и азотистым основанием увеличивает эффективность встраивания для обоих дезоксинуклеозидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шершов В.Е. и др. *Биофизика*, **2015**, 60, 1216-1218.
2. Lapa S.A., Chudinov A.V., Timofeev E.N. *Mol. Biol. (Mosk.)*, **2016**, 58, 79-92.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 22-14-00257.

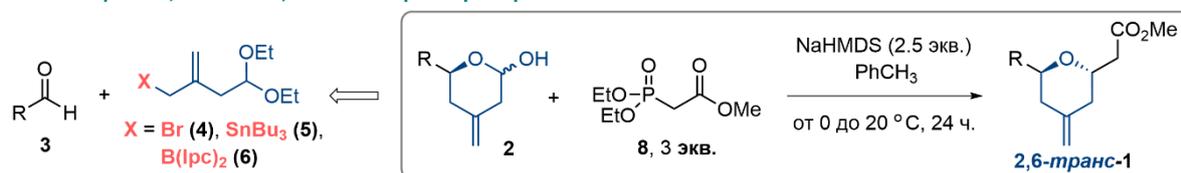
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ *ТРАНС*-2,6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВ КАСКАДНОЙ РЕАКЦИЕЙ ОЛЕФИНИРОВАНИЯ ЛАКТОЛОВ / ЦИКЛИЗАЦИЕЙ ПО *ОКСА*-МИХАЭЛЮ

Некрасова Е.А.,^a Масюк В.С.^a

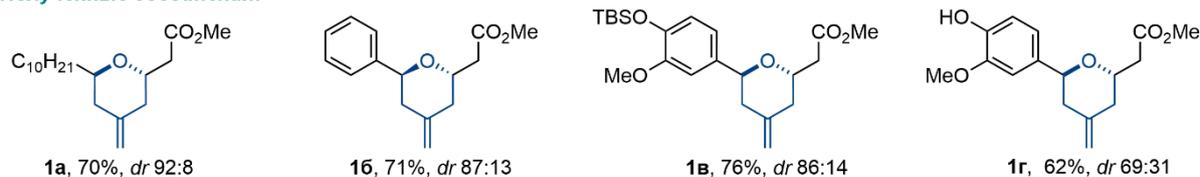
^a Белорусский государственный университет, химический факультет, Минск, Беларусь, 220006, Минск, ул. Ленинградская 14, e-mail: masukvs@bsu.by

Предложен эффективный подход к стереоселективному синтезу *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов (**1**) через последовательность реакций олефинирования лактолов (**2**), легкодоступных на основе взаимодействия альдегидов (**3**) с аллильными производными **4-6**,¹ и последующей циклизации по *окса*-Михаэлю. Данный подход был успешно применен в формальном синтезе (-)-диоспонгина В (**7**) – природного соединения с выраженной антиостеопротической активностью.²

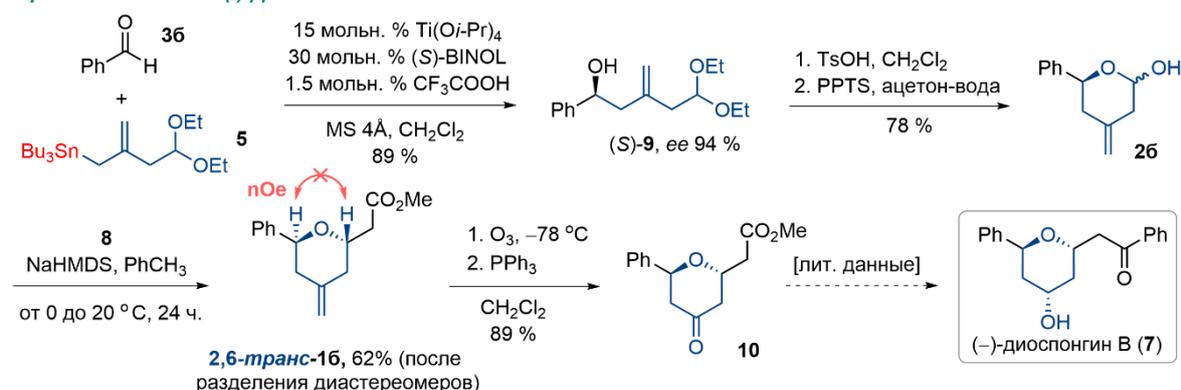
Синтез *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов:



Полученные соединения:



Формальный синтез (-)-Диоспонгина В:



ЛИТЕРАТУРА

- Masiuk U.S., Faletrov Y.V., Kananovich D.G., Mineyeva I.V. *J. Org. Chem.*, 2023, **88**, 355.
- Yin J., Kouda K., Tezuka Y., Tran Q.L., Miyahara T., Chen Y., Kadota S. *Planta Med.*, 2004, **70**, 54.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований (Беларусь, задания 2.2.01.07 № 20211462 и 2.1.01.02 №20212310).

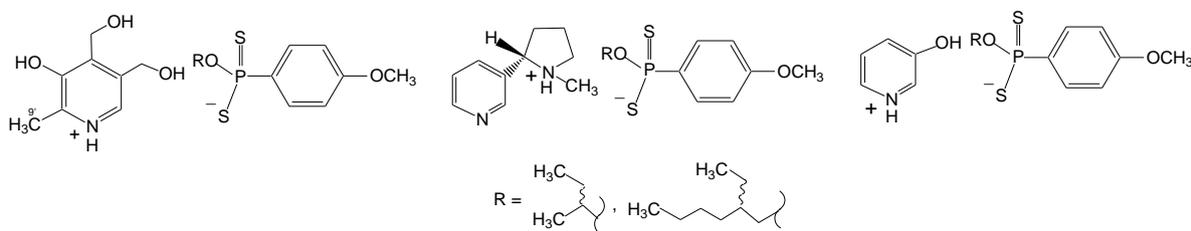
РАЦЕМИЧЕСКИЕ СПИРТЫ В СИНТЕЗЕ СОЛЕЙ ДИТИОФОСФОНОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ ПИРИДИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ

Низамов И.С.¹, Якимов В.Ю.¹, Низамов И.Д.¹, Батыева Э.С.²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
isnizamov@mail.ru

Среди пиридиновых алкалоидов пиридоксин применяют для лечения вирусных и микробных заболеваний [1]. Производные (S)-(-)-никотина обладают биоцидными свойствами, в том числе в отношении микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* [2]. 3-Гидроксипиридин и его производные активны против бактериального гнойного менингита, ишемического повреждения головного мозга, геморрагического инсульта и гипоксии [3]. Хиральные дитиофосфоновые кислоты на основе рацемических спиртов могут быть использованы для синтеза новых солей пиридоксиния, обладающих антимикробной активностью. Синтетические рацемические спирты, а именно бутанол-2 и 2-этилгексанол, служат дешевым исходным сырьем для синтеза хиральных дитиофосфоновых кислот. Хиральные арилдитиофосфоновые кислоты реагируют с пиридоксином с образованием дитиофосфонатов пиридоксиния. Реакции (S)-(-)-никотина с дитиофосфоновыми кислотами завершаются образованием дитиофосфонатов 5-(пиридин)-(S)-(-)-1-метилпирролидиния. Реакция 3-гидроксипиридина с хиральными дитиофосфоновыми кислотами протекает с образованием дитиофосфонатов 3-гидроксипиридиния.



Гель-диффузионным методом установлено (Шулаева М.П., Поздеев О.К., Казанская государственная медицинская академия), что полученные соли проявляют высокую антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* (с зоной ингибирования 33-37 мм) и *Bacillus cereus* (28 мм), а также противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* (18-20 мм).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rice L.B. *Am. J. Med.*, **2006**, *119*, Suppl. 1, S11-S19.
2. Gandhi P.T., Athmaram T.N., Arunkumar G.R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 1637-1647.
3. Mariño L., Pauwels K., Casasnovas R., Sanchis P., Vilanova B., Muñoz F., Donoso J., Adrover M. *Sci. Rep.*, **2015**, 12052.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-23-00513.

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-А]ХИНОКСАЛИН-4-ОНЫ – НОВЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Панова В.А.¹, Шетнев А.А.¹, Корсаков М.К.¹, Филимонов С.И.²

¹Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского,
Центр трансфера фармацевтических технологий, Ярославль, Россия
150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, 108/1.

v.panova@yuspu.org

²Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия
150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр., 88.

Изоформ-селективные ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) находят применение в лечении ряда нейродегенеративных заболеваний человека.

Нами разработан метод получения 5-гидроксипиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов взаимодействием этил-1-*N*-арил-3-арилпиразол-5-карбоксилатов и замещенных орто-нитрохлораренов с последующей восстановительной циклизацией [1]. Был предложен некаталитический метод *N*-дегидроксилирования *N*-гидроксипиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов действием фенацилбромидом в присутствии избытка ТЭА с получением серии *NH*-пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов. Кроме того, было изучено ацилирование аминзамещенных *NH*- и *N-OH*-пиразоло[1,5-а]хиноксалинов [2].

Полученная в результате проделанной синтетической работы серия из 22 новых пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов была исследована на способность ингибировать МАО с использованием кинуранинового теста *in vitro*.

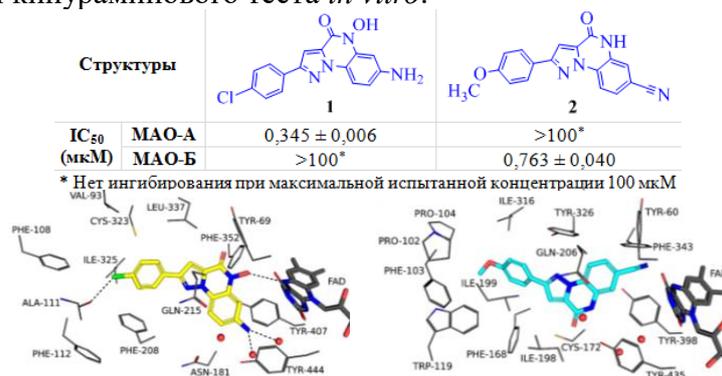


Рисунок 1. Структуры хит-соединений и прогнозируемые положения ингибитора в активном центре **1** к МАО-А (слева) и **2** к МАО-Б (справа).

При оценке активности хит-соединения **1** (IC₅₀ = 0,345 мкМ) и **2** (IC₅₀ = 0,763 мкМ) были охарактеризованы как субмикромольные обратимые изоформ-селективные ингибиторы МАО-А и МАО-Б, соответственно [3]. Полученный результат согласуется с данными докинг-исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panova V.A., Korsakov M.K., Shetnev A.A., Filimonov S.I. *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29, 114-115.
2. Panova V.A., Ivanovskii S.A., Shetnev A.A., Chirkova Zh.V., Sudzilovskaya T.N., Filimonov S.I. *Rus. Chem. Bull.*, **2020**, 69(10), 1965-1970.
3. Panova V.A., Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Shetnev A.A., Korsakov M.K., A. Petzer, J.P. Petzer, Suponitsky K.Yu. *Bioorganic Chem.*, **2021**, 108, 104563.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 22-13-20085.

**СКРИНИНГ ПРОТИВОМИКРОБНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ
АКТИВНОСТИ СРЕДИ ПРОДУКТОВ ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-
4-АРИЛБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ АМИНАМИ
IN SILICO И IN VITRO**

Полежаева В.Д., Пулина Н.А., Краснова А.И., Новикова В.В., Васильев В.О.

*Пермская государственная фармацевтическая академия,
614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2,
E-mail: polezgaevalera@inbox.ru*

Ранее было изучено, что производные 2-гидрокси-4-оксо-4-арилбут-2-еновых кислот обладают широким профилем биологического действия [1] ввиду наличия diketонной группировки, которая может образовывать лигандный комплекс с разного рода биомолекулами. Введение в структуру такого функционального фрагмента фармакофорных гетероциклов, в частности 2-аминопиримидина с различными заместителями и 2-аминобензимидазола, обосновано и предполагает расширение спектра биологической активности. С этой целью было проведено прогнозирование вероятного фармакологического действия с помощью программ *PASS* и *Anti-Bac-Pred*, которое показало возможное наличие антибактериального и противогрибкового эффекта у полученных соединений.

