300 лет
Российская Академия Наук

I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ

посвященная 120-летию
со дня рождения академика Б.А. Арбузова

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Казань, 18 - 22 сентября 2023 года

УДК 542:542.9:547:577.1:615:615.015.11:615.3
ББК 24.23:52.81
М 43

I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ: БИОХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ», посвященная 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова
(Казань, 2023): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 2023. – 226 с.

В сборнике представлены тезисы докладов I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школы-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», посвященной 120-летию со дня рождения академика Б.А. Арбузова, проходившей в Казани с 18 по 22 сентября 2023 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 978-5-9500371-9-1

© ИОФХ им. А.Е. Арбузова – ОСП ФИЦ КазНЦ РАН, 2023
© Макет, оформление Бурилов О.А., 2023

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Российская академия 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)
Балова И.А., д.х.н., профессор (Санкт-Петербург)
Бачурин С.О., академик РАН (Черноголовка)
Бурилов А.Р., д.х.н., профессор (Казань)
Габибов А.Г., академик РАН (Москва)
Горбунова Ю.Г., академик РАН (Москва)
Кучин А.В., академик РАН (Сыктывкар)
Салахутдинов Н.Ф., чл.-корр. РАН (Новосибирск)
Спасов А.А., академик РАН (Волгоград)
Терентьев А.О., чл.-корр. РАН (Москва)
Чарушин В.Н., академик РАН (Екатеринбург)

ОРГАНИЗАЦИОНЫЙ 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.

«ЧЕЛОВЕК, ОЛИЦЕТВОРЯЮЩИЙ СОБОЙ ХИМИЮ»

(К 120-летию со дня рождения академика Бориса Александровича Арбузова)

Н.С. Кореева

ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН

Академик Борис Александрович Арбузов вошёл в историю не только как выдающийся учёный, педагог, общественный деятель, но и как продолжатель традиций Казанской химической школы, отдавший ей более 60 лет своей жизни. Сменивший на негласном посту главу Казанской химической школы – своего отца – Александра Ерминингельдовича Арбузова, он принял от него эстафету, которую очень достойно прошёл. За что бы не брался Б.А. Арбузов, он всё делал с максимальной отдачей. Административная нагрузка, педагогическая работа, депутатская деятельность, членство в самых разнообразных обществах и организациях. Академик А.И. Коновалов очень метко определил эту черту характера: «быть Арбузовым – это миссия»[1]. Борис Александрович не просто не подвёл своего отца, он стал настоящим учеником, который, как известно, должен перерасти своего учителя. В этом признавался и сам Александр Ерминингельдович.

[1] Коновалов А.И. Штрихи к портрету академика Б.А. Арбузова // Б.А. Арбузов – учёный педагог. Воспоминания учеников, коллег, сотрудников. Казань: Изд-во Казанск. ун-та, 2003. С. 42.

Борис Александрович Арбузов родился 4 ноября (22 октября по ст.ст.) 1903 года в г. Ново-Александрия Люблинской губернии Российской империи (ныне г. Пулавы, Польша), став первенцем в семье Александра Ерминингельдовича и Екатерины Петровны Арбузовых.

Семья Арбузовых переехала из Ново-Александрии в Казань в 1911 году, когда А.Е. Арбузов был избран по всероссийскому конкурсу заведующим кафедрой органической химии Императорского Казанского университета. В 1916 году семья сняла дом[2] в переулке Третьей гимназии (переименованном в советское время в Школьный, а ныне в Катановский). Именно в эту Третью мужскую гимназию и поступил учиться Борис Арбузов.

Закончил обучение в школе Б.А. Арбузов уже в советское время – в 1921 году. Родители, заметив в сыне интерес к природе, рекомендовали ему поступать учиться по лесной части. В 1926 году он окончил казанский Институт сельского хозяйства и лесоводства.

К этому моменту Борис Александрович уже понимал, что вектор его деятельности идёт в сторону химии. Его отец, Александр Ерминингельдович Арбузов, привлёк сына в 1925 году к выполнению задания Высшего совета народного хозяйства СССР, где нужен был квалифицированный лесовод. Необходимо было выяснить рентабельность подсочного промысла в Татарии и Марийской республике[3]. Научное руководство по заданию ВСНХ осуществлялось профессором Казанского государственного университета А.Е. Арбузовым, а в полевых условиях работали Б.А. Арбузов, М.И. Адо и П.П. Леванюк. Результатом опытов по подсочке хвойных деревьев в Раифе стало подтверждение предсказаний Д.И. Менделеева и Ф.М. Флавицкого, что и в условиях сурового российского климата отечественный промысел добычи смолы с помощью подсочки и возможен, и рентабелен. Б.А. Арбузов по итогам своих исследований написал дипломную работу: «Опыт применения физических методов к изучению смол и скипидаров» (1926), которая получила очень высокую оценку, в том числе и отца новоявленного учёного, который был приятно удивлён и одновременно горд за сына.

Научную деятельность Борис Александрович начал под руководством своего отца, разработав широко используемый на практике метод подсочки хвойных деревьев и технику сбора живицы без потери летучих компонентов (1928-1929). Эта работа имела важное практическое значение и позволила по-новому подойти к вопросу технического использования живичного скипидара. Ко Второй мировой войне СССР вышел на второе место в мире по производству канифоли и скипидара. В основе этого прорыва лежали работы молодого учёного Б.А. Арбузова.

Борис Александрович не раз повторял: «В химию я пришёл из леса, от смолистой сосны» и на память хранил у себя в письменном столе причудливой формы кусок смолы. Увлечение природой, видимо, воплотилось в изучении химии природных соединений.

С необыкновенным упорством Борис Александрович вёл тончайшие исследования живицы и продуктов её переработки – скипидара и канифоли, впервые в СССР применив для этих целей физико-химические методы.

Б.А. Арбузовым была открыта перегруппировка циклических терпенов в терпены с открытой связью, вошедшая в химию под названием «перегруппировка Б.А. Арбузова». Это позволило начать промышленное производство аллооцимена из скипидара для использования в качестве отдушки в парфюмерии (в природе аллооцимен находится в эфирных маслах растений ряда Шалфей, но в очень незначительных количествах). Борис Александрович глубоко исследовал химические превращения терпенов, установил направления реакций окисления непредельных терпенов, открыл изомеризацию бициклических терпенов в алифатические. Терпеновые перегруппировки, открытые Б.А. Арбузовым и профессором З.Г. Исаевой лежат в основе тонкого органического синтеза многих лекарственных средств.

---

[2] В этом доме с 1969 года существует музей академиков А.Е. и Б.А. Арбузовых. Б.А. Арбузов здесь жил до 1955 года.

[3] Из смолы хвойных деревьев изготавливают канифоль, скипидар, камфору и т.д. Долгое время считалось, что из-за сурового климата Поволжья в средней полосе нельзя добывать смолу из сосен методом подсочки, и продолжали извлекать смолу, вырубая деревья с последующей их переработкой. Основными поставщиками канифоли и скипидара в Россию и СССР до 1930-х годов и являлись Франция и США, которым платили валютой и золотыми рублями.

В 28 лет Борис Александрович возглавил кафедру синтетического каучука в Казанском химико-технологическом институте (1931). Это было новое дело. Никто в мире не читал лекции по этой дисциплине. После непродолжительной стажировки у Сергея Васильевича Лебедева в Ленинграде, Борис Александрович уже приступил к чтению лекций у будущих технологов, которые должны были работать в Казани на вновь открытом заводе Синтетического каучука. В период с 1930 по 1935 год Б.А. Арбузов занимался исследованиями диеновых соединений – основы для получения каучуков.

В 1935 году Б.А. Арбузов был утверждён в звании профессора в КХТИ.

За первые 10 лет научной деятельности молодым учёным было опубликовано 50 статей! Ему даже предлагали присвоить учёную степень доктора наук по совокупности научных статей, однако Борис Александрович отказался и 20 июня 1937 года в Московском государственном университете вышел на защиту диссертации с монографией «Исследования в области изомерных превращений бициклических терпеновых углеводородов и их окисей». Защита прошла блестяще, официальный оппонент Б.А. Арбузова – академик Н.Д. Зелинский отметил, что предоставленного материала хватило бы и на две диссертации[4]. В 1938 году Борис Александрович был утверждён в учёной степени доктора химических наук.

Продолжая исследования, связанные с изучением строения и химического поведения различных терпенов, и особенно смоляных кислот, Б.А. Арбузов в 1940 году окончательно установил строение левопимаровой кислоты, найдя ответ на вопрос, на который не могли ответить химики на протяжении 100 лет. Арбузов сделал это, применив реакцию диенового синтеза[5]. В 1951 году за цикл работ в области химии терпенов и диеновых соединений Б.А. Арбузов был удостоен Сталинской премии.

Продолжением дела отца, фосфорорганика А.Е. Арбузова, стало изучение фосфорорганических соединений. Под руководством Бориса Александровича были получены новые биологически активные фосфорсодержащие соединения. Некоторые из них впоследствии стали основой для производства лекарственных препаратов, другие – эффективных пестицидов для сельского хозяйства.

Среди важнейших достижений Б.А. Арбузова стало внедрение физических методов к установлению пространственной структуры органических соединений. В 1949 году группа химиков Научно-исследовательского химического института им. А.М. Бутлерова во главе с Б.А. Арбузовым была награждена премией им. Д.И. Менделеева. Они впервые использовали физические методы для установления структуры органических соединений, положив начало конформационному анализу и стереохимии.

Борис Александрович Арбузов стал крёстным отцом методов магнитного резонанса в химии в нашей стране. В 1960 году вместе с физиком Юсуфом Юнусовичем Самитовым Борис Александрович в Казанском университете снимает первый спектр ЯМР (на одном из первых в СССР спектрометров ЯМР – КГУ-1). При участии Арбузова и под его руководством в Казани был создан физико-химический центр, включающий такие современные методы, как ЭПР, ЯМР, масс-спектроскопию, электронографию и другие, которые комплексно решают сложные химические задачи. Сегодня это азбука научной работы. Понять это в середине XX века дано было не каждому.

Библиография Б.А. Арбузова составляет более 1500 научных публикаций, учёный имеет около 100 авторских свидетельств.

В 1943 году Бориса Александровича Арбузова избирают членом-корреспондентом Академии наук, а в 1953 – действительным членом.

---

[4] Рассказы о казанских учёных. Казань: Таткнигоиздат, 1983. С. 139.

[5] Пудовик А.Н. Краткий очерк научной, педагогической, научно-организационной и общественной деятельности // Борис Александрович Арбузов. Материалы к библиографии учёных. М.: Наука, 1983. С. 9-29. С. 14.Ц

[6] Катаев В.Е. Академик, сын академика // Комсомолец Татарии. 4 ноября 1983. С. 2.

Отец и сын Арбузовы стали первыми академиками в ТАССР.

Борис Александрович запомнился многим, прежде всего, как педагог и воспитатель. Заботливый и строгий, терпеливый и настойчивый... Он своим примером показывал, как надо относиться к людям и делу своей жизни.

Одному из учеников Б.А. Арбузова, профессору Владимиру Евгеньевичу Катаеву принадлежит фраза, вынесенная в заголовок данной статьи: «Человек, олицетворявший собой науку»[6]- таким Борис Александрович запомнился многим.

Из научной школы Б.А. Арбузова вышло более 40 докторов наук. В их числе такие известные учёные как Аркадий Николаевич Пудовик, Александр Иванович Коновалов, Зоя Григорьевна Исаева, Александр Николаевич Верещагин, Андрей Оскарович Визель, Олег Александрович Ерастов и многие другие.

Не стало Бориса Александровича 6 ноября 1991 года на 89 году жизни.

---

[6] Катаев В.Е. Академик, сын академика // Комсомолец Татарии. 4 ноября 1983. С. 2.

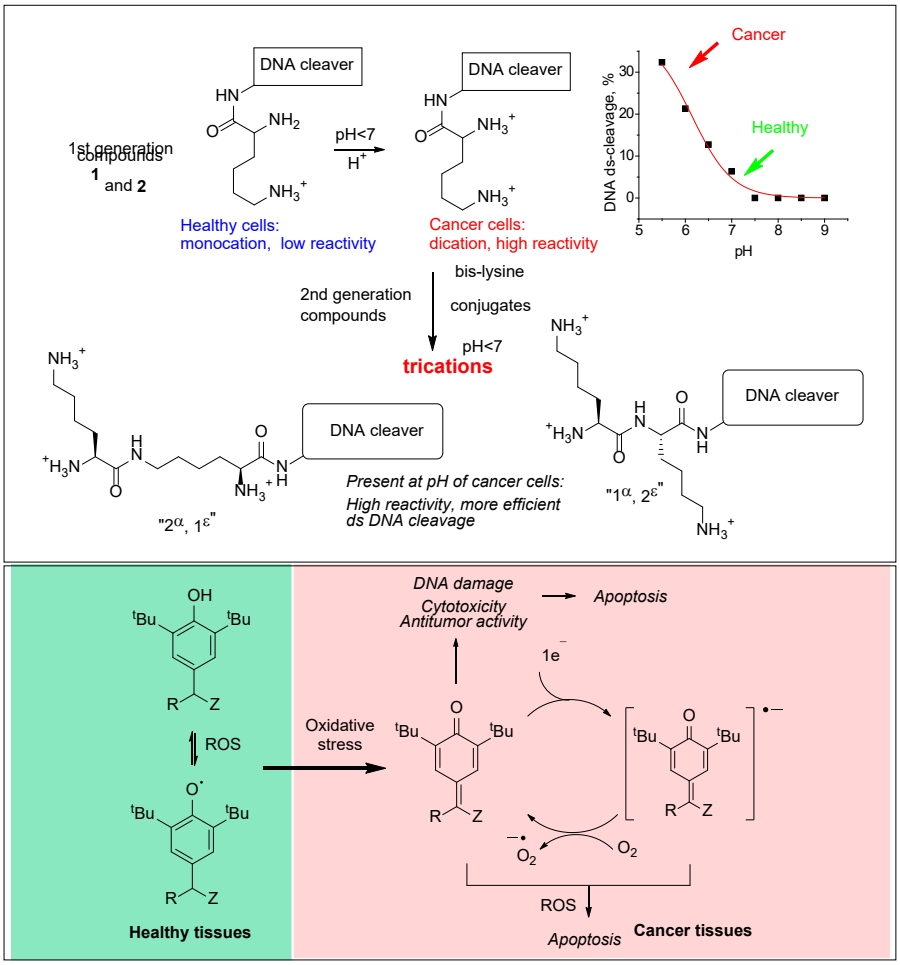
ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

LIGHT-, PH- AND REDOX-CONTROLLED REAGENTS FOR DNA DAMAGE

Igor V. Alabugin
Department of Chemistry and Biochemistry, Florida State University, Tallahassee, Fl, 32309, USA

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Akad. Arbuzov st. 8, Kazan, 420088, Russia

The key molecule of biology, DNA, can also be a target for chemical modifications and, when selective for cancer tissues, the target for chemotherapy. From a chemical point of view, DNA is multifaceted as it can be a source of electrons, H-atoms, protons, and a reactive p-system. In this talk, I will discuss the selection of functional groups and chemical reactions that can match this complexity: from alkyne/lysine conjugates to hybrid sterically hindered phenols.



Acknowledgement: Support by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation at the FRC Kazan Scientific Center (grant No. 075-15-2022-1128) is gratefully acknowledged.

REFERENCES:

1. P. Bhattacharya, A. Basak, A. T. Campbell, I. V. Alabugin. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, *15*, 768.
2. Chugunova E., et al. *Pharmaceuticals,* 2023, *16*, 499, https://doi.org/10.3390/ph16040499.

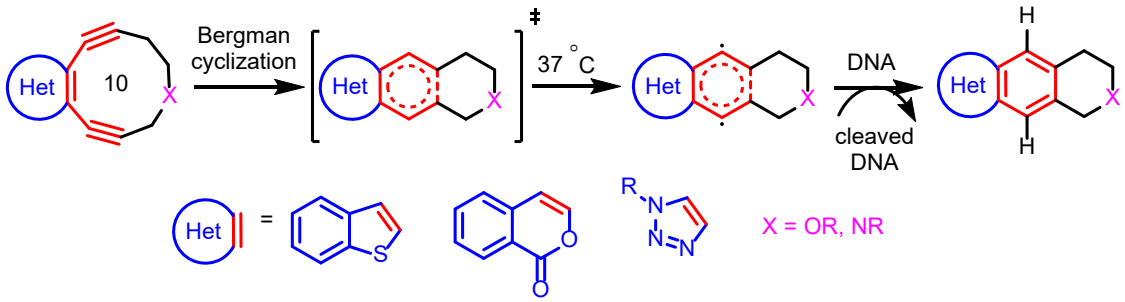
DESIGN AND SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC ANALOGS OF ENEDIYNE ANTIBIOTICS

Balova I.A., Danilkina N.A.

Institute of Chemistry, Saint Petersburg University, 199034, Russia, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9
i.balova@spbu.ru

The DNA-damaging effect of natural enediyne antibiotics is due to the ability of the (Z)-3-ene-1,5-diyne fragment, which is part of the strained cycle, to undergo Bergman cyclization at human body temperature, and the resulting 1,4-phenylene diradicals provide DNA breaks. We have developed and synthesized a number of analogs of enediynes fused with heterocycles and containing heteroatoms in 10-membered enediyne rings [1–5].

To obtain conjugates of heteroenediynes with tumor-targeted ligands, we also studied methods for obtaining 10-membered O-, N-enediynes functionalized at the 10-membered ring It was found, that azaendiyne with an arenesulfonamide fragment is optimal for this purpose; "clickable" functional groups such as a terminal triple bond, a maleimide fragment, or an isothiocyanate function can be easily introduced [6]. The investigation of binding of the obtained macrocyclic enediyne systems to DNA using calculation and experimental methods, as well as their DNA-damaging activity on model plasmids, cytotoxicity, and antiproliferative activity on various lines of tumor cell will be discussed.



REFERENCES

1. Danilkina N.A., Kulyashova A.E., Khlebnikov A.F.; Bräse, S., Balova, I.A. *J. Org. Chem.*, 2014, 79 (19) 9018-9045.
2. Lyapunova A.G., Danilkina N. A., Khlebnikov A. F., Köberle B., Bräse S., Balova I. A. *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, *28*, 4842–4851.
3. Lyapunova, AG., Danilkina, N. A., Rumyantsev A. M., Khlebnikov A. F., Chislov M.V., Starova G.L., Sambuk E.V., Govdi A.I., Bräse S., Balova I. A. *J. Org. Chem.*, 2018, *83*, 2788–2801.
4. Govdi A.I., Danilkina N.A., Ponomarev A.V., Balova I.A. *J. Org. Chem.*, 2019, *84*, 1925-1940
5. Danilkina N.A., D'yachenko A., Govdi A.I., Khlebnikov A.F., Kornyakov I., Bräse S., Balova, I. A. *J. Org. Chem.*, 2020, *85*, 9001-9014.
6. Danilkina N.A., Khmelevskaya E.A., Lyapunova A.G., D'yachenko A.S., Bunev A.S., Gasanov R.E., Gureev M.A., Balova I.A. *Molecules*, 2022, *27*, 6071.

This work was supported by Russian Science Foundation No 21-13-00218.

ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В БИОКАТАЛИЗЕ

Габибов А.Г.

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10
gabibov@mx.ibch.ru

Фосфорорганические соединения являются ключевыми молекулами для изучения механических особенностей биокатализаторов с помощью подходов комбинаторной химии и биологии. Они широко использовались в качестве эффективных аналогов переходного состояния (TSA) для раскрытия механизмов многих химических реакций, опосредованных ферментами и абзимами (каталитическими антителами). Фосфорорганические TSA играют роль индукторов матрицы на основе антител для создания эффективных катализаторов. Мы продемонстрировали эффективный способ скрининга репрезентативных библиотек антител по фосфорорганическим соединениям. Такой подход позволил создать конкретные искусственные биокатализаторы с заранее заданной специфичностью. Применение метода машинного обучения было показано как эффективный инструмент выбора биокатализаторов, преобразующих фосфорорганические соединения. Мы предложили, как использовать Искусственный интеллект для эффективного подбора фосфорорганических субстратов и ингибиторов ферментов.

МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ СОЗДАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ ВЫСОКОГО УРОВНЯ

Гарабаджиу А.В.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, Россия г.Санкт-Петербург, Московский пр. д.26, gar-54@mail.ru

Тематическая платформа лаборатории ориентирована на регулирование сигнальных каскадов высокого уровня. Она включает в себя модулирование убиквитин – зависимой деградации белков за счет ингибирования E3 лигаз, изучение процесса активации и создание индукторов АМФ-активированной киназы- ключевого элемента энергетического гомеостаза, и исследование каспазного каскада , продуцирования противовоспалительных цитокинов.

Исследованы реактиваторы функции белка p53, являющегося одним из ключевых клеточных онкосупрессоров. Для разработки препаратов – миметиков α-спирали p53 использованы методы компьютерного моделированния и прогнозирования аффинности малых молекул. Подбор новых структур проведен по методологии виртуального скрининга с использованием метода молекулярного докинга, что позволило выделить три новых класса молекул, аффинных к p53-связывающей полости Mdm2 [1].

Проведен полный комплекс расчетных, биомолекулярных, структурно – химических и синтетических исследований для основного сигнального регулятора энергетического метаболизма – АМФ – активируемой киназы (АМФК). Установлены и валидированы сайты связывания низкомолекулярных лигандов с α-субъединицей АМФК. Это позволила провести направленный дизайн соединений – лидеров с подтвержденной мишень – специфичностью и терапевтическим эффектом.

Изучены молекулярно – биологические аспекты активации белков семейства интерлейкинов (IL-36) в контексте развития псориаза. Определена стратегия подавления IL-36 –опосредованных воспалительных процессов, для эффективной супрессии каскада провоспалительных реакций у больных псориазом. Удалось выделить группу низкомолекулярных структур, аффинных к двум основным участникам каскада провосполительных реакций: катепсину G (CatG) и нейтрофильной эластазе 1 (HNE1). Разработанный методом репозиционирования препарат «сивелестат» прошел доклинические испытания [2]

ЛИТЕРАТУРА

1. Gureev M.,Tribulovich V., Garabadzhiu A., *J.Comp.-Aid.Mol.Desing*, **2020**, *34*, 55-70.
2. Жуков А.С., Хайрутдинов В.Р., Самцов А.В., Гарабаджиу А.В., *Патогенез*, **2021**, *19*, 4-13.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 20-13-10358).

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ТЕТРАПИРРОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Горбунова Ю.Г.[1,2]

[1]*ИФХЭ РАН, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4.*
[2]*ИОНХ РАН, Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31.*
yulia@igic.ras.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — альтернативный традиционным метод борьбы с онкологическими заболеваниями и бактериальными инфекциями. Важным аспектом реализации ФДТ является применение фотосенсибилизаторов, способных эффективно генерировать активные формы кислорода. Среди таких сенсибилизаторов особое внимание привлекают тетрапиррольные соединения как природного, так и синтетического происхождения [1,2]. Благодаря уникальным фотофизическим свойствам, на основе таких соединений также разрабатываются препараты для био-визуализации, температурные сенсоры, контрастные агенты и др. (Рисунок 1).

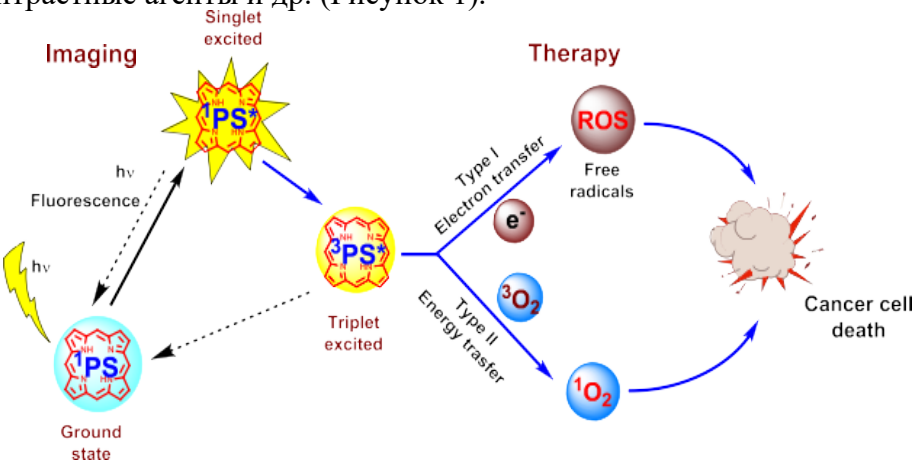


Рисунок 1. Применение фотосенсибилизаторов на основе тетрапирррольных соединений в медицине [1].

В докладе будет обсуждаться современные данные, посвященные дизайну, синтезу и применению в медицине координационных соединений на основе тетрапиррольных соединений, включая данные научной группы автора доклада [3-11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Koifman O.I. et al. *Macroheterocycles* 2022, *15* (4), 207.
2. Otvagin V.F. et al. *J. of Medicinal Chemistry*, 2019, 62, 11182.
3. Meshkov I.N. et al. *Chem. Commun.* 2017, 53 (71), 9918.
4. Sokolov V.S. et al. *Scientific Reports*, 2018, 8, 14000.
5. Kolesnikov I. E. et al. *Mater. Des.* 2021, *203*, 109613.
6. Kolomeychuk F.M., et al. *J. Am.Chem.Soc.*, 2021, *143*, 14053.
7. Bunin D.A. et al. *Dyes and Pigments*, 2022, *207*, 110768.
8. Kolesnikov I.E. et al. *Sensors and Actuat. A: Phys.*, 2022, 347, 113917.
9. Yagodin A.V. et al. *Dyes and Pigments*, 2023, *208*, 111326.
10. Safonova E.A., et al. *Molecules*, 2023, *28*, 1094.
11. Batishchev O.V. et al. *Front. Molec. Bioscien.,* 2023, *10, 10.3389/fmolb.2023.1192794.*

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-13-00410-П.

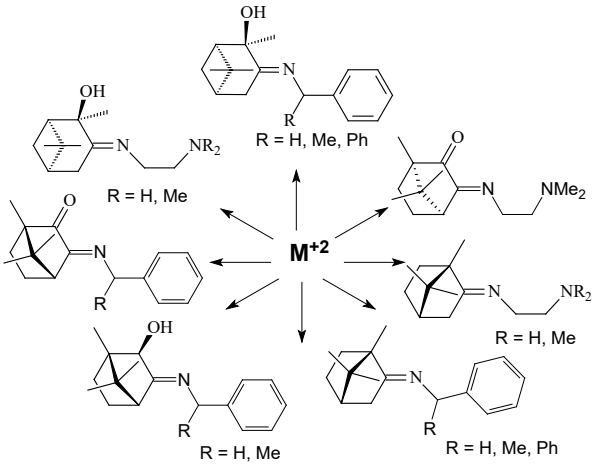
ТЕРПЕНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЭТИЛЕНДИАМИНА И БЕНЗИЛАМИНА – УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ СИНТЕЗА МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ С ШИРОКИМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ

Кучин А.В., Гурьева Я.А., Залевская О.А.

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
kutchin-av@mail.ru

В настоящее время растет интерес к разработке новых фармакологических средств для решения проблем, связанных с резистентностью, наличием побочных эффектов, повышением эффективности и селективности действия лекарственных препаратов. Для этих целей необходимы новые классы соединений. Металлокомплексы оказались многообещающими кандидатами на эту роль.

В качестве N-донорных лигандов для синтеза металлокомплексов различного типа нами использованы пинановые и борнановые производные этилендиамина и бензиламина. Терпеновые производные бензиламина представляют интерес с точки зрения возможного получения биядерных палладациклов, которые в свою очередь могут быть использованы для синтеза смешаннолигандных комплексов палладия, содержащих дополнительный фармакофорный лиганд. Бифункциональность этилендиамина позволяет целенаправленно моделировать соответствующий полифункциональный лиганд, образующий хелатные металлокомплексы.



Полученные результаты [1-5] по оценке биологической активности синтезированных комплексов палладия, цинка и меди(II) с терпеновыми лигандами различного типа позволяют считать данный класс соединений весьма перспективным с точки зрения поиска новых фармпрепаратов и определить «точки роста» для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zalevskaya O., Gur'eva Y., Kutchin A., Hansford K. *Antibiotics,* 2020, *9*. 277.
2. Zalevskaya O.A., Gur'eva Y.A., Kutchin A.V., Aleksandrova Yu.R.,. Yandulova E.Yu, Nikolaeva N.S., Neganova M.E. *Inorg. Chim. Acta.,* 2021, *527*, 120593.
3. Gur'eva Y.A., Zalevskaya O.A., ShevchenkoO.G., Slepukhin P.A., Makarov V.A., KuchinA.V. *RSC Advance,* 2022, ***12*,** 8841 – 8851.
4. Гурьева Я.А., Залевская О.А., Николаева Н.С., Александрова Ю.Р., Яндулова Е.Ю., Неганова М.Е., Слепухин П.А., Кучин А.В. Изв. АН. Сер. хим., 2022, *71*, 2612-2620.
5. Гурьева Я.А., Залевская О.А., Николаева Н.С., Александрова Ю.Р., Яндулова Е.Ю., Неганова М.Е., Кучин А.В. Изв АН. Сер. хим., 2023, *73*, 793-801.

МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Бачурин С.О., Махаева Г.Ф.

Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН
142432 Россия, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1
gmakh@ipac.ac.ru

Разработка новых эффективных препаратов для лечения возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в частности, болезни Альцгеймера (БА), является одним из наиболее востребованных направлений медицинской химии. Используемые в настоящее время препараты являются в основном ингибиторами холинэстераз и оказывают лишь симптоматическое действие, временно компенсируя дефицит когнитивных функций. НДЗ имеют мультифакторную природу. В связи с этим одним из перспективных подходов является создание мультитаргетных лекарственных препаратов, воздействующих синергично на множественные молекулярные мишени заболевания. При этом одним из наиболее популярных приемов является синтез гибридных молекул, объединяющих через спейсер несколько фармакофоров, в качестве одного из которых часто используют ингибитор холинэстераз.

Мы разработали методы химической модификации и конъюгирования нейроактивных структур, синтезировали и провели комплексное исследование с широким применением методов компьютерного молекулярного моделирования нескольких серий конъюгатов, сочетающих ряд нейроактивных фармакофоров: такрина и его циклических гомологов, амиридина (ипидакрина), γ-карболинов, карбазолов, фенотиазинов и аминоадамантанов.

С использованием концепции эстеразного профиля, оценки способности соединений блокировать АХЭ-индуцированную и самоагрегацию β-амилоида, оценки антиоксидантной активности соединений и их влияния на NMDA рецепторы, митохондрии и сборку микротрубочек найдены новые мультифункциональные соединения - эффективные ингибиторы АХЭ и БХЭ и селективные ингибиторы БХЭ, проявляющие когнитивно-стимулирующие, антиоксидантные и антиагрегантные свойства.

Полученные гибридные соединения показали слабую ингибиторную активность в отношении КЭ, что указывает на вероятное отсутствие у них нежелательных лекарственных взаимодействий при клиническом использовании. Прогнозируемые характеристики ADMET профиля по результатам компьютерной оценки и физико-химические свойства конъюгатов указывают на их хорошую биодоступность в ЦНС и безопасность. Найдены перспективные соединения, которые могут являться основой для разработки инновационных мультитаргетных препаратов терапии БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Makhaeva G.F. et al. *Chem. Biol. Interact.* 2019, *308*, 224-234.
2. Makhaeva G.F. et al. *Molecules*, 2022, *27*, 1060.
3. Makhaeva G.F. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, *24*, 2285.
4. Бачурин С.О. и др. *Изв. Акад. наук. Серия хим.*, 2023, *72*, 130-147.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ 14-23-00160П, РФФИ 19-53-26016а, 20-03-00590а, Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2020-777.

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Салахутдинов Н.Ф.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9, e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Важнейшим направлением медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные препараты, является использование синтетических трансформаций природных соединений. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений, обладающих нативной биологической активностью и имеющих доступную сырьевую базу.

Основные усилия нашей команды сосредоточены на создании агентов в наиболее востребованных терапевтических классах – онкологии, разнообразных вирусных инфекциях, нейродегенеративных заболеваниях, кардиологии.

Во всех перечисленных областях найдены соединения-лидеры большинство которых прошли цикл доклинических испытаний.

Так обнаружен противовирусный агент Камфецин – производное природной камфоры, который обладает не только выдающейся активностью к штамму H1N1 вируса гриппа, но и способен активно ингибировать широкий спектр других штаммов вируса гриппа. Найдены соединения-лидеры в борьбе с оспой, вирусами Эбола и Марбург.

Производное α-пинена Проттремин проявил высокую антипаркинсоническую ктивность и находится на стадии клинических испытаний.

Производное природной усниновой кислоты является эффективным ингибитором Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), являющимся важным ферментом системы репарации ДНК, ответственным за лекарственную устойчивость многих злокачественных заболеваний. Совместное использование этого агента и цитостатика кампотецина позволяет надеяться на успех в лечении такого непростого онкозаболевания как рак легкого.

Серьезные успехи были достигнуты в создании препаратов, обладающих анальгетическим действием и регулирующих содержание сахара в крови.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПУТИ ПОИСКА ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Спасов А.А.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400066, г.Волгоград, ул.Новороссийская, д.39
aspasov@mail.ru

Современные технологии поиска перспективных фармакологически активных молекул в большей степени имеют мишень-ориентированную направленность. Учитывая возросшие требования к эффективности и безопасности новых лекарственных средств регуляторных органов на создание лекарственных средств требуются значительные финансовые и временные затраты. В этой связи фармацевтическая отрасль не всегда своевременно реагирует на эпидемиологические вызовы.

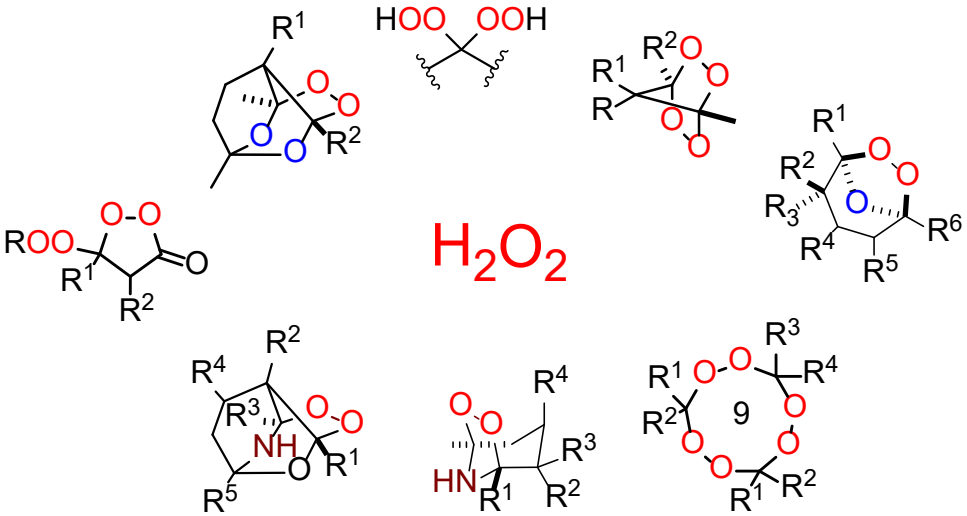
В последние десятилетия выстроенная каноническая система разработки и внедрения инновационных лекарственных средств претерпевает существенные изменения на всех ее этапах жизненного цикла, направленные на ускорение внедрения и безопасного и эффективного использования. В первую очередь это определяется успехами фундаментальных дисциплин – омиксных технологий, биоинформатики, медицинской и органической химии, экспериментальной и клинической фармакологии, развития трансляционной медицины. В докладе будут сопоставлены канонические и трансляционные технологии создания лекарственных средств начиная с фаз синтеза и неклинических исследований, использования информационных технологий и сетевого моделирования, технологий мультиисточниковых лекарственных средств, стереоизомирию, полиморфизм субстанций, фармацевтической альтернативы, репозиционированию лекарственных средств, роль регуляторных органов.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Терентьев А.О., Ярёменко И.А., Виль В.А., Радулов П.С.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский проспект, д. 47
terentev@ioc.ac.ru

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 или фунгицидной активностью.



Традиционно органические пероксиды применяются в промышленности в качестве инициаторов радикальной полимеризации и окислителей. Нами предложены методы синтеза различных типов пероксидов с использованием пероксида водорода и карбонильных соединений. Природа катализатора играет решающую роль в селективности получения пероксидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *JACS*, 2022, *144(16)*, 7264-7282.
2. *JACS*, 2021, *143(17)*, 6634-6648.
3. *JACS*, 2020, *142(34)*, 14588-14607.
4. *Angew. Chem. Int. Ed.,* 2018, *57(13)*, 3372-3376.
5. *Angew. Chem. Int. Ed.,* 2017, *56(18)*, 4955-4959.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-13-00205.

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ НА УРАЛЕ: ПОЧТИ ВЕКОВАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ СОЕДИНЕНИЯМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

Чарушин В.Н.[1,2], Русинов В.Л. [1,2], Чупахин О.Н.[1,2]

[1] Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
620137, Свердловская обл., г. Екатеринбург, улица Софьи Ковалевской, дом 22/20;
[2] Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
valery-charushin-562 @yandex.ru

В докладе будут рассмотрены достижения одной из старейших в стране научных школ, работающих в области гетероциклической и медицинской химии, которая была создана на Урале академиком И.Я. Постовским.*

Первые успехи уральских химиков связаны с созданием отечественного анти-бактериального препарата *сульфидина* (Сталинская премия 1945), а также *участием в атомном проекте*, положившем начало химии фторорганических соединений (Сталинская премия 1952 г.).

Научную эстафету от И.Я. Постовского принял академик О.Н. Чупахин, вместе с которым в 1976 году был опубликован первый в мировой литературе обзор в «Успехах химии» по нуклеофильному ароматическому замещению водорода, положивший начало новому научному направлению и обширному циклу работ по нуклеофильной С-Н функционализации ароматических и неароматических систем на основе атом-экономных методов «зеленой» химии.

Эти методы прямой модификации С-Н связей, меняющие привычную логику органического синтеза и привлекающие все большее количество сторонников, а также их комбинации с металл-катализируемыми процессами (реакциями Соногаширы, Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и др.) успешно зарекомендовали себя в синтезе широких рядов биологически активных субстанций для медицинской химии.

В докладе обсуждается вклад уральских химиков в химию фторхинолонов и создание новых технологий получения антибактериальных препаратов *пефлоксацина* и *левофлоксацина,* оригинальность синтеза которого основана на использовании метода кинетического разделения рацемических интермедиатов.

Будут представлены данные о работах уральских химиков в рамках недавно созданного консорциума по медицинской химии, их вклад в создание анти-бактериальных, противовирусных и противоопухолевых препаратов, а также эффективных средств доставки. В частности, будет рассмотрен обширный цикл работ по созданию противовирусного препарата *триазавирина,* вошедшего в медицинскую практику в 2014 году в качестве противовирусного средства. Позднее он зарекомендовал себя в качестве эффективного препарата для борьбы с ОРВИ, а также для лечения и профилактики коронавирусной инфекции. Обсуждаются дизайн, виртуальный скрининг и синтез перспективных аналогов *триазавирина* в ряду соединений азолоазинового ряда, которые эффективны в качестве средств борьбы с пост-ковидными осложнениями, такими как цитокиновый шторм и агрегация тромбоцитов.

---

* *Доклад посвящается 125-летию со дня рождения академика И.Я. Постовского*

КЛЮЧЕВЫЕ ДОКЛАДЫ

АНАЛИЗ ИННОВАЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ОДОБРЕННЫХ В 2021-2023 ГОДАХ FDA США, И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ТИПА "СЛЕДУЮЩИЕ В КЛАССЕ"

Балакин К.В.[1,2]

[1]*Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия*
[2]*ООО «Научно-исследовательский институт ХимРар»*

Анализ инновационных лекарственных разработок, одобренных ведущими национальными регуляторными ведомствами, показывает, что большинство из них является не полноценно инновационными молекулярными конструкциями, а модифицированными аналогами хорошо известных лекарственных хемотипов. Наиболее успешные хемотипы эксплуатируются десятилетиями, а структурные модификации, использованные в дизайне аналогов, зачастую являются достаточно тривиальными. Например, многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения – дапаглифлозина (Схема 1).

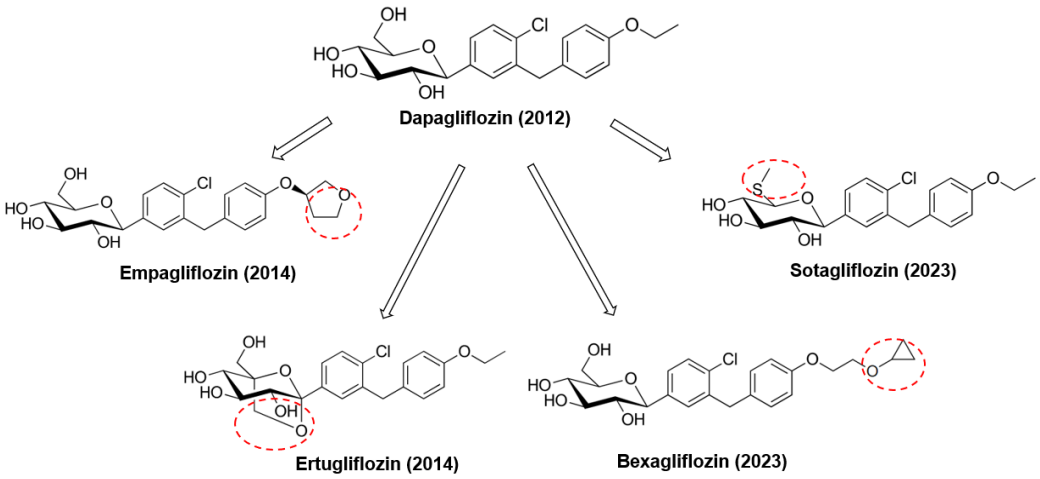


Схема 1. Многие из глифлозинов являются близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения. Овалами выделены отличающиеся фрагменты.

Указанное обстоятельство создает широкий простор для дизайна новых модификаций лекарственных препаратов, основанного на аналоге [1]. Важно, что эта стратегия прекрасно поддается технологизации: она может быть разделена на ряд достаточно простых этапов. Более того, проектный цикл может быть синхронизирован с образовательным, например, в рамках двухлетней программы магистратуры или аспирантуры. Последовательная реализация этой проектно-образовательной стратегии в российских университетах и академических институтах позволит поставить на поток разработку лекарственных кандидатов типа «следующие в классе».

В докладе анализируются инновационные лекарственные разработки, одобренные ведущими национальными регуляторными ведомствами в 2021–2023 годах. Рассматриваются антологии ряда популярных структурных рядов лекарственных аналогов, а также подходы к их медицинско-химическому конструированию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fischer J., Ganellin C.R. Analogue-based drug discovery. 2006.

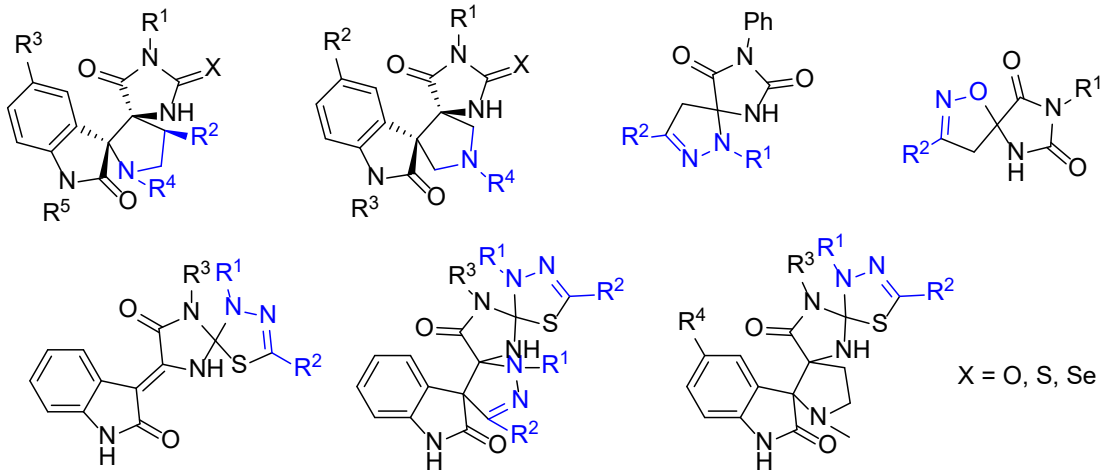
ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ДИСПИРОИНДОЛИНОНОВ - ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Белоглазкина Е.К., Кукушкин М.Е.

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3; beloglazki@mail.ru

Спиро- и диспироконъюгированные гетероциклы, содержащие фармакофорные индолинон-2-халькогенимидазолоновые фрагменты, продемонстрировали значительную противоопухолевую активность, что может быть связано с их ограниченной конформационной подвижностью, позволяющей сохранять пространственное положение важных заместителей, необходимое для взаимодействия с биомишенями, и способностью фрагмент индолинона ингибировать BECN1, киназы AKT1 и белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 [1, 2].

В докладе будет представлена возможность использования реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азотсодержащих 1,3-диполей различных структурных типов (азометинилидов, нитрилоксидов, нитрилиминов) для регио- и стереоселективного синтеза показанных на схеме ниже пятичленных азотсодержащих гетероциклов, спиро-сочлененных с имидазолоновыми и индолиноновыми фрагментами [3-8].



Предлагаемые синтетические методики позволяют вводить в реакции как малореакционноспособные диполи и диполярофилы, так и высокореакционноспособные малостабильные 1,3-диполи.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 21-13-00023).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K.,et al. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 2020, 195, 544
2. Ivanenkov Y.A., Beloglazkina E.K., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 2015, 25. 404
3. Novotortsev V.K., Beloglazkina E.K.,et al. *Int. J. Mol. Sci.,* 2021, 22, 2613
4. Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K.,et al. *Molecules*, 2021, 26, 7645
5. Shybanov D.E., Beloglazkina E.K.,et al. *New J. Chem*., 2022, 46, 18575
6. Kukushkin M.E., Beloglazkina E.K.,et al. *Royal Society Open Science*, 2022, 9, 211967
7. Filkina M.E., Beloglazkina E.K.,et al. *Int. J. Mol. Sci.,* 2023, 24, 1289
8. Ivanenkov Y.A., Beloglazkina E.K., et al. *Molecules,* 2023, 28, 1325

3,5-БИС(БЕНЗИЛИДЕН)-4-ПИПЕРИДОНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОАКТИВНЫЕ АНАЛОГИ КУРКУМИНА С ЦИТОТОКСИЧНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Брель В.К.

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова 28, стр. 1
v_brel@mail.ru

Органические субстраты, выделенные из растительного сырья, остаются неисчерпаемым источником соединений с широким фармакологическим профилем, активно используемые в клинической практике. К соединениям данного типа относится куркумин, природное вещество выделенное из корней растения *Curcuma longa* и заслужившее высокую популярность благодаря широкому спектру биологической активности. Использование куркумина в качестве лекарственного средства или пищевой добавки насчитывает многовековую историю. Тем не менее, клинический потенциал куркумина существенно ограничен из-за его низких фармакодинамических и фармакокинетических свойств (таких как низкая растворимость, плохая абсорбция в кровотоке и быстрое выведение из организма). 3,5-Бис(арилиден)-4-пиперидоны считающиеся структурными аналогами куркумина, как правило, лишены отрицательных свойств присущих куркумину. На многочисленных примерах показано, что используя 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидоны в качестве скаффолдов, возможен синтез разнообразных биологически активных соединений с высокой цитотоксичностью по отношению к различным линиям раковых клеток.

В докладе будут обсуждены имеющиеся литературные данные связанные с синтезом различных 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов, их биологическая активность, а также будут представлены собственные результаты.

ПАРАДИГМЫ IN SILICO: ДЕСКРИПТОРЫ, ДОКИНГ, НЕЙРОННЫЕ СЕТИ

Васильев П.М.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.
pvassiliev@mail.ru

Излагаются основные парадигмы компьютерного поиска биологически активных веществ: использование дескрипторного описания химической структуры совокупностью физико-химических и структурных параметров; применение молекулярного докинга для оценки аффинности лигандов к белкам-мишеням; построение методами искусственного интеллекта комплексных моделей взаимодействия лекарственных соединений с совокупностью биомишеней.

Рассматривается применение фрагментного дескрипторного подхода в поиске *in silico* соединений с различными видами фармакологической активности, применительно к структурно-разнородным и структурно-сходным соединениям, солям, супрамолекулярным комплексам и смесям нескольких веществ, в том числе, с учетом синергизма компонентов [1]. Точность поиска высокоактивных соединений для некоторых видов активности по данным эксперимента приближается к 100%.

Приводятся примеры использования молекулярного докинга в поиске *in silico* таргет-селективных веществ [2], отмечаются ограничения данного подхода.

Детально обсуждаются преимущества использования технологии искусственных нейронных сетей в построении *in silico* сложных моделей зависимостей «структура – активность». Отмечается высокая эффективность использования в нейросетевом моделировании смешанного представления химической структуры биологически активных соединений параметрами докинга, квантово-химическими характеристиками, фрагментными и физико-химическими дескрипторами. Рассматривается использование нейросетевого моделирования совместно с методом множественного докинга для выявления веществ с ГАМК-ергической активностью [3], точность поиска по данным эксперимента приближается к 100%. Приводятся примеры использования искусственных нейронных сетей в построении консенсусных мультитаргетных моделей системных видов фармакологической активности [4], для анксиолитической активности общая точность прогноза достигает 100%. Анализируются результаты использования нейросетевого моделирования для прогноза различных ADMET характеристик. Для канцерогенной опасности точность прогноза составляет 94,5%.

Таким образом, сочетание технологии искусственных нейронных сетей со смешанным представлением химической структуры можно рассматривать как новую парадигму поиска *in silico* биологически активных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A., et al. *In: Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*, Dordrecht: Springer, 2014, 369-431.
2. Васильев П.М., Спасов А.А., Кочетков А.Н. и др. *В кн.: Мишень-ориентированный поиск антидиабетических средств*, Волгоград, Изд-во ВолгГМУ, 2016, 126-181.
3. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Перфильев М.А. *Вестник ВолгГМУ*, 2022, *19(4)*, 88-93.
4. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A., et al. *Pharmaceuticals*, 2023, *16(5)*, 731.

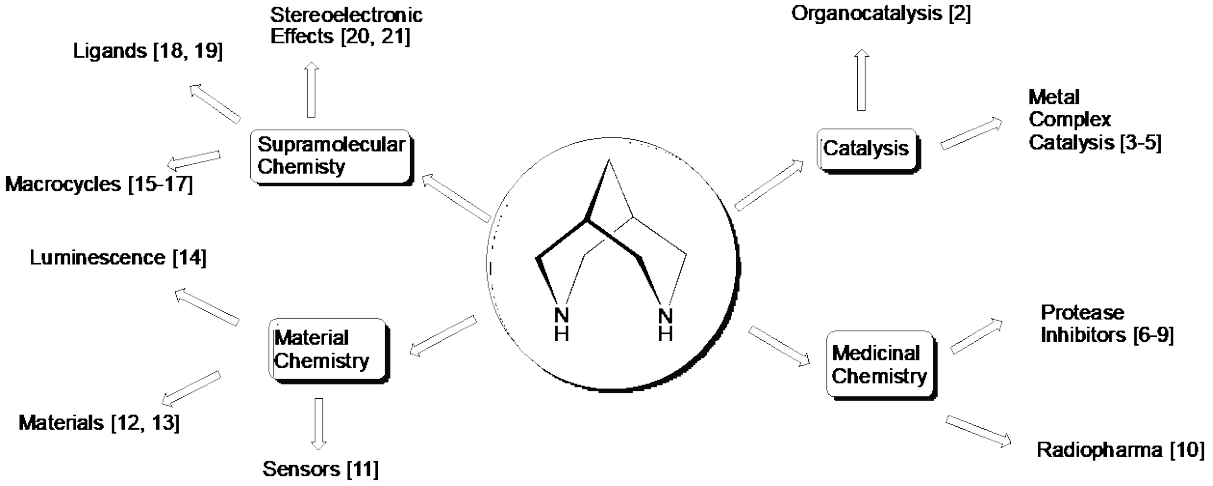
МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ БИСПИДИНОВ

Далингер А.И., Медведько А.В., Вацадзе С.З.*

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

Биспидины относятся к *привилегированным структурам* в медицинской химии [1]. Известны различные направления исследований, где применяется этот класс молекул – блокаторы ионных каналов (K, Na, Ca); агонисты/антагонисты нескольких групп рецепторов: 5-HT3, АМПА, P2X7, никотиновые ацетилхолиновые, опиоидные, орексиновые; антибактериальные, противогрибковые, противовирусные агенты; тромболитики, ингибиторы сериновых протеаз; противопухолевые агенты; хелаторы для радиофармацевтики [1].

На протяжении последних 10 лет наш коллектив – как в Институте органической химии, так и на химическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова, активно и плодотворно работает в нескольких направлениях химии биспидинов [2-21]:



В докладе будут представлены данные, полученные нашим коллективом совместно с коллегами из НИОХ СО РАН в области изучения противовирусной активности новых производных биспидинов [6, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Tomassoli I, Gündisch D., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2016, Vol. 16, P. 1314; **2.** Химия в интересах устойчивого развития, 2022, Т. 30, С. 615; **3.** Molecules, 2022, Vol. 27, P. 430; **4.** Изв. АН. Сер. хим., 2021, С. 2247; **5.** ЖОрХ, 2020, Т. 56, С. 1768; **6.** Изв. АН. Сер. хим., 2023, С. 239; **7.** ACS Med. Chem. Lett., 2022, Vol. 13, P. 140; **8.** Mend. Commun., 2016, Vol. 26, P. 212; **9.** Tetrahedron, 2014, Vol. 70, P. 7854; **10.** ACS Omega, 2016, Vol. 1, P. 854; **11.** Biosensors, 2023, Vol. 13, P. 124; **12.** Cryst. Eng. Commun., 2021, Vol. 23, P. 2384; **13.** Nanomaterials, 2019, Vol. 9, P. 89; **14.** General Chemistry, 2020, Vol. 6, P. 200002; **15.** Journal of Organometallic Chemistry, 2021, Vol. 949, P. 121945; **16.** ЖорХ, 2023, Т. 59, С. 417; **17.** Organics, 2023, Vol. 4, P. 417; **18.** ХГС, 2020, Т. 56, С. 180; **19.** Изв. АН. Сер. хим., 2014, С. 895; **20.** Molecules, 2021, Vol. 26, P. 7539; **21.** Mend. Commun., 2021, Vol. 30, P. 344.

ПУТИ РАЗРАБОТКИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Волчо К.П.

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д.9
volcho@nioch.nsc.ru

Будут рассмотрены основные подходы, применяющиеся в разработке новых низкомолекулярных лекарственных средств, приведены примеры и обсуждены достоинства и недостатки каждого подхода.

Во второй части лекции будут приведены некоторые примеры поиска новых лекарственных средств из собственной практики, включая разработку новых противопаркинсонических и противоопухолевых агентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-43-10019.

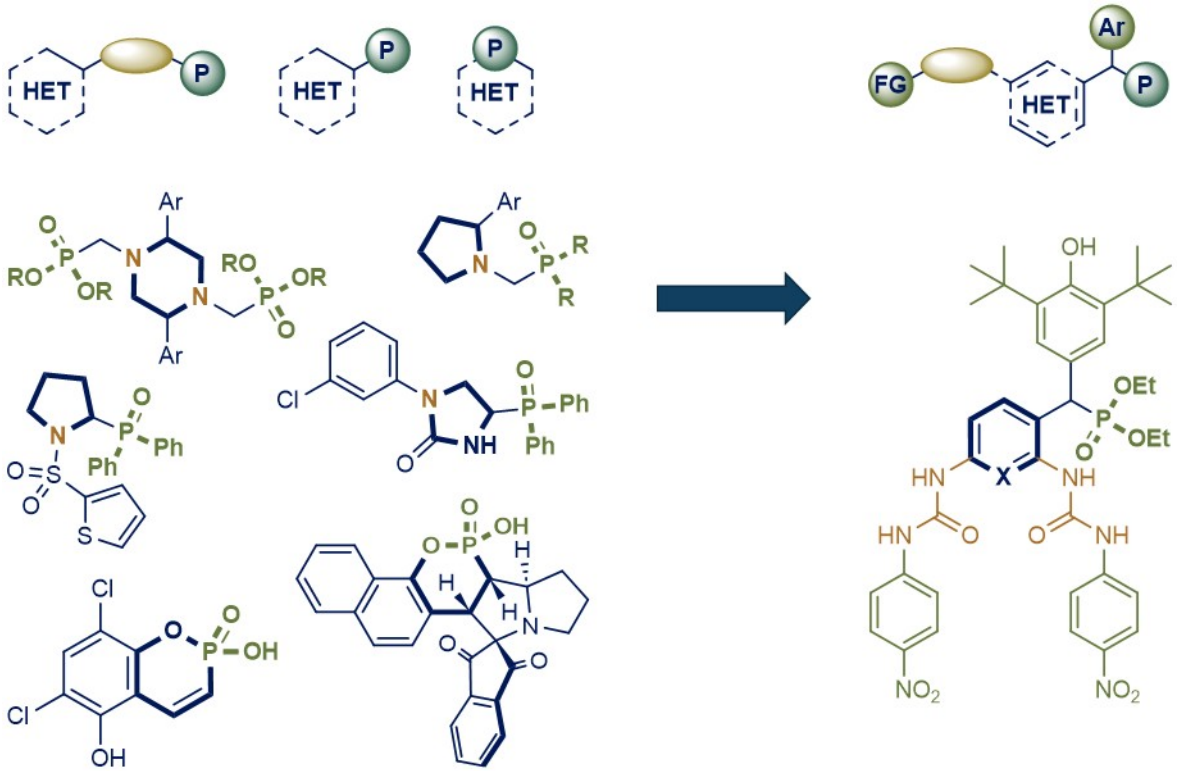
ДИЗАЙН НОВЫХ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Газизов А.С., Чугунова Е.А., Гибадуллина Э.М., Неганова М.Е., Богданов А.В., Волошина А.Д., Бурилов А.Р., Алабугин И.В., Синяшин О.Г.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
E-mail: agazizov@iopc.ru

Фосфорорганические соединения – один из наиболее привлекательных классов соединений с точки зрения их биологической активности. Учитывая это, не вызывает удивления значительное количество усилий, посвящённых поиску новых путей синтеза тех или иных производных фосфора.

В настоящей работе обобщены результаты наших исследований, направленных на разработку новых одностадийных подходов к синтезу разнообразных фосфорсодержащих гетероциклических соединений, и приведены примеры биологической, в первую очередь противораковой, активности некоторых из них.



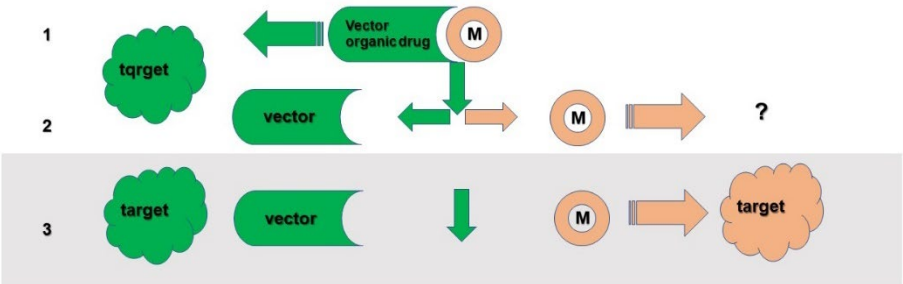
Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Минобрнауки России в ФИЦ КазНЦ РАН (соглашение № 075-15-2022-1128 от 30.06.2022 г.).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ

Милаева Е.Р.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, 119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1-3
milaeva@med.chem.msu.ru

Развитие нового направления, получившего название «Неорганическая медицинская химия», привело к выходу на фармацевтический рынок лекарственных препаратов, в молекулах которых присутствуют атомы металла. Однако ряд преимуществ применения соединений металлов приводят и к их недостаткам, например, неспецифичности действия. Современным подходом решения этой задачи является комбинация в молекуле препарата активного металла и органического вектора, обеспечивающего доставку к мишени. В качестве такого перспективного вектора может выступать фрагмент известного лекарственного препарата, для которого известны мишень и биомолекулярный механизм фармакологической активности.



В настоящей работе приведен обзор наших исследований, направленных на молекулярное конструирование гибридных молекул, в состав которых входит известный лекарственный препарат (drug-vector) и атом металла с доказанной фармакологической активностью (M = Pt, Ru, Sn, Au, B, Ga, In). Обсуждаются способы получения, механизмы действия и результаты доклинических исследований серии новых субстанций.

ЛИТЕРАТУРА

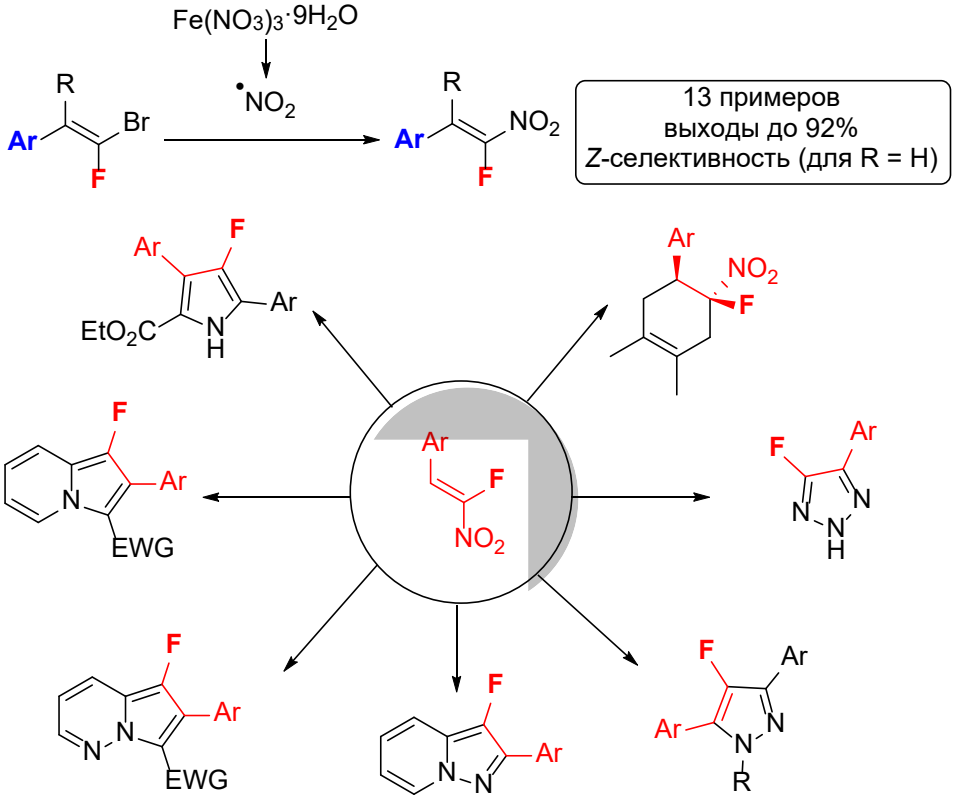
1. Милаева Е.Р. Неорганическая медицинская химия. М.: Издательство Московского университета. 2022. 224 с. ISBN: 978-5-19-011660-1.
2. Antonenko T.A., Gracheva Yu.A., Shpakovsky D.B., Mazur D.M., Tafeenko V.A., Oprunenko Yu.F., Shevtsova E.F., Nazarov A.A., Milaeva E.R.. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 2024.
3. Antonenko, T.A., Gracheva, Y.A., Shpakovsky, D.B., Vorobyev, M.A., Tafeenko, V.A., Mazur, D.M., Milaeva, E.R. *J. Organomet. Chem.,* **2022**, *960*, P. 122191.
4. Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Safronenko A.V., Alkhuseyn-Kulyaginova M.S., Kotieva E.M., Kotieva V.M., Starostin S.I., Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. *J. Clinical Oncology*. **2022**, *40*, no. 16 P. e15004–e15004.
5. Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R. *J. Organomet. Chem*., **2022**, 122212.
6. Shpakovsky D.B., Shtil A.A., Tyurin V.Y., Antonenko T.A., Nazarov A.A., Berberova N.T., Foteeva L.S., Schmidt C., Ott I., Milaeva, E.R. *Metallomics*, **2018**, *10*, 406-413.
7. Nosova Y.N., Foteeva L.S., Zenin I.V., Fetisov T.I., Kirsanov K.I., Yakubovskaya M.G., Antonenko T.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Lobas A.A., Gorshkov M.V., Galanski M., Keppler B.K., Milaeva E.R., Nazarov A.A. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, *12*, 1785-1791.

ФТОРИРОВАННЫЕ НИТРОСТИРОЛЫ – СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ФТОРАЦЕТИЛЕНОВ

Ненайденко В.Г.

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

Использование фторсодержащих строительных блоков для конструирования фторсодержащих гетеро- и карбоциклических систем является очень привлекательным подходом, поскольку введение фтора на поздней стадии часто сопровождается необходимостью использования дорогих фторирующих реагентов и низкими выходами. В настоящем докладе раскрывается синтетический потенциал фторированных нитроолефинов – аналогов нестабильных и взрывоопасных фторацетиленов. Эти соединения были получены радикальным нитрованием 1-бром-1-фторолефинов [1] и были успешно применены в синтезе целого ряда новых фторсодержащих гетеро- и карбоциклических соединений (Схема 1). Отдельное внимание в работе уделяется новым возможностям для эффективного синтеза ранее неизвестных фторированных в остове BODIPY.



ЛИТЕРАТУРА

1. V. A. Motornov, V. M. Muzalevskiy, A. A. Tabolin, R. A. Novikov, Y. V. Nelyubina, V. G. Nenajdenko, S. L. Ioffe, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5274-5284.

Автор выражает благодарность за поддержку гранту РНФ 23-73-00014.

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ И ВЫЗОВЫ

Ризванов А.А.

Институт фундаментальной медицины и биологии,
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
rizvanov@gmail.com

Генная терапия - бурно развивающаяся область современной биомедицинской науки, представляет собой перспективное направление в лечении широкого спектра заболеваний. Внедряя, удаляя или изменяя/редактируя генетический материал в клетках пациента, генная терапия направлена на устранение первопричины многих заболеваний. Генная терапия стала перспективным подходом к лечению наследственных заболеваний. Эти заболевания, зачастую вызванные мутациями одного гена, значительно ухудшают качество жизни пациентов и традиционно не имеют эффективных стратегий лечения. Благодаря введению в организм функциональных копий дефектных генов или увеличению выработки критически важных белков генная терапия позволяет добиться значительных успехов в лечении заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми. Успешными примерами таких лекарственных препаратов служат Spinraza и Zolgensma для лечения спинальной мышечной атрофии, ставшие блокбастерами и давшими второе дыхание индустрии генной терапии после череды провалов клинических исследований и разочарований инвесторов.

Помимо редких наследственных заболеваний, генная терапия показала многообещающие результаты и в других областях медицины. Наследственные заболевания органов чувств, нарушения обмена веществ, иммунодефициты - вот те разнообразные заболевания, на которые генная терапия может оказать существенное влияние. Генная терапия уже не ограничивается моногенными заболеваниями. Благодаря развитию таких технологий, как CAR-T клеточная терапия и системы доставки вирусных векторов, она успешно применяется в онкологии, иммунологии и вирусологии. Регенеративная медицина – еще одна область медицины, где генная терапия может внести существенный вклад. Доставка факторов роста способна существенно повысить регенеративные способности организма и позволяет преодолевать естественные ограничения человеческого организма к самовосстановлению после травм и хирургических вмешательств.

Однако, несмотря на то, что генная терапия представляет собой революционный подход к лечению заболеваний, она не лишена трудностей. Доставка терапевтических генов в целевые клетки и ткани, иммунный ответ против терапевтических векторов, а также опасения по поводу долгосрочной безопасности и эффективности являются серьезными препятствиями, которые необходимо преодолеть. Кроме того, стоимость генотерапии непомерно высока, что делает ее недоступной для многих пациентов. Решение этих вопросов откроет новые перспективы развития медицины будущего.

Работа выполнена при финансовой поддержке госзадания 0671-2020-0058 Министерства науки и высшего образования РФ.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Назмиева К.А.[1], Камилова Р.Р.[1], Валиуллина З.А.[1], Нурланова С.Н.[1], Баширов И.И.[2], Самородов А.В.[3]

[1]Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, avsamorodov@gmail.com
[2]Ижевская государственная медицинская академия, 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281
[3]Уфимский юридический институт, Россия, 450091, Россия, г. Уфа, ул. Муксинова, д. 2

Тромбозы глубоких вен являются одной из медицинских и социальных проблем [1]. В большинстве случаев тромбоз глубоких вен провоцируется взаимодействием приобретенных факторов (переломы, беременность, низкая мобильность), и наследственных факторов риска, которые встречаются в практике отделений интенсивной терапии, врачей хирургического профиля, специалистов, работающих с пожилыми и малоподвижными людьми [2].

В этой связи широкое применение в практической медицине находят такие препараты, как гепарин, варфарин, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел. Однако зачастую их прием связан с риском нежелательных реакций [3,4], например, кровотечения, тромбоцитопения, ульцерогенное действие, а также применения данных лекарственных средств сопровождается строгим контролем эффективности терапии.

По этой причине разработка новых потенциальных лекарственный средств, обладающих антитромботическим действием с низким уровнем риска развития побочных эффектов, является одним из перспективных направлений современной науки. Целью настоящего исследование явилось изучение эффективности антитромботических свойств потенциальных лекарственных субстанций. Методика эксперимента основана на моделировании тромбоза у крыс посредством наложения лигатуры на нижнюю полую вену лабораторных животных на уровне нижнего полюса почки до места впадения почечной вены в систему нижней полой вены.

Доклиническая оценка эффективности потенциальных антитромботических субстанций с применением метода лигирования нижней полой вены у крыс является надежным методом поиска перспективных лекарственных кандидатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wenger N., Sebastian T., Engelberger R.P., Kucher N., Spirk D. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Similar but different. *Thromb Res*., 2021, *206*, 88-98. doi: 10.1016/j.thromres.2021.08.015.
2. Navarrete S., Solar C., Tapia R., Pereira J., Fuentes E., Palomo I. Pathophysiology of deep vein thrombosis. *Clin Exp Med.,* 2023, *23*, 645-654. doi: 10.1007/s10238-022-00829-w.
3. Mar P.L., Gopinathannair R., Gengler B.E., Chung M.K., Perez A., Dukes J., Ezekowitz M.D., Lakkireddy D., Miletello M., Noseworthy P.A., Reiffel J., Tisdale J.E., Olshansky B. Drug Interactions Affecting Oral Anticoagulant Use. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, *15*. doi: 10.1161/CIRCEP.121.007956.
4. Rutherford O.W., Jonasson C., Ghanima W., Söderdahl F., Halvorsen S. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Heart*, 2022*, 108*, 345-352. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318753.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА

Штырлин Ю.Г.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань ул. Кремлевская, д. 18
Yurii.Shtyrlin@kpfu.ru

В обзорном докладе будут представлены результаты проводимых в течение последних двух десятилетий работ по синтезу и исследованию биологической активности производных природного объекта – пиридоксина, ключевой изоформе витамина B_6 (Рисунок 1). Основное внимание будет уделено клиническим кандидатам в лекарственные средства с противовоспалительной, антибактериальной, противогрибковой, антисептической и противоэпилептической активностью.

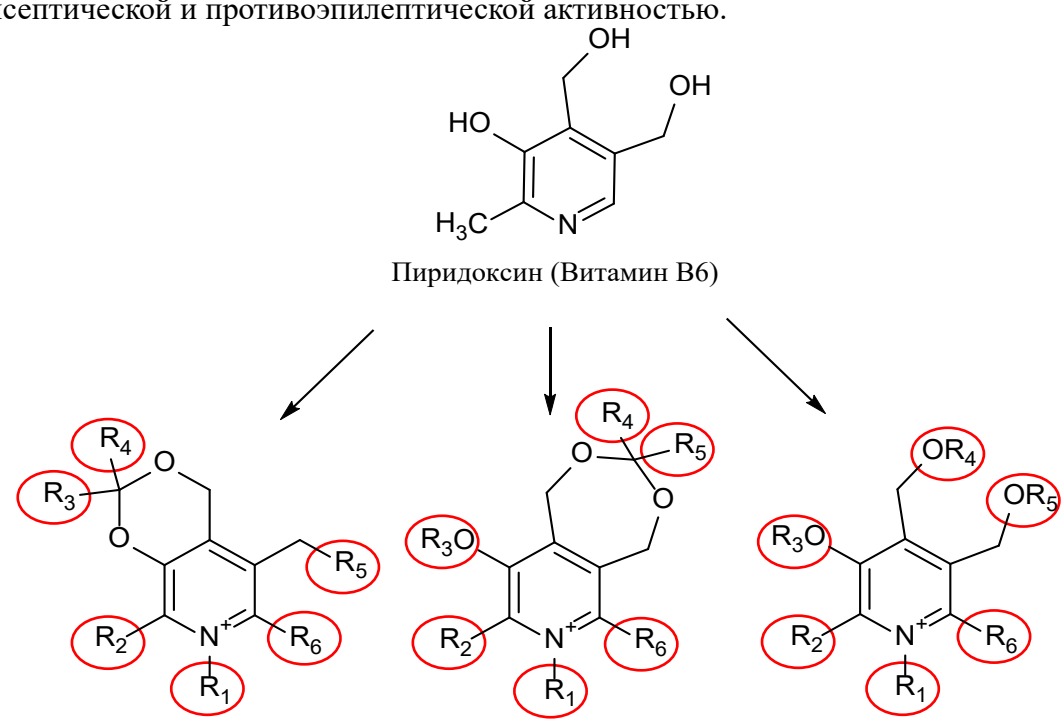


Рисунок 1 - *Молекулярный дизайн лекарственных средств на основе производных пиридоксина*

ЛИТЕРАТУРА

1. Штырлин Ю.Г., Петухов А.С., Стрельник А.Д., Штырлин Н.В., Пугачев М.В., Иксанова А.Г., Павельев Р.С., Дзюркевич М.С., Гарипов М.Р., Балакин К.В. *Изв. АН, Сер. хим.*, 2019, *5*, 911-945.
2. Химия пиридоксина в разработке лекарственных средств. Штырлин Ю.Г., Агафонова М.Н., Бондарь О.В., Балакин К.В., Хазиев Р.М., Казакова Р.Р., Сапожников С.В., Стрельник А.Д., Пугачев М.В., Штырлин Н.В. – Казань: Издательство Казанского университета, 2022. – 174 с.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности №FZSM-2023-0010.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ТОМСКОМ ПОЛИТЕХНИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТ

Юсубов М.С., Ларькина М.С., Плотников Е.В., Нестеров Е.А.

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

Успехи современной онкологии тесно связаны с активным применением таргетных лекарственных препаратов. Механизм их действия основан на специфическом распознавании характерных для новообразований молекулярных аномалий, которые экспрессируются на раковых клетках, сосудистой сети опухоли или строме. Таргетная доставка радионуклидов может решить актуальные проблемы терапии злокачественных новообразований, включая персонализацию терапии и преодоление множественной лекарственной устойчивости.