Исследование фунгицидной и бактерицидной активности синтезированных веществ *in vitro* проводили в отношении *Candida albicans* 885, *Staphylococcus aureus* 6538P ATCC и *Escherichia coli* 25922 ATCC методом серийных разведений [2]. Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что данные соединения обладают низкой антибактериальной и противогрибковой активностью в отношении изученных штаммов. Тем не менее, были выявлены закономерности проявления эффекта в зависимости от природы заместителя в арильном радикале молекулы.

Таблица 1. Показатели антибактериальной активности полученных соединений

№	Соединение	МПК, мкг/мл		
		<i>C.albicans</i> 885	<i>S.aureus</i> 6538P ATCC	<i>E.coli</i> 25922 ATCC
1	1a	250	500	1000
2	1b	250	500	1000
3	1c	500	1000	1000
4	1d	250	250	500
5	1e	500	125	500
6	1f	250	250	500
7	1g	500	250	500
8	1h	500	250	500
9	1i	500	250	500
10	1j	250	500	1000
11	Хлоргексидин	-	125	125

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснова А.И., Пулина Н.А., Полежаева В.Д. *Пермский медицинский журнал*, **2023**, 40, 139-145.
2. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, Москва, 2012 – 944 с.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТОВ НА ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Половинкина М.А.¹, Осипова В.П.¹, Берберова Н.Т.², Дикарева Л.В.³, Тишкова О.Г.³

¹ Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону, Россия
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41.

² Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, 16.

³ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.
m.hahaleva@astu.org

Ферментативная антиоксидантная активность плазмы крови беременных женщин определена в исходном состоянии и с добавлением известных гидрофильных (аскорбиновая кислота (1), тролокс (2), галловая кислота (3)) и липофильных (α -токоферол (4), 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенол(5)) антиоксидантов. На основании полученных спектрофотометрических данных рассчитаны константы скорости разложения H_2O_2 .

Таблица. Антиоксидантная активность соединений без добавки (А) и в присутствии плазмы крови (В).

Константа расходования $H_2O_2 \times 10^{-5}, c^{-1}$						
Контроль	1	2	3	4	5	
А	9.87	16.06	9.79	10.97	16.96	13.83
В	24.36	20.41	20.98	14.03	25.89	25.26
СОД, % ингибирования						
А	18.46 ± 1.18	8.50 ± 0.34	5.22 ± 0.24	9.97 ± 0.23	11.48 ± 0.47	
В	12.23 ± 0.76	27.80 ± 0.83	26.88 ± 0.76	13.78 ± 0.51	20.57 ± 0.58	18.76 ± 0.59

Без плазмы крови все соединения повышают скорость разложения H_2O_2 , наибольшая константа скорости наблюдается для токоферола. Исключение составляет галловая кислота, добавка которой не оказывает заметного влияния на скорость утилизации пероксида водорода. Добавление плазмы крови в среду измерения без исследуемых антиоксидантов способствует увеличению скорости распада H_2O_2 в 2.5 раза. В присутствии водорастворимых антиоксидантов отмечено незначительное снижение скорости разложения H_2O_2 , внесение в реакционную среду гидрофобных антиоксидантов наоборот приводит к повышению скорости утилизации пероксида водорода до 25.89×10^{-5} и $25.26 \times 10^{-5} c^{-1}$, соответственно. Изучена супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$) утилизирующая активность соединений с добавлением и без плазмы крови. Исходный уровень супероксиддисмугазной (СОД) активности плазмы крови составляет 12%, добавление исследуемых соединений приводит к возрастанию антиоксидантной активности. Наибольшее увеличение скорости утилизации $O_2^{\cdot-}$ наблюдается в присутствии гидрофильных антиоксидантов, в 1.7-2.3 раза. Таким образом, показано различное поведение водорастворимых и липофильных антиоксидантов в модельных системах определения каталазной и СОД активностей. В системе неферментативного щелочного окисления адреналина до адренохрома установлено повышение СОД активности, что указывает на синергизм антиоксидантного действия исследованных соединений и плазмы крови.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-13-00201.

КОМПЛЕКС ЭФФЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ К НОВЫМ ХАЛЬКОГЕНОРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ С БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ ГАЛОГЕНИДОВ СЕЛЕНА И СЕРЫ

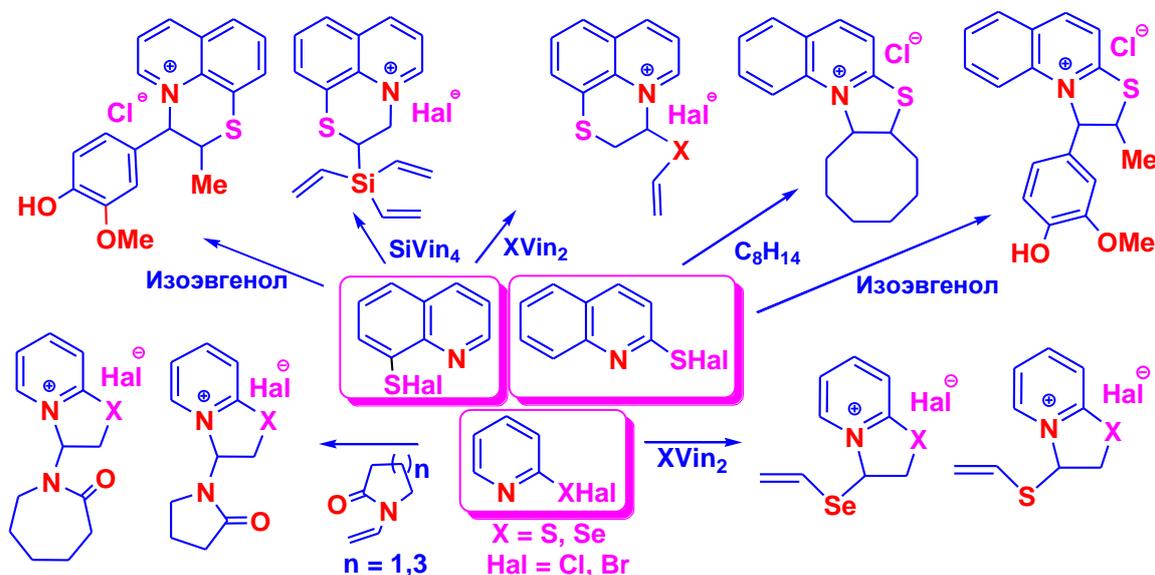
Потапов В.А.¹, Ишигеев Р.С.¹, Мусалов М.В.¹, Беловежец Л.А.¹, Хабибулина А.Г.¹, Мусалова М.В.¹, Пакеева А.А.^{1,2}, Иванова Л.А.^{1,2}, Шкурченко И.В.^{1,2}, Амосова С.В.¹

¹Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, Иркутск, Россия
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1

²Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия
664003, Россия, г. Иркутск, ул. К. Маркса, д. 1,
v.a.potapov@mail.ru

Разработан комплекс эффективных синтетических подходов к новым гетероциклическим халькогенорганическим соединениям на основе галогенидов селена и серы.

Систематически изучены реакции 2- и 8-хиолинсульфенилгалогенидов, 2-пиридинсульфенил- и -селененилгалогенидов с алкенами различного строения, включая природные соединения. В результате разработаны эффективные подходы к новым водорастворимым производным [1,3]тиазоло[3,2-*a*]хиолиния-10, [1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хиолиния-4, [1,3]тиазоло- и [1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4. При использовании циклических алкенов и ненасыщенных гетероциклов получены соответствующие три-, тетра- и пентациклические продукты.



Разработан одnoreакторный метод трансаннулярного присоединения-бисфункционализации на основе реакций дигалогенидов селена с 1,5-циклооктадиеном и нуклеофильными реагентами. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,6-диазидо-9-селенабицикло[3.3.1]нонана с разнообразными ацетиленами с высокими выходами синтезированы 2,6-бис(1,2,3-триазол-1-ил)-9-селенабицикло[3.3.1]нонаны.

Исследована антимикробная и глутатионпероксидаза-подобная активность продуктов и найдены соединения с высокой активностью. В докладе обсуждается влияние функциональных групп и природы халькогена на биологическую активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 22-13-00339.

КАЛЬЦИЕВЫЕ СОЛИ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ ЛАКТАМОВ

Рудакова М.А., Крамарова Е.П., Шмиголь Т.А., Киселёва Н.М., Негребецкий В.В.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
marinkarudakova@mail.ru*

Введение дополнительных фармакофорных групп в структуру может положительно влиять на биологическую активность и расширять спектр действия потенциального препарата. Целью настоящего исследования стало расширение базы производных лактамов путем включения в их состав солей аминсульфоукислот для поиска среди них потенциально биологически активных соединений с различными видами биологической активности. 1,3-пропансультона – чрезвычайно реакционноспособный и универсальный сульфоалкилирующий агент, который при алкилировании расширяет спектр биологической активности соединений, тем самым увеличивая область применения полученных потенциальных препаратов. Сульфоукислоты лактамов категорически не подходят для внутривенного введения, но соли на их основе являются нейтральными водорастворимыми соединениями и могут представлять интерес в качестве препаратов для внутривенного введения.

В данной работе было выполнено алкилирование ряда исходных лактамов с различным размером цикла и их дальнейшая модификация до водорастворимых солей. Также *in vitro* была оценена их токсичность и биологическая активность. Соединение 5b при *in vitro* исследованиях проявило низкую токсичность и наивысшую противовоспалительную активность на ПЦР-тестах. В настоящее время проводятся *in vivo* исследования данного соединения, так как оно представляет интерес в качестве потенциального ноотропного препарата с возможностью внутривенного введения в организм пациента.

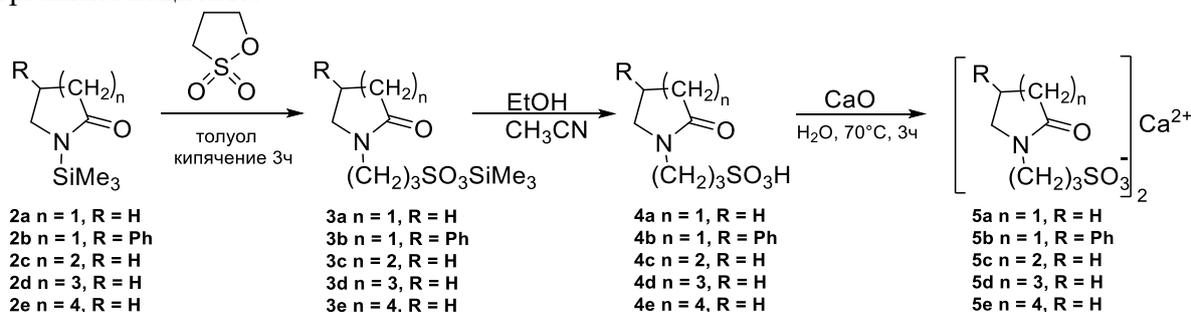


Схема 1. Синтез кальциевых солей лактамов

Данное исследование было выполнено в рамках госзадания №121051700257-3.