Томский политехнический университет имеет большой опыт создания инновационных радиофармпрепаратов для онкологии. В данном направлении были выполнены 5 проектов в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» на общую стоимость 165 млн.руб.

В рамках мегагранта по ПП 220 в 2019 г был организован Научно-исследовательский центр «Онкотераностика», который функционирует как центр компетенций в области разработки РФЛП для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Центр выполняет работы по разработке таргетных молекул на основе каркасных белков, специфичных к различным молекулярным мишеням, экспрессируемым на раковых клетках.

Наличие в ТПУ единственного среди университетов России Исследовательского ядерного реактор (ИРТ-Т), а также циклотрона и комплекса чистых помещений для производства радиоизотопов и радиофармпрепаратов площадью более 300 м^2, сертифицированных по стандарту GMP является важным фактором в технологической реализуемости проекта.

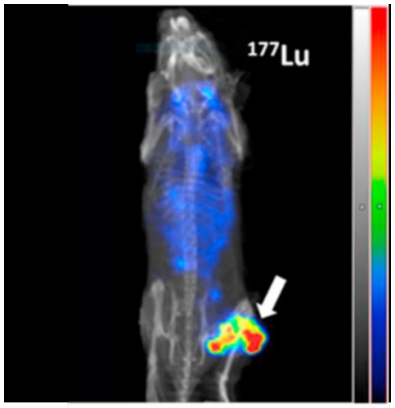


Рис 1. Визуализации только опухоли

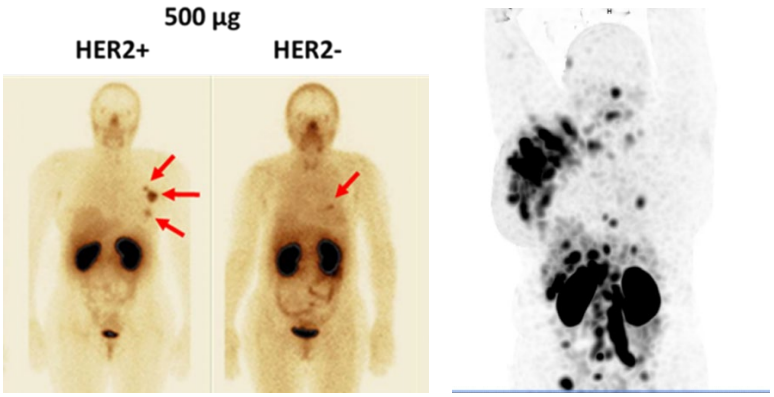


Рис 2. Визуализации рецепторов Her2/neu

Исследования выполняются в рамках Программы Приоритет 2030.

КАМФЕЦИН – НОВЫЙ АГЕНТ ПРОТИВ ВИРУСОВ ГРИППА

Яровая О.И.[1], Соколова А.С.[1], Рогачев А.Д.[1], Зарубаев В.В.[2], Борисевич С.С.[3], Хазанов В.А.[4], Салахутдинов Н.Ф.[1]

[1] Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14
[3] Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71
[4] Группа компаний ИФАР, 634021, г. Томск, ул. Елизаровых , 79/4
ooo@nioch.nsc.ru

Поиск новых противовирусных агентов является одним из приоритетных направлений исследований в современной медицинской химии, что обусловлено распространением широкого спектра вирусных инфекций и появлением новых опасных вирусных болезней, вызываемыми патогенными штаммами, такими, например, как вирусы гриппа A H1N1, H3N2, H5N1. Нами разработан новый класс эффективных противовирусных агентов на основе природной (+)-камфоры [1], среди которых соединение-лидер, названное нами Камфецин, показало широкий спектр активности в отношении вирусов гриппа [2]. Разработан и масштабирован эффективный метод синтеза Камфецина. Нами подробно изучен механизм действия Камфецина, заключающийся в ингибировании поверхностного гемагглютинина вируса гриппа [3] , изучены свойства камфецин-резистентного штамма [4], проведены разработки методов определения нового противовирусного агента и его метаболитов в биологических жидкостях и органах животных [5]. Оптимизирован прием препарата с использованием животной модели и показа высокая эффективность при низких дозах [6].

Доклинические исследования Камфецина были проведены при поддержке Минпромторга России в рамках государственной программы «Фарма 2020». На сегодняшний день получено разрешение Минздрава России на проведение клинических испытаний, подготовлена клиническая база к проведению клинического исследования фазы I. Разработана фармацевтическая субстанция и готовая лекарственная форма препарата, они произведены на лицензированном фармацевтическом производстве для начала клинических испытаний по полученному разрешению МЗ РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sokolova, A.S.; Yarovaya, O.I.; et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *105*, 263–273, doi:10.1016/j.ejmech.2015.10.010.
2. Zarubaev, V.V.; Garshinina, et al. *Antiviral Res.* **2015**, *120*, 126–133, doi:10.1016/j.antiviral.2015.06.004.
3. Borisevich, S.S.; Gureev, M.A.; et al. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2022**, *40*, 548
4. Zarubaev, V. V; Pushkina, E.A.; et al. *Virology* **2018**, *524*, 69–77, doi:10.1016/j.virol.2018.08.011.
5. Rogachev, A.D.; Yarovaya, O.I.; et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *161*, 383–392, doi:10.1016/j.jpba.2018.09.003.
6. Zarubaev, V. V.; Garshinina, A. V.; et al.. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2022**, doi:10.1111/fcp.12750.

ПРИГЛАШЕННЫЕ ДОКЛАДЫ

ПРЕДСКАЗАНИЕ ТРЕТИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПОЛНОРАЗМЕРНОГО M2 КАНАЛА ВИРУСА ГРИППА

Борисевич С. С.[1], Гуреев М. А.[2]

[1] *Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450074, г. Уфа, Россия*
[2] *НИУ «Высшая школа экономики», 199034, г. Санкт-Петербург, Россия*

Полноразмерная структура протонного M2 канала вируса гриппа в Protein Data Bank [1] с полным набором аминокислотной последовательности отсутствует. Используя подход гомологического конструирования в совокупности с инструментарием ColabFold [2], построили трехмерную модель полноразмерного M2 канала. Для процедуры предсказания использовали первичную аминокислотную последовательность M2 канала, соответствующую штамму вируса гриппа A/H1N1/PR/8/34 (UniProt [3] ID: H2KIU4_I34A1). Белок был разделен на домены, вторичная структура которых предсказана с помощью методов машинного обучения. Полноразмерная модель M2 канала собрана вручную, минимизирована и помещена в мембрану и снова минимизирована с целью устранения избыточных межмолекулярных напряжений. Результат сборки представлен на рисунке 1. В полноразмерной структуре определили место связывания ингибиторов виропорина с помощью картирования потенциальных сайтов связывания исходя из агрегирования липофильных аминокислотных остатков. Сайт связывания расположен ближе к N-концу канала и представляет собой гидрофобную полость, размером 193 узловых точки и высоким балансом гидрофобности (11.3 единицы). Другими словами, данная полость благоприятна для связывания соединений с гидрофобными фармакофорными признаками размером от 64 до 97 атомов, что предполагает возможность специфического взаимодействия с рассматриваемой мишенью.

Характеристики сайта связывания	
Балл сайта	1.271
Размер	193
Объем, Å^3	295
Баланс	11.3
Донор/акцептор	2.80

Рисунок 1 - Полноразмерная структура M2 канала: красным цветом выделена гибкая петля (а.о. 47–50), синим цветом – амфилипатическая спираль (а.о. 51–59)

ЛИТЕРАТУРА

1. Berman H.M. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. 2000. Vol. 28, № 1. P. 235–242.
2. Mirdita M. et at // Nat. Methods, 2022, 19, 679.
3. UniProt: the universal protein knowledge base. Nucleic Acids Res., 2017, 45, D158.

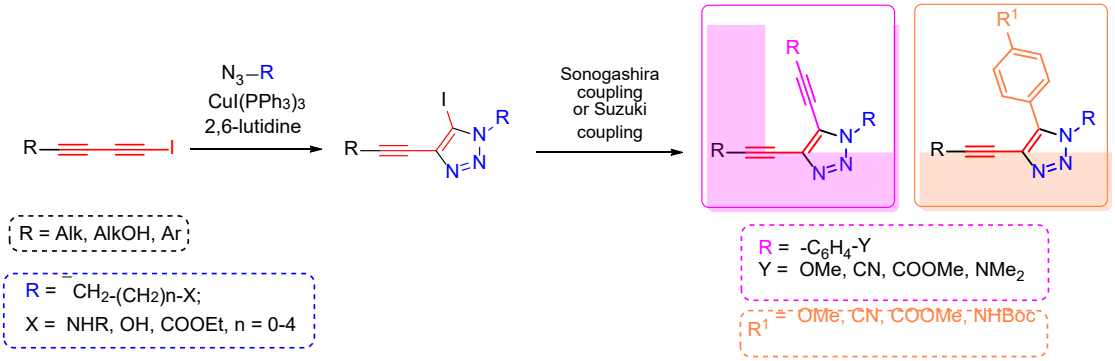
СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ С ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Говди А.И.[1], Анисимов С.О.[1], Румянцев А.М.[1], Балова И.А.[1]

[1] *Санкт-Петербургский государственный университет,*
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
n_govdi@mail.ru

Медицина стремительно развивающаяся область науки, разрабатываются новые более эффективные препараты, предлагаются менее травматичные способы оперативных вмешательств, но довольно острой проблемой является диагностика заболеваний на ранних стадиях развития. Особое внимание уделяется развитию использованию оптических методов визуализации опухолей, так флуоресцентная визуализация – универсальный метод анализа различных биологических систем. Для развития этих методов требуется разработка новых флурофоров с низким молекулярным весом [1].

Cu-Катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC) – хорошо изученный способ быстрого и надёжного получения 1,2,3-триазолов с заданной структурой. Использование данного подхода для конструирования хромофоров открывает уникальные возможности для синтеза 1,2,3-триазолы с «push–pull» системой. Ранее нами был разработан эффективный метод синтеза 4-этинил-5-иод-1,2,3-триазолы из 1-иодбута-1,3-диинов и органических азидов [2]. Дальнейшее кросс-сочетание 4-этинил-5-иодтриазолов с терминальными алкинами или бороновыми кислотами в условиях реакции Соногаширы или Сузуки были получены разнообразные 4,5-дизамещенные триазолы, имеющие сопряженную систему связей с вовлечением в неё триазольного кольца [3].



Синтезированные триазолы обладают флуоресцентными свойствами, значения стоксова сдвига которых превышают 150 нм. Флуоресцентные свойства триазолов легко регулируются в зависимости от природы заместителей, находящихся в арильных фрагментах на атомах C4 и C5 триазольного ядра. Нами была продемонстрирована возможность применения 4,5-бис(арилэтинил)-1,2,3-триазолов для мечения белков и клеточной линии HEK293.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gautier A., Tebo A. G. *BioEssays*, **2018**, 40, 1800118.
2. Govdi A.I., Danilkina N.A., Ponomarev A.V., Balova I.A. *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 1925.
3. Govdi A.I., Tokareva, P.V., Rumyantsev A.M., Panov M.S., Stellmacher J., Alexiev U., Danilkina N.A., Balova I.A. *Molecules*, **2022**, 27, 3191.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-73-10077-П.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ: ПОДХОДЫ К НЕКОВАЛЕНТНОЙ И КОВАЛЕНТНОЙ МОДИФИКАЦИИ ФЕРМЕНТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАСЧЁТНОГО ИЗУЧЕНИЯ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

Максименко А.В., Ваваева А.В., Сахарова Ю.С., Ваваев А.В.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, Москва 121552, улица академика Е.И. Чазова, д. 15А

На основе данных теоретического изучения были обоснованы экспериментальные подходы получения модифицированных форм гиалуронидазы. Вычислительное рассмотрение взаимодействия 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ) с короткоцепочечными гликозаминогликановыми лигандами осуществлялось благодаря электростатическим нековалентным взаимодействиям (без специфического связывания с активным центром). Заметные конформационные изменения молекулы биокатализатора при этом (Рис.) вызывали инактивацию и стабилизацию глобулы фермента, изменение его ингибирования гепарином. Присоединение к молекулярной поверхности гиалуронидазы тримеров хондроитина (ХН) по центрам cn6, cn3 и cn1 повышало ее стабильность, а связывание по центрам cs2, cs4, cs7, cs8 или cs1, cs2, cs4, cs7 и cs8 тримеров хондроитинсульфата (ХС) способствовало снижению ингибирования фермента тетрамером гепарина. Выявленная в расчётном изучении последовательность предпочтительного связывания лигандов с гиалуронидазой позволяет оценить реальность ее экспериментальной селективной модификации (осуществляемой нековалентно или ковалентно, например, с тримерами ХС по центрам cs7, cs1, cs5) для потенциального экспериментального получения стабилизированных форм фермента.

(**А**) (**Б**)

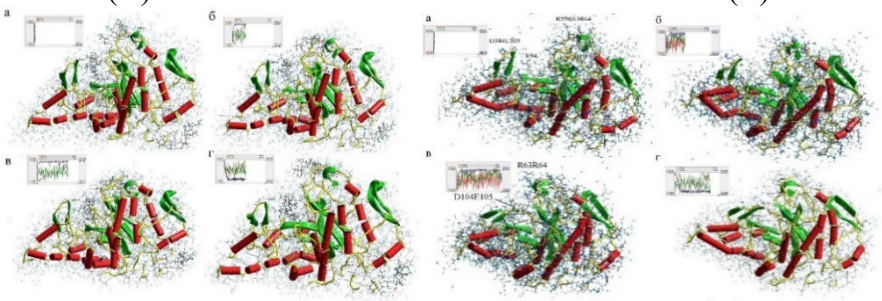


Рис. (**А**) – Термоденатурации БТГ в комплексе с ХН в положениях 1, 3 и 6 при 340

К со временем наблюдения 3 пс (а), 18 пс (б), 36 пс (в) и 36 + 18 пс после снижения температуры до 287 К (г). Показано (а-в) противодействие сужению входа в активный центр фермента благодаря взаимодействию биокатализатора с лигандами ХН. Снижение температуры с 340 до 287 К демонстрирует восстановление исходного вида/конформации молекулы фермента (как видно, вид «г» сходен с видом «а»), свидетельствуя об отсутствии ее необратимых денатурационных изменений; (**Б**) – сужение входа в активный центр фермента ясно наблюдается для БТГ без лигандов – вход закрывается с инактивацией биокатализатора. Термоденатурация гиалуронидазы, свободной от ГАГ-лигандов, при 320 К показана при времени расчетного наблюдения 1 пс (а), 17 пс (б), 40 пс (в) и 20 пс после снижения температуры до 287 К (г). Выполненное снижение температуры с 320 до 287 К (г) не обнаруживает восстановления исходного вида/конформации молекулы фермента (вид «г» вовсе не похож на вид «а»), указывая на необратимые денатурационные изменения структуры нативной БТГ без лигандов ХН.

МОНОТЕРПЕНОИД ЭПОКСИДИОЛ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО АНТИПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Неганова М.Е.[1], Александрова Ю.Р.[1], Николаева Н.С.[1],
Подтуркина А.В.[2], Ардашов О.В.[2], Волчо К.П.[2], Салахутдинов Н.Ф.[2]

[1] Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Россия, 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1,
[2] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9
neganovat@ipac.ac.ru

Болезнь Паркинсона является вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера и характеризуется мультифакторным патогенезом и гетерогенной симптоматикой, обусловленной потерей дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции.

Одна из ключевых ролей в патогенезе данного заболевания принадлежит нарушениям в функционировании I комплекса дыхательной цепи, который запускает процесс окислительного фосфорилирования и производство АТФ митохондриями. И в связи с тем, что на сегодняшний день не существует эффективных методов лечения, которые бы заметно замедляли или останавливали нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона, актуальной задачей современной биомедицины является поиск новых лекарственных препаратов, способных защищать нейроны от митохондриальной дисфункции, оказывая тем самым нейропротекторное действие.

В нашей работе был продолжен анализ антипаркинсонических свойств эпоксидиола на модели ротенон-индуцированной нейротоксичности с использованием *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* подходов в контексте изучения митопротекторных свойств соединения. Было показано, что эпоксидиол обладает цитопротекторными свойствами на клеточной линии SH-SY5Y, подвергшейся воздействию ротенона, что может быть обусловлено способностью соединения препятствовать потере мембранного потенциала митохондрий. Анализ биоэнергетического профиля клеток нейробластомы показал для эпоксидиола способность восстанавливать скорость потребления кислорода после ингибирования функции комплекса I, ослабляя эффект нейротоксина. В условиях моделирования болезни Паркинсона *in vivo* лечение эпоксидиолом привело к нивелированию как моторных нарушений, так и немоторного симптома - когнитивной дисфункции у животных, подвергшихся токсическому действию ротенона. В заключение, *post mortem* анализ образцов головного мозга животных продемонстрировал способность эпоксидиола препятствовать потере дофаминэргических нейронов, что может быть обусловлено его способностью восстанавливать работу комплексов дыхательной цепи митохондрий и значительно снижать выработку активных форм кислорода. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эпоксидиол может рассматриваться в качестве основы для создания нового средства для терапии болезни Паркинсона и позволяют надеяться на их дальнейшую трансляцию в практическую плоскость разработки перспективных фармакологических субстанций для лечения данного заболевания.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-73-00002.

ПАЛИТРА БИЛДИНГ-БЛОКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ РАСКРЫТИЕМ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ АЗОЛАМИ В ДИЗАЙНЕ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Попков С.В.

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,
125047, г. Москва, Миусская пл., д.9.
popkov.s.v@muctr.ru

Подавляющее большинство современных лекарственных и агрохимических препаратов являются гетероциклическими соединениями. Имидазол, 1,2,4-триазол, бензимидазол относят к привилегированным структурам, входящим во многие биологически активные вещества. Замещенные имидазолы, 1,2,4-триазолы и бензимидазолы обладают системными свойствами и широко применяются в качестве фунгицидов, антимикотических препаратов [1], регуляторов роста растений, антиагрегационных препаратов и т. п.

Азолсодержащие билдинг-блоки, необходимые для получения биологически активных соединений, могут быть получены раскрытием кислородсодержащих гетероциклов азолами. В нашей лаборатории разработаны методы синтеза замещенные азолилалканолов, азолилалканаминов, азолилалкановых кислот (Рисунок 1) [2, 3, 4].

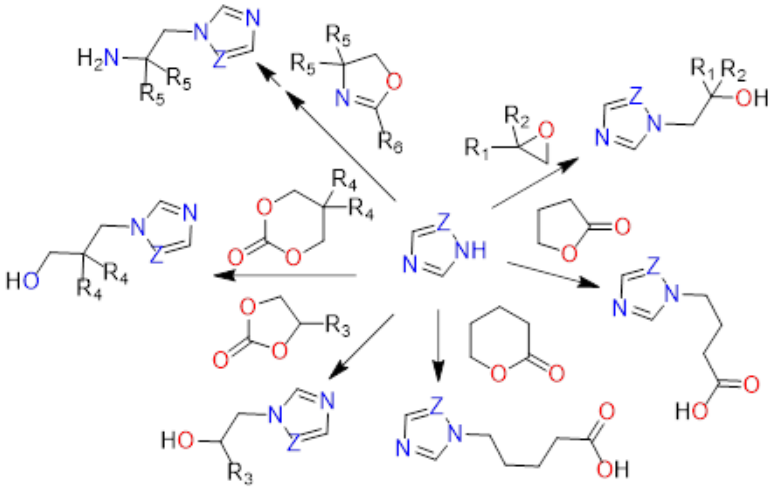


Рисунок 1 – Схема синтеза азолсодержащих билдинг-блоков

Монозамещенные азолы и их производные проявляют высокую фунгицидную, антимикотическую, антиагрегационную, ретардантную активность [2, 5-9].

ЛИТЕРАТУРА

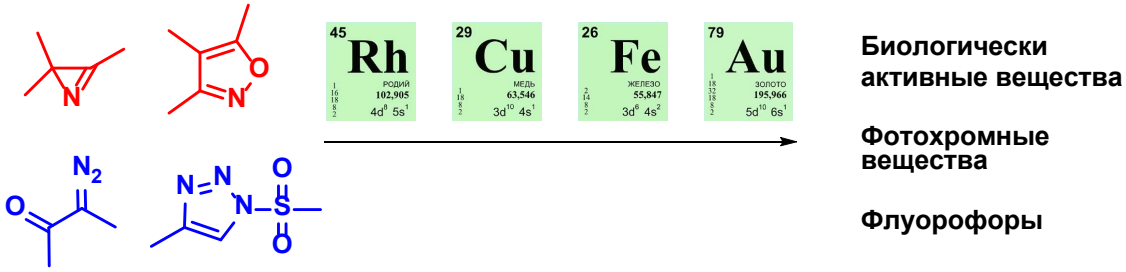
1. Shafiei M. et. al. *Bioorg. Chem.*, **2020**, *104*, 104240.
2. Popkov S.V. et. al. *Russ. Chem. Bull.,* **2016**, *65*, 513
3. Alekseenko A.L., Popkov S.V. *Chem. Het.. Comp.,* **2007**, *43*, 76
4. Патент РФ № 2786670 (2022). Попков С.В. и др.
5. Патент РФ № 2648240 (2018). Попков С.В. и др.
6. Патент РФ № 2488583 (2013). Попков С.В. и др.
7. Патент РФ № 2379294 (2010). Попков С.В. и др
8. Патент РФ № 2339625 (2008). Попков С.В. и др
9. Патент РФ № 2322440 (2008). Попков С.В. и др.

МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ДОМИНО-РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ ПОИСКА НОВЫХ БИОАКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ

Ростовский Н.В.

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии
198504, Россия, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр., 26.
n.rostovskiy@spbu.ru

Продемонстрировано, что домино-реакции 2*H*-азиринов, изоксазолов, диазосоединений, 1-сульфонил-1,2,3-триазолов, катализируемые соединениями родия [1], меди [2], железа [3], золота [4] являются перспективными для получения полезных гетероциклических соединений, обладающих антибактериальными, цитотоксическими, фотохромными и флуоресцентными свойствами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tiuftiakov N.Y., Strelnikova J.O., Filippov I.P., Khaidarov A.R., Khlebnikov A.F., Bunev A.S., Novikov M.S., Rostovskii N.V. *Org. Lett.* 2021, *23*, 6998–7002.
2. Sakharov P.A., Rostovskii N.V., Khlebnikov A.F., Panikorovskii T.L., Novikov M.S. *Org. Lett*. 2019, 21, 3615–3619.
3. Sakharov P.A., Koronatov A.N., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Glukharev A.G., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Sharoyko V.V., Tennikova T.B., Rostovskii N.V. *RSC Adv*. 2019, *9*, 37901–37905.
4. Titov G.D., Antonychev G.I., Novikov M.S., Khlebnikov A.F., Rogacheva E.V., Kraeva L.A., Rostovskii N.V. *Org. Lett.* 2023, *25*, 2707−2712.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РНФ 19-73-10090 и 22-73-10184, с использование оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Вычислительный центр» и «Рентгенодифракционные методы исследования». Выражается благодарность сотрудникам СПбГУ проф. Новикову М.С., проф. Хлебникову А.Ф., Стрельниковой Ю.О., Сахарову П.А., Сметанину И.А., Хайдарову А.Р., Агафоновой А.В., Тюфтякову Н.Ю., Филиппову И.П., Голубеву А.А., Титову Г.Д., Антонычеву Г.И., а также коллегам, участвовавшим в исследовании биологической активности соединений: Буневу А.С., Краевой Л.А., Рогачевой Е.В., Гончарову Н.В.

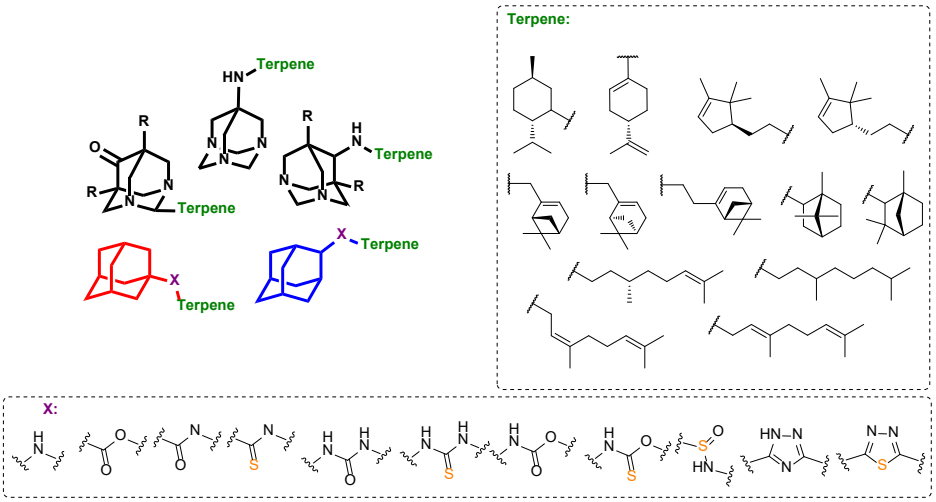
АДАМАНТАНЫ И ГЕТЕРОАДАМАНТАНЫ В ДИЗАЙНЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Суслов Е.В.[1], Можайцев Е.С.[1], Мункуев А.А.[1], Пономарев К.Ю. [1], Захаренко А.Л.[2], Чепанова А.А.[2], Дырхеева Н.С.[2], Корниенко Т.Е.[2], Павлова А.В.[1], Сорокина И.В.[1], Волчо К.П.[1], Толстикова Т.Г.[1,3], Салахутдинов Н.Ф.[1,3], Лаврик О.И.[2]

[1]Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Россия, 630090, г. Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9.
[2]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2
suslov@nioch.nsc.ru

В настоящее время одной из стратегий в медицинской химии для создания новых лекарственных агентов является трансформация биологически активных природных метаболитов, например, монотерпеноидов – вторичных метаболитов растений. Еще одним направлением является получение производных содержащих известные фармакофорные группы, в качестве которой может выступать адамантан или его азааналоги. В нашей работе мы объединили эти два подхода в синтезе новых биологически активных соединений.

В результате проведенных исследований нами синтезированы библиотеки производных адамантана, диазаадамантана и триазаадамантана, содержащие фрагменты монотерпеноидов (ациклических, моноциклических, бициклических) [1-5].



Полученные соединения были протестированы на различные виды биологической активности, включая противовирусную (вирусы гриппа и герпеса, ортопоксвирусы, SARS-CoV-2), антимикробную, анальгетическую, ЦНС активности в том числе и на животных моделях болезни Альцгеймера и рассеянного склероза, а также на способность ингибировать фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1), перспективной мишени в противоопухолевой терапии. Практически во всех случаях были найдены соединения лидеры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Munkuev A.A., Dyrkheeva N.S., et al. *Molecules*, **2022**, *27(11)*, 3374.
2. Dragomanova S., Lazarova M., et al. *Molecules*, **2022**, *27(17)*, 5456.
3. Munkuev A.A., Mozhaitsev E.S., et al. *Molecules*, **2021**, *26(11)*, 3128
4. Suslov E.V., Mozhaytsev E.S., et al. *RSC Medicinal Chemistry*, **2020**, *11(10)*, 1185.
5. Teplov G.V., Suslov E.V., et al. *Lett. Drug Des. Disc.*, **2013**, *10*, 477.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-23-00546).

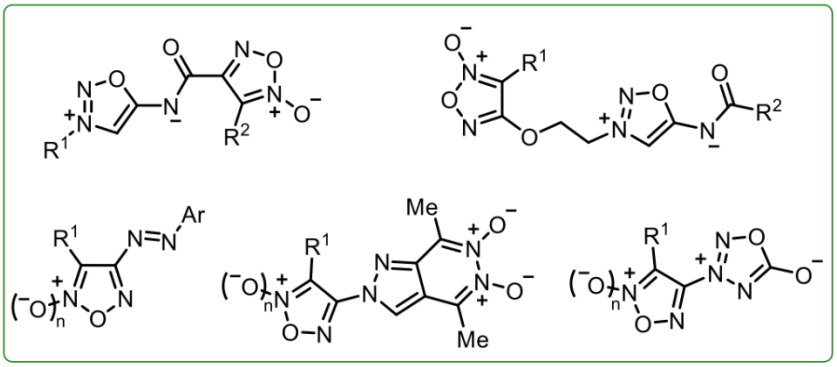
МЕТОДЫ СБОРКИ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ NO-ДОНОРОВ

Ферштат Л.Л.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Россия, г. Москва Ленинский просп., д. 47
fershtat@bk.ru

Среди лекарственных препаратов, внедренных к настоящему времени в клиническую практику, важное значение имеют NO-доноры – вещества из класса азот-кислородных систем, способные высвобождать в организме человека оксид азота (II) (NO). NO играет мультимодальную роль в организме и является одним из необходимых и универсальных регуляторов клеточного метаболизма, оказывая ключевое воздействие на разнообразные физиологические процессы. Однако внедренные на данный момент в медицинскую практику NO-донорные препараты обладают рядом недостатков. Длительное их применение приводит к развитию толерантности и проявлению побочных эффектов, связанных с резкой вазодилатацией (сильные головные боли, гипотензия). Поэтому поиск новых селективных NO-доноров, обладающих оптимальной скоростью генерации оксида азота и широким спектром действия, остается актуальным.

В настоящем докладе будут представлены последние достижения нашей лаборатории по разработке новых методов синтеза полиазот-кислородных гетероциклических структур, обладающих способностью донировать NO. За последние 5 лет нам удалось создать перспективные синтетические стратегии сборки гетероциклических систем такого рода, к числу которых относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны), мезоионные сиднонимины и азасидноны, пиридазинди-*N*-оксиды, а также гибридные комбинации на их основе. Практически значимые свойства синтезированных гетероциклических ансамблей и перспективы их применения в качестве доноров оксида азота (II) также будут представлены в докладе.



Доноры оксида азота (II)

ЛИТЕРАТУРА

1. Shuvaev A.D., Zhilin E.S., Fershtat L.L. *Synthesis*, **2023**, *55*, 1863-1874.
2. Zhilin E.S., Ustyuzhanina N.E., Fershtat L.L., Nifantiev N.E., Makhova N.N. *Chem. Biol. Drug Des.*, **2022**, *100*, 1017-1024.
3. Fershtat L.L., Teslenko F.E. *Synthesis*, **2021**, *53*, 3673-3682.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-73-10109.

ПЕРИФЕРИЙНЫЙ ДИЗАЙН И СТРУКТУРНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ (-)-ЦИТИЗИНА. НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И НОВЫЕ СВОЙСТВА

Цыпышева И.П.[1], Вахитова Ю.В.[2]

[1]*Уфимский Институт химии УФИЦ РАН*
[2]*Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН*

Хинолизидиновый алкалоид (-)-цитизин, продуцируемый некоторыми растениями семейства *Fabaceae* – является популярным стартовым объектом для синтеза новых биологически активных веществ (в силу доступности из возобновляемого растительного сырья, биологической активности, оптической чистоты и высокого синтетического потенциала). В настоящем докладе представлены основные этапы генерации библиотек новых производных этого алкалоида (рисунок 1) путем первичной функционализации исходной молекулы (направление **I**), превращения введенных функциональных групп, включая синтез конъюгатов (направление **II**), структурных трансформации (направление **III**) и синтеза упрощенных аналогов (направление **IV**).

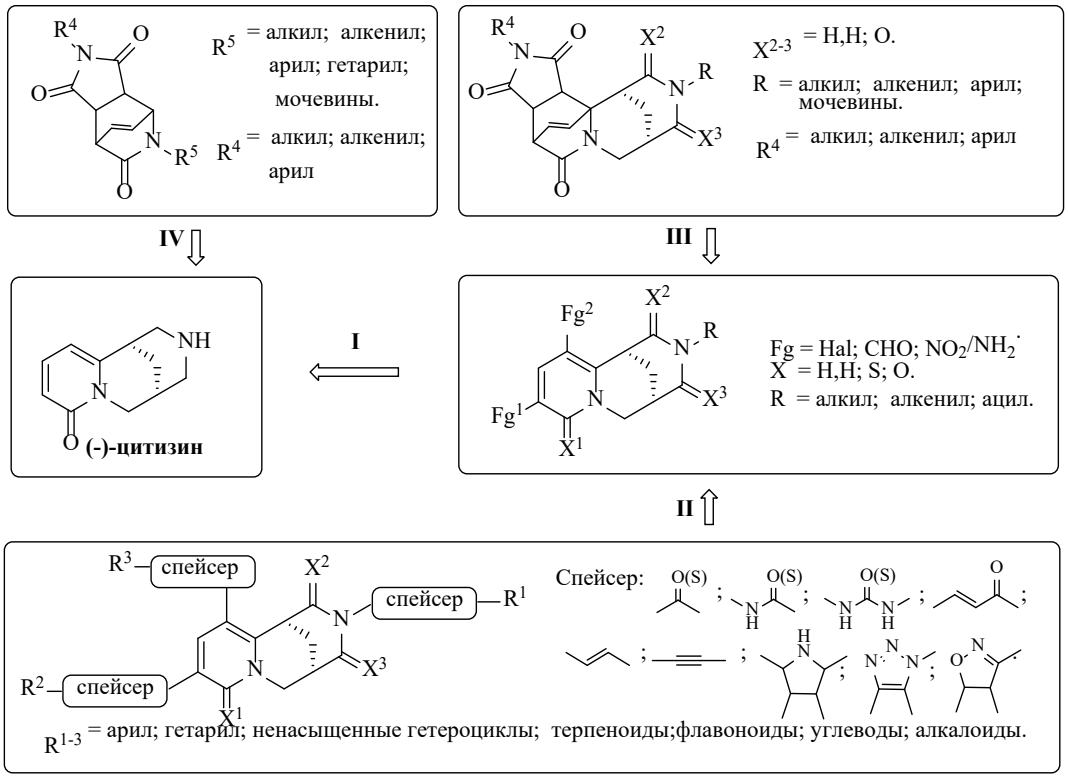


Рисунок 1 – Синтетические этапы генерации библиотек новых производных (-)-цитизина

Также обсуждаются результаты скрининга нейрофармакологической, антидиабетической, противовоспалительной, антиаритмической, противовирусной и противоопухолевой активности синтезированных соединений, взаимосвязь «структура-активность» и возможные механизмы их фармакологического действия.

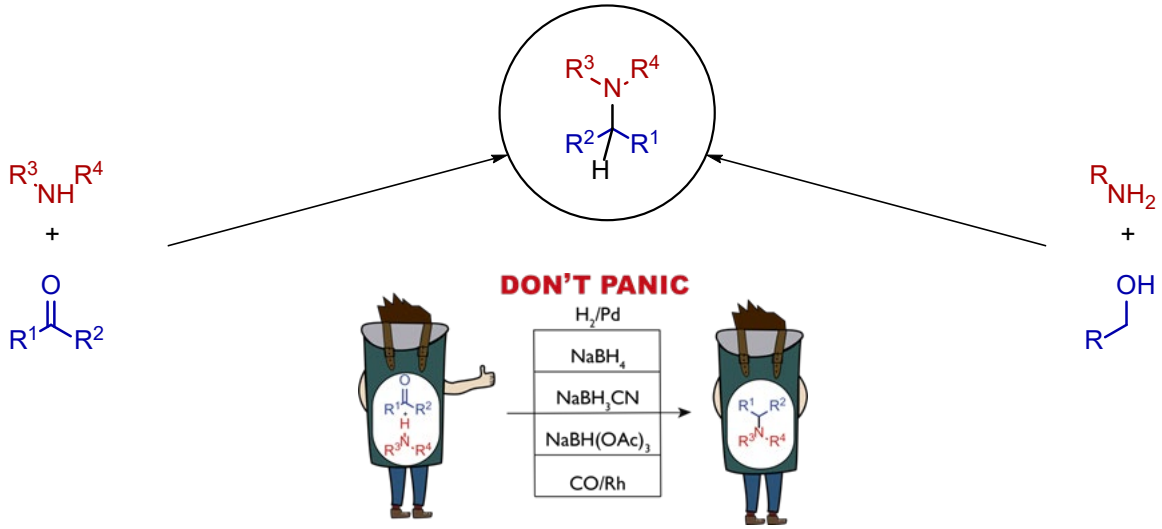
Работа выполнена в рамках Государственного задания УфИХ УФИЦ РАН «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий» № 122031400260-7.

АМИНЫ - НАШЕ ВСЁ И НЕ ТОЛЬКО

Чусов Д.А.,[1] Афанасьев О.И.,[1] Подъячева Е.С.,[1] Козлов А.С.,[1] Фаткулин А.Р.,[1] Островский В.С.,[1] Клюев Ф.С.[1]

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН), 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.
chusov@ineos.ac.ru

Трудно переоценить роль аминов в современном мире. Однако при их получении может возникнуть множество трудностей. Поэтому мы рассмотрим, как различные восстановители и катализаторы могут повлиять на получение некоторых аминов.[1-9]



ЛИТЕРАТУРА

1. S.A. Runikhina, O.I. Afanasyev, E.A. Kuchuk, D.S. Perekalin, R.V. Jagadeesh, M. Beller, D. Chusov *Chem. Sci.*, 2023, *14*, 4346-4350
2. F. Kliuev, A. Kuznetsov, O.I. Afanasyev, S.A. Runikhina, E. Kuchuk, E. Podyacheva, A.A. Tsygankov D. Chusov *Org. Lett.*, 2022, *24*, 42, 7717–7723.
3. K.O. Biriukov, O.I. Afanasyev, M.I. Godovikova, D.A. Loginov, Denis A. Chusov *Russ Chem Rev*, 2022, *91*, 9, RCR5045.
4. A.S. Kozlov O.I. Afanasyev, D. Chusov *Journal of Catalysis*, 2022, *413*, 1070-1076.
5. E. Podyacheva, O.I. Afanasyev, D. V. Vasilyev, D. Chusov *ACS Catal.*, 2022, *12*, 12, 7142–7198.
6. E. Podyacheva, O.I. Afanasyev, V.S. Ostrovskii, D. Chusov *ACS Catal.*, 2022, *12*, 9, 5145–5154
7. A.R. Fatkulin, O.I. Afanasyev, A.A. Tsygankov, D. Chusov *Journal of Catalysis*, 2022, *405*, 404-409
8. O.I. Afanasyev, D. Chusov *INEOS OPEN*, 2020, *3*, 4, 133-139.
9. E. Podyacheva, O.I. Afanasyev, A.A. Tsygankov, M. Makarova, D. Chusov *Synthesis*, 2019, *51*, 13, 2667-2677.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 21-13-00157).

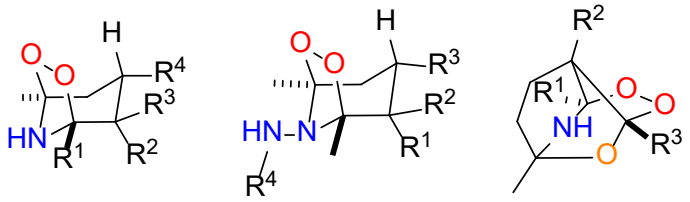
УДИВИТЕЛЬНЫЕ АМИНОПЕРОКСИДЫ

Ярёменко И.А.[1], Белякова Ю.Ю.[1], Радулов П.С.[1], Терентьев А.О.[1]

[1] *Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,*
119991, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 47
yaremenko@ioc.ac.ru

Органические пероксиды широко применятся в полимерной промышленности в роли инициаторов радикальной полимеризации и сшивающих агентов. В последнее время активно развивается направление по созданию синтетических пероксидов с антипаразитарной, противораковой, фунгицидной и противовирусной активностью. В современной медицинской практике природный пероксид Артемизинин, его производные и синтетические аналоги являются важными противомалярийными препаратами. Недавно обнаружено, что синтетические пероксиды способны ингибировать как α-коронавирус NL63, β-коронавирус OC43, так и SARS-CoV-2 [1]

В цикле работ нашей группы разработаны подходы к синтезу стабильных каркасных аминопероксидов из карбонильных соединений, пероксида водорода и источника NH-группы. Аминопероксиды являются удивительным классом соединений, поскольку они в своем составе содержат и окислитель, и восстановитель [2-4]. Показана определяющая роль стереоэлектронных эффектов в промежуточных оксикарбениевых и пероксикарбениевых катионах и переходных состояниях в селективности синтеза пероксидов. Установлено, что аминопероксиды проявляют противомалярийную активность, а также цитотоксичность и селективность по отношению к раковым клеткам [5].



ЛИТЕРАТУРА

1. Ghosh A.K., Miller H., Knox K., Kundu M., Henrickson K.J., Arav-Boger R. *ACS Infect. Dis*., 2021, *7(7)*, 1985-1995

2. Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., Krivoshchapov N.V., Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. *J. Am. Chem. Soc.,* 2021, *143 (17)*, 6634–6648

3. Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., Krivoshchapov N.V., Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. *J. Am. Chem. Soc.,* 2022, *144 (16)*, 7264–7282

4. Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., Krivoshchapov N.V. Alabugin I.V., Terent'ev A.O. *Org. Lett.,* 2022, *24 (36)*, 6582–6587

5. Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Wu J.N., Zhang R.L., Ng J.P.L., Belyakova Yu.Yu., Law B.Y.K., Radulov P.S., Uthaipibull C., V.K.W. Wong, Terent'ev A.O. *ChemMedChem,* 2022, *17*, e202200328

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-43-04417.

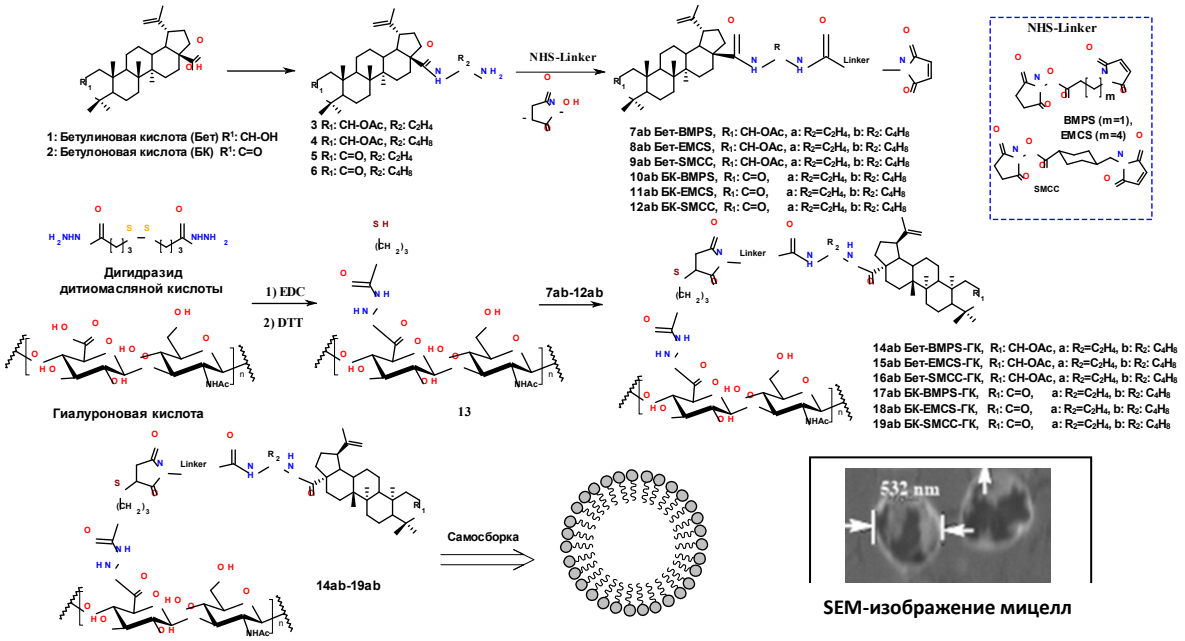
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

ГИБРИДНЫЕ МОЛЕКУЛЫ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ТРИТЕРПЕНОИДОВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ МЕДИЦИНЫ

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

[1] *Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН*
450075, г. Уфа, проспект Октября, д. 141.
a.e_l_i_z_a@mail.ru

Дизайн и синтез новых противоопухолевых средств, действующих целенаправленно на совокупность мишеней опухолевых клеток, не оказывая вредного воздействия на весь организм, является важной и актуальной задачей. [1]. Среди перспективных средств доставки противоопухолевых препаратов рассматривается гиалуроновая кислота (ГК), являющаяся специфическим лигандом к CD44-рецептору, который сверхэкспрессируется многими опухолевыми клетками. С целью создания новых противоопухолевых средств таргетного действия нами были получены производные митохондриально-нацеленных бетулиновой (Бет) и бетулоновой кислот (БК) с различными малеимидосукцинимидными спейсерами (BMPS, EMSC и SMCC), связанные с Бет и БК через диаминоалканы (1,2-диаминоэтан и 1,4-диаминобутан). Дальнейшее взаимодействие малеимидных производных Бет или БК с SH-функционализированной ГК [2] по реакции Михаэля приводило к образованию амфифильных молекул, самосборка которых давала частицы размером ~500 нм.



ЛИТЕРАТУРА

1. Qiu L., et al, Acta Biomater, **2014**, 10, 2024-2035
2. X.Z. Shu, Y. Liu, Y. Luo, M.C. Roberts, G.D. Prestwich // Biomacromolecules. 2002. V. 3. P. 1304

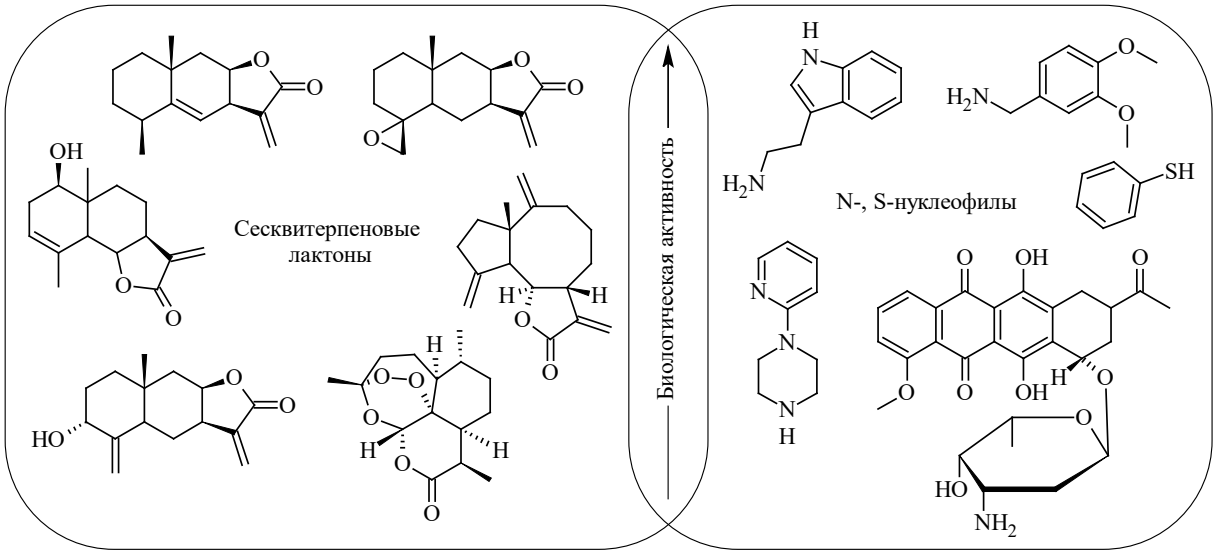
Работа выполнена в рамках государственного задания Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН № FMRS-2022-0081.

СЕСКВИТЕРПЕНОВЫЕ ЛАКТОНЫ В ДИЗАЙНЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Аникина Л.В., Афанасьева С.В., Глоба А.А., Семаков А.В., Пухов С.А.

Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка, lnc@ipac.ac.ru

Сесквитерпеновые лактоны (СЛ), структурно разнообразный класс терпеноидов с 15 атомами углерода в скелете, широко распространены в природе (в растениях образуются биосинтетическим путем из фарнезилпирофосфата) и, кроме лактонного цикла, могут содержать различные функциональные группы. Многие из них проявляют разнообразную биологическую активность как в довольно широком спектре, так и в отношении определенной мишени. Выделение новых природных соединений этого класса, их модификация и исследование биологического действия открывает новые возможности использования таких соединений для целей медицинской химии, фитохимии, фармакологии, хемотаксономии и смежных областей знаний. На примере СЛ разных структурных типов нами предпринята попытка показать перспективность таких соединений как объектов, действующих на различные биологические модели, в т.ч. с целью создания новых эффективных лекарственных препаратов.



На основе выделенных из растительного сырья СЛ проведена модификация известных представителей различными N-нуклеофилами – от аминов простой структуры (алифатического и гетероциклического рядов) до представителей антрациклиновых противоопухолевых антибиотиков. На примере конъюгатов СЛ с S- и Se-нуклеофилами обсуждена возможность создания АФК-активируемых пролекарств.

Синтез различных производных СЛ дополнен скринингом их активности по отношению к клеточным линиям млекопитающих (ракового и нормального происхождения), для ряда производных – результатами антиоксидантной активности, а для аддуктов СЛ с даунорубицином (соединений-хитов) – оценкой кардиотоксичности *in vivo*.

Работа выполнена в рамках Госзадания (тема № FFSN-2021-0013).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ОРТОПОКСВИРУСОВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛИМИДАЗОЛА

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

[1]Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., д.9, Москва, 125047, Россия
[2]Государственный 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 вирус ингибирующей активности в ряду производных 1-гидрокси-2-арилимидазола. Для этого были синтезированы новые 2-арилимидазолы и проведён скрининг проявляемой биологической активности на культуре клеток *Vero* в отношении вируса осповакцины.

Была предложна потенциальная мишень – вирусный белок p37. Рассчитана энергия связывания и получена её корреляция с вирус ингибирующей активностью (IC_{50}). Ряд производных 1-гидроксиимидазола проявили активность в отношении оспы мышей (10≤SI≤358) и оспы коров (10≤SI≤123). Соединения лидеры также показали активность в отношении вируса натуральной оспы (218≤SI≤1000).

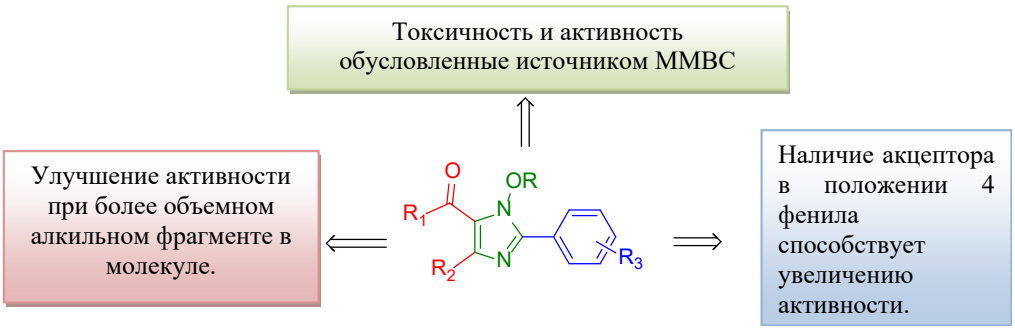


Рисунок 1. Анализ структурных особенностей производных 2-арилимидазола, проявляющих биологическую активность в отношении ортопоксвирусов.

На основании результатов испытаний биологической активности в отношении ортопоксвирусов для производных 1-гидроксиимидазола были выделены структурные особенности, влияющие на изменение вирус ингибирующей активности (IC_{50}) и цитотоксичности (TC_{50}) (Рис. 1).

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.

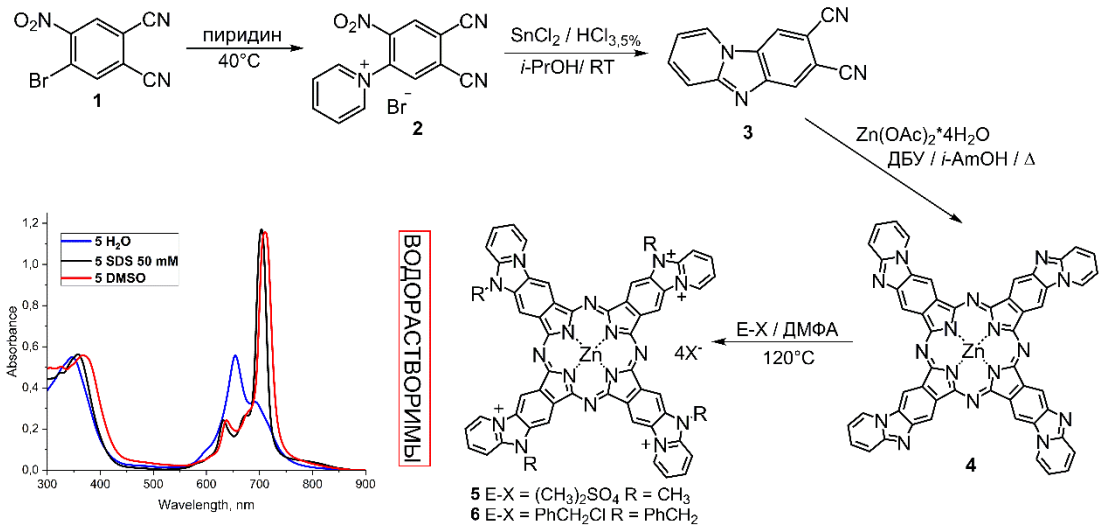
ПИРИДО[1,2-А]БЕНЗИМИДАЗОЛ-АННЕЛИРОВАННЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ: СИНТЕЗ, ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Белоусов М.С.[1], Дубинина Т.В.[1], Градова М.А.[2]

[1]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1.
[2]Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.
mikbelousov99@gmail.com

Пиридо[1,2-а]бензимидазол-аннелированные порфиразины представляют собой новый класс аналогов фталоцианинов, содержащих в своей структуре молекулы пиридо[1,2-а]бензимидазола, непосредственно аннелированные к порфиразиновому кольцу. Данные структурные аналоги порфиразинов, благодаря сдвигу максимума поглощения в ближнюю ИК-область, являются перспективными фотосенсибилизаторами при создании новых препаратов для фотодинамической терапии (ФДТ).

На первом этапе исследования на основе 4-бром-5нитрофталонитрила **1** с использованием трехстадийного подхода был получен пиридо[1,2-а]бензимидазол-аннелированный порфиразин цинка **4**. Показана возможность кватернизации для данного комплекса на примере реакций с диметилсульфатом и бензилхлоридом. В результате были получены водорастворимые фотосенсибилизаторы **5** и **6**.



На следующем этапе работы исследовано агрегационное поведение комплексов **5-6** в водном растворе, а также зарегистрированы спектры триплетного поглощения в воде. Дополнительно были определены квантовые выходы генерации синглетного кислорода и флуоресценции в ДМСО.

Полученные порфиразины **4-6** были охарактеризованы методами масс-спектрометрии MALDI TOF, ИК-Фурье, ^{1}H ЯМР и UV/Vis спектроскопии. Также для кватернизованных комплексов **5-6** измерены значения световой и темновой цитотоксичности на линиях клеток HeLa, HCT116, MCF7, WI38, A549 и A431.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-73-00162.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПИРИДОКСИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ДОКСОРУБИЦИНА

Бондарь О.В., Карут Р., Пугачев М.В., Павельев Р.С., Кадырова, А.С., Штырлин Ю.Г.

Научно-образовательный центр фармацевтики,
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
oxanav.bondar@gmail.com

Антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин и т.д.) относятся к классу цитостатиков, которые интеркалируют в ДНК опухолевых клеток и обладают выраженной противоопухолевой активностью. Доксорубицин является одним из самых эффективных препаратов этого класса, однако, характеризуется высокой кардиотоксичностью, миелосупрессией, нефропатией, аллергическими реакциями и др. С целью снижения этих побочных эффектов нами были получены производные доксорубицина, содержащие фрагмент природного соединения – пиридоксина (витамина B_6). В 3-5 стадий были синтезированы 10 производных цитостатика, содержащих фрагменты шестичленных ацеталей (кеталей) и алкенилпроизводных пиридоксина. Оказалось, что для исследований *in vitro* достаточной растворимостью в воде обладают только два соединения – 4а и 2а (Рисунок 1).

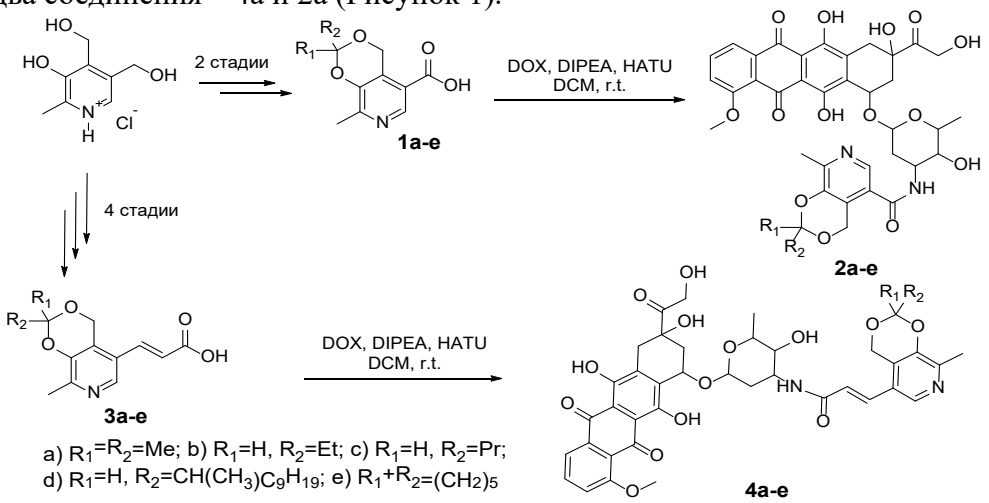


Рисунок 1 – Схема синтеза соединений 2 и 4

Скрининг противоопухолевой активности на 7 клеточных линиях показал, что соединение 2а обладает выраженной цитотоксичностью в отношении как опухолевых, так и условно-нормальных клеток, IC50 находится в диапазоне от 1.9 до 5.9 μM. В целом, 2а уступает доксорубицину по цитотоксическому действию в 5-17 раз и не обладает селективностью действия. Напротив, весьма перспективным оказалось соединение 4а, которое проявляет селективную и сопоставимую с доксорубицином цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеточным линиям (MDA-MB231, SF-539, HCT-116, MCF-7), но при этом значительно превосходит реперный цитостатик по индексу селективности (в 115-267 раз). Установлено, что соединения 2а и 4а обладают отличным от доксорубицина механизмом цитотоксического действия - не проникают в ядра опухолевых клеток и накапливаются в их цитоплазме.

Работа выполнена при финансовой поддержке субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету на выполнение государственного задания в сфере научной деятельности, проект № 0671-2020-0053.

СИНТЕЗ 8,13-ДИЗАМЕЩЕННЫХ БЕРБЕРИНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВРЕМЕННЫХ ПАРАМЕТРОВ РЕАКЦИИ

Буданов М.Я.[1] , Дряпак А.Н.[1], Алешукина А.В.[2], Загребаев А.Д.[3]

[1]Южный Федеральный Университет, 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7
[2] Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребназора, 344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119
[3]Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов Южного федерального университета, 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Сладкова, 178
mikhailbudanov.2003@gmail.com

Химические соединения, получаемые из растений, издавна использовались как лекарственные препараты. Одним из таких веществ является берберин. Берберин – широко распространенный алкалоид изохинолинового ряда. Исследования показали, что берберин обладает широким рядом биологичесих активностей [1].

Одна из наиболее перспективных модификаций алкалоида – по положению С-8 и С-13 – позволяет варьировать фармакологические эффекты в широких пределах [2].

Таким образом, целью моей работы является синтез новых 8,13-дизамещенных берберинов и исследование времени реакции SN-Ar между суперэлектрофилом и активированной формой берберина (схема 1).

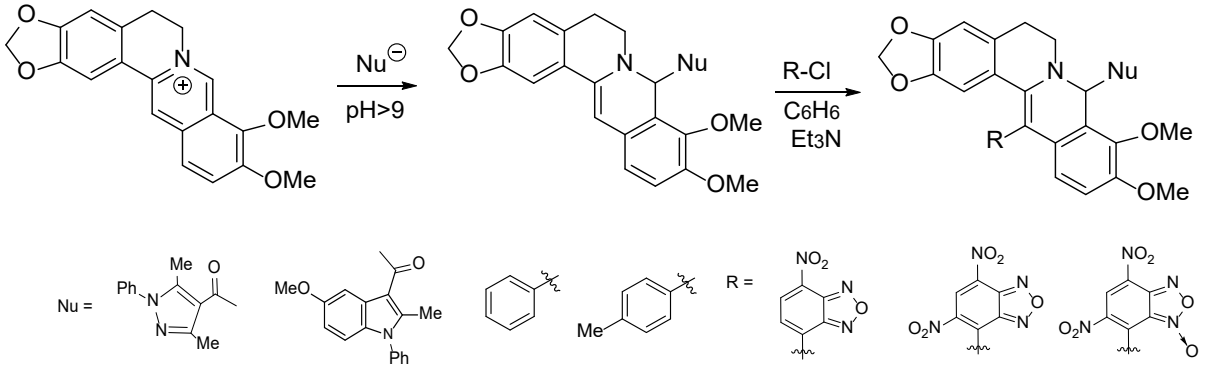


Схема 1

В результате данной работы нами был получен ряд соединений. Все стркуктуры были доказаны методами H^1 и C^{13} ЯМР спектроскопии, а также HRMS.

Было проведено исследование на культурах мультирезистенстных микроорганизмов и исследовано время реакции получения дизамещенных производных. Все синтезированные соединения показали большую биологическую активность по сравнению с исходной молекулой алкалоида, и в настоящее время исследуются как перспективные противораковые агенты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечепуренко И. В., Салахутдинов Н. Ф., Толстиков Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития*, **2010**, *18*, 1-23.
2. Imanshahidi, M. *Phytother Res*, **2008**, *22*, 999-1012.

НОВЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВ

Бунин Д.А.[1], Акасов Р.А.[2,3], Мартынов А.Г.[1], Горбунова Ю.Г.[1,4], Цивадзе А.Ю.[1,4]

[1]ИФХЭ РАН, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31, корп. 4.
[2]ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Россия, 119333, г. Москва, Ленинский проспект, 59.
[3]Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2.
[4]ИОНХ РАН, Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31.
bunin_dm@mail.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) — перспективный способ борьбы с онкологическими заболеваниями, имеющий ряд преимуществ по сравнению с традиционными терапевтическими стратегиями. Среди разработанных на сегодняшний день фотосенсибилизаторов фталоцианины занимают значимое место. При этом, введение заряженных заместителей в молекулы фталоцианинов способствует повышению их растворимости в воде и препятствует агрегации, причем фталоцианины с катионными группами обладают более выраженной фотодинамической эффективностью, чем анионные [1].

В этой работе систематически исследовано влияние количества и положения катионных заместителей в ароматической системе фталоцианина на их агрегацию в воде, фотофизические свойства и фотодинамическую эффективность. Для этого была получена линейка новых катионных фталоцианинов с применением реакции восстановительного аминирования (Рис. 1) [2].

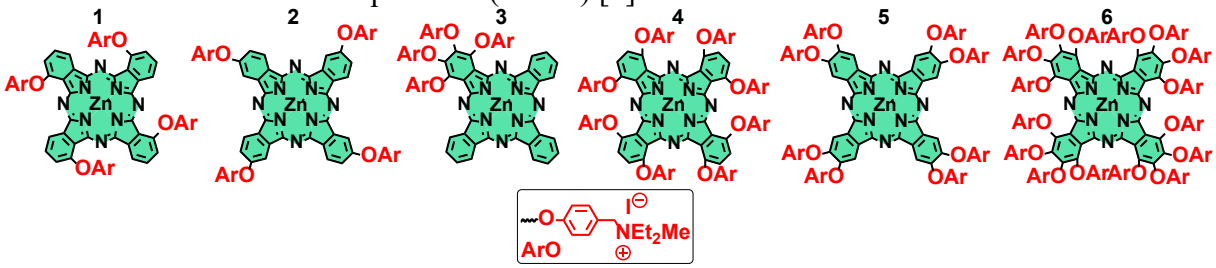


Рис. 1. Новые катионные фталоцианины, исследованные в этой работе.

Количество и положение катионных групп влияет на агрегацию фталоцианинов в водном растворе: тетра-катионный комплекс **1** в водном растворе присутствует преимущественно в виде мономера, а **4** (8^+) и **6** (16^+) неагрегированы (по данным электронной спектроскопии поглощения). Также, добавление бычьего сывороточного альбумина, модельного белка плазмы крови, способствует разрушению агрегатов **1-3** и **5**. Комплексы **1-6** показывают высокий уровень фотогенерации синглетного кислорода в ДМСО (> 0.5, метод химических ловушек) при их высокой стабильности; также **1-6** генерируют активные формы кислорода в воде (проба с H_2DCF). Для некоторых из них показана высокая фотоцитоксичность против клеток MCF-7 (IC_{50} < 100 нМ, МТТ-тест).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kollar J. et al. J Med Chem., **2020**, *63(14)*, 7616–7632.
2. Bunin D. et al. Dye Pigm., **2022**, *207*, 110768.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-13-00410-П.

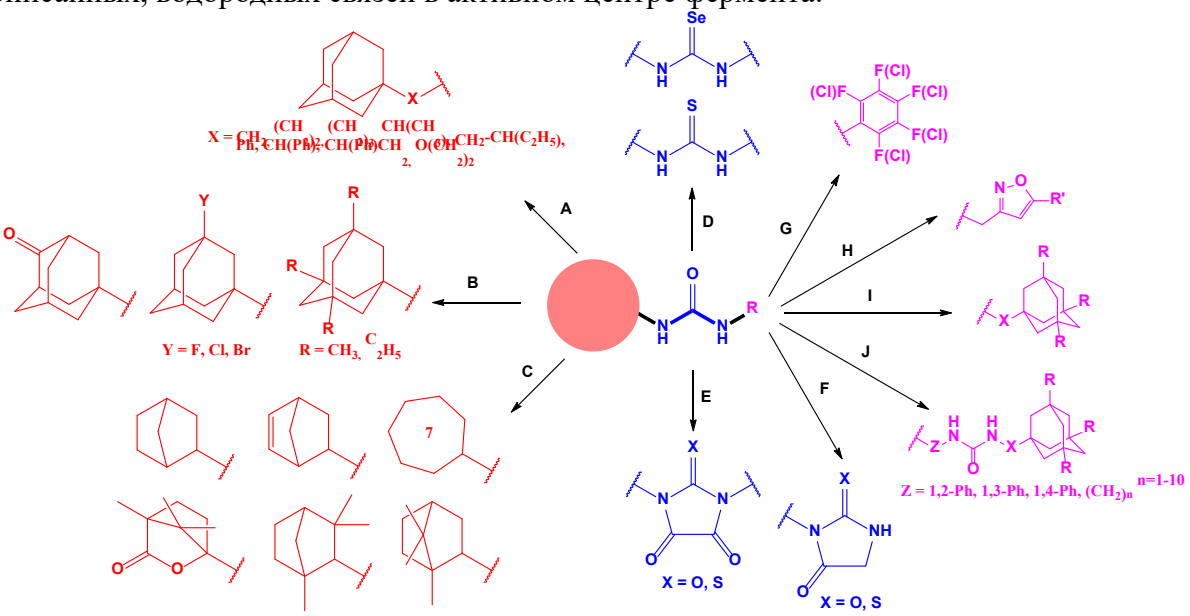
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ БИОИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ КАРКАСНЫЕ ФРАГМЕНТЫ — ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ (SEH)

Бурмистров В.В.

Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28. E-mail: vburmistrov@vstu.ru

Разработаны новые методы получения адамантилсодержащих гетероалленов и исследованы их свойства в реакциях синтеза 1,3-дизамещенных мочевин, что позволило получить ранее неизвестные биодоступные блокаторы растворимой эпоксидгидролазы. В работе реализована представленная на рисунке стратегия синтеза 1,3-дизамещенных мочевин и их изостерических аналогов – потенциальных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека.

Впервые в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы были изучены 1,3-дизамещенные димочевины, обладающие ингибирующей активностью в субнаномолярных коцентрациях за счет образования дополнительных, ранее не описанных, водородных связей в активном центре фермента.



Впервые предложена изостерическая замена адамантильной группы на рацемические и энантиомерно чистые липофильные бициклические фрагменты природного происхождения (борнилный, фенхильный, норборненовый и камфанильный), что позволило повысить растворимость соответствующих 1,3-дизамещенных мочевин.

Достигнута ингибирующая активность до 0.04 нмоль/л. Установлено что введение одного заместителя (CH_3, Cl) в адамантильный фрагмент увеличивает ингибирующую активность в 2-4 раза. Введение метиленового мостика между адамантильным фрагментом и мочевинной группой также приводит к 4-кратному увеличению активности, а также повышает растворимость в воде.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

К ВОПРОСУ О ПОИСКЕ НОВЫХ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Буслаева Н.Н.

Тюменский государственный медицинский университет,
625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.
BuslaevaNN@tyumsmu.ru

Проблема профилактики и лечения нарушений гемостаза остается актуальной, даже несмотря на существенное расширение спектра противосвертывающих средств [1]. Контролируемая гипокоагуляция обеспечивает эффективную профилактику тромботических событий и способствует снижению количества осложнений как у пациентов терапевтического, так и хирургического профиля.

Одним из потенциальных источников новых противосвертывающих средств являются растения. Наличие соединений, снижающих активность различных звеньев системы гемостаза показано для растений семейств Розовых, Астровых, Бурачниковых, а также некоторых водорослей [2,3,4,5].

С химической точки зрения, агенты с антикоагулянтными эффектами представлены кумаринами, полисахаридами, пептидами и производными аминокислот [6,7].

В нашем исследовании рассмотрены условия получения и некоторые характеристики пептидов, демонстрирующих противосвертывающую активность. При этом основные эффекты изучаемых пептидов реализуются на этапе полимеризации фибрина. Также было обнаружено, что пептиды ограничивают агрегацию тромбоцитов, обусловленную формированием комплексов фибриногена со специфическими рецепторами тромбоцитарной мембраны. Произведено моделирование взаимодействия целевых молекул с лигандами, показана взаимосвязь «химическая структура-активность». Получены и представлены сведения о фармакологических характеристиках пептидов, при их внутривенном введении и использовании других способов доставки в системный кровоток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Samkari H. et al. *Blood*, 2020, *136 (4)*, 489–500.
2. Nasri R., Nasri M. *Curr Protein Pept Sci*., 2013, *14(3)*, 199-204.
3. Ling Qin et al. *Mar. Drugs* 2023, *21*, 88.
4. Успенская М.С. *Пат. физиол. и эксп. терапия*, 2020, *64 (2)*, 80-84.
5. Калинин Е.П., Чирятьев Е.А. [и др.] *Мед. наука и обр. Урала*, 2011, *12(1-65),* 195-199.
6. Бышевский А.Ш., Галян С.Л. [и др.] *Мед. наука и обр. Урала*, 2012, *13 (1-69)*, 163-170.
7. Калинин Е.П., Чирятьев Е.А. *Патент № 2175552* заявл. 16.03.2000, опубл. 10.11.2001

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ «ФЕРРОЦЕРОНА»

Варламова Д.А.[1,2], Родионов А.Н.[2], Сименел А.А.[2]

[1]*Московский государственный университет тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова, 119571, Россия, г. Москва, пр. Вернадского, 86*
[2]*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 28, varlamova-ximik@mail.ru*

Использование гетероциклических соединений ферроцена долгое время рассматривается как многообещающий способ разработки медицинских препаратов [1-3] благодаря их низкой токсичности, значительной стабильности, липофильности, легкости модификации [4] и уникальным электрохимическим свойствам. В частности, комбинация ферроценильного и гетероциклического фрагментов позволит получить субстраты с потенциально лучшей ингибирующей активностью в отношении раковых клеток, чем широко используемые лекарственные препараты [5].

В этой работе был синтезирован ряд пиримидиновых аналогов «Ферроцерона» **(2)** конденсацией енамина **(1)** с замещенными амидинами и мочевинами. Последующий гидролиз эфиров приводит к натриевым солям, строение которых была подтверждено спектрами ЯМР, ESI-MS и данными рентгеноструктурного анализа. Противоопухолевая активность полученных пиримидиновых аналогов «Ферроцерона» была протестирована *iv vitro* в отношении линий раковых клеток лейкоза, рака груди и рака толстой кишки человека.

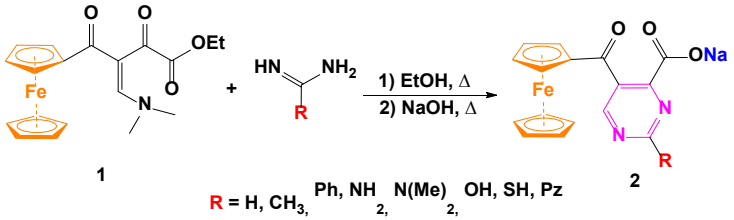


Схема 1. Синтез пиримидиновых аналогов «Ферроцерона»

Кроме того, были синтезированы 1,2,3-триазольные аналоги «Ферроцерона» **(4)**, конденсацией енола (**3**) с замещеными арилазидами.

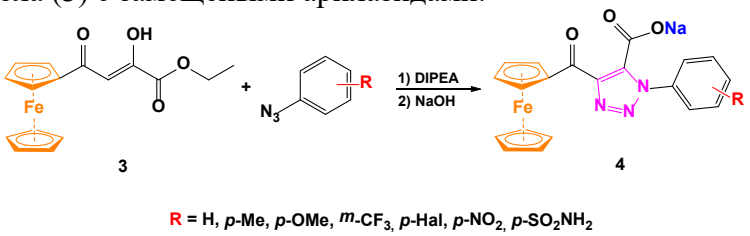


Схема 2. Синтез 1,2,3-триазольных аналогов «Ферроцерона»

ЛИТЕРАТУРА

1. Larik F.A., Saeed A., Fattah T.A., Muqadar U., Channar P.A. *Appl. Organomet. Chem*., 2017, *31*, 1-22.
2. Снегур Л.В., Сименел А.А., Родионов А.Н., Боев В.И. *Изв. АН. Сер. хим*., 2014, *1*, 26–36.
3. Asghar F., Badshah A., Lal B., Zubair S., Fatima S., Butler I.S. *Bioorg. Chem*., 2017, *72*, 215-227.
4. Kowalski K. *Coord. Chem. Rev*., 2016, *317*, 132-156.
5. Sun M., Ruan B., Zhang Q., Liu Z., Li S., Wu J., Jin B., Yang J., Zhang S., Tian Y. *J. Organomet. Chem*., 2011, *696*, 3180-3185.