МЕДНЫЕ СОЛИ 2-, 3- И 4-ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Руденко М.Р., Лисина С.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия
400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.
svlisina@gmail.com*

Известно, что гидроксibenзойные кислоты, в частности, салициловая кислота (СК) и ацетилсалициловая кислота (аспирин, АСК), способны образовывать координационные соли с переходными металлами, например, медью. Соли таких кислот часто более растворимы в воде, а значит обладают большей биодоступностью [1]. В литературных источниках имеются ограниченные данные о синтезе и свойствах таких соединений. Так известно, что координация ионов Cu(II) молекулами СК и АСК повышает активность (например, антибактериальную) и стабильность салицилатов, а также уменьшает их токсическое действие на организм человека. Однако, синтез этих комплексов всегда сопровождался трудностями, а методы получения таких комплексов практически не описаны, сведения о биологическом действии часто отсутствуют [2, 3]. Поэтому предварительное изучение фармакокинетических показателей потенциальных лекарственных веществ АРМЭТ является актуальным. Расчет физико-химических параметров медных солей 2-, 3- и 4-гидроксibenзойных кислот, а также ацетилсалициловой кислоты осуществлен с помощью онлайн сервиса Chemaxon, расчетный скрининг спектра биологической активности целевых изоксазолов выполнен с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance) [4]. Согласно расчетам установлено, что исследованные соединения могут ингибировать ферменты, обеспечивающие функционирование разных органов. Важной характеристикой является параметр hERG [5]. Так, с точки зрения параметра hERG (4,30 – 4,57), синтезированные соединения являются безопасными и не будут иметь негативного действия на сердечную деятельность. Дополнительно рассчитан критерий CNS MPO, который в настоящее время стал общепринятым в сообществе медицинской химии, ориентированном на ЦНС [6]. Критерий CNS MPO является ключевым фактором как для создания новых лекарственных препаратов для лечения неврологических заболеваний (CNS MPO > 4,0 по шкале от 1,0 до 6,0), так и для защиты нервной системы от вредных веществ. Согласно расчетам, изученные гидроксibenзоаты меди(I) и меди(II) сочетают в себе различные виды активностей и могут оказаться перспективными структурами для их синтеза и проведения экспериментального скрининга рассматриваемых видов биологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Yu.N. *ChemChemTech.*, **2024**, 67(3), 103.
2. Kondratenko Y., Zolotarev, A.A., Ignatyev, I. *Transit. Met. Chem.* 2020, **45**, 71–81.
3. Cervantes-Reyes A., García-Vanegas J.J., Lopez-Téllez G., Hernández-Balderas U., García-Eleno M.A., Morales-Morales D., Cuevas-Yañez E. *Journal of Coordination Chemistry*, **2022**, 75, 729-737.
4. <http://www.way2drug.com/PASSOnline/downloads.php>.
5. Ogura K., Sato T., Yuki H. *Sci. Rep.*, **2019**, 9, 12220.
6. Wager T., Hou X., Patrick R., Verhoest P., Villalobos A. *ACS Chemical Neuroscience*, **2016**, 7(6), 767-775.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ СИММЕТРИЧНЫХ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ГАЛОГЕНМЕТИЛЬНЫЕ ГРУППЫ

Садыкова Ю.М.¹, Смаилов А.К.², Залалтдинова А.В.¹, Усманов А.Ф.³, Бурилов А.Р.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

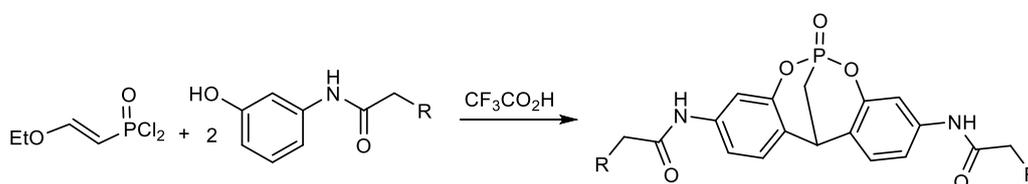
² Казанский национальный исследовательский технологический университет,
Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

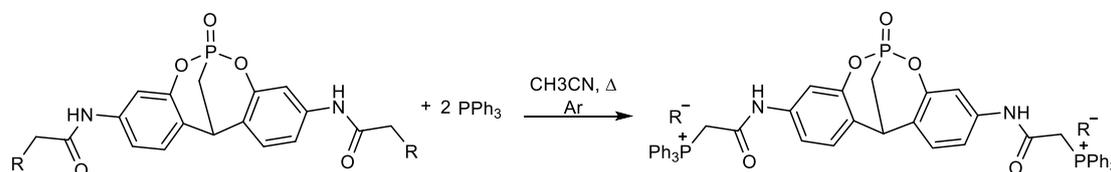
jsadykova@mail.ru

Фосфорсодержащие каркасные соединения представляют практический интерес в первую очередь возможностью создания на их платформе каталитических систем и лекарственных средств широкого спектра действия, в том числе, противовирусных и противоопухолевых веществ.

Функционализированные каркасные фосфонаты в свою очередь представляют интерес в качестве потенциальных прекурсоров для получения макроциклических и пинцерных структур, которые могут быть использованы в каталитических процессах различного типа. Присутствие в структуре жесткого каркаса, рецепторной фосфорильной группы, а также наличие на периферии функциональных групп, может быть, в дальнейшем использовано для создания новых типов эффективных лекарственных средств.



Введение в молекулу каркасных фосфонатов трифенилфосфониего фрагмента позволило получить соединения, обладающие высокой противомикробной активностью.



Структура и состав полученных соединений установлена на основании ЯМР ³¹P, ¹H, ¹³C, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного Фонда и Академии наук Республики Татарстан по проекту № 23-23-100200, <https://rscf.ru/project/23-23-10020/>

ВЛИЯНИЕ pH НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АЛЬБУМИНА С СУЛЬФОЗАМЕЩЕННЫМ ПОРФИРИНОВЫМ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОМ, СОДЕРЖАЩИМ ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЙ ФРАГМЕНТ

Скоробогаткина И.А.^{1,2}, Юрина Е.С., Лебедева Н.Ш.²

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г. Иваново пр. Шереметьевский, д. 7

²Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.

Irina.Sk.01@mail.ru

Успешное применение порфиринов в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ онкозаболеваний обуславливает их соответствие ряду требований, таких как высокий квантовый выход активных форм кислорода, высокая туморотропность, низкая токсичность в темновой фазе, быстрое выведение из организма. Однако, следует учитывать существенное изменение свойств среды в опухолевых тканях. Например, известно, что уровень pH в опухолевых тканях ниже (5 – 5,7 [1, 2]), что ниже, чем в нормальных тканях. Изменение pH может драматически сказаться на агрегационном состоянии порфирина и характере его взаимодействия с глобулярными белками. Данный вопрос особенно важен для сульфозамещенных порфиринов, демонстрирующих высокую чувствительность к pH [3]. Целью данной работы являлось исследование комплексообразования альбумина с сульфозамещенным порфирином, содержащим остаток бензотиазола при pH=7.4 и 5.5. Установлено, что при связывании с белком в слабокислой среде не происходит разрушения порфириновых агрегатов. При pH=7.4 порфирин связывается с белком в мономерной форме.

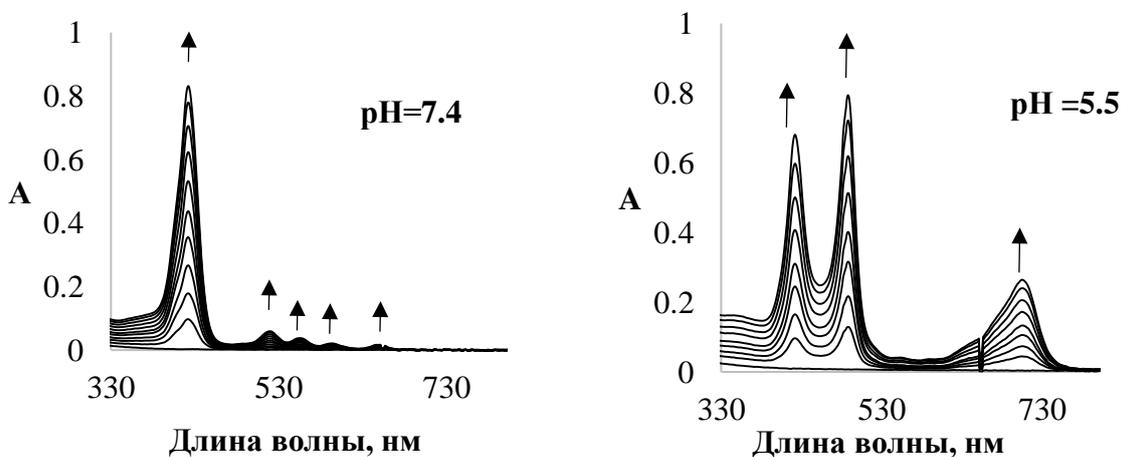


Рис. ЭСП белка ($1,2 \cdot 10^{-5}$ М) при титровании порфирином ($0 - 5 \cdot 10^{-5}$ М)

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang L., Geng D., Su H. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2014**, 123, 395-402.
2. Yin C., Sun M., Yan Z., Wei Z. J., Zhang Z., Wang W., Yuan Z. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2023**, 15, 55323-55334.
3. Yurina E.S., Lebedeva N.S., Kiselev A.N., Lebedev M.A., Skorobogatkina I.A., Gubarev Y.A., Syrbu S.A. *Journal of Molecular Liquids*, **2023**, 383, 122181 - 122188.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 21-73-20140.

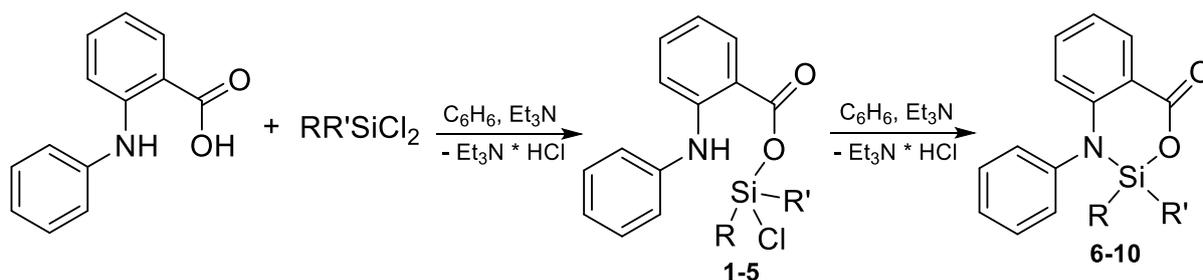
ГИБРИДНЫЕ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ФЕНАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Солдатенко А.С., Албанов А.И., Лазарева Н.Ф.

Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, Россия,
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского 1
soldatenko@irioch.irk.ru

Производные фенаминовой кислоты оказались мощными ингибиторами SL-рецепторов гормонов стриголоктонов, которые влияют на рост и развитие растения, а также играют роль в контроле взаимодействия растения с паразитическими сорняками и симбиотическими грибами [1].

Силилированием фенаминовой кислоты диорганилдихлорсиланами нами впервые получены циклические гибридные соединения 2,2-диорганил-1-фенил-1,2-дигидро-4H-3,1,2-бензоксазасилин-4-оны. На первой стадии синтеза образуются линейные структуры хлоро(диорганил)силил-2-анилинобензоаты (**1-5**), которые при температуре 60-80⁰С циклизуются в бензоксазасилиноны **6-10**. Строение соединений **1-10** доказано методами мультядерной ЯМР и ИК спектроскопии.



R = R' = Me (1,6); R = Me, R' = Ph (2,7); R = Me, R' = CH₂Cl (3,8);
R = Me, R' = CH=CH₂ (4,9); R = R' = Ph (5,10)

Бензоксазасилиноны **6-10** могут найти применение в качестве кремнийсодержащих регуляторов роста растений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamiaux C., Drummond R.S.M., Luo Z., Lee H.W., Sharma P., Janssen B.J., Perry N.B., Denny W.A., Snowden K.C., *J. Biol. Chem.*, **2018**, 293(17), 6530-6543.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00278 с использованием аналитического оборудования Байкальского центра коллективного пользования СО РАН.

ЭЛЕКТРООКИСЛИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ (ГЕТЕРО)АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

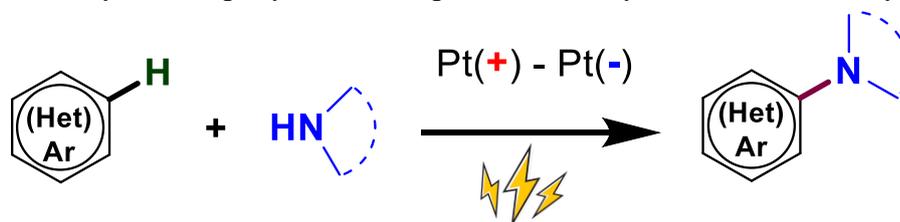
Стрекалова С.О.¹, Кононов А.И.¹, Злыгостев А.Д.², Хворова М.А.², Савельев Г.Н.²,
Будникова Ю.Г.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

² Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
strekalova@iopc.ru

Аминирование ароматических соединений имеет большое значение в органическом синтезе, поскольку C(sp²)-N связь присутствует во многих природных продуктах, фармацевтических препаратах и функциональных материалах [1]. В последние годы в реакциях аминирования большое внимание уделяется прямой функционализации ароматических C-H связей, что позволяет избежать предварительной функционализации субстратов и, таким образом, расширить область используемых соединений и аминирующих реагентов [2]. Среди таких превращений дегидрирующее C(sp²)-H/N-H кросс-сочетание служит одним из наиболее простых и атом-экономных подходов образования связи C(sp²)-N. Однако эти превращения обычно требуют использования стехиометрических количеств химических окислителей. Альтернативным подходом является электросинтез, который позволяет исключить ряд указанных недостатков.

Была проведена серия реакций электрохимического аминирования (гетеро)ароматических субстратов феноптиазидами, нитрилами и т.д. В результате были получены соответствующие продукты аминирования в одну стадию в мягких условиях.



На основании данных препаративных электросинтезов, циклической вольтамперометрии и ЭПР исследования, был предложен предполагаемый механизм протекающего процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kumari S., Carmona A.V., Tiwari A.K., Trippier P.C. *J. Med. Chem.*, **2020**, 63, 12290-12358.
2. Jiao J., Murakami K., Itami K. *ACS Catal.*, **2016**, 6, 610-633.

Работа выполнена за счет гранта РНФ и Академии наук Республики Татарстан по проекту № 24-23-20125.

HDAC3_VS_ASSISTANT: ВЕБ-ПЛАТФОРМА ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА ИНГИБИТОРОВ HDAC3

Тиньков О.В.¹, Григорьев В.Ю.²

¹Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко,
3300, Молдова, Приднестровье, Тирасполь, ул. Мира, 33б

²Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук,
142432, Московская область, Черноголовка, Северный пр. 1
oleg.tinkov.chem@mail.ru

На сегодняшний день ингибиторы гистондеацетилазы 3 (HDAC3) разрабатываются как эффективные лекарства для терапии различных заболеваний, в том числе онкологических, нейродегенеративных патологий. Рап-ингибиторы HDAC успешно применяются для лечения гематологических злокачественных новообразований, однако они проявили низкую эффективность и высокую токсичность при борьбе с солидными опухолями. Таким образом, крайне актуальной становится задача поиска, разработки селективных ингибиторов HDAC3 [1]. В связи с ростом сложности поиска селективных ингибиторов HDAC3 значительное внимание привлекают методы «Количественной Связи Структура – Активность» (QSAR) [2], оказывающие значительную помощь в снижении как финансовых, так и временных затрат при разработке терапевтических агентов.

Для QSAR моделирования была сформирована выборка соединений из базы данных ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) с известными экспериментальными значениями IC₅₀ в отношении HDAC3 (Target ChEMBL ID: ChEMBL1829). Примененный оригинальный алгоритм обработки информации базы данных ChEMBL в виде файла программы Jupyter Notebook, а также обучающая и тестовая выборки, включающие соответственно 1400 и 351 соединение, в виде файлов с расширением sdf представлены в свободном доступе на ресурсе github по адресу https://github.com/ovttiras/HDAC3_VS_assistant. С целью поиска и исследования перспективных ингибиторов HDAC3, используя различные типы молекулярных дескрипторов, предложен ряд адекватных регрессионных QSAR моделей ингибиторов HDAC3 и острой токсичности (LD₅₀, мыши, внутривенно). Предложенные модели интегрированы в разработанное веб-приложение HDAC3_VS_assistant, находящееся в свободном доступе по адресу <https://hdac3-vs-assistant.streamlit.app/>.

Проведенный с использованием веб-приложения HDAC3_VS_assistant виртуальный скрининг, позволил выделить ряд перспективных ингибиторов, природа связей которых с активным сайтом HDAC3 дополнительно исследована молекулярным докингом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Xia J., Hu H., Xue W., Wang X. S., Wu S. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, **2018**, 33, 525–535
2. Зефиоров Н.С., Зефирова О.Н. *Химия и Жизнь*, 2004, 11, 6-9.

Часть работы выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ РАН 2024 года (тема № FFSG-2024-0019)

ПОИСК ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫХ И ЭНЕРГОСБЕРЕГАЮЩИХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОНО- И ДИСУЛЬФИДОВ

Тишков А.А., Шинкарь Е.В., Берберова Н.Т., Федотова О.В.

Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, 16
shura.tishkov.2000@mail.ru

Синтетические органические моно- и дисульфиды обладают достаточно высокой биологической активностью и стабильностью, как и их природные аналоги [1]. Имеется широкий ряд методов получения моно- и дисульфидов, из которых наиболее экологически безопасным являются электрохимические. В последнее время особенно актуально в электросинтезе применять ионные жидкости (ИЖ) как экологически чистые растворители благодаря своей нелетучести, низкому давлению паров, высокой термической стабильности [2]. Введение редокс-медиаторов обеспечивает повышение скорости электросинтеза и более эффективное использование электроэнергии [3].

В работе предложен метод электросинтеза моно- ($R'SR$) и дисульфидов (R_2S_2) на основе алкантиолов C_4 , C_6 и углеводородов (**I** – циклогексен, **II** – циклопентен) в смеси $CH_3CN/ИЖ$ (ИЖ – $[1-Bu-3-MeIm]BF_4$) при объемном соотношении 3/1, с участием медиатора $n-Bu_4NBr$. В условиях электролиза при потенциале окисления $n-Bu_4NBr$ происходит непрямая активация тиолов до катион-радикалов, фрагментация которых ведет к образованию радикалов, вступающих в реакции димеризации и SR-функционализации соединений **I**, **II** (табл. 1).

Таблица 1. Выход (η) $R'SR$, R_2S_2 , полученных при взаимодействии алкантиолов (RSH) с соединениями **I**, **II** ($C(n-Bu_4NBr) = 0,004 M$, $V = 2 \text{ см}^3$, $\tau = 90 \text{ мин}$, $E_{эл} = 1,0 \text{ В}$)

Реагент	Субстрат	η ($R'SR$), %	η (R_2S_2), %	$K(RSH)$, %	ϕ , %
<i>n</i> -BuSH	I	22,2	11,1	74,1	23,7
<i>n</i> -HxSH	I	29,0	22,6	74,2	46,2
<i>t</i> -BuSH	I	31,6	26,3	68,4	37,5
<i>n</i> -BuSH	II	70,0	25,0	60,0	50,0
<i>n</i> -HxSH	II	45,5	36,4	69,7	73,5
<i>t</i> -BuSH	II	50,0	35,7	53,6	66,7

Примечание: $K(RSH)$ – конверсия RSH ; ϕ – степень регенерации медиатора

Наибольший суммарный выход продуктов реакции достигается в реакции *n*-BuSH с циклоалкеном **II**. Степень регенерации медиатора в отдельных случаях заметно снижалась ввиду побочной реакции бромирования углеводородов. Компьютерное прогнозирование (PASS) позволило определить, что полученные сульфиды могут с высокой вероятностью использоваться при лечении рассеянного склероза (98,5%), аутоиммунных заболеваний (96,3%), воспалительных заболеваний кишечника (95,9%), артрита (94,9%) и астмы (94,8%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Lubenets V. et al, *Fungal infection*, **2019**, 1-25.
2. Valli D. *Int. Res. J. Adv. Eng. Hub*, **2024**, 2(02), 220-224.
3. Shao W. et al, *Chem. Asian J.*, **2023**, 18(2), e202201093.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 23-13-00201.

СИНТЕЗ 2-АМИНО-7-НИТРОБЕНЗО[*D*]ТИАЗОЛ-4-ОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ – СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ НИТРОКСОЛИНА

Минаева Д.Р.¹, Власова Ю.Н.¹, Устинов И.И.¹

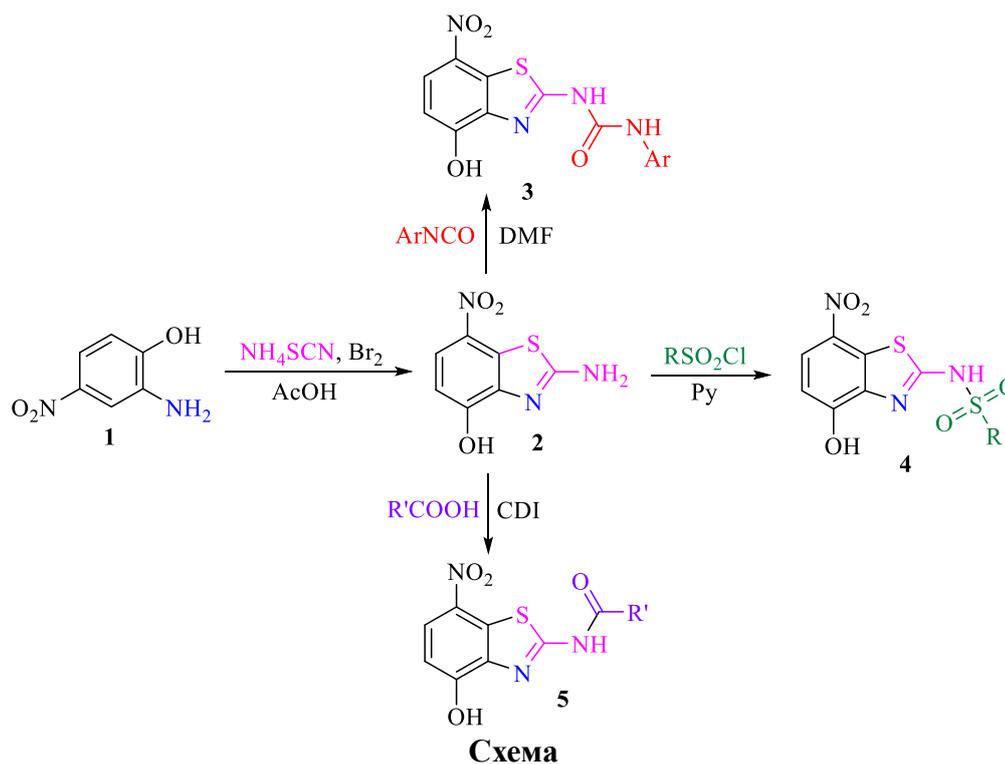
¹Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, Тула, Россия

300026, Россия, г. Тула, ул. проспект Ленина, д. 125.

bai2688@mail.ru

Эволюция резистентности многих патогенов человека к лекарственным средствам привела к нынешнему кризису устойчивости к противомикробным препаратам и антибиотикам [1]. Данное обстоятельство побуждает исследователей по всему миру к поиску новых соединений и материалов, способных решить эту проблему.

В настоящей работе нами предложен простой способ синтеза 2-амино-7-нитробензотиазол-4-ола (**2**), который является структурным аналогом известного противомикробного средства нитроксолина (5-нитрохиолин-8-ол). 2-Амино-7-нитробензотиазол-4-ол (**2**) синтезирован с умеренным выходом по методу Хугершоффа – взаимодействием аминифенола **1** с тиоцианатом аммония в присутствии брома.



Известно, что 2-аминобензотиазолы обладают широким спектром биологических свойств [2]. В связи с этим нами также синтезированы традиционными методами различные производные аминотиазола **2** – мочевины **3**, сульфамиды **4** и амиды **5**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hutchings I.M., Truman W.A., Wilkinson B. *Current Opinion in Microbiology*, **2019**, *51*, 72-80.
2. Zhilitskaya L.V., Yarosh, N.O. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2021**, *57*, 369-373.

АЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНЫ С 1-АДАМАНТИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ

Фесенко Е.А., Буторин И.И., Русинов В.Л.

*Уральский федеральный университет им. Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
elfes0902@gmail.com*

Целью проведенной работы было создание азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с 1-адамантильным фармакофорным фрагментом [1]. Введение его в структуру молекулы способно повышать липофильность соединения, тем самым влияя на фармакокинетику, и повышать способность биологически активного вещества сопротивляться биодegradации [2].

Для получения целевых соединений был выбран подход, заключающийся в аннелировании по типу [4+2] соответствующих солей азолилдiazония с соединением-синтетическим эквивалентом двухуглеродного синтона, содержащего в своей структуре адамантильный фрагмент и активированную метиленовую группу. Варьирование условий циклизации показало, что значимый выход продукта циклоконденсации достигнут не был. Предположение о влиянии на стереоселективность реакции циклизации объемного адамантильного фрагмента было подтверждено посредством синтеза аналогичных производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с 2-тиенильным заместителем (схема 1).

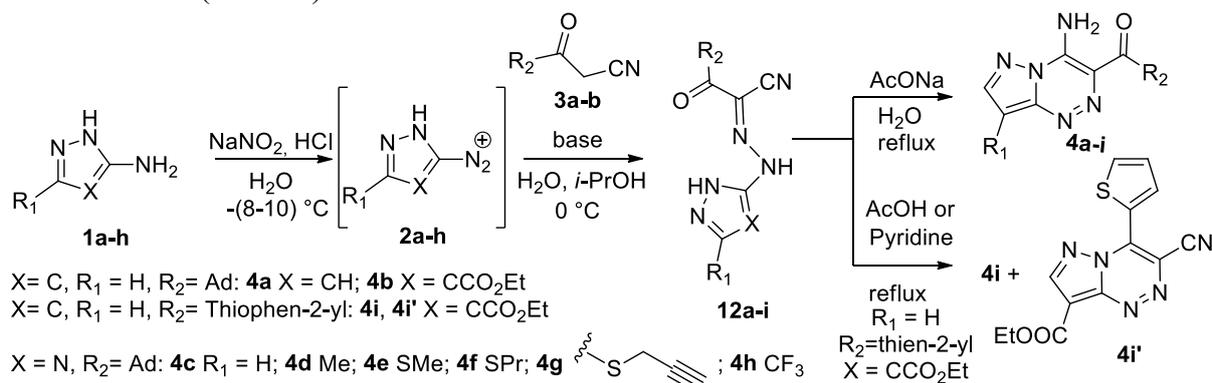


Схема 1. Синтез 1-адамантилсодержащих азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и 2-тиенильных аналогов.

In silico моделирование биологической активности полученного ряда 4-амино-3-(1-адамантил)карбонилазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов методом молекулярного докинга позволило установить, что полученные соединения обладают высокой аффинностью к гемагглютинуину вируса гриппа А и главной протеазе SARS-CoV2, что дает основание рассматривать их в качестве потенциальных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S., *Pharm. Chem. J.*, **2000**, *34*, 1–7.
2. Zah J., Terre Blanche G., Erasmus E., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 3569-3578.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ (проект № 23-73-01099).

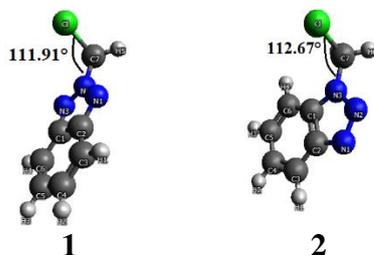
ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОВ НА ИХ СОРБЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Чекулаев М.В., Курбатова С.В.

*Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева, Самара, Россия*

Одной из наиболее важных проблем современной химии и материаловедения до настоящего времени является прогнозирование свойств химических соединений, особенно обладающих различными видами биологической активности. Для решения этой проблемы используют различные экспериментальные и теоретические подходы и методы, базирующиеся на установлении корреляционных зависимостей между строением и свойствами соединений различной химической природы. При этом для установления подобных зависимостей используют разнообразные дескрипторы - топологические индексы, физико-химические характеристики, квантово-химические параметры и др. Удобными молекулярными моделями для исследования взаимосвязи между структурой вещества на его параметрами являются азолы, молекулы которых включают, как правило, несколько гетероатомов, функциональных групп и заместителей, способствующих реализации различных типов межмолекулярных взаимодействий, а наличие реакционных центров различной природы делают данные соединения удобными конструкционными блоками для синтеза биологически активных структур.

Целью настоящей работы явилось установление взаимосвязи между сорбционными характеристиками производных 1.2.4-триазола, бензимидазола и бензотриазола, полученными экспериментально в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии, и их топологическими и физико-химическими характеристиками. С использованием программ Gaussian 09 (метод функционала плотности), RdKit, Marvin нами рассчитаны липофильность, поляризуемость, дипольный момент, объем молекул, энергия сольватации в водно-ацетонитрильной смеси, а также топологические индексы 30 впервые синтезированных азолов. На основании исследования зависимости сорбционных характеристик от перечисленных параметров показано, что возрастание липофильности, поляризуемости, объема молекул приводит, как правило, к увеличению сорбции, однако, важную роль при этом играет стереохимия молекул. Так, даже незначительное изменение угла между связями в приведенном ниже примере изменяет значение фактора удерживания 2-(хлорметил)-2Н-бензотриазола (**1**) с 14.4 до 16.1 у его изомера 1-(хлорметил)-1Н-бензотриазола (**2**) при удерживании на гиперкарбе, который, как известно, весьма чувствителен к стереометрии сорбирующихся молекул.



АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НИФЕДИПИНОВОЙ МАЗИ

Чекунков Е.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Милюков В.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
evchekunkov@gmail.com

Проведена оценка антимикробной активности (бактериостатической и бактерицидной) нифедипиновой мази, нифедипина, пектина, ксимедона, хлоргексидина биглюконата, миноциклина. Антимикробную активность предоставленных образцов изучали по отношению к тест-штаммам: *Staphylococcus aureus* (*Sa*) ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* (*Bc*) ATCC 10702, *Escherichia coli* (*Ec*) ATCC 25922, полученным из коллекции микроорганизмов III-IV групп патогенности. Типовые штаммы приобретены в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск». Данные по антимикробной активности исследуемых образцов представлены в таблице 1. Для определения МИК исследуемых образцов готовили серию двукратных разведений в 96-луночном планшете непосредственно в питательной среде. В каждую лунку вносили суспензию соответствующего тест-микроорганизма. МБК определяли путем посева бактериологической петлей аликвоты из каждой лунки на поверхность питательной агаризованной среды Мюллера-Хинтона [1].

Таблица 1. Антимикробная активность нифедипиновой мази и ее компонентов

Образец	МИК – минимальные ингибирующие концентрации мкг/мл		
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>Ec</i>
Нифедипиновая мазь	1.9±0.1	>500	>500
Нифедипин	>500	>500	>500
Пектин	>10 мг/мл	>10 мг/мл	>10 мг/мл
Ксимедон	>250	>250	>250
Хлоргексидина биглюконат	0.8±0.06	1.5±0.1	1.5±0.1
Миноциклин	15.6±1.2	7.8±0.7	15.6±1.3
Бактерицидная активность (МБК)			
Нифедипиновая мазь	3.9	>500	>500
Нифедипин	>500	>500	>500
Пектин	>10 мг/мл	>10 мг/мл	>10 мг/мл
Ксимедон	>250	>250	>250
Хлоргексидина биглюконат	50±4.4	>250	1.5±0.1
Миноциклин	62.5±5.5	31.3±2.6	15.6±1.3

ЛИТЕРАТУРА

1. Chekunkov Y.V., Minzanova S.T., Khabibullina A.V., Arkhipova D.M., Mironova L.G., Voloshina A.D., Khamatgalimov A.R., Milyukov V.A. *Food Hydrocoll. Health*, **2022**, 2, 100100.

ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2(5H)-ФУРАНОНА

Хабибрахманова А.М., Сайгитбаталова Е.Ш., Колышкина С.В., Латыпова Л.З.,
Колесникова А.И., Каюмов А.Р., Курбангалиева А.Р.

Казанский федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
AMHabibrahmanova@kpfu.ru

Каждый год более миллиарда человек во всем мире сталкивается с негативным влиянием микромицетов. Грибковое обрастание внутри помещений оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье людей, повышая риск респираторных заболеваний. Кроме того, обрастание и повреждение промышленных и строительных материалов микроскопическими грибами наносит существенный финансовый ущерб их владельцам. При этом среди микромицетов отмечено развитие толерантности к большинству традиционных антимикотиков. В связи с этим целенаправленный синтез и выявление новых эффективных противогрибковых средств с более быстрым развитием эффекта и безвредных при длительном применении является актуальной задачей.

Одними из перспективных соединений, проявляющих антибактериальную, противогрибковую и другие виды активности, являются производные пятичленных кислородсодержащих гетероциклов ряда 2(5H)-фуранона. Ранее было показано, что отдельные представители ненасыщенных γ -лактонов обладают выраженной противогрибковой активностью в отношении широкого спектра грибов, а по эффективности даже превосходят известные препараты.

В данной работе объектами исследования явились серосодержащие производные 2(5H)-фуранонового ряда разного структурного типа, которые были синтезированы из 5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5H)-фуранона и S-нуклеофильных реагентов в условиях кислотного или основного катализа. Новые сульфинильные и сульфонильные производные фуранона получены с помощью селективного окисления соответствующих тиоэфиров, несущих арилтио-заместитель в 4 положении лактонного цикла. Для 15 новых тиоэфиров, сульфоксидов и сульфонов была продемонстрирована способность подавлять рост бактерий (*Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*), дрожжей *Candida albicans* и ряда мицелиальных грибов (*Aspergillus niger*, *Penicillium funiculosum*, *Fusarium solani*, *Mucor sp.* и *Alternaria alternata*). Среди них четыре гетероцикла фуранонового ряда способны потенцировать широко применяемый фунгицид – флуконазол в отношении культуры грибов *Aspergillus niger* и *Fusarium solani*, а также обладают сравнительно низкой токсичностью в отношении клеток эукариот.

Таким образом, исследованные производные 2(5H)-фуранона показали перспективные результаты в качестве фунгицидов для индивидуального и комбинированного использования для подавления роста микромицетов в строительстве, быту, агрохозяйствах и др.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 23-73-10182).

РАЗРАБОТКА ПОДХОДА К УТОЧНЕНИЮ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ НА ОСНОВЕ ПОЛУЭМПИРИЧЕСКИХ КВАНТОВО-МЕХАНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ GFN_n-хТВ

Цыкина К.А.¹, Чалый В.А.¹, Лосев Т.В.¹, Панова М.В.¹, Новиков Ф.Н.¹, Медведев М.Г.¹

¹*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
Россия, 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47
cykinaksenia870@gmail.com*

Одной из важных целей биоинформатики и теоретической химии является точное определение трехмерной структуры белков, а также определение механизмов связывания потенциально биологически активных молекул-лигандов с мишенью (белком). Проведение этих манипуляций *in silico* позволяет избежать необходимости проведения большого количества трудоемких и времязатратных экспериментов, направленных на синтез различных лигандов и определение их активности. Для выявления наиболее эффективных биологически активных молекул определяют константы связывания или энергию связывания. Последние несколько десятилетий активно разрабатываются методы для этих целей: методы докинга и другие различные методы оценки свободной энергии комплексов белок-лиганд. Небольшая точность докинга позволяет использовать его только для первичного ранжирования лигандов (когда имеется хотя бы пара тысяч лигандов). Другие методы более точны: оценка существующих методов предсказания относительной энергии комплексов белок-лиганд показала среднюю ошибку 0,9 ккал/моль. Несмотря на это существует необходимость разработки методов, определяющих точную геометрию комплексов белок-лиганд с ошибкой в энергиях связывания менее 0,8 ккал/моль.