INTERRUPTED FURAN-YNE CYCLIZATION AS A WAY TO ANNULATED PYRIDAZINES

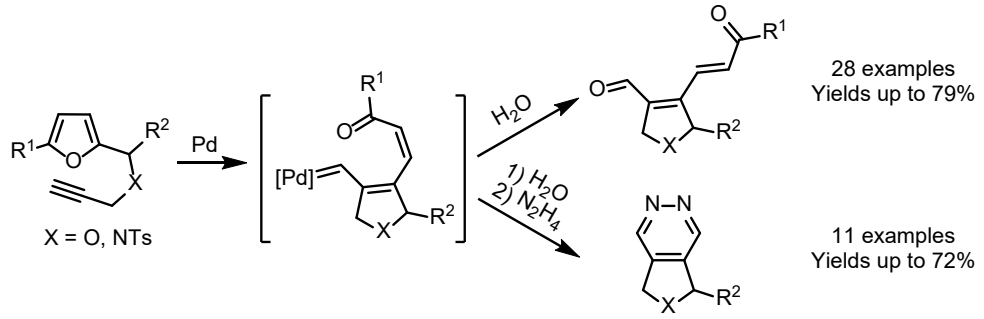
Vasev Y.A., Nasibullina E.R., Makarov A.S., Uchuskin M.G.

Perm State University, 614068, Perm, Bukireva, 15.
yuryvasev@psu.ru

One of the effective strategies for the synthesis of heterocyclic compounds is the transition metal-catalyzed dearomatization of the furan ring, since a correctly selected catalytic system, as well as a smart design of the starting material, make it possible to achieve the formation of complex functionalized products within a single synthetic operation [1,2].

In independent studies of furan-yne reactions of furylacetylenes leading to the formation of phenols, the research groups of Hashmi and Echavarren isolated minor dicarbonyl products, presumably formed as a result of attack of the metal-carbene center by water [3,4].

Driven by the assumption that such highly functionalized compounds may have high potential in synthetic organic chemistry, we investigated in detail the reaction process and studied their reaction with hydrazine leading to the formation of annulated pyridazines.



Scheme 1. Synthesis of dicarbonyl compounds and pyridazines.

REFERENCES

1. S.P. Roche, J.A. Porco, Jr. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* 2011, *50*, 4068.
2. A. Furstner *Chem. Soc. Rev.,* 2009, *38*, 3208.
3. A.S.K. Hashmi, T.M. Frost, J.W. Bats *J. Am. Chem. Soc.,* 2000, *122*, 11553.
4. B. Martin-Matute, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* 2001, *40*, 4754.

This work was supported by Russian Science Foundation (project 21-73-10063).

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ *IN VIVO* ТЕТРА-ЭФИРНОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДОКСИНА И КЕТОРОЛАКА

Васильева О.С., Агафонова М.Н., Пугачев М.В., Маланьева А.Г., Штырлин Ю.Г.

Научно-образовательный центр фармацевтики,
Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
OlSVasileva@kpfu.ru

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим, противовоспалительным эффектами. Одним из самых популярных препаратов данной группы является препарат кеторолак. Будучи эффективным обезболивающим препаратом, обеспечивающим надлежащий анальгетический эффект, сравнимый с наркотическими анальгетиками, данный препарат при этом лишен физической и психической опиоидной зависимости. Однако, применение кеторолака сопровождается развитием целого ряда других побочных эффектов: эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, гепато- и нефротоксичностью. В связи с этим, актуальным является создание препаратов нового поколения, которые обладают высокой эффективностью, переносимостью и безопасностью.

В рамках продолжения систематических исследований производных пиридоксина, в настоящей работе осуществлен синтез *тетра*-эфирного производного по реакции этерификации (по Стеглиху) из пиридоксина и кеторолака. Исследование острой токсичности на крысах показало, что полученное соединение является значительно более безопасным ($ЛД_{50}$>2000 мг/кг) на фоне кеторолака (значение $ЛД_{50}$ по литературным данным составляет 189 мг/кг). При этом в модели механического (теплового) раздражения «горячая пластина» [1] на крысах линии Wistar полученное производное пиридоксина обладает и более высокой анальгетической активностью (16,65±0,64) по сравнению с кеторолаком (12,05±0,78). Также нами продемонстрировано наличие противовоспалительной активности у синтезированного соединения: исследования на модели острого воспаления («формалиновый отек лапы») показали сопоставимую с кеторолаком активность тетра-эфирного производного пиридоксина и кеторолака. Полученные данные указывают на целесообразность проведения дальнейших углубленных исследований специфической активности и безопасности этого соединения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л, Журавлева М.В., Лепахин В.К., Коробов Н.В., Меркулов В.А., Орехов С.Н., Сакаева И.В., Утешев Д.Б., Яворский А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. - М.: Гриф и К, Москва, 2012 - 944 с.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности № FZSM-2023-0010.

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПИПЕРИДИН-2-ОНОВ С ЧЕТЫРЬМЯ СТЕРЕОЦЕНТРАМИ

Винокуров А.Д.[1], Илиясов Т.М.[1], Карпенко К.А.[1], Деркач Я.В.[1,2], Верещагин А.Н.[1]

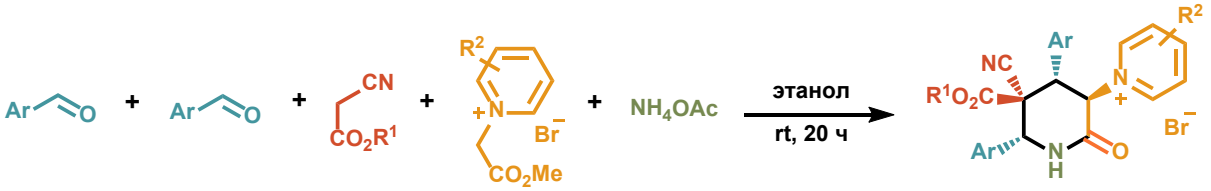
[1]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т., 47.
[2]РХТУ имени Д. И. Менделеева,
125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, 9
adv1997@inbox.ru

Илиды пиридиния широко используются для синтеза различных азотсодержащих гетероциклов. В большинстве случаев в структуре целевых соединений, образованных при помощи илидов пиридиния, отсутствуют противоионы и пиридиновое кольцо. Производные пиридина, такие как пиридиниевые соли, подавляют рост бактерий и грибков [1]. В настоящее время описано лишь несколько способов получения пиридиниевых солей из илидов пиридиния.

Производные пиперидина нашли свое применение в качестве болеутоляющих средств (агонистов опиатных рецепторов), анестетиков, нейролептиков, антидепрессантов, противоопухолевых средств и многих других [2]. В основном производные пиперидина получают многостадийным синтезом, требующим больших трудозатрат. Кроме того, процесс получения пиперидинов с несколькими хиральными центрами осложняется образованием смеси диастереомеров. Необходимо разрабатывать эффективные и стереоселективные методы получения таких соединений.

По сравнению с многостадийным синтезом мультикомпонентный метод имеет ряд существенных преимуществ: простота и доступность строительных блоков, сокращение количества стадий синтеза, упрощение процесса выделения продукта, снижение расхода растворителя, и, как следствие, экологичность и более высокая эффективность. К мультикомпонентным реакциям (МКР) относятся реакции, в которых из трех и более компонентов образуется одно сложное соединение, содержащее большинство атомов всех исходных веществ [3].

Нами разработан эффективный метод получения пиридиниевых солей пиперидин-2-онов. Целевое соединение образуется в результате мультикомпонентной реакции между ароматическими альдегидами, нитрилами, илидами пиридиния и ацетатом аммония.



ЛИТЕРАТУРА

1. Sowmiah S., Esperança J. M. S. S., Rebelo L. P. N., Afonso C. A. M. *Org. Chem. Front.*, 2018, *5*, 453-493.
2. Frolov N. A., Vereshchagin A. N. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, *24*, 2937.
3. Magoo D., Aggarwal K., Gupta S., Meena K. *Tetrahedron*, 2022, *103*, 132545.

ГЕНЕРИРУЕМЫЙ *IN SITU* АЦЕТИЛЕН КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СТРОИТЕЛЬНЫЙ БЛОК ДЛЯ СБОРКИ ЯДЕР ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Воронин В.В.[1], Ледовская М.С.[1], Валов Н.Р.[1]

[1]*Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, 198504, Санкт-Петербург, Университетский проспект, д. 26.*
volgo-vv@mail.ru

Гетероциклы, несомненно, составляют самое многочисленное и разнообразное семейство органических соединений. Гетероциклические ядра встречаются в структурах огромного множества природных объектов, гетероциклы играют ключевую роль в открытии и разработке лекарств.[1] Методы синтеза гетероциклов постоянно совершенствуются, и все большим спросом пользуются простые и доступные строительные блоки для построения гетероциклических ядер. Один из таких строительных блоков – простейший алкин ацетилен, способный вступать в широкий спектр реакций циклизации и циклоприсоединения, что позволяет синтезировать разнообразные гетероциклические соединения.[2]

В последние два десятилетия все большую популярность приобретает использование в органическом синтезе карбида кальция как безопасного и удобного в обращении реагента, позволяющего получать ацетилен непосредственно в реакционном сосуде. Замена газообразного ацетилена карбидом кальция позволила значительно расширить область синтетического применения простейшего алкина.[3]

В настоящем докладе рассмотрены основные достижения в области синтеза гетероциклических соединений на основе карбида кальция, а также представлены предложенные нами подходы к синтезу пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов, позволяющие получать изоксазолы, пиразолы, триазолы, пиридазины и пиридины путем (3+2)- и [4+2]-циклоприсоединения генерируемого из карбида кальция ацетилена.[3,4]

ЛИТЕРАТУРА

1. Taylor A.P., Robinson R.P., Fobian Y.M., Blakemore D.C., Jones L.H., Fadeyi O. *Org. Biomol. Chem.*, 2016, *14*, 6611-6637.
2. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Synthesis*, 2022, *54*, 999-1042.
3. Rodygin K.S., Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Lotsman K.A., Ananikov V.P. *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, *2021*, 43-52.
4. Voronin V.V., Ledovskaya M.S., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, *2021*, 5640-5648.

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

НОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИЗОТИОЦИАНАТОВ И ИЗОЦИАНАТОВ

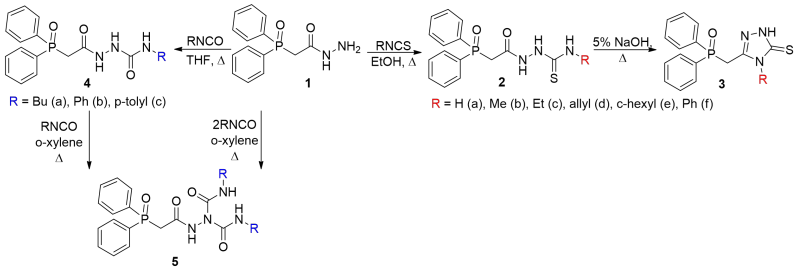
Гаврилова Е.Л.[1], Исаева А.О.[1], Бурангулова Р.Н.[1], Комунарова Д.К.[1],Самигуллина А.И.[2], Крутов И.А.[1]

[1]Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. К.Маркса, 68
[2]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47
Gavrilova_elena_@mail.ru

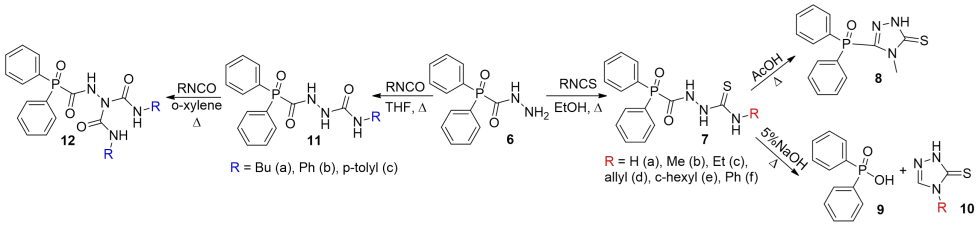
Перспективным направлением создания, биоактивных систем является применение принципа гибридных структур. Основными подходами при этом является получение новых биологически активных веществ содержащих в своей структуре две и более фармакофорные группы.

Интерес к изучению гидразидов фосфинилуксусных кислот обусловлен тем, что данные фосфорорганические соединения, не обладающие антихолинэстеразным действием, могут проявлять нейротропную активность. Тиосемикарбазиды и карбазиды не только интересны с точки зрения *биологической активности, но и* являются полезными промежуточными соединениями для получения гетероциклов азольного ряда - 1,2,4-триазол-3- (он)тионов, обладающих широкими возможностями к функционализации.

В данной работе представлены результаты исследования взаимодействия гидразидов фосфорилуксуной и фосфорилмуравьиной кислот с изотиоцианатами и изоцианатами.



Гидразид дифенилфосфинилуксусной кислоты **1** взаимодействует с изотиоцианатами с образованием тиосемикарбазидов **2**, последующая циклизация которых приводит к формированию триазолтионных циклов **3**. Реакция **1** с изоцианатами, протекает с образованием как семикарбазидов **4**, так и бисмочевин **5.**



Гидразид дифенилфосфинилмуравьиной кислоты **6** взаимодействует с изотиоцианатами с образованием тиосемикарбазидов **7**, последующая циклизация которых приводит либо к формированию триазолтионных циклов **8**, либо к разрыву P-C связи с образованием кислоты **9** и триазолтионных циклов **10.** Реакция **6** с изоцианатами, протекает с образованием семикарбазидов **11** и бисмочевин **12.**

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРОКСАНОВ

Галкина И.В.[1], Бахтияров Д.И. [1], Колпакова Е.В. [1], Романов С.Р.[1], Бахтиярова Ю.В.[1]

[1]Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская д. 18.
Vig54@mail.ru

На сегодняшний день можно зафиксировать повышающийся спрос на новые противомикробные и противопаразитарные препараты. Это связано, в первую очередь, с возрастающей устойчивостью к препаратам, имеющимся на рынке. Например, резистентность патогенных бактерий к противомикробным препаратам становится серьезной проблемой для медицины.

Направленный синтез биологически активных соединений на основе биомиметического подхода (имитация природы) является одним из основных подходов для получения новых лекарственных субстанций для медицины и ветеринарии. Поэтому были разработаны новые методы синтеза эффективных и малотоксичных биологически активных соединений на основе азотистых гетероциклов:

- предложен новый способ синтеза уникального азотистого гетероцикла 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана, впервые выращены кристаллы и доказана долгожданная структура этого соединения методом рентгеноструктурного анализа. Методом ЭПР доказана способность этих соединений генерировать NO;
- впервые осуществлен синтез солей S-*н*-алкилизотиуроний бромидов и хлоридов с длинными алкильными радикалами, аналогов фрагментов природных биомембран и комплексов этих солей с бензофуроксанами. Соли изотиурония изучены современными методами микроскопии;
- синтезированные соединения прошли испытания на наличие биологической активности в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных;
- на основе полученных фармацевтических субстанций созданы противовоспалительные и противопаразитарные препараты для домашних и сельскохозяйственных животных и птиц. Получено 10 патентов РФ.

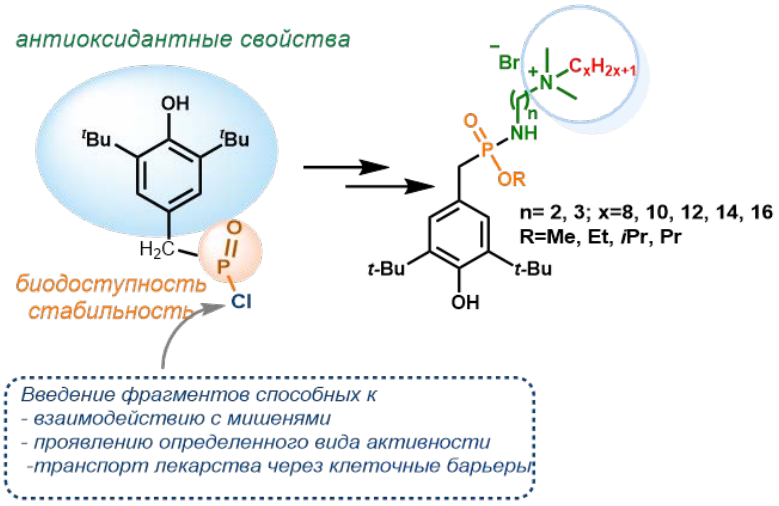
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-26-00096.

ФОСФОНАМИДЫ В РЯДУ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Гибадуллина Э.М.[1], Шакиров А.М.[1,2], Волошина А.Д.[1], Чугунова Е.А.[1], Любина А.П.[1], Амерханова С.К.[1], Бурилов А.Р.[1]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[2]Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68
E-mail: elmirak_1978@mail.ru

Для разработки соединений с противораковым потенциалом развиваются подходы, которые направлены на введение фосфамидных и фосфонамидных фрагментов. Следует отметить, что в ряду этих соединений известны препараты, которые могут связываться с ДНК, РНК и некоторыми белками, включая ферменты. Наличие антиоксидантного фрагмента в молекуле соединений, проявляющих противоопухолевое действие повысит селективность и снизит эффект повреждения здоровых клеток. В развитие методов синтеза новых фосфонамидов с лучшей растворимостью и противоопухолевой активностью, нами в качестве стартовой платформы для синтеза множества соединений предлагается использовать О-алкил-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензилхлорфосфонаты, которые ранее впервые были синтезированы нашей исследовательской группой. Представленная работа посвящена созданию новых фосфонамидов, содержащих пространственно-затрудненные фенольные фрагменты, а также функциональные группы, оказывающие влияние на цитотоксичность.



Для синтезированных соединений была изучена *in vitro* цитотоксичность по отношению к опухолевым и нормальной клеточным линиям и выявлены соединения-лидеры.

Публикация материалов научной конференции осуществлена при финансовой поддержке РНФ и Академии наук Республики Татарстан в рамках научного проекта № 22-23-20015, https://rscf.ru/project/22-23-20015/

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ И КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ КОНЪЮГАТОВ ДАУНОРУБИЦИНА С СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ

Глоба А.А., Семаков А.В., Пухов С.А., Аникина Л.В., Афанасьева С.В.

Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, 142432, г. Черноголовка, Московская обл., Северный пр., 1, globa271194@mail.ru

Актуальность. Одним из перспективных подходов к снижению побочных эффектов противоопухолевых препаратов является их модификация различными природными соединениями, в частности антрациклиновыми антибиотиками, которые до сих пор применяют при лечении многих гематологических и солидных опухолей, несмотря на большой спектр побочных эффектов, включая кардиотоксичность.

Цель. Выявить соединения из серии новых конъюгатов даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами с высокой цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток и менее выраженной кардиотоксичностью.

Материалы и методы. Конъюгаты получали по реакции Михаэля (присоединение к 3'-аминогруппе даунорубицина) с участием сесквитерпеновых лактонов: эпоксиизоалантолактона, изотелекина, телекина, дегидрокостуслактона, костунолида, сантамарина и рейнозина. Была проведена оценка цитотоксичности соединений в отношении 4 опухолевых и 2 псевдонормальных линий клеток, а также их влияния на запуск апоптоза/некроза и на клеточный цикл. По результатам были выбраны наиболее активные конъюгаты, для которых изучали их действие на актиновый цитоскелет и морфологию клеток линии A549, а также оценивали их кардиотоксическое действие в *in vivo* эксперименте на мышах линии C57Bl/6.

Результаты. Присоединение сесквитерпеновых лактонов к даунорубицину не приводит к значительному снижению активности продуктов, и практически все соединения проявляли цитотоксичность, близкую к активности даунорубицину, как на опухолевых, так и на псевдонормальных линиях клеток. Однако конъюгаты даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном и дегидрокостуслактоном показали наличие селективной токсичности в отношении опухолевых клеток.

Эти два конъюгата показали также интересные результаты при изучении их влияния на клеточный цикл, актиновый цитоскелет и морфологию клеток. Конъюгат с дегидрокостуслактоном проявлял типичный для исходного антрациклинового антибиотика эффект – арест клеток в G_2/M фазе клеточного цикла и сходное влияние на морфологию клеток с появлением отростчатых клеток, тогда как конъюгат с эпоксиизоалантолактоном подобного действия практически не показывал и вызывал увеличение размеров клеток, при этом оба соединения мало влияли на индукцию апоптоза в течение 48 часов наблюдения.

При изучении кардиотоксичности *in vivo* также установлено меньшее влияние конъюгата даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном на морфологию миокарда левого желудочка и кардиомиоциты, чем после введения даунорубицина и его конъюгата с дегидрокостуслактоном.

Выводы. По результатам исследований был выявлен конъюгат даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном, который при наличии высокой активности проявил менее выраженное кардиотоксическое действие на *in vivo* модели.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ РАН (№ FFSN-2021-0013) и проекта РНФ (№ 19-73-00343).

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Голубева А.В., Сиреканян А.Г., Королева А.Р., Васильев П.М., Островский О.В.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
arina_arina_golubeva@mail.ru

Сбор информации о наличии генотоксичности исследуемых соединений является основным компонентом каждой нормативно-правовой базы, регламентирующей здоровье человека и его поколений. Чтобы избежать исключения перспективных соединений-кандидатов на ранних этапах разработки лекарственного средства, в дополнение к тестированию *in vitro* и *in vivo* для прогнозирования генотоксичности применяют подходы *in silico* [1].

Целью исследования является построение на основе технологии искусственных нейронных сетей модели для прогноза генотоксической активности фармакологически активных соединений на основе их физико-химических и структурных параметров.

Данные о структуре и генотоксической активности 371 соединения были взяты из базы данных «Генотоксические соединения» [2]. Расчеты физико-химических и структурных характеристик выполнялись с помощью программы DruLiTo [3]. Для каждой структуры было вычислено 15 показателей, таких как липофильность, молекулярная рефракция, площадь полярной поверхности и др. Для построения модели зависимости генотоксической активности химических соединений от их физико-химических и структурных параметров была использована технология искусственных нейронных сетей. Обучение производилось двухэтапным методом с применением программы Statistica 7 [4]. В работе была использована архитектура сети в виде двухслойного перцептрона MLP с узким горлом (bottleneck). На первом этапе после окончания обучения для заданного уровня активности из 200 лучших, отобранных программой нейросетей по совокупности характеристик точности обучения и тестирования вручную отбирали по одной лучшей модели с наибольшей точностью. На втором этапе производилось дообучение лучшей нейронной сети с фиксированной архитектурой с целью вычисления оптимальных весов межнейронных связей.

В результате построена классификационная нейронная сеть со следующими характеристиками: MLP 15-10-2 (Logistic, Softmax), общая точность прогноза F_0=91,1%, чувствительность F_a=90,9%, специфичность F_n=91,2%; ROC=93,7%. С помощью биномиального критерия z оценена статистическая достоверность, которая для всех прогнозных показателей F_0, F_a, F_n и ROC составила $p < 1 \cdot 10^{-15}$.

Таким образом, с использованием технологии искусственных нейронных сетей построена статистически значимая модель, позволяющая прогнозировать наличие генотоксической активности фармакологически активных соединений на основе их физико-химических и структурных параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baderna D., Van Overmeire I., Lavado G.J., Gadaleta D., Mertens B. *Methods Mol. Biol,* 2022, *2425*, 185-200.
2. Васильев П.М., Островский О.В., Сиреканян А.Г., Кочетков А.Н. *Программы для ЭВМ. БД. ТИМС*, 2022, *7*, 1.
3. Lipinski C.A. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2000, *44*, 235-249.
4. Hilbe J.M. *Am Stat*, 2007, *61*, 91-94.

НОВЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ AMPA-РЕЦЕПТОРА НА ОСНОВЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОГО СКАФФОЛДА

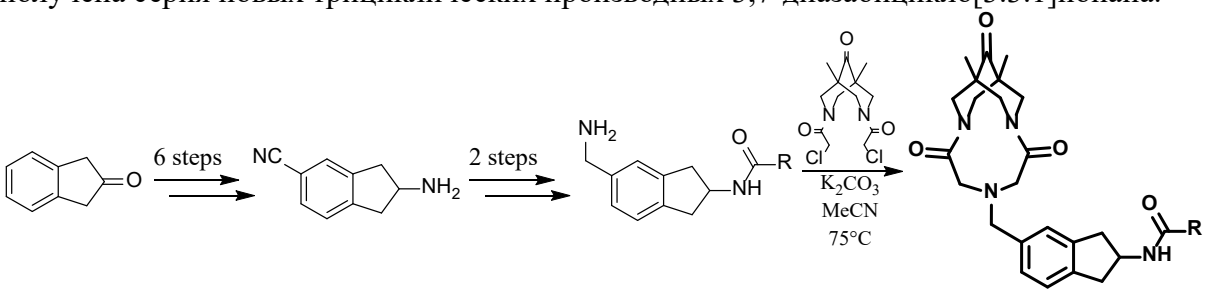
Голубева Е.А.[1], Лавров М.И.[1], Радченко Е.В.[1], Топчий М.А.[2], Асаченко А.Ф.[2], Замойский В.Л.[3], Григорьев В.В.[1,3], Палюлин В.А.[1]

[1]Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
[2]Институт нефтехимического синтеза имени А.В.Топчиева Российской академии наук, 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, 29.
[3]Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Россия, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.
elena.a.golubeva@gmail.com

Ключевое направление современной медицинской химии заключается в разработке новых мишень-ориентированных соединений с заданной физиологической активностью. Весьма перспективной задачей в этой области является создание новых препаратов, действующих на ЦНС, основной биологической мишенью которых служит глутаматергическая система. Среди таких групп препаратов наиболее интересны аллостерические модуляторы AMPA-рецептора. Основой терапевтического потенциала этих соединений является их способность влиять на синаптическую пластичность и значительно увеличивать экспрессию нейротрофических факторов, а также антидепрессивный эффект. Положительные модуляторы обладают когнитивно-стимулирующим и нейропротекторным действием; отрицательные модуляторы известны своей противоэпилептической активностью. Данные особенности позволяют рассматривать аллостерические модуляторы AMPA-рецептора как основу для создания лекарственных препаратов для борьбы с различными психоневрологическими и нейродегенеративными расстройствами.

Известно, что трициклические производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана проявляют высокую модулирующую активность по отношению к AMPA-рецептору [1]. В связи с этим весьма актуальны синтез и исследование таких соединений.

В настоящей работе в результате 9-стадийного дивергентного синтеза была получена серия новых трициклических производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.



Некоторые из полученных соединений продемонстрировали высокую активность по отношению к AMPA-рецептору в широком диапазоне концентраций (0,01 нМ – 10 нМ) в исследованиях *in vitro* электрофизиологическим методом *patch clamp*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lavrov M.I., Veremeeva P.N., Golubeva E.A., Radchenko E.V., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A. *Mendeleev Commun.*, 2022, *32*, 360–363.

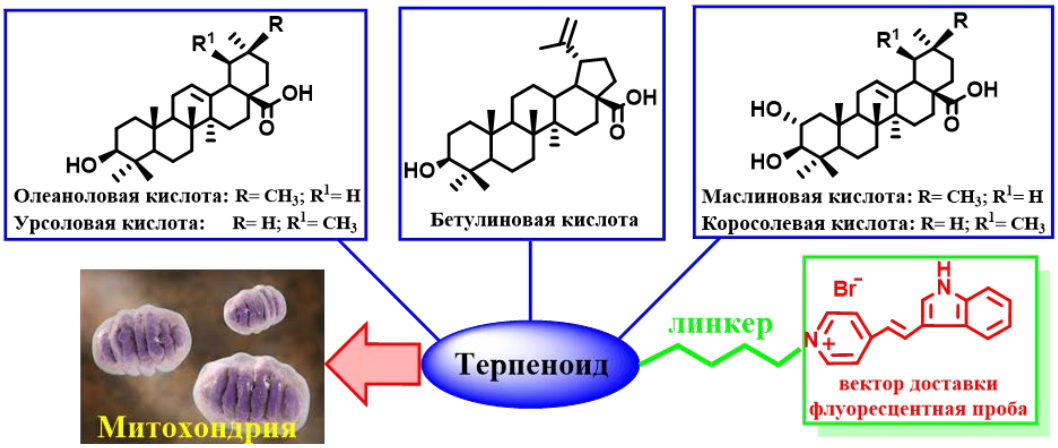
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 22-15-00041).

КОНЪЮГАЦИЯ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ ЛУПАНОВОЙ, УРСАНОВОЙ И ОЛЕАНОВОЙ СТРУКТУРЫ С МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫМ КАТИОННЫМ СОЕДИНЕНИЕМ F16 УСИЛИВАЕТ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРОТИВ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

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

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

С целью поиска новых, высокоэффективных и избирательно действующих противоопухолевых препаратов для медицины синтезирована линейка аддуктов природных пентациклических тритерпеновых кислот (бетулиновая, урсоловая, олеаноловая, маслиновая и коросолевая кислоты) с митохондриально-нацеленным делокализованным липофильным катионным соединением F16 (*E*-4(1*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний бромид). Фрагмент липофильного мембрано-проникающего соединения F16 использован в качестве средства переноса пентациклических тритереноидов через клеточные мембраны, избирательной доставки в митохондрии раковых клеток, и одновременно в качестве флуоресцентного зонда. Полученные гибридные молекулы продемонстрировали многократное синергетическое усиление противоопухолевого действия (в ≈ 50-100 раз) в испытаниях *in vitro* на лейкозных опухолевых клеточных линиях человека (U937, K562 и Jurkat), на клетках аденокарциномы молочной железы (MCF-7) и аденокарциномы легких человека (A549 и H1299). При исследовании механизма противоопухолевого действия показано, что противоопухолевая активность конъюгатов обусловлена их прооксидантным эффектом, способствующим массивной генерации в раковых клетках активных форм кислорода, а также антипролиферативным действием, связанным с остановкой клеточного цикла в фазе G0/G1. Визуализация распределения конъюгатов во внутриклеточных органеллах, выполненная с применением метода конфокальной микроскопии, свидетельствовала о высокой степени локализации в митохондриях раковых клеток.



Работа выполнена совместно с Марийским государственным университетом, кафедра биохимии, клеточной биологии и микробиологии, г. Йошкар-Ола и Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН, лаборатория митохондриального транспорта, г. Пущино.
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-23-00098.

НОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ С ФРАГМЕНТАМИ ДИЭТИЛЕНТРИАМИНПЕНТАУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ КАК ХЕЛАТОРЫ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Демина А.И.[1], Денисова Е.С.[1], Островерхов П.В.[1], Погорилый В.А.[1], Грин М.А.[1]

[1] *Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет,*
119571, г. Москва, проспект Вернадского, 86
d.a.i00@mail.ru

Диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПА) представляет собой октадентатный лиганд, обладающий высоким сродством к катионам металлов и используется как лекарство, которое может связываться с радиоактивными изотопами либо отдельно, либо в качестве хелатора для лигандов с меньшим сродством связывания к радиоизотопу [1]. ДТПА является хелатором, образующим устойчивые комплексы большего числа металлов таких как ^{99m}Tc, ^{68}Gd, ^{243}Am, ^{166}Ho и др.

При создании радиофармпрепаратов, состоящих из радиоизотопов металлов, хелатирующего агента и векторной молекулы, важным является подбор той самой векторной молекулы, которая будет нацеливаться на определенную биологическую мишень. В качестве такой векторной молекулы можно использовать природные хлорины и их производные. Природные хлорины известны за свою способность накапливаться в опухолевом микроокружении, что обуславливает избирательное накопление конъюгатов на их основе в опухолях из-за усиленного проникновения и эффекта удерживания [2].

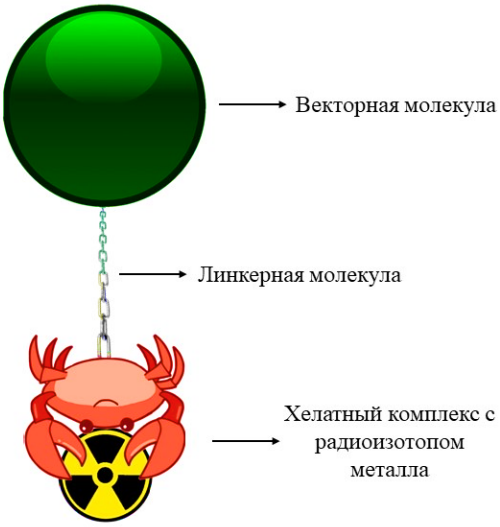


Рисунок 1

ЛИТЕРАТУРА

1. Akbar M.U., Bokhari T.H., Ahmad M.R., Zia K.M., Roohi S., Ayub N., Sohaib M. *J Cell Biochem,* **2019**, 120, 1-8.
2. Borbas K.E. *World Scientific*, **2016**, 181, 1-149.

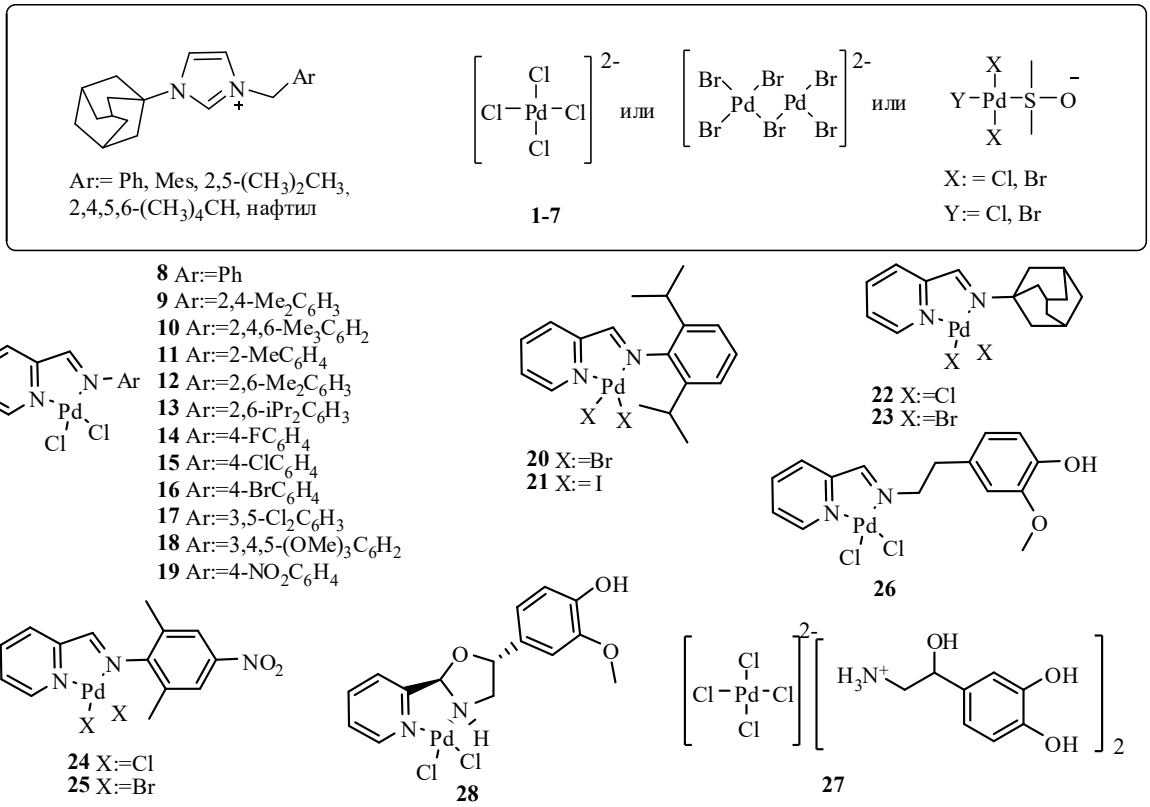
Исследование проведено в рамках проекта «Радиофармпрепараты» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

РАЗРАБОТКА СОЕДИНЕНИЙ Pd ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Денисов М.С.[1]

[1]*«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, 613013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 3.*
denisov.m@itcrus.ru

Фермент МАО-Б в митохондриях астроцитов (мозг) осуществляет окисление моноацетилпутресцина, но этот же фермент в гепатоцитах (печень) осуществляет окисление фенамина и других экзогенных моноаминов. Фермент МАО-А в митохондриях нейронов (мозг) окисляет дофамин и другие эндогенные моноамины. Для терапии болезни Паркинсона необходимо лекарственное средство селективно ингибирующее МАО-Б в астроцитах, но не в гепатоцитах, и умеренно ингибирующее МАО-А в нейронах. Pd способен ингибировать МАО-А и МАО-Б и накапливаться в мозге, но не в печени. В настоящей работе нами синтезированы комплексы Pd, способные доставлять Pd в мозг. Установлены закономерности между структурой комплексов и их способностью ингибировать МАО-А и МАО-Б [1-4].



ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов М.С. Ерошенко Д.В., Слепухин П.А., Шавкунов С.П., Глушков В.А. *Журн. неорган. химии,* 2019, *64*, 38–50.
2. Денисов М.С. Гагарских О.Н., Утушкина Т.А.. *Вест. Перм. унив. Сер. Хим*., 2021, *11*, 30–58.
3. Денисов М.С., Гагарских О.Н. *Журн. общ. химии,* 2021, *91*, 1092–1099.
4. Денисов М.С., Белоглазова Ю.А. *Координац. химия,* 2023, *49*, в печати.

СОЗДАНИЕ ХЕЛАТОРА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО ПРИРОДНОГО ХЛОРИНА С ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Денисова Е.С.[1], Демина А.И.[1], Островерхов П.В.[1], Погорилый В.А[1], Грин М.А.[1]

[1]Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет,
119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 86.
delizaveta11@yandex.ru

Радиофармпрепарат – это комбинация лечебного изотопа с биоактивной молекулой, которая способна избирательно накапливаться в пораженном органе или ткани.

Инновационные радиофармпрепараты представляют собой конъюгат векторной молекулы и хелатора. В качестве векторной молекулы в работе используется природный хлорин, который обладает свойством накапливаться в опухолевом микроокружении. Диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПК) и ее производные показали себя как хелаторы, способные образовывать устойчивые комплексы с различными радионуклидами. Поэтому были получены производные природного хлорина с хелаторной группой ДТПК, полученной на основе глутаминовой кислоты.

Полученный хелатор может быть использован для хелатирования различных радионуклидов и использоваться как для диагностических (^{67}Ga, ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{177}Lu), так и для терапевтических целей (^{90}Y, ^{177}Lu, ^{114m}In, ^{166}Ho) [1].

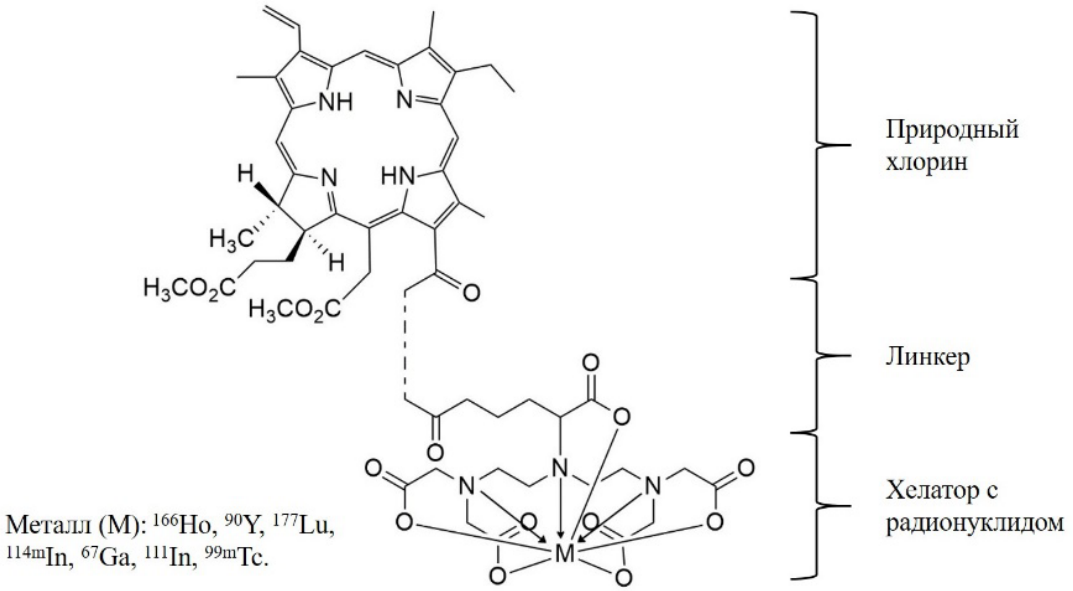


Рисунок 1

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarkar, P. Next-Generation Nanobiosensor Devices for Point-Of-Care Diagnostics / P. Sarkar, S. Khatana, B. Mukherjee, J. Shukla, B. Das, G. Dutta / In: Application of Radiopharmaceuticals in Diagnostics and Therapy. / ed.: G. Dutta – Singapore: Springer, **2023**. P. 227-245.

Исследование проведено в рамках проекта «Радиофармпрепараты» в рамках реализации Программы стратегического академического лидерства РТУ МИРЭА «Приоритет-2030».

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ХЛОРИНОВОГО РЯДА С ТРАНСПОРТНЫМИ БЕЛКАМИ КРОВИ

Дрондель Э.А. (3 курс), Моршнев Ф.К

Ивановский государственный химико-технологический университет

Рост числа онкологических заболеваний – одна из основных проблем современного здравоохранения. С целью повышения эффективности лечения рака, снижения инвазивности и рецидивности развивается целый ряд инновационных методов лечения. Одним из таких эффективных методов является фотодинамическая терапия (ФДТ). Она включает в себя три неактивных и нетоксичных по отдельности компонента: фотосенсибилизатор (ФС), видимый свет и молекулярный кислород. Вводимый в организм ФС за счёт связывания с транспортными белками крови переносится и селективно накапливается в опухолевой ткани и при облучении видимым светом генерирует активные формы кислорода, что приводит к гибели опухолевых клеток [1,2]. В сосудистой системе большинство ФС транспортируются к клеткам-мишеням в виде комплексов с различными транспортными белками и, таким образом, время и селективность накопления отличающихся по структуре ФС в новообразованиях также значительно различаются.

Метод гель-фильтрации при использовании геля с подходящим размером пор позволяет количественно оценить связывание транспортных белков сыворотки с ФС различной природы в условиях, наиболее приближенных к условиям *in vivo*.

Из имеющихся в литературе данных следует, что липопротеины низкой плотности являются наиболее эффективным вариантом транспорта ФС в ФДТ, поскольку малигнизированная ткань имеют повышенную способность присоединять липопротеины низкой плотности [3]. В остальных случаях накопление ФС менее селективно. Результаты анализа взаимодействия катионных, анионных и нейтральных ФС 2 поколения на основе хлорина e_6 с белками сыворотки, полученные методом гель-фильтрации, проанализированы и детально рассмотрены в докладе.

Руководители: д.х.н.проф. Кустов А.В., д.х.н.проф. Березин Д.Б.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kustov A.V.; Privalov O.A.; Strelnikov A.I.; Koifman O.I. et al. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 233.
2. Kustov A.V.; Morshnev Ph.K.; Kukushkina N.V. et al. *Int. J. Mol. Sci*. **2022**, 23, 5294.
3. V. Montel; A. Gaultier; R.D.Lester; W.M. Campana; et al. *Cancer Research*. **2007**, 67(20), 9817-9824

Исследование выполнено за счёт средств гранта РНФ (проект №21-13-00398)

СИНТЕЗ И ФОТОИНДУЦИРОВАННАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФОТОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Егорова А.В. [1,2], Сонин Н.О.[3], Пилип А.Г.[1], Бикбаева Г.И. [2], Панькин Д.В.[2], Колесников И.Е. [2], Борожняк Р. [4], Маньшина А.А. [2]

[1] Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр,
197110, Россия, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Корпусная, д. 18
[2] Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9
[3] Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технологический университет),
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 26
[4] Таллинский технический университет (ТТУ), Таллин, Эстония
19086, Эстония, г. Таллин, ул. Эхитаятэ, д. 5
diekerze54@gmail.com

Фотопереключаемые молекулы, демонстрирующие переход из одного состояния в другое при внешнем воздействии, являются предметом пристального внимания все большего числа исследователей. Такие системы являются востребованными в различных областях, в частности, в биомедицине. Поэтому, актуальной задачей фотофармакологии является создание молекул, обладающих как фотопереключаемыми, так и биоактивными свойствами. Ранее нами уже продемонстрированы соединения, отвечающие обоим критериям фотофармакологии [1,2].

В данном исследовании, нами были синтезированы винилфосфонаты – диеновые соединения с этильным и изопропильным заместителями в фосфонатной группе [3], что демонстрируют лазериндуцированную *цис-транс* изомеризацию при облучении соединений лазером с длиной волны 266 нм. Фотоизомеризация была однозначно подтверждена данными одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии и спектроскопии комбинационного рассеяния.

Важным преимуществом винилфосфонатов перед другими фотопереключаемыми молекулами являются ярко выраженные биоактивные свойства. Было показано, что данные соединения обладают хорошим ингибированием бутирилхолинэстеразы, которое увеличивается до 9-ти раз под действием фотооблучения.

Такая значительная разница в значениях ингибирования для разных изомерных состояний является решающим фактором для применения новых соединений в фотофармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kolesnikov I.E., Pankin D.V., Pilip A.G., Egorova A.V, Zigel V.V., M. Gureev, Leuchs G., Manshina A.A., *New J. Chem*., 2021, *45*, 15195–15199
2. Kolesnikov I.E., Mamonova D.V., Pankin D.V., Bikbaeva G.I., A. Khokhlova, Pilip A.G., Egorova A.V, Zigel V.V., Manshina A.A., Photochem. Photobiol. 2023, 99, 929–935.
3. Egorova A.V., Egorov D.M., Sonin N.O., Kolesnikov I.E., Pankin D.V., Manshina A.A., Baichurin R.I., *Russ. J. Gen. Chem*, 2022, *92*, 2191–2196.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-13-00082.

СУПЕРЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АКТИВАЦИЯ β-НИТРОАКРИЛАТОВ: РЕАКЦИИ С АРЕНАМИ, ИССЛЕДОВАНИЕ КАТИОННЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ С ПОМОЩЬЮ ЯМР И DFT РАСЧЕТОВ

Желонкина Ю.В.,[1] Хорошилова О.В.,[1] Пелипко В.В.,[2] Макаренко С.В,[2] Васильев А.В.[1]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; [2]Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. реки Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186, Российская Федерация; e-mail: st078379@student.spbu.ru

β-Нитроакрилаты **1a,b** вступают в реакцию с ароматическими соединениями в CF_3SO_3H с получением диарилзамещенных оксимов **2,3** с выходами до 92%. Реакция протекает через промежуточное образование катионных интермедиатов **A-E** (схема 1).

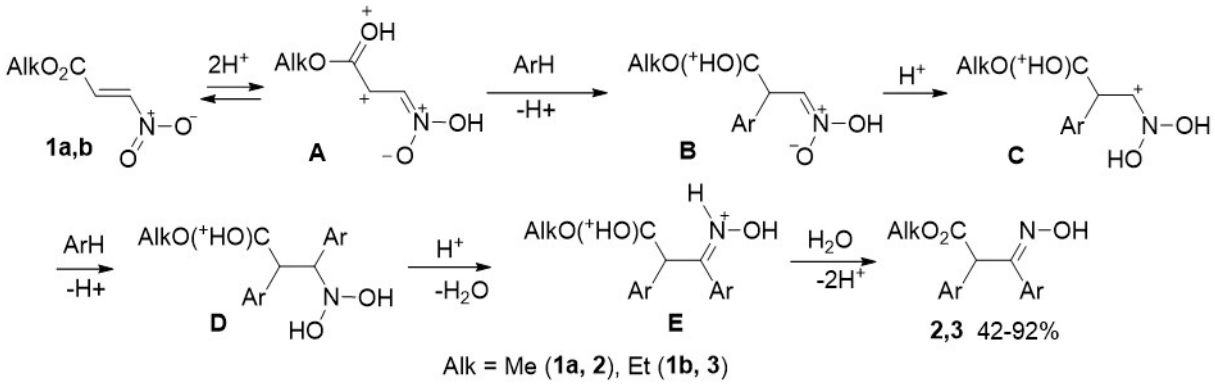


Схема 1

Исследование с помощью ЯМР ^1H, ^{13}C, ^{15}N растворов **1a,b** в CF_3SO_3H показало, что они образуют стабильные протосольватированные по акцепторным группам NO_2 и CO_2R формы **Aa,b** (рисунок 1). С помощью квантово-химических расчетов методом DFT были рассчитаны электронные характеристики катионов **Aa,b** (таблица 1).

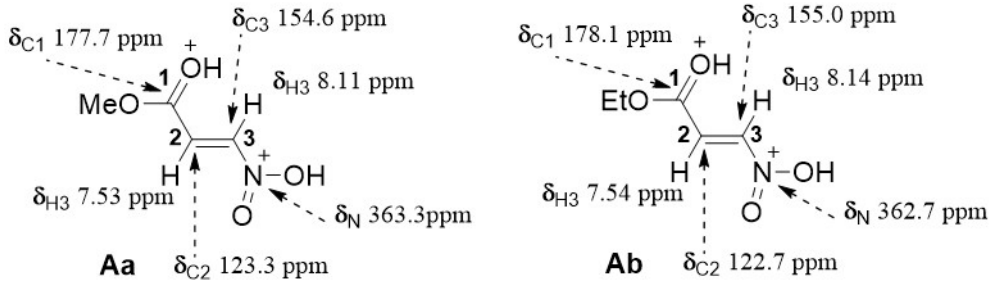


Рисунок 1. Данные ЯМР ^1H, ^{13}C, ^{15}N катионов **Aa,b**.

Таблица 1. Характеристики катионов **Aa,b**, рассчитанные методом DFT.

	ω, эВ	$q(C^1)$, э	$q(C^2)$, э	$q(C^3)$, э	$k(C^1)_{НСМО}$, %	$k(C^2)_{НСМО}$, %	$k(C^3)_{НСМО}$, %
Aa	7.1	0.89	-0.17	0.01	8.6	15.0	4.7
Ab	7.0	0.89	-0.15	-0.01	7.8	16.0	3.7

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 21-13-00006.

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PI3K-AKT-MTOR НА ОСНОВЕ 2,4-ДИМОРФОЛИНОХИНАЗОЛИНА

Запевалова М.В.[1], Фонарёва И.П.[1], Щегравина Е.С.[1], Щербаков А.М.[2], Свирщевская Е.В.[3], Федоров А.Ю.[1]

[1]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
[2]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
[3]Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Россия, г. Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
maria.1999.zapevalova@gmail.com

В данной работе синтезирован ряд новых соединений на основе 2,4-диморфолинохиназолина (рис. 1) в качестве потенциальных ингибиторов сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, чрезмерная активация которого сопряжена с развитием эффекта Варбурга и способствует выживанию и пролиферации раковых клеток.

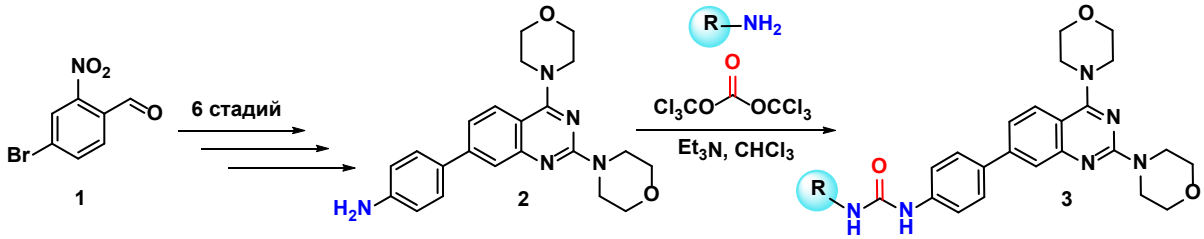


Рисунок 1. Синтез потенциальных ингибиторов сигнального пути PI3K-AKT-mTOR.

Полученные соединения демонстрируют антипролиферативную активность в микромолярном и субмикромолярном диапазоне концентраций по отношению к клеточным линиям MCF7 и MDA-MB-231. Для наиболее активных соединений оценено ингибирование ключевых киназ сигнального пути и влияние на клеточный цикл. Тестовые эксперименты *in vivo* показали снижение роста опухоли (рис. 2).

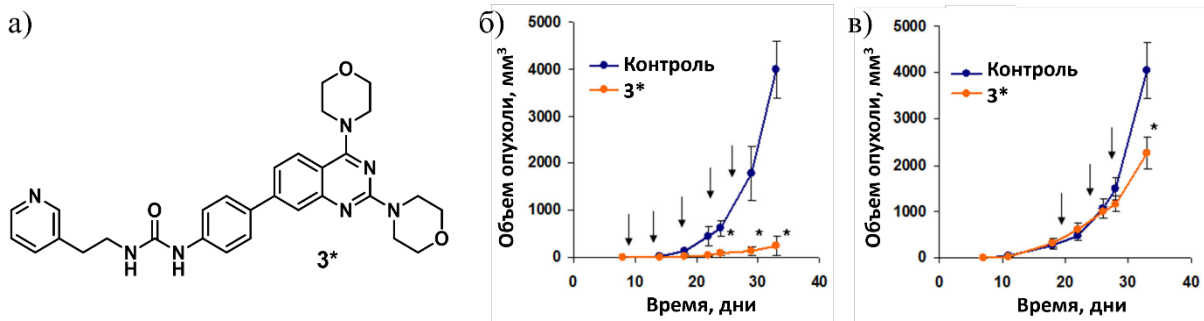


Рисунок 2. а) Структура наиболее активного соединения **3***; б-в) Снижение роста опухоли у мышей BALB/c при раннем (б) или позднем (в) лечении соединением **3***. Даты лечения соединением **3*** показаны стрелками, явные различия – звездочками.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-13-00158.

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3D-МЕТАЛЛОВ С АЦИЛГИДРАЗОНАМИ НА ОСНОВЕ НИТРОБЕНЗГИДРАЗИДОВ

Зорина-Тихонова Е.Н.[1], Матюхина А.К.[1], Зубенко А.А.[2], Кискин М.А.[1], Еременко И.Л.[1]

[1]*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д.31*
[2]*Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт-филиал ФГБНУ ФРАНЦ,*
346421, Россия, *г. Новочеркасск, Ростовское шоссе, дом 0.*
ezorinatikhonova@gmail.com

Ацилгидразоны содержат в своём составе азометиновый фрагмент, связанный с карбонильной группой. Подобный фрагмент представлен во многих биологически активных молекулах. С точки зрения координационной химии данные соединения представляют собой полидентатные лиганды с различными способами координации. Ацилгидразоны и комплексы на их основе проявляют широкий спектр биологической активности, такой как антибактериальная, противотуберкулёзная, противогрибковая, противораковая, антипаразитарная.

В ходе работы была получена серия координационных соединений 3d-металлов (Cu^{II}, Fe^{III}, $Co^{II,III}$) с ацилгидразонами, полученными из нитрозамещённых бензгидразидов и ароматических или гетероароматических альдегидов (рис.1). Наличие донорного атома в орто-положении альдегида, позволяет получать ацилгидразоны, проявляющих себя как хелатирующие лиганды. Образующиеся координационные соединения преимущественно являются моноядерными, однако удалось выделить ряд полиядерных соединений. Строение всех полученных соединений было установлено методом рентгеноструктурного анализа.

Для полученных в ходе выполнения работы соединений была исследована антимикробная активность против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а также протистоцидная (антипротозойная) активность в отношении инфузории *Colpoda steinii*. Было показано, что данные соединения проявили как антибактериальную, так и антипротозойную активность.

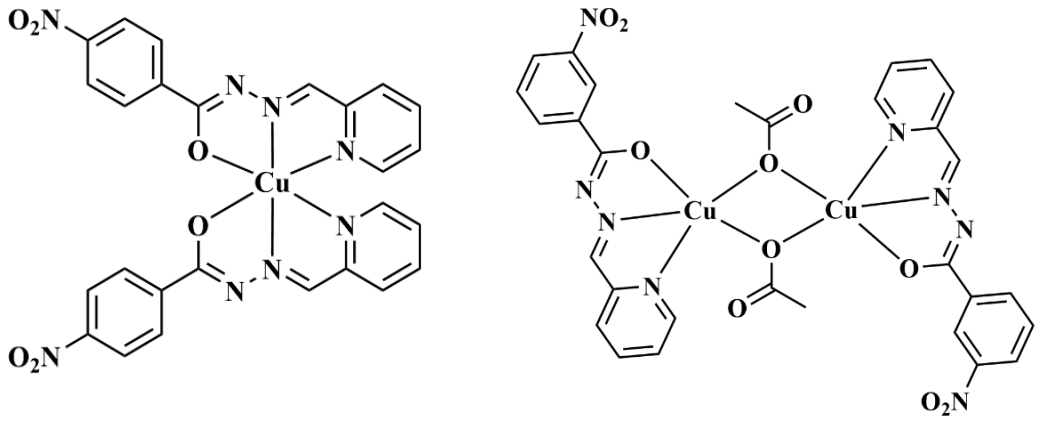


Рисунок 1 – Строение координационных соединений меди(II) с ацилгидразоном на основе пара- и мета-нитробензгидразидов

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РНФ № 22-73-10199.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОЛЕФИНСОДЕРЖАЩИХ АЗИНИЛФЕРРОЦЕНОВ

Зырянова Е.Ю.[1], Терехова А.К.[1], Мусихина А.А.[1], Утепова И.А.[1,2], Махаева Г.Ф.[3], Чупахин О.Н.[1,2]

[1]Уральский федеральный университет
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19
[2]Институт органического синтеза УрО РАН
620108, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22
[3]Институт физиологически активных веществ РАН
142432, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1
zyrianova.elena@urfu.ru

Способность ферроценового фрагмента к быстрому обратимому одноэлектронному переносу позволяет широко использовать ферроцен и его производные в медицинской химии в качестве антиоксидантов.

В работе было установлено, что азинилферроцены **1a-e** могут региоселективно вступать в реакцию Фриделя-Крафтса [1] в присутствии Ac_2O и $AlCl_3$ с образованием 1-ацетил-1′-азинилферроценов **2a-e** с хорошими выходами (Схема 1). Далее производные **2a-e** подвергаются восстановлению ацетильного фрагмента под действием $NaBH_4$, а последующая дегидратация спиртов **3a-e** приводит к образованию целевых 1-винил-1'-азинилферроценов **4a-d**. Также 1-ацетил-1-азинилферроцены **2a-e** вступают в реакцию Виттига с илидами при комнатной температуре с образованием 1-изопропенил-1′-азинилферроценов **5a-e** с хорошими выходами.

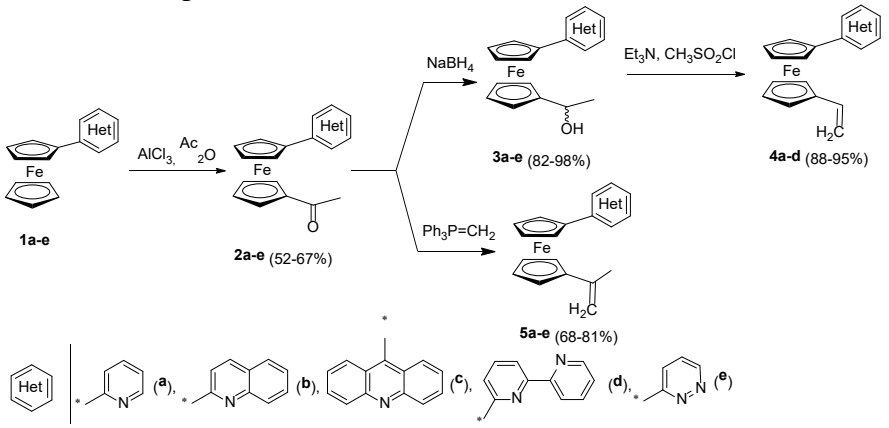


Схема 1. Синтез олефинсодержащих азинилферроценов.

1-Винил- и 1-изопропенил-1'-азинилферроцены являются эффективными ингибиторами бутирилхолинэстеразы и проявляют высокую антиоксидантную активность, а также проявляют высокую ингибиторную активность по отношению к самоагрегации амилоида $A\beta_{42}$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Musikhina A.A., Utepova I.A., Chupakhin O.N., Suvorova A.I., Zyryanova E.Y. *Mendeleev Commun.,* **2020**, *30(2),* 209-210.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Программы развития Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина в соответствии с программой стратегического академического лидерства "Приоритет-2030".

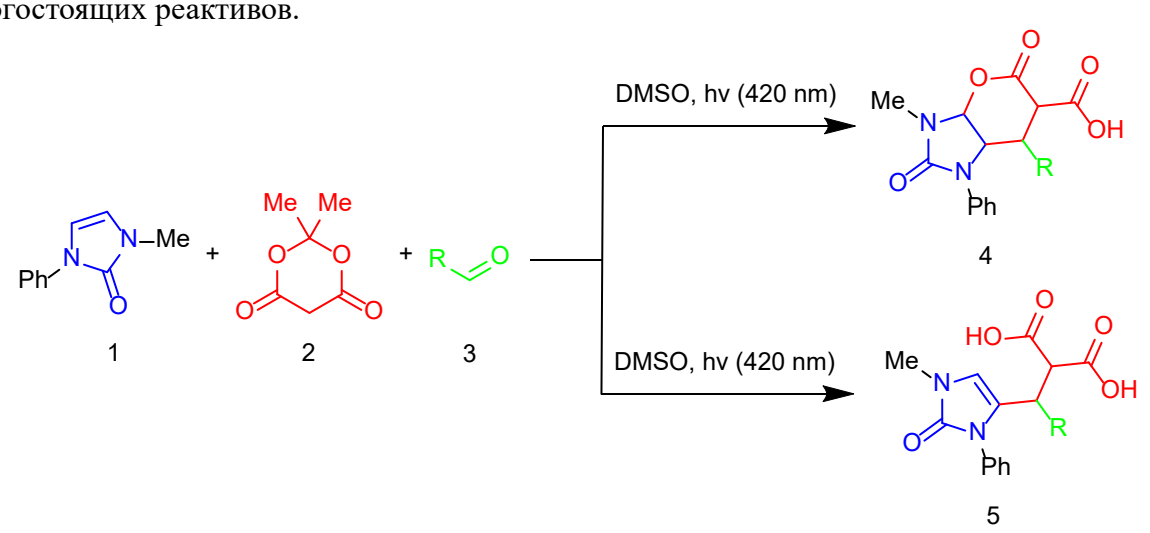
ФОТОХИМИЧЕСКАЯ CH-МОДИФИКАЦИЯ ИМИДАЗОЛИН-2-ОНОВ КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ. СИНТЕЗ (ИМИДАЗОЛИЛ)ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Камалетдинов А.З.[1], Смолобочкин А.В.[2], Газизов А.С.[2], Бурилов А.Р.[2], Пудовик М.А.[2]

[1] Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. Карла Маркса, д.68, Казань, 420015, Россия, e-mail: kamaletdinov07@gmail.com
[2] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

Многие лекарственные препараты содержат в себе имидазолидин-2-оновые циклы. Например, Азлоциллин – антибиотик, антогонисты рецепторов NK1 и домперидон – противорвотные препараты, Биотин – витамин группы Б, Фотобиотин – маркер белков. Новые, а также похожие на них лекарства можно получить путем присоединения заместителей к имидазолин-2-онам.

Предложенный метод основан на фотокатализируемой реакции 1-метил-3-фенил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-она с кислотой Мельдрума и различными циклическими альдегидами. К преимуществам метода можно отнести высокий выход целевых соединений 4 и 5, мягкие условия реакции и отсутствие необходимости использования дорогостоящих реактивов.



Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 21-73-20020).

ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ PH-СЕНСОР НА ОСНОВЕ AZA-BODIPY

Кернер А.А.[1], Ксенофонтова К.В.[1], Меркушев Д.А.[1], Румянцев Е.В.[2]

[1]Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, г. Иваново, пр-т Шереметевский, д. 10
[2]Ивановский государственный политехнический университет,
153000, Россия, г. Иваново, пр-т Шереметевский, д. 21
arenrek@gmail.com

Характерной особенностью аза-замещенных борфторидных комплексов дипиррометена (aza-BODIPY) является смещение их спектров поглощения и испускания в ближнюю инфракрасную область. Благодаря этому данные флуоресцентные красители находят свое применение в изучении биологической активности биомолекул и лекарственных соединений в живых клетках. В этой связи, целью настоящей работы стало исследование спектральных, фотофизических и сольватохромных свойств производного aza-BODIPY (рисунок 1).

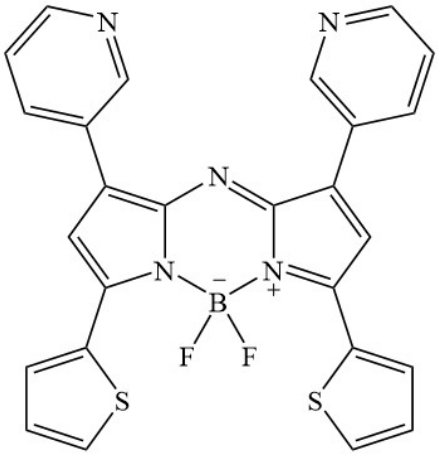


Рисунок 1 – Структура aza-BODIPY.

На первом этапе работы были изучены спектральные и фотофизические свойства aza-BODIPY в ряду органических растворителей различной природы. Было установлено, что данный флуоресцентный краситель обладает слабым положительным сольватохромным эффектом, который характеризуется батохромным смещением максимумов полос поглощения и флуоресценции при увеличении полярности окружения.

На втором этапе работы были изучены pH-сенсорные свойства aza-BODIPY. Было установлено, что вид и положение максимумов полос поглощения и флуоресценции исследуемого флуорофора существенно меняются в зависимости от кислотности среды.

Таким образом, рассматриваемый флуоресцентный краситель обладает чувствительностью как к кислотности, так и к полярности окружения, что может быть использовано для биологических исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-00337) с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований».

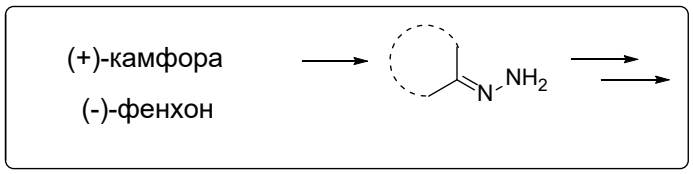
ГИДРАЗОНЫ (+)-КАМФОРЫ И (-)-ФЕНХОНА В КАЧЕСТВЕ СТАРТОВЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

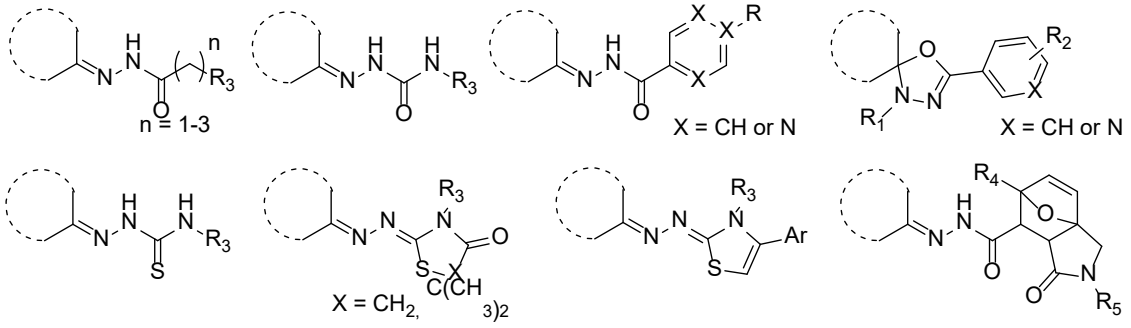
Ковалева К.С.[1], Яровая О.И.[1], Салахутдинов Н.Ф.[1]

[1]*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 9
kseniya.kovaleva3103@yandex.ru

Монотерпены и монотерпеноиды относятся к числу веществ, представляющих большую значимость в качестве стартовых платформ для создания новых противовирусных агентов. Значительное количество эффективных ингибиторов различных вирусных инфекций было обнаружено среди производных монотерпеноидов[1]. Особенный интерес вызывают азотсодержащие их производные. Простым и удобным методом введения в природный остов аминогруппы, пригодной для дальнейших трансформаций, является синтез гидразонов из природных кетонов. В то же время, коммерчески доступных соединений терпенового ряда с первичной аминогруппой практически нет, а синтез сопряжен с низкими выходами и образованием смесей диастереомеров.

В данной работе для химических модификаций были использованы гидразоны бициклических монотерпеноидов (+)-камфоры и (-)-фенхона. Синтезирован широкий ряд производных с остовом камфоры и фенхона в структуре, в том числе ацилгидразоны, семикарбазоны, соединения с гетероциклическими фрагментами различного строения. Среди полученных библиотек соединений были обнаружены эффективные ингибиторы вирусов Хантаан[2], Марбург[3], осповакцины[3,4] и натуральной оспы, вируса гриппа[5] и других.





ЛИТЕРАТУРА

1. O.I Yarovaya, N.F Salakhutdinov. *RUSS CHEM REV*, 2021, *90 (4)*, 488-510.
2. O.I. Yarovaya, K.S. Kovaleva et. al. *Bioorganic Med. Chem. Lett,* 2021, *40*, 127926.
3. V.V Oreshko, K. S. Kovaleva et. al. *Molecules*, 2022, 4761.
4. A.S. Sokolova, K.S. Kovaleva et. al. *ChemMedChem,* 2022, *17*, e202100771.
5. K.S. Kovaleva, F.I. Zubkov et. al. *Medchemcomm,* 2018, *9*, 2072–2082.

АНАЛИЗ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НОВОГО СЕМЕЙСТВА ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Ковтун О.Г.[1,2], Королева Н.А.[1,2], Гавриков А.В.[2], Лушникова А.А.[1]

[1] ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
115478, г. Москва, Каширское шоссе 23
[2]ИОНХ им.Н.С.Курнакова РАН
119991, ГСП-1, Москва, В-71, Ленинский просп., 31

Введение. Гетерометаллические координационные соединения (КС) – потенциальные противоопухолевые агенты нового поколения. КС разнообразны по составу и молекулярной структуре, по термостабильности, устойчивости к биодеградации и цитотоксичности – это дает возможность для интересных исследовательских работ. О цитотоксичности нового семейства гетерометаллических КС, включающего катионы разных d-металлов известно крайне мало, поэтому дальнейший анализ противоопухолевой активности этого ряда КС с использованием клеточных моделей и компьютерных программ – актуальная задача, решение которой позволит создать новые гетерометаллические КС с высокой неспецифичной токсичностью для агрессивных метастатических опухолей.

Цель. Характеристика цитотоксичности группы КС, содержащих цинк, кобальт или никель, на модельных клеточных линиях, а также предположение о механизмах действия КС.

Материалы и методы. Клеточная панель, включающая 9 агрессивных опухолевых линий (рак молочной железы, меланома кожи, глиобластома, множественная миелома, гастроинтестинальной опухоли, а также сублинии с лекарственной резистентностью). В качестве препаратов: 12 КС$[M(phen)_3][Y(NO_3)_5]$ и $[M(bpy)_3][Y(NO_3)_5]$, где $M=Zn^{2+}$, Co^{2+}, Ni^{2+}, phen=$C_{12}H_8N_2$ (1,10-фенантролин), bpy=$C_{10}H_8N_2$ (2,2'-бипирдил). Для оценки выживаемости опухолевых клеток и фибробластов кожи (контроль) использовали МТТ-тест. Для биоинформатического анализа использовали протокол RosettaLigand на открытом сервере ROSIE (Rosetta Online Server that Includes Everyone).

Результаты. Тестированные КС проявили высокую цитотоксичность в отношении опухолевых Кл (IC50 = 2 мкг/мл), выживаемость фибробластов кожи снизилась незначительно, до 85%. Цитотоксичность КС типа $[M(phen)_3][Y(NO_3)_5]$ оказалось на 15-18% выше, чем у КС с формулой $[M(bpy)_3][Y(NO_3)_5]$. Цитотоксичность соединений, содержащих Zn^{2+} была выше, чем у КС с Co^{2+} или Ni^{2+}. Гибель опухолевых клеточных линий связана с апоптозом (до 65% Кл) и аутофагией (до 25% Кл). Биоинформатический анализ показал, что данные соединения имеют потенциал к ингибированию интегральных мембранныхбелков – аквапоринов, которые гиперэкспрессированы на мембранах опухолевых клеток. Средняя оценка взаимодействия КС со структурой аквапорина доходит до -20 ккал/моль, что говорит о низких затратах энергии на образования комплекса и возможности образования многочленных водородных связей.

Заключение. Гетерометаллические КС, содержащие Zn^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, интересны как малотоксичные для нормальных, но токсичные для опухолевых клеточных линий соединения и требуют дальнейшего изучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 23-23-00601

НОВЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 2,3-ДИГИДРОТИАЗОЛО[3,2-*A*]ПИРИМИДИНОВ

Кожихов А.А.[1], Агарков А.С.[1,2], Габитова Э.Р.[2], Нефедова А.А.[1], Овсянников А.С.[1], Исламов Д.Р.[1,2], Литвинов И.А.[1], Соловьева С.Е.[1,2], Антипин И.С.[1,2]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[2]Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008 Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
andreykozhikhov2000@gmail.com

Химия гетероциклических соединений - одно из важнейших направлений органической химии. К подобным структурам относятся производные 5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, о модификациях которых в литературе известно мало [1-3]. Все химические свойства основаны либо на взаимодействии с достаточно сильными нуклеофильными реагентами (*CH*-кислотами и циклическими дисульфидами), либо на гидролитической неустойчивости в кислых условиях. При этом сведения о реакционной способности с *O*-нуклеофилами в литературе отсутствуют. Поэтому был применен один из эффективных альтернативных методов активации - микроволновое облучение, что позволило значительно сократить время реакций, а также повысить выходы продуктов [4].

Данная работа посвящена получению новых 2,3-дизамещенных производных 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидина реакцией 2-арилметилиденовых производных тиазоло[3,2-*a*]пиримидина с метиловым спиртом в присутствии пиридина в условиях микроволновой активации [5].

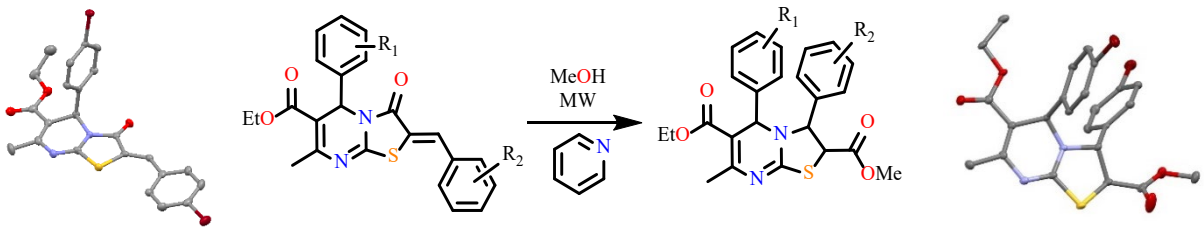


Рисунок 1. Получение 2,3-дизамещенных производных 2,3-дигидротиазоло[3,2-*a*]пиримидина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagarajaiah H.M., Khazi I.A., Begum N.S. *J. Chem. Sci.*, **2015**, *127(3)*, 467-479.
2. Zhao D., Chen C., Liu H., Zheng L. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, *87*, 500-507.
3. Jin C.H., Jun K.Y., Lee E., Kim S. et al. *Bioorg. & Med. Chem.*, **2014**, *22(17)*, 4553-456.
4. Fairoosa J., Saranya S., Radhika S. et al. *ChemistrySelect*, **2020**, *5(17)*, 5180–5197.
5. Агарков А.С., Кожихов А.А. и др. *Докл. АН.*, **2022**, *505*, 50-57.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФУРОАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) С ОЛИГОПИРИДИНАМИ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОТ IN VITRO ДО IN VIVO

Кошенскова К.А.[1], Баравиков Д.Е.[1], Долгушин Ф.М.[1], Беккер О.Б.[2], Еременко И.Л.[1], Луценко И.А[1]

[1]Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31
[2]Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия 119991, Россия, г. Москва ул. Губкина, д. 3
ksenia-18.11.99@mail.ru

В последние десятилетия большое значение приобрели исследования перспектив использования координационных соединений в медицине. И сегодня комплексы олигопиридинов с эссенциальными (жизненно важными) металлами (Co, Fe, Zn, Mn, Cu и др.) активно изучаются в качестве перспективных биологических агентов, поскольку многочисленные исследования показывают, что такие молекулы обладают антибактериальными, противоопухолевыми, противопаразитарными и другими свойствами благодаря способности лиганда взаимодействовать с молекулами ДНК.