В докладе будет представлена попытка улучшить разработанный ранее метод предсказания относительного сродства биоизоостеров^[1] — квантово-механический кластерный подход, основанный на полуэмпирическом квантово-химическом методе GFN2-хТВ. Этот подход имеет преимущество перед методами молекулярной механики, так как точности последних недостаточно для предсказания эффектов небольших структурных изменений (биоизоостерных замен), а также имеет среднюю ошибку в энергиях порядка 0,5 ккал/моль. Так как было обнаружено, что метод GFN2-хТВ недостаточно точно предсказывает длины связей с металлом, в отличие от метода GFN1-хТВ, модификации подхода разрабатывались для металлосодержащих комплексов.

Улучшенный подход основывается на параметризации GFN2-хТВ по связям Zn-N, Zn-O в цинксодержащих комплексах и направлен на предсказание относительных энергий связывания комплексов белок-лиганд. Данный подход является точным и надёжным для предсказания относительных энергий связывания комплексов белок-лиганд и более точно определяет длины связей Zn...N/O со средней ошибкой в энергии 0,3 ккал/моль, сравнимую со стандартным отклонением измерений *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Losev T.V., Gerasimov I.S., Panova M.V., Lisov A.A., Abdyusheva Y.R., Rusina P.V., Zaletskaya E., Stroganov O.V., Medvedev M.G., Novikov F.N. // *JCIM*, **2023**, *63*, 1239–1248.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ДИМЕРА КАМПТОТЕЦИНА

Чобанов Н.М.¹, Вахнин К.О.², Джемилева Л.У.^{1,2}, Дьяконов В.А.¹

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

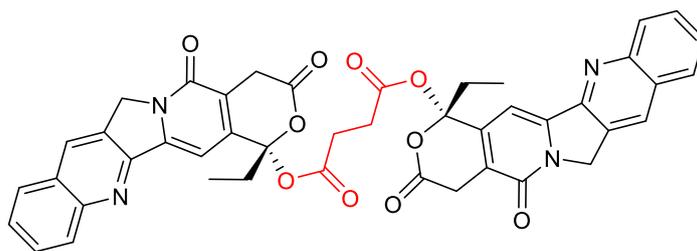
² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ Российской академии наук, 142432, Россия, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1
DyakonovVA@ioc.ac.ru

Поиск новых эффективных и малотоксичных противоопухолевых препаратов – одна из важнейших задач современной медицинской химии. В целом, решение этой проблемы сводится к поиску новых соединений, воздействующих на молекулярные мишени, которые играют важную роль в канцерогенезе.

Многочисленные исследования в этой области показали, что топоизомеразы I (hTop1) и II (hTop2 α) являются одними из основных молекулярных мишеней при разработке современных противоопухолевых препаратов.

Одним из эффективных и наиболее перспективных ингибиторов человеческой топоизомеразы I является камптотецин, между тем существующий ряд проблем, ограничивающий широкое продвижение камптотецина в клиническую практику, таких как его плохая растворимость в водной среде и недостаточная биодоступность из желудочно-кишечного тракта, стимулируют интенсивные исследования, направленные на его модификацию с целью преодоления указанных выше недостатков.

В рамках проводимых нами исследований по разработке методов получения гибридных молекул и ионных соединений на основе камптотецина, нами синтезирован ранее неописанный димер на его основе, а также проведено изучение его противоопухолевых свойств с привлечением современных методов проточной цитометрии, мониторинга за параметрами опухолевых клеточных линий в режиме реального времени и флуоресцентной микроскопии.



Показано, что синтезированный димер на основе камптотецина и янтарной кислоты, обладает более высокой цитотоксичностью, способен ингибировать человеческую топоизомеразу I при меньших значениях CC_{50} и IC_{50} , чем у исходной молекулы камптотецина, и обладает уникальным механизмом действия на ДНК клетки, блокирует рост и пролиферацию, имеет выраженный генотоксический эффект.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 22-13-00160.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БИФАРМАКОФОРНЫХ КОНЬЮГАТОВ 3,5-БИС(АРИЛИДЕН)-4-ПИПЕРИДОНОВ

Шагина И.А.^{1,2}, Александрова Ю.Р.², Николаева Н.С.¹, Брель В.К.², Неганова М.Е.^{1,2}

¹Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, Черноголовка, Северный проезд 1, e-mail: schagina.in@yandex.ru

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334, Москва, улица Вавилова, 28, стр. 1.

Куркумин, являясь соединением природного происхождения, обладает широким спектром биологической активности, включая противоопухолевое действие. Однако низкая растворимость в воде и плохая биодоступность ограничивают его клиническое применение [1]. В связи с этим является актуальным направленный синтез различных аналогов куркумина, обладающих целевой активностью и улучшенным фармакокинетическим профилем.

В нашей работе было синтезировано несколько конъюгатов на основе аналога куркумина 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидона, имеющие в своём составе функциональные группы, модификация которых различными фармакофорными блоками может привести к усилению противоопухолевых свойств. В качестве фармакофорных фрагментов выступали сесквитерпеновые лактоны, которые также обладают собственным антинеопластическим действием.

В результате проведённых *in vitro* экспериментов было показано, что новые конъюгаты 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов с сесквитерпеновыми лактонами обладали более высоким цитотоксическим действием с IC₅₀ в диапазоне от 7,93±0,05 до 22,68±0,08 мкМ в отношении панели опухолевых клеток (MCF-7, SH-SY5Y, HeLa, IMR-32) по сравнению с нормальной клеточной линией WI-38. Кроме этого, почти все исследуемые соединения ингибировали процесс гликолиза, основной метаболический путь опухолевых клеток, за счёт взаимодействия с сайтом связывания пируваткиназы M2 [2].

Таким образом, на основании полученных результатов можно предположить, что одним из возможных механизмов избирательного цитотоксического действия конъюгатов 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов с сесквитерпеновыми лактонами является способность веществ ингибировать процесс гликолиза через модуляцию его ключевого фермента – пируваткиназы M2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kotha R.R., Luthria D.L. *Molecules*. **2019**, 24(16):2930.
2. Neganova M.E., Aleksandrova Y.R., Sharova E.V., Smirnova E.V., Artyushin O.I., Nikolaeva N.S., Semakov A.V., Schagina I.A., Akylbekov N., Kurmanbayev R., et al. *Molecules* **2024**, 29, 2765.

Работа выполнена в рамках государственного задания № FFSG-2024-0021.

СИНТЕЗ ЛИНЕЙНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ 6,7-ДИНИТРО-1,4-ДИГИДРОХИНОКСАЛИН-2,3-ДИОНА

Шагрудина П.А.¹, Власова Ю.Н.¹, Устинов И.И.¹

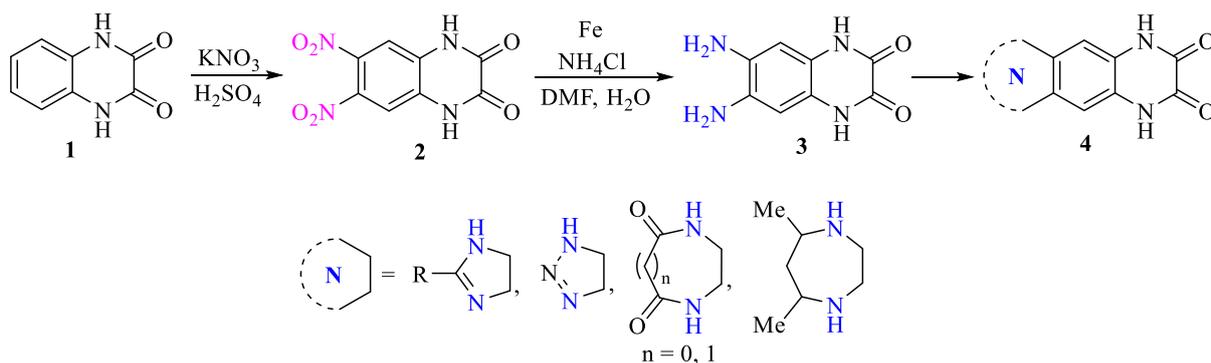
¹Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, Тула, Россия

300026, Россия, г. Тула, ул. проспект Ленина, д. 125.

bai2688@mail.ru

Хиноксалин-2,3-дионы – хорошо известное семейство антагонистов AMPA и NMDA рецепторов, широко применяются в молекулярной биологии и биохимии [1]. Ряд нитропроизводных данного класса соединений является кандидатами для создания лекарственных препаратов [2]. В связи с чем интерес к хиноксалин-2,3-дионам у исследователей высокий, а синтез новых представителей этого типа гетероциклов является актуальной задачей.

Одним из наиболее доступных представителей класса хиноксалин-2,3-дионов, послуживший платформой для получения азотсодержащих полигетероциклов в настоящей работе, является 6,7-динитро-1,4-дигидрохиноксалин-2,3-дион (**2**), который с количественным выходом образуется при нитровании соединения **1** (схема).



Схема

Восстановление железом в 50% водном ДМФА 6,7-динитро-1,4-дигидрохиноксалин-2,3-диона (**2**) приводит к диамину **3** с хорошим выходом. Соединение **3** при этом кристаллизуется из реакционной смеси в виде коричневых игл в течении суток. Далее, используя традиционные методы, были синтезированы разнообразные полигетероциклы **4**. Конденсацией соединения **2** с карбоновыми кислотами по методу Филипс получены имидазольные производные. Диазотированием в AcOH синтезирован триазолохиноксалин. При помощи конденсации с эфирами дикарбоновых кислот и β -дикарбонильными соединениями получены производные содержащие diazepinový и pyridazinový циклы соответственно. Строение подтверждено физико-химическими методами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Poulie C.V.M., Bunch L. *ChemMedChem*, **2013**, 8, 205-215.
2. Dudić A, Reiner A. *Biological Chemistry*, **2019**, 400, 927-938.

БИСПИДИНЫ, КАК КАРКАСЫ В СОЗДАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

Шакиров А.М.^{1,2}, Гибадуллина Э.М.¹, Волошина А.Д.¹, Любина А.П.¹, Вацадзе С.З.³, Бурилов А.Р.¹

¹ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

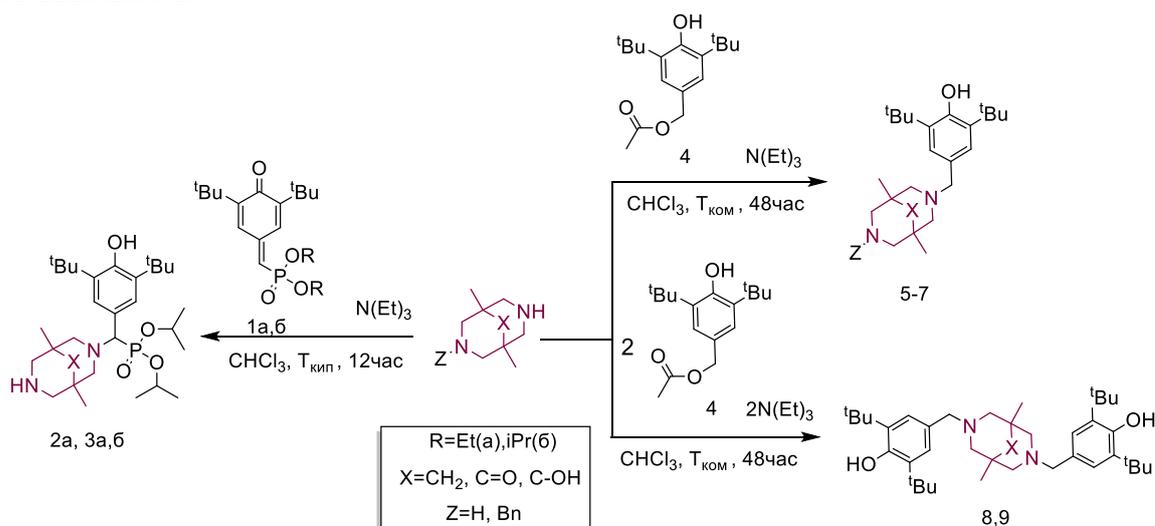
² Казанский национальный исследовательский технологический университет, Россия,
Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, 68

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47
shakirov-adel@inbox.ru

В синтезе противоопухолевых соединений набирает популярность создание редокс-активных структур, влияющих на окислительные восстановительные процессы в опухолевых клетках. Одним из фрагментов таких структур являются пространственно-затрудненные фенолы (ПЗФ), которые в условиях окружающей среды опухолевой клетки имеют способность превращаться в высокотоксичные хинонметиды. Биспидины могут оказаться полезными благодаря своей конформационной гибкости и способности образовывать стабильные комплексы с биологически значимыми мишенями.