В качестве комплексообразователя была выбрана медь, являющаяся незаменимым элементом для живых организмов, и выполняющая ряд жизненно важных функций (например, транспорт электронов дыхательной цепи, окислительное фосфорилирование, удаление супероксидных радикалов и др.). К числу перспективных органических молекул относятся кислоты фуранового ряда (2-/3-фуранкарбоновая (2Hfur/3Hfur), 5-нитро-2-фуранкарбоновая (Hnfur)), выступающие фармакофорными фрагментами во многих лекарственных препаратах, например, фуроат мометазона (противовоспалительное средство) или хинифурил (противомикробное средство).

Цель данного исследования заключалась в разработке способов получения фуроатных комплексов меди(II) с олигопиридинами (2,2′-бипиридин (bpy), 1,10-фенантролин (1,10-phen), 1,7-фенантролин (1,7-phen), 5-нитро-1,10-фенантролин (nphen), неокупроин (neoc)), определение структуры методом РСА, физико-химических свойств и биологической активности.

По данным РСА все полученные координационные соединения можно разделить на две группы: моно- $[Cu(fur)_2L(H_2O)_x]$ (fur = 2fur, 3fur, nfur; L = bpy, 1,10-phen, neoc; x=0,1) и биядерные $[Cu_2(fur)_4L_2]$ (fur = 2fur, nfur; L = 1,7-phen, nphen, bpy, 1,10-phen). Фазовая чистота полученных соединений подтверждена данными элементного и рентгенофазового анализов, термостабильность установлена методом синхронного термического анализа (СТА), стабильность соединений в растворах ДМСО, 5% декстрозы и 0.9% NaCl оценивали по результатам электронных спектров поглощения и квантово-химических расчетов констант устойчивости комплексов. Результаты *in vitro* в отношении модельного непатогенного штамма *Mycolicibacterium smegmatis* и клеточной линии рака яичников *SKOV3* показали высокую биологическую активность соединений, а данные *in vivo* для $[Cu(3fur)_2(neoc)]$ свидетельствуют о перспективности его разработки в доклинических испытаниях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-13-00175).

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ НОВОГО КОМПЛЕКСА BODIPY С ЦИСПЛАТИНОМ

Ксенофонтова К.В.[1], Кернер А.А.[1], Крестова А.Н.[1], Марфин Ю.С.[1,2]

[1]Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 7
[2]Тихоокеанский государственный университет,
680035, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 136
kvk@isuct.ru

Несмотря на высокую степень разработанности вопросов терапии онкологических заболеваний с использованием химиотерапевтических препаратов на основе комплексов платины, до настоящего времени не предпринималось систематических исследований по визуализации процессов их транспорта с использованием флуорофоров на основе борфторидных комплексов дипиррометена (BODIPY). Последние, обладая превосходными спектральными характеристиками и широкими возможностями химической модификации, могут быть использованы не только в качестве флуоресцентных маркеров, но и терапевтических препаратов (при введении тяжелых атомов в структуру лиганда) либо «умных» сенсоров за счет реализации механизмов внутри- или межмолекулярного тушения или разгорания флуоресценции. Таким образом, получение комплексов BODIPY с препаратами платины способно решить целый ряд интересных задач в области исследования процессов транспорта и действия химиотерапевтических препаратов, а также повышения эффективности диагностики и терапии онкологических заболеваний.

В рамках настоящей работы был синтезирован и идентифицирован методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии и масс-спектрометрии новый комплекс BODIPY с цисплатином (рисунок 1). Для исследуемого соединения были получены спектры поглощения и спектры флуоресценции, а также определены молярные коэффициенты поглощения, квантовые выходы флуоресценции и времена жизни возбужденного состояния в различных органических растворителях и в растворах, моделирующих внеклеточные жидкости организма.

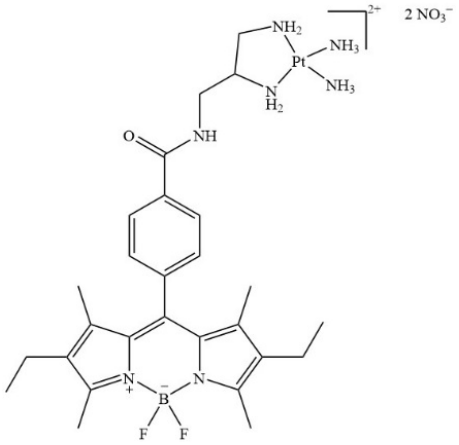


Рисунок 1 – Комплекс BODIPY с цисплатином.

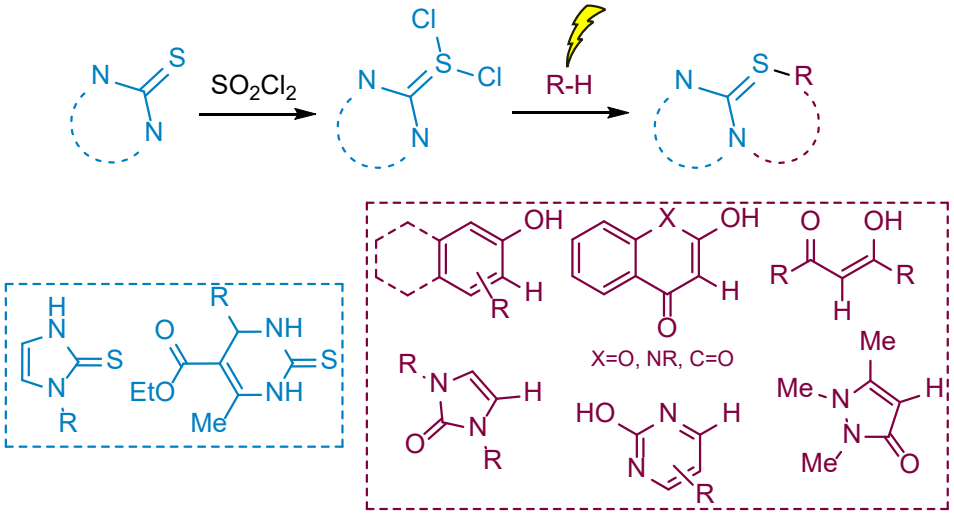
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-00337) с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

ПРОИЗВОДНЫЕ ГИПЕРВАЛЕНТНОЙ СЕРЫ: УНИВЕРСАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ СУЛЬФЕНИЛИРОВАНИЯ АКТИВИРОВАННЫХ АЛКЕНОВ

Кузнецова Е.А.[1], Рысаева Р.Р.[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 КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[2] Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская,18, корп. 1
lizaveta1406@icloud.com

Прямая С-Н функционализация алкенов и родственных соединений имеет важное значение в органической химии. Производные гипервалентной серы мало изучены, но при этом являются перспективными агентами для тиолирования двойной углерод-углеродоной связи. В настоящей работе собраны результаты наших исследований, направленных на применение дигалогенсульфуранов для тиолирования олефиновой связи С-Н. Предлагаемый метод подходит для широкого круга субстратов, включая электронно-насыщенные арены, 5- и 6-членные азотсодержащие гетероциклы, нафтохиноны и 1,3-дикарбонильные соединения.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-7320020).

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРИНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С КАТИОННЫМИ ГРУППАМИ

Кукушкина Н.В.[1,2], Соломонова Н.Н.[3], Лялякина Е.В.[3], Березин Д.Б.[2], Кустов А.В.[1]

[1]Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1
[2]Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7
[3] Ивановская областная клиническая больница,
153040, г. Иваново, ул. Любимова д.1, Россия

Антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ) является одним из малоинвазивных методов инактивации патогенной микрофлоры. Важное преимущество АФДТ – отсутствие резистентности к действию активируемых светом молекул – фотосенсибилизаторов (ФС). На данный момент существует множество молекулярных структур ФС, наиболее перспективными из которых являются макрогетероциклические соединения. Также стоит отметить, по результатам исследований в области АФДТ было установлено, что ФС, содержащие в составе молекулы катионные группы, являются более эффективными препаратами для уничтожения различных типов бактерий.

В данной работе синтезированы и предложены в качестве фотосенсибилизаторов для АФДТ водорастворимые производные хлорина e_6, содержащие в своей структуре катионную алкиламмониевую группу (ФС **I** и ФС **II**).

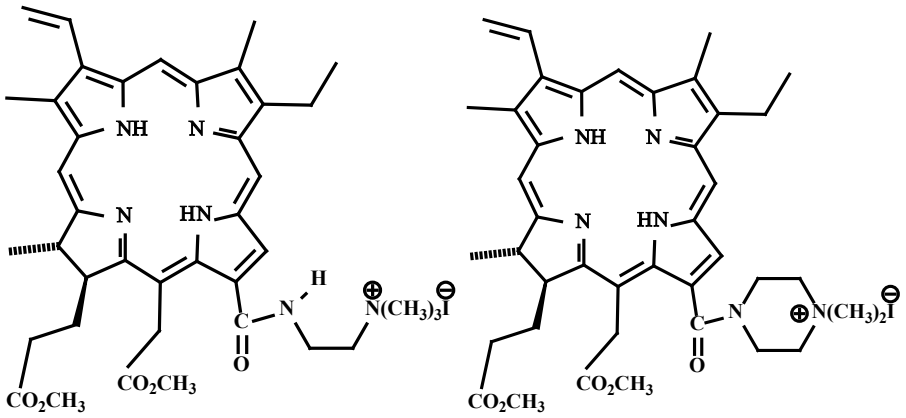


Рисунок. Химическая структура исследуемых соединений: слева – ФС **I**, справа – ФС **II**

Для полученных соединений была изучена их антимикробная активность в отношении внутрибольничных условно-патогенных грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae* и *Acinetobacter baumannii*. Исследования показали, что ФС **I** и **II** не проявляют темновой токсичности в отношении всех патогенов, однако при облучении светом хлориновые фотосенсибилизаторы проявляют фотодинамический эффект и уничтожают бактерии ниже предела их обнаружения уже при концентрации $2.5 \cdot 10^{-5}$ моль/кг и дозе облучения 40 Дж/см^2. Добавление к фотосенсибилизаторам потенцирующих агентов позволяет уменьшить дозу световой энергии, концентрацию хлоринов и повысить эффективность фотоинактивации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 21-13-00398).

СИНТЕЗ 3-ФОРМИЛХРОМЕНОВ И ХАЛКОНОВ НА ИХ ОСНОВЕ ХАЛКОНОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ОРТОПОКСВИРУСОВ

Кулинич Е. М.[1], Серова О.А.[2], Бормотов Н.И.[2], Мазурков О.Ю.[2], Шишкина Л.Н.[2], Басанова Е.И.[1], Никитина П.А.[1]

[1]Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева
125047, Россия, г. Москва, Миусская площадь, д. 9
[2]Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»
630559, Россия, Новосибирская обл., р.п. Кольцово
ekaterinakuli.nich15@gmail.com

Из производных гидроксиацетофенона **1,2** были синтезированы хроменовые альдегиды **3,4** реакцией Вильсмайера-Хаака. При катализируемой слабонуклеофильным основанием DBU альдольно-кротоновой конденсации (рис. 1) 3-формилхроменов **3,4** с различными производными 1-гидроксиимидазола **5-11** были получены гетероциклические аналоги халкона **12-22**. С целью упрощения очистки от примесей, халкон **23** был синтезирован в кислой среде в присутствии каталитического количества серной кислоты. При помощи ^{1}H ЯМР спектроскопии было подтверждено, что в результате реакции Кляйзена-Шмидта получены соединения транс-конфигурации с КССВ *J=15,5-15,7 Гц.*

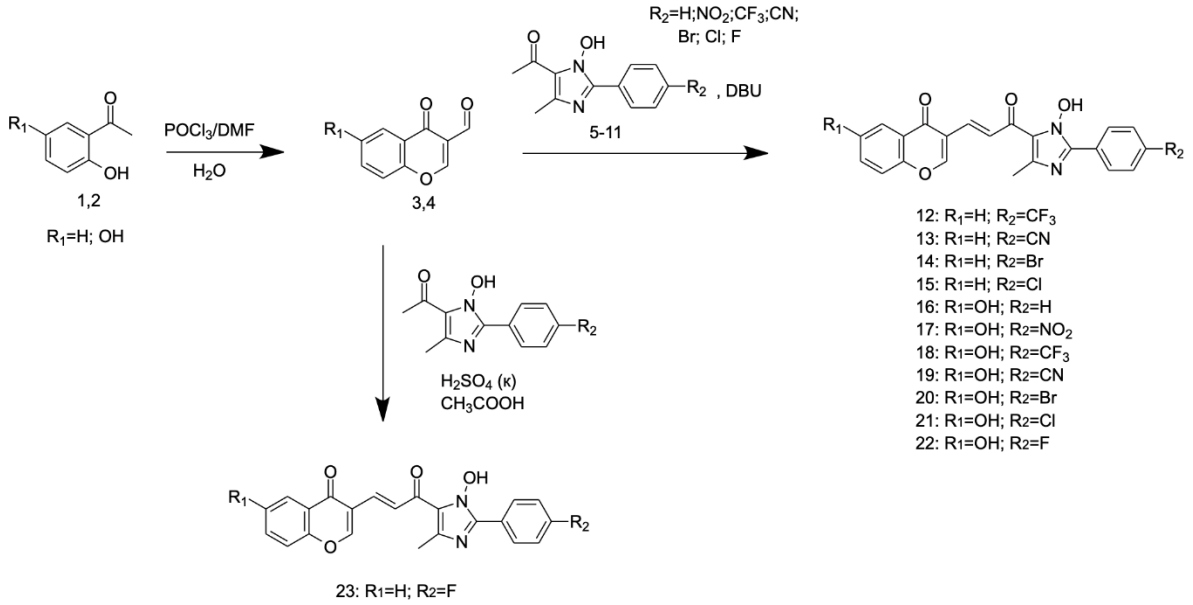


Рис. 1. Получение гетероциклических аналогов халкона.

Скрининг активности в отношении вируса оспoвакцины в культуре клеток Vero показал, что введение хроменовой части способствует как снижению токсической концентрации по сравнению с 5-ацетилзамещенными 1-гидроксиимидазолами [1], так и наличию перспективной вирусингибирующей активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент № 2794763 РФ. 2023.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

NO-ДОНОРНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ ФУРОКСАНА: СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

Ларин А.А.[1], Стеблецова И.А.[1,2], Ферштат Л.Л.[1]

[1]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119334, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.
[2] Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева,
125047, Россия, г. Москва Миусская площадь, д. 9
Roby3@mail.ru

Направленный синтез новых терапевтических агентов, которые избирательно действуют на нужные биологические мишени, является одним из **актуальных** направлений в современной медицинской химии [1]. Известно, что экзогенные NO-доноры обладают антипролиферативным действием и способны селективно ингибировать развитие некоторых клеточных линий рака человека. 1,2,5-Оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны) – распространенные гетероциклические структуры, обладающие NO-донорной активностью [2].

Целью представленной работы является разработка метода конструирования новых фармакологически ориентированных производных фуроксана, содержащих дополнительный фармакофорный гетероциклический фрагмент, а также оценка их NO-донорной способности.

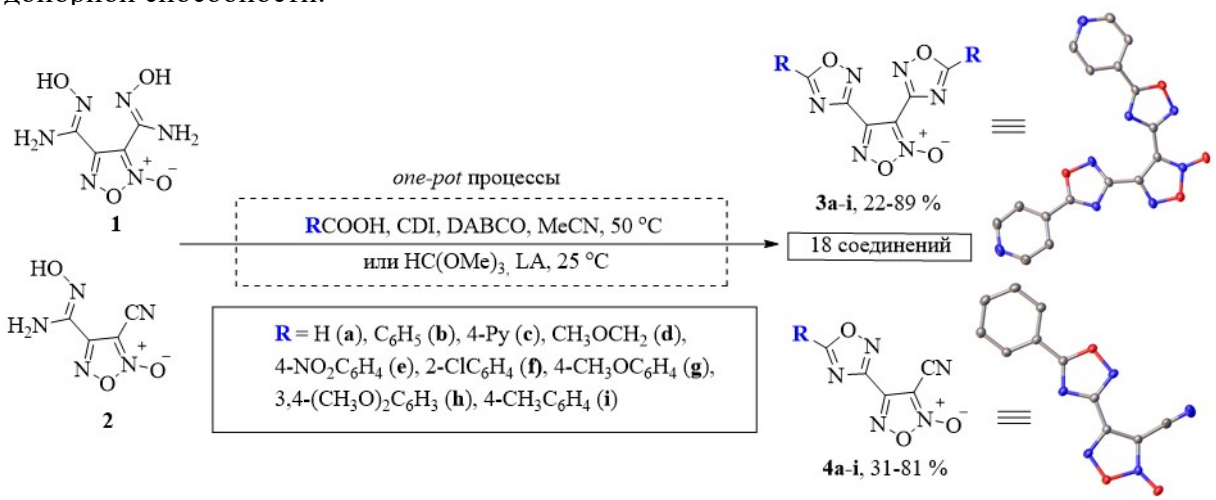


Схема 1. Получение (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов

Для всех синтезированных производных соединений была определена NO-донорная способность, где в результате выявлены соединения-лидеры с высоким процентом высвобождения NO – значения измерений для которых сопоставимы с показателем высвобожденного нитрит-аниона (продукта окисления NO) для известного NO-донора – бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fershtat L. L., Makhova N. N. Molecular hybridization tools in the development of furoxan-based NO-donor prodrugs //*ChemMedChem*. – **2017**. – Т. 12. – №. 9. – С. 622-638.
2. Kulikov A. S. et al. Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of heterocyclic compounds containing the furoxan ring //*Arkivoc*. – **2017**. – Т. 2017. – №. 3. – С. 250-268.

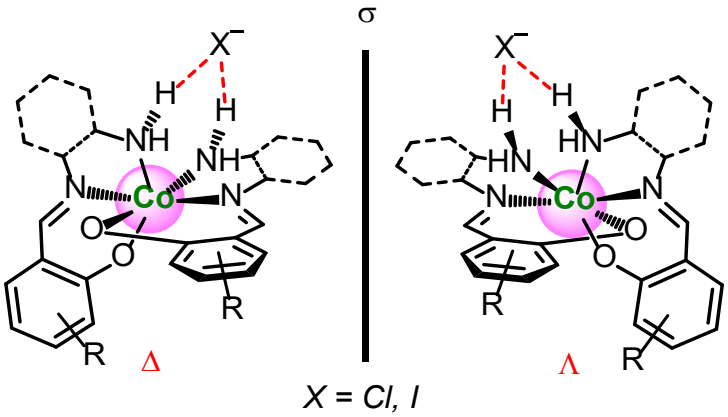
СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ НЕКЛАССИЧЕСКОГО ТИПА

Ларионов В.А.[1], Малеев В.И.[1], Белоконь Ю.Н.[1]

[1]*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28.*
larionov@ineos.ac.ru

Недавно в качестве альтернативы классическим органокатализаторам был предложен новый класс стереохимически инертных комплексов переходных металлов [1]. Данные металл-темплатные комплексы показали чрезвычайно высокую каталитическую активность и стереоселективный контроль при малых загрузках катализатора [1].

В данной работе мы разработали новый класс октаэдрических комплексов кобальта(III) на основе коммерчески доступных хиральных диаминов и различных салициловых альдегидов (Рисунок) [2-6]. В представленных комплексах аминогруппы становятся эффективными донорами водородных связей за счет координации с ионом кобальта. Полученные хиральные комплексы эффективно катализируют асимметрические реакции с выходом на биоактивные молекулы 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. Maleev V.I., North M., Larionov V.A., Fedyanin I.V., Savel'yeva T.F., Moscalenko M.A., Smolyakov A.F., Belokon Y.N. *Adv. Synth. Catal.*, 2014, *356*, 1803-1810.
4. Gugkaeva Z.T., Larionov V.A., Moskalenko M.A., Khrustalev V.N., Nelyubina Y.V., Peregudov A.S., Tsaloev A.T., Maleev V.I., Belokon Y.N. *Synthesis*, 2018, *50*, 607-616.
5. 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.
6. Emelyanov M.A., Lisov A.A., Medvedev M.G., Maleev V.I., Larionov V.A. *Asian J. Org. Chem.*, 2022, *11*, e202100811.

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

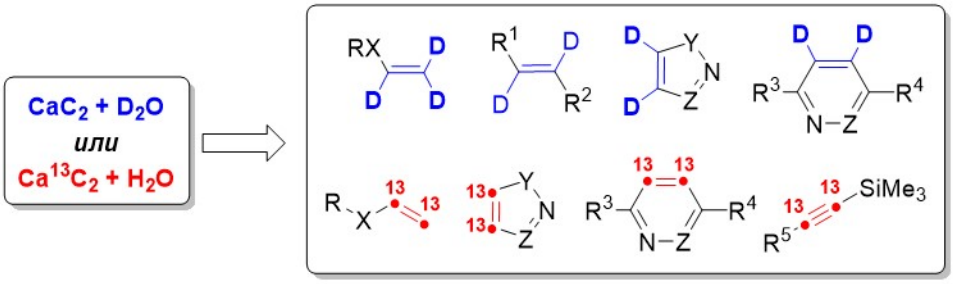
КАРБИД КАЛЬЦИЯ В СИНТЕЗЕ ИЗОТОПНО-МЕЧЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ледовская М.С.,[1] Воронин В.В.[1]

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

Внедрение стабильной изотопной метки в молекулу органического соединения практически не влияет на его физические и химические свойства, но заметно облегчает определение такого соединения в материалах и живых организмах.[1] Это свойство изотопных меток активно используется в различных отраслях фундаментальной и прикладной науки. Среди всех доступных стабильных изотопных меток наиболее интересными для исследователей являются изотопы органогенных элементов, в особенности – углерода и водорода. Данные элементы, как правило, входят в основу молекулярного скелета значимых для человека соединений, и поэтому разработка новых способов внедрения их стабильных изотопов в различные органические соединения является важной и актуальной задачей.

Мы предлагаем использовать карбид кальция для синтеза D- и ^{13}C-меченных соединений. На основе CaC_2-D_2O можно получить дидейтероацетилен и применить его в синтезе дейтерированных алкенов и большого набора D_2-меченных азотистых гетероциклов.[2,3] При использовании смеси $Ca^{13}C_2$-H_2O для генерирования ацетилена-$^{13}C_2$ был синтезирован ряд интересных для химиков-синтетиков $^{13}C_2$-меченных «строительных блоков» с двойной или тройной углерод-углеродной связью и пяти- и шестичленных азотистых гетероциклов.[4,5]



ЛИТЕРАТУРА

1. Kopf S., Bourriquen F., Li W., Neumann H., Junge K., Beller M. *Chem. Rev.*, 2022, *122*, 6634-6718.
2. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Synthesis*, 2022, *54*, 999-1042.
3. Rodygin K.S., Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Lotsman K.A., Ananikov V.P. *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, *2021*, 43-52.
4. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Rodygin K.S., Ananikov V.P. *Org. Chem. Front.*, 2020, *7*, 638-647.
5. Ledovskaya M.S., Voronin V.V., Valov N.R., Samoylenko D.E. *Chin. J. Chem.*, 2023, *Accepted manuscript*, DOI: 10.1002/cjoc.202300261.

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

РАЗРАБОТКА НОВЫХ АГЕНТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ГИПОТЕРМИЮ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Ли-Жуланов Н.С.[1], Николайчук К.М.[1,2], Хвостов М.В.[1], Волчо К.П.[1], Толстикова Т.Г.[1], Салахутдинов Н.Ф.[1]

[1] Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9
[2] Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, Россия, ул. Пирогова 1
lizhulanov@mail.ru

Интерес к введению млекопитающих в состояние гипотермии обусловлен в первую очередь замедлением их метаболизма. При гипотермии уменьшается потребление кислорода и значительно возрастает выживаемость при различных травмах. Введение человека в гипертермию может спасти жизнь при больших кровопотерях, кислородном голодании, глубоком шоке. Это делает исследования в области медикаментозного введения в гипотермию перспективными для развития реаниматологии и спасения людей в экстремальных условиях.

Клинические исследования показали, что гипотермия может значительно повысить устойчивость человека к повреждениям. Терапевтическая эффективность гипотермии подтверждена многочисленными клиническими исследованиями [1]. Гипотермия широко и успешно применяется при остановке сердца или ишемии головного мозга [2,3]. В настоящее время известны способы введения в состояние гипотермии, используя комплексное воздействие на организм фармакологических средств и устройств для охлаждения тела [4].

В нашей работе мы обнаружили, что соединения с октагидрохроменовым остовом, полученные из монотерпеноида (−)-изопулегола, при однократном пероральном введении лабораторным животным вызывали обратимую гипотермию, снижая температуру тела на 5–6 °C. У животных также наблюдалось снижение двигательной активности, потеря интереса к раздражителям. Нами был получен широкий ряд новых производных и изучено влияние их структурных особенностей на способность индуцировать состояние гипотермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dumitrascu, O.M., Lamb, J., Lyden, P.D. *J. Cereb. Blood Flow Metab*., **2016**, *36*, 1157-1164.
2. Silverman, M.G., Scirica, B.M. *Trends Cardiovasc. Med.,* **2016**, *26*, 337-344.
3. Gunn, A.J., Laptook, A.R., Robertson, N.J., Barks, J.D., Thoresen, M., Wassink, G., Bennet, L. *Pediatr. Res*., **2017**, *81*, 202-209.
4. Dobak, J.D. Medical procedure. Патент США № US 7951183 (2011-05-31).

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ И АНТИДОТОВ

Мансурова Э.Э.[1], Чудинов Н.Ю.[1], Любина А.П.[2], Фазлеева Р.Р.[2], Шулаева М.М.[2], Низамеев И.Р.[3], Кадиров М.К.[2], Волошина А.Д.[2], Зиганшина А.Ю.[2], Семенов В.Э.[2], Антипин И.С.[1]

[1]Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия 420008, ул. Кремлевская д. 29
[2] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[3]КНИТУ-КАИ им. А. Н. Туполева, Казань, Россия 420111, ул. Карла Маркса д.31
elinamans17012@gmail.com

Одним из актуальных направлений современной медицинской химии является создание и исследование наносистем на основе различных биосовместимых платформ. Многофункциональные системы с самопроизвольным образованием обеспечивают избирательное распознавание пораженных клеток, направленную доставку лекарства к очагу воспаления и его контролируемое освобождение под действием внешних и внутренних факторов [1].

В данной работе разработаны два вида наноносителей. Первый был получен в ходе реакции микроэмульсионной полимеризации 5-(3,6-диметилурацила)пентил акрилата и реагентов с дисульфидными связями (Схема 1А). Супрамолекулярное связывание мезо-тетракис(N-метилпиридиний-4)порфирина гидрофильным ядром позволяет использовать данные наночастицы в фотодинамической терапии [2]. Второй представляет собой полимерные наночастицы, состоящие из гистидинрезорцинарена, связанного между собой боронатными связями (Схема 1Б). Показано, что данный носитель может работать подобно ацетилхолин-эстеразе и связывать ацетилхолин. При связывании происходит гидролиз ацетилхолина и выход уксусной кислоты, которая воздействует на боронатные связи, разрушая наноноситель. Выявлено, что данные наноносители могут быть использованы для доставки антидота при отравлениях фосфорорганическими соединениями.

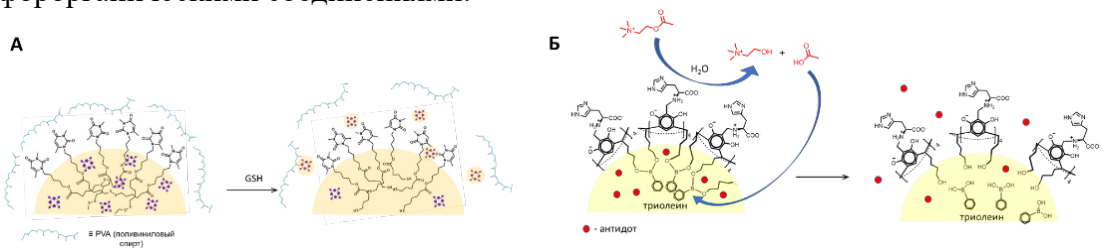


Схема 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kenchegowda M., Rahamathulla M., Hani U., Begum M. Y., Guruswamy S., Ali M. Osmani R., Gowrav M. P., Alshehri S., Ghoneim M. M., Alshlowi A., Gowda D. V. *Molecules*, 2022, *27*, 146.
2. Kwiatkowski S., Knap B., Przystupski D., Saczko J., Kedzierska E., Knap-Czop K., Kotlinska J., Michel O., Kotowski K., Kulbacka J. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 106, 1098-1107.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-73-00047.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ 7-АМИНО-5-АРИЛ-6-ЦИАНОАЗОЛО[1,5-*A*]ПИРИМИДИНОВ

Мелехин В.В.[1,2], Тохтуева М.Д.[1], Чернышева А.Е.[1], Буторин И.И.[1], Котовская С.К.[1]

[1]*Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19.*
[2]*Уральский государственный медицинский университет, Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3.*
v.v.melekhin@urfu.ru

В лечении злокачественных новообразований существует несколько общемировых нерешенных проблем, основные из которых обусловлены высокой токсичностью применяемой химиотерапии и возникновением резистентности к лечению [1]. Одним из перспективных направлений является поиск соединений с потенциальной противоопухолевой активностью в рядах азагетероциклов, а именно 7-амино-5-арил-6-цианоазоло[1,5-*a*]пиримидинов и ацилированных производных на их основе.

В рамках работы было протестировано 12 соединений исследуемого класса гетероциклов на культивируемых клетках почки эмбриона (HEK-293), глиобластомы (A172), рабдомиосаркомы (Rd) и остеосаркомы (HOS) человека. Для оценки цитотоксического эффекта и расчета средней ингибиторной концентрации (IC_{50}) применялся MTT-тест. Наиболее перспективные соединения дополнительно были исследованы методами флуоресцентной (окрашивание смесью акридинового оранжевого и этидия бромида, маркером раннего апоптоза Annexin V-FITC с пропидием йодидом и красителем JC-1) и световой (окрашивание по Романовскому-Гимза) микроскопии. Выполнена оценка пролиферативной активности клеток после воздействия на них исследуемыми соединениями. В качестве положительного контроля во всех опытах использовался цисплатин [2].

Установлено, что часть соединений проявляют низкую эффективность в отношении подавления жизнедеятельности клеток злокачественных новообразований ($IC_{50} > 90$ μM), в то время как два соединения обладают высокой активностью против неопластических клеток (IC_{50} от 28 до 37 μM) и выраженной избирательностью (IC_{50} для нормальных клеток человека > 500 μM). Дополнительные исследования позволили установить, что соединения вызывают снижение потенциала митохондриальной мембраны и пролиферативной активности клеток, а также индуцируют морфологические изменения клеточных структур.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности 7-амино-5-арил-6-цианоазоло[1,5-*a*]пиримидинов и ацилированных производных на их основе, как потенциальных противоопухолевых агентов с выраженной избирательной активностью в отношении злокачественно перерожденных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Р.В., Вайзьян. Р.И., Иванова А.К., Тихонова Е.К., Зорина Е.Ю. *Вопросы онкологии*, **2015**, 61(2), 244-251.
2. Rosenberg. B., Vancamp. L., Krigas. T. *Nature*, **1965**, 205, 698-699.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 3-ГИДРОКСИПРОП-1-ИН-1-ИЛФОСФОНАТОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ФОСФОРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИОКСОЛАНА И ОКСАЗОЛИДИНА

Митрофанов А.Ю., Мурашкина А.В., Белецкая И.П.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
mitrofanov@org.chem.msu.ru

В современном мире фосфоновые кислоты и их производные находят широкое применение в химии материалов, биохимии, агрохимии и биомедицине [1,2]. В связи с этим возрастает интерес к разработке новых методов синтеза производных фосфоновых кислот. Среди исходных соединений для их синтеза перспективно использование 3-гидроксипроп-1-ин-1-илфосфонатов как аналогов 4-гидроксиалкиноатов, которые находят широкое применение в синтезе [3,4].

В данной работе представлены разработанные нами методы синтеза фосфорилзамещенных 1,3-диоксоланов и оксазолидинов по реакциям, катализируемым основаниями (Рисунок 1). Найдено, что реакция 3-гидроксипроп-1-ин-1-илфосфонатов с различными 2,2,2-трифторацетофенонами [5] и изатинами в присутствии основания (*t*-BuOK или *t*-BuOLi) приводит к получению различных (1,3-диоксолан-4-илиден)метилфосфонатов. Использование карбоната цезия в качестве катализатора в реакции 3-гидроксипроп-1-ин-1-илфосфонатов с N-тозилиминами приводит к фосфорилзамещенным оксазолидинам. Получены серии соединений с высокими выходами, исследована их биологическая активность (антибактериальная и противоопухолевая).

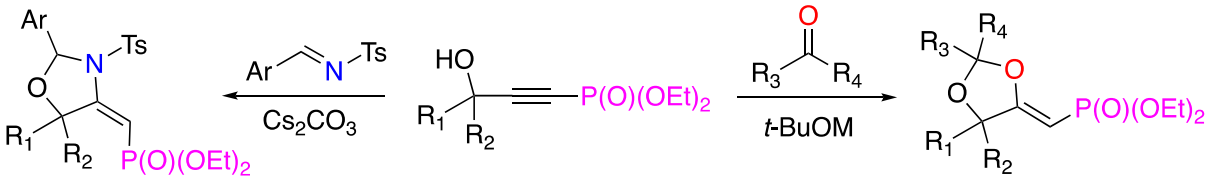


Рисунок 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Queffélec C., Petit M., Janvier P., Knight D.A., Bujoli B. *Chem. Rev*. **2012**, *112*, 3777−3807.
2. Iaroshenko V. Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications; Wiley, **2019**.
3. Fleury-Brégeot N., Voituriez A., Retailleau P., Marinetti A. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 4700–4702.
4. Liu R.-S., More S., Chen M.-J., Chao T.-H. *Adv. Synth. Catal*. **2020**, *363*, 525-531.
5. Mitrofanov A.Yu., Nefedov S.E., Beletskaya I.P. *Asian J. Org. Chem*. **2021**, *10*, 2611-2617.

Работа выполнена при поддержке РНФ, проект № 19-73-00168.

ПОИСК НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ СРЕДИ КОНЪЮГАТОВ АДАМАНТАНА И МОНОТЕРПЕНОВ

Мордвинова Е.Д.[1,2], Можайцев Е.С.[1], Пономарев К.Ю.[1], Яровая О.И.[1], Щербаков Д.Н. [1,2]

[1]Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева 9
[2] Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии "Вектор", Роспотребнадзора, РФ, Новосибирск, Кольцово;
mordvinova97@mail.ru

Коронавирусы (CoV) стали основными возбудителями респираторных заболеваний у людей за последние двадцать лет: эпидемия коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) в 2002–2003 гг, эпидемия коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 г. Высокая смертность от инфекций, вызванных коронавирусами, а также длительная пандемия COVID-19, свидетельствует, что коронавирусы представляют огромную угрозу для здоровья человека.

Целью данной работы было изучение противовирусной активности новых синтезированных соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты.

Был проведен скрининг 32 соединений с использованием псевдовирусных частиц, несущих поверхностный белок SARS-CoV-2. В ходе тестирования было выявлено 10 соединений, показавших SI (индекс селективности) больше 10. Одним из механизмов ингибирования может являться блокирование взаимодействия поверхностного белка S с клеточным рецептором ACE2. Для исследования возможности соединений ингибировать данное взаимодействие, был осуществлен скрининг соединений методом конкурентного иммуноферментного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения не ингибируют прямое взаимодействие RBD S-белка с ACE2, однако, поверхностный белок содержит ряд других потенциально возможных мест связывания, взаимодействие с которыми потенциально может препятствовать проникновению вируса в клетку.

Для расширенного исследования было решено исследовать противовирусную активность в отношении других коронавирусов - SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Для получения псевдовирусных частиц были сконструированы генетические конструкции, содержащие гены поверхностных белков SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Так как MERS-CoV для проникновения в клетку использует рецептор - дипептидилпептидазу-4 (DPP4), была получена клеточная линия HEK293T-DPP4, стабильно экспонирующая белок DPP4. Были подобраны условия для наибольшего выхода лентивирусных частиц, содержащих поверхностные белки SARS-CoV-1 и MERS-CoV. С использованием полученных частиц был проведен скрининг соединений. Соединения, показавшие активность в отношении SARS-CoV-2, были активны и к SARS-CoV-1, но в случае MERS-CoV большинство соединений не проявили активность.

Методами компьютерного моделирования был выполнен поиск сайта связывания S-белка коронавируса, а также докинг некоторых соединений в предполагаемый карман.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-73-00340.

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕРАЦИИ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА РЯДА ХЛОРИНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ В ВОДНОЙ И ПСЕВДОЛИПИДНОЙ СРЕДАХ

Моршнев Ф.К.[1,2], Кустов А.В.[1,2], Венедиктов Е.А. [1], Кукушкина Н.В.[1,2], Березин Д.Б[2]

[1]Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.
[2]Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 7
morshnevphilipp@gmail.com

Фотодинамическая терапия является актуальным методом лечения различных социально значимых заболеваний, который основан на использовании светочувствительных соединений - фотосенсибилизаторов (ФС). Фотосенсибилизаторы – это вещества, обладающие способностью поглощать свет определенной длины волн и передавать полученную энергию молекулам кислорода, повсеместно присутствующего в организме человека, приводя к генерации его высокоактивных форм, включая синглетный кислород ($^1O_2$). Оценка квантового выхода синглетного кислорода для ФС, как в водных растворах, так и в липидных средах, моделирующих клеточные мембраны, например, в 1-октаноле [1], является важным аспектом определения эффективности предполагаемого препарата [2-4].

В нашей работе мы исследовали генерацию синглетного кислорода большого числа хлориновых фотосенсибилизаторов, содержащих анионные, катионные, а также неионогенные функциональные группы с использованием как прямых спектроскопических методов, так и метода химических ловушек. В качестве акцептора на синглетный кислород в среде 1-октанола был выбран, хорошо себя зарекомендовавший, 1,3-дифенилизобензофуран, а ароматическая альфа-аминокислота L-триптофан использовалась для исследования генерации $^1O_2$ в водных растворах.

Результаты проведенных исследований показывают, что основными причинами влияющими на величину квантового выхода синглетного кислорода являются: (а) гидрофобная ассоциация ФС в водных средах и ее ингибирование путем добавления водорастворимых полимеров или мицеллярных ПАВ; (б) внутримолекулярный перенос заряда в составе конъюгата ФС с подходящим акцептором; (в) наличие в составе молекулы пигмента заряженных фрагментов, содержащих атомы йода, вступающих в реакцию с синглетным кислородом с образованием более реакционноспособных в реакции окисления ловушки пероксииодид-ионов [5]. Полученные результаты и возможные механизмы исследуемых процессов будут рассмотрены в докладе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kustov A.V., Belykh D.V., Smirnova N.L. *J. Chem. Thermodyn.,* **2017**, *115*, 302-306.
2. Dabrowski J.M. *Adv. Inorg. Chem.,* **2017**, *70*, 343-394.
3. Kustov A.V., Belykh D.V., Smirnova N.L., et al. *Dyes Pigm.*, **2018**, *149*, 553-559.
4. Kustov A.V., Berezin D.B., Zorin V.P., et al. *Int. J. Pharm.*, **2023**, *15*, 61.
5. Kustov A.V., Morshnev Ph.K., Kukushkina N.B., et al. *Comptes Rendus. Chimie*, **2022**, *25*, 97-102.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-13-00398

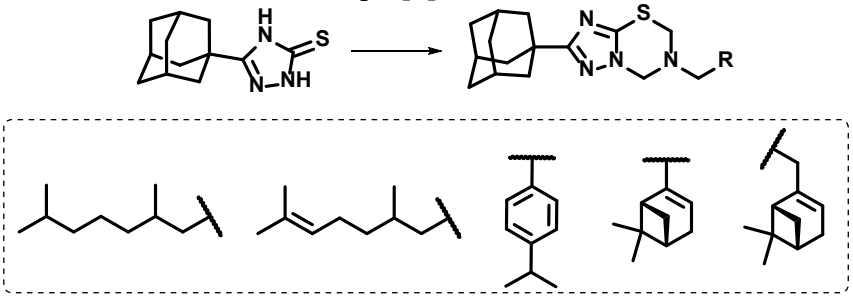
СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ TDP1 НА ОСНОВЕ АННЕЛИРОВАННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

Мункуев А.А.[1], Суслов Е.В.[1], Захаренко А.Л.[2], Волчо К.П.[1], Салахутдинов Н.Ф.[1], Лаврик О.И.[2]

[1]Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Лаврентьева, д. 9.
[2]Институт химической биологии и фундаментальной медицины, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Лавреньева, д. 8
amunkuev@nioch.nsc.ru

Производные камптотецина, такие как топотекан и иринотекан, являются одними из наиболее распространенных препаратов, используемых для лечения рака [1]. Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием топоизомеразы 1 (Top1). Однако существует ряд проблем, связанных с этим типом терапии, в частности, способность системы репарации ДНК устранять повреждения, вызванные противоопухолевыми препаратами. Считается, что тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) играет ключевую роль в репарации повреждений ДНК, предотвращая, таким образом, гибель раковых клеток.

Производные адамантана, а также соединения, содержащие фрагменты 1,2,4-триазола, нашли широкое применение в медицинской химии [2]. С другой стороны, монотерпеноиды и их производные обладают широким спектром биологической активности. Объединение данных структурных блоков зачастую приводит к улучшению фармакологического профиля соединений и усиливает их действие по отношению к различным мишеням, в частности, к Tdp1 [3].



Данная работа посвящена поиску новых потенциальных ингибиторов Tdp1 среди соединений адамантанового ряда, аннелированных по гетероциклическому остову 1,2,4-триазолин-3-тиона, имеющих в своем составе фрагменты монотерпенов различной структуры, в частности, ациклического, моноциклического и бициклического строения.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Kciuk, B. Marciniak; R. Kontek. *Int. J. Mol. Sci*, **2020**, 21, 14, 1–21.
2. S. Maddila, R. Pagadala, S.B. Jonnalagadda. *Lett. Org. Chem*, **2013**, 10, 10, 693–714.
3. A.A. Munkuev, N.S. Dyrkheeva, T.E. Kornienko, E.S. Ilina, D.I. Ivankin, E.V. Suslov, D.V. Korchagina, Yu.V. Gatilov, A.L. Zakharenko, A.A. Malakhova, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. *Molecules*, **2022**, 27(11), 3374.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-13-00040.

ПОИСК МАЛЫХ МОЛЕКУЛ, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ОРТОПОКСВИРУСОВ, В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛА

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

[1]*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, г. Москва, Миусская пл., 9. E-mail: polinandrevna@yandex.ru*
[2]*Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559, Новосибирская обл., р.п. Кольцово*

1-Гидроксиимидазолы могут быть легко получены конденсацией альдегидов с оксимами и ацетатом аммония [1] (Схема 1).

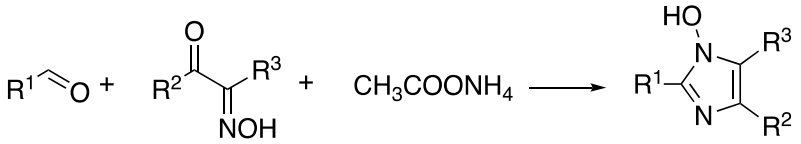


Схема 1. Синтез 1-гидроксиимидазолов

На основании скрининга производных 2-арил- и 2-гетарил-1-гидроксиимидазолов *in vitro* в отношении вируса осповакцины (штамм Копенгаген) на культуре клеток Vero было обнаружено, что для проявления перспективной противовирусной активности в положении 5 имидазола необходим карбонилсодержащий заместитель [2-5], а в положении 2 – электроноакцепторный фрагмент [3,4]. Соединения-лидеры, в частности, структуры **1** и **2** (Схема 2), также обладают активностью в отношении вирусов оспы коров и оспы мышей [3,5].

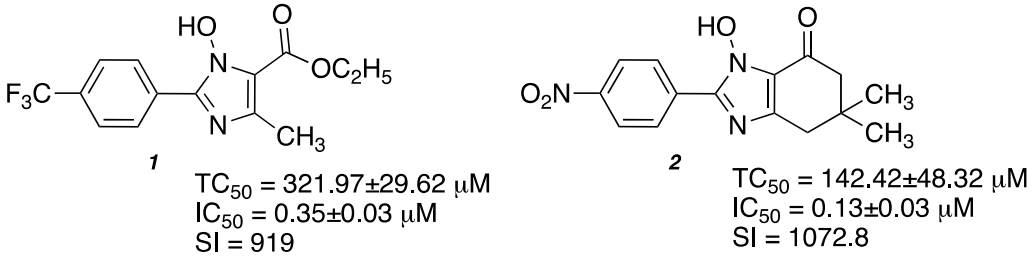


Схема 2. Структуры соединений-лидеров. TC_{50} - 50 %-я цитотоксическая концентрация препаратов, при которой разрушаются 50 % клеток в неинфицированном монослое; IC_{50} - 50 %-я вирус ингибирующая концентрация препаратов, при которой сохраняется 50 % клеток в инфицированном монослое; значения TC_{50} и IC_{50} представлены в виде M±Sm, где M - среднее значение, Sm - стандартное отклонение при числе измерений n=3; SI - индекс селективности препаратов (TC_{50}/IC_{50}).

ЛИТЕРАТУРА

1. *ХГС*, **2017**, *53(2),* 123-149 (обзор).
2. *Известия АН. Сер. хим.,* **2019**, *№3*, 634-637.
3. *Bioorg. Med. Chem. Lett.,* **2023***, 79*, 129080.
4. *Med. Chem.*, **2023**, *19*, 468-677.
5. Патент РФ № 2794763.

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И УСИЛИЯ ПРЕССОВАНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСИ N-(4-АМИНОБЕНЗОИЛ)-L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРЕПАРАТЕ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОЦЕССЕ ХРАНЕНИЯ

Образцова Н.А., Самсонов А.А., Ковтуненко М.А., Шмелева В.Н., Голубева Н.А.

АО «Валента Фарм» Россия, 141108, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, д. 2; obrazcova-nadezh@mail.ru

Существует множество различных вспомогательных веществ (ВВ), которые используются для придания таблеточным смесям необходимых технологических характеристик. В качестве индивидуальных химических соединений все ВВ достаточно хорошо изучены. Однако при разработке лекарственных препаратов (ЛП) необходимо проанализировать взаимодействие используемых ВВ между собой и с активной фармацевтической субстанцией (АФС). Учитывая, что ВВ могут составлять большую часть от всей таблеточной смеси, их влияние на характеристики ЛП будет значительным. Поэтому выбор ВВ является одним из важных этапов фармацевтической разработки. В тоже время ВВ, содержащиеся в них примеси и сорбированная вода являются одной из причин деградации активной фармацевтической субстанции (АФС). Такое влияние ВВ особенно важно оценивать для склонных к гидролизу АФС.

Фолиевая кислота (ФК), которая является важным витамином для человека, гидролизуется под действием УФ-облучения. Основным продуктом разложения ФК при этом является N-(п-аминобензоил)глутаминовая кислота (примесь А). При разработке ЛП «Фолиевая кислота таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1.0 мг» в процессе хранения нами было обнаружено увеличение содержания примеси А. Поскольку таблетки хранились в контурной ячейковой упаковке, состоящей из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги, в отсутствии УФ-облучения, причиной гидролиза ФК является состав таблеток и/или параметры процесса их получения. Целью нашей работы было исследовать влияние ВВ, входящих в состав таблеток, и параметров технологического процесса их получения на содержание примеси А в процессе хранения ЛП фолиевой кислоты.

Таблетки ФК были наработаны по технологии прямого прессования. Усилие прессования варьировали в диапазоне 5–15 кН.

Установлено, что при хранении в течении 300 суток таблеток ФК, содержащих 93.0% моногидрата лактозы, и полученных при усилии прессования выше 10 кН, содержание примеси А в них становится выше предельно допустимого. Возможно, лактоза одновременно выступает как в роли источника свободной воды, так и является катализатором реакции гидролиза ФК. Поскольку взаимодействие лактозы и ФК протекает в твердой фазе, рост давления прессования ускоряет гидролиз АФС за счет увеличения площади контакта частиц и их подвижности. Анализ бинарных смесей ФК с крахмалом, лактозой, микрокристаллической целлюлозой и коповидоном подтвердил, что наибольшее влияние на скорость гидролиза АФС оказывает лактоза.

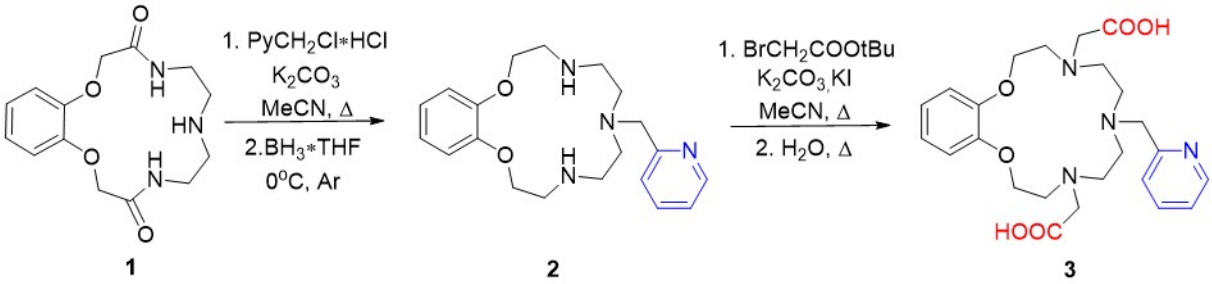
Вероятно, моногидрат лактозы, является основной причиной гидролиза ФК в исследуемых смесях. Увеличение усилия прессования выше 10 кН приводит к росту скорости гидролиза ФК. Оптимальный диапазон усилия прессования для таблеточных смесей, содержащих моногидрат лактозы и ФК, составляет 5 – 10 кН.

НОВЫЙ БЕНЗОАЗАКРАУН-ЭФИР С КОМБИНИРОВАННЫМИ КООРДИНИРУЮЩИМИ ГРУППАМИ КАК ХЕЛАТОР ДЛЯ МЕДИ И СВИНЦА

Пашанова А.В.[1], Зубенко А.Д.[1], Замуруева Л.С.[2], Егорова Б.В.[1,2]

[1]Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 28
[2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1
1404an99@mail.ru

Поиск эффективных хелаторов для связывания медицинских радионуклидов является актуальной задачей ядерной медицины. Ранее мы показали, что бензоазакраун-эфир BA3A с тремя карбоксильными группами эффективно связывает радионуклиды висмута, свинца и цинка, но слабо хелатирует медь [1-3]. Учитывая, что Cu^{2+} является переходным металлом, проявляющим сродство к более мягким N-донорным атомам наряду с O-донорными группами, мы разработали оригинальный подход к получению нового лиганда, содержащего комбинацию карбоксильных и пиридильной координирующих групп (Схема 1).



В результате исследований показано, что хелатор **3** образует прочные комплексы с Cu^{2+} и Pb^{2+} (logK 16,3 и 15,6 соответственно). Кроме того, комплексы остаются стабильными в широком диапазоне pH. Для комплексов ^{64}Cu·**3** и ^{210}Pb·**3** была проведена серия исследований для определения возможности применения как компонентов радиофармпрепаратов. Показано, что в обоих случаях >95% катиона связывается менее чем за минуту при комнатной температуре. В исследованиях меченых соединений in vitro установлена устойчивость комплексов к перехелатированию и переметаллированию [4].

Таким образом, показано, что введение пиридильной группы в структуру значительно увеличивает способность лиганда связывать медь. Это исследование открывает новые возможности для разработки хелаторов с высокой селективностью в отношении меди, что важно для таких методов ядерной медицины, как визуализация с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и таргетная терапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Egorova B. V. et al. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2021, *33*, 3344-3354.
2. Egorova B.V. et al. *Macroheterocycles*, 2021, *14*, 157–163.
3. Aleshin G.Y. et al. *Dalton Trans.*, 2020, *49*, 6249–6258.
4. Egorova B.V. et al. *Molecules*, 2022, *27*, 3115.

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Перфильев М.А., Васильев П.М., Мальцев Д.В., Скрипка М.О., Кочетков А.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Россия, г. Волгоград площадь Павших борцов, д. 1
maxim.firu@yandex.com

С использованием информации из базы данных ChEMBL [1] была создана верифицированная база данных, содержащая структуры известных химических соединений, испытанных на анксиолитическую активность. С помощью кластерного анализа соединения были разделены на 4 группы активности: high, moderate, low, inactive. 3D-структура каждого соединения была последовательно оптимизирована методами молекулярной механики и квантовой химии. Значимые белки-мишени были выбраны на основе прогноза спектра таргетной активности высоко и умеренно активных соединений-анксиолитиков с помощью оригинальной системы Microcosm BioS 20.6.6 [2]. Для найденных биомишеней была проведена процедура валидации 3D-моделей [3]. Выбраны структуры-хемотипы изучаемых азотсодержащих конденсированных гетероциклических соединений, релевантных анксиолитической активности. По структурному сходству с этими хемотипами на основе верифицированной базы данных сформирована обучающая выборка. С использованием программ PyRx 0.8 [4] и AutoDock Vina 1.1.1 [5] выполнен ансамблевый докинг известных анксиолитических соединений, структурно сходных с изучаемыми хемотипами. В результате сформирована матрица аффинности, включающая минимальные значения энергии взаимодействия ΔE известных анксиолитических соединений с сайтами релевантных белков-мишеней. Эти показатели энергии докинга ΔE использовались в качестве входных нейронов для последующего нейросетевого моделирования. Обучение нейросетей было проведено с применением программы Statistica 7 [6].

Точность прогноза на валидационной выборке составила F_0=86%. Таким образом, продемонстрирована перспективность разрабатываемого подхода для прогноза анксиолитической активности гетероциклических соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mendez D., Gaulton A., Bento A.P., et al. ChEMBL: towards direct deposition of bioassay data. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D930-D940.
2. Vassiliev P., Spasov A., Kosolapov V., et al. Consensus Drug Design Using IT Microcosm. In: Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine (Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov), Springer, Dordrecht, 2014, p. 369-431.
3. Перфильев М.А., Васильев П.М., Кочетков А.Н., Бабков Д.А. Способ свертки пространства параметров химической структуры фармакологически активных соединений. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №2. Публикация 3-7.
4. Dallakyan S., Olson A.J. Small-molecule library screening by docking with PyRx. Methods Mol. Biol. 2015;1263:243-250.
5. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J. Comput. Chem. 2010;31(2):455-461.
6. Hilbe JM Statistica 7: An overview. Am. Stat. 2007;61:91–94.

КОМПЛЕКСЫ ЗОЛОТА И ПАЛЛАДИЯ: БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЛИ ЭФФЕКТИВНЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ?

Прима Д.О.[1], Грудова М.В.[1], Анаников В.П.[1]

[1]*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,*
119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, дом 47, стр 1
prima@ioc.ac.ru

Каталитическая активность переходных металлов сильно зависит от характера лигандов, которые связываются с центральными атомами металла. Таким образом, изучение эффектов лигандов было одной из основных тем исследований в области катализа переходными металлами. В последние годы *N*-гетероциклические карбены (NHC) стали популярными лигандами для катализа из-за их уникальных электронных и стерических свойств. С помощью этой превосходной лигандной платформы было предпринято много усилий для улучшения характеристик катализаторов на основе NHC [1-2].

Изучение связи структура-свойство является важным аспектом в изучении NHC лигандов и комплексов на их основе. Катализаторы на основе NHC лигандов широко применяются в региоселективной функционализации связей C-H, реакциях кросс-сочетания. Большинство исследований в этой области связаны с разработкой новых катализаторов, основанных на NHC комплексах для функционализации C-H связей. Одним из наиболее интересных направлений исследований комплексов как золота, так и палладия является их билогическая активность, которая может варьироваться от структуры и состава лиганда [3]. В зависимости от заместителя в NHC фрагменте комплексы могут накапливаться в разных частях клетки и проявлять свою активность. Металлорганические соединения на основе золота и палладия нашли активное применение как в материаловедении, так и катализе. Исследования взаимопревращения различных металлсодержащих частиц, в том числе молекулярных комплексов, кластеров и наночастиц, в ходе каталитических реакций определили развитие «коктейльной» концепции катализаторов [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhao D., Candish L., Paul D., Glorius F. *ACS Catal*. **2016**, *6*, 5978−5988.
2. Clavier H., Nolan S. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 841−861.
3. Mora M., Gimeno M. C., Visbal R., *Chem. Soc. Rev.*, **2019**, 48, 447-462.
4. Prima D. O., Madiyeva M., Minyaev M. E., Boiko D. A., Ananikov V. P. *Catal. Sci. Technol§.*, **2021**, *11*, 7171-7188.

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

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В ОТНОШЕНИИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА ЧЕЛОВЕКА

Разгуляева Д.Н. [1], Клабуков А.М.[1], Штро А.А.[1], Галочкина А.В.[1], Гаршинина А.В. [1], Николаева Ю.В.[1] , Нестерова Н.А.[2], Панарин Е.Ф.[2]

[1]*ФГБУ «НИИ гриппа им.А.А.Смородинцева» Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17. office@influenza.spb.ru*

[2] *Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН), 199004, г. Санкт-Петербург, В. О. Большой пр. 31, imc@hq.macro.ru*

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является частой причиной острых респираторно-вирусных заболеваний (ОРВИ), особенно в холодное время года. К группе высокого риска относятся дети раннего возраста, у которых ОРВИ стоят на первом месте среди причин смертности от инфекционных заболеваний. РСВ вызывает поражение преимущественно нижних дыхательных путей с развитием бронхитов, бронхиолитов и пневмоний [1].

Целью данной работы была оценка возможности использования полимеров как противовирусных препаратов, включающая в себя анализ цитопатического действия соединений, принадлежащих к разным группам, и оценку противовирусной активности.

Полимерные электролиты способны образовывать пленки на поверхности клеток, что препятствует связыванию вируса с клеткой. Из этого следует, что соединения этой группы могут обладать профилактическим эффектом или даже способны препятствовать заражению сопредельных клеток и тканей.

В данной работе проведен анализ 41 соединения из различных подгрупп полимерных электролитов. В ходе работы оценен уровень и спектр противовирусной активности, изучен противовирусный эффект на животных.

По результатам первичного скрининга для испытания на мышах были отобраны 2 соединения, которые подтвердили свою активность in vivo.

Наиболее перспективные препараты были исследованы на предмет активности в отношении широкого спектра вирусов. Ни один из препаратов не проявил тот же уровень противовирусной активности в отношении других вирусов, но одно из соединений обладает активностью в отношении вируса простого герпеса 1 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Breese C.H.,Weinberg G.A., Iwane M.K The New England Journal of Medicine, 2009, *80, 588-598*

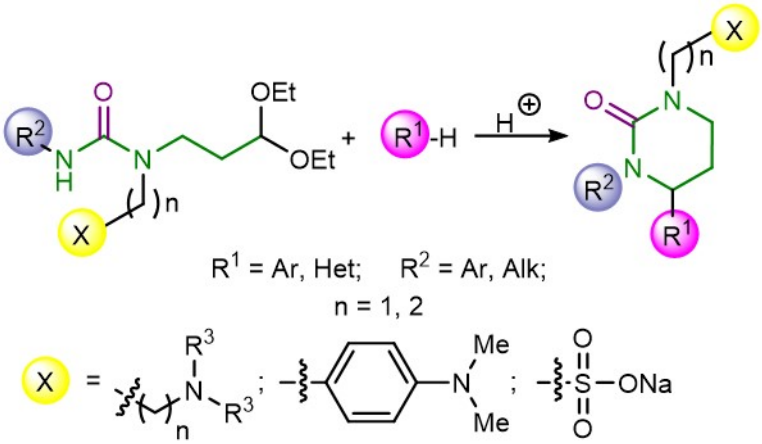
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-(3,3-ДИЭТОКСИПРОПИЛ)МОЧЕВИН С *C*-НУКЛЕОФИЛАМИ. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНА

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

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
e-mail: rizbaeva.tanzilya.92@mail.ru

Ацетали, содержащие мочевинный фрагмент, широко используются в качестве строительных блоков при синтезе гетероциклов. Их взаимодействие с *C*-нуклеофилами играет важную роль в этих превращениях. Особый интерес вызывают производные тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она, которые проявляют антиоксидантную [1], антимикробную [2,3], антишистосомную [4] активности.

В нашей лаборатории разработан удобный и простой метод синтеза производных тетрагидропиримидин-2(1*H*)-она, основанный на катализируемой кислотой реакции 1-(3,3-диэтоксипропил)мочевин с ароматическими и гетероциклическими нуклеофилами.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (№ МК-1944.2022.1.3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Jančić A.M.; Stanković J.S.; Srećković N.; Mihailović V.; Komatina D.I.; Stevanović D. *J. Organomet. Chem.*, 2022, *967*, 122335.
2. Sudhamani H.; Thaslim Basha S.K.; Adam S.; Madhusudhana S.; Usha Rani A.; Naga Raju C. *Rev. Chem. Intermed.*, 2017, *43*, 103.
3. Yang W.; Wang Y.; Lai A.; Clark C.G.; Corte J.R.; *J. Med. Chem.*, 2020, *63*, 7226.
4. Wu J.; Wang C.; Häberli C.; White K.L.; Shackleford D.M.; Chen G.; Dong Y.; Charman S.A.; Keiser J.; Vennerstrom J.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2018, *28*, 3648.

СИНТЕЗ ХИМЕРНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ КАБОЗАНТИНИБА, НАПРАВЛЕННЫХ НА РАСЩЕПЛЕНИЕ ОНКОГЕННЫХ БЕЛКОВ

Сачкова А.А.[1], Рысина Ю.Д.[1], Щегравина Е.С.[1], Федоров А.Ю.[1], Свирщевская Е.В.[2]

[1]Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, г. Н. Новгород, пр. Гагарина, д. 23.
[2]Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая,д. 16/10.
nastia.sachkova@yandex.ru

Одним из подходов в таргетной терапии онкологических заболеваний является расщепление целевых патогенных белков. Существует технология, предполагающая использование бифункциональных молекул PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras), в составе которых один фрагмент связывает целевой белок, а другой взаимодействует с E3-лигазой, запускающей полиубиквитинирование белка-мишени с его дальнейшим расщеплением в протеасоме. Ранее в нашей научной группе были получены различные производные ингибитора кабозантиниб [1], находящего применение при лечении рака печени, почки и щитовидной железы.

Молекулы SNIPERs (Specific and Nongenetic IAP-dependent Protein ERasers), задействуют в качестве E3-лигаз белки-ингибиторы апоптоза (IAPs). Ингибирующие апоптоз белки IAPs способствуют выживанию опухолевых клеток. Использование SNIPERs позволяет не только расщеплять белки-мишени, но и блокировать функции IAPs, что делает возможной смерть раковых клеток путём апоптоза [2]. В текущей работе представлен синтез молекул SNIPERs на основе кабозантиниба (схема 1).

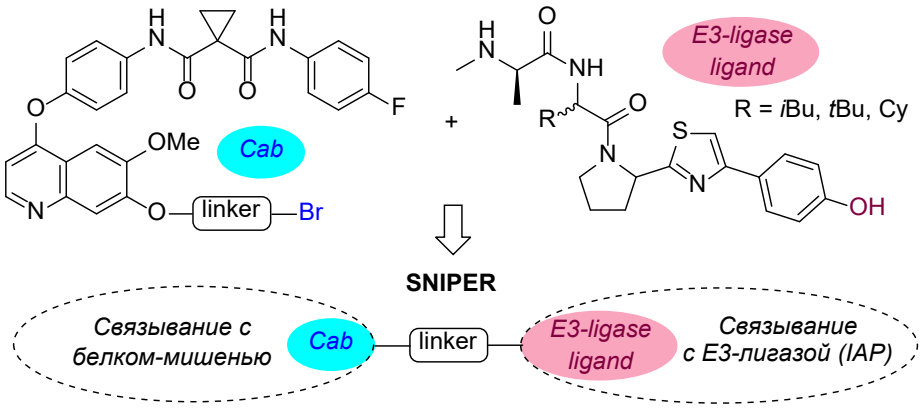


Схема 1. Молекулы SNIPER на основе кабозантиниба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sachkova A.A., Andreeva D.V., Tikhomirov A.S., Scherbakov A.M., Salnikova D.I., Sorokin D.V., Bogdanov F.B., Rysina Y.D., Shchekotikhin A.E., Shchegravina E.S., Fedorov A.Yu. *Pharmaceutics,* 2022, *14(12)*, 2829.
2. Ma Z., Ji Y. *J. Med. Chem.* 2021, *216*, 113247

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-23-00736.

СИНТЕЗ ВОДОРАСТВОРИМОЙ ПРОЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДИГИДРОФУРАНОАЛЛОКОЛХИЦИНОИДА

Ситдикова А.Р., Щегравина Е.С., Фёдоров А.Ю.

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Россия
abdulkader@yandex.ru

Колхицин является сильным антимитотическим агентом, однако из-за высокой системной токсичности не может применяться в клинической практике в существующей форме. Одним из способов преодоления токсичности колхицина является создание молекул-аналогов с улучшенными характеристиками. Примером такой молекулы является представленный дигидрофураноаллоколхициноид **1**, который проявляет высокую антипролиферативную активность в суб-наномолярном диапазоне концентраций по отношению к ряду клеточных линий и характеризуется сниженной острой токсичностью (LD_{50}) по сравнению с природным колхицином [1]. Однако данная молекула изомеризуется в кислой среде и обладает недостаточной биодоступностью вследствие низкой растворимости.

Аналог данного колхициноида **2**, содержащий атомы фтора в α-положении по отношению к двойной связи, которые препятствуют изомеризации, продемонстрировал ещё более перспективные результаты ингибирования роста опухолевых клеток [1].

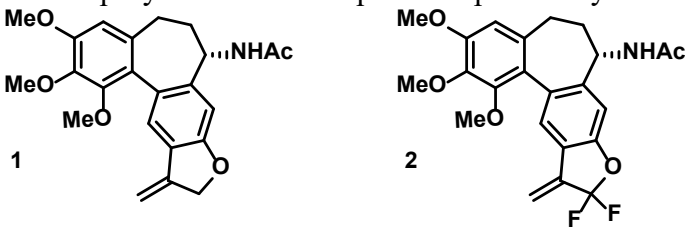


Рисунок 1. Активные дигидрофураноаллоколхициноиды

На основе полученного колхициноида **2** было синтезировано пролекарство **3**, в котором в качестве активного агента выступает производное колхицина, связанное триазольным линкером с мальтозой, которая обеспечивает водорастворимость данного конъюгата, тем самым увеличивая его биодоступность.

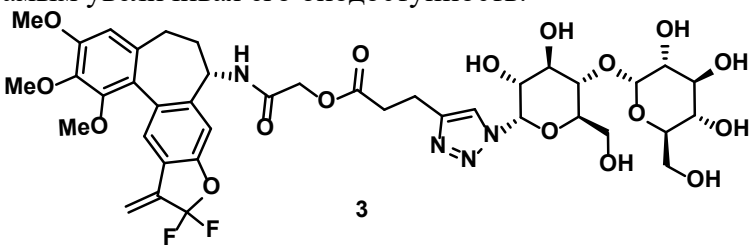


Рисунок 2. Структура целевого пролекарства

ЛИТЕРАТУРА

1. E.S. Shchegravina et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, *207*, 112724.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-13-00158.

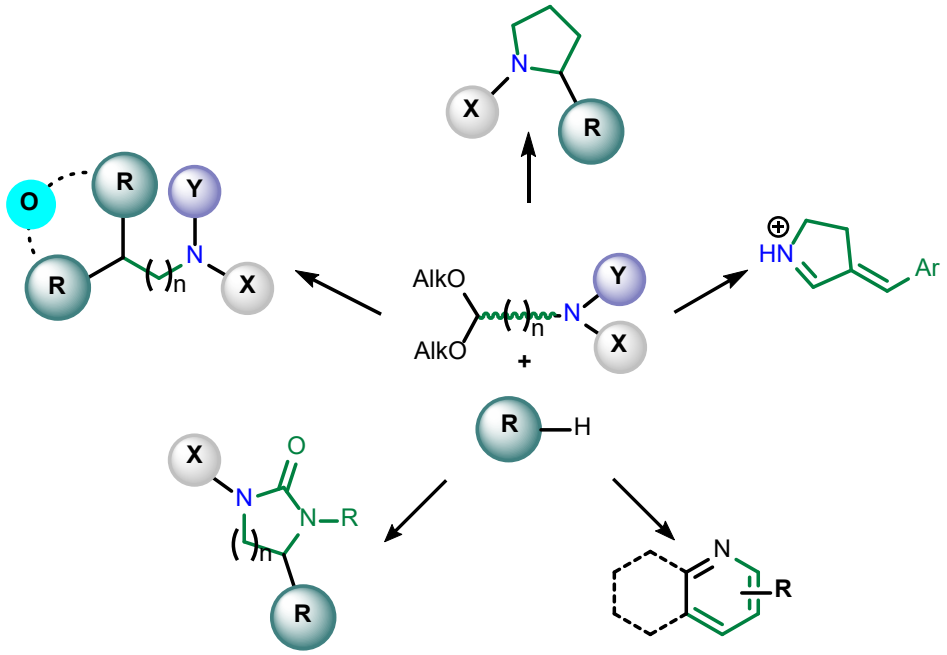
ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОАЦЕТАЛЯ КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ СИНТЕТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АЗА-ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ДИАРИЛМЕТАНОВ И ДИБЕНЗОКСАНТЕНОВ

Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Россия, г. Казань, 420088, ул. Академика Арбузова д.8
SmolobochkinAV@mail.ru

Азотсодержащие гетероциклы, производные диарилметана и дибензоксантена нашли применение в медицине, сельском хозяйстве и технике. Поэтому разработка новых, более простых и удобных способов получения соединений этих классов остаётся одной из важных задач современной синтетической химии.

В качестве перспективной основы для синтеза гетероциклических соединений и производных диарилметана являются функционализированные аминоацетали, что обусловлено 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.).

1,7,7-ТРИМЕТИБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНОВЫЙ ОСТОВ КАК ФАРМАКОФОРНЫЙ ФРАГМЕНТ В СИНТЕЗЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Соколова А.С.[1], Яровая О.И.[1], Шнайдер Т.А.[2], Щербаков Д.Н.[3], Мордвинова Е.Д.[3], Салахутдинов Н.Ф.[1]

[1] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия, просп. Академика Лаврентьева, д.9
[2] Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д.10
[3]ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, Россия, 630559, р.п.Кольцово, Новосибирская область,
asokolova@ nioch.nsc.ru

Природные соединения являются источником органических молекул с разнообразной структурой. В данной работе бициклические монотерпеноиды, (-)-борнеол, (+)-камфора и (+)-фенхол выбраны в качестве исходных объектов исследования. Проведены их химические трансформации. В частности, синтезирована библиотека сложных эфиров (-)-борнеола, включающих азотсодержащий насыщенный гетероциклический фрагмент (схема 1) [1,2].

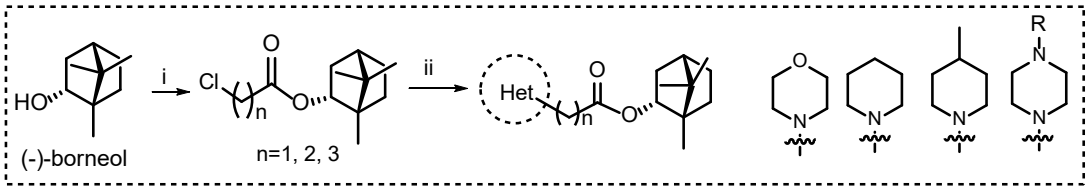


Схема 1.

Исходя из (+)-камфоры получены изоборниламин и борниламин. Последующим взаимодействием с рядом карбоновых кислот получена серия амидов (схема 2) [3].

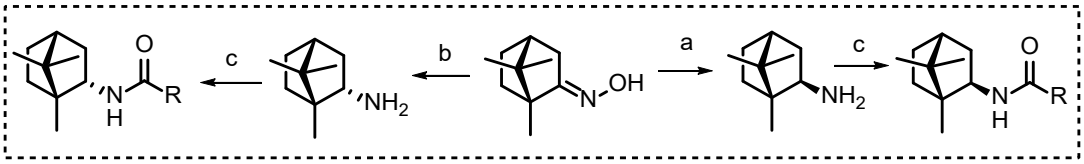


Схема 2.

В результате систематического тестирования противовирусных свойств синтезированных производных было установлено, что тип гетероцикла в ряду сложных эфиров (-)-борнеола играет ключевую роль. Сложные эфиры, включающие морфолиновое кольцо, демонстрировали широкий спектр противовирусной активности. Среди амидов борниламина и изоборниламина высокий противовирусный эффект в отношении ортопоксвирусов и вируса гриппа демонстрировали производные, содержащие ароматическое кольцо с пара-заместителем.

ЛИТЕРАТУРА

1. A.S. Sokolova et al, *European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 207, 112726*
2. A.S. Sokolova et al, *Pharmaceuticals,* 2022, 15(11), 1390
3. A. Sokolova et al, *ChemMedChem*, 2022, 17(12), e202100771

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-73-00168.

ИССЛЕДОВАНИЕ НАНОЧАСТИЦ H-BN В КАЧЕСТВЕ АДСОРБЕНТА ДЛЯ ОТЧИСТКИ ВОДЫ ОТ АНТИБИОТИКОВ. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Сорокина Л.Ю., Котякова К.Ю.

Лаборатория цифрового материаловедения, НИЦ Неорганические наноматериалы, Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»
119049, Россия, Москва, Ленинский пр. 4, стр. 1
l.sorokina@misis.ru

В последнее время появление антибиотиков в источниках питьевой воды, очистных сооружениях питьевой воды и распределительных системах, а также рост распространения генов устойчивости бактерий к антибиотикам вызвало серьезную озабоченность. Загрязнение сточных вод антибиотиками является одной из серьезных социальных и экологических проблем в настоящее время, т.к. их присутствие в водной среде представляет риск для водных организмов, вызывает рост резистентности бактерий к антибиотикам, а также отрицательно влияет на здоровье человека и окружающую флору и фауну.

Наноматериалы с высокой удельной поверхностью являются перспективной платформой для высокоэффективных сорбентов различного класса загрязнителей. Гексагональный нитрид бора (h-BN) выделяется своими уникальными свойствами (нетоксичность, биосовместимость, повышенная термическая и химическая стабильность, способность к переработке, превосходная стойкость к окислению, высокая удельная поверхность), которые делают его хорошим адсорбентом.

В данной работе мы разработали эффективную платформу на основе покрытия h-BN с высокой удельной поверхностью, образованного многочисленными нанопластинами. Эффективность удаления антибиотиков анализировали при различных начальных концентрациях антибиотиков в растворах (10, 50 и 100 мкг/мл), а также при разной степени кислотности растворов (pH 4, pH 7 и pH 9) в течение 28 дней. Максимальная сорбционная емкость покрытий h-BN составила 502,78 мкг/г для тетрациклина, 315,75 мкг/г для ципрофлоксацина, 400,17 мкг/г для амоксициллина, 269,7 мкг/г для амфотерицина B, что превышает сорбционную емкость многих известных на данный момент материалов. Потеря эффективности при повторном использовании покрытий составляет не более 5 %, что подтверждает перспективность многоразового использования. На основе расчетов теории функционала плотности были определены характер взаимодействия антибиотик-наночастица, сорбционная способность наногибридов на основе h-BN в отношении каждого класса антибиотиков, а также наиболее энергетически выгодные положения молекул лекарственных средств относительно поверхности носителя.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда РНФ № 21-79-10411. Лаборатория цифрового материаловедения НИТУ МИСИС была создана в рамках выполнения проекта программы стратегического академического лидерства “Приоретет-2030” Проект К6-2022-041.

ТАНДЕМНЫЙ КОВАЛЕНТНО-НЕКОВАЛЕНТНЫЙ КАТАЛИЗ КОНДЕНСАЦИИ КНЁВЕНАГЕЛЯ С УЧАСТИЕМ АМИНА И ДОНОРА ГАЛОГЕННОЙ СВЯЗИ

Сысоева А.А.[1], Ильин М.В.[1], Болотин Д.С.[1]

[1]*Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, 198504, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Петергоф, пр-кт Университетский, д. 26.*
sysoewa.alexandra.5@yandex.ru

Доноры галогенной связи особо актуальны в области катализа благодаря сочетанию низкой токсичности, отсутствия чувствительности к воздуху и влаге, а также высокой каталитической активности, что делает их перспективными для применения в областях, требующих соблюдения принципов «зелёной» химии. Конденсация Кнёвенагеля является популярным атомэкономичным методом образования новых углерод-углеродных связей, побочным продуктом которого является только вода. В свою очередь, продукт конденсации карбонилов с малонодинитрилом является весьма полезным прекурсором для синтеза многочисленных биологически активных соединений.

В данной работе было показано, что использование смеси амина и донора галогенной связи приводит к синергетическому каталитическому эффекту (Рисунок 1). Для уточнения механизма катализа протекающей реакции были проведены эксперименты, показавшие, что добавка донора галогенной связи увеличивает нуклеофильную и уменьшает осно́вную роль амина. В данном исследовании было впервые обнаружено, что донор галогенной связи (трифлат дифенилиодония) показывает бо́льший каталитический эффект, чем классическая металлсодержащая кислота Льюиса (трифлат цинка), а также суперкислота Бренстеда (трифторметансульфоновая кислота).

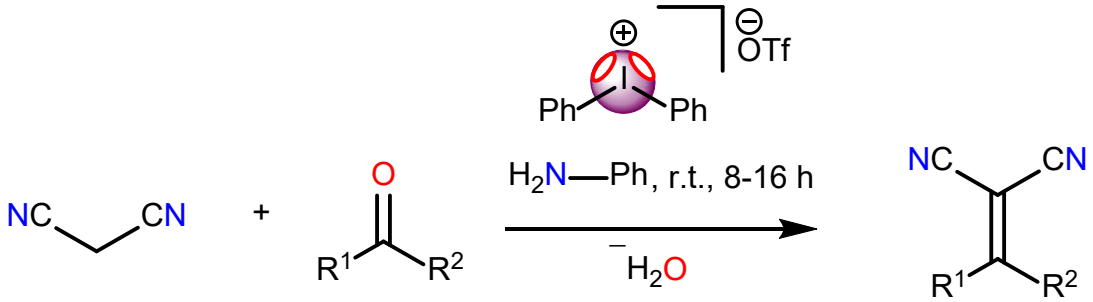


Рисунок 1. Конденсация Кнёвенагеля и используемые амин и донор галогенной связи для тандемного катализа.

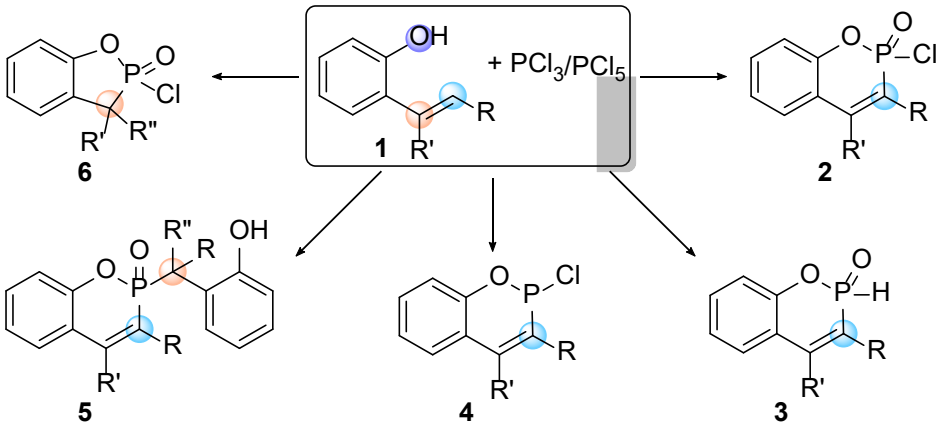
Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 23-23-00091 (синтетическая часть) и гранта СПбГУ 101746143 (кинетические эксперименты).

2-ГИДРОКСИСТИРОЛЫ В СИНТЕЗЕ ФОСФАКУМАРИНОВ И БЕНЗОФОСФОЛЕНОВ

Татаринов Д.А.[1,2], Микуленкова Э.А.[1,2], Миронов В.Ф.[1,2]

[1] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.*
[2] *Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18*
datint@iopc.ru

Фосфорсодержащие гетероциклы обладают широким сппктром биологической активности [1]. Разработка эффективных методов синтеза фосфорсодержащих геиероциклов является актуальной и перспективной задачей. В данной работе предложен дивергентный синтез фосфакумаринов и бензооксафосфоленов на основе реакций 2-гидроксистиролов с PCl_3 и PCl_5. Нами было обнаружено, что в ходе реакции 2-алкенилфенолов **1** с PCl_5 возможно образование бензофосфоринов **2**. В тоже время результат взаимодействия 2-алкенилфенолов **1** с PCl_3 в значительной степени зависит от условий проведения реакции и может приводить к образованию как бензофосфоринов **2-5**, так и бензофосфоленов **6**.



ЛИТЕРАТУРА

1. Heidel K. M., Dowd C. S. *Future Med. Chem.*, 2019, *11*, 1625–1643.
2. Rodriguez J. B., Gallo-Rodriguez C. *ChemMedChem*, 2019, *14*, 190–216.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-23-01134.

RH(II)-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ РЕАКЦИИ ИЗОКСАЗОЛ-ТРИАЗОЛЬНЫХ ДИАД: СИНТЕЗ 1,3-ДИАЗЕПИНОВ

Титов Г.Д., Урусова С.В., Ростовский Н.В.

Санкт-Петербургский государственный университет
198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетский пр. 26.
gdtitov@mail.ru

1,3-Диазепины представляют собой привилегированный класс соединений в медицинской химии, так как данный каркас широко распространён как в природных объектах, так и в лекарственных средствах, одобренных FDA [1]. Стоит отметить, что прикладной потенциал полностью ненасыщенных неаннелированных производных 1,3-диазепина является практически неизученным в связи с ограниченностью известных методов синтеза подобных соединений [2].

В данной работе представлен двухстадийный метод синтеза 1,3-диазепинов **3** из пропаргилизоксазолов **1**. Первая стадия синтеза заключается в медь-катализируемом азид-алкиновом циклоприсоединении, ведущем к изоксазол-триазольной диаде **2**, внутримолекулярная реакция которой приводит к единственному продукту реакции – диазепину **3**, структура которого была подтверждена методом РСА (Рис. 1).

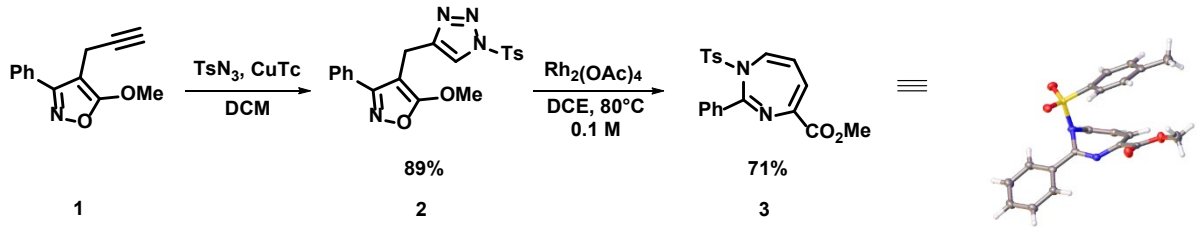


Рис. 1. Синтез 1,3-диазепина **3**.

Диазепины **3** обладают значительным синтетическим потенциалом. Так, в условиях фотолиза синим светом диазепин **3** трансформируется в имидазолин **4**, структура которого также была подтверждена методом РСА (Рис. 2.)

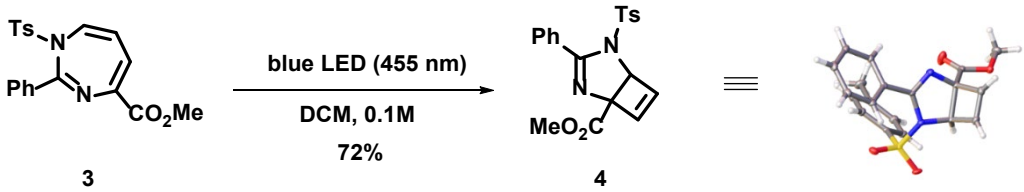


Рис. 2. Фотоиндуцируемая перегруппировка диазепина **3**.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malki, Y, Martinez, J, Masurier, N. *Med. Res. Rev.*, **2021**, 41, 2247– 2315.
2. Malki Y., Maillard L. T., Masurier N., *Eur. J. Org. Chem.,* **2022**, e202100492.

Детали работы будут обсуждены в рамках доклада. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-73-10184.

ХЛОРПЛАТИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ АРИЛБИПИРИДИНОВ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Тохтуева М.Д.[1], Мелехин В.В.[1,2], Парамонова А.В.[1], Абрамов В.М.[1], Ельцов О.С.[1]

[1]Научно-образовательный и инновационный центр химико-фармацевтических технологий Уральского федерального университета им. Первого Президента России Б.Н. Ельцина, Российская Федерация, 620062, Екатеринбург, ул. Мира 21а.
[2]Кафедра медицинской биологии и генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация, Екатеринбург, 620109, ул. Ключевская, 17.
maria.tokhtueva@urfu.ru

Современный арсенал химиопрепаратов для лечения онкологических заболеваний включает несколько комплексных соединений платины, к которым относятся цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин [1]. Несмотря на их клинический успех, лечение этими соединениями ограничено из-за высокой токсичности [2]. В настоящее время синтезируются соединения платины, отличающиеся по структуре от известных препаратов, в том числе от цисплатина. Предполагается, что разница в строении приведет к изменению механизма действия и, следовательно, к другому спектру противоопухолевой активности. Перспективным является синтез хлорплатиновых комплексов арилбипиридинов.

Противоопухолевый эффект восьми соединений платины был исследован на культивируемых клетках глиобластомы (A-172), карциномы легкого (A-549), карциномы печени (Hep-G2) и почки эмбриона человека (HEK-293) с помощью MTT-теста, по результатам которого для каждого образца был рассчитан индекс цитотоксичности ($IC_{50} \pm SE$). Для изучения типа клеточной гибели под действием наиболее перспективных комплексов платины были проведены дополнительные тесты с использованием флуоресцентных красителей, таких как Annexin V-FITC и пропидия йодид, акридиновый оранжевый и этидиум бромид и краситель JC-1. В качестве препарата сравнения использовался цисплатин.

В результате исследования установлена высокая биологическая эффективность двух комплексов Pt^{II} в отношении культивируемых клеток глиобластомы (IC_{50} от 15 до 41 μM). Важно отметить, что одно из изучаемых соединений проявило более высокую активность в сравнении с цисплатином на всех клеточных линиях, используемых в эксперименте. Дополнительные исследования позволили установить функциональные изменения под действием соединений Pt^{II}, характерные для активизации механизмов апоптоза: большое количество положительных по Annexin V-FITC клеток после их инкубации с исследуемыми комплексами, снижение потенциала митохондрий и морфологические изменения. Остальные 6 соединений показали меньшую активность.

По полученным данным можно сделать вывод, что комплексы арилбипиридинов обладают высокой перспективностью, как потенциальные противоопухолевые агенты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Критченков, А.С., Станишевский, Я. М., Скорик. Ю. А. *Хим.-фарм. журн.,* 2019, *1(53)*, 8-16.
2. Rybak, L. P., Mukherjea, D., Ramkumar, V. *Semin Hear*, 2019, *40(2)*, 197-204.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 23-23-00375.

УЧАСТИЕ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ АДГЕЗИОННОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ

Тухватуллин А.В., Кузьмина У.Ш., Вахитов В.А.

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, Российская Федерация

Эндотелиальная дисфункция отмечается в патогенезе многих воспалительных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний. Клетки эндотелия являются активными участниками межклеточных коммуникаций посредством целого ряда поверхностных молекул и рецепторов, в том числе рецепторов нейромедиаторов. В ряде исследований показана способность нейротрансмиттера глутамата влиять на адгезионные функции эндотелиоцитов, однако механизмы, связанные с участием его AMPA-рецепторов в данных процессах, изучены частично. Следует отметить, что в настоящее время глутаматные рецепторы AMPA подтипа рассматриваются как перспективная фармакомишень для коррекции ряда тяжелых неврологических заболеваний. Таким образом, изучение участия глутаматных AMPA-рецепторов в адгезионном взаимодействии эндотелия и иммунных клеток представляет большой научно-практический интерес.

В рамках исследования была проведена оценка влияния агониста (глутамат, 100 мкМ, 24 ч) и антагониста AMPA-рецепторов (NBQX, 100 мкМ, 24 ч) на поверхностную экспрессию одной из ключевых эндотелиальных молекул клеточной адгезии VCAM-1 с использованием метода проточной цитофлуориметрии. Объектом исследования служили эндотелиальные клетки HUVEC, выделенные из пупочной вены человека. Согласно полученным данным, блокада AMPA-рецепторов глутамата приводит к достоверному снижению представленности молекулы VCAM-1 на поверхности интактных эндотелиоцитов на 30 % ($p<0.05$). Предварительная блокада рецепторов с последующим внесением глутамата также негативно влияет на уровень экспрессии изучаемой молекулы адгезии. При моделировании воспаления *in vitro*, клетки обрабатывали 4 часа провоспалительным цитокином TNFα (100 нг/мл) перед добавлением лигандов рецепторов глутамата. На фоне активации клеток TNFα наблюдалось повышение экспрессии VCAM-1 в 14-15 раз, однако статистически значимых изменений в уровне экспрессии данной молекулы, как при блокаде AMPA-рецепторов, так и при стимуляции глутаматом, обнаружено не было.

В совокупности результаты работы указывают на участие глутаматных AMPA-рецепторов в регуляции адгезионной функции эндотелиоцитов посредством влияния на молекулу VCAM-1. Дальнейшие исследования позволят раскрыть возможности использования рецепторов глутамата, дополнительно, как мишени для коррекции эндотелиальной дисфункции.

Работа выполнена в соответствии с планом госзадания ИБГ УФИЦ РАН № 122041400169-2.

СИНТЕЗ ПИРАЗОЛ-СОДЕРЖАЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ПЕРЕНОСЧИКОВ МОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ MCT1 И MCT4

Фонарёва И.П.[1], Щегравина Е.С.[1], Свирщевская Е.В.[2], Федоров А.Ю.[1]

[1]Нижегородский государственный университет им Н.И. Лобачевского, 603022, Россия, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23.
[2]Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
fonareva.ira@mail.ru

Раковые клетки показывают высокую зависимость от гликолиза, проявляющегося как в гипоксических условиях, так и в нормаксических (эффект Варбурга), что приводит к образованию молочной кислоты. Перенос молочной кислоты через плазматическую мембраны осуществляется, главным образом, монокарбоксилатными транспортерами 1 и 4 (MCT1 и MCT4) [1-2].

Синтезированы 11 пиразол-содержащих карбоновых кислот как потенциальных ингибиторов MCT1/4. Ключевой трансформацией выступила C-H активация 2-хлорбензилированного пиразола 2 с арилбромидами с целью создания ряда 5-замещенных пиразолов. Проводятся биологические испытания по влиянию целевых карбоновых кислот 7a-k на накопление молочной кислоты раковыми клетками.

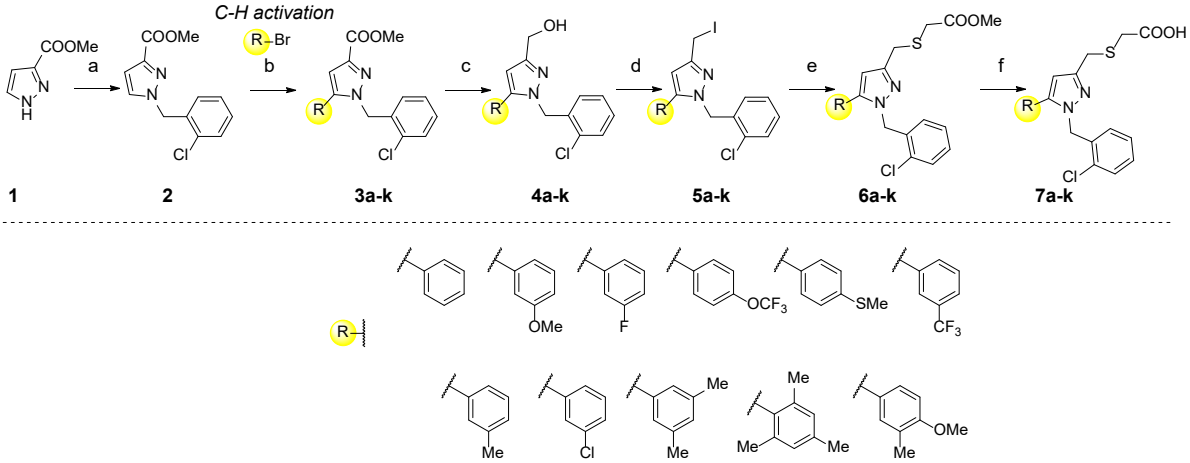


Схема 1. Синтез ряда ингибиторов MCT1/4.

Условия и реагенты: a) 2-хлорбензилбромид, NaH, 1,4-diox, RT→60°C, o/n; b) RBr, $Pd(OAc)_2$, *n*-$BuAd_2P$, K_3PO_4, пивалевая кислота, DMF, 130°C, o/n; c) (i) $LiAlH_4$, THF, 0°C, o/n или (ii) $LiAlH_4$, THF, -30°C, 1.4 ч; d) I_2, PPh_3, имидазол, DCM, 0°C, 5 ч; e) метил тиогликолат, Na_2CO_3, MeCN, RT, o/n; f) $LiOH{\cdot}H_2O$, THF-MeOH-H_2O, RT, o/n.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Z.-H. et al. *EBioMedicine*. **2021**, *73*. 103627-103627.
2. Kobayashi M. et al. *Pharmacol. Ther.* **2021**, *226*. 107862.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-13-00158.

КОНЪЮГАТЫ АНАЛОГОВ ЕНДИИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Хмелевская Е.А., Данилкина Н.А., Силонов С.А., Балова И.А.

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)
Университетская наб. 7/9, 199034 Санкт-Петербург, Россия
st099057@student.spbu.ru

Ендииновые антибиотики - уникальный класс природных соединений, которые проявляют высокую противоопухолевую активность, благодаря их способности подвергаться циклизации Бергмана [1]. Однако, несмотря на данный факт большинство ендиинов как природных, так и их синтетических аналогов обладают низкой водорастворимостью и селективностью по отношению к раковым клеткам. Целью нашей работы является разработка методов синтеза конъюгатов аналогов ендииновых антибиотиков с различными опухоль-ориентированными лигандами и изучение их противоопухолевой активности.

Для синтеза функционализированных ендиинов мы использовали ранее разработанный метод, основанный на сочетании реакции Соногаширы, йод-промотируемой циклизации и циклизации по Николасу. Кроме того, нами было показано, что оптимальным методом для получения аналогов ендиинов является циклизация по Николасу через аренсульфонамидную группу [2].

Целевые конъюгаты синтезировали с помощью клик-реакций. Ендиин с *NCS*-группой как универсальной аминореактивной группой использовался для клик-модификации с аминами, а ендиин с терминальной тройной связью – для получения конъюгатов через медь катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC). Разработанный нами подход является оптимальным для получения конъюгатов аналогов ендииновых антибиотиков с суммарным выходом на 6 стадий от 11 до 46%. Полученные целевые соединения стабильны при получении и хранении.

Для всех полученных конъюгатов была исследована их цитотоксичность на клеточных линиях HEK293 (7.98±1.91 mkM – 16.73±1.98 mkM) и HeLa (9.76±2.13 mkM – 100 mkM).

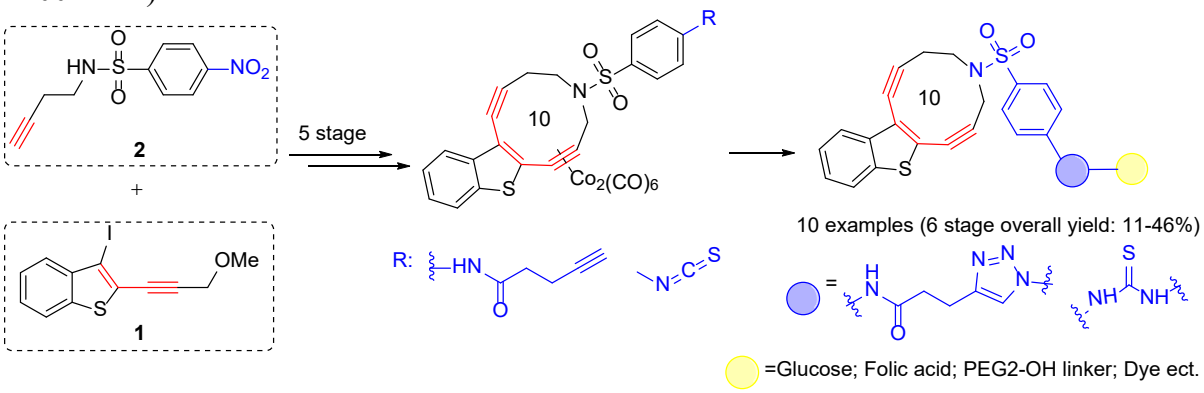


Схема 1. Схема получения конъюгатов аналогов ендииновых антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94* (2), 660–661;
2. Danilkina, N.A. et al, *Molecules* 2022, 27, 6071.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №21-13-00218.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ДАННЫХ ДО ИСПЫТАНИЙ *«IN VITRO»* НА ПРИМЕРЕ ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЯМИ

Хризанфоров М.Н.[1,2], Лазарева А.А.[1,2], Гибадуллина Э.М.[1], Чугунова Е.А.[1], Бурилов А.Р.[1], Милюков В.А.[1], Синяшин О.Г.[1], Алабугин И.В.[1,3]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[2]Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
[3]Университет штата Флорида, Факультет химии и биохимии, США 95 Chieftan Way, Таллахасси, Флорида, 32306-3290, США
khrizanforov@gmail.com

В настоящее время, все больше возрастает интерес к изучению соединений, обладающих антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами. Фенолы являются одной из важных классов органических соединений, проявляющих эти свойства. Вещества для исследований «*in vitro*» и «*in vivo*» зачастую подбираются эмпирически, что в свою очередь требует огромных финансовых вложений. Выявление пространственно затрудненных фенолов с такими свойствами до исследований "*in vitro*" и «*in vivo*» представляет сложность. Электрохимические данные могут быть использованы для предварительного определения потенциально активных фенолов, что и являлось предметом данной работы.

Электрохимические методы обладают преимуществами, такими как высокая чувствительность и способность изучать влияние структурных особенностей соединений на их активность.

Целью данного исследования является разработка электрохимического подхода для выявления пространственно затрудненных фенолов с антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами. В данной работе мы представляем результаты анализа электрохимических данных для ряда фенолов с известными активностями. Было выявлено, что электрохимические характеристики связаны с фенол-хиноновым равновесием. Этот подход позволяет предсказать потенциально активные фенолы с антиоксидантными и противоопухолевыми свойствами. Результаты этого исследования имеют практическое значение для поиска новых соединений с высокой биологической активностью и разработки противоопухолевых препаратов.

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 АЗОЛИЛМЕТИЛАЗОЛОВ С ВЫСОКОЙ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Цаплин Г. В.[1], Шуракова А. О.[1], Климонов А. И.[1], Башкалова Е. И.[1], Маркасов Г. В.[1], Алексеенко А.Л.[1,2], Попков С. В.[1]

[1] Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.20.
[2] Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47.
tsaplin.g.v@muctr.ru

В современной медицинской химии особое место занимают препараты для борьбы с грибковыми заболеваниями. Наиболее популярным классом являются азолы, с характерной формакофорной группой имидазолом или 1,2,4-триазолом. Они обладают системным действием и низкой токсичностью. Азолы обеспечивают ингибирование ланостерин-альфа-деметилазы (CYP51Y) и нарушают проницаемость мембраны грибной клетки. Они применяются в клинической практике и попадают в топ 200 самых продаваемых лекарственных препаратов, например, вориконазол (Рисунок 1) [1].

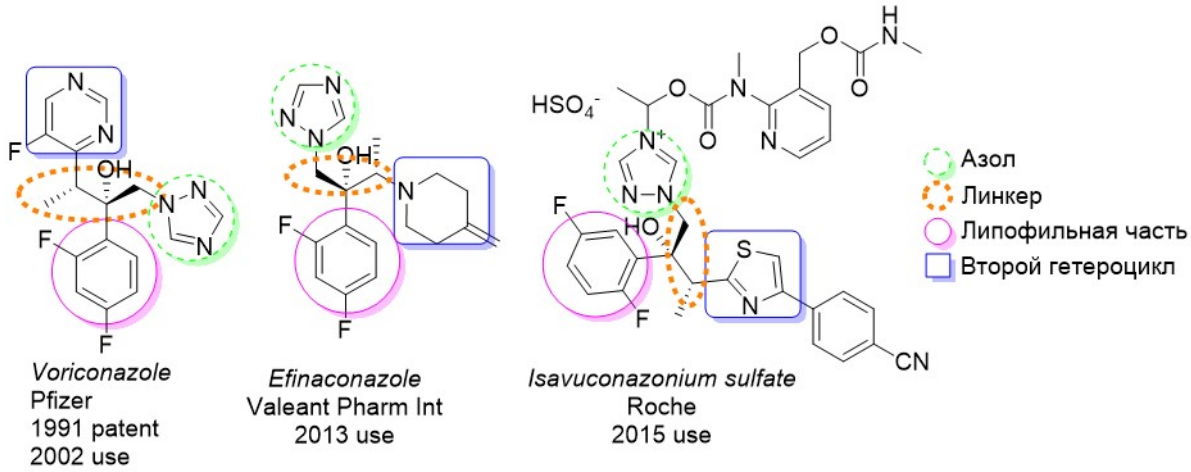


Рисунок 1 – Современные лекарственные препараты для борьбы с микозами

Работа посвящена разработке нового дизайна азолов для лечения грибковых заболеваний. Нами был предложен дизайн 1,2,4-триазол-1-илметилазолов с характерным изменением молекулярного строения действующих веществ (Рисунок 2). [2,3].

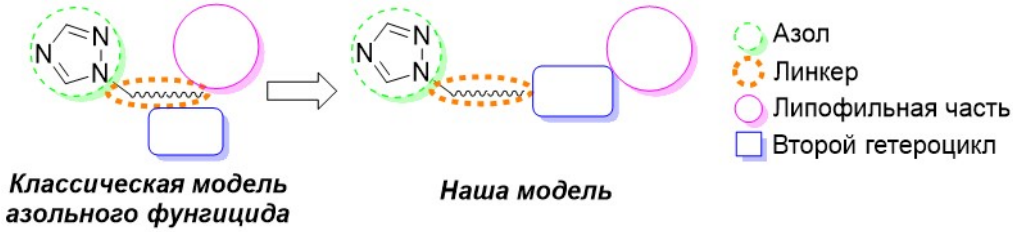


Рисунок 2 – Новый подход к дизайну фунгицидов

Разработаны методы получения новых рядов соединений и показана их эффективность в биологических испытаниях *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Njarðarson J.T. et. al. *J. Chem. Ed.*, 2010, *87*, 1348.
2. Патент РФ № 2757808 (2021). Цаплин Г.В. и др.
3. Патент РФ № 2794339 (2023). Цаплин Г.В. и др.

ФУНКЦИОНАЛИЗРОВАННЫЕ БЕНЗИЛАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Шакиров А.М.[1,2], Гибадуллина Э.М.[1], Волошина А.Д.[1], Бурилов А.Р.[1]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[2] Казанский национальный исследовательский технологический университет, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, 68
shakirov-adel@inbox.ru

Онкологические заболевания занимают второе место в перечне причин смертности населения, являясь одной из самых трудно решаемых проблем нашего времени. Экология, генетические предрасположенности, стресс - это причины появления дисбаланса между антиоксидантами и прооксидантами, и как следствие дальнейшее образование и развитие злокачественных опухолей. Известно, что пространственно-затрудненные фенолы, выполняют ключевую роль в системе естественной антиоксидантной защиты живого организма, являясь по сути редокс-активными структурами способными снижать окислительный стресс.

Целью настоящей работы является синтез изучение цитотоксичности *in vitro* новых полифункциональных пространственно-затрудненных фенолов (ПЗФ).

Для достижения цели нами было принято решение вводить в структуру ПЗФ функциональные фрагменты - аминоацетали. Обосновывается это тем, что ацетальная группа удобна для дальнейшей функционализации различными биологически активными фенолами, открывая широкие возможности для получения различных новых редокс-активных соединений.

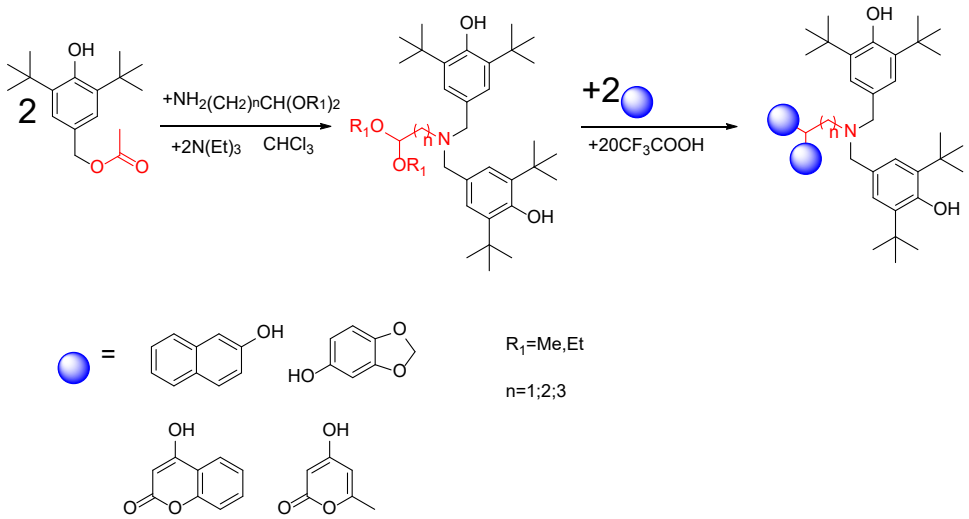


Схема 1. Получение новых функционально замещённых пространственно-затрудненных фенолов.

Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI или ESI).

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

ПРОИЗВОДНЫЕ 2,4-ДИНИТРОФЕНОЛА, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Шеленкова И.Е.[1], Хасханова И.М.[1], Нестерова А.И.[1], Островерхов П.В.[1], Грин М.А.[1], Абакумов М.А.[2]

[1] Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет,
119454, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, д. 78
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Национальный исследовательский технологический университет МИСиС,
117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
ishelenkova@yandex.ru

В последнее время наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей ему неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). По данным исследований DIREG1 и DIREG2 (более 50 тысяч участников) совокупная распространенность НАЖБП во всем мире составляет 32,4% по данным на 2022 [1]. Для эффективного контроля и лечения этого метаболического расстройства существует ограниченное количество медикаментозных методов, специфичных для НАЖБП. При возникновении осложнений таких как: фиброз и цирроз печени возможно оказание лишь паллиативной помощи или использование трансплантации. В связи с этим и возникает необходимость разработки лекарственного средства для успешного лечения НАЖБП.

Одной из многообещающих молекул является 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ), изменяющий активность митохондрий. 2,4-ДНФ действует как протонофор, перенося протоны через мембрану митохондрий и рассеивая протонный градиент и разрывает тем самым дыхательную цепь переноса электронов.

Ранее 2,4- ДНФ широко использовался как жиросжигатель, однако из-за кардио- и гепатотоксичности пришлось отказаться от его клинического применения [2]. Серьезные побочные эффекты от использования 2,4-ДНФ требует разработки эффективной лекарственной формы для снижения токсического действия и доставки препарата в печень.

В настоящее время имеется мало экспериментальных работ, направленных на разработку лекарственной формы 2,4-ДНФ для перорального и инвазивного введения. Шульман и соавторы синтезировали и изучили метиловый эфир 2,4-ДНФ, который показал себя как более безопасный, но не менее активный, чем 2,4-ДНФ, разобщитель окислительного фосфорилирования с анти-НАЖБП активностью [3].

Поэтому в данной работе нами был разработан и синтезирован ряд простых эфиров 2,4-ДНФ с повышенной липофильностью для снижения токсичности, включающий в себя пропиловый, пропаргиловый, пропиламиновый и глицидиловый эфиры. Активность полученных производных подтверждали в ходе испытаний *in vitro.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Quek J., et al. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology,* 2023, *8(1)*, 20–30.
2. Sousa D., Carmo H., Roque Bravo R., et al. *Archives of Toxicology,* 2020, *94(4)*, 1071–1083.
3. Goedeke L., Shulman GI. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2021, 101178.

ВОЗМОЖНОСТЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АП-КОНВЕРСИОННОЙ ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Шляпкина В.И., Куликов О.А., Якобсон Д.Э., Мельникова Е. М., Макаров А.О.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевистская, д. 68.
shlyapkina.98@mail.ru

Фотодинамическая терапия – динамично развивающийся способ терапии онкологических заболеваний. Комбинирование света видимой области спектра с фотосенсибилизатором запускает каскад реакций для генерации синглетного кислорода, являющегося токсином для раковых клеток. Одними из широко используемых фотоактивных компонентов для проведения процедур являются - фуранокумарины (ФК). За счет комбинации с ультрафиолетовым излучением диапазона А (УФА), ФК, активируясь, способны образовывать моноаддукты с молекулой ДНК, вызывая апоптоз и гибель клеток [1]. Данную особенность механизма действия можно модифицировать при помощи частиц, способных к ап-конверсионной люминесценции за счет преобразования излучения ближнего ИК-диапазона.

В качестве фотосенсибилизирующего компонента был выбран 8-метоксипсорален (8 МОП), широко используемый для проведения фототерапии. Ап-конверсионные частицы составом $NaYF_4$:20%Yb:0.25%Tm были получены при помощи совместного осаждения фторирующим агентом. Так как 8 МОП является очень липофильным веществом, для комбинации компонентов фотосенсибилизирующей системы была разработана эмульсионная форма на основе персикового масла и лецитина. Данная лекарственная форма также благоприятно влияет на реализацию фотобиологического эффекта фуранокумарина в организме.

Изучение фотобиологической активности разработанной эмульсионной формы проводилось на линейных мышах C57Bl/6. Для моделирования патологии был выбран опухолевый штамм карциномы легкого Lewis (LLC). Взвесь измельченной опухоли имплантировалась подкожно. Полученную эмульсию вводили интратуморально. Для возбуждения ап-конверсионного компонента лекарственной формы использовался непрерывный диодный лазер с $\lambda \approx 980$ нм. Терапия сравнения проводилась с помощью хлорина Е6 и возбуждающего излучения с $\lambda \approx 660$ нм.

Полученная эмульсия масло в воде имела средний размер везикул 481±20 нм при размере ап-конверсионных твердых частиц 820 нм.

Животные с опухолью через 30 дней после фототерапии с использованием эмульсии имели выживаемость 83%. В группе без терапии - 66%, в группе с терапией хлорином Е6 – 25%. Темп роста опухолевого узла был наиболее медленным в группе с введением эмульсии. С 10-х до 22-х суток средний объем опухолевого узла у мышей, получивших эмульсию, был достоверно меньше по сравнению с группой мышей без лечения.

Полученные данные говорят о перспективности дальнейшего изучения новой эмульсионной формы 8-метоксипсоралена, содержащей ап-конверсионные частицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ben-Hur E., Song P.S. *Adv. Rad. Biol.,* 1984, *11,* 131-171.

РАЗРАБОТКА УНИВЕРСАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ 2-Н-1,2,3-ТРИАЗОЛА

Шуваев А.Д.[1,2], Титенкова К.Ю.[1,2], Феоктистов М.А.[1,2], Ферштат Л.Л.[1]

[1]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.
[2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
aleksandrbrauer17@gmail.com

Производные 2-*H*-1,2,3-триазола (2-*H*-1,2,3-триазолы, 2-*H*-1,2,3-триазол-1-оксиды, 2-*H*-1,2,3-триазол-1-имины) являются важными представителями гетероциклических соединений, обладающих широким спектром применения в медицине, аграрном секторе, синтезе биологически активных соединений. Конструирование подобных систем осложнено необходимостью использования соединений тяжелых металлов в ходе синтеза. Однако создание универсального электрохимического метода синтеза позволит повысить доступность данных соединений для исследователей и расширит библиотеку фармакологически ориентированных молекулярных структур.

В ходе исследований было обнаружено, что при использовании углерод-платиновой и углерод-никелевой электродных пар с использованием 0,1 М раствора перхлората лития в метаноле или смеси вода-ацетонитрил 1:9 в качестве электролита происходит окисление атома азота гидразонных групп. Данный факт позволил провести три серии синтезов с использованием α-*трет*-бутилимино-, α-гидразоно-, α-оксиминогидразонов **1** в качестве исходных соединений (рисунок 1).

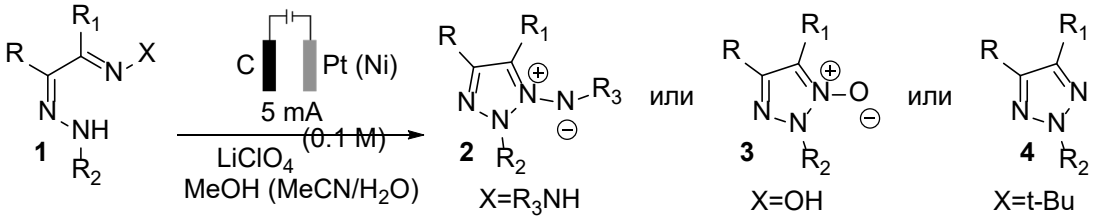


Рисунок 1. Общая схема проведенных серий синтезов

Разработанный метод отличается экологичностью, атомной экономичностью, толерантностью к функциональным группам и позволил синтезировать более 60 соединений **2-4** с высокими выходами (40-98%). Кроме того, в работе показана возможность получения несимметричных 2-*H*-1,2,3-триазол-1-иминов **2**, что ранее в литературных источниках не встречалось.

В качестве доказательства биологической активности полученных соединений для 1,2,3-триазол-1-оксидов **3** были проведены предварительные исследования на NO-донорную способность. Результаты показали высокую способность исследованных соединений к выделению NO (27-40%). Данный результат также является первым описанным прецедентом исследования NO-донорной способности 2-*H*-1,2,3-триазол-1-оксидов *in vitro*.

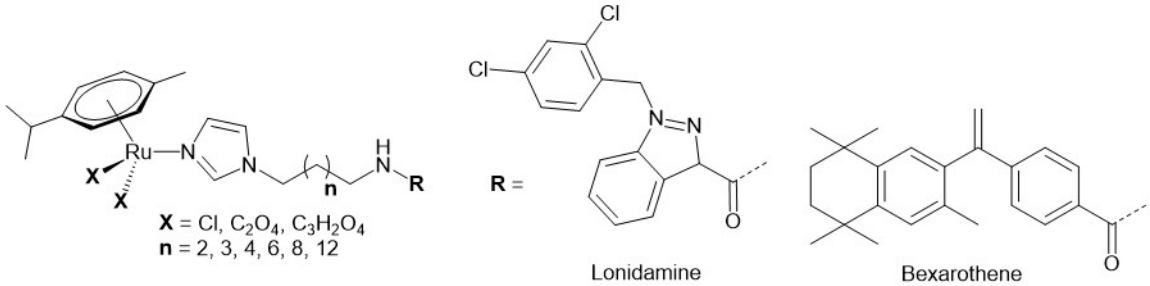
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-73-10109.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ГИБРИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ С ЛОНИДАМИНОМ И БЕКСАРОТЕНОМ

Шутков И.А., Мельничук Н.А., Милаева Е.Р., Назаров А.А.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 3.
ia.shutkov@gmail.com

За последние годы соединения рутения стали перспективной заменой платиновых препаратов для химиотерапии злокачественных новообразований. В 2021 году препарат BOLD-100 был одобрен FDA в качестве орфанного препарата для лечения рака желудка. Перспективным направлением при этом является объединение в одной молекуле металлосодержащего соединения-лидера и органического биологически активного фрагмента, которое может способствовать оптимизации профиля противоопухолевой активности и важных фармакокинетических параметров.



В данной работе были получены комплексы рутения с фрагментом противоопухолевых препаратов лонидамина и бексаротена, которые используются в клинической практике [1-3]. Предложен подход к увеличению устойчивости металлоорганических соединений к реакциям лигандного обмена, которые в дальнейшем могут усложнить изучение противоопухолевой активности и привести к побочным эффектам. Для полученных соединений определены значения противоопухолевой активности в *in vitro* тестах на серии клеточных линий рака человека, проведен анализ структура-активность и отобраны соединения-лидеры, для которых изучена способность индуцировать апоптоз опухолевых клеток и приводить к активации каспаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nosova Y.N., Karlov D.S., Pisarev S.A., Shutkov I.A., Palyulin V.A., Mathurin B., Milaeva E.R., Dyson P.J., Nazarov A.A. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2017, *839*, 91–97.
2. Shutkov I.A., Mazur D.M., Borisova N.E., Milaeva E.R., Nazarov A.A. *MolBank*, 2022, *2022(4)*, M1506.
3. Shutkov I.A., Okulova Y.N., Mazur D.M., Melnichuk N.A., Babkov D.A., Sokolova E.V., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. *Pharmaceutics*, 2023, *15(5)*, 1366.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-63-00016.

SYNTHESIS OF 2,4-DISUBSTITUTED FURANS VIA EXTENDED COREY-CHAYKOVSKY REACTION

Shcherbakov R.O., Myasnikov D.A., Uchuskin M.G.

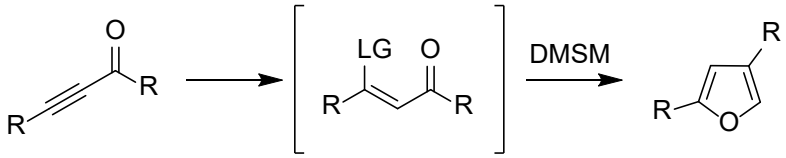
Perm State University, 614990, Perm, Bukireva 15 str.
romanshcherbakov00@gmail.com

Furans play an important role in modern organic and medicinal chemistry. They exhibit versatile reactivity and are used as multifunctional building blocks for the synthesis of various organic compounds.

In 1961, Corey and Chaykovsky introduced sulfur ylides into synthetic practice as a reagent for the simple and efficient preparation of three-membered rings from the corresponding carbonyl compounds, imines, and alkenes [1].

It has recently been found that in the reaction of β,β-diaryl-α,β-unsaturated ketones with dimethylsulfonium methylide, vinyloxiranes are intermediates that undergo ring expansion without the addition of a catalyst to form trisubstituted 2,5-dihydrofurans. This process can be called the extended Corey-Chaykovsky reaction [2].

In this work, we present a method for the synthesis of 2,4-disubstituted furans based on an extended version of the Corey-Chaykovsky reaction [3].



Shame 1. Proposal approach

REFERENCES

1. Corey E. J., Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc*., 1965, *87*, 1353–1364.
2. Vshivkov D. K., Sorotskaja L. N., Merkushev A. V., Uchuskin M. G. *Chem. Heterocycl. Compds*., 2021, *57*, 857– 860.
3. Shcherbakov R.O., Myasnikov D.A., Trushkov I.V., Uchuskin M.G. *J. Org. Chem.,* 2023*,* ASAP

This work was supported by Russian Science Foundation № 21-73-10063.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПОИСКА ИНГИБИТОРОВ БЕЛКА-ТРАНСПОРТЕРА Р-ГЛИКОПРОТЕИНА

Абаленихина Ю.В., Петров А.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н.

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

Р-гликопротеин (Pgp) – это АТФ-зависимый белок-транспортер, который относится к супер-семейству ABC-транспортеров [1]. Доказано, что феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) связан со свехэкспрессией Pgp. Выявление и разработка ингибиторов Pgp является хорошим способом избежать МЛУ. Вычислительные исследования, в частности модели *in silico,* способны спрогнозировать ингибирующие свойства вещества [2].

Цель – оценить ингибирующие свойства бутионинсульфоксимина (БСО) в отношении Р-гликопротеина *in silico и in vitro.*

Материалы и методы. Исследование было выполнено в 2 этапа: *in silico и in vitro*. Структура рецептора была получена методом гомологичного моделирования (SWISS-MODEL) с использованием аминокислотной последовательности hPGP (Uniprot: P08183) на основе 7A69 (https://www.rcsb.org/structure/7A69). Подготовка рецептора к доккингу выполнена с помощью Autodock Tools. Молекулярный доккинг выполнен с помощью autodock vina. Эксперименты *in vitro* выполнены на линии клеток аденокарциномы ободочной кишки человека (Caco-2), которую культивировали в Дульбекко модифицированной среде Игла с содержанием глюкозы 4500 мг/л, L-глутамина 4 мМ, 15% бычьей сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина в течение 21 суток. Затем в среду добавляли БСО до достижения его концентрации в среде 50, 100 или 500 мкМ и инкубировали в течение 3 ч. Активность Pgp оценивали по транспорту его маркерного субстрата – фексофенадина через монослой клеток линии Caco-2 в трансвелл-системе. Концентрацию фексофенадина оценивали методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. Количество Pgp оценивали методом вестерн блот. Результаты анализировали с помощью ANOVA.

Результаты. Аффинность в паре белок–лиганд рассчитана с помощью ПО AutoDock Vina при использовании подхода гибкого докинга относительно нежестких фрагментов молекул лигандов. Результаты молекулярного докинга показали, что бутионинсульфоксимин может образовывать водородные связи с аминокислотными остатками активного центра белка-транспортера. При этом количество гидрофобных контактов было равно 9, а оценочная энергия связывания в среднем составила 4,5 ккал моль$^{-1}$, что свидетельствует об ингибирующей способности БСО в отношении Pgp. В экспериментах *in vitro* получено, что активность Pgp снижалась при использовании БСО в концентрациях 50–500 мкМ максимально на 47,7% (p=0,040) без изменения относительного количества белка-транспортера.

Вывод. Метод молекулярного докинга позволяет выявить ингибиторы Pgp. БСО оказывает ингибирующий эффект на активность белка-транспортра Pgp на клеточной линии Caco-2, что подтверждено *in silico и in vitro.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Якушева Е.Н., Титов Д.С. *Биохимия*, 2018, *83 (8)*, 1148-1172.
2. Lagares L.M., Novič M. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, *23(23)*, 14804.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЭКОЛОГИЗИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ ВЫСОКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ ФИТОПАТОГЕНОВ ЗЕРНОВЫХ И БОБОВЫХ КУЛЬТУР

Акылбеков Н.И.[1,2]*, Жаппарбергенов Р.У.[1,2], Чугунова Е.А.[3], Бурилов А.Р.[3], Матвеева В.И.[3], Аппазов Н.О.[1,2], Жанаков М.Н.[4], Турманов Р.А.[1], Жумадилова Ж.Ш.[1,2], Битиков Б.А.[2], Дуйсембеков Б.А.[5], Болтаева Л.А.[5]

[1]Кызылординский университет им. Коркыт Ата,
120014, Казахстан, г. Кызылорда, ул. Айтеке би, 29А.
[2]Казахский научно-исследовательский институт рисоводства им. И.Жахаева,
120008, Казахстан, г. Кызылорда, проспект Абая, 25Б.
[3] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[4]Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева
010000, Казахстан, Алматинский район, г. Астана, ул. Сатбаева, 2.
[5]Казахский НИИ защиты и карантина растений им. Ж.Жиембаева,
А30М0Н6, Казахстан, г. Алматы, ул. Култобе, 1
E-mail: nurgali_089@mail.ru

Патогенные грибы растений остаются серьезной глобальной проблемой для продовольственной безопасности и здоровья человека [1]. Грибковая инфекция может привести к серьезному снижению урожайности сельскохозяйственных культур и привести к значительным экономическим потерям в сельском хозяйстве [2].

Несмотря на широкий спектр биологической активности бензофуроксанов, возможность их применения в медицине ограничена их низкой растворимостью в воде, тем самым сужая круг их возможных лекарственных форм. В данной работе [3] изучена возможность создания новых водорастворимых солей, представляющих интерес в качестве экологизированных веществ, обладающих высокой биологической активностью против фитопатогенов зерновых и бобовых культур (рис, ячмень, пшеница, люцерна, донник, сахарное сорго), на основе ранее практически нерастворимых производных бензофуроксанов, содержащих терминальный третичный атом азота.

Полученные соли показали хорошую эффективность предпосевной обработки семян сельскохозяйственных культур при концентрациях 20-40 ммоль. В некоторых случаях обработка семян солями приводит не только к улучшению всхожести семян, но и к подавлению роста микрофлоры.

Таким образом, полученные водорастворимые соли бензофуроксанов можно рассматривать как перспективные соединения для дальнейшей разработки как в качестве стимуляторов прорастания семян, так и регуляторов роста микрофлоры сельскохозяйственных культур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang L., Li C., Zhang Y., Qiao Ch., Ye Y. *J. Agric. Food Chem.*, **2013**, *61*, 8632−8640.
2. Wilson R.A.; Talbot N.J. *Microbiology (Reading, U.K.)*, **2009**, *155*, 3810−3815.
3. Chugunova E., Matveeva V., Tulesinova A., Iskanderov E., Akylbekov N., Dobrynin A., Khamatgalimov A., Appazov N., Boltayeva L. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, *23*, 14902.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (№ AP19677249) и Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан (НТП № BR10764960).

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНОЙ МНОГОЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПЛАТФОРМЫ НА ОСНОВЕ НОВЫХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Александрова Ю.Р.[1], Мункуев А.А.[2], Можайцев Е.С.[2], Суслов Е.В.[2], Цыпышев Д.О.[2], Волчо К.П.[2], Салахутдинов Н.Ф.[2], Неганова М.Е.[1]

[1]Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, Россия, г. Черноголовка, Северный пр-д, д. 1.
[2] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Россия, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 9
aleksandrova@ipac.ac.ru

Болезнь Альцгеймера является серьезной социально-экономической проблемой большого числа развитых стран. Несмотря на то, что в последние годы был продемонстрирован широкий спектр протоколов лечения этого заболевания, доступные в настоящее время подходы всё ещё обладают ограниченной эффективностью, что демонстрирует необходимость разработки новых стратегий, которые могли бы устранить существующие критические пробелы.

В данном исследовании с использованием комплексного подхода, включающего серию экспериментов *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* был проведен анализ нейропротекторных свойств новых гидроксамовых кислот, содержащих монотерпеновые фрагменты, синтезированных в качестве эффективных агентов для лечения болезни Альцгеймера, в результате которого было обнаружено соединение-лидер - (*S,E*)-*N*-гидрокси-4-(3-оксо-3-(((4-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил)метил)амино)проп-1-ен-1-ил)бензамид.
Данная гидроксамовая кислота продемонстрировала наиболее перспективный профиль биологической активности, что выражалось в проявлении превосходных HDAC6-ингибирующих свойств и антирадикальной активности, а также способности модулировать агрегацию патологической формы β-амилоидного пептида 1-42. Более того, полученные в *in vitro* серии экспериментов результаты нашли отражение при изучении процессов, связанных с формированием гиппокампозависимой пространственной памяти у трансгенных животных линии 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера, а *ex vivo* анализ образцов головного мозга животных показал значительное снижение уровня малонового диальдегида, стимуляцию комплексов дыхательной цепи митохондрий до уровня клинически здоровых мышей дикого типа и замедление скорости образования агрегатов β-амилоида в зонах головного мозга, тем самым подтвердив нейропротекторные эффекты соединения.

В совокупности полученные результаты демонстрируют перспективность стратегии использования гидроксамовых кислот, содержащих монотерпеновые фрагменты, для лечения различных аспектов болезни Альцгеймера, а выявленное соединение-лидер может быть предложено для использования в качестве многообещающего терапевтического средства.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-23-00995.

СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-ГИДРОКСИ-2-ИНДОЛИДЕНБАРБИТУРОВЫХ КИСЛОТ

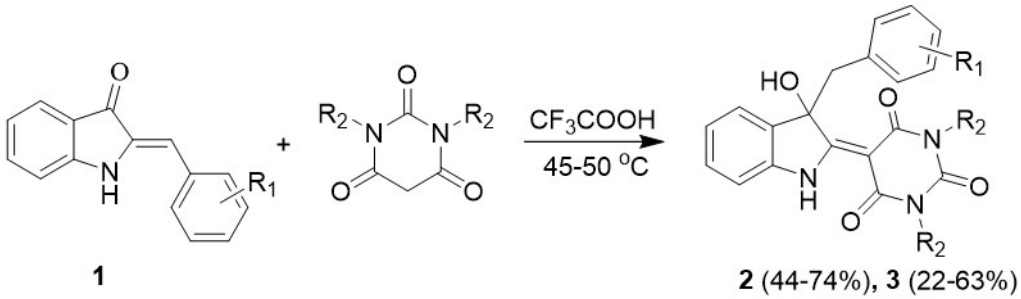
Алексеева Е.А.[1], Аксенова С.В.[1], Денисов Г.Л.[2], Алексеенко А.Л.[1], Попков С.В.[1], Вележева В.С.[2]

[1] Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.20.
[2] Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН 119991, ГСП-1, Москва, 119334, ул. Вавилова, 28.
alekseeva.e.a@muctr.ru

Функционализированные индолы — один из важнейших классов органических соединений, не только представляющих самостоятельный интерес как биологически активные вещества, но также используемых в синтезе полиядерных структур алкалоидоподобного типа. 2-Арилметилидениндолин-3-оны (гемииндигоиды) вызывают особый интерес за счет наличия в структуре енаминового и α,β-енонового фрагментов, позволяющего получить множество модификаций данного класса соединений [1-3].

Поиск новых соединений, обладающих фунгицидной активностью, относится к актуальным задачам химии азотсодержащих гетероциклических соединений.

Мы изучали реакцию взаимодействия гемииндигоидов **1**, содержащих различные заместители в фенильном кольце, с барбитуровыми кислотами в кислой среде, получив новый тип скаффолдов **2,3** – 3-гидрокси-2-индолиденбарбитуровые кислоты и доказали их строение (Рисунок 1).



R_1=H, 4-F, 4-CH_3, 4-CF_3, 4-OCH_3, 4-Cl, 2,4-Cl_2, 2,6-Cl_2, 4-Br, 3,4-$(OCH_3)_2$, 3,4,5-$(OCH_3)_3$, 3,5-Cl_2-2-OCH_3; R_2=H, CH_3.

Рисунок 1 – Синтез 3-гидрокси-2-индолиденбарбитуровых кислот

На основе гемииндигоидов разработаны доступные методы получения новых рядов соединений, таких как 5-(3-арил-3-гидрокси-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-илиден)пиримидин-2,4,6(1*H*,2*H*,5*H*)трионы и 5-(3-арил-3-гидрокси-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-илиден)-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,2*H*,5*H*)трионы и изучена их фунгицидная активность в биологических испытаниях *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Velezheva V.S. et. al. *Curr. Org. Synth.*, **2015**, *12*, 457.
2. Velezheva V.S. et. al. *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 41402.
3. Velezheva V.S. et. al. *Russ. Chem. Bull.*, **2013**, *62*, 850.

ОЛОВООРГАНИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ С ЛОЗАРТАНОМ: АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ И МЕХАНИЗМ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

Антоненко Т.А., Грачева Ю.А., Райкова О.А., Милаева Е.Р.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, с. 3
taisiya.antonenko@mail.ru

Оловоорганические соединения являются перспективными кандидатами для создания противоопухолевых препаратов. Основные механизмы антипролиферативной активности олова основаны на способности атома Sn связываться с SH-группами белков, а также промотировать окислительный стресс клетки. Недавние исследования показали, что лозартан (HLos) значительно препятствует росту злокачественных образований, за счет уменьшения компрессии в них.

Для новых оловоорганических комплексов с лозартаном состава Me_3SnLos (**1**), Ph_3SnLos (**2**), $Me_2Sn(Los)_2$ (**3**), $Et_2Sn(Los)_2$ (**4**), $Bu_2Sn(Los)_2$ (**5**), $Ph_2Sn(Los)_2$ (**6**) изучали антипролиферативную активность в отношении рака толстой кишки HCT-116 и диплоидной клеточной линии фибробластов человека WI-38 в сравнении с цисплатином. Выявлены соединения **1**, **2**, **5**, **6** с высокой активностью, тогда как исходный KLos неактивен. Также исследована способность соединений индуцировать апоптоз. Линия HCT-116 была предварительно обработана соединениями **1**, **6** и цисплатином в концентрации $2\times IC_{50}$. Установлено, что комплексы **1** и **6** значительно индуцируют апоптоз. Через 48 ч активация апоптоза протекает наиболее интенсивно (Рис. 1). Общий процент апоптотических клеток для комплексов олова колеблется от 53 до 65%. Полученные данные делают перспективным дальнейшее изучение полученных соединений в качестве новых препаратов для лечения рака.

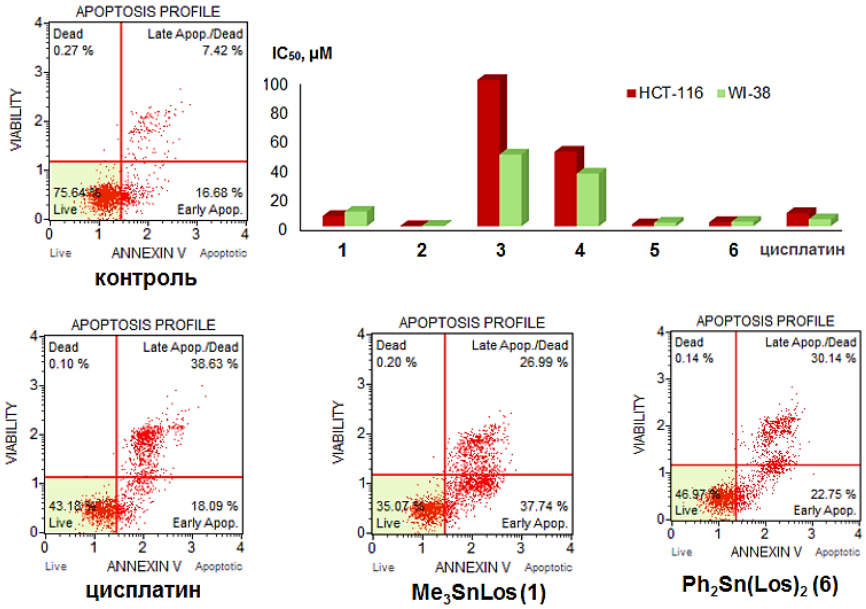


Рис. 1. Значения IC_{50} для соединений **1-6**, а также анализ апоптотического профиля методом проточной цитометрии на линии HCT-116 после обработки цисплатином и соединениями **1** и **6** через 48 ч.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-63-00016).

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ АБИРАТЕРОНА

Антонец А.А., Спицына Е.В., Ворошилкина К.М., Милаева Е.Р., Назаров А.А.

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, стр.3
antonets.anastasia.a@gmail.com

Исследование соединений рутения как аналогов платиновых противоопухолевых препаратов является актуальной и перспективной задачей в современной медицинской химии. Комплексы рутения демонстрируют меньшую общую токсичность, чем соединения платины, а разнообразие возможных механизмов действия может обеспечить решение проблемы первичной и приобретенной резистентности. Комплекс Ru(III) BOLD-100 был одобрен FDA в 2021 году в качестве орфанного лекарственного препарата для лечения рака желудка.

Интересным подходом дизайна новых противоопухолевых агентов является создание гибридных соединений, содержащих в своей структуре рутениевый центр и биологический активный органический лиганд. Подобный прием позволяет обеспечить оптимизацию противоопухолевой активности соединений, снижение общей токсичности и варьирование необходимых фармакокинетических параметров.

В представленной работе в качестве биологически активного органического фрагмента использовался лекарственный препарат Абиратерон, обладающий противоопухолевой активностью. Была получена серия соединений с металлсодержащими фрагментами Ru(II) типа RAPTA и Ru(III) типа NAMI и лигандами на основе Абиратерона.

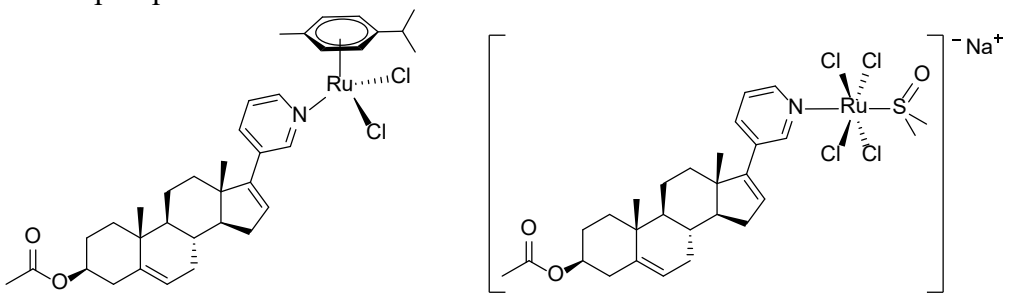


Рис. 1. Структуры комплексов Ru(II) и Ru(III) с пиридин-координированным лигандом

Полученные соединения были полностью охарактеризованы с использованием методов ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Антипролиферативная активность соединений была оценена *in vitro* с использованием МТТ-теста на клеточных линиях рака легкого A549, рака толстой кишки HCT116, рака молочной железы MCF7, на двух клеточных линиях рака предстательной железы PC3 и LnCap, а также на клеточной линии фибробластов легкого WI38. Была оценена способность полученных соединений индуцировать апоптоз.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-63-00016.

РЕАКЦИИ ТМС-ЭФИРА 1-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-3,3,3-ТРИФТОР-2-(5-ХЛОРТИОФЕН-2-ИЛ)ПРОПАН-2-ОЛА С АРЕНАМИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ CF3SO3H

Аркания Л.З.[1], Хорошилова О.В.[1], Васильев А.В.[1,2]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9.
[2]Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет,
194021, Россия, г. Санкт-Петербург, Институтский пер., д. 5
st091186@student.spbu.ru

За последние два десятилетия фторсодержащие органические соединения стали важным классом современных фармацевтических препаратов: около половины коммерчески успешных лекарств содержат, как минимум, один атом фтора в молекуле [1]. По этой причине синтез новых фторорганических соединений представляется актуальной задачей органической химии.

Нами найдено, что триметилсилиловый эфир 1-(4-метоксифенил)-3,3,3-трифтор-2-(5-хлортиофен-2-ил)пропан-2-ола **1** имеет два реакционноспособных центра на атомах углерода C1, C2 и при взаимодействии с аренами в присутствии суперкислоты Бренстеда CF_3SO_3H (TfOH) претерпевает различные трансформации (пути **a-c**), в зависимости от используемого нуклеофила (схема 1).

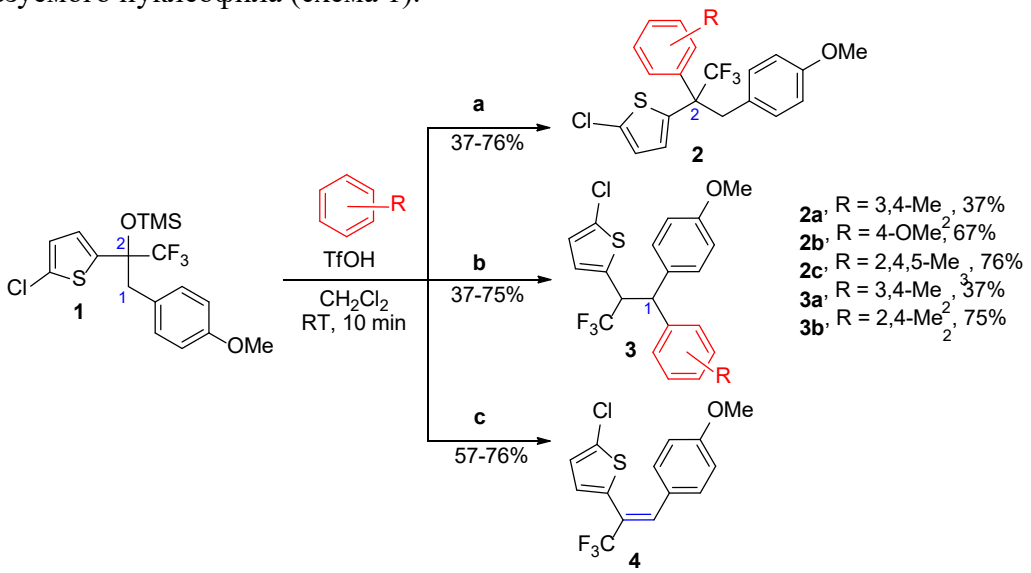


Схема 1. Реакции триметилсилилового эфира 1-(4-метоксифенил)-3,3,3-трифтор-2-(5-хлортиофен-2-ил)пропан-2-ола с аренами под действием TfOH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang, J., Sánchez-Roselló, M., Aceña, J. L., del Pozo, C., Sorochinsky, A. E., Fustero, S., Liu, H. *Chemical Reviews*, **2013**, *114*, 2432-2506.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-13-00006.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОДИФИКАЦИИ 7-АЗАКУМАРИНОВ НА ОСНОВЕ ПИРИДОКСАЛЯ

Бурилов А.Р., Багаутдинова Р.Х., Трифонов А.В., Кибардина Л.К, Пудовик М.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
bagrosa@iopc.ru

Азакумарины типа 1 на основе пиридоксаля, в котором гидроксиметильная группа в 5-м положении заменена на хлорметильную, были изучены в реакциях с трифенилфосфином (схема 1) и азидом натрия (схема 2).

Трифенилхлорфосфоран 2а является стартовым соединением в синтезе илидов 3c-f в условиях реакции Виттига.

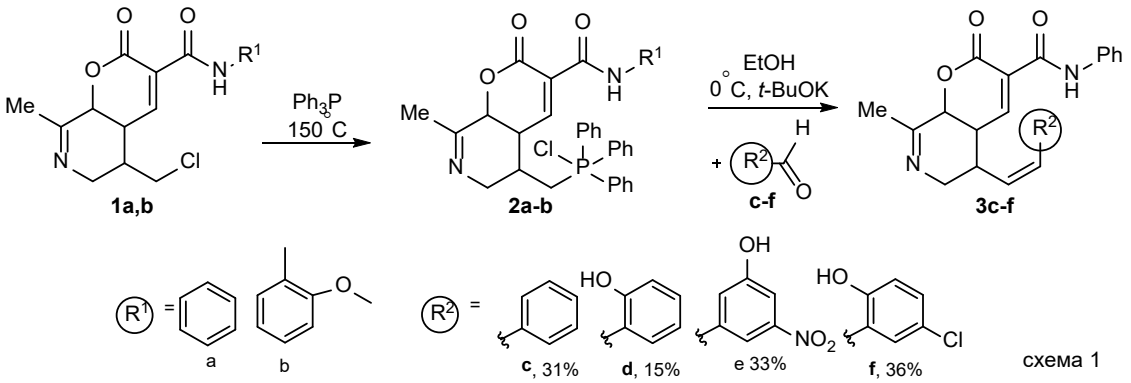


схема 1

Азакумарины 4a-f, содержащие азидную группу в 5-м положении, в реакциях по типу click в присутствии солей одновалентной меди реагируют с фенилацетиленом, приводя к образованию триазолов 5a-f.

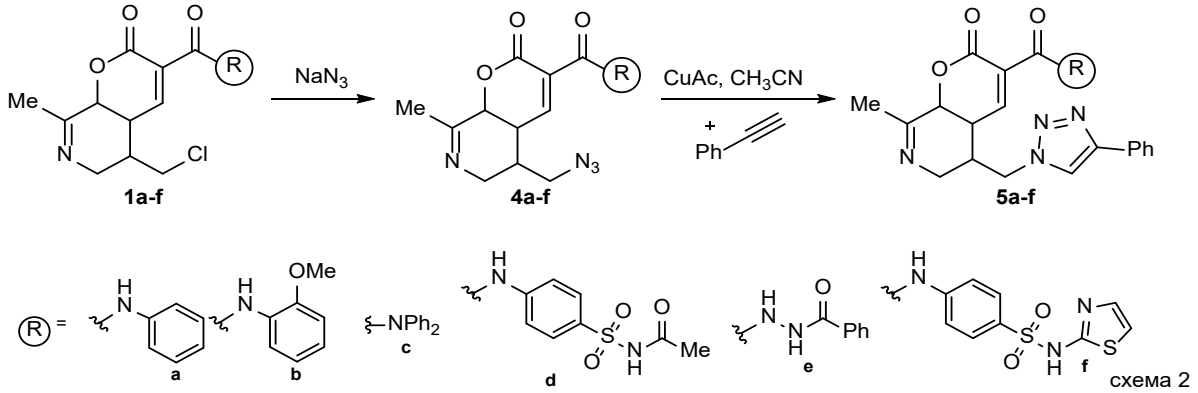


схема 2

Все полученные соединения являются объектами биологических исследований.

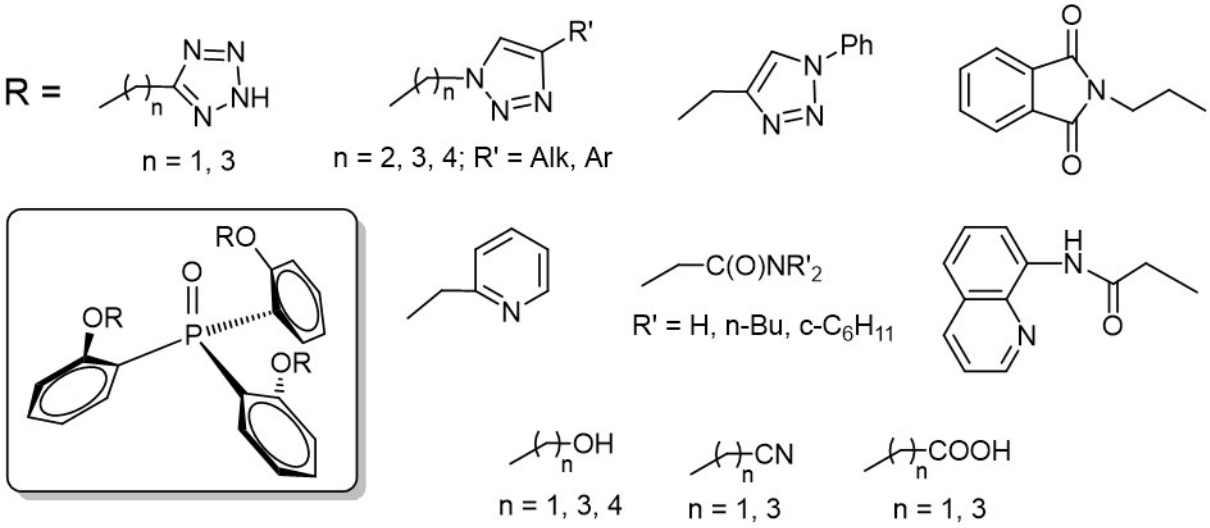
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (21-13-00022) https://rscf.ru/project/21-13-00022/

FUNCTIONALIZED TRIARYLPHOSPHINE OXIDES

Baulina T.V., Kudryavtsev I.Y., Bykhovskaya O.V., Matveeva A.G., Pasechnik M.P., Vologzhanina A.V., Matveev S.V., Brel V.K.

Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, ul Vavilova 28, Moscow, 119991 Russia
e-mail: zaq@ineos.ac.ru

New tripodal phosphine oxides modified by potential bioactive functional groups have been synthesized. Complexes of certain synthesized compounds with lanthanides have been prepared. The structure of the compounds and their complexes in solid state and solution has been studied.



REFERENCES

1. Matveeva A.G., Bykhovskaya O.V., Pasechnik M.P., Vologzhanina A.V., Aysin R.R., Matveev S.V., Godovikov I.A., Kudryavtsev I.Y., Baulina T.V., Brel V.K. *Mendeleev Commun.*, 2022, *32*, 588-590.
2. Baulina T.V., Pasechnik M.P., Kudryavtsev I.Yu, Bykhovskaya O.V., Sukat G.Ya, Smol'yakov A.F., Anikina L.V., Brel V.K. *J. Mol. Struct.*, 2020, *1217*, 128324.
3. Kudryavtsev I.Yu, Bykhovskaya O.V., Matveeva A.G., Baulina T.V., Pasechnik M.P., Matveev S.V., Vologzhanina A.V., Turanov A.N., Karandashev V.K., Brel V.K. *Monats. Chem.*, *151*, 1705-1713.
4. Matveeva A.G., Kudryavtsev I.Yu, Pasechnik M.P., Vologzhanina A.V., Baulina T.V., Vavina A.V., Sukat G.Ya, Matveev S.V., Godovikov I.A., Turanov A.N., Karandashev V.K., Brel V.K. *Polyhedron*, 2018, *142*, 71-82.
5. Baulina T.V., Kudryavtsev I.Yu, Smolyakov A.F., Pasechnik M.P., Brel V.K. *Heteroatom Chem.*, 2018, e21454.

This work was financially supported by the Russian Science Foundation (project no. 20–13–00329). X-ray diffraction and spectral studies were supported by the Ministry of Science and Higher Education using equipment of the Center for Molecular Structure Studies, Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences.

СИНТЕЗ АЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ДИТИАЗОЛ-5-ИМИНОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ

Башкалова Е.И., Цаплин Г.В., Попков С.В.