Целью настоящей работы является синтез и изучение цитотоксичности *in vitro* производных биспидина, содержащих ПЗФ фрагмент.

Для достижения поставленной цели был синтезирован ряд аминоксифонатов, содержащих ПЗФ и биспидиновые фрагменты. Для оценки влияния фосфорильного фрагмента на биологическую активность были получены их бесфосфорные аналоги. Получен ряд из 8 соединений, показавших высокую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток.



Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128, от 30.06.2022 г.).

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,5-ДИАРИЛ-1Н-ПИРРОЛ-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Шкуратова Т.С.^{1,2}, Рычѳв К.В.^{1,2}, Тихомиров А.С.^{1,2}, Щекотихин А.Е.^{1,2}

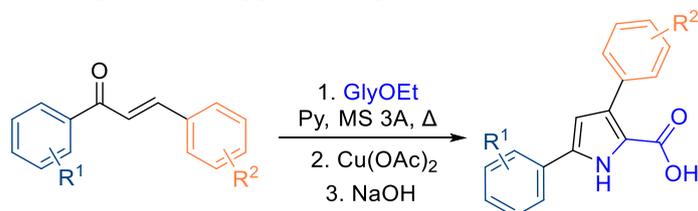
¹НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе,
119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1.

²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 9
fono139@gmail.com

Азагетероциклические соединения являются одним из наиболее распространѳнных классов органических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. В 2023 году FDA были одобрены 18 новых лекарственных препаратов на основе азотсодержащих гетероциклов, что составило 33% от общего числа [1].

Интерес к производным пирролов, например, обусловлен наличием этого ядра в структуре многих природных веществ, включая порфирины, алкалоиды и др. За счет структурного сходства с фрагментом β -лактамных антибиотиков 3,5-диарил-1Н-пиррол-2-карбоновые кислоты потенциально могут обладать ингибирующим действием в отношении металло- β -лактамаз (М β L), ферментов, ответственных за снижение чувствительности микроорганизмов к β -лактамным антибиотикам.

Синтез серии 3,5-диарил-1Н-пиррол-2-карбоновых кислот проведен по методу [2], основанному на конденсации халконов с этиловым эфиром глицина. Образующийся при кипячении в пиридине полупродукт – производное дигидропиррола, ароматизуется в 3,5-дизамещенные эфиры пиррол-2-карбоновой кислоты, например, при помощи ацетата меди (II). Щелочной гидролиз этоксикарбонильной группы приводит к образованию соответствующих 3,5-диарил-1Н-пиррол-2-карбоновых кислот.



Доказательство структуры полупродуктов и строение целевых пиррол-2-карбоновых кислот проводилось с помощью методов спектроскопии ЯМР (¹H, ¹³C), масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS-ESI).

В настоящее время ведется работа по скринингу биологических свойств полученных 3,5-диарил-1Н-пиррол-2-карбоновых кислот и выявлению взаимосвязи структура-активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. de la Torre B.G., Albericio F. *Molecules*, **2024**, 29, 585.
2. Imbri D. et al. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 11750.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ для создания молодежных лабораторий в рамках национального проекта «Наука и университеты» по направлению новая медицина.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕОФИЛЛИНА В КАЧЕСТВЕ ДИУРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Яременко А.Н.^{1,2}, Кулагина Д.А.¹, Сысолятин С.В.¹, Жариков А.Ю.²

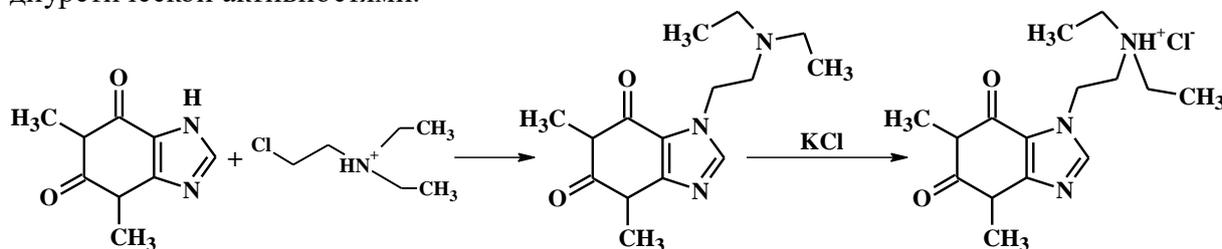
¹ИПХЭТ СО РАН, 659322, Россия, Алтайский край, г.Бийск, ул. Социалистическая, 1

²ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, 656038, Российская Федерация, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40, a.n.yaremenko@mail.ru

Теofilлин (1,3-диметилксантин) – пуриновый алкалоид природного происхождения. Сегодня теofilлин и его немногочисленные производные (эуфиллин) используются в медицине для лечения респираторных заболеваний [1, 2]. Современные исследования производных теofilлина показывают наличие у них противодиабетических и антимикробных свойств [3, 4], а в ходе клинического применения теofilлина было выявлено, что он обладает также и диуретическим действием. Диуретическое действие теofilлина основано на увеличении почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а также снижении реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек [5].

Введение различных фармакофорных фрагментов в молекулу теofilлина открывает широкое поле для исследовательской деятельности в области создания новых диуретических средств, а также средств с сочетанными активностями. При использовании сервиса PASS Online были сделаны прогнозы относительно биологической активности производных теofilлина с различными заместителями в положении 7. Среди расчётных активностей наиболее были выражены: спазмолитическая, диуретическая, вазодилатирующая и антидиабетическая активности.

На основе полученных данных был разработан метод синтеза гидрохлорида N,N-диэтиламиноэтилтеofilлина, обладающего расчётной спазмолитической и диуретической активностями.



Проведенные, на базе кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, исследования влияния полученной субстанции на функцию почек в эксперименте на лабораторных животных показали, что на фоне 10-дневного перорального введения крысам N,N-диэтиламиноэтилтеofilлина гидрохлорида развивается диуретический эффект с увеличением почечной экскреции натрия, калия и креатинина.

Результаты исследования показывают, что производные теofilлина могут быть использованы в качестве перспективных фармакологически активных субстанций для создания нового класса лекарственных средств – диуретиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реестр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/>
2. Белоусов Ю.Б., *Качественная клиническая практика*, **2002**, 3, 4-9.
3. Ruddarraju R.R., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 123, 379-396.
4. Constantin S., *Chemistry Central Journal*, **2016**, 111, 1-13.
5. Фарзтдинов К.М., *Пульмонология*, **1993**, 3, 79-85.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИЦИОННЫХ СОРБЕНТОВ

Соколовский П.В.¹, Бормотова Е.В.¹, Везенцев А.И.², Буханов В.Д.²

¹*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., д. 47.*

²*Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Россия, г. Белгород
sorbent@ioc.ac.ru*

Для лечения желудочно-кишечных заболеваний человека и животных зачастую применяют энтеросорбенты, такие как активированный уголь и бентонитовые глины. Зачастую энтеросорбенты являются более эффективными, чем антибиотики, поскольку у сельскохозяйственных животных проявляется резистентность к антибиотикам и лекарственным препаратам из-за их интенсивного использования. Применение химически инертных энтеросорбентов является абсолютно безвредным с точки зрения побочных действий и не вызывает резистентности у животного. Сорбенты связывают как вредные микроорганизмы, так и их токсины, обновляя клетки и способствуя усилению иммунитета.

Нами разработаны методы иммобилизации на поверхности бентонитовых глин биологически активных веществ, выделенных из экстрактов лекарственных трав [1], а также методы модифицирования бентонитовых глин ионами серебра, лития, магния с целью повышения их антибактериальной активности [2]. Выявлена высокая эффективность комбинированных препаратов на основе бентонитовых глин для лечения дизентерии у свиней [3 - 5]. Проведены доклинические исследования разработанных препаратов. Выявлена высокая эффективность полученных композиционных сорбентов при лечении гнойных и ожоговых ран [6 - 7].

Бентонитовые глины имеют высокую антибактериальную активность и могут эффективно применяться при лечении гнойных, ожоговых ран и желудочно-кишечных заболеваний человека и животных, в том числе инфекционной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гевара Х., Везенцев А.И. *Успехи современного естествознания*, **2016**, 7. 27 – 31.
2. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Соколовский П.В., Савицкая Т.А. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки*, **2014**, 3(174), 98 – 102.
3. Патент РФ № 2589678. «Способ лечения и профилактики дизентерии свиней». Буханов В.Д., Скворцов В.Н., Везенцев А.И., Шапошников А.А., Степанов А.А., Соколовский П.В., **2016**.
4. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Зуев Н.П., Козубова Л.А., Воловичева Н.А. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Естественные науки*, **2012**, 3, 174 – 179.
5. Круть У.А., Везенцев А.И., Кузубова Е.В., Радченко А.И., Шайдорова Г.М. *Сорбционные и хроматографические процессы*, **2018**, Т. 18, 6, 919 – 924.
6. Патент РФ № 2775878 «Способ лечения гнойных ран», Ярош А.Л., Карпачев А.А., Солошенко А.В., Жарко С.В., Аль-Канани Э.С.Х., Везенцев А.И., Буханов В.Д., Хмыров А.В., Труфанов Д.А., Соколовский П.В., **2022**.
7. Патент РФ № 2817920 «Способ лечения гнойных ран», Ярош А.Л., Аль-Канани Э.С.Х., Солошенко А.В., Жарко С.В., Николаев С.Б., Везенцев А.И., Буханов В.Д., Хмыров А.В., Соколовский П.В., Тилинин М.С., **2024**.