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.20
elizaveta.b01@yandex.ru

Соединения с фунгицидной активностью нашли широкое применение в сельском хозяйстве и медицинской химии, одними из известных препаратов с системным действием являются азолы. Многие препараты содержат в своей структуре несколько гетероциклических фрагментов, что повышает фунгицидную активность соединений. Нашей задачей является создание новых азольных препаратов, в структуре которых присутствует 1,2,3-дитиазольный фрагмент (*Рис.1*), так как соединения на основе данной структуры обладают биологической активностью [1].

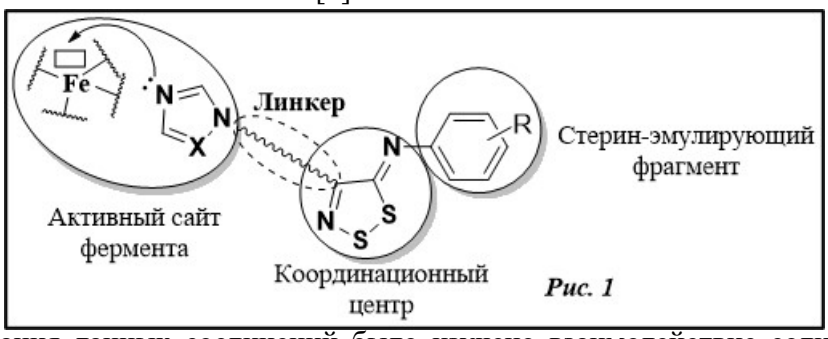
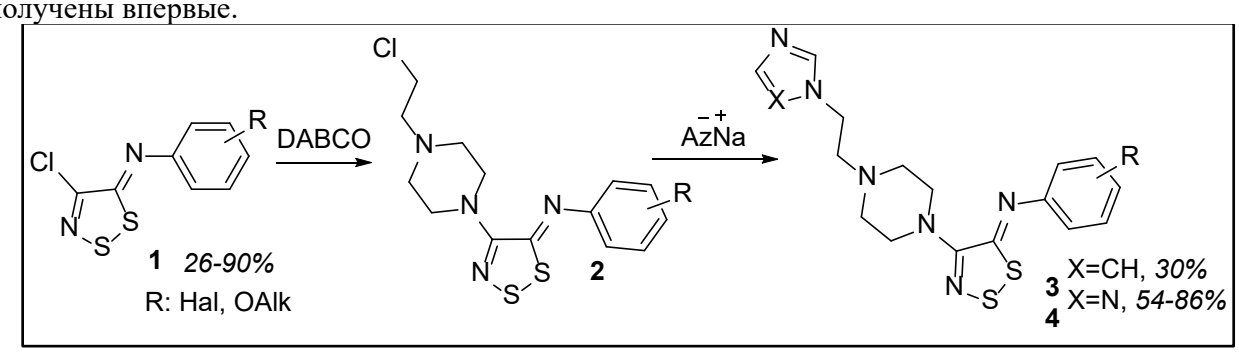


Рис. 1

Для создания данных соединений было изучено взаимодействие соли Аппеля (4,5-дихлор-1,2,3-дитиазол-1-иум хлорида) [2] с различными нуклеофилами. Нами был получен ряд 4-хлор-*N*-арил-1,2,3-дитиазол-5-иминов **1** по реакции соли Аппеля с различными замещенными анилинами, далее полученные имины **1** вводили во взаимодействие с DABCO [3]. Полученные 4-(4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-ил)-*N*-арил-1,2,3-дитиазол-5-имины **2** обрабатывали азолами с получением целевых продуктов **3** и **4**, данные соединения нами были получены впервые.



Была изучена фунгицидная активность *in vitro* соединений **1**, **3** и **4** по отношению 6-ти видам фитопатогенных грибов. Наибольшая активность наблюдалась у 4-хлор-*N*-арил-5*H*-1,2,3-дитиазол-5-иминов **1**, которые опережают эталон триадимефон по фунгитоксичности в отношении 4-х видов фитопагенов, наиболее активны в отношении *Rhizoctonia solani.* Целевые **3** и **4** опережают эталон триадимефон по фунгитоксичности в отношении 2-х видов фитопагенов, особенно *Venturia inaequalis.*

ЛИТЕРАТУРА

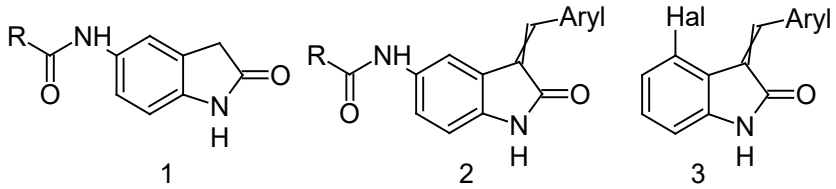
1. Cottenceau G. et al. *Bioorg Med Chem Lett*, **1996**, *6*, 529-532.
2. Appel R. et al. *Chemische Berichte*, **1985**, *118*, 1632-1643.
3. Koyioni M., Manoli M., Koutentis P. A. *The Journal of Organic Chemistry*, **2016**, *81*, 615-631.

3-АРИЛИДЕН-2-ОКСИНДОЛЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

Безсонова Е.Н.[1], Дубар М.[1], Мелехина Д.Д.[1], Безнос О.В.[2], Бабков Д.А.[3], Лозинская Н.А.[1]

[1]Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1
[2] НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца, 105062, Россия, г. Москва, Садовая-Черногрязская ул., 14/19
[3]ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1. 2
elena.bezsonova@chemistry.msu.ru

Перспективной молекулярной мишенью для терапии глаукомы является хинон оксидоредуктаза 2 типа (NQO2), флавопротеин, который считается мелатониновым рецептором третьего подтипа - MT3 [1,2]. На основе скаффолда 2-оксиндола была синтезирована серия аналогов мелатонина – 3,5-замещенных а так же 3,4-замещенных производных.



Полученные соединения продемонстрировали как ингибирующую, так и активирующую активность по отношению к хинон оксидоредуктазе 2 типа. *In vivo* была испытана способность некоторых их полученных соединений понижать глазное давление (ВГД).

№	Aryl	R	Hal	% снижения ВГД
1.1	-	циклогексил	-	17,4
1.2	-	2-пиридил	-	17,4
2.1	2,4-диметоксифенил	циклогексил	-	0
2.2	2,4-диметоксифенил	2-пиридил	-	14,4
2.3	2-пиридил	циклогексил	-	8,14
2.3	2-пиридил	2-пиридил	-	9,15
3.1	3,5-диметокси-4-гидроксифенил	-	Cl	14,1
3.2	1-гидроксикарбонилпропил-2,5-диметокси-пиразол-3-ил.	-	Cl	6,3
Мелатонин				5,7
Тимолол				29

ЛИТЕРАТУРА

1. Boutin J.A., Ferry G. *J Pharmacol Exp Ther*. **2019**, *368*, 59-65.
2. Chesnokova N.B., Beznos O.V., Lozinskaya N.A. *Biochem. Moscow Suppl. Ser. B,* **2017***, 11*, 272–278.

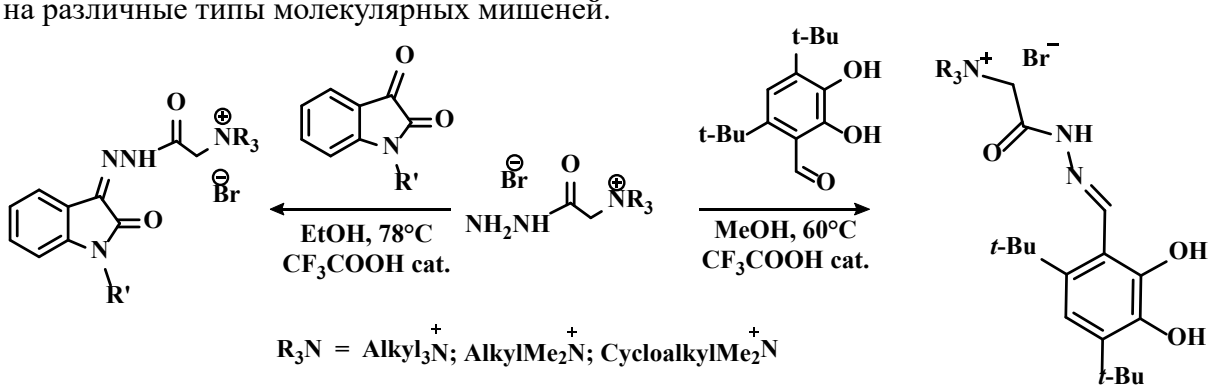
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-23-20141/22.

АММОНИЕВЫЕ АЦИЛГИДРАЗОНЫ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Богданов А.В.[1], Волошина А.Д.[1], Иванова Л.А.[2], Рожкова М.А.[2], Бухаров С.В.[2]

[1]Лаборатория редокс-активных молекулярных систем, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Россия, г. Казань, ул. Акад. Арбузова, д. 8
[2]Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68
abogdanov@inbox.ru

Актуальным направлением создания новых биоактивных систем является применение принципа гибридных структур. Проведенные в последние два десятилетия исследования показали, что N-ацилгидразонный фрагмент является универсальной и удобной платформой для разработки лекарственных препаратов широкого назначения. Она встречается в большом количестве биологически активных веществ, действующих на различные типы молекулярных мишеней.



Гидразоны обоих типов образуются в виде двух изомеров. В кристалле они существуют в виде *E,anti*-конформера; в растворах эта форма является преимущественной.

Полученные аммониевые гидразоны проявляют высокую активность в отношении грамположительных штаммов антропопатогенных бактерий. По уровню бактерицидной активности против резистентных штаммов золотистого стафилококка некоторые соединения ряда пирокатехина превосходят препарат сравнения норфлоксацин. Показано, что четвертичные аммониевые соли на основе изатина обладают также высокой активностью против фитопатогенов бактериального и грибкового происхождения, не проявляют гемо- и цитотоксичности и не имеют негативного действия на систему гемостаза.

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

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ АФФИННОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ В КОМПЛЕКСАХ «БЕЛОК-БЕЛОК»

Богданова Е.А., Новоселецкий В.Н., Шайтан К.В.

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
elizawea8@gmail.com

Для разработки терапевтических и диагностических средств, основанных на работе белок-белковых комплексов, решающее значение имеет надежная информация о силе белковых взаимодействий и их наличии в физиологических и патофизиологических процессах. Наиболее точными являются экспериментальные методы определения силы связывания, однако они имеют ряд ограничений, а также высокую трудоемкость и стоимость. Вычислительные методы способны значительно уменьшить набор потенциальных взаимодействий до подмножества наиболее вероятных, которые послужат отправной точкой для дальнейших лабораторных экспериментов.

Предметом данной работы является разработка алгоритма, способного предсказывать силу связывания между белками в комплексах по их пространственным структурам.

Во-первых, для используемых структур область связывания между молекулами была локализована внутри ячейки размером 21x61x61: длина, ширина и высота соответственно. Координаты атомов внутри ячейки переводились в трехмерный массив идентичного размера. Чтобы отобразить свойства комплекса, к полученному массиву добавлялись каналы, отражающие возможные взаимодействия между атомами двух белковых молекул, такие как водородные связи, гидрофобные взаимодействия, стекинг взаимодействия и др. По итогу добавлены 10 каналов. В связи с форматом обучающих данных построение предсказательного алгоритма проводилось на базе сверточных нейронных сетей.

Обученная модель на тестовом наборе данных показала значение корреляции Пирсона, равное 0.61, RMSE=1.5. Полученные значения метрик превосходят существующие методы предсказания константы диссоциации в белок-белковых комплексах [1], основанные на анализе аминокислотных последовательностей, и превосходит по качеству модель по предсказанию для комплексов, состоящих из двух молекул [2], что свидетельствует об эффективности предсказательного алгоритма, учитывая, что протестирован алгоритм был также на комплексах, в которых связывание происходит между тремя и более молекулами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbasi W.A., Yaseen A., Hassan F.U. et al. *BioData Mining*, **2020**, 13.
2. Romero-Molina S., Ruiz-Blanco Y.B., Mieres-Perez J., Harms M., Münch J., Ehrmann M., & Sánchez-García E. *Journal of Proteome Research*, **2022**, 21, 1829 - 1841.

Работа выполнена при финансовой поддержке Некоммерческого Фонда развития науки и образования «Интеллект».

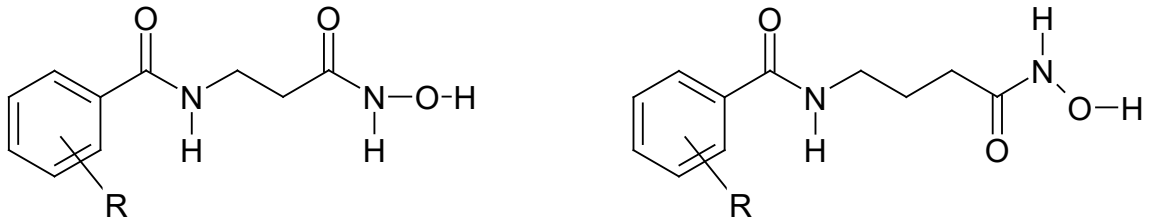
СИНТЕЗ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ КОНЪЮГАТОВ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С АМИНОКИСЛОТАМИ

Брель А.К., Дьячков С.И.

«Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, 1
post@volgmed.ru

Гидроксамовые кислоты – потенциальные биологически активные соединения, среди них найдены лекарственные средства – ингибиторы гистондеацетилазы, регуляторы роста растений, реактиваторы и ингибиторы ферментов [1]. Гидроксамовые кислоты представляют интерес как аналитические реагенты для определения металлов, поскольку образуют с ними прочные комплексы, имеющие окраску [2]. В настоящей работе описан синтез гидроксамовых кислот путем гидроксиламинирования хлорангидридов конъюгатов оксибензойных кислот с аминокислотами.

Хлорангидриды мета- и пара-гидроксибензойных кислот, а также их конъюгатов с β-аланином и ГАМК получены обработкой оксалилхлоридом с добавлением диметилформамида как катализатора [3]. Гидроксиламин получен путем нейтрализации гидроксиламина солянокислого 30%-ным водным раствором гидроксида натрия. В качестве акцептора хлороводорода применялся натрия гидрокарбонат. По окончании реакции pH реакционной смеси 8-9. После взаимодействия с гидроксиламином и подкисления реакционной массы до кислой среды (pH 1-2) выпадал осадок, его промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Чистота синтезированных соединений оценивалась с помощью тонкослойной хроматографии в системе бутанол-уксусная кислота-вода (3:1:1). Температура плавления определялась на приборе SMP30. Структура подтверждена данными ЯМР-спектроскопии.



R= 3-OH; R= 4-OH

Рис. 1. Гидроксамовые кислоты конъюгатов гидроксибензойных кислот с аминокислотами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гидроксамовые кислоты (N-гидроксиамиды) и их производные / Г. И. Жунгиету, А. И. Артеменко ; АН Молдавской ССР, Институт химии АН МССР. - Кишинев : Штиинца, 1986. – с. 3
2. Alam MA. Methods for Hydroxamic Acid Synthesis. Curr Org Chem. 2019;23(9):978-993.
3. Пат. 2601309 РФ, МПК 7 С 07 С 51/58, 65/03, 65/10 Улучшенный способ получения хлорангидридов гидроксибензойных кислот / А. К. Брель, С. В. Лисина, С. С. Попов. – 2016.

СИНТЕЗ НОВЫХ МОНО- И ДИЗАМЕЩЁННЫХ АЦИЛМОЧЕВИН НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Брель А.К., Етерскова К.М.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоградская область, город Волгоград, площадь Павших борцов, 1
post@volgmed.ru

В настоящее время синтез ацилмочевин представляет большой интерес, так как данные соединения обладают широким спектром биологически активных свойств. Они являются ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы человека [1]. Ярко выраженные ингибиторные свойства в отношении вируса герпеса найдены у уреидов бетулоновой кислоты (противовирусная активность) [2]. Некоторые ацилмочевины обладают анальгетической активностью [3]. На 1 стадии получены хлорангидриды прибавлением оксалилхлорида к гидроксибензойным кислотам в соотношении гидроксибензойная кислота: оксалилхлорид 1:1,1, стадия длилась 1,5 часа (рис.1). На 2 стадии к полученному хлорангидриду гидроксибензойной кислоты добавляли раствор мочевины в 30% растворе гидроксида натрия (до щелочной среды) при охлаждении льдом по каплям, 2 стадия длилась 1,5 часа (рис.2). Соотношение хлорангидрид:мочевина 1:2. Далее подкисляли реакционную массу соляной кислотой до кислой среды (проверяли лакмусом) выпавший осадок белого цвета фильтровали на фильтре Шотта, затем осадок сушили. Чистота полученных соединений оценивалась с помощью тонкослойной хроматографии, а структура с помощью ЯМР-спектроскопии. Температура плавления оценивалась на приборе SMP30.

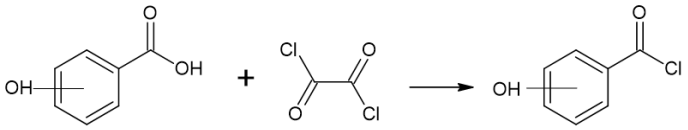


Рис.1. Получение хлорангидрида гидроксибензойной кислоты.

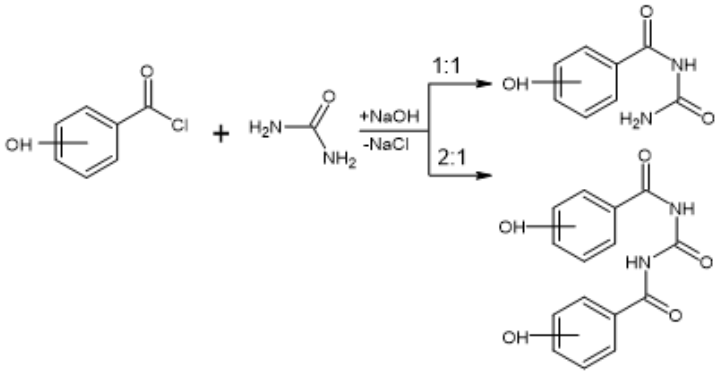


Рис.2. Получение моно- и дизамещённых мочевин на основе гидроксибензойных кислот.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов, Я.П., Вернигора, А.А. *Журнал органической химии,* 2021, 1657-1668.
2. Флехтер, О.Б., Бореко, Е.И. *Биоорганическая химия*, 2003, 655-661.
3. Сурикова, О.В., Лиманский, Е.С. *Химико-фармацевтический журнал*, 2013, 20-22.

СИНТЕЗ АМИДОВ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ С АСПАРАГИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

Брель А.К., Лисина С.В., Сидоренко П.В.

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград, Пл. Павших борцов, 1.
polina.sidorenko96@gmail.com

Синтез амидов гидроксибензойных кислот является перспективным направлением исследований в области поиска новых молекул, проявляющих выраженные биологические эффекты. Производные гидроксибензойных кислот демонстрируют различные виды фармакологической активности: жаропонижающую, антиагрегантную, седативную, противосудорожную, антибактериальную и обезболивающую [1]. Аспарагиновая кислота, в свою очередь, выступает индуктором биосинтеза белка, обладает выраженным иммуномодулирующим эффектом, является нейрорегуляторным агентом.

В результате подбора оптимальной методики, нами был осуществлен синтез амидов 2-, 3-, 4-гидроксибензойных кислот, 2,4-дигидроксибензойной кислоты, 2-,3-,4-метоксибензойных кислот, 2,3-диметоксибензойной кислоты, 3,4,5-триметоксибензойной кислоты и 4-гидрокси-3-метоксибензойной кислот с аспарагиновой кислотой [2,3]. Все структуры синтезированных соединений были подтверждены современными физико-химическими методами исследования, ПМР- и ЯМР C^{13}–спектрами, ТСХ.

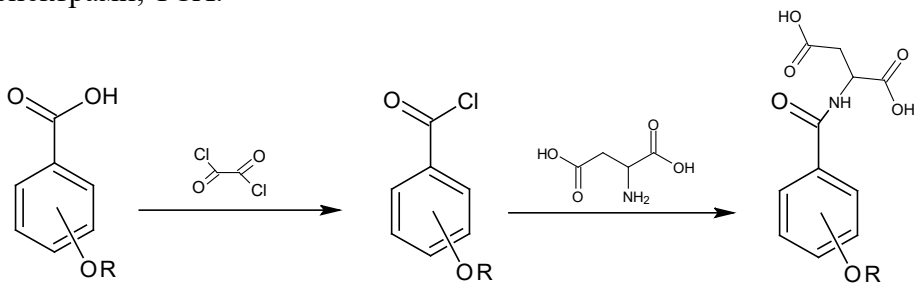


Схема**.** Синтез амидов гидроксибензойных кислот с аспарагиновой кислотой.

Синтез включает получение хлорангидрида гидроксибензойных кислот под действием оксалилхлорида и образование амида с аспарагиновой кислотой в растворе щелочи [4].

ЛИТЕРАТУРА

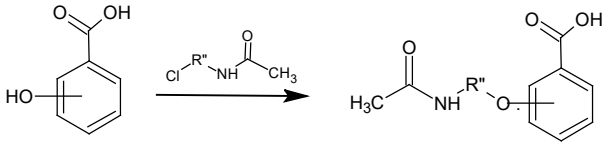
1. Брель А.К., Будаева Ю.Н., Лисина С.В., Ниязов Л.Н. *Известия Волгоградского государственного технического университета*, 2022, *12(271)*, 66-69.
2. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. и др. *Известия Волгоградского государственного технического университета*, 2014, *7(134)*, 63-66.
3. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Попов С.С. *Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации"*, 2016, 263-266.
4. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. *Журнал органической химии*, 2021, *57*, 517-523.

О-АЦИЛИРОВАННЫЕ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫЕ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Брель А.К., Лисина С.В., Сидоренко П.В., Будаева Ю.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.
svlisina@gmail.com

Амиды и эфиры гидроксибензойных кислот обладают широким спектром биологической активности. В частности, известно, что в зависимости от строения заместителей, сложные эфиры гидроксибензойных кислот способны проявлять жаропонижающую, анальгетическую, противовоспалительную активности, N-гидроксибензоил производные – кардиопротекторную, ноотропную, церебропротекторную. Целью нашей работы являлся синтез ряда простых эфиров - производных 2-, 3-, 4-гидроксибензойных кислот - на основе ацетилированных оптически неактивных аминокислот (глицина, ГАМК и таурина), а также дипептида (глицил-глицина), для последующего изучения их биологической активности и возможное расширение списка перспективных лекарственных препаратов и области их применения в медицине. К настоящему времени нами накоплен большой опыт получения производных гидроксибензойных кислот различного строения, подобраны оптимальные условия их синтеза и установлены основные параметры, влияющие на физиологическую активность данных соединений. Настоящая работа является продолжением и развитием исследований по синтезу малотоксичных биологически активных веществ в ряду O- и N-замещенных производных гидроксибензойных кислот и посвящена разработке доступных препаративных методов синтеза таких соединений, выявлению взаимосвязи между структурой и их биологической активностью, как потенциальных лекарственных средств, обладающих выраженными терапевтическими свойствами. Синтез целевых производных 2-, 3- и 4-гидроксибензойных кислот с аминокарбоновыми кислотами (глицин, ГАМК), таурином и дипептидом (глицил-глицином) осуществляли согласно нижеприведенной схеме:



R”**:** $-CH_2CH_2SO_2$, $-CH_2C(O)$, $-CH_2C(O)NHCH_2C(O)$, $-(CH_2)_3C(O)$

Строение полученных веществ было подтверждено с помощью ЯМР-спектроскопии.

Начальным этапом оценки потенциальной биологической активности был расчет гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ). Этот параметр во многом определяет возможные электростатические взаимодействия и образование водородных связей молекулы с компонентами клеточной стенки. Для большинства синтезированных веществ оказалось, что величина LogP имеет интервал значений от 0.06 до 0.75. И только у двух производных эти значения отрицательны. Вещества, для которых коэффициент распределения LogP меньше нуля (высокогидрофильные вещества), легко проходят во внеклеточные области, но не могут проникнуть через мембраны клеток и/или биологические барьеры. Если же величина LogP $\geq$ 0–3 (липофильные вещества), то такие вещества быстро проходят через мембрану и обычно быстро распространяются по всему организму [1]. Также был проведен прогноз потенциальной биологической активности синтезированных соединений с помощью анализа связей структура-активность в

программе PASS Online. Как известно, результат прогноза биологической активности представляется в PASS в виде вероятностей Pa (активный) и Pi (неактивный). Если Pa > 0.7, то шансы обнаружить активность в эксперименте довольно высоки, и соединение, скорее всего, сочетает в себе наиболее важные особенности активных соединений и даже может оказаться родоначальником нового химического класса для рассматриваемого вида биологической активности [2].

Анализ данных расчетов биологической активности PASS показал, что в основном синтезированные соединения могут ингибировать ферменты, обеспечивающие функционирование разных органов. Так, нарушение последовательной активации аргиназы, участвующей в катаболизме аргинина, может приводить к хроническому воспалению, замедленному заживлению ран и их рецидивам особенно у больных сахарным диабетом [3]. Есть данные, что энтеротоксин фрагилизин является микробным мотиватором возникновения колоректального рака у человека [4]. Деацетилазы находятся в комплексе с репрессором генной активности. Нейромодуляторные свойства полиаминов определяют их различные эффекты на ЦНС. Определение содержания полиаминов представляет практическую значимость для разработки их в качестве маркеров различных патологических процессов. Их концентрация резко увеличивается у больных саркомой [5]. В свою очередь, препаратами, опосредованно влияющими на функцию сердечной мышцы, являются средства, влияющие на реологические свойства крови, например ацетилсалициловая кислота (2-ацетоксибензойная кислота) [6]. Важной характеристикой безопасного применения нового лекарственного вещества является их влияние на калиевые каналы hERG [7], которые играют существенную роль в нормальной электрической активности сердца, опосредуя потенциал сердечного действия сердцебиения. Воздействие на их активность различных веществ может иметь опасные для жизни последствия. Соответственно, теоретический расчет величины hERG является одной из наиболее важных мишеней в изучении пролекарств. Так, с точки зрения параметра hERG, рассчитанного с помощью ресурса Chemaxon, синтезированные соединения являются безопасными и не будут иметь негативного действия на сердечною деятельность. Таким образом, синтезированные соединения могут представлять интерес для дальнейшего исследования в качестве потенциальных лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

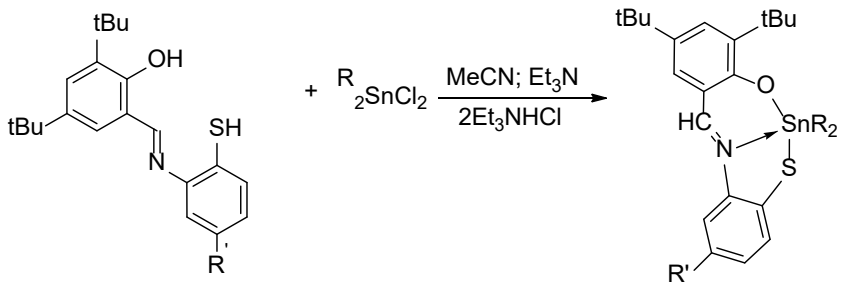
1. Думпис М.А., Николаев Д.Н., Литасова Е.В., Ильин В.В., Брусина М.А., Пиотровский Л.Б. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, 2018, *16(1)*, 4–20.
2. Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., ЛагунинА.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 2018, *1(1)*, e00004.
3. Бондаренко О.Н., Галстян Г.Р., Кузнецова А.Г., Кобылянский А.Г., Анциферов М.Б. *Проблемы Эндокринологии*, 2004, *50(1*), 3-9.
4. Мартиросян К. А., Лялюкова Е. А., Прихода И. В. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2022, *205(9),* 209–215.
5. Березов Т.Т., Маклецова М.Г., Федорова Т.Н. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2012, *2*, 38-42.
6. Butchart E. G., Bodnar E. Trombosis, embolism and bliding // *London:ICR Publisher*, 1992, *123–172*.
7. Ogura K., Sato T., Yuki H. *Sci Rep,* 2019, *9,* 12220.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ R2SN(IV)L С СЕРОСОДЕРЖАЩИМИ ОСНОВАНИЯМИ ШИФФА

Бурмистрова Д.А.[1], Поморцева Н.А.[1], Половинкина М.А.[2], Альмяшева Н.Р.[3], Смолянинов И.В.[1], Берберова Н.Т.[1]

[1]Астраханский государственный технический университет
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 16
[2] Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова 41
[3]НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Москва
119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1

В работе синтезированы новые комплексы олова(IV) **I-IX** с серосодержащими редокс-активными основаниями Шиффа с выходом 57-75%, исследована их антирадикальная, антиоксидантная активность, цитотоксичность и флуоресцентные свойства.



I: R = Et, R' = H (65%)
II: R = tBu, R' = H (75%)
III: R = Ph, R' = H (64%)
IV: R = Et, R' = CF_3 (70%)
V: R = tBu, R' = CF_3 (67%)
VI: R = Ph, R' = CF_3 (63%)
VII: R = Et, R' = Cl (57%)
VIII: R = tBu, R' = Cl (61%)
IX: R = Ph, R' = Cl (63%)

Антиоксидантную активность определяли в ABTS-тесте в эквивалентах Тролокса ($ABTS_{TEAC}$ = 0.32-0.81), в реакции промотированного окислительного повреждения ДНК в присутствии 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида, а также в ходе неферментативного (аскорбат-зависимого) пероксидного окисления липидов (ПОЛ) гомогената печени крыс *in vitro*. В ДНК-тесте соединения **III-V**, **VII-IX** проявили промотирующий эффект (4-34%), для комплексов **I** и **VI** было отмечено незначительное ингибирующее действие (5-16%). В реакции ПОЛ для всех исследуемых соединений зафиксирована антиоксидантная активность (8-56%) при инкубировании в течение 48 ч. Наибольшей ингибирующей активностью (55-56%) в данном тесте характеризуются соединения **V**, **VIII** с липофильными *трет*-бутильными заместителями при атоме олова. Определена антирадикальная активность **I**, **III**, **VI**, **VII** по отношению к супероксид анион-радикалу, генерированному системой ксантин-ксантиноксидаза, которая характеризуется широким диапазоном значений IC_{50} (4.06-24.02 мкмоль/л).

Исследована антипролиферативная активность комплексов **III**, **IV**, **VI** на клеточных линиях A-549 (аденокарцинома легкого), HCT-116 (рак толстой кишки), MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы) с помощью МТТ-теста. Соединение **VI** обладает выраженной цитотоксичностью (5.9 мкмоль/л) по отношению к клеточной линии MCF-7.

В ряду исследуемых соединений флуоресцентную активность проявили **IV**, **VI** и **VII**: при $\lambda_{возб}$ = 340 нм наблюдалась эмиссия в диапазоне длин волн 546-602 нм. Сочетание цитотоксических свойств и флуоресцентной способности в случае комплекса **VI** позволяет рассматривать данное соединение в качестве потенциального тераностического агента.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-13-00118.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ

Виноградова Л.В., Комарова К.Ю., Лукин А.Ю.

МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова,
119571, Россия, г. Москва, просп. Вернадского, д. 86.
vlv010599@yandex.ru

Резистентность к доступным антибиотикам у патогенных бактерий представляет собой глобальную проблему, поэтому разработка новых антибактериальных агентов – это важная задача современной медицинской химии [1].

Ранее в нашей лаборатории были получены соединения общей формулой 1 (схема 1), содержащие фрагмент 1,2,4-оксадиазола и фрагменты аминов. Эти соединения были отчетливо активны в отношении бактерий ESKAPE (*Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp)*. Мы предположили, что упрощение структуры заменой фрагмента 1,2,4-оксадиазола на амидную связь, может повысить антибактериальную активность. Нами был осуществлен синтез ряда соединений на основе амидов 4-(4-фторфенокси)анилина (2). Полученные соединения 2a-f показали улучшенную антибактериальную активность в отношении бактерий ESKAPE.

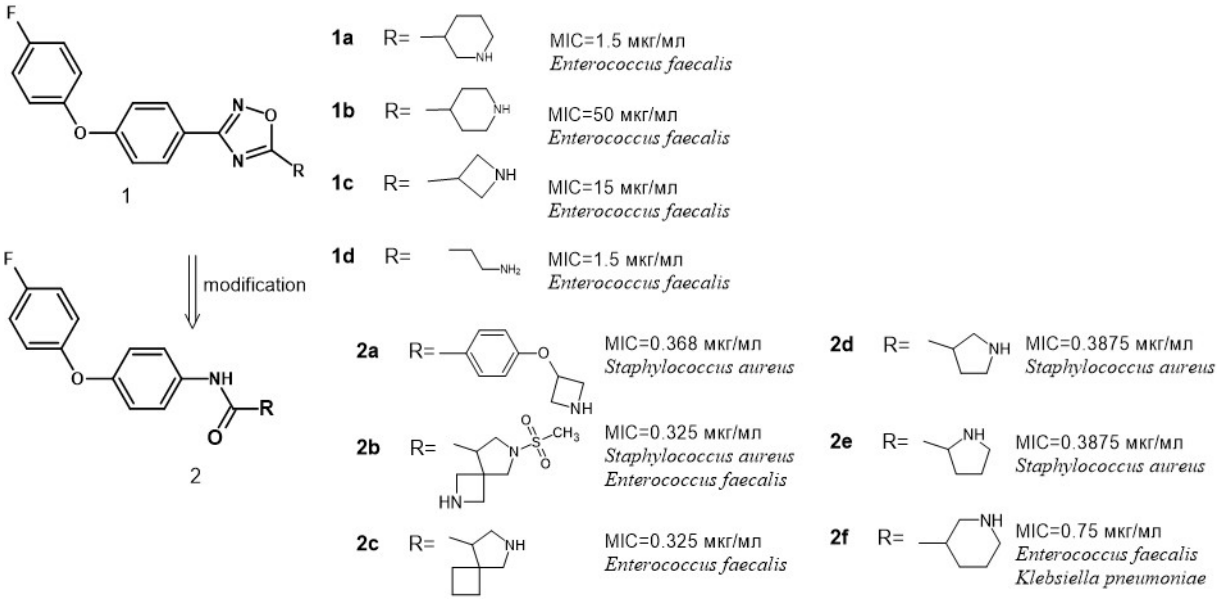


Схема 1. Новые производные аминокислот и их антибактериальная активность.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант FSFZ-2023-0004).

ЛИТЕРАТУРА

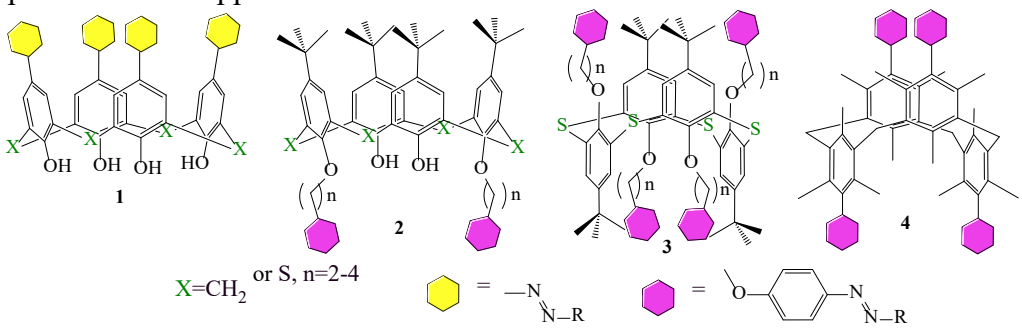
1. De Oliveira, David M. P.; Forde, Brian M.; Kidd, Timothy J.; Harris, Patrick N. A.; Schembri, Mark A.; Beatson, Scott A.; Paterson, David L.; Walker, Mark J. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Clinical Microbiology Reviews, 2020, 33(3).

NEW AZO-METACYCLOPHANE DERIVATIVES: SYNTHESIS, COMPLEXATION WITH DYES AND CYTOTOXIC ACTIVITY

Gabdrakhmanova F.B.[1], Churbanova E.S.[2], Khalifa M.A.M.[2], Kleshnina S.R[1], Mironova D.A.[2], Burilov V.A.[2], Solovieva S.E.[1,2], Antipin I.S.[1,2]

[1]*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation*
[2]*Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation,*
kleo-w@mail.ru

Hypoxia is a pathological condition of many diseases, and is also an indicator of tumor aggressiveness. In this regard, an important task for researchers is to develop an approach to the creation of new supramolecular systems for detecting hypoxia based on host-guest complexes. Metacyclophane macrocycles are used as a synthetic platform and they seem to be a promising approach since it has a number of advantages over traditional ligands: the ability to include molecules in a cavity, the possibility of introducing several groups into one molecule, and the presence of an upper and lower rim.



Scheme 1.

In this work, we synthesized polytopic ligands based on three macrocyclic platforms: calix[4]arene **1**,**2** [1], thiacalix[4]arene **1** [2],**3** [3], and methocyclophane **4**, functionalized with azo fragments along the upper and lower rims. (scheme 1). Their structure was proved by a complex of physico-chemical methods of analysis. Luminescent and UV titration methods have shown that the resulting azo derivatives form host–guest complexes with cationic dyes. The cytotoxicity of the synthesized compounds with respect to cancer and normal cell lines was also studied. It was shown that the synthesized compounds are non-toxic towards normal cell lines, and carboxyazothiacalixarene exhibits high selectivity towards PC3 and HuTu 80 cancer lines, the SI values of which were 3.2 and 2.8, respectively.

REFERENCES

1. Mironova D., Burilov V., Galieva F., Khalifa M.A.M., Kleshnina S., Gazalieva A., Nugmanov R., Solovieva S., Antipin I. *Molecule*s, **2021**, *26*, 5451.
2. Galieva F., Khalifa M., Akhmetzyanova Z., Mironova D., Burilov V., Solovieva S., Antipin I. *Molecules*, **2023**, *28(2)*, 466.
3. Gabdrakhmanova F.B., Churbanova E.S., Khalifa M.A., Kleshnina S.R., Solovieva S.E., Antipin I.S. *Molbank*, **2023**, *2023(1)*, M1570.

This research was funded by the Russian Science Foundation, grant number 22-73-00138.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ AG(I) С АРСИНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

Галимова М.Ф., Добрынин А.Б., Волошина А.Д., Любина А.П., Мусина Э.И., Карасик А.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
milya1949@mail.ru

Одним из направлений исследований биологических свойств комплексов серебра является изучение их противораковых свойств. Среди них особое место занимают комплексы серебра(I) на основе монодентатных фосфиновых лигандов [1-4]. Сведения о комплексах Ag(I) с мышьякорганическими лигандами – аналогами фосфинов – достаточно скудны и касаются в основном коммерчески доступного трифениларсина. Обнаружено, что комплексы серебра на основе трифениларсина и нестероидного противовоспалительного препарата проявляют цитотоксические свойства в отношении MCF-7 лучше, чем известный препарат цисплатин [5].

В данной работе представлен синтез комплексов серебра(I) **1 – 7** с 10-(арил)феноксарсинами и 5,10-дигидрофенарсазинами, обладающих цитотоксическими свойствами (Рисунок 1).

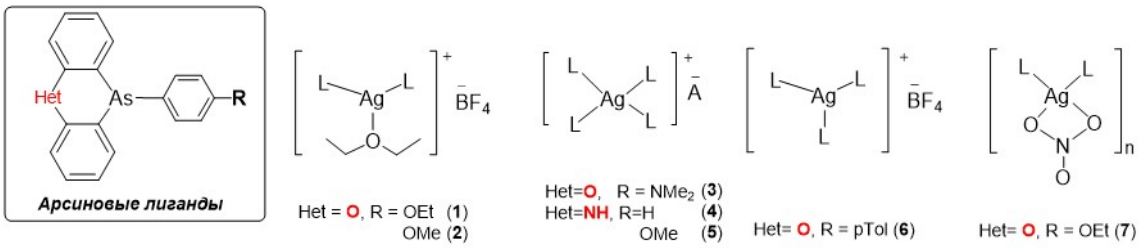


Рисунок 1. Комплексы Ag(I) с третичными арсиновыми лигандами.

Для всех полученных комплексов была изучена цитотоксическая активность по отношению к раковым клеткам M-HeLa и HuTu80 и здоровым клеткам человека Chang Liver. В ходе исследований показано, что цитотоксические свойства в отношении M-HeLa проявляют комплексы **2**, **5** и **7** с индексами селективности (SI) от 1.6 до 4. Комплексы серебра(I) **1 – 7** обладают высокой цитотоксической активностью в отношении раковых клеток HuTu80 с SI от 4.8 до 12. Лидерами являются комплексы серебра(I) **3 – 5** состава $[AgL_4]BF_4$ с SI = 10 - 12, превышающими индексы селективности стандартных препаратов сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Potgieter K., Cronjé M.J., et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2016**, *453*, 443–451
2. Rahimah N., Mohd F., et al. *J. Chem.*, **2018**, *2018*, 1–10
3. Dammak K., Porchia M. et al. *Molecules*, **2020**, *25*, 5484
4. Almeida V.Y.G., Rocha J. S., et al. *ChemistrySelect*, **2020**, *5*, 14559–14563
5. Banti C. N., Papatriantafyllopoulou C. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 1687-1701

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-10072, https://rscf.ru/project/23-23-10072/.

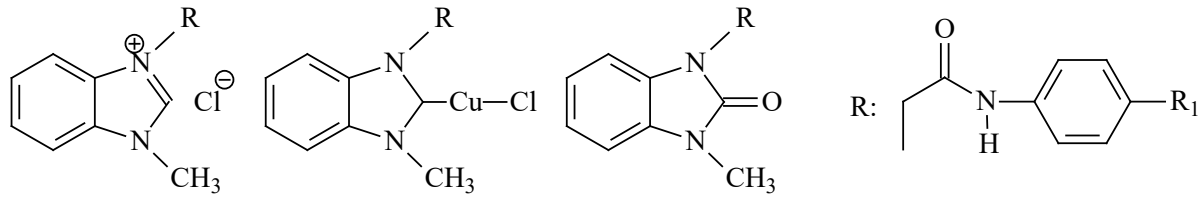
СИНТЕЗ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Орлов М.А., Глиняная Н.В., Белова И.В.

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко
283050, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецкий,
г. Донецк, ул. Розы Люксембург, д. 70.
nvg83@mail.ru

Замещенные бензимидазолы находят широкое применение для лечения заболеваний различной этиологии, проявляя противовирусную, антигельминтную, антибактериальную, противоопухолевую и другие виды активности. Такой широкий спектр биологического действия производных бензимидазола обусловлен их структурным сходством с пуриновыми основаниями и способностью координироваться с белковыми субстратами [1].

Для оптимизации поиска высокоактивных соединений было проведено моделирование *in silico* биологической активности функционально замещенных производных безимидазол-2-илиденов, содержащих в своей структуре амидный фрагмент. Путем депротонирования гидридом натрия 1-метил-3-(*n*-метилфенил)-карбамоилметилбензимидазолия хлорида (1a) в присутствии CuCl в ДМСО был получен соответствующий имидазолон (3a), образование которого можно объяснить окислением диметилсульфоксидом образующегося *in situ* медного комплекса (2a).



1a 2a 3a-j

1, 2, 3: a R_1=CH_3; 3: b R_1=Et, c R_1=*i*-Pr, d R_1=*n*-Pr, e R_1=*t*-Bu, f R_1=Ad, j R_1=OCH_3

Применение программного сервиса PASS Online [2] показало, что азолоны (3a-j) могут проявлять противоэкземную активность (P*a* 0,664 – 0,811), причем наибольшая вероятность P*a*=0,811 прогнозируется для (3b). Соединения (3b-e) с высокой долей вероятности (P*a* 0,679 – 0,779) могут обладать мукомембранным протекторным свойством, т.е. выполнять защитную функцию слизистых оболочек организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Броварец В., Зябрев В. *Химия и биологическая активность азолов. Избранные обзоры*, **2014**, 135-172.
2. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2014**, *50 (3)*, 444-457.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бюджетная тема «Конденсированные гетероциклы – перспективные лиганды AMPA и TAAR рецепторов: синтез, структурная модификация и свойства, № FRES-2023-0003».

ПОЛУЧЕНИЕ 12-АРИЛДИАЗОБЕРБЕРРУБИНОВ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Дряпак А.Н.[1], Буданов М.Я.[1], Загребаев А.Д.[1], Алешукина А.В.[2]

[1]Южный Федеральный Университет, 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 7
[2] Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии Роспотребназора, 344000, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 119
adryapak@mail.ru

Берберин – природный изохинолиновый алкалоид протоберберинового ряда, содержащийся в разных частях многих растений, в том числе в корне барбариса обыкновенного [1]. Является биологически активной молекулой, обладающей такими активностями как противораковая, противоопухолевая и антибактериальная [2].

Существует несколько путей модификации берберина [3], одним из которых является получение 9-замещённого – берберрубина, который также обладает рядом биологических свойств. Появление гидроксильной группы в одном из колец позволяет модифицировать данное соединение в пара-положение фенольного кольца.

В связи с этим целью моей работы является экспериментальное и теоретическое исследование методов получения производных 12-арилдиазоберберинов.

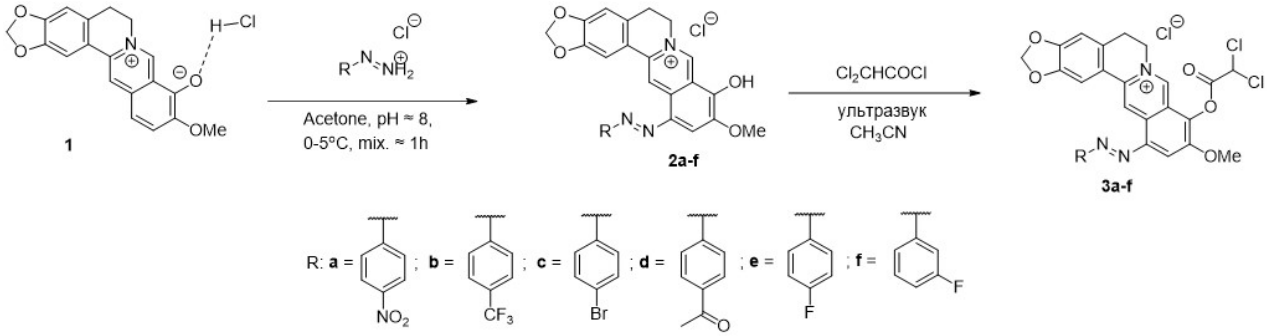


Схема 1

В ходе исследований было выяснено, что полученные соединения имеют крайне малую растворимость, а также для увеличения нативной противораковой биологической активности далее было решено ввести эти структуры в реакцию ацилирования по гидроксогруппе для увеличения растворимости и потенциальный биологической активности полученных 12-производных.

Проведено исследование на культурах мультирезистенстных организмов. Для всех культур, кроме *A. lwoffii* минимальные ингибирующие концентрации производных оказались ниже, чем для исходного берберина (**1**). Именно в этом случае, традиционные антибиотики не работают, что говорит о перспективности дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нечепуренко И. В., Салахутдинов Н. Ф., Толстиков Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития*, **2010**, *18*, 1-23.
2. Grycová L., Dostál J., Marek R. *Phytochemistry*, **2007**, *68*, 150-175.
3. Zorić N. *BMC complementary and alternative medicine*, **2017**, *17*, 1-10.

СУБСТРАТНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНО-МЕЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИФОСФАТОВ ДЕЗОКСИУРИДИНА И ДЕЗОКСИЦИТИДИНА В РЕКОМБИНАЗНОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ АМПЛИФИКАЦИИ (RPA)

Епифанов А.С., Монакова П.М., Чиркова П.А., Лапа С.А.

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

Введение флуоресцентных меток по азотистому основанию нуклеозидтрифосфатов при проведении ферментативных реакций амплификации ДНК позволяет избежать применения радиоактивных меток, а также проводить многопараметрический анализ получаемых результатов [1]. Выбор дезоксинуклеозидтрифосфата с хорошей субстратной совместимостью с полимеразой позволяет повысить чувствительность и надежность молекулярно-биологического анализа.

Выбор флуорофора крайне важен для обеспечения условия отсутствия ингибирования полимеразы [2]. Проведено исследование субстратной эффективности трифосфатов дезоксицитидина и дезоксиуридина с электронейтральными цианиновыми метками, различающимися строением флуорофора, Cy-5 dNTPs (три пары dU и dC с аналогичными флуорофорами в каждой паре), на ДНК-матрицах различного ГЦ-состава. Для изучения кинетики реакции (ингибирующего эффекта модификаций) проводили RPA в режиме реального времени. В качестве ДНК-матриц использовали геномную ДНК *Staphylococcus aureus* (ГЦ-состав амплифицированного региона около 45%) и *Mycobacterium tuberculosis* (ГЦ-состав амплифицированного региона около 70%). Концентрация каждого Cy5-dNTP – 8 мМ (природных – по 200 мМ каждого).

Интересно, что в каждой паре с аналогичными заместителями наблюдали меньший выход продукта для производных dC при использовании AT-богатой матрицы (и наоборот). По-видимому, это обстоятельство определяется большим выходом флуоресценции с одной молекулы ДНК-ампликона в соответствии с большей плотностью встраивания dU по сравнению с dC на AT-богатой матрице. Тем не менее, различия субстратного поведения не носят в каждой паре принципиального характера и очень сходны между собой. В то же время, производные с различными заместителями проявляют различное влияние на кинетику реакции.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Lapa, S.A., Chudinov, A.V., Timofeev, E.N. *Mol Biotechnol*, 2016, *58*, 79 – 92.
2. Lapa S., Kuzmin A., Chernousova L., Mikhailovich V. *J Appl Microbiol*, 2023, *1*, lxac046.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 22-14-00257

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИПОФИЛЬНЫХ АЛКИЛ(N-АЛКИЛ-N,N-ДИОКТИЛАММОНИОМЕТИЛ)ФОСФОНАТОВ

Ермакова Е.А., Давлетшин Р.Р., Долгова Д.Р., Давлетшина Н.В., Толометова Д.А.

Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского федерального университета, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18; ermak-k99@mai.ru

Настоящее исследование посвящено синтезу и изучению антимикробных свойств ряда липофильных фосфорилированных бетаинов общей формулы: $^{-}OP(O)(RO)CH_2N^{+}Oct_2R_1$, где R=*n*-Bu, R^1=Me (2a), R= *n*-Bu, R^1=Et (2b), R= *n*-Bu, R^1=Bn (2c), R=*i*-Bu, R^1=Me (2d), R= *i* -Bu, R^1=Et (2e), R= *i* -Bu, R^1= Bn (2f), R=*n*-Hex, R^1=Me (2g), R=*n*-Hex, R^1=Et (2h), R= *n*-Hex, R^1= Bn (2i). Стратегия синтеза основана на щелочном гидролизе α-аминофосфонатов и последующей реакции алкилирования.

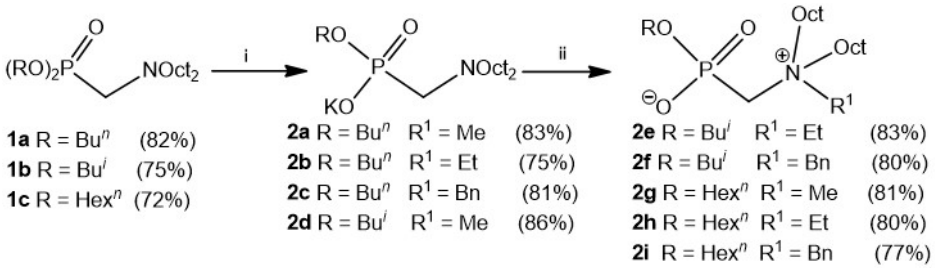


Таблица 1. Антимикробная активность липофильных фосфорилированных бетаинов.

	Зона ингибирования, d (мм)				Log P
	E. Coli	*B.Cereus*	*Ps. Aeruginosa*	*S. Aureus*	
1	14	30	-	30	4.58
2	10	30	-	26	4.93
3	-	22	-	23	6.30
4	9	30	-	29	4.54
5	10	31	-	28	4.89
6	-	27	-	23	6.26
7	11	28	-	27	5.42
8	8	26	-	28	5.77
9	-	23	-	21	7.14
Мирамистин	-	13	-	11	
Бензалконий хлорид	8	15	11	13	

Согласно полученным данным, липофильные фосфорилированные бетаины 1-9 не активны в отношении грамотрицательных бактерий Ps. aeruginosa и слабо активны в отношении E. Coli. Антибактериальная активность аминофосфабетаинов, содержащих бутильный и изобутильный заместители у атома фосфора, различается незначительно; введение липофильного гексильного заместителя к атому азота приводит к снижению активности молекулы. В полученном ряду соединений аминофосфабетаины, имеющие короткие метильный и этильный заместители у атома азота, проявляют высокую активность в отношении бактерий *B. Cereus* и *S. Aureus* по сравнению со своими аналогами.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-23-00335, https://rscf.ru/project/22-23-00335.

МЕЛАТОНИН И ЕГО БИОИЗОСТЕРЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ

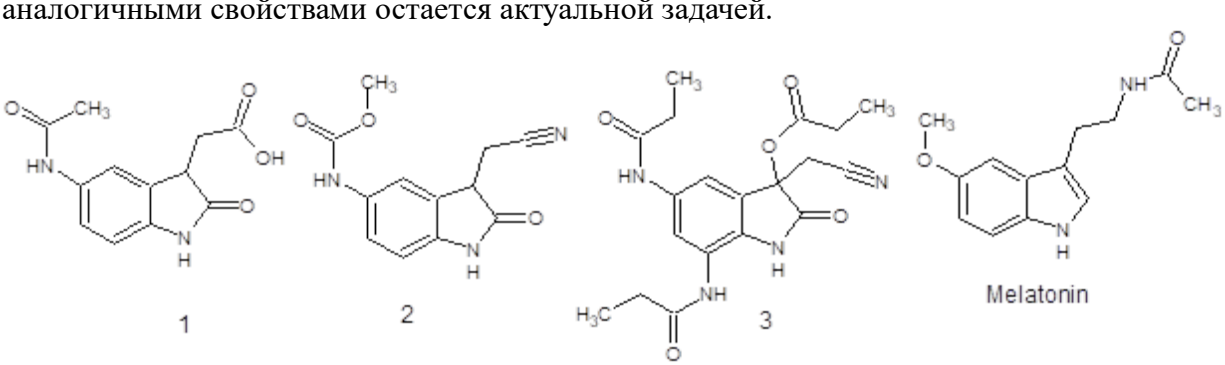
Ефремов А.М.[1], Катаргина Л.А.[2], Безнос О.В.[2], Осипова Н.А.[2], Панова А.Ю.[2], Лозинская Н.А.[1]

[1]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991
[2] ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Россия, г. Москва, ул. Садовая-Черногрязская 14/19, 105062
sash-ka.e@yandex.ru

Ретинопатия недоношенных (РН) это заболевание глаз, развивающееся у недоношенных детей. Известно, что основным проявлением этого заболевания является нарушение васкуляризации сетчатки, а пусковыми факторами этого нарушения – гипоксия и окислительный стресс [1]. Антиоксидантные и нейропротекторные свойства мелатонина делают его перспективным лекарственным средством для терапии РН, что уже было подтверждено как доклиническими, так и клиническими исследованиями [2].

Ранее нами была синтезирована библиотека аналогов мелатонина, проявляющих антиоксидантную и гипотензивную активности [3]. Для данного исследования было выбрано три биоизостера мелатонина на основе 2-оксиндольного скаффолда. Работа выполнена на крысах линии Вистар. В качестве модели РН использовали модифицированную кислород-индуцированную ретинопатию недоношенных [4]. Эксперимент проводили в течение 21 дня, каждые семь дней измеряли содержание белка в стекловидном теле, антиоксидантную активность и концентрации VEGF-A и HIF-1-alpha в сетчатке. Исследование показало, что синтезированные аналоги в основном не уступают в эффективности мелатонину, причем соединения 1 и 3 по способности снижать концентрацию белка не отличались от мелатонина, то есть активно способствовали нормализации проницаемости гематоофтальмического барьера, в отличие от соединения 2, которое не оказало влияния ни на уровень белка, ни на АОА.

Известная проблема в использовании мелатонина заключается в его слишком быстром метаболическом разложении, поэтому поиск более устойчивых соединений с аналогичными свойствами остается актуальной задачей.



ЛИТЕРАТУРА

1. Shastry, B.S. *J. Biomed. Sci.,* **2022**, *17*, 69.
2. Biran V, Phan Duy A, Decobert F, et al., *Dev. Med. Child. Neurol.*, **2014**, *56*, 8.
3. Zaryanova E.V., Lozinskaya N.A., Beznos O.V. et al., *Bioorg. Medicinal Chem. Lett.*, **2017**, *27*, 3787–3793.
4. Kermorvant-Duchemin E. et al., *Doc Ophthalmol.,* **2010**, *120*, 51-60.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-23-20141.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДА К ПОЛУЧЕНИЮ ТРИАЗИНИЛАМИДОФОСФАТОВ – НОВОГО КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ – С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕАКЦИОННОСПОСОБНОГО 2-АЗИДО-4,6-ДИХЛОРО-1,3,5-ТРИАЗИНА

Жарков Т.Д.[1], Купрюшкин М.С.[1]

[1]*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 8.*
timazharkov74@gmail.com

На сегодняшний день синтетические олигонуклеотиды являются широко используемым инструментом в различных областях молекулярной биологии. Они могут применятся как праймеры для ПЦР, молекулярные зонды для детектирования последовательностей нуклеиновых кислот (НК) [1], и, в частности, в качестве терапевтических препаратов. Последнее направление сейчас наиболее актуально – организацией FDA (Food & Drug Administration) уже одобрено 18 олигонуклеотидных препаратов для лечения различных генетических заболеваний [2]. Все подобные препараты представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. Модификации в их составе направлены на решение ряда проблем, возникающих при использовании нативных олигонуклеотидов в качестве лекарственных препаратов. К таким проблемам относятся увеличение селективности биораспределения в организме, повышение химической и ферментативной стабильности препарата, снижение цитотоксичности, а также улучшение проникновения препарата через мембраны клеток. Несмотря на все возрастающее число новых типов модификаций НК, универсального решения всех вышеперечисленных проблем не существует. В связи с этим, разработка новых вариантов модификаций олигонуклеотидов представляет особый интерес.

В представленной работе был разработан и исследован новый класс модифицированных НК – триазиниламидофосфатные олигонуклеотиды. Подход к их получению заключается в проведении реакции Штаудингера между реакционноспособным 2-азидо-4,6-дихлоро-1,3,5-триазином и фосфит-триэфирным производным, промежуточно образующимся в ходе автоматического синтеза олигонуклеотидов. После проведения реакции Штаудингера, акцепторные атомы хлора в составе триазинового остова могут быть замещены на остатки аминов с получением широкого набора НК-производных. Также была показана возможность сборки сложных заместителей с уникальной структурой на триазиновом ядре модификации. Несмотря на высокую реакционную способность реагента-модификатора, данный подход может быть использован и для получения гетероолигонуклеотидов без образования побочных продуктов. Таким образом, разработанный подход можно оценить как перспективный способ получения модифицированных олигонуклеотидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Juskowiak B. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **2011**, *399(9)*, 3157–3176.
2. Egli M., Manoharan M. *Nucleic Acids Research*, **2023**, *51(6)*, 2529-2573.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-14-00204.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА ФОСФОРИЛГУАНИДИНОВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Жуков С.А.[1], Купрюшкин М.С.[1]

[1] *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева, д. 8.*

Синтетические олигонуклеотиды в настоящее время нашли широкое применение в различных областях молекулярной биологии, биотехнологии и медицины. Для терапевтического применения олигонуклеотидов особое значение имеют такие свойства, как устойчивость в биологических средах и эффективность проникновения в клетки, которые достигаются путем введения различных модификаций. Существует множество путей введения химических модификаций в структуру олигонуклеотидов, при этом реализация многих из них зачастую является отдельной синтетической задачей. Однако особый интерес представляют методы введения модификаций, совместимые с автоматическим твердофазным олигонуклеотидным синтезом, и требующие лишь незначительного изменения протоколов и набора используемых реагентов.

В ИХБФМ СО РАН был предложен метод получения нового класса олигонуклеотидных производных - фосфорилгуанидиновых олигонуклеотидов, основанный на реакции Штаудингера с участием реакционноспособных диаминокарбенийазидов. Возможность высокоэффективного введения модификации в условиях автоматического синтеза позволила создавать разнообразные олигонуклеотидные конструкции, содержащие фосфорилгуанидиновые модификации: как полномодифицированные, так и в сочетании с нативными нуклеотидными звеньями или с другими видами модификаций. В настоящий момент терапевтические средства на основе олигонуклеотидов, содержащих различные фосфорилгуанидиновые модификации, находятся на стадии доклинических испытаний [1]. К важному преимуществу класса ФГ производных можно отнести возможность варьировать вводимые в состав олигонуклеотида функциональные группы [2]. Данная особенность позволяет рассматривать ФГ модификацию не только в качестве инструмента для создания олигонуклеотидных конструкций с полностью или частично измененным остовом, но и в качестве платформы для функционализации олигонуклеотидов.

В данной работе рассматриваются различные подходы к получению ФГО и демонстрируется возможность их применения для введения ФГ модификаций с различным набором заместителей. С использованием разработанных синтетических схем получен набор модификаторов и исследована эффективность их встраивания в состав олигонуклеотидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kandasamy P. et al. *Nucleic Acids Res,* **2022,** *50*, 5401-5423.
2. Zhukov S.A, Pyshnyi, D.V., Kupryushkin M.S. *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **2021**, *47*, 380–389.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 19-14-00204.

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Заздравных А.В., Грачева Ю.А., Антоненко Т.А., Милаева Е.Р.

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, с. 3
lena.zazdravnyh@gmail.com

Среди металлокомплексов, применяемых в противоопухолевой терапии, традиционно используются комплексы платины. Тем не менее, возникает интерес к синтезу более коммерчески доступных координационных соединений, способных эффективно связываться с ДНК или другими мишенями, а также обладающих потенциальной антипролиферативной активностью и менее выраженными побочными эффектами. Ионы Cu^{2+}, Co^{2+} и Zn^{2+} обладают существенно меньшей токсичностью, а также являются незаменимыми элементами, присутствующими в биологической внутриклеточной среде живых организмов.

Лозартан (HLos) уменьшает компрессию в опухолях за счет снятия физических сил, воздействующих на кровеносные сосуды. Ацетат абиратерона (AbAc) – лекарство, используемое для лечения рака предстательной железы.

Синтезированы и охарактеризованы комплексы с лозартаном $MLos_2$ (M = Cu (**1**), Co (**2**), Zn (**3**)) и с ацетатом абиратерона $MCl_2(AbAc)_2$ (M = Cu (**4**), Co (**5**), Zn (**6**)). Исследована их антипролиферативная активность в отношении опухолевых HCT-116, MCF-7, A-549, PC-3 и нормальных WI-38 клеток. Обнаружено, что комплексы **1-3** проявляют слабую активность, значения $IC_{50} \geq 100$ μM, тогда как комплексы **4-6** обладают активностью, сопоставимой с цисплатином, значения IC_{50} = 6÷16 μM. Следует отметить, что в отношении клеток рака предстательной железы PC-3 комплексы **4-6** демонстрируют более высокую активность по сравнению с AbAc, что свидетельствует о влиянии металла на антипролиферативные свойства.

Механизм гибели клеток соединения **5** изучен методом проточной цитофлуориметрии. Через 48 часов наблюдается существенная индукция апоптоза клеток, обработанных соединением **5** (Рис. 1). Максимальный клеточный пул 76,8% обнаружен в позднем апоптозе. Кроме того, соединение **5** вызывает остановку клеточного цикла в G0/G1- фазе синтеза РНК белков. Полученные результаты открывают перспективы дальнейшего изучения комплексов **4-6** в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

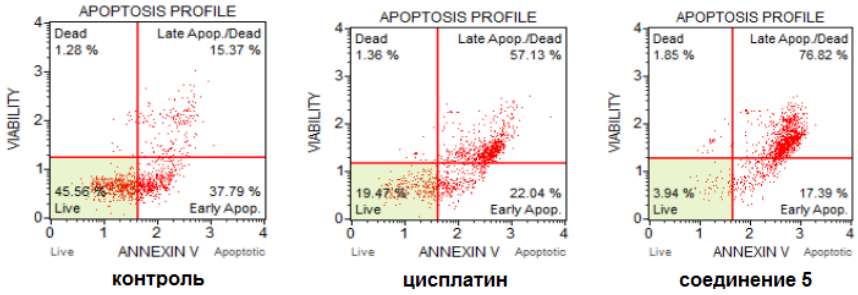


Рис. 1. Апоптотический профиль клеточной линии HCT-116 через 48 ч.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента РФ аспирантам и молодым ученым № СП-1641.2021.4.

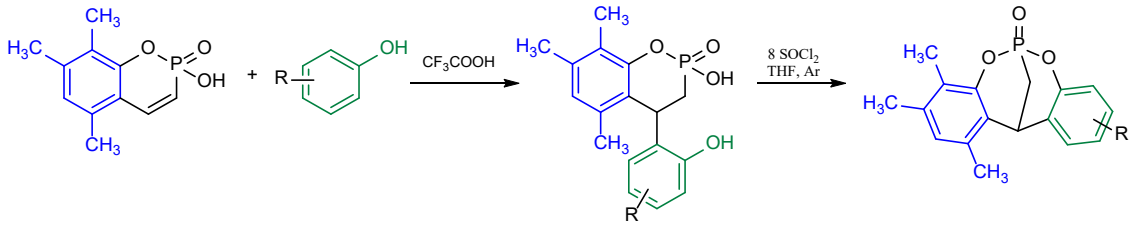
СИНТЕЗ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ НЕСИММЕТРИЧНОГО ТИПА В РЕЗУЛЬТАТЕ РЕАКЦИИ 2*H*-1,2-БЕНЗОКСАФОСФИНИНА С ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫМИ РЕЗОРЦИНАМИ

Залалтдинова А.В.[1], Смаилов А.К.[2], Садыкова Ю.М.[1], Бурилов А.Р.[1]

[1] *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.*
[2] *Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, д. 68*
azalaltdinova@mail.ru

Одним из приоритетных направлений в развитии химии элементоорганических соединений является создание новых типов пространственно-организованных каркасных структур. Фосфорорганические соединения занимают особое положение среди этих исследований поскольку нашли свое применение в качестве новых типов материалов и лекарственных средств.

В продолжение наших предыдущих работ по синтезу каркасных фосфонатов [1-2] нами был реализован метод синтеза новых функционально замещенных каркасных фосфонатов несимметричного типа. Данное направление было осуществлено на платформе гетероциклических соединений – фосфанеофлавоноидов, содержащих терминальные функциональные группы, с их дальнейшей внутримолекулярной циклизацией. Разработанный нами подход отличает доступность исходных реагентов, простота реализации и не применение дорогостоящих и/или токсичных катализаторов.



R = -CHO; -Cl; -Br; $-CH_3$; $-C_2H_5$; $-C_7H_{13}$

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Садыкова Ю.М., Залалтдинова А.В., Смаилов А.К., Трофимова Л.М., Воронина Ю.К., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *ХГС*, **2020**, *12*, 1605-1616.
2. Zalaltdinova A.V., Sadykova Yu.M., Smailov A.K., Trofimova L.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2022**, *5–6*, 549–550.

Публикация материалов научной конференции осуществлена при финансовой поддержке РНФ и Кабинета Министров Республики Татарстан в рамках научного проекта № 23-23-10020, https://rscf.ru/project/23-23-10020/

ХИРАЛЬНЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ 1,4,2-ОКСАЗАФОСФОРИНАНЫ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОРГАНОКАТАЛИЗЕ

Зиннатуллин Р.Г., Никитина К.А., Бадеева Е.К., Ившин К.А., Катаева О.Н., Метлушка К.Е.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
ZRuzal94@mail.ru

α-Аминофосфоновые/фосфиновые кислоты, являющиеся аналогами природных α-аминокарбоновых кислот вызывают интерес, благодаря проявляемой ими биологической активности, связанной с ингибирующей способностью по отношению к ферментам и другим клеточным рецепторам [1]. 2-Оксо-1,4,2-оксазафосфоринаны – фосфорсодержащие гетероциклические соединения, представляющие собой *N*-замещенные производные α-аминофосфоновых/фосфиновых кислот. Отдельные их представители проявляют, например, антибактериальную, противоопухолевую или антидепрессантную активность. Отметим также, что, в подавляющем большинстве случаев, описанные в литературе 2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринаны не несут дополнительных функциональных групп, способных выступать в качестве доноров или акцепторов водородных связей. Включение же таких заместителей в их структуру открывает перспективу использования этих соединений в органокатализе – всё более широко используемом подходе к получению биоактивных молекул.

Синтез функционализированных 1,4,2-оксазафосфоринанов был осуществлён взаимодействием иминов, полученных на основе хиральных β-аминоспиртов, с триалкилфосфитами и монохлоруксусной кислотой (схема 1) [2, 3].

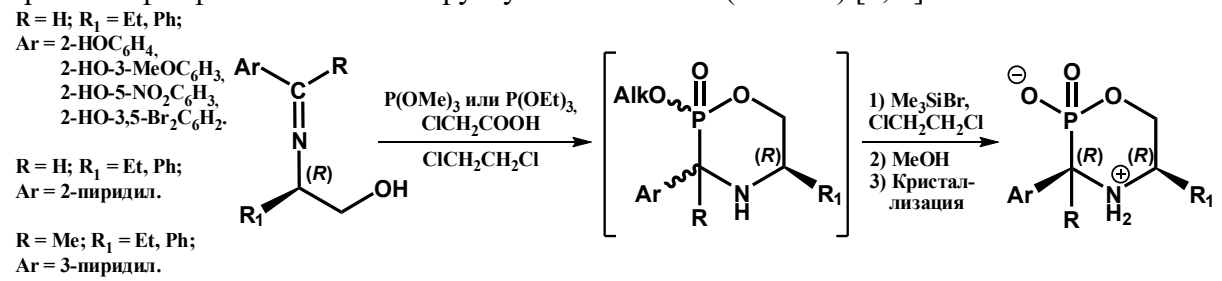


Схема 1. Синтез функционализированных (*R*,*R*)-2-оксо-1,4,2-оксазафосфоринанов.

В результате целевые продукты были выделены в диастереомерночистом виде с выходами равными 40-69%. Относительная конфигурация хиральных центров установлена совокупностью методов РСА и ЯМР-спектроскопии. Показано, что полученные 1,4,2-оксазафосфоринаны проявляют каталитическую активность в реакциях альдольной конденсации, алкилирования по Фриделю-Крафтсу и Анри.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mucha A., Kafarski P., Berlicki Ł. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 5955-5980.
2. Зиннатуллин Р.Г., Никитина К.А., Бадеева Е.К., Метлушка К.Е. *Изв. Акад. Наук. Сер. Хим.*, **2021**, 1383-1387.
3. Зиннатуллин Р.Г., Бадеева Е.К., Никитина К.А., Ившин К.А., Катаева О.Н., Метлушка К.Е. *Жур. Общ. Хим.*, **2022**, *92*, 1906-1915.

СЕЛЕКТИВНОЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ ТРИАЗОЛОПИРИДОИНДОЛОВ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННО ПЕРЕРОЖДЕННЫЕ КЛЕТКИ

Зонов А.А.[1], Мелехин В.В.[1,2], Тохтуева М.Д.[1], Криночкин А.П.[1], Штайц Я.К.[1], Валиева М.И.[1], Старновская Е.С.[1], Копчук Д.С.[1], Зырянов Г.В.[1]

[1] Научно-образовательный и инновационный центр Химико-фармацевтических технологий, Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия
[2] Кафедра медицинской биологии и генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия
zontikist@mail.ru

Применяемые в клинической онкологической практике лекарственные средства не всегда проявляют избирательность в отношении неопластических клеток, что приводит к их высокой токсичности для организма. Кроме того, клетки опухоли способны со временем развивать резистентность к химиотерапевтическим препаратам. По этой причине существует острая потребность в противоопухолевых препаратах с качественно новыми механизмами действия. Одними из множества классов химических соединений, среди которых ведутся поиски, являются пиридоиндолы.

Объектами исследования являлись 10 новых соединений данного класса. Используя клеточные линии почки эмбриона человека (HEK-293), глиобластомы (A172), карциномы легкого (A549) и карциномы печени (HepG2) человека была оценена эффективность противоопухолевого действия веществ с использованием МТТ-теста, а также флуоресцентной микроскопии с окраской акридиновым оранжевым и бромистым этидием, Annexin-FITC и иодистым пропидием. Помимо вышеуказанных тестов, была проведена оценка потенциала митохондриальной мембраны опухолевых клеток, а также способности клеток к синтезу ДНК под действием исследуемых соединений.

По результатам МТТ-теста 5 из 10 соединений проявили выраженное цитотоксическое действие с избирательностью к неопластическим клеткам в сравнении с нормальными клетками человека. Анализ данных, полученных от флуоресцентной микроскопии, подтверждает эти сведения, поскольку количество клеток в раннем и позднем апоптозе на опухолевых линиях значительно превосходит количество на линии нормальных клеток. Синтез ДНК в опухолевых клетках под действием триазолопиридоиндолов изменялся несущественно относительно клеток контрольных групп. Между тем для 3 соединений было отмечено значительное снижение выраженности митохондриального потенциала на опухолевых клетках и отсутствие данных изменений на нормальных клетках.

В результате триазолопиридоиндолы проявили себя, как потенциальные противоопухолевые соединения с выраженным избирательным эффектом против клеток злокачественных новообразований.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и Высшего образования РФ (мегагрант в рамках 220 Постановления Правительства РФ, соглашение № 075-15-2022-1118 от 29.06.2022).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПОЛИКАТИОНА

Иванова В.П.[1], Назарова О.В.[2]

[1]Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223 Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44;
[2]Институт высокомолекулярных соединений РАН,
199004 Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр., д. 31
valet@iephb.ru

Создание биосовместимых полимеров относится к приоритетным задачам органической и медицинской химии. Связано это с необходимостью применения в медицинской практике полимерных носителей в качестве средств адресной доставки различных фармакологических препаратов и генетического материала в клетки-мишени, а также для тканевого конструирования с целью создания матриц для имплантации клеточных популяций с оптимальными функциями в места тканевого повреждения в организме. К наиболее реакционно-способным полимерам относятся поликатионы. Основная сложность, ограничивающая использование поликатионов в медицинской практике, связана с их токсическими свойствами.

Поликатион поли-2-диметиламиноэтилметакрилат (ПДМАЭМ) получали методом свободно-радикальной полимеризации в растворе N,N-диметилформамида при 60º С.

Изучено действие синтетического поликатиона ПДМАЭМ на биологическую активность фибробластов китайского хомячка и эритроцитов человека. На культуре фибробластов проведен анализ воздействия поликатиона (ПК) на клеточную адгезию. В качестве субстрата использовали культуральный пластик, обработанный или не обработанный ПК. Адсорбция ПК на полистироловой поверхности не приводила к изменению адгезивной способности фибробластов. Показано, что предварительная инкубация фибробластов с ПК не влияла при малых концентрациях на адгезионные свойства клеток, посеянных на необработанный пластик. При высокой концентрации ПК ингибировал прикрепление фибробластов к этому субстрату. Установлена связь между подавлением клеточной адгезии под действием полимера и его токсическим эффектом на жизнеспособность фибробластов. Кроме ядросодержащих клеток (фибробласты) в качестве объекта исследования использовали безъядерные клеточные формы – эритроциты человека. Обработка эритроцитов ПК при высокой концентрации приводила к повреждению клеток и выходу гемоглобина в среду инкубации. При малых дозах ПК практически не оказывал влияния на процессы гемолиза эритроцитов. Одновременно с гемолитической активностью ПК вызывал морфологические изменения эритроцитов и их агрегацию. Токсический эффект ПК в отношении эритроцитов человека в целом совпадал с таковым для фибробластов животных (грызунов). Обсуждаются возможные клеточные мишени, на которые может воздействовать изученный ПК.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИЭФБ РАН № 075-00967-23-00.

SYNTHESIS OF 3-AMINO-5-(DIMETHYLAMINO)-1-OXO-4,5,6,7,8,9-HEXAHYDRO-1H-PYRROLO[3,4-C]QUINOLINE-3A,9B-DICARBONITRILES

Ivanova E.S.[1], Nasakin O.E.[1]

[1] *Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary, Russia, 428015, Russia, Moskovsky pr., 15*

Heptyl (N,N-dimethylhydrazine, UDMH) is actively used worldwide as the rocket engine fuel [1]. It constantly and irreversibly absorbs moisture (separating by rectification is impossible) [1]. The safest way to neutralize UDMH (Hazard Class 1) it is its instantaneous formalin reaction providing the less toxic 1,1-dimethyl-2-methylenehydrazone (MDH) [2]. Its acidic polymerization is followed by incineration producing nitrogen oxides (xenobiotics). This study aims to replace the incineration when considering MDH as a new promising law-cost synthon for syntheses practically useful compounds.

We involved MDH in the reactions with tetracyano-ethylated ketones (TCEKs) that are the most sustainable CH-acids (pKa 2.8–3.6) having a high synthetic potential [3]. Easily accessible TCEKs were derived from cyclohexanone 1a and 4-propilcyclohexanone-1. The MDH-based syntheses were conducted in a dry EtOAc at a room temperature. Surprisingly, instead of the Michael adducts expected, 3-amino-5-(dimethylamino)-1-oxo-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1h-pyrrolo[3,4-c]quinoline-3a,9b-dicarbonitriles were formed (Figure 1). The interaction shown with both MDH in whole and this molecule fragments: methylenamino (a) and dimethylamino (b) groups, is of interest. Herein, we report about a new synthetic approach to hexahydropyrroloquinilines (MDH in general) providing these promising target compounds with preparative yields.

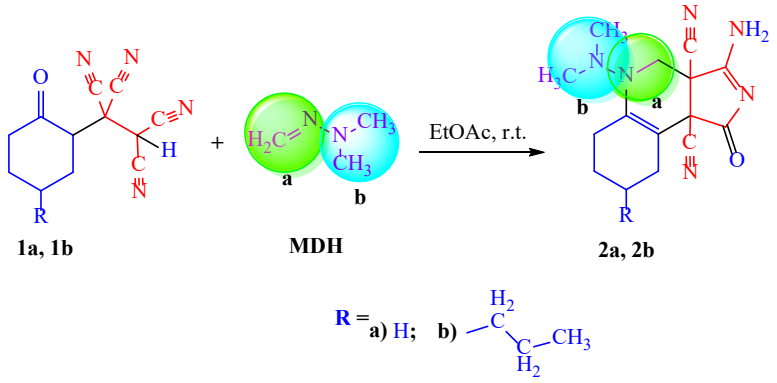


Figure 1: Reactions of cyclohexanone and 4-propylcyclohexanone derivatives with MDH

LITERATURE

1. Kolesnikov, S.V. General information about fuel — 1,1 dimethylhydrazine, Oxidation of asymmetric dimethylhydrazine (heptyl) and identification of its transformation products in straits: Monograph. *Novosibirsk: SibAK Publishing House*. 2014, K60, 110.
2. Klages F., Nober G., Kircher F., Bock M. *J. Justus Liebig's Annalen Der Chemie,* 1941, *547(1)*, 1–38.
3. Dickinson C. L. *J. of the American Chemical Society,* 1960, *82(16),* 4367–4369.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-23-00656.

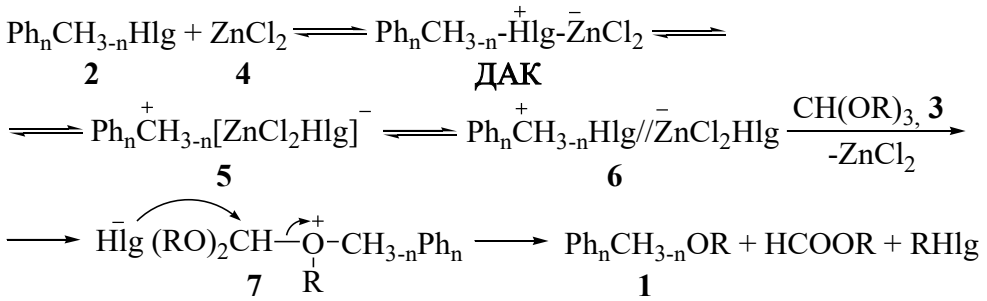
КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АЛКИЛ[(ДИФЕНИЛ- И ТРИФЕНИЛМЕТИЛ)ОВЫХ] ЭФИРОВ

Иванова С.Ю., Хайруллин Р.А., Газизов М.Б., Хайруллина О.Д., Шайхутдинова Л.Р.

Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68
ivanova.s.u@mail.ru

Алкил(дифенил- и трифенилметил)овые эфиры **1** успешно используются в дехлоралкоксилировании ацилгалогенидов и галогенидов P(III) и P(IV) [1, 2]. Эфиры **1** получались взаимодействием трифенилхлор-, дифенилхлор- и дифенилбромметанов **2** с триалкилортоэфирами **3** при 100-150 °C [3]. Из-за относительно низкой температуры кипения триметил- и триэтилортоформиатов реакцию приходилось проводить в запаянной ампуле. С целью смягчения температурных условий реакции нами проводился поиск катализатора. Эффективным и удобным в приготовлении оказался безводный хлорид цинка **4**. Смесь соединений **2**-**4** в соотношении 1:1:0,1 нагревали при 60-70 °C в течение 4 часов. Легколетучие продукты удаляли в вакууме и остаток перекристаллизовывали из гексана. Продукт получали с выходом 80-85% от теории.

Мы предлагаем следующую схему катализируемого хлоридом цинка дехлоралкоксилирования хлоридов **2** ортоэфирами **3**.



2, n = 2, 3. Hlg = Cl, Br
3, Me, Et

Первичный донорно-акцепторный комплекс (ДАК) трансформируется в тесную **5** и разделенную ионные пары **6**. Триалкилортоформиат, будучи O-нуклеофилом, атакует метиновый атом углерода. Освобождается хлорид цинка и образуется новая ионная пара **7**. Последняя распадается в искомый эфир **1**, алкилформиат и галоидный алкил.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газизов М.Б., Хайруллина О.Д., Ибрагимов Ш.Н., Каримова Р.Ф., Багаутдинова Д.Б., Синяшин О.Г. *ЖОХ*, 2007, *77*, 337-338.
2. Газизов М.Б., Ибрагимов Ш.Н., Багаутдинова Д.Б., Каримова Р.Ф., Хайруллина О.Д., Синяшин О.Г. *Доклады РАН*, 2008, *418*, 339-340.
3. Газизов М.Б., Ибрагимов Ш.Н., Хамидуллина О.Д., Каримова Р.Ф., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. *ЖОХ*, 2005, *75*, 1396-1397.

НОВЫЕ ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ТИОСЕМИКАРБАЗИДЫ И КАРБАЗИДЫ НА ОСНОВЕ ДИФЕНИЛФОСФЕНИЛМУРАВЬИНОЙ КИСЛОТЫ

Исаева А.О.[1], Крутов И.А.[1], Бурангулова Р.Н.[1], Комунарова Д.К.[1], Самигуллина А.И.[2], Гаврилова Е.Л.[1]

[1]Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. К.Маркса, 68
[2]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия 119991,Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 47
tasaisaeva@gmail.com

Одним из подходов к созданию биологически активных препаратов является конструирование гибридной структуры, в которой сочетаются фармакофорные фрагменты. Ранее было показано, что некоторые из полученных в нашей группе тиосемикарбазидов и 1,2,4-триазол-3-тионов дифенилфосфенилуксусной кислоты [1,2] обладали нейротропной активностью в низких дозах и малой токсичностью.

В данной работе представлены результаты исследования взаимодействия гидразида дифенилфосфенилмуравьиной кислоты с различными изотиоцианатами и изоцианатами с целью получения новых тиосемикарбазидов, карбазидов и гетероциклов на их основе. Полученные результаты представлены на схеме 1.

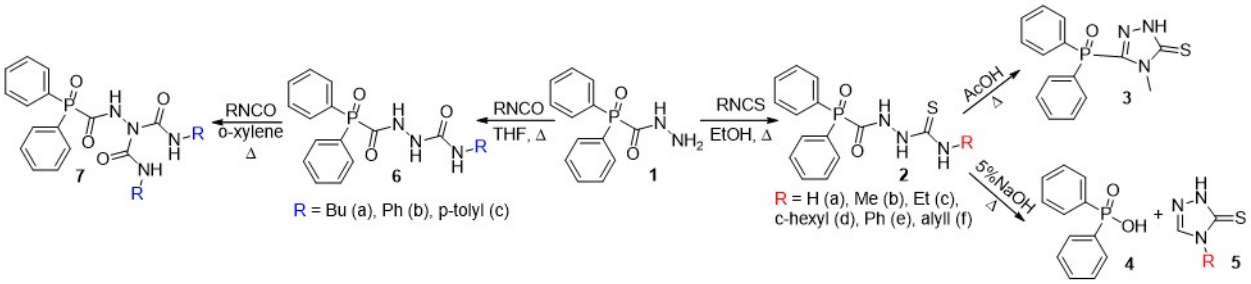


Схема 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Е.Л., Крутов И.А., Валиева А.А., Хаяров Х.Р., Самигуллина А.И., Губайдуллин А.Т., Шаталова Н.И., Бурангулова Р.Н., Синяшин О.Г. Синтез новых фосфорилированных 1,2,4-триазол-3-тионов. Методы N,S-функционализации // ЖОХ. 2018. Т. 11. С. 1789-1796.

2. Krutov I.A., Burungulova R.N., Kornilov S.S., Valieva A.A., Samigullina A.I., Gubaidullin A.T., Sinyashin O.G., Semina I.I., Nikitin D.O., Plotnikova A.V. Modification of Diphenylphosphorylacetic Hydrazide with Thiosemicarbazide and Triazole Units // Russian Journal of General Chemistry. 2017. V. 87. № 12. P. 2794-2800.

СИНТЕЗ N-АКТИВИРОВАННЫХ АМИНОАЗИНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

Казакова Е.Д.[1], Черенева В.Д.[1], Мусихина А.А.[1,2], Утепова И.А.[1,2,3], Чупахин О.Н.[1,3], Махаева Г.Ф.[4]

[1]Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.
[2]Южно-Уральский государственный университет, 454080, г. Челябинск, проспект Ленина 76
[3]Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620137, Свердловская обл., г. Екатеринбург, улица Софьи Ковалевской, дом 22/20.
a.a.musikhina@urfu.ru
[4]Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1

Развитие методов селективного построения C-N связей является важным направлением в современном органическом синтезе, так как соединения, содержащие аминогруппы, как правило, проявляют биологическую активность широкого спектра, а также находят свое применение в химической технологии и биотехнологии [1].

Так, в результате проведенных исследований был получен ряд аминопроизводных азинов, а также их активированных форм (N-оксидов, четвертичных солей). В качестве основного синтетического подхода был использован метод прямого окислительного аминирования азинов с вторичными аминами в присутствии комплекса $AgPy_2MnO_4$ в качестве окислителя (Схема 1). Кроме этого, было показано, что аминоазины легко вступают в реакцию с йодистым метилом с образованием соответствующих N-метильных солей **4a**.

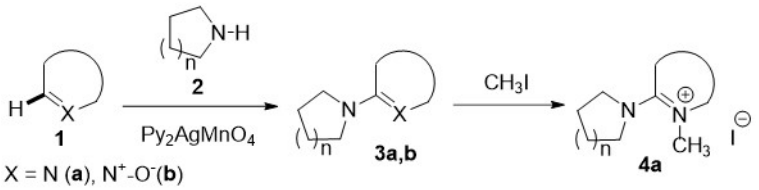


Схема 1. Синтез производных аминоазинов.

Строение полученных соединений было подтверждено при помощи элементного анализа, метода РСА, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Было установлено, что производные аминоазинов, а также их активированные формы (N-оксиды, четвертичные соли) проявляют высокую радикал-связывающую активность в ABTS-тесте, сравнимую или превышающую активность стандартного антиоксиданта Тролокса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Corey E. J., Czakó B., Kürti L. *John Wiley & Sons, Hoboken, NJ.*, **2007**, 272.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-00298).

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИАЛКИЛФОСФОРИЛПИРИДИНОВ И -ХИНОЛИНОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ Cu(II), Zn(II), Mn(II)

Касимов А.И., Еникеева К.Р., Файзуллин Р.Р., Литвинов И.А., Исламов Д.Р., Волошина А.Д., Любина А.П., Мусина Э.И., Карасик А.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
kasimov-air@mail.ru

В последние годы третичные диалкилфосфиноксиды вызывают значительный интерес благодаря тому, что введение алкильных заместителей к атому фосфора привело к улучшению биологических свойств соединений за счет снижения их липофильности и увеличения растворимости [1]. Комплексообразование биологически активных лигандов с ионами переходных металлов может усиливать цитотоксичность соединений, за счет введения ионов металлов, в частности, комплексы Mn(II) и Cu(II) проявляют противораковую и антипролиферативную активность [2]. Комплексы Zn(II) могут действовать как фотосенсибилизаторы опухолей, противосудорожные и противовоспалительные средства [3]. В данной работе представлен синтез пиридил- и хинолилсодержащих диалкилфосфиноксидов и их комплексов Cu(II), Zn(II) и Mn(II), обладающих цитотоксическими свойствами (Рисунок 1).

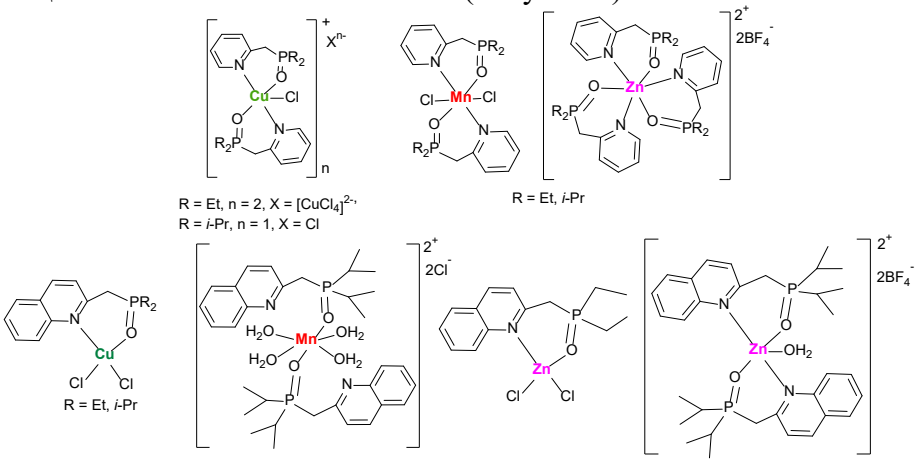


Рисунок 1. Комплексы Cu(II), Zn(II) и Mn(II) с диалкилфосфиноксидами.

Для всех полученных лигандов и их комплексов была изучена цитотоксическая активность по отношению к раковым клеткам M-HeLa и HuTu80 и здоровым клеткам человека Chang Liver. Согласно значениям IC_{50}, цитотоксические свойства в отношении M-HeLa и HuTu80 проявляют лиганды с изопропильными заместителями с IC_{50} = 67.0 – 70.0 мкМ. Хелатирование с ионом металла усиливает цитотоксичность лигандов по отношению к раковым клеткам. Так, комплексы Cu(II), Mn(II), Zn(II) на основе диалкилфосфорилпиридинов и -хинолинов обладают высокой цитотоксической активностью в отношении раковых клеток с индексами селективности (SI) от 1.4 до 15. Лидерами являются комплексы Mn(II) и Cu(II) на основе хинолилсодержащего диизопропилфосфиноксида с SI = 6.7 и 15 соответственно, превышающими индексы селективности стандартных препаратов сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Finkbeiner P., Hehn J.P., et al, *J. Med. Chem.,* **2020**, *63*, 7081-7107
2. Ferrada E., Arancibia V. et al. *Neurotoxicol.*, **2007**, *28*, 445-449
3. Lemoine P., Viossat B. et al. *J. Inorg. Biochem.*, **2004**, *98*, 1734-1749

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФОВ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

Карасева И.Н.[1], Карасев М.О.[2], Курбатова С.В.[2]

[1]Самарский государственный технический университет,
443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244.
[2]Самарский национальный исследовательский университет им. акад. С.П. Королева,
443086, Россия, г. Самара, Московское шоссе, 34
curbatsv@gmail.com

Разработка лекарственных форм различных биологически активных веществ требует решения разнообразных проблем, таких как возможность солюбилизации, проницаемости биологических барьеров, адресная доставка, снижение токсичности разрабатываемых новых препаратов и т.п. С этой точки зрения весьма перспективным представляется исследование влияния полиморфизма биологически активных веществ, который может стать причиной фармацевтической и, как следствие, фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности препаратов в твердой лекарственной форме [1]. Кроме того, понимание взаимосвязи кристаллической структуры, био- и фармацевтических свойств позволит оптимизировать технологический процесс получения и состав лекарственной формы с заданными свойствами, обеспечивающими оптимальную биодоступность действующего вещества. Целью нашей работы явился кристаллохимический анализ полиморфных модификаций производных имидазола с использованием характеристик молекулярных полиэдров Вороного–Дирихле (ПВД) [2]. Нами установлено, что для исследованных 4-фенил-, 4,5-дифенил и 2,4,5-трифенилимидазола ярко выражено явление конформационного полиморфизма, обусловленного свободным вращением фенильных групп относительно имидазольного фрагмента по σ-связям C–C. На рис. представлены определенные нами проекции полиморфов молекулы 4,5-дифенилимидазола.

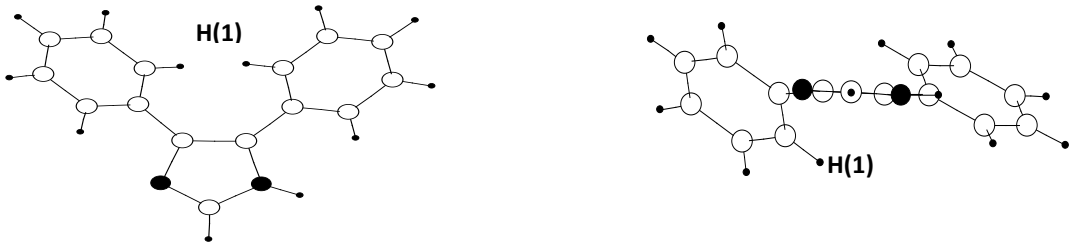


Рис. Проекции молекул полиморфов 4,5-дифенилимидазола (белым кружками обозначены атомы C, большими черными – атомы N, маленькими черными – атомы H).

При этом наиболее чувствительным параметром полиморфизма оказался N–H···N, значения которого для полиморфов фенилимидазолов лежат в диапазоне 157.3 – 178.8. Кроме того, исследованные полиморфные модификации различаются числом невалентных внутримолекулярных контактов, наибольший вклад в которые вносят контакты H/H (от 44.6 до 89.7%), C/H (от 3.3 до 38.5%), N/H (от 2.8 до 32.8%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Gu C.H., Young V., Grant D.J.W. *J. Pharm. Sci*., 2001, *90,* 1878-1890.
2. Сережкин В.Н., Пушкин Д.В., Сережкина Л.Б. *Кристаллография*, 2010, *55*, 597-605.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИЙ ТИПА ANRORC В СИНТЕЗЕ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ

Климонов А.И., Цаплин Г. В., Попков С. В.

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.20
E-mail: anton201370@yandex.ru

Перегруппировки гетероциклических систем представляют собой мощный инструмент для направленного синтеза новых соединений, которые сложно получить, используя классические методики синтеза. С каждым днем реакции типа ANRORC (Addition of a Nucleophile, Ring-Opening and Ring-Closure) все чаще привлекают внимание химиков-синтетиков, представляя собой новую и интересную стратегию циклической трансформации гетероциклических систем [1]. Классическим процессом в химии шестичленных гетероциклов является перегруппировка Кост-Сагитуллина, протекающая по ANRORC механизму и характерная для пиримидиновых структур [2]. Циклизация происходит с заменой эндоциклического атома азота атомом углерода, и поэтому для описания таких перегруппировок используется термин N–C рециклизация (Рис. 1).

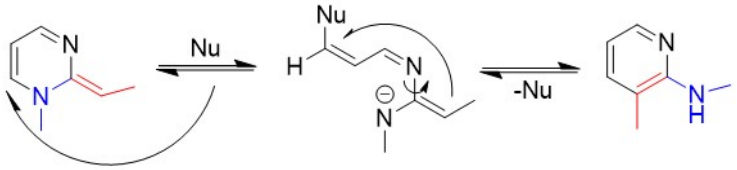


Рисунок 1 – Перегруппировка Кост-Сагитуллина

Данная работа посвящена изучению реакций типа ANRORC на основе электрон-дефицитных пятичленных систем, в частности 1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазол-2-тионов с различными *N*-нуклеофилами, что позволит получать 5-замещенные-1,2,4-триазол-3-тионы ранее не известным в литературе способом (Рис. 2).

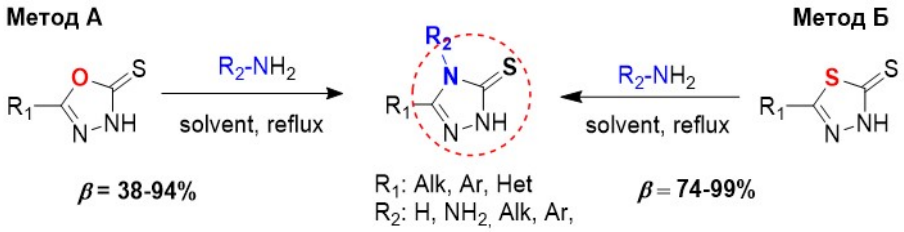


Рисунок 2 – Принципиальные подходы к синтезу 5-замещенных-1,2,4-триазол-3-тионов

Исследуемые нами реакции открывают возможность химической трансформации одних гетероциклических систем в другие. К несомненным плюсам способа стоит отнести возможность использования как 1,3,4-окса-, так и 1,3,4-тиадиазол-2-тионов в качестве исходных субстратов, а также высокую селективность процесса, позволяющую получать целевые 5-замещенные-1,2,4-триазол-3-тионы с хорошими выходами по методам **А** и **Б.**

Получаемые структуры обладают потенциальной биологической активностью: антибактериальной, фунгицидной, противовоспалительной, противотуберкулезной, что подтверждает актуальность и важность изучаемых реакций [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Van der Plas H. C. The SN (ANRORC) mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution //Accounts of Chemical Research. – 1978. – V. 11, №. 12. – P. 462-468.
2. Danagulyan G. G. Kost-sagitullin rearrangement and other isomerization recyclizations of pyrimidines //Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2005. – V. 41. – P. 1205-1236.
3. Liu F. et al. Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1, 3, 4-thiadiazole and 1, 3, 4-oxadiazole moiety //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2008. – V. 16. – №. 7. – P. 3632-3640.

СИНТЕЗ 2,4,5,6-ЗАМЕЩЕННЫХ-4,5-ДИГИДРО-1,2,4,5-ТЕТРАЗИН-3(2H)-ОНОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ковальская Е.С., Воткина Д.Е., Плотников Е.В., Степанова Е.В., Петунин П.В.

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

В настоящее время онкологические заболевания считаются одной из основных причин смерти в большинстве стран мира. По этой причине создание и развитие передовых терапевтических методов, выходящих за рамки классических подходов, остается важной и актуальной задачей. Одним из таких альтернативных методов современной онкологии является фотодинамическая терапия (ФДТ), которая уже успешно применяется в клинической практике и имеет ряд преимуществ, однако фактически неэффективна в условиях гипоксии, что значительно ограничивает ее применение [1].

Среди стратегий создания кислородонезависимой ФДТ большие перспективы имеет концепция использования в качестве фотосенсибилизаторов органических соединений с лабильными связями, способных к фотоинициируемому гомолизу [2]. 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 (AlkVZ). При облучении светом AlkVZ распадаются с высвобождением стабильного вердазильного и высокоактивного алкильного радикалов. Исследуемые нами ранее вещества показали себя как перспективные агенты для ФДТ, однако обладали крайне низкой водорастворимостью [3].

Нами были осуществлены различные варианты функционализации алкилвердазилов гидрофильными группами, такими как фрагменты гидрохлоридов аминов, натриевых и калиевых солей карбоновых кислот и сульфокислот, а также фрагменты метоксиполиэтиленгликоля, однако желаемого результата удалось добиться лишь при введении в структуру AlkVZ углеводного фрагмента, реализованного посредством катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения. Было продемонстрировано, что гликозилирование алкилвердазилов при помощи реакции CuAAC позволяет достичь нужной водорастворимости, при этом полученные соединения без облучения стабильны, а при облучении – цитотоксичны по отношению к клеткам рака предстательной железы на примере линии PC-3 и лейкоза – на примере линии Jurkat.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sai D. L., Lee J., Nguyen D. L., Kim, Y. P. *Exp. Mol. Med*, **2021**, *53*, 4, 495–504.
2. Larue L., Moussounda Moussounda Koumba, T., Le Breton, N., Vileno, B., Arnoux, P., Jouan-Hureaux, V., Boura, C., Audran, G., Bikanga, R., Marque, S. R. A., Acherar, S., Frochot, C. *ACS Appl. Bio Mater*, **2021**, *4*, 2, 1330-1339.
3. 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, 354–357.

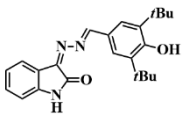
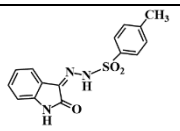
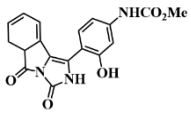
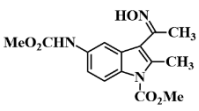
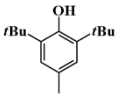
Работа выполнена при поддержке гранта ГЗ «Наука», Наука базовая фундаментальная, 20.0056.ГЗБ.2021.

Fe^{2+}-ХЕЛАТИРУЮЩАЯ И ВОССТАНАВИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА

Колумбет А.Д., Половинкина М.А., Осипова В.П., Великородов А.В.*

ФИЦ Южный научный центр Российской академии наук, г. Ростов-на-Дону, РФ;
**Астраханский государственный университет, г. Астрахань, РФ*

Одними из наиболее распространенных биологически-активных гетероциклических соединений в натуральных продуктах и фармацевтических препаратах являются производные индола [1]. В работе исследована Fe^{2+}-хелатирующая и восстанавливающая активность производных индола **1-4** в сравнении с широко применяемым антиоксидантом – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилфенолом **5** (ионол). Установлена незначительная способность соединений **1-5** в концентрации 0.5 мМ связывать ионы железа(II) с образованием окрашенного Fe^{2+}-феррозинового комплекса (FIC-тест) (табл.).

Тест-системы					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**
FIC, % инг.	27.06 ± 0.04	не активно	60.44 ± 0.12	30.91 ± 0.73	3.48 ± 0.17
$TEAC_{CUPRAC}$	0.81 ± 0.11	0.12 ± 0.02	2.56 ± 0.05	0.29 ± 0.04	0.87 ± 0.06
$TEAC_{FRAP}$	0.83 ± 0.02	0.54 ± 0.07	0.75 ± 0.06	0.37 ± 0.01	0.38 ± 0.02

Хелатирующие свойства соединений значительно уступают эталонному веществу ЭДТА, активность которого принята за 100%. Наибольшая хелатирующая способность (60%) характерна для производного изоиндола **3**. В реакциях восстановления ионов меди(II) (CUPRAC-тест) и железа(III) (FRAP-тест) оценена активность индольных производных, рассчитанные в эквивалентах относительно тролокса (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity, TEAC) результаты, представлены в таблице. Способность производного изоиндола **3** восстанавливать Cu^{2+} превышает действие тролокса в 2.6 раз. Восстанавливающая активность соединения **1** в CUPRAC-тесте сравнима с действием известного фенольного антиоксиданта **5**. Во FRAP-тесте все соединения проявляют восстанавливающую способность ниже эталонного соединения, при этом надо отметить, что активность индольного производного с пространственно затруднённым фенольным фрагментом **1** превышает действие ионола в 2 раза.

Таким образом, проведенная оценка восстановительной и железохелатирующей активности новых производных индола указывает на большую эффективность действия индольного производного **3**. Полученные результаты могут свидетельствовать о перспективности применения данного соединения в качестве потенциального ингибитора окислительных процессов, однако очень важен комплексный подход оценки биологической активности и токсичности, поэтому исследования антиоксидантных свойств будут продолжены с использованием других модельных систем, включая опыты *in vitro* и *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №22-16-00095.

ЛИТЕРАТУРА

1. O.A. EL-Gammal, H. Alshater, H.A. El-Boraey // J. Mol. Struct. – **2019**. – Vol. 1195. – P. 220-230. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.05.101.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5',8'-ДИГИДРОСПИРО[ПИПЕРИДИН-4,7'-ПИРАНО[4,3-D]ПИРИМИДИНА] И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ *M. TUBERCULOSIS*

Комарова К.Ю., Виноградова Л.В., Лукин А.Ю.

МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова,
119571, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, д.86
kristinka-komarova.1999@mail.ru

Туберкулез (ТБ) является одной из самых серьезных проблем во всем мире: одна треть населения планеты инфицирована возбудителем Mycobacterium tuberculosis. Поиск новых соединений, обладающих терапевтическим действием возрастает в связи с появлением мультирезистентных и полностью резистентных штаммов бактерий. Появившееся в литературе [1] новое антибактериальное спироциклическое соединение 1, которое показало значительную активность в отношении устойчивых штаммов возбудителя туберкулёза, подтолкнуло нас на синтез серии веществ, имеющих в своей структуре новый, не описанный ранее 5',8'-дигидроспиро[пиперидин-4,7'-пирано[4,3-d]пиримидиновый] фрагмент.

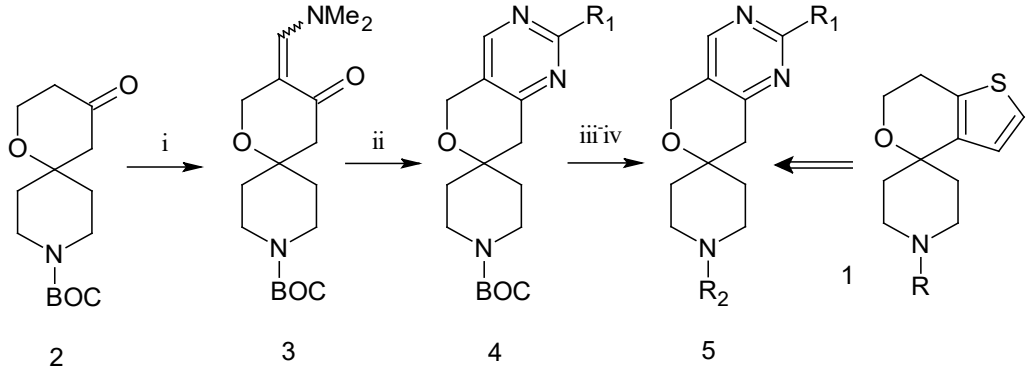
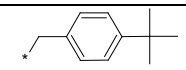
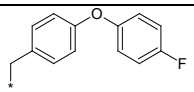
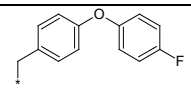
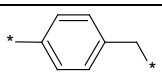


Схема 1. Условия и реагенты: i. DMF-DMA, r. t., 18 h; ii. RC(=NH)NH_2·HCl, MeONa, MeOH, 0 °C → reflux, 18 h; iii. TFA, CH_2Cl_2, 0 °C; iv. R-CHO, KOAc, STAB, CH_2Cl_2, r.t., 18 h.

Исходный кетон 2 [2] с высокой региоселективностью вступал в реакцию с диметилацеталем N,N-диметилформамида с получением аддукта 3, конденсация которого с различными амидинами приводила к пиримидинам 4. Для подтверждения первоначального замысла была получена небольшая серия соединений 5 (таблица 1).

Таблица 1. Минимальная ингибирующая концентрация (MIC, ≈ мкг/мл).

R	R_1	MIC	R	R_1	MIC
		50			25
		12.5			6.2

ЛИТЕРАТУРА

1. Ana Guardia, Jessica Baiget, et.al. *Journal of Med. Chem.,* **2018,** *61,* 11327–11340.
2. Lukin, A.; Bagnyukova, D. et.al. *Tetrahedron Lett.,* **2016**, *57*, 3311-3314.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (грант FSFZ-2023-0004).

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБЩЕГО КЛИРЕНСА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Королева А.Р., Голубева А.В., Васильев П.М.

Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1
korolyova1698@mail.ru

Актуальность. Изучение фармакокинетических ADMET характеристик химических соединений является одним из важных этапов при разработке новых лекарственных препаратов. Применение компьютерного прогноза на начальных стадиях исследований способствует сокращению экспериментов на животных, снижению временных, материальных и денежных затрат. Одним из ключевых фармакокинетических параметров является общий клиренс, характеризующий процесс элиминации веществ. Важность изучения величины данного показателя объясняется тем, что задержка лекарственного препарата в организме, вследствие реабсорбции в почках или кишечнике, может привести к проявлению побочных эффектов.

Цель. Создание регрессионной нейросетевой модели для прогноза общего клиренса фармакологически активных соединений применительно к человеку.

Материалы и методы. В качестве обучающей выборки для нейросетевого моделирования использовалась верифицированная база данных, содержащая информацию, собранную из открытых литературных источников, о структуре 663 химических соединений, экспериментально исследованных на уровень общего клиренса для человека. Исходные данные предварительно были проверены на наличие ошибок в записях 2D-структур. С помощью программы DruLiTo [1] для обучающей выборки рассчитывались физико-химические параметры, которые использовались в качестве входных нейронов. Архитектура сетей была задана как двухслойный перцептрон с узким горлом. Построение регрессионных моделей проводилось в программе Statistica 7 [2] в два этапа. Вначале с автоматическим подбором числа скрытых нейронов обучались 2000 нейронных сетей, из которых выбиралась наилучшая по точности. Затем проводилось обучение 200 нейронных сетей с фиксированным числом нейронов скрытого слоя, равным числу скрытых нейронов для сети, отобранной на первом этапе обучения [3]. Выбор наилучшей модели проводился путем сравнения рассчитанных коэффициентов детерминации R^2.

Результаты и их обсуждение. Из 2200 обученных нейронных сетей была выбрана одна наилучшая, имеющая $R^2 = 0{,}53$ с уровнем значимости $p < 5*10^{-7}$. Это подтверждает эффективность использования представленной методики.

Выводы. Построение искусственных нейронных сетей на основе физико-химических параметров соединений является перспективным методом для прогноза общего клиренса лекарственных веществ. Полученная модель может быть использована в виртуальном скрининге фармакологически активных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lipinski C.A. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 2000, *44*, 235-249.
2. Hilbe J.M. *The American Statistician*, 2007, *61(1)*, 91-94.
3. Перфильев М.А., Васильев П.М., Кочетков А.Н., Бабков Д.А. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*, 2023, *2*, 3-7.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ ПРИОБРЕТЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ С ПОМОЩЬЮ КАТИОННЫХ ПЕПТИДОВ

Королева Н.А., Ковтун О.Г., Сафонова С.А., Кирпиченко М.В., Лушникова А.А.

«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, г. Москва, Каширское шоссе 23

Введение. Несмотря на успехи в химиотерапии рака, лекарственная устойчивость (ЛУ) остается основным препятствием для положительных терапевтических результатов. Данная проблема действительно сложная, поскольку существует множество механизмов, определяющих ЛУ опухолевых клеток: усиление выброса препарата из клеток белками-транспортерами, дефекты в регуляции гибели клеток, смена путей передачи сигнала, возрастание репарации ДНК, дефекты сверочных точек, эпигенетические нарушения регуляции экспрессии генов микро-РНК и другое. Поиск новых противоопухолевых препаратов, успешно преодолевающих ЛУ, является актуальной и важной задачей.

Цель. Изучить механизмы преодоления ЛУ опухолевых клеток с помощью перспективных противоопухолевых агентов – катионных пептидов (КП).

Материалы и методы. Гипотезу об избирательной цитотоксичности КП для опухолевых клеток и способности преодолеть приобретенную этими клетками ЛУ, проверяли путем скрининга чувствительных и резистентных к доксорубицину сублиний:рака молочной железы - РМЖ (чувствительная HBL100, резистентная HBL100/DOX), сублиний гастроинтестинальной опухоли кишечника - ГИСО (чувствительная к иматинибу Gist Naive и резистентная - Gist IMR) и , множественной миеломы - ММ (чувствительная к бортезомибу сублиния RPMI 8226 и резистентная - RPMI 8226 BTZ). В качестве контроля использовали нормальные фибробласты кожи человека линии HFB-Pbk. Цитотоксичность двух пептидов (NC-783, AM-2) проанализировали с помощью МТТ теста. Для оценки избирательной цитотоксичности КП использован биоинформатический анализ взаимодействия КП с белками-мишенями NCL *(2KRR)*, NPM *(2P1B)*, pGP*(6C0V)*, KIT *(6GQK)*, FGFR2 *(6LVK)*, VEGFR2 *(1Y6A)*, ERK 1/2 *(4QTB и 1TVO)*, PR *(6RGQ)*,IPR *(6AVO)* с помощью программного пакета Maestro (Schrödinger, Inc.).

Результаты. Анализ результатов МТТ-тестов показал, что КП подавляют рост опухолевых клеток более чем на 50% относительно контрольных лунок, независимо от наличия резистентности к соответствующему препарату, которая обусловлена конкурентным связыванием КП с ключевыми мишенями – молекулами нуклеолина- NCL на клеточной поверхности и другими клеточными белками мишенями и с нарушением их функций. МТТ тесты на нормальных фибробластах человека линии HFB-Pbk не выявили значимой токсичности КП в использованных дозах (от 0,5 до 4 мкг/мл). Анализ взаимодействия КП с белками-мишенями показал, что оценочные функции для большинства взаимодействий больше по модулю эталонного значения (-7 ккал/моль). Это указывает на способность КП избирательно связываться с белками-мишенями NCL и NPM, а также транспортером pGP в клетках указанных сублиний РМЖ; с рецепторами KIT, FGFR2 и VEGFR2 - в клетках сублиний ГИСО; с протеасомами - в клетках сублиний ММ.

Заключение. Преодоление приобретенной ЛУ опухолевых клеток тестированными КП обусловлено их конкурентным связыванием с клеточными белками-мишенями, экспрессированными на поверхности как чувствительных, так и резистентных опухолевых клеток. Это приводит к ингибированию функций белков -мишеней с последующей индукцией апоптоза, что подтверждено результатами биоинформатического анализа межмолекулярных взаимодействий.

РЕАКЦИОННОСПОСОБНЫЙ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ КРАСИТЕЛЬ НА ОСНОВЕ AZA-BODIPY: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

Крестова А.Н.[1], Кернер А.А.[1], Ксенофонтова К.В.[1], Марфин Ю.С.[1,2]

[1]Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 7
[2]Тихоокеанский государственный университет,
680035, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, д. 136
krestova.isuct@gmail.com

Аза-замещенные борфторидные комплексы дипиррометена (aza-BODIPY) представляют большой интерес для исследователей, так как они отличаются смещенными в красную область спектра максимумами полос поглощения и испускания при сохранении высокой стабильности. Эти уникальные свойства aza-BODIPY обуславливают их применение в качестве флуоресцентных маркеров биомолекул и лекарственных соединений и тераностических агентов.

На первом этапе работы был синтезирован флуоресцентный краситель на основе aza-BODIPY, содержащий в своем составе реакционноспособные по отношению к аминам изотиоцианатные группы (рисунок 1).

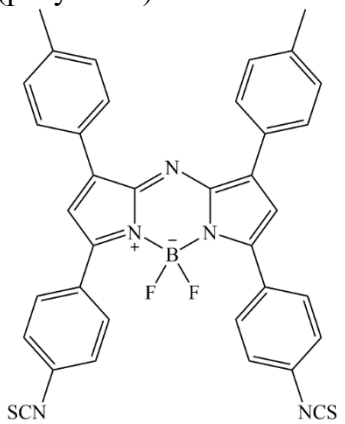


Рисунок 1 – Структура aza-BODIPY.

На втором этапе работы были исследованы спектральные, фотофизические и сольватохромные свойства aza-BODIPY в ряду органических растворителей различной природы. Было установлено, что данный флуоресцентный краситель обладает сенсорными свойствами по отношению к азотсодержащим растворителям.

На третьем этапе работы была проведена маркировка бычьего сывороточного альбумина синтезированным флуоресцентным красителем aza-BODIPY. Для маркированного белка была определена степень маркировки, а также исследованы спектральные и фотофизические свойства.

Таким образом, рассматриваемый флуоресцентный краситель чувствителен к присутствию в растворе азотсодержащих соединений, что может быть использовано для целей молекулярной сенсорики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (стипендия СП-2910.2021.4) с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием «Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований».

УРАВНЕНИЕ СТРУКТУРА-СВОЙСТВО ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ ИНАКТИВАЦИИ ЦЕФАЛОСПОРИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ МЕТАЛЛО-БЕТА-ЛАКТАМАЗОЙ L1

Кривицкая А.В.[1], Хренова М. Г.[1,2]

[1]Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук,
119071, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д.33, стр. 2.
[2]Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1

Молекулярный дизайн биологически активных веществ является нетривиальной многокомпонентной задачей. Для решение данной задачи задействованы специалисты из различных областей и применяется широкий спектр научных методов исследования, в том числе различные методы молекулярное моделирование. Современные методы многомасштабного молекулярного моделирования позволяют построить уравнения структура-свойство, связывающие микроскопические свойства молекулярных структур с макроскопическими свойствами, наблюдаемыми в эксперименте.

В данной работе рассмотрена реакция гидролиза антибиотиков цефалоспоринового ряда бактериальным ферментом металло-β-лактамазой L1. Цефалоспариновые антибиотики относятся к группе β-лактамных антибиотиков, которые на данный момент являются наиболее многочисленной группой антибактериальных средств. Резистентность к β-лактамным антибиотикам в первую очередь связана с экспрессией бактериальных ферментов β-лактамаз. Комбинированным методом молекулярного моделирования квантовой механики/молекулярной механики был установлен механизм реакции гидролиза антибиотика нитроцефина металло-β-лактамазой L1 [1], который состоял из трех элементарных стадий реакции. Лимитирующей стадией реакции, определяющей скорость всей реакции в целом является третья стадия реакции – протонирование гидролизованного антибиотика. Получены структуры переходного состояния лимитирующей стадии реакции гидролиза набора антибиотиков цефалоспоринового ряда в активном центре металло-β-лактамазы L1. Квантово-топологический анализ электронной плотности активного центра позволил выявить ключевое межатомное взаимодействие, лимитирующее скорость реакции гидролиза антибиотиков. Построено уравнение, связывающее микроскопические параметры электронной плотности системы с такими макроскопическими параметрами, как каталитическая константа скорости реакции — k_{cat}. Полученное уравнение структура-свойство позволило предложить потенциальную структуру антибиотиков, гидролизующихся значительно медленнее, чем использующиеся в практике на данный момент [2]. Данный метод находит свое применение в синтезе аналогов известных лекарственных соединений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maria G. Khrenova and Alexander V. Nemukhin, *J. Phys. Chem. B*, 2018, 122, 4, 1378-1386.
2 M. Khrenova, A.V. Krivickaya and V. G. Tsirelson, *New J. Chem.*, 2019, 43, 7329-7338.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3-ГИДРОКСИ(АДАМАНТАН-1-ИЛ)СОДЕРЖАЩИХ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН С УЛУЧШЕННОЙ ВОДОРАСТВОРИМОСТЬЮ – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ sEH

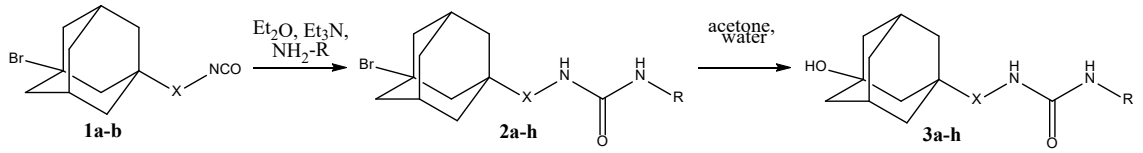
Кузнецов Я.П., Данилов Д.В., Дегтяренко Е.К., Новиков В.В., Бурмистров В.В.

Волгоградский государственный технический университет,
400005 Волгоград, пр. Ленина, 28. E-mail: Danilov.dmitry.vlz@yandex.ru

Адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины проявляют высокую ингибирующую активность в отношении растворимой эпоксидгидролазы (sEH). Блокирование данного фермента позволяет снижать воспалительную и невропатическую боль. В процессе метаболизма адамантилсодержащих ингибиторов образуются соединения, содержание гидроксильные группы в узловых и мостиковых положениях адамантана, что сопровождается повышение водорастворимости и следовательно биодоступности.

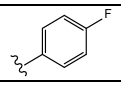
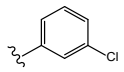
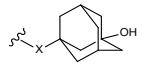
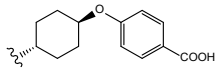
Бромадамантилсодержащие мочевины **2a-j** были получены по одностадийному методу из соответствующих адамантилсодержащих изоцианатов **1a-b**. В качестве субстратов выбраны лидеры своих классов, мочевины на основе которых проявляют наибольшую ингибирующую активность и водорастворимость. Далее полупродукты **2a-j** подвергались гидролизу в мягких условиях при температуре кипения среды (ацетон 1:1 вода). Выход мочевин **3a-j** составил 52-90 % (схема 1).

Схема 1.



Для 3-гидрокси(адамантан-1-ил)содержащих 1,3-дизамещенных мочевин были определены температуры плавления, коэффициент липофильности и водорастворимость (таблица 1).

Таблица 1. Данные по серии мочевин **3a-h**.

№	R	X	Выход, %	Тпл., °C	LogP	Растворимость в воде, мкмоль/л
3a		-	86	211	2.69	804
3e		$-CH_2-$	79	216	2.80	552
3b		-	80	233	2.89	295
3f		$-CH_2-$	90	217	2.80	687
3c		-	69	261	2.71	1040
3g		$-CH_2-$	76	205	2.58	478
3d		-	52	159	3.04	69.8
3h		$-CH_2-$	58	218	3.11	47.7

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА ИНГИБИТОРОВ СОРТАЗЫ А ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА

Кучаев Е.С.[1], Валидов Ш.З.[1], Усачев К.С.[1]

[1]*Федеральный исследовательский центр*
«Казанский научный центр Российской академии наук»,
420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31.
e.kuchaev@knc.ru

Одной из наиболее перспективных стратегий борьбы с новыми штаммами патогенных микроорганизмов, обладающих устойчивостью к существующим антибиотикам, является снижение их вирулентности путем ингибирования микробных поверхностных компонент, распознающих адгезивные межклеточные молекулы (MSCRAMMs), которые чаще всего являются поверхностными белками, токсинами, гидролитическими ферментами и адгезинами на клеточной стенке. За счет бактериостатического, а не бактерицидного действия таких ингибиторов подавляются только бактериальные механизмы, инициирующие инфекцию, но при этом оказывается низкое селективное давление на патоген, не вызывая при этом развитие устойчивости к антибиотикам. Закрепление факторов вирулентности путем ковалентного прикрепления белков к клеточной стенке осуществляют ферменты сортазы (цистеиновые транспептидазы). Механизм действия сортазы А золотистого стафилококка основан на специфическом распознавании последовательности LPXTG (где X – любой аминокислотный остаток) на С-конце поверхностного белка, расщеплении данного участка между остатками треонина и глицина, последующего переноса N-концевого трансмембранного домена на аминогруппу пентаглицинового соединительного линкера и таким образом закрепления белков с данным мотивом на поверхности клеток. Поскольку сортаза А участвует как на ранних, так и на поздних этапах развития бактериальной инфекции, прикрепляя к клеточной стенке адгезины и белки имунного отклонения, она является хорошей мишенью для борьбы с бактериальными инфекциями. К настоящему времени получено несколько природных и синтетических ингибиторов сортаз [1]. Однако для применения в клинике данные ингибиторы нуждаются в дальнейшей оптимизации, поскольку обладают либо не полной селективностью к Сортазе А, либо являются высокомолекулярными соединениями, либо обладают низкой скоростью инактивации фермента. Для оценки ингибирования сортазы применяют *in vitro* тестирование на фрагменте фермента, отвечающего за протеазную активность. В рамках данной работы мы предлагаем цельноклеточную тест-систему для поиска ингибиторов сортазы, в основе которой лежит регистрация сигнала флуоресценции белка GFP слитого с последовательностью сигнала сортировки клеточной стенки, инкубируемого с клетками *Staphylococcus aureus*. Эффективность работы разработанной тест-системы была показана на ряде известных ингибиторов сортазы. Таким образом предложенная цельноклеточная тест-система может применяться для разработки новых ингибиторов сортазы А золотистого стафилококка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцев К.В., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л., *Химико-фармацевтический журнал*, **2021**, *55*, 3-9.

Работа выполнена за счет средств государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН НОВЫХ КАТИОННЫХ НЕСИММЕТРИЧНОЗАМЕЩЕННЫХ ПОРФИРИНОВЫХ ИНТЕРКАЛЯТОВ ДНК

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

[1]Ивановский государственный химико-технологический университет, 153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 7
[2]Институт химии растворов Российской академии наук, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.
mishael1993@ya.ru

Интеркаляция - способ специфического взаимодействия между ДНК и малыми молекулами – интеркалятами. Известные к настоящему времени интеркаляты состоят из плоских ароматических или гетероароматических групп, способных внедряться между соседними парами оснований ДНК. Интеркаляционные комплексы стабилизируются за счет π–π-стекинговых взаимодействий, сил Ван-дер-Ваальса, гидрофобных взаимодействий и/или переноса заряда [1]. Интеркаляция ДНК вызывает локальные структурные изменения в спирали ДНК, которые в свою очередь приводят к прерыванию репликации, транскрипциии и репарации ДНК, препятствуя связыванию ДНК с ассоциированными белками, такими как полимеразы, транскрипционные факторы и топоизомеразы [2]. Поэтому интеркаляты ДНК часто используются в качестве химиотерапевтических и антивирусных препаратов. Целью данной работы являлось синтез несимметричнозамещенных порфиринов, содержащий остатки безимидазола, бензооксазола и бензотриазола, а также исследование их интеркаляционной способности по отношению к синтетическим АТ-олигонуклеотидам.

Для синтеза порфиринов была выбрана стратегия палладий катализируемого сочетания 5-(4-бромфенил)-10,15,20-три-(4’-пиридил)порфирина и соответствующего гетероцикла. Для обеспечения порфиринам растворимости в воде проводили их кватернизацию по пиридильным фрагментам. Были получены: 5-[4’-(1″,3″-бензотиазол-2’-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4’-ил)порфирин трииодид (выход 98%), 5-[4’-(1″,3″-бензоксазол-2’-ил)-фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4’-ил)порфирин трииодид (выход 98%) и 5-[4’-(N-метил-1″,3″-бензоимидазол-2″-ил)-фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-4’-ил)порфирин трииодид (выход 98%). Структура полученных порфиринов доказана методами 1Н ЯМР, ЭСП, ИК и MALDI-TOF.

Методом спектрофотометрического титрования изучены особенности взаимодействия синтезированных порфиринов с синтетическими АТ-олигонуклеотидами. Установлено, что синтезированные соединения интеркалируют в АТ-олигонуклеотид. При этом фиксируется батохромное смещение полосы Соре на 8 нм и уменьшение оптической плотности на 39-44%. Несмотря на схожие спектральные изменения в ЭСП порфиринов, вызванные интеркаляцией, константа аффинности существенно зависит от гетероароматического периферийного заместителя и изменяется от $2.7 \cdot 10^6$ до $2.1 \cdot 10^7$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martinez R., Chacon-Garcia L. *Current medicinal chemistry*, 2005, *12*, 127-151.
2. Bhaduri S., Ranjan N., Arya D. P. *Beilstein journal of organic chemistry,* 2018, *14*, 1051-1086.

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

СИНТЕЗ И ПРЕДСКАЗАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ФОСФОНАТОВ

Лобова А.М.[1], Сонин Н.О.[1], Фатуев Е.Д.[1], Егорова А.В. [1,2], Егоров Д.М. [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технологический университет),
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 26
[2] Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр (ФИЦ РАН), Санкт-Петербург, Россия
diekerze54@gmail.com

Пуш-пульные ацетилены являются перспективными синтонами в современном органическом синтезе. Разработка эффективных универсальных подходов к их синтезу являются актуальной задачей для синтетиков всего мира. Синтез фосфорсодержащих ацетиленовых производных в настоящее время ограничен реакциями с диалкилфосфитами, что существенно ограничивает потенциальный перечень получаемых структур.

Дихлорангидрид фенилацетиленфосфоновой кислоты **1** обладает высокой реакционной способностью и на его базе может быть получен обширный ряд производных. Нами были изучены закономерности его взаимодействия с такими нуклеофилами как алифатические спирты и вторичные алифатические амины. Было установлено, что взаимодействие с спиртами протекает в мягких условиях с образованием диалкил (фенилэтинил) фосфонатов **2a-f**. В то время, как взаимодействие с алифатическими аминами протекало селективно только в условиях реакции Тодда-Атертона при пониженной температуре с использованием системы CCl_4/Et_3N.

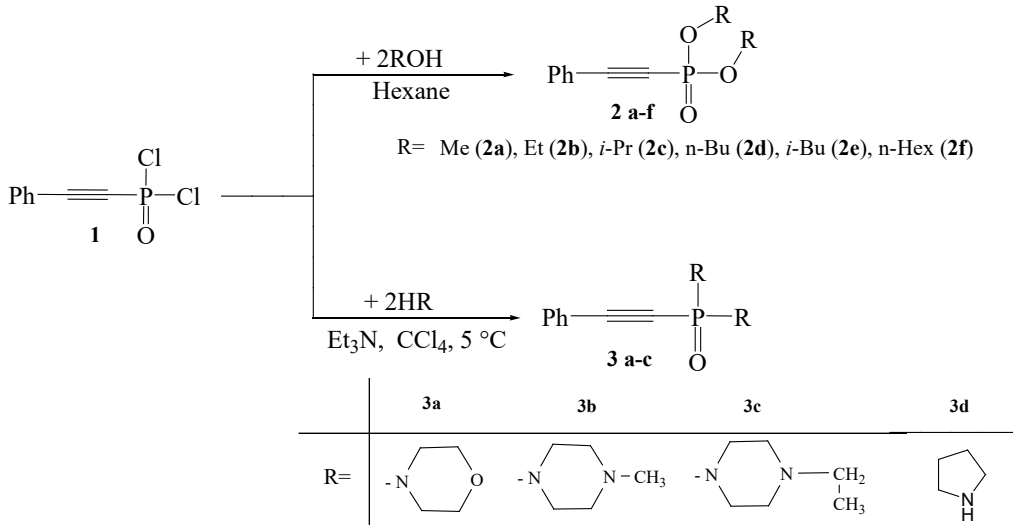


Схема 1. Схема синтеза ацетиленовых фосфонатов **2a-f** и амидофосфонатов **3a-d**.

Строение полученных соединений установлено на основании анализа данных ЯМР-спектроскопии на ядрах ^{1}H, ^{13}C, ^{31}P.

По результатам прогноза биологической активности с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), полученные соединения **2a-f** и **3a-d** могут быть перспективны в исследование противораковой активности.

4,5-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИДИНА КАК ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ

Макаров Д.А.[1], Ясько М.В.[1], Карпенко И.Л.[1], Ефременкова О.В.[2], Александрова Л.А.[1], Кочетков С.Н.[1]

[1]Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32
[2]Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе,
119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11
dmitmakarov_97@mail.ru

Аналоги нуклеозидов являются перспективными соединениями для разработки противомикробных средств.

Ранее в нашей лаборатории были получены производные 5-метил-2'-дезоксиуридина с объёмными заместителями по 4-му положению азотистого основания, которые проявили значительную активность против грамположительных бактерий и плесневых грибов-биодеструкторов объектов культурного наследия [1, 2]. Было показано, что наибольшее противомикробное действие оказывают производные 5-метил-2′-дезоксицитидина, а додецильный фрагмент является оптимальным алкильным заместителем в N^4-положении.

В настоящей работе с целью установления влияния структуры 5-модифицированных производных цитидина на биологическую активность была получена серия N^4-додецилцитидинов, содержащих различные заместители по С5-положению (**Рисунок 1**).

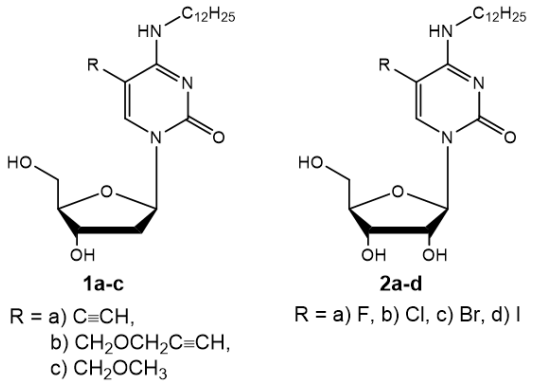


Рисунок 1. Синтезированные 4,5-модифицированные производные цитидина

Производные **1a-c** и **2a-d** продемонстрировали выраженную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, в том числе лекарственно-устойчивого штамма ($МИК_{99}$ = 10-100 мкг/мл) и, также, ряда других грамположительных бактерий. Наилучший ингибирующий эффект (10 мкг/мл) продемонстрировало 5-хлорпроизводное **2b**. При этом токсичность данных соединений оказалась умеренной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexandrova L.A. et al. *Eur. J. Med.Chem.*, **2021**, *215*, 113212.
2. Alexandrova L.A. et al. *New J. Chem.*, **2022**, *46*, 5614-5626.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-14-00106.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ ИМИНОВ НА ОСНОВЕ 5-((1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)МЕТИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-АМИНА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Маркасов Г.В.[1], Цаплин Г.В.[1], Попков С.В.[1]

[1] *Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.20*
Markasoiv.gleb2013@yandex.ru

Соединения на основе 1,2,4-триазола широко применяются в качестве антимикотиков для лечения людей и фунгицидных препаратов в химических средствах защиты растений (Рисунок 1). Разработка новых азолов позволит решить проблему резистентности к широко применяемым фунгицидам и увеличить ассортимент противогрибковых препаратов.

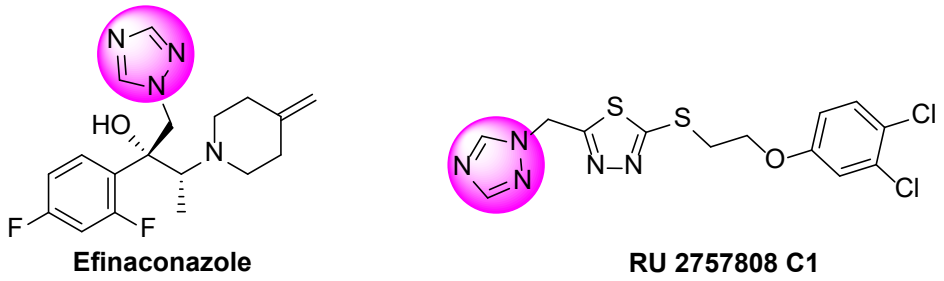


Рисунок 1 – Противогрибковые препараты

Нами был предложен новый «*one pot*» способ синтеза оснований Шиффа, обладающих противогрибковой активностью. На первой стадии получают 5-((1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амин путем добавления метил 2-(1,2,4-триазол-1-ил)ацетата к раствору аминогуанидина в изопропаноле, затем кипятят в течение 10 ч. После этого без выделения 5-((1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амина к реакционной массе добавляют соответствующий альдегид и кипятят в течение 3 ч. с получением целевых иминов. Выходы продуктов реакций составляют от 33 до 55% (Рисунок 2).

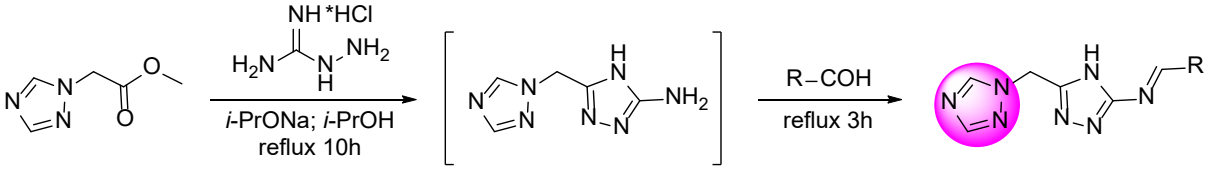


Рисунок 2 - Получение N-(5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-4-замещенные-1,2,4-триазол-3-ил)-1-замещенные метаниминов

Синтезированные нами N-(5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-4-замещенные-1,2,4-триазол-3-ил)-1-замещенные метанимины были испытаны на фунгицидную активность *in vitro* по общеизвестной методике [2] на шести фитопатогенных грибах: *Venturia inaequalis (V.i.), Rhizoctonia solani (R.s.), Fusarium oxysporum (F.o.), Fusarium moniliforme (F.m.), Bipolaris sorokiniana (B.s.), Sclerotinia sclerotiorum (S.s.).* Изучали действие препаратов на радиальный рост мицелия в концентрации 30 мг/л на картофеле-сахарозном агаре в сравнении с широко применяемым фунгицидом триадимефоном. Полученные соединения опережают эталон по фунгитоксичности в отношении 3-х из 6-ти видов фитопатогенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kano R. et al. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2016, 22, 3, 133-136.
2. Патент РФ № 2757808 (2021). Цаплин Г.В. и др.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ ФЛЕКСИМЕРОВ – НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ

Маслова А.А.[1], Матюгина Е.С.[1], Хандажинская А.Л.[1], Кочетков С.Н.[1]

[1] *Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,*
ул. Вавилова, д.32, г. Москва, Россия, 119991
maslova_anna94@mail.ru

Аденозиндезаминаза (АДА) является ключевым ферментом метаболизма пуринов, который регулирует внутри- и внеклеточную концентрацию аденозина, превращая его в инозин. Повышенная активность АДА приводит к снижению концентрации аденозина и усугублению патологических процессов, поэтому АДА рассматривается как потенциальная мишень в противовоспалительной и противораковой терапии, а создание новых ингибиторов АДА является одной из актуальных задач современной медицинской химии. Ранее был разработан новый тип модифицированных нуклеозидов – флексимеров, в которых гетероциклические основания состоят из имидазольного и пиримидинового колец, связанных одной углерод-углеродной связью, а не сконденсированы как в обычных пуринах. В результате азотистое основание сохраняет необходимые водородные связи и ароматические свойства, которые требуются для распознавания, получая при этом гибкость для адаптации к сайту связывания фермента и потенциальным мутациям. Идея флексимерных соединений получила развитие в виде синтеза «обратных» флексимеров, в которых каркас пуринового основания соединен с сахарным фрагментом по N-3 пиримидинового кольца, а не N-9 имидазольного кольца. Нами была синтезирована серия ациклических «обратных» флексимеров с целью оценки их способности ингибировать АДА. Для этого сначала по реакции Форбрюгена был получен акциклический аналог 5-бромуридина, а далее проводили реакцию кросс-сочетания Сузуки-Мияура с шестью эфирами бороновых кислот в присутствии катализатора тетракис(трифенилфосфин)палладия. Полученные соединения были переданы в ИБХ РАН для проведения биологических испытаний.

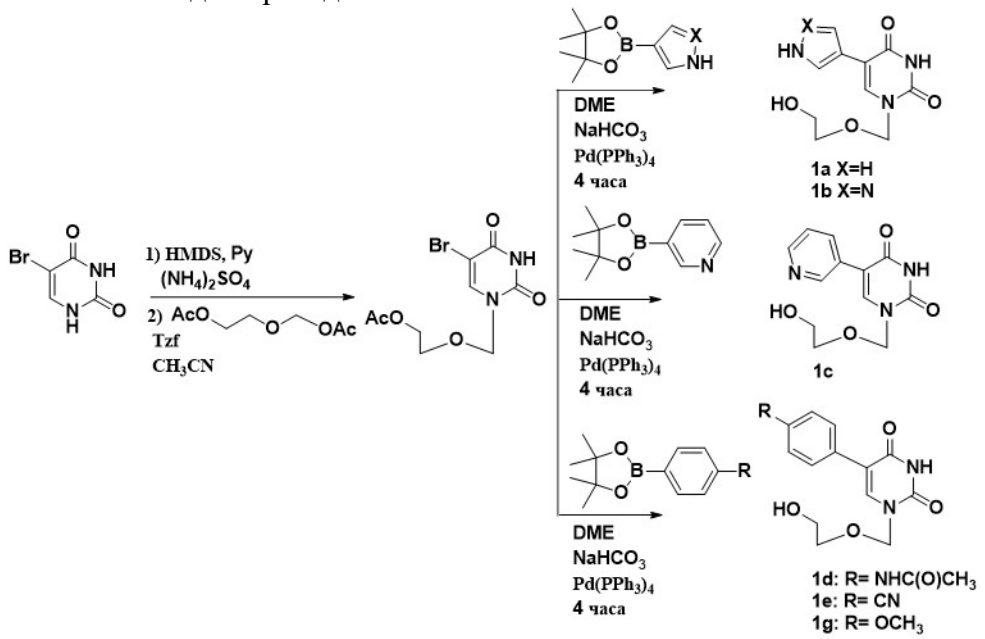


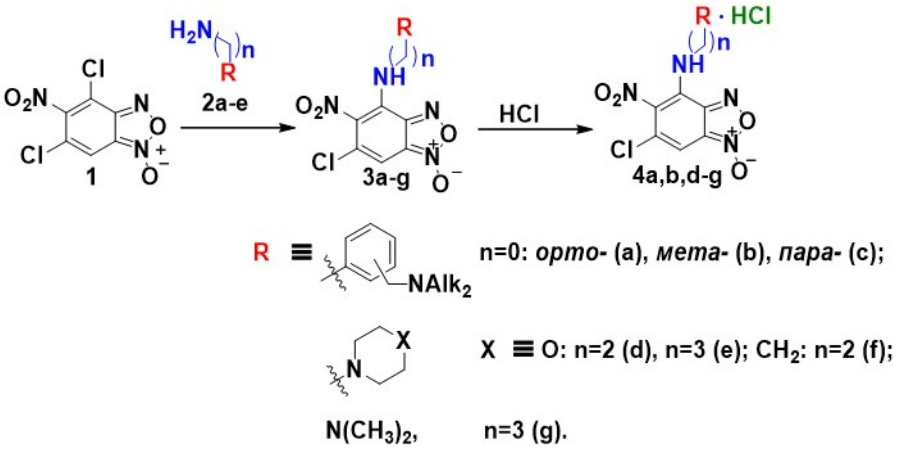
Схема 1. Синтез ациклических «обратных» флексимеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ №19-74-10048.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ СОЛИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОФУРОКСАНА. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Матвеева В.И.[1], Чугунова Е.А.[1], Жанаков М.Н.[2], Акылбеков Н.И.[3], Добрынин А.Б.[1], Неганова М.Е.[1], Бурилов А.Р.[1]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.; vict.matveeva@hotmail.com
[2]Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 010008 Казахстан, г. Астана, Сатпаева, 2; muhtar.9112@gmail.com
[3]Кызылординский университет им. Коркыт Ата, 120014, Казахстан, г. Кызылорда ул. Айтеке би, д. 29а, nurgali_089@mail.ru



Несмотря на широкий спектр биологической активности бензофуроксанов, возможность их применения в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве ограничивается их низкой растворимостью в воде. В нашей работе мы изучили возможность создания новых водорастворимых солей **4** на основе нерастворимых в воде производных бензофуроксана **3**, представляющих большой интерес в качестве потенциальных противораковых препаратов, а также ингибиторов роста растений [1].

Соединения, содержащие фрагменты морфолина, а также фрагмент *N*-диметилпропиламина, проявили наиболее выраженный эффект на большинстве использованных клеточных линий опухолевого происхождения.

Соли **4e** и **4g** были выбраны для полевых испытаний на различных сельскохозяйственных культурах. Исследования показали, что в случае пшеницы и ячменя соединение **4g** является высокоэффективным ингибитором роста растений, превосходящим широко применяемый на практике фунгицид Юнта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chugunova E., Matveeva V., Tulesinova A., Iskanderov E., Akylbekov N., Dobrynin A., Khamatgalimov A., Appazov N., Boltayeva L., Duisembekov B., Zhanakov M., Aleksandrova Y., Sashenkova T., Klimanova E., Allayarova U., Balakina A., Mishchenko D., Burilov A., Neganova M. Water-soluble salts based on benzofuroxan derivatives. Synthesis and biological activity // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. Art. 14902. DOI: 10.3390/ijms232314902.

Публикация тезисов докладов осуществлена при финансовой поддержке РНФ и Кабинета Министров Республики Татарстан в рамках научного проекта № 22-23-20015, https://rscf.ru/project/22-23-20015/

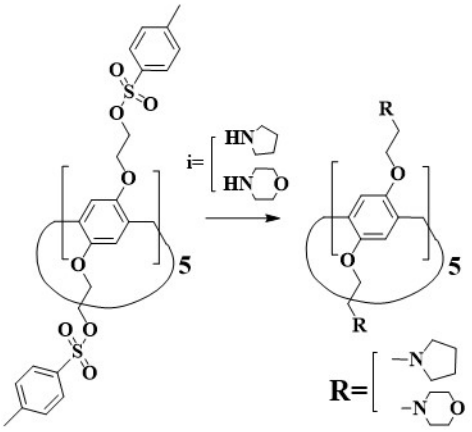
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИОННЫХ СВОЙСТВ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИЛЛАР[N]АРЕНОВ КАК ОСНОВЫ ДЛЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Махмутова Л.И., Шурпик Д.Н., Стойков И.И.

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
lays_9393@mail.ru

Одной из активно развивающихся областей современной супрамолекулярной химии является химия пиллар[n]аренов [1]. Пиллар[n]арены - класс *n*-циклофанов, представляющий собой фрагменты *n*-гидрохинона, соединенных между собой метиленовыми мостиками [2]. Благодаря своей уникальной структуре данные соединения находят широкое применение в качестве биосенсоров, датчиков, наноконтейнеров для адресной доставки лекарственных средств [3-5]. В связи с чем использование пиллар[n]аренов в качестве макроциклической платформы для создания полифункциональных соединений является актуально задачей.

В данном исследовании нами были синтезированы пиллар[5]арены, содержащие третичные аминогруппы. Структура полученных соединений подтверждена комплексом физических методов ^{1}H, ^{13}C ЯМР, масс-спектрометрией МАЛДИ, РСА. Изучены их комплексообразующие и агрегационные способности с тетразолсодержащими полимерами и флуоресцеином методами УФ-и флуоресцентной спектроскопии, 2D ^{1}H-^{1}H NOESY и 2D DOSY ЯМР спектроскопии, ДРС. Подобраны условия для формирования pH-чувствительной системы макроцикл/полимер/флуоресцеин как модели системы адресной доставки.



ЛИТЕРАТУРА

1. Song N., Kakuta T., Yamagishi T.-A., Yang Y.-W., Ogoshi T. *Chem.,* 2018, *4,* 2029–2053.
2. Shiga R., Yamagishi T., Nakamoto Y., Ogoshi T. *J. Org. Chem.,* 2011, *76*, 618–622.
3. Fa S., Kakuta T., Yamagishi T., Ogoshi T. *CCS Chemistry,* 2019, 50-63.
4. Шурпик Д., Назарова А., Махмутова Л., Кижняев В., Стойков И. *Изв. АН Сер. хим.,* 2020, *1,* 97-104.
5. Shurpik D., Makhmutova L., Usachev K., Islamov D., Mostovaya O., Nazarova A., Kizhnyaev V., Stoikov I., *Nanomaterials,* 2021, *11*, Reg. 947.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-73-10166.

ТИАЗОЛЫ НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ С ТИОФЕНОВЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВИРУСНОЙ ПРОТЕАЗЫ SARS-COV-2

Мешкова Ю.В.[1], Маренина М.К.[1], Филимонов А.С.[1], Яровая О.И.[1], Беленькая С.В.[1,2], Щербаков Д.Н.[1,2], Лузина О.А.[1], Хвостов М.В.[1]

[1]Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Россия, 630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9
[2]Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Россия, 630559, Кольцово, Новосибирская область
meshkova_29@mail.ru

Несмотря на то, что официально пандемия COVID-19 закончилась, коронавирус SARS-CoV-2 продолжает циркулировать в человеческой популяции. Образование новых мутаций вируса на фоне сокращения вакцинации населения может привести к возникновению новой вспышки данного заболевания, поэтому поиск эффективных противовирусных агентов, способных снизить частоту и тяжесть заболеваний, является актуальным на сей день. Одной из мишеней для поиска таких агентов является 3-химотрипсин-пободная протеаза (3CL pro), необходимая для репликации вируса.

Ранее нами была создана система скрининга ингибиторов 3CL pro, основанная на взаимодействии рекомбинантного фермента и пептидного флуоресцентно-меченого субстрата. В качестве платформы для поиска новых ингибиторов был выбран метаболит лишайников усниновая кислота (УК), которая проявляет активность в отношении некоторых вирусов, включая SARS-CoV-2 [1]. Нами был синтезирован ряд новых тиазолов на основе (+)- и (-)-УК с тиофеновыми заместителями (рис. 1), для которых была определена IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования 3CL pro. Установлено, что некоторые соединения обладают ингибирующей активностью в нижнем микромолярном диапапзоне концентраций.