Еремеев Р.О.	48	Канарская М.А.	53
Ефимов И.В.	49	Кансузян А.В.	32
Ефимова Ю.А.	81, 86	Кантин Г.П.	77
Ефремова И.Е.	94	Карагузин Р.А.	104
		Каримова Э.Р.	54
	Ж	Катаев В.Е.	44, 75
Жаппарбергенов Р.У.	89	Каткова С.А.	42
Жариков А.Ю.	145	Каюмов А.Р.	138
Жуманова Н.А.	108	Кинжалов М.А.	42
		Кириллов А.С.	27
	З	Киселев А.Н.	111
Загребаев А.Д.	50	Киселева Н.М.	107, 112, 126
Залалтдинова А.В.	102, 128	Клименко М.А.	103
Зарубаев В.В.	75	Коваль В.С.	83, 85, 87
Захарова Л.Я.	26	Ковальская Е.С.	55
Зенченко А.А.	67	Козлов В.А.	56, 71
Злыгостев А.Д.	57, 131	Колесник И.А.	84
Зобов В.В.	78	Колесникова А.И.	138
Зубков Ф.И.	84	Колесникова Ю.А.	105
Зуева И.В.	26, 98	Колодина А.А.	76
		Кольшкина С.В.	138
	И	Конкин П.А.	106
Ибадуллаева С.Ж.	89	Коновалов А.В.	56
Иванов А.В.	19	Кононов А.И.	57, 131
Иванова В.В.	51	Корсаков М.К.	81, 86, 122
Иванова Л.А.	125	Корунас В.И.	66
Ивойлова Т.В.	14	Крайнова М.Д.	91
Ишигеев Р.С.	125	Крамарова Е.П.	107, 126
		Краснова А.И.	123
	К	Кривоколыско С.Г.	18, 109
Камаева О.В.	103	Крылова Л.В.	11, 39
Камалетдинов А.З.	52	Куандыкова А.Б.	108
Камалова А.И.	110	Кузнецова В.С.	63
Камилова Р.Р.	104	Кузминов И.К.	13
		Кузьмин В.А.	48
		Кузьмина Н.С.	11
		Кулагина Д.А.	1452
		Кулешов А.В.	58
		Куликова В.В.	83, 87

Нгуен Т.К.	42	Петцер А.	86
Нгуен Х.Б.Ч.	28	Петцер Ю.П.	86
Невежин В.Е.	97	Печальнова А.С.	63
Неганова М.Е.	15, 28, 141	Печенников В.М.	32
Негребецкий В.В.	97, 107, 112, 126	Пилипенко И.А.	115
Недопёкина Д.А.	46	Побединская Д.Ю.	76
Некрасова Е.А.	120	Полежаева В.Д.	123
Нешев Н.И.	47	Половинкина М.А.	124
Низамеев И.Р.	95	Попов Г.С.	115
Низамов И.Д.	121	Поройков В.В.	9
Низамов И.С.	121	Потапов В.А.	125
Низамутдинов Т.Р.	110	Прима Д.О.	31, 73
Никитина П.А.	37, 45, 62	Психа Б.Л.	47
Николаева Н.С.	141	Пудовик М.А.	52, 68, 69, 79, 89
Никольская Е.Д.	103	Пукаева Н.Е.	64
Новиков Ф.Н.	139	Пулина Н.А.	123
Новикова В.В.	123	Пухов С.А.	64
Нурланова С.Н.	110	Пучков В.	85
Нючев А.В.	11, 82		

О

Озерова О.Ю.	94, 115
Осипова В.П.	124
Ословский В.Е.	67
Отвагин В.Ф.	11, 82

П

Пакеева А.А.	125
Панаэтов А.О.	18
Панова В.А.	122, 139
Паньков Р.О.	73
Парфенов А.А.	78
Парфенова Л.В.	43, 90, 96
Патрушев С.С.	60
Петров К.А.	26, 98
Петунин П.В.	55

Р

Ратманова Н.К.	58
Ревтович С.В.	83, 85, 87
Ризбаева Т.С.	65, 68, 89
Ростовский С.В.	42
Рубцова М.П.	8
Рудакова М.А.	126
Руденко М.Р.	127
Русинов В.Л.	93, 135
Рычѐв К.В.	144

С

Савельев Г.Н.	57, 131
Саверина Е.А.	74
Савинова Н.П.	118
Садыкова Ю.М.	102, 128

Сайгитбаталова Е.Ш.	138	Степанова А.М.	115
Сайфина Л.Ф.	44, 75, 98	Степанова Е.В.	72
Салахутдинов Н.Ф.	38, 70	Стрекалова С.О.	57, 131
Самороднова А.Р.	34	Стробыкина И.Ю.	75
Самородов А.В.	39, 66, 92, 104, 110	Сыздыкбаев М.И.	89
Сапунова А.С.	44, 95	Сыроешкин М.А.	32
Седов А.Н.	99	Сысолятин С.В.	145
Семаков А.В.	64		
Семенов В.Э.	44, 75, 78, 98	Т	
Семенова Ю.Д.	67	Тарабрин И.Р.	73
Семина И.И.	17	Терентьев А.О.	10, 27
Сергеев А.А.	23	Тиньков О.В.	132
Серебрянникова А.В.	94	Тихомиров А.С.	144
Серова О.А.	37, 45, 62	Тишков А.А.	133
Сидлярук Н.С.	68, 69	Тишкова О.Г.	124
Сидорова А.И.	83, 87	Тищенко С.А.	70
Синников К.А.	101	Токмачева С.А.	36
Синяшин О.Г.	28, 34	Толстикова Т.Г.	60
Скорб Е.В.	20	Трушков И.В.	36, 58
Скорняков Ю.В.	21	Турманов Р.А.	89
Скорнякова О.В.	21	Тюрина А.Н.	74
Скоробогаткина И.А.	129	Тютин А.А.	74
Смаилов А.К.	102, 128		
Смолобочкин А.В.	52, 65, 68, 69, 79, 89	У	
Сокол М.Б.	103	Усманов А.Ф.	128
Соколова А.С.	70	Устинов И.И.	134, 142
Соколова Е.М.	47	Учускин М.Г.	59, 61
Соколовский П.В.	146		
Солдатенко А.С.	130	Ф	
Солдатов А.В.	50	Файзуллин Б.А.	34
Соловьева А.А.	99	Федоренко А.К.	51
Сольев П.Н.	83, 85, 87	Федоров А.А.	61
Сорокоумов В.Н.	63	Федоров А.Ю.	11, 82
Спивак А.Ю.	46	Федосеева М.А.	84
Спиридонов А.А.	71	Федотова Е.А.	11
Старосотников А.М.	51		
Статси М.В.	84		
Степанов А.А.	16		

Федотова О.В.	100, 133	Чугунова Е.А.	28, 34
Фесенко Е.А.	93, 135	Чудинов А.В.	101, 119
Филимонов С.И.	122	Чупахин Е.Г.	77
Фокин В.В.	6	Чурусова С.Г.	56
Фоменко В.В.	38	Чусов Д.А.	22
Фролов К.А.	18, 109		
Фролов Н.А.	74		Ш
	Х	Шагина И.А.	141
Хабибрахманова А.М.	138	Шагрудина П.А.	142
Хабибулина А.Г.	125	Шакиров А.М.	28, 34, 143
Хабибулина Л.Р.	75	Шахаб С.Н.	84
Хайруллина В.Р.	114	Шацкий А.И.	72
Халитова Р.Р.	46	Шашин М.С.	78
Харламова А.Д.	98	Шершов В.Е.	119
Хвостов М.В.	33, 38	Шетнев А.А.	81, 86, 122
Хворова М.А.	57, 131	Шибеева К.О.	79
Ходыкина Е.С.	76	Шинкарь Е.В.	100, 133
Хризанфоров М.Н.	28, 34	Шишкина Л.Н.	23, 37, 45, 62, 70
Хуторянский В.В.	17	Шкуратова Т.С.	144
	Ц	Шкурченко И.В.	125
Цаплинская М.В.	94	Шмиголь Т.А.	97, 107, 126
Цыкина К.А.	139	Шпаков А.О.	63
	Ч	Шульц Э.Э.	60
Чалый В.А.	139		Щ
Чекулаев М.В.	136	Щекотихин А.Е.	144
Чекунков Е.В.	137		Э
Чернышев В.М.	76	Эгиль Н.В.	50
Чигорина Е.А.	18		Ю
Чиркина М.В.	103	Юрина Е.С.	111, 129
Чиркова П.А.	101		
Чобанов Н.М.	140		
Чобанян А.А.	83		

Я			
Яббаров Н.Г.	103	Яременко И.А.	10
Якимов В.Ю.	121	Яровая О.И.	70
Якимова О.В.	118	Яруллин А.Р.	99
Янкович П.	82		
Янковская С.К.	112		
Янковский В.С.	97		
Яременко А.Н.	145		



ИНФОРМАЦИЯ СПОНСОРОВ



торнадо**лаб**

производство лабораторной мебели

О компании

Компания «Торнадо Лаб» была образована в 1997 году. Основным направлением деятельности компании является разработка и производство высококачественной лабораторной мебели на основе металлических каркасов для оснащения исследовательских комплексов самого различного профиля.

Производимая компанией «Торнадо Лаб» продукция успешно используется в лабораториях химической, нефтехимической, пищевой, фармакологической, металлургической, косметической отраслей, а также в исследовательских подразделениях ведомств МВД, ФСБ, МЧС. Самые высокие эксплуатационные характеристики и разнообразие производимой продукции обеспечивают компании «Торнадо Лаб» устойчивые позиции на рынке, возможность постоянного расширения и совершенствования производства.



АКСЕЛЬФАРМ

ООО «Аксельфарм» – динамично развивающаяся компания с полным спектром услуг по дистрибьюции лекарственных препаратов, медицинских изделий, БАДов, а также продукции косметологического назначения.

Компания реализует свою деятельность в партнерстве с ведущими отечественными производителями, планомерно расширяя продуктовый портфель как в части различных терапевтических направлений, так и в части разнообразия лекарственных форм, а также дозировок выпускаемых продуктов.

- Логистическая сеть компании выстроена с помощью региональных субдистрибьюторов и охватывает всю территорию Российской Федерации.
- Для формирования устойчивого спроса и эффективного продвижения производимой партнерами продукции сформирована профессиональная команда продвижения.

 www.axelpharm.ru

 info@axelpharm.ru





Группа компаний «Химмед» успешно работает на рынке уже более 27 лет. Поставляемый нами товар всегда высочайшего качества. Гарантия тому - отлаженные контакты с непосредственными производителями, скорость и качество поставки товара, высокий профессионализм нашей команды.

Мы являемся официальным дистрибутором ведущих компаний, таких как Merck-Millipore, Fluka, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Scharlau Chemicals, TCI, LGC, Molekula, Alfa Aesar, Eurisotop, Calbiochem, IKA, Labscan, Roth, Supelco, ОАО «Химлаборприбор» и др. Компания «Химмед» является дилером мировых лидеров в области производства тонкой химии и современного наукоемкого лабораторного оборудования: Carl Roth, IDL, AND, RigoI, IKA, Eppendorf, Memmert, Marienfeld, Simax, Calliper, Dupont, Aldrich, BioWest, Brewer Science, Dionex, Fluka, Fisher Scientific, Santa Cruz Biotechnology, Entegries, Miele, Hitachi, Supelco, Macherey Nagel, Nikon, Olympus, PBI, R&D Systems, Sanyo, Sigma, Simax, Schott, Agilent, Varian, VWR, Waters, Waldner, Термоприбор, Химлабприбор, Хроматек, ЛАМО и др.

Мы поставляем:

- Химические реактивы, индикаторы, растворители ведущих отечественных и зарубежных производителей для лабораторных и научных исследований.
- Биохимическую продукцию.
- Лабораторное оборудование, приборы, мебель, посуду отечественного и импортного производства для оснащения лабораторий.
- Аналитические приборы и хроматографию.
- Средства дезактивации радиоактивных загрязнений.

Мы стремимся к установлению долгосрочных взаимовыгодных отношений с потребителями и знаем, что наш успех зависит от успешной работы наших партнеров и клиентов.

МЫ НАДЕЕМСЯ, ЧТО НАША КОМПАНИЯ СТАНЕТ НЕЗАМЕНИМЫМ ПОМОЩНИКОМ В ВАШЕЙ РАБОТЕ!

ООО «Химмед – Поволжье»

www.chimmed.ru

Региональное представительство:

420081, Казань, ул.Седова, д.22

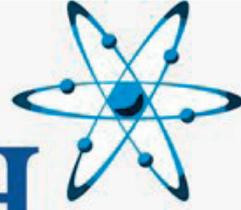
Тел./ факс: (843)273-67-61, 272-97-86

Центральный офис:

115230 Москва, Каширское шоссе, д.9, корп.3

тел. (495) 728-41-92

Протон



ООО «Протон» зарекомендовало себя в качестве надежного и добросовестного поставщика во всех ведущих научных, учебных и промышленных учреждениях, расположенных как в г. Казани и Республики Татарстан, так и в других регионах России.

В компании работают сотрудники с многолетним опытом работы в области оснащения научных и производственных лабораторий. Среди широко спектра поставляемой продукции все, что необходимо для обеспечения нормального функционирования современной лаборатории: химические и биохимические реактивы, посуда и расходные материалы, общелабораторное и высокоточное аналитическое оборудование ведущих отечественных и зарубежных производителей, лабораторная мебель.

ISBN 978-5-6050079-1-3



КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОХОДИТ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:



торнадолаб

производство лабораторной мебели



АКСЕЛЬФАРМ



Протон 