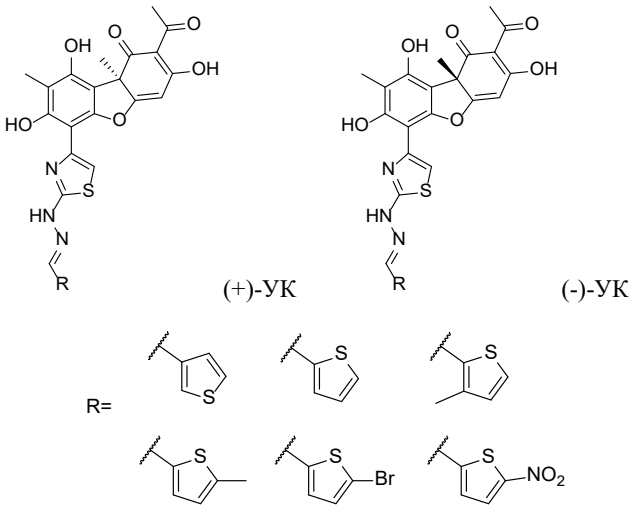


Рисунок 1. Тиазолы на основе усниновой кислоты с тиофеновыми заместителями

ЛИТЕРАТУРА

1. Filimonov A.S. et al. *Viruses*, **2022**, 14 (10), 2154.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России.

ВЛИЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО КОМПОНЕНТА КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА МОРФОЛОГИЮ *ASPERGILLUS NIGER* АМ1

Миндубаев А.З.[1], Клементьев С.В.[1], Минзанова СТ.[2]

[1] Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, РТ, г. Казань, ул. К.Маркса, 68
[2] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
E-mail: mindubaev-az@yandex.ru

Глюкозу в культуральной среде Сабуро заменили на полисахарид цитрусовый пектин марки Classic CS 401 (Herbstreith & Fox, Германия). Замена приводит к радикальному изменению морфологии *Aspergillus niger* АМ1. Если на глюкозе мицелий растет в виде рыхлых хлопьев, то на пектине он приобретает форму плотных гранул, размером и формой похожих на рисовое зерно (рис.).

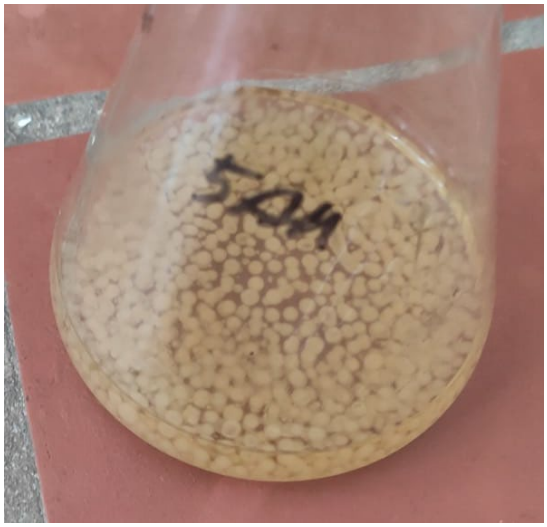


Рис. Рост культуры *A. niger* АМ1 в культуральной среде с глюкозой (слева) и цитрусовым пектином (справа) в качестве углеводного компонента. Хорошо видны различия морфологии колоний.

Источником этих уникальных грибов стала емкость с кусковым белым фосфором, погруженным в толщу воды [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Миндубаев А.З., Бабынин Э.В., Бадеева Е.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Акосах Й.А. Журнал неорганической химии, 2021, Т.66, №8,1137-1142. DOI: 10.31857/S0044457X21080158

СИНТЕЗ И РАСЧЕТ БИОСВОЙСТВ IN SILICO НОВЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ НА ОСНОВЕ А,В-НЕНАСЫЩЕННЫХ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Минеева И.В.[1,2], Шкуматов В.М.[1,2]

[1]Белорусский государственный университет, химический факультет, 220030, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, 4
[2]НИИ Физико-химических проблем, Белорусский государственный университет, 220006, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ленинградская, 14
i.mineyeva@yandex.ru

Гексагидрат хлорида европия(III) [1, 2] оказался эффективен для селективного присоединения к кратной связи α,β-ненасыщенных карбонильных соединений. Получена серия новых соединений, содержащих уникальную комбинацию фармакофорных групп, в том числе циклопропановых фрагментов.

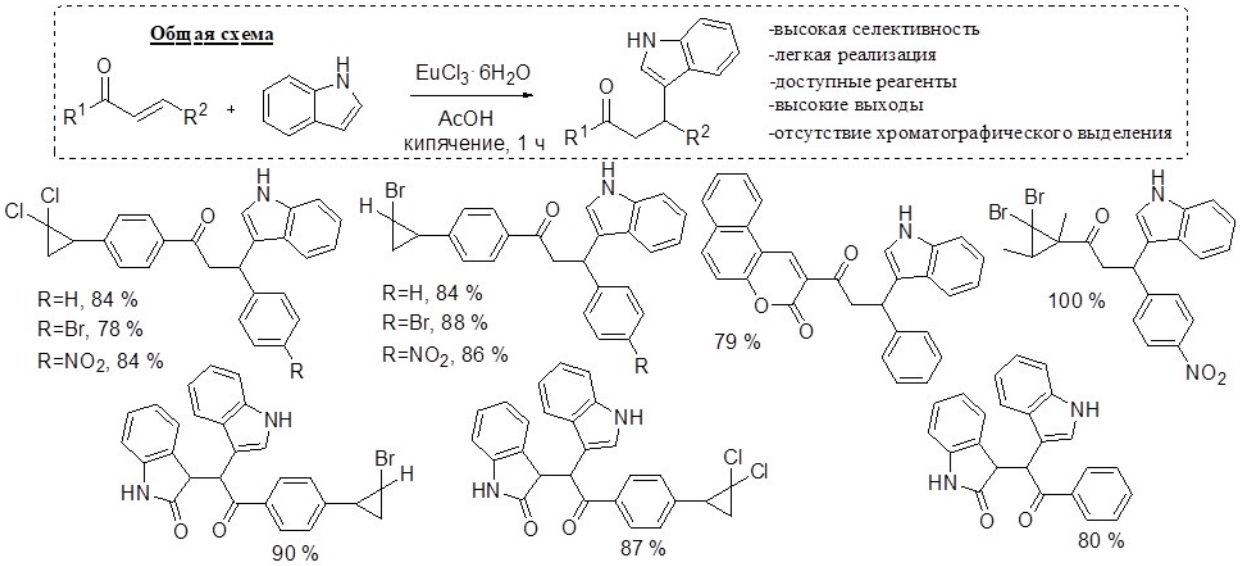


Рисунок 1 Хлорид европия(III) как новый катализатор присоединения индола к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям

Анализ фармакологической активности проводили с помощью компьютерных технологий *in silico* на платформе PassOnline (http://way2drug.com/passonline/predict.php). Рассчитаны возможные взаимодействия с молекулярными мишенями и сделаны прогнозы различных видов активности.

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. 20211462).

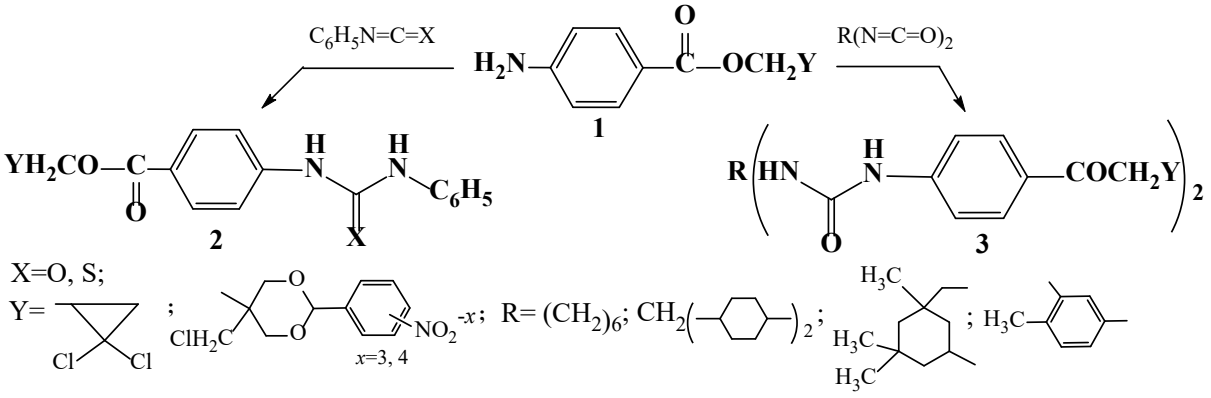
РЕАКЦИИ ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПИЛМЕТИЛ(1,3-ДИОКСАН-5-ИЛ)-4-АМИНОБЕНЗОАТОВ С ИЗОЦИАНАТАМИ

Митрасов Ю.Н., Савинова Н.П., Афанасьева К.С.

Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева, 428000, Россия, г. Чебоксары, ул. К Маркса, д. 38.
mitrasov_un@mail.ru

Функционально замещенные производные мочевины находят широкое применение в различных отраслях народного хозяйства [1, 2]. Наиболее предпочтительным и перспективным применением 1,3-дизамещенных мочевин является медицина, так как они проявляют широкий спектр биологической активности (противораковая и противолейкозная, анти-ВИЧ, антибактериальная, противовирусная, противосудорожная и анти-Альцгеймеровская активности). Поэтому разработка методов синтеза новых типов 1,3-дизамещенных производных мочевины и определенит их активности представляет собой актуальную задачу. Перспективным направлением в ее решении представляется функционализация мочевин различными биогенными группами, например, введением фрагментов ароматических аминокислот, трехчленного карбо- и 1,3-диоксаного циклов, которые являются важными промежуточными продуктами биосинтеза. Для синтеза мочевин был использован наиболее эффективный изоцианатный метод.

Целью работы явились синтез и изучение реакций 2,2-дихлорциклопропилметил- и {2-[3(4)-нитрофенил]-5-хлорметил-1,3-диоксан-5-ил}метил-4-аминобензоатов с алифатическими, карбоциклическими, ароматическими моно- и диизоцианатами. Контроль за протеканием реакций и чистотой образующихся соединений осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах типа «*Silufol*». Образующиеся продукты выпадают из реакционной смеси в виде бесцветных кристаллов, строение которых исследовали методами ИК- и ЯМР ^{1}H спектроскопии, а состав подтверждали данными элементного анализа.



Установлено, что при взаимодействии аминобензоатов **1** с фенилизоцианатом и фенилтиоизоцианатом образуются мономочевины типа **2**, а в случае диизоцианатов – димочевины типа **3**

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнякова Т.П., Голубева И.А., Глебова Е.В. *Успехи химии*,1985, *54*, 429-449.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2012.

ГУАНИДИРОВАННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ИНДОЛ-3-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР БАКТЕРИАЛЬНОЙ TRPRS

Михайлова А.Ю.[1], Буданова У.А.[1], Себякин Ю.Л.[1]

[1]МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова),
119571, Россия, Москва, просп. Вернадского, 86.
c-221@yandex.ru

Длительное применение антибиотиков привело к появлению бактерий, устойчивых к лекарственным средствам. В настоящее время разрабатываются селективные низкомолекулярные ингибиторы с новым механизмом действия [1]. Аминоацил-тРНК синтетазы - это ферменты, которые играют центральную роль в правильной трансляции генетической информации [2]. Известно, что индол-содержащие соединения способны ингибировать триптофанил-тРНК-синтетазу (TrpRS) [3]. В данной связи их можно рассматривать в качестве перспективного класса новых антибиотиков.

Для определения оптимальной структуры целевого соединения проведен молекулярный докинг 30 производных индола в активный сайт бактериальной TrpRS. По результатам молекулярного моделирования образования комплекса с ферментом был отобран лидерный лиганд – N-(2-гуанидиноэтил)-2-(1-октаноил-индол-3-ил)-ацетамид с аффиностью -9,1 ккал/моль (рис.1).

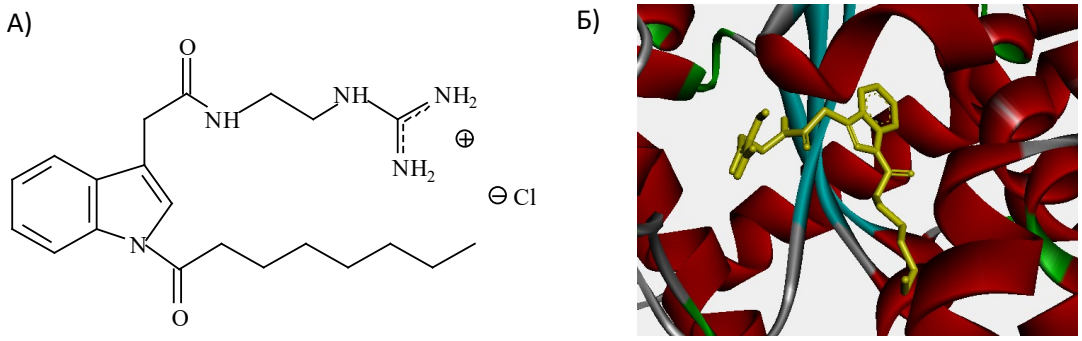


Рис.1 А) Структура целевого соединения; Б) Изображение взаимодействия лиганда с TrpRS.

Разработана схема получения и осуществлен синтез производного индол-3-уксусной кислоты, содержащего гуанидиновую группу и остаток каприловой кислоты. Реакцию Boc-этилендиамина с индол-3-уксусной кислотой проводили в присутствии DCC и DMAP. К полученному производному присоединяли каприловую кислоту. Гуанидирование осуществляли действием ди-Boc-тиомочевины в присутствии безводного $CuSO_4$. Защитные группы удаляли действием HCl в диоксане. Структуру синтезированного соединения подтверждали данными ИК- и ^{1}H-ЯМР-спектроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nieto M.J., Lupton H.K. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, 28, 4828-4844.
2. Rajendran V., Kalita P., Shukla H., Kumar A., Tripathi T. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 111, 400-414.
3. Zhang S., Qiu X., Wang R., Sun L., Zhu Z., Shan G., Li Z. *Future Medicinal Chemistry*, 2020, 12, 877-896.

КИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛЕНИЯ МЕТИЛЛИНОЛЕАТА В МИЦЕЛЛАХ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ

Молодочкина С.В[1]., Лошадкин Д.В[2]., Плисс Е.М[1].

[1]*Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова*
[2]*Ярославский государственный технический университет*

Пероксидное окисление липидов (ПОЛ) является сложным, многостадийным процессом, протекающим, главным образом, в липидном слое клеточных мембран Для выяснения детального механизма ПОЛ широко применяют окисление метиллинолеата в качестве модельной реакции [1]. Получена новая информация по окислению метиллинолеата в мицеллах додецилсульфата натрия в рамках кинетической модели, предложенной авторами ранее. Отмечена особая роль типа обрыва цепей в механизме окисления субстрата и его зависимости распределения реагирующих частиц в мультифазной системе. Если рассматривать окисляющуюся систему, как совокупность микрореакторов, то при разработке кинетической модели необходимо учитывать изменение концентрации реагирующих частиц не только за счёт химических реакций, но и за счёт изменения объёма микрореактора, в котором происходит химическое превращение. Если рассматривать окисляющуюся систему, как совокупность микрореакторов, где происходит поглощение кислорода, то при разработке кинетической модели надо учитывать молекулярный дизайн системы, включающий изменение концентрации реагентов не только за счёт химических реакций, но и за счёт изменения объёма микрореактора, в котором происходит химическое превращение [2]. Решение данной задачи открывает пути для моделирования про- и антиоксидантной активности экзогенных и эндогенных модуляторов окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Loshadkin D., Pliss E, Kasaikin .O. Rus. J. App. Chem. 2020. V. 93, P. 1083.
2. Pliss, E., Soloviev, M., Loshadkin D., Molodoshkina S., Kasaikina O.T. Chem. Phys. Lipids. 2021. V. 237.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-33-00148).

GREEN SYNTHESIS OF ZINC OXIDE NANOPARTICLES USING ALOE VERA LEAF EXTRACT ON TEXTILE MATERIAL AND INVESTIGATION OF MEDICAL PROPERTIES

Rauf Muradov, Rasim Alosmanov, Irada Buniatzada

Baku State University, Zahid Khalil Street, 23, Baku, Azerbaijan, AZ 1148
muradov.rauf00@gmail.com

As a type of nanomaterial, ZnO NPs are widely used in the fields of electrochemistry, medical devices, cosmetics, the textile industry, etc. because of their high specific surface area, biocompatibility, ultraviolet light absorption and scattering, and their antibacterial properties [1,2]. The synthesis of ZnO NPs is generally divided into physical and chemical methods, which have the disadvantages of high energy consumption, low purity, uneven particle size distribution, high cost, large quantities of secondary waste, and irreversible pollution of the environment.

In this work, $ZnSO4x7H_2O$ and Aloe Vera plant extract were used to obtain zinc oxide nanoparticles on textile material. Leaf and gel parts of Aloe Vera were used for preparation of extract. Solution of this salt and plant extract were proceeded for 3 hours in 65 °C. Investigation which conducted in the Uv-vis spectrophotometer showed that in 300nm peak arose and band energy shows the presence of zinc oxide nanoparticles. Antibacterial, antiviral and antimicrobial properties of this functionalized textile material were investigated.

REFERENCE

1. Saif S, Tahir A, Asim T, et al. Green synthesis of ZnO hierarchical microstructures by Cordia myxa and their antibacterial activity. Saudi J Biol Sci 2019, 26, 1364–1371.
2. Ahmed S, Annu Chaudhry SA, et al. A review on biogenic synthesis of ZnO nanoparticles using plant extracts and microbes: a prospect towards green chemistry. J Photochem Photobiol B Biol 2017, 166, 272–284.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ПОЛНОРАЗМЕРНОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ВИРУСА ЭБОЛА

Мустаев Е.А.[1] Щербаков Д. Н.[2]

[1] *Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, Россия*
[2] *Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Роспотребнадзор, 630559 Кольцово, Россия*

Визуализация полноразмерного гликопротеина (GP) вируса Эбола необходимо для понимания функции белка, а также для определения мест связывания ингибиторов входа – малых молекул, проявляющих ингибирующую активность против вируса Эбола. Часто используется трехмерная модель белка, представленная в общедоступной базе данных Protein Data Bank [1]. Однако геометрические параметры полноразмерного гликопротеина вируса Эбола отсутствуют в PDB. При расшифровке экспериментальных данных могут быть потеряны трансмембранные домены, муциновые фрагменты и ряд важных петель.

В рамках данного исследования потерянные части белка восстанавливали на основании первичной аминокислотной последовательности, представленной в базе данных UniProt [2]. Вторичные структуры недостающих фрагментов были предсказаны с помощью нейросети AlphaFold [3]. Визуализация проводилась с помощью программного комплекса Maestro Free by Schrodinger (release 2022–1). На рисунке 1 представлена структура полноразмерного гликопротеина вируса Эбола, в которой присутствует муцин-подобный домен (mucin like domain), гептадные повторы (heptad repeat), гликаны (glycan cap).

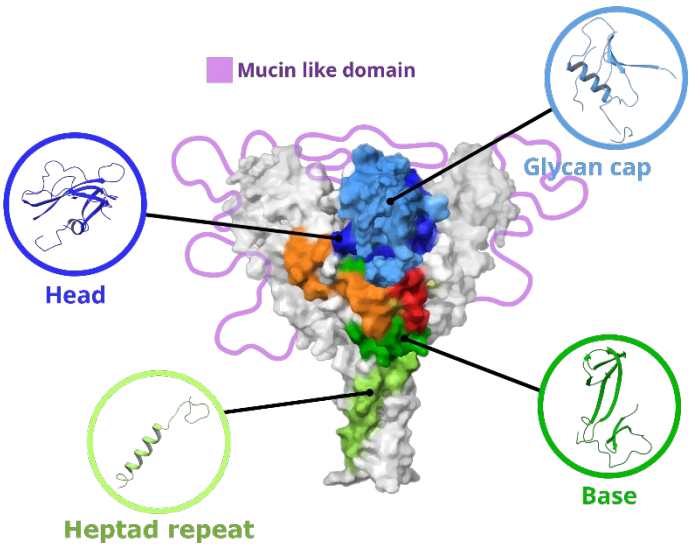


Рисунок 1 Гликопротеин вируса Эбола

Использованная структура может быть использована в качестве иллюстрации к научным публикациям, а геометрические параметры для поиска мест связывания потенциальных ингибиторов вируса Эбола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berman H.M. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. 2000. Vol. 28, № 1. P. 235–242.
2. UniProt: the universal protein knowledgebase. Nucleic Acids Res., 2017, 45, D158.
3. J. Jumper, R. et al, Nature, 2021, 596, 583.

ИССЛЕДОВАНИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ VO-ETIOP-III – БИОМАРКЕРА ИСКОПАЕМЫХ ТОПЛИВ

Никитин И.А.[1], Рычихина Е.Д.[1], Коптяев А.И.[1,2]

[1]Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, 7
[2]Институт физики микроструктур РАН,
603950, Нижегородская обл., г. Нижний Новгород, ул. Академическая, 7
ivan.nickitin-15@yandex.ru

Среди порфириновых лигандов этиопорфирин является самым простым: классический лиганд EtioP несет четыре метильные и четыре этильные группы, присоединенные к внешним атомам углерода в каждом пиррольном звене. Предполагается, что в природе существует только один наименее симметричный третий изомер этиопорфирина. Комплексы с ванадием и никелем принадлежат к наиболее распространенным металлоорганическими хелатам, обнаруженным в различных видах ископаемого топлива. Состав порфириновой фракции в сырой нефти изменяется в зависимости от ее геологического местоположения, поэтому точное процентное содержание того или иного металлокомплекса EtioP может использоваться в качестве биомаркера.

В данной работе был исследован оксованадиевый комплекс этиопорфирина-III VO-EtioP-III, его молекулярная структура была впервые установлена методом монокристаллической рентгеновской дифракции (Рис. 1). Полученное соединение было характеризовано спектральными (ЭСП, ИК) и электрохимическими методами анализа, ЯМР, масс-спектрометрией и др.

Из раствора VO-EtioP-III в толуоле методом spin-coating осаждались тонкие пленки на различных функциональных подложках, для последующих фотоэлектрических измерений. Спектры поглощения плёнок оказались сопоставимыми со спектрами, полученными при агрегации комплекса в растворе MeOH+H_2O (Рис. 2), но отличались от спектров пленок, выращенных термовакуумным осаждением. Спектральные изменения полностью обратимы. В докладе будет предложено несколько вариантов супрамолекулярной организации VO-EtioP-III в растворе и твердой фазе.

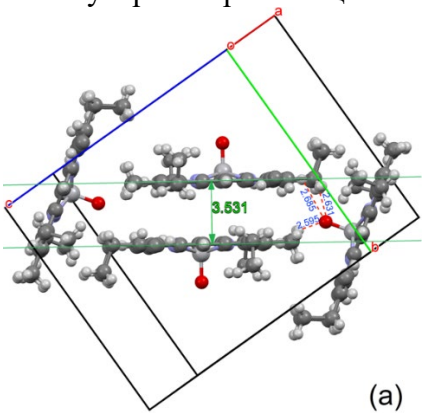


Рисунок 1 – упаковка молекул в кристалле.

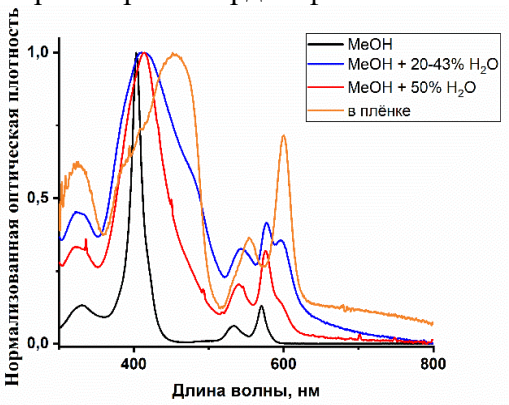


Рисунок 2 - спектры поглощения VO-EtioP-III в растворе MeOH + H_2O и плёнки, осажденной из раствора толуола на подложку ITO/стекло.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 20-13-00285.

МОДИФИКАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ PROTAC ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ Р-ГЛИКОПРОТЕИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

Григорьева Т.А., Новикова Д.С., Трибулович В.Г.

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 24-26/49 литера А
rozentatiana@gmail.com

Р-гликопротеин, трансмембранный белок семейства ABC-транспортеров, является основной причиной нечувствительности опухолевых клеток к химиотерапии. Повышенная экспрессия этого транспортера обеспечивает резистентность опухолей к целому ряду противораковых препаратов различного механизма действия, что связано с его низкой субстратной специфичностью при осуществлении захвата и выброса из клетки веществ различной химической природы. В связи с этим активно ведется поиск ингибиторов Р-гликопротеина для преодоления химиорезистентности клеток. Тем не менее, на данный момент ни один из предложенных кандидатов не сумел успешно пройти клинические испытания, что делает очевидной необходимость использования принципиально иных подходов для подавления активности Р-гликопротеина.

В данной работе мы предлагаем использовать концепцию PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera), зарекомендовавшую себя при разработке противоопухолевых препаратов. В рамках PROTAC используются молекулы, «притягивающие» к белку-мишени определенную лигазу (Mdm2, VHL и др.), которая ковалентно пришивает метку, обеспечивающую разрушение белка в протеасоме. В случае Р-гликопротеина возможно применить аналогичный подход, при этом для получения клеточного эффекта восстановления чувствительности к препаратам достаточно спровоцировать выход транспортера из мембраны. Ключевой задачей предложенного подхода является идентификация молекул, способных связываться как с одной из упомянутых лигаз, так и с Р-гликопротеином.

На сегодняшний день разработаны подходы к созданию лигандов для наиболее используемых в рамках PROTAC лигаз и созданы библиотеки фрагментов, позволяющих быстро сконструировать конечную химерную молекулу. При этом внутриклеточная поверхность Р-гликопротеина, пригодная для связывания химер, остается малоизученной. Все предложенные ранее ингибиторы были направлены на трансмембранную область белка. Использование современных методов компьютерного моделирования позволило нам идентифицировать сайты на поверхности Р-гликопротеина, которые являются пространственно доступными и не подвержены конформационным перестройкам в ходе транспортного цикла. Докинг библиотеки низкомолекулярных соединений с использованием идентифицированных сайтов выявил ряд структур, перспективных с точных зрения конструирования целевых химерных молекул.

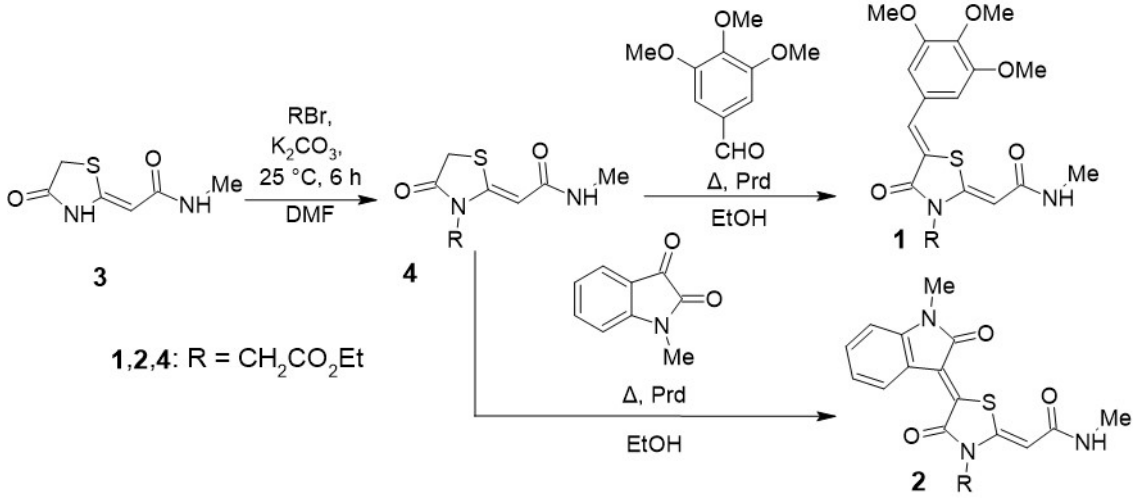
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-13-00344.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ИЛИДЕН-1,3-ТИАЗОЛИДИН-4-ОН-3-ИЛ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Обыденнов К.Л., Волкова П.А., Варова И.В., Глухарева Т.В.

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.
k.l.obydennov@urfu.ru

Ранее было показано, что введение 4-гидрокси-3,5-диметоксифенильной, 3,4,5-триметоксифенильной и 2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиденовой фармакофорных групп в положение 5 тиазолидинового цикла приводит к образованию веществ, ингибирующих рост животных клеток [1,2]. Перечисленные фармакофорные группы содержатся в многочисленных антитубулиновых ингибиторах и отвечают за их связывание с бета-тубулином в полости связывания колхицина [3]. В данной работе с целью поиска новых фунгицидов был осуществлен синтез ранее не описанных производных 2-метилидентиазолидин-4-она **1**,**2**, содержащих данные фармакофорные фрагменты. Синтез целевых веществ был осуществлен в две стадии. На первой стадии было проведено алкилирование тиазолидина **3** с помощью бромуксусного эфира с образованием N-алкилированного тиазолидина **4**. На второй стадии была проведена конденсация Кневенагеля с образованием веществ **1** и **2**.



Докинг, проведенный в программе AutoDock vina [4], с гомологичной моделью грибкового бета-тубулина, подтвердил предположение, что синтезированные вещества могут обладать способностью ингибировать бета-тубулин микроскопических грибов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., and Roman Lesyk R. *J. Med. Chem*. **2012**, 55, *20*, 8630–8641.
2. Wang S., Zhao Y., Zhu W ., Liu Y., Guo K., Gong P. Arch. Pharm. **2012**, 345, 1, 73–80.
3. Ling L., Sibo J., Xiaoxun L., Yao L., Jing S., Jianjun C. *Eur. J. Med. Chem*. **2018**, *151*, 482–494.
4. Trott O., Olson A. J. *J. Comput. Chem*. **2010**, 31, *2*, 455-461.

Исследование выполнено за счет совместного гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области No 22-26-20124, https://rscf.ru/project/22-26-20124/

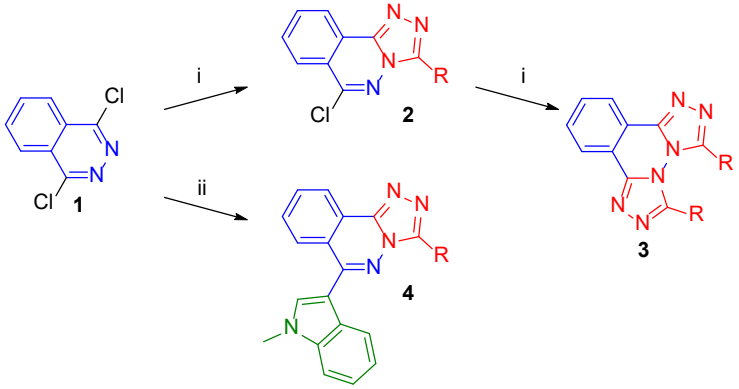
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ МОНО- И БИС-[1,2,4]-ТРИАЗОЛОФТАЛАЗИНА

Пазникова Ю.А.[1], Серебренникова П.О.[1], Утепова И.А.[1,2,3], Чупахин О.Н.[1,2]

[1]Уральский федеральный университет им. первого Президента Росии Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19;
[2]Институт органического синтеза им. И.. Постовского УрО РАН, 620137, Свердловская обл., г. Екатеринбург, улица Софьи Ковалевской, дом 22/20;
[3]Южно-Уральский государственный университет, 454080, г. Челябинск, проспект Ленина, д 76
p.o.serebrennikova@urfu.ru

Среди большого разнообразия азотсодержащих гетероциклических соединений особое внимание заслуживает фталазин, благодаря своим фармакологическим свойствам. В литературе известно, что фталазиновый фрагмент является важным ядром ряда соединений, представляющих интерес в качестве противоопухолевых, антигипертензивных, противовоспалительных, противосудорожных и антимикробных средств. Введение в структуру фталазина 1,2,4-триазольного фрагмента и (гетеро)аренов зачастую приводит к модулированию физиологической активности конечного продукта.

При выполнении исследований были разработаны два подхода к синтезу моно- и бис-1,2,4-триазолофталазинов, содержащих в своей структуре фрагменты тиофена, пиридина и индола (схема 1). Первый основывался на последовательном построении 1,2,4-триазола путем конденсации хлорпроизводных фталазина **1** и **2** с альдегидами и последующей окислительной циклизацией полученных гидразонов под действием ди(ацетокси)иодбензола (PIDA). Второй на гетероарилировании 1,4-дихлорфталазина **1** 1-метилиндолом в присутствии трифторуксусной кислоты (TFA) и последующим построением 1,2,4-триазольного кольца (схема 1).



(i) 1. $NH_2NH_2 \cdot H_2O$/EtOH/24 ч; 2. RCHO/EtOH/2 ч; 3. PIDA/DCM/1 ч;
(ii) 1. 1-метил-1H-индол/TFA/1ч; 2. RC=N-NH_2/EtOH//24 ч; 2. RCHO/EtOH/Тк/2 ч; 3. PIDA/DCM/1 ч.

Схема 1. Синтез производных моно- и бис-1,2,4-триазолафталазина

В результате проведенных исследований были синтезированы новые производные моно- и бис-(1,2,4-триазоло)фталазина **2**, **3** и индолилфталазина **4**, перспективные для биоскрининга. Полученные соединения **2** и **3** были исследованы на противоопухолевую активность в Институте цитологии РАН (г. Санкт-Петербург).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-13-00298.

ПОЛУЧЕНИЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ЦИНКЗАМЕЩЁННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА

Папежук М.В., Иванин С.Н., Якупов Р.П., Пилунова Е.М.

Кубанский государственный университет,
350040, Россия, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149
marina-marina322@mail.ru

В настоящее время в таких областях медицины, как хирургия и стоматология, используются материалы на основе фосфатов кальция для восстановления костных тканей организма. Практически идентичным по структуре, составу и морфологии является гидроксиапатит кальция (ГА). После имплантации в организм таких материалов могут возникнуть воспалительные процессы. Поскольку сам ГА не обладает обеззараживающими свойствами, следовательно, целесообразно применение его вкупе с бактерицидными агентами, которыми могут выступать ионы металлов. В данной работе получен цинкзамещенный ГА (ZnГА), установлен его состав, изучена морфология повехности образца методом РЭМ.

Стехиометрически необходимое количество нитрата цинка растворяли в определенном объеме раствора нитрата кальция из расчета, что суммарная концентрация ионов цинка и кальция составляет 0,5 моль/л. Затем прибавляли раствор гидрофосфата аммония См = 0,3 моль/л при интенсивном перемешивании, после чего pH доводили до 10–11 концентрированным раствором аммиака (ρ = 0,903 г/мл).

Полученный осадок вместе с раствором подвергали обработке ультразвуком в течение 30 мин. Осадок отстаивали 48 ч, после чего его отделяли от маточного раствора фильтрованием, промывали горячей водой на фильтре, а затем высушивали в сушильном шкафу при 100 °С 2 часа, затем при 250 °С в течение часа. После сушки полученный ZnГА отжигали в муфельной печи при 900 °С в течение 2 часов.

Растровая электронная микроскопия (РЭМ) использовалась для оценки структуры и изучения морфологии поверхности образца ZnГА (рисунок 1).

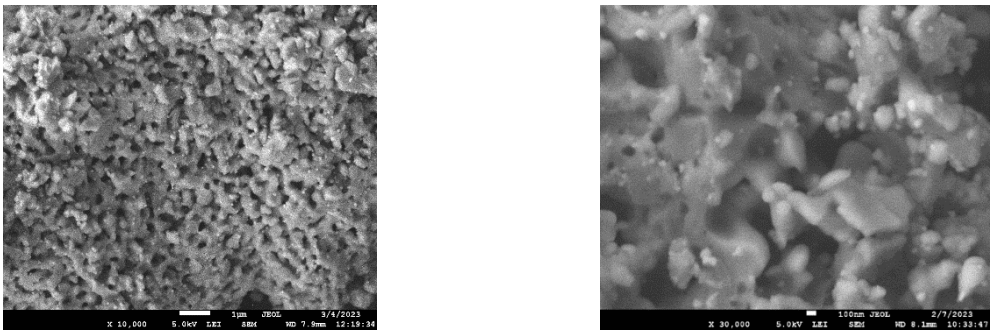


Рисунок 1. Фотографии микроструктуры ZnГА, полученных при увеличении в 10000 и 30000 раз.

С использованием энерго-дисперсионной приставки Incax-sight к электронному микроскопу проводился элементный анализ ZnГА. Элементный состав (ат%), синтезированных с органическими добавками: w(Ca)= 12,31%, w(P)=13,02%, w(O)=68,72%, w(Zn)=5,95%, w(Ca/P)=0,93%, w(CaZn/P)=1,40%.

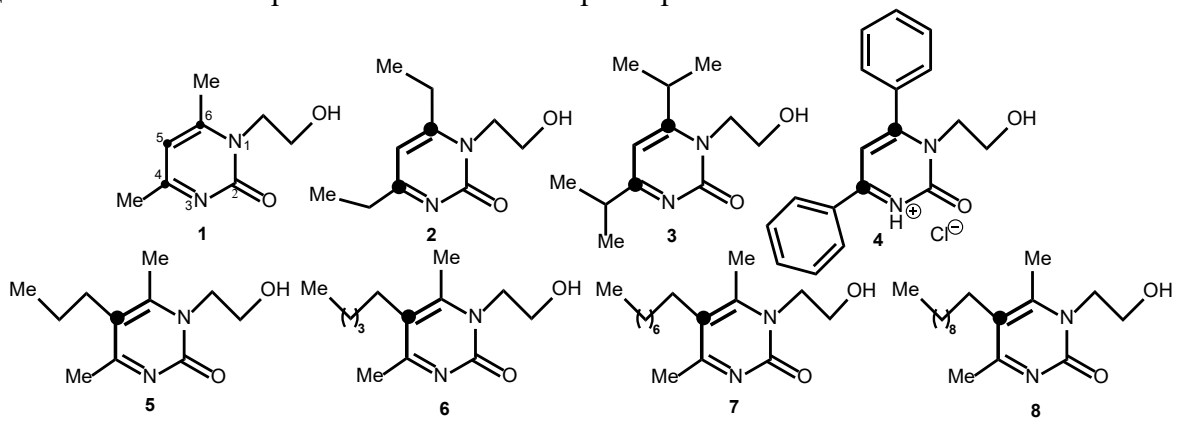
СИНТЕЗ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-2-ОКСОПИРИМИДИНА

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

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
[2]Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 8, г. Казань, Республика Татарстан, 420008
aimt66@gmail.com

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 CCl_4 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 модифицированы два структурных фрагмента исходного пиримидина. В соединениях **2-4** варьируются заместители при С4 и С6 пиримидинового кольца, а в соединениях **5-8** вводятся алкильные радикалы с различным числом метиленовых групп при С5 пиримидинового кольца. Как пиримидины **2-4**, так и пиримидины **5-8** синтезировали трехкомпонентной конденсацией производного 2,4-дионпентана с мочевиной и аминоэтанолом (Схема 1). Структура пиримидинов **2-8** подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.



На клеточной линии гепатоцитов *Chang Liver* нами были изучены показатели биологической активности соединений **2-8** в сравнении с пиримидином **1:** цитотоксичность и цитопротекторные свойства (на фоне воздействия *d*-галактозамина). Обнаружено, что наименьшей цитотоксичностью обладают соединения **3** (IC_{50} 35.1 ммоль) и **5** (IC_{50} 33.9 ммоль). Цитопротекторные свойства выявлены лишь для соединения **5** в концентрациях 0.25 и 0.5 ммоль, при которых повышалась жизнеспособность клеток на 56.5 и 16.8% соответственно.

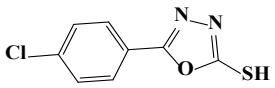
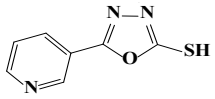
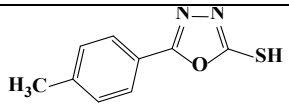
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-23-00615.

АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА

Половинкина М.А., Осипова В.П., Берберова Н.Т.*

ФИЦ Южный научный центр Российской академии наук, г. Ростов-на-Дону, РФ;
**Астраханский государственный технический университет, г. Астрахань, РФ*

В работе изучена активность серосодержащих производных 1,3,4-оксадиазола **1-3** в отношении синтетических ДФПГ-радикала, катион-радикала $ABTS^{+\bullet}$ и оксида азота $NO^{\bullet}$, генерированного в растворе нитропруссида натрия. Соединения **1-3** обладают схожей высокой антирадикальной активностью в ДФПГ-тесте (81-84% ингибирования) и незначительной в отношении $NO^{\bullet}$ (15-17%) (табл.). Производные оксадиазола **2** и **3** в отношении $ABTS^{+\bullet}$ проявляют значимую радикал-перехватывающую активность, 84 и 88% ингибирования, соответственно, в отличие от соединения **1**, активность которого почти в 2 раза ниже остальных производных (43% ингибирования).

Тест-системы, % инг.	Плазма	 **1**		 **2**		 **3**	
		Без плазмы	С плазмой	Без плазмы	С плазмой	Без плазмы	С плазмой
ДФПГ•	29.34±0.39	81.28±2.44	28.59±0.86	83.89±1.26	32.86±1.02	82.90±2.98	35.82±0.75
$ABTS^{+\bullet}$	11.41±0.16	43.37±1.13	73.95±1.48	87.92±1.85	93.17±3.54	83.86±1.42	93.27±2.14
$NO^{\bullet}$	32.79±1.42	16.23±0.49	41.08±1.03	15.27±0.21	44.30±0.80	17.48±0.19	43.67±0.79

На пути создания потенциальных терапевтических препаратов актуально проведение комплексного исследования с использованием различных модельных систем и процессов *in vitro*, *in vivo*, включая биохимические системы, аналогичные физиологическим условиям. В работе была использована плазма крови, которая является хорошей модельной системой, позволяющей проводить оценку анти/прооксидантной активности соединений *in vitro*. Первоначально определен антиоксидантный статус плазмы крови без добавок исследуемых соединений и установлена большая активность в отношении ДФПГ и $NO^{\bullet}$ радикалов (30 и 33% ингибирования, соответственно). Интересно отметить, что в ДФПГ-тесте радикал-перехватывающая активность производных **1-3** не усиливается, а наоборот наблюдается снижение до уровня активности плазмы крови без добавок соединений. В ABTS- и $NO^{\bullet}$-тестах отмечен синергизм антирадикального действия производных **1-3** и плазмы крови, выражающийся в повышении эффективности антиоксидантного действия. Наибольший эффект при добавлении соединений **1-3** наблюдается в отношении $ABTS^{+\bullet}$, установлено повышение ингибирующей активности плазмы крови в 7-9 раз. В реакции с оксидом азота также усиливается антирадикальное действие плазмы крови в присутствии производных **1-3** на 25-33%. Таким образом, установлена антирадикальная активность биопрепарата плазмы крови и производных 1,3,4-оксадиазола по отдельности в отношении трех видов активных радикальных частиц. Синергизм антирадикального действия плазмы крови и исследуемых веществ позволяет рассматривать данные соединения в качестве прекурсоров для синтеза потенциальных терапевтических агентов антиоксидантной природы.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ №23-13-00201.

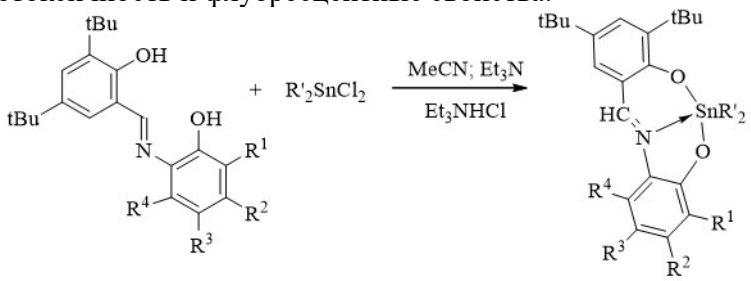
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ Sn(IV) С O,N,O'-ДОНОРНЫМИ ОСНОВАНИЯМИ ШИФФА

Поморцева Н.П.[1], Симеонова К.С.[1], Половинкина М.А.[2], Воронина Ю.К.[3], Альмяшева Н.Р.[4], Смолянинов И.В.[1], Берберова Н.Т.[1], Еременко И.Л.[3]

[1]Астраханский государственный технический университет, 414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 16
[2] Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН, 344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова 41
[3] Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 31
[4]НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1
ogorodnikova1503@rambler.ru

Одним из перспективных путей поиска новых комплексных соединений олова(IV), обладающих биологической активностью и фотофизическими свойствами, является сочетание металлосодержащего фрагмента с основаниями Шиффа.

В работе были получены комплексы Sn(IV) O,N,O'-донорными основаниями Шиффа обменными реакциями лигандов с хлоридом олова(IV) с выходами 46-72 %. Структура соединений установлена методами ИК-, 1H ЯМР, 13C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения, исследована их антирадикальная и антиоксидантная активность, цитотоксичность и флуоресцентные свойства.



1: R′ = Et, L_1; **2**: R′ = Et, L_2; **3**: R′ = Et, L_3; **4**: R′ = Et, L_4; **5**: R′ = Bu, L_1; **6**: R′ = Bu, L_3; **7**: R′= Bu, L_4; **8**: R′ = tBu, L_1; **9**: R′ = tBu, L_3; **10**: R′ = tBu, L_4; **11**: R′ = Ph, L_1; **12**: R′ = Ph, L_2; **13**: R′ = Ph, L_3; **14**: R′ = Ph, L_4; L_1: $R^{1,2,4}$ = H, R^3 = tBu; L_2: $R^{1,3}$ = tBu, $R^{2,4}$ = H, L_3: $R^{1,3}$ = H, R^2 = NO_2, R^4 = Cl, L_4: $R^{1,3}$ = Cl, R^2 = Me, R^4 = H

Наибольшую антиоксидантную активность в ABTS-тесте в эквивалентах Тролокса проявляют содержащие донорные группы соединения 1, 2, 5, 8 (IC_{50} 7,29-14,7 мкмоль/л). В реакции промотированного окислительного повреждения ДНК среди изученных соединений только комплексы 3, 8, 13 оказывают слабое ингибирующее действие (8, 9 %). В ходе неферментативного (аскорбат-зависимого) пероксидного окисления липидов гомогената печени крыс in vitro выявлено ингибирующее действие большинства соединений при увеличении времени инкубации. По отношению к супероксид анион-радикалу, генерированному системой ксантин-ксантиноксидаза, комплексы проявляют антиоксидантную активность (IC_{50} 1,49-7,95 мкмоль/л). Исследование антипролиферативной активности соединений на клеточных линиях A-549 (аденокарцинома лёгкого), HCT-116 (рак толстой кишки), MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы) с помощью МТТ-теста показало отсутствие выраженного цитотоксического действия рассматриваемых комплексов олова. Кроме того, все соединения обладают флуоресцентной активностью ($\lambda_{возб}$ = 340 нм, эмиссионные полосы в диапазоне 562-638 нм, квантовый выход 17,6-47,2 % относительно сульфата хинина), что даёт возможность рассматривать эти комплексы как потенциальные тераностические агенты.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-13-00118).

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ АЛЬДЕГИДСОДЕРЖАЩИХ ПОЛИСАХАРИДОВ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Юркштович Т.Л., Голуб Н.В., Костерова Р.И., Пристромова Ю.И., Алиновская В.А.

«Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем», 220030, Беларусь, г. Минск, ул. Ленинградская, 14
E-mail: prystromyi@gmail.com

Цель работы – получение наночастиц на основе конъюгатов диальдегидполисахаридов с биологически активными соединениями.

В качестве исходных полимеров были использованы картофельный крахмал, гидроксиэтилкрахмал, декстран и гидроксиэтилцеллюлоза. Диальдегидпроизводные полисахаридов получали окислением полимеров периодатом натрия в водных растворах. Размер частиц определяли методом динамического светорассеяния с использованием Zetasizer Nano ZSP (Brookhaven Instruments Corporation).

Для получения наночастиц из окисленного крахмала и гидроксиэтилкрахмала применяли два метода: гидрофобную самосборку и осаждение. Крахмал растворяли в дистиллированной воде при 90°С. Далее смешивали 1% водный раствор полисахаридов с этанолом в соотношении 1:20. В результате получены наночастицы на основе диальдегидгидроксиэтилкрахмала размером 223 нм.

Метод гидрофобной самосборки в водных растворах заключался в связывании альдегидсодержащего полисахарида с додециламином, имеющим длинную алифатическую цепь, этот метод также использовался для получения наночастиц на основе диальдегиддекстрана и диальдегидгидроксиэтилцеллюлозы. Функциональный состав конъюгатов был исследован методами ИК-спектроскопии, Кьельдаля. Изучено влияние строения, степени окисления и концентрации полисахарида в растворе, а также и количества включаемого в состав полимера аминосоединения на размеры наночастиц. Определены условия для формирования наночастиц гидроксиэтилкрахмала размером 48-250 нм (индекс полидисперсности (PDI) < 0,35), диальдегиддекстрана размером 56-128 нм (PDI < 0,25) и гидроксиэтилцеллюлозы размером 170-240 нм (PDI <0,40). Установлено, что распределение наночастиц альдегидсодержащих крахмала, гидроксиэтилкрахмала и гидроксиэтилцеллюлозы носит бимодальный характер и в полученных суспензиях имеется небольшая доля агрегировавших частиц микронного размера (около 2%).

Были получены наночастицы диальдегидгидроксиэтилцеллюлозы с додециламином с включенными цвиттерионными соединениями: триптофаном и аргинином, их размер составил 172 нм (PDI 0,4) и 202 нм (PDI 0,4) соответственно. В случае диальдегиддекстрана – размер наночастиц составил 40 нм (PDI 0,16) для триптофана и размер 220 нм (PDI 0,4) для аргинина.

Синтезированы наночастицы на основе диальдегидкрахмала и диальдегидгидроксиэтилкрахмала с темозоломидом путем ковалентного связывания его с макромолекулами полисахарида. Частицы характеризуются небольшими размерами –143-300 нм (PDI < 0,42), высокой эффективностью включения БАВ (32%).

Работа выполнена при финансовой поддержке и в рамках задания 2.2.02.01 ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», 2021–2025 гг. и гранта Министерства образования Республики Беларусь на выполнение научно-исследовательских работ докторантов, аспирантов, соискателей и студентов.

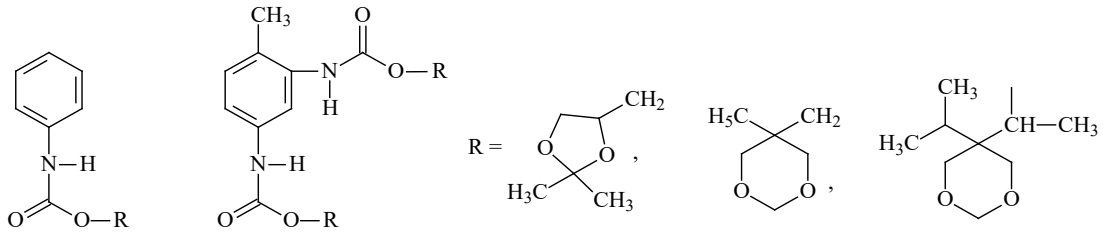
ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАРБАМАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОНО- И ДИ-1,3-ЦИКЛАЦЕТАЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Ишметова Д.В., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З.

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
Россия, 450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1.
graskildina444@mail.ru

Циклические ацетали и их производные обладают широким спектром биологической активности [1]. В частности, замещенные 1,3-диоксоланы используются для синтеза фармацевтических или полимерных продуктов [2] и веществ с противораковыми свойствами [3], проявляют противовирусную, антиагрегационную, фунгицидную, гербицидную и др. активность.

В продолжении ранее нами описанных работ [4, 5], конденсацией изоционата и толуилендиизоционата с циклическими спиртами различного строения были получены новые карбаматы, содержащие моно- и ди-1,3-диоксациклоалкановые фрагменты (условия: гексан, 30°C). Продукты реакции выделены с количественными выходами, их структуры доказаны ЯМР-спектроскопией и ХМС-спектрометрией.



Исследование биологической активности синтезированных веществ, вне зависимости от последующей области их применения, как правило, на первом этапе предполагает определение их токсичности. Нами проведена оценка потенциальной цитотоксической активности замещенных 1,3-диоксациклоалканов в системе *in vitro* с использованием клеточных линий условно-нормального (HEK293) и опухолевого происхождения (HTC-116, MCF-7, A549, HepG2). Согласно результатам MTT-теста соединения в диапазоне концентраций 1-100 мкМ (инкубация 48 часов) не влияют на метаболическую активность исследованных клеточных линий. Таким образом, данные соединения не обладают непосредственным цитотоксическим эффектом.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR-2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики».

ЛИТЕРАТУРА

1. Maatougui El A., Jhonny Azuaje, Coelho A., Cano E., Yanez M., Lopez C. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening. 2012, *15*, 7, 551–554.
2. Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Злотский С.С. Известия Уфимского научного центра РАН. 2019, 3, 3-15.
3. Campos J., Saniger E., Marchal J., Aiello S., Suarez I., Boulaiz H., Espinosa A. Current Medicinal Chemistry. 2005, *12*, 12, 1423–1438.
4. Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Фахретдинова А.К., Пурыгин П.П., Злотский С.С., Зарубин Ю.П. Бутлеровские сообщения. 2022, *70*, 5, 86-91.
5. Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S. Fine Chem. Technol. 2021, *16*, 2, 156-166.

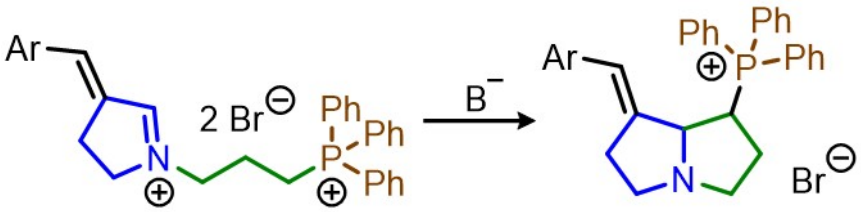
СИНТЕЗ НОВЫХ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИЗИДИНА

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

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
rizbaeva.tanzilya.92@mail.ru

Фрагмент гексагидро-1*H*-пирролизина входит в состав пирролизидиновых алкалоидов. Эти алкалоиды проявляют сильную гепатотоксическую, нейротоксическую, генотоксическую, цитотоксическую активности [1-4]. Поэтому разработка новых способов получения соединений этих классов остаётся одной из важных задач современной органической химии.

Предложенный нами метод основан на циклизации производных 3-арилиден-1-пирролина, содержащих у атома азота трифенилалкилфосфониевую соль, что позволяет выделить с высоким выходом фосфорилированные производные пирролизидина. Метод отличается возможностью варьировать в широких пределах заместители в бициклической системе.



ЛИТЕРАТУРА

1. Coulombe R.A. *Pyrrolizidine Alkaloids in Foods*, **2003**, 61.
2. Moreira R., Pereira D., Valentão P., Andrade P. *Int. J. Mol. Sci.*, **2018**, *19*, 1668
3. Wei X., Ruan W., Vrieling K. *Molecules*, **2021**, *26*, 1970.
4. Schramm S., Köhler N., Rozhon W. Molecules, **2019**, *24*, 498

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

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА НА ИХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Рыжкин С.А., Курбатова С.В.

Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия
ryzhckin.sem@yandex.ru

Изучение производных хинолина как биологически активных соединений имеет особое значение в современной фармацевтике ввиду существования широкого спектра препаратов на их основе. Более того, производные хинолина являются удобными молекулярными моделями для исследования влияния структуры вещества на его параметры. Высокая реакционная способность и наличие реакционных центров различной природы делают данные соединения удобными конструкционными блоками для синтеза биологически активных структур. Целью настоящей работы явилось исследование взаимосвязи между строением и свойствами производных хинолина.

Как известно, положения 2 и 4 хинолинового ядра характеризуются пониженной электронной плотностью, вследствие чего заместители при данных атомах углерода оказывают существенное влияние на распределение электронной плотности в структуре соединения. В случае производных тетрагидрохинолина мезомерный эффект может наблюдаться только при включении заместителя в бензольный фрагмент, однако особенности химического поведения обозначенного ряда соединений во многом обусловливается геометрическими искажениями структуры молекул, которые в свою очередь зависят от места и природы заместителя.

Введение в структуру соединения карбокси- и аминогрупп приводит к уменьшению параметра липофильности, в то время как фенильные радикалы и карбоксиалкилы повышают его. Сложноэфирная группа в 4 положении производного хинолина значительно увеличивает объем и поляризуемость молекулы, но практически не влияет на величину дипольного момента, либо же вовсе приводит к его уменьшению. Однако при переходе к соответствующему производному тетрагидрохинолина наблюдается резкое возрастание дипольного момента. Вероятно, отсутствие сопряжения локализует отрицательный заряд на функциональной группе, не позволяя ему распространиться в электронодефицитные участки структуры. Подобный эффект наблюдается также для карбоксипроизводных исследованных веществ.

Можно заключить, что распределение электронной плотности в структуре производных хинолина оказывает существенное влияние на физико-химические параметры соединений. Важную роль в этом процессе играют природа и положение функциональных групп, варьируя которые можно осуществлять синтез веществ с заданными характеристиками.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КРАУН-ЭФИРОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ *IN SILICO* И *IN VITRO*

Садовская Н.Ю., Глушко В.Н., Блохина Л.И., Кожухова Е., Белусь С.К.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Российская Федерация, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

Среди известных краун-эфиров активно ведется поиск биологически активных соединений, а также синтезируются новые производные с заданными свойствами.

Являясь известными ионофорами, производные краун-эфиров и их коиплексы с катионами металлов часто проявляют антибактериальную, противоопухолевую и противовирусную активность. Активно ведется поиск биологически активных соединений для химиотерапии как среди производных краун-эфиров, так и среди их комплексов с ионами металлов.

Работа посвящена прогнозированию и экспериментальному исследованию биологической активности производных краун-эфиров, которые в силу проявления комплексообразующих, ионофорных свойств могут проявлять себя в качестве антибактериальных и противоопухолевых соединений.

С целью поиска новых фармакологических веществ проведено компьютерное прогнозирование биологической активности in silico для ранее синтезированных нами производных краун-эфиров, а именно бензо -15-краун-5, бензо-18-краун-6, дибензо-18-краун-6 и дибензо-21-краун-7, а также их азометиновв производных, полученных взаимодействием соответствующих краунов-эфиров с 4-пиридинкарбоксальдегидом. Прогнозирование вероятной биологической активности проводили с применением компьютерных программ PASS и Anti-Bac-Pred, которые показали возможное наличие у испытуемых соединений антибактериальных и противоопухолевых свойств.

Оценку вероятной токсичности этих соединений in silico выполняли с использованием программы GUSAR. Выявлено, что все синтезированные нами соединения относятся к малотоксичным и практически нетоксичным веществам, что соответствует 4 и 5 классу токсичности по классификации К.К. Сидорова, что позволит использовать их в качестве активных веществ.

Для оценки противоопухолевой активности *in vitro* полученных соединений использовали МТТ-тест на 5 клеточных линиях (HCT-116; PC-3; A549; MCF-7; Jurkat). Установлена цитотоксическая активность некоторых производных краун-эфиров, получена зависимость структура-свойство.

Исследование антимикробной активности *in vitro* проводили относительно грамположительных Staphylococcus aureus, Micrococcus luteus и грамотрицательных Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa. Все изученные соединения продемонстрировали наибольшую активность против грамположительных бактерий *Micrococcus luteus и Staphylococcus aureus*.

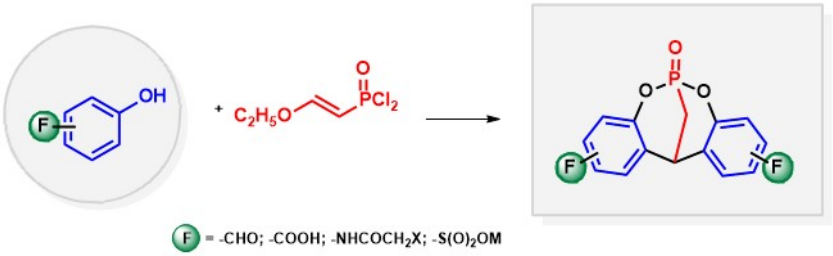
Выявлены закономерности активности производных краунн-эфиров в зависимости от природы заместителя.

СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ КАРКАСНЫХ ФОСФОНАТОВ

Садыкова Ю.М.[1], Смаилов А.К.[2], Залалтдинова А.В.[1], Бурилов А.Р.[1]

[1]Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
[2]Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68
jsadykova@mail.ru

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 фундаментальной, актуальной, важной задачей элементоорганической, органической и медицинской химии. Ранее нами была обнаружена каскадная реакция, резорцина и его производных, нафтолов, алкилфенолов с 2-этоксивинилдихлорфосфонатом, приводящая к образованию нового класса каркасных фосфонатов симметричного типа [1,2]. Однако структурные особенности полученных каркасных фосфонатов: наличие гидроксильной группы, ароматичного ядра, не позволяют развернуть целенаправленный синтез различных типов биологически активных веществ. Для решения этой важной задачи необходимо наличие реакционноспособных функциональных групп, ковалентно связанных с ароматическим ядром. Большой синтетический потенциал заключён в таких группах как карбонильная, карбоксильная, галогенметильная и т.д. Обнаруженный нами экспериментальный факт, а именно, использование трифторуксусной кислоты в качестве катализатора и растворителя, позволило нам успешно осуществить реакцию функционально замещенных фенолов с 2-этокисвинилдитхлорфосфонатом и получать каркасные фосфонаты симметричного типа, содержащий терминальные функциональные группы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Yulia M. Sadykova, Natalya V. Dalmatova, Yulia K. Voronina, Alexander R. Burilov, Michael A. Pudovik, Oleg G. Sinyashin**.** *Heteroatom Chem*., **2012**. *23*, 340-344.
2. Yulia M. Sadykova, Natalya V. Dalmatova, Milyausha F. Nagimova, Yulia K. Voronina, Alexander R. Burilov, Michael A. Pudovik, Oleg G. Sinyashin *Heteroatom Chem*., **2014**. *25.* 55-59.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ и Кабинета Министров Республики Татарстан в рамках научного проекта № 23-23-10020, https://rscf.ru/project/23-23-10020/

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ 3-АРИЛИДЕН-6-ГАЛОИНДОЛИН-2-ОНОВ

Салыкина М.А.[1], Бойченко И.В.[1], Шутков И.А.[1], Шевцова Е.Ф.[2], Лозинская Н.А.[1]

[1] Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3.
[2] Институт физиологически активных веществ
ФГБУН Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, Москва, Россия
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.
mariia.salykina@chemistry.msu.ru

3-Арилиденоксиндолы могут служить ингибиторами различных киназ, вовлеченных в процесс канцерогенеза, и, соответственно, проявлять противоопухолевую активность. В данной работе потенциальные противоопухолевые агенты были получены модификацией 6-оксиндолов.

Изатины получали с использованием двустадийного метода Зандмейера. На первой стадии анилины вводили в реакцию с хлоральгидратом и гидроксиламином с образованием соответствующих изонитрозоацетанилидов. На второй стадии проводили реакцию внутримолекулярной конденсации изатинов в серной кислоте. Синтез целевых 6-оксиндолов был проведен по реакции Кижнера при кипячении в гидразингидрате. Конденсация оксиндолов с ароматическими альдегидами осуществлялась при кипячении в этаноле в течение 4-8 ч в присутствии пиперидина в качестве основания с образованием преимущественно Е-изомера. (Рис.1)

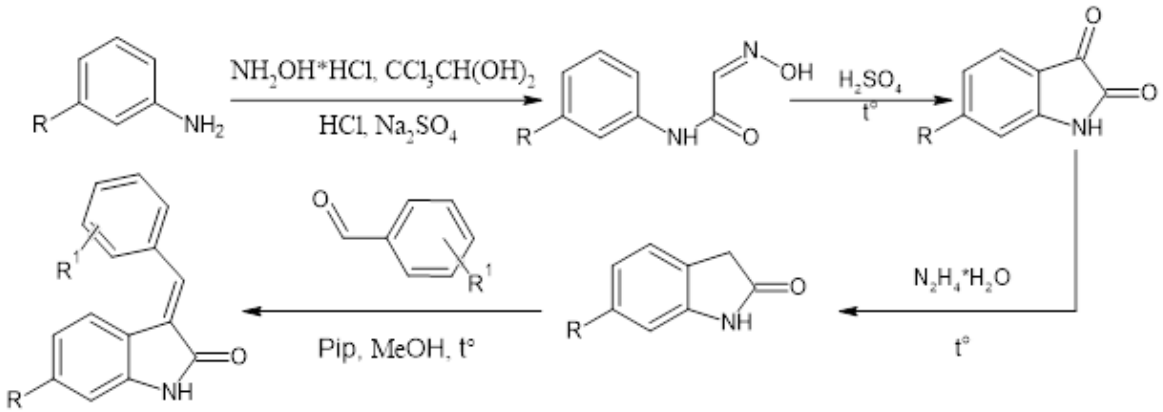


Рисунок 1. Схема синтеза целевых 3-арилиденоксиндолов

Изучено влияние полученных производных на полимеризацию микротрубочек, ассоциированную с действием на тубулин, а также цитотоксичность полученных производных на различных линиях опухолевых клеток (A549, HCT116 и PC3). Найдены соединения, проявляющие цитотоксичность в концентрациях <0,5 μM.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-23-20141\22.

ИШЕМИЯ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА С НЕПРЕРЫВНОЙ ПЕРФУЗИЕЙ КАК МЕТОД ОЦЕНКИ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

Крылова И.Д.[1], Корунас В.И.[1], Муминов Д.Д.[1], Габдрахимова Р.А.[1], Фахретдинова А.К.[1], Васильченко А.В.[2], Самородов А.В.[1]

[1] Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, avsamorodov@gmail.com
[2]Уфимский юридический институт, 450091, Россия, г. Уфа, ул. Муксинова, д. 2

Серьезной клинической проблемой остаются сердечно-сосудистые заболевания, прогрессирование которых ведет к смерти и потери работоспособности большой доли населения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2021 году заболевания этой группы стали причиной гибели почти 18 млн. человек. В связи с этим высокую актуальность сохраняет вопрос разработки лекарственных средств, обладающих кардиопротективным эффектом [2]. Изучение кардипротективной активности осуществляли методом гипоксии с непрерывной перфузией изолированного сердца крыс, который представляет собой модификацию стандартной методики перфузии изолированного сердца. Преимуществом данной методики является возможность оценивать влияние исследуемой молекулы на сопротивляемость ткани гипоксии без учета накопления препарат тканями.

На сегодняшний день одним из актуальных направлений поиска выступает изучение свойств веществ, обладающих антиоксидантной активностью. Препараты на их основе способны не только благотворно влиять на зону ишемии, но и нивелируют повреждение в ходе реперфузии [3]. Одним из инструментов изучения таких препаратов является предложенная нами методика оценки кардиопротекции посредством моделирования ишемии миокарда с сохранением перфузии изолированного сердца.

Таким образом, перспективным направлением в поиске потенциальных лекарственных соединений, которые могут найти применение в терапии острых коронарных событий является впервые предложенная методика гипоксии с непрерывной перфузией изолированного сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kamisah Y., Jalil J., Yunos N.M., Zainalabidin S. Cardioprotective Properties of Kaempferol: A Review. *Plants (Basel)*, 2023, *24*. doi: 10.3390/plants12112096.
2. Zhou M., Yu Y., Luo X., Wang J., Lan X., Liu P., Feng Y., Jian W. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Therapeutics from a Mitochondria-Centric Perspective. *Cardiology*, 2021, *146*, 781-792. doi: 10.1159/000518879.
3. Jiang K., Xu Y., Wang D., Chen F., Tu Z., Qian J., Xu S., Xu Y., Hwa J., Li J., Shang H., Xiang Y. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. *Protein Cell*, 2022, *13*, 336-359. doi: 10.1007/s13238-020-00809.

ПРИМЕНЕНИЕ ПИРАЗОЛИОДОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ТРИФЛАТА СЕРЕБРА(I) В ТАНДЕМНОМ КАТАЛИЗЕ

Сафинская Я.В., Ильин М.В., Болотин Д.С.

Институт химии СПбГУ, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9.

В течение последнего десятилетия доноры галогенных связей стали широко применяться в гомогенном органокатализе. Они проявляют высокую каталитическую активность и при этом нечувствительны к кислороду и воде, в отличие от многих металлсодержащих кислот Льюиса. Тем не менее, металлокомплексный катализ по-прежнему широко используется во многих областях органической химии. Кроме того, наблюдается тенденция к использованию тандемного катализа, который объединяет преимущества органического катализа и катализа с использованием переходных металлов.

В данном исследовании был впервые изучен потенциал тандемного катализа, используя доноры галогенной связи — пиразолиодониевые соли **Cat1**^{OTf}–**Cat4**^{OTf} и соль переходного металла — AgOTf (**Рис. 1**). На основе модельных реакций, требующих электрофильной активации карбонильной группы и иминогруппы, а также связи C≡C было показано, что наиболее эффективным является **Cat3**^{OTf}, при этом в ходе реакции происходит его разложение с последующим ускорением реакции продуктами распада. Изученные тандемные каталитические системы обладают меньшей активностью чем, соответствующие доноры галогенных связей и трифлат серебра(I).

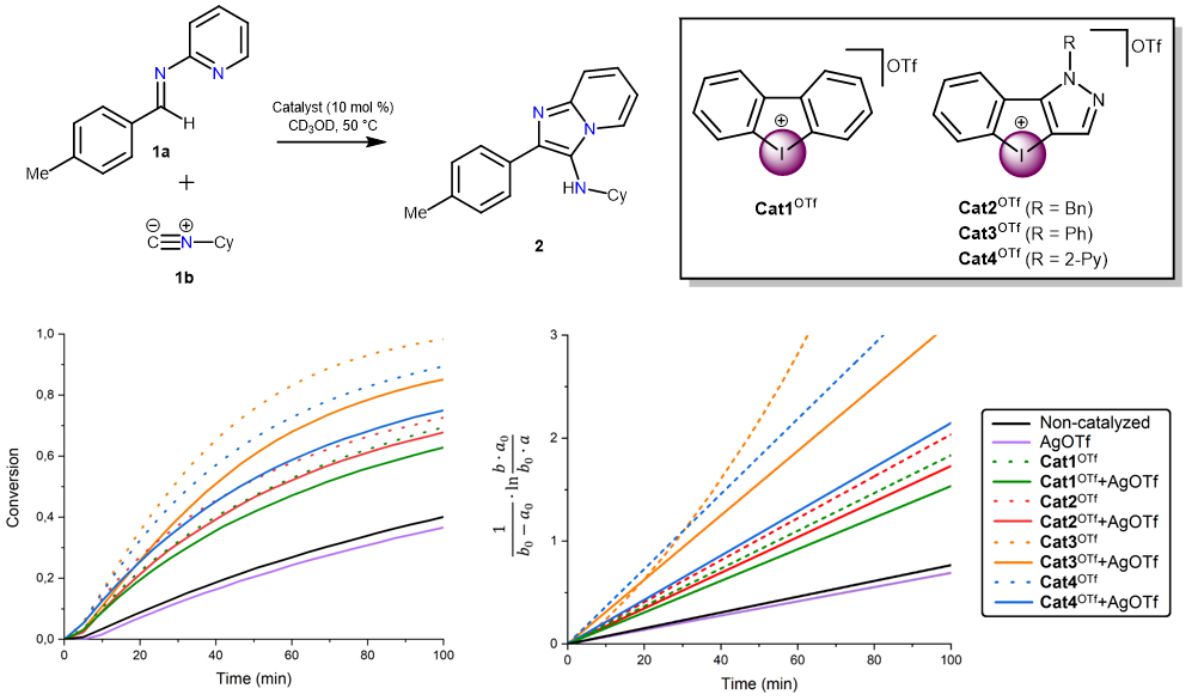


Рисунок 1. Каталитическая активность иодониевых солей **Cat1**^{OTf}–**Cat4**^{OTf} и их комплексов с AgOTf.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 23-23-00091) и Санкт-Петербургского государственного университета (грант № 101746143).

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ МИКРОВЕЗИКУЛЫ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Сафонов А.С.[1,2], Каримова Л.Н.[1], Мухаметкулова А.Р.[1], Карамова Э.В.[1], Баширова Л.И.[1], Пахомова З.Р.[2]

[1]Башкирский государственный медицинский университет,
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, avsamorodov@gmail.com
[2]Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова,
450005, Россия, г. Уфа, ул. Достоевского, д. 132

Несмотря на факт влияния циркулирующих микровезикул в реализации тромбоза, существует ограниченное количество данных о причинно-следственной связи тромбоцитарных микровезикул (PMVs) и образование тромбов у пациентов с различной патологией. На базе Башкирского государственного Медицинского Университета проведено продольное обсервационное исследование по оценке вклада PMVs в фибринообразование, структуру и частоту тромбозов 10 пациентов с раком яичников и оценке рецепторов PMVs как потенциальной мишени. Подсчет микровезикул проводился методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur (Becton Dickinson). Для этого у пациентов забирали кровь в вакуумные пробирки, стабилизировали раствором цитрата натрия (разведение 9:1). Цитратную кровь центрифугировали 15 минут при 1500 g, отделяли бесклеточную плазму, которую разводили раствором Cell Wash (Becton Dickinson) в соотношении 1:50. Абсолютное количество PMVs в 1 мкл определяли по светорассеиванию за фиксированное время (60 с) с использованием программы Cell Quest, регистрируя количество событий за единицу времени. Регистрация прямого малоуглового (FSC) и бокового (SSC) светорассеивания в логарифмическом режиме позволяла дискриминировать микровезикулы в отдельной зоне. Состояние фибринолиза оценивали косвенно методом тромбоэластографией (TEG5000, USA). В результате исследования установлено, что высокое содержание PMVs сопровождается большей частотой тромботических осложнений (11,8% vs 2,4%, p=0.001). По данным тромбоэластографии показатель Angle, характеризующий скорость роста фибриновой сети и её структурообразование, на 15,1% ($p \leq 0{,}001$) увеличивается в группе избытка PMVs. Показатель MA, характеризующий функциональное состояние фибриногена и активность тромбоцитов, в условиях избытка PMVs удлиняется в среднем на 22,7% ($p \leq 0{,}001$). Установлено, что 100% PMVs экспресируют CD62. Результаты данного исследования открывают перспективы дальнейшего поиска предикторов сердечно-сосудистых катастроф среди микровезикул и рассматривать их в качестве мишени для противоопухолевой терапии.

QSAR ИССЛЕДОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC2

Тиньков О.В.[1], Григорьева Л.Д.[2], Григорьев В.Ю.[3]

1 - Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко
2 - Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
3 - Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук
ovttiras@yandex.ru

Среди известных восемнадцати гистондеацетилаз высокую значимость проявляет гистондеацетилаза 2 (Histone deacetylase 2, HDAC2), уровень экспрессии которой заметно повышается при раке груди, желудка, шейки матки и колоректальном раке. HDAC2 также вовлечена в такие патологические процессы как болезнь Альцгеймера, деменция, когнитивные нарушения, ишемия сердца [1].

В связи с ростом сложности поиска селективных ингибиторов HDAC2 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 IC_{50} в отношении HDAC2 (Target ChEMBL ID: CHEMBL1937). Полимеры, смеси, соединения в солевой форме не включались в общую выборку. Примененный оригинальный алгоритм обработки информации базы данных ChEMBL в виде файла программы Jupyter Notebook, а также обучающая и тестовая выборки, включающие соответственно 1288 и 323 соединения, в виде файлов с расширением sdf представлены в свободном доступе на ресурсе github по адресу https://github.com/ovttiras/HDAC2_inhibitors.

Для описания молекулярной структуры использовали дескрипторы Morgan fingerprints (MF), Topological fingerprints (TF), а также 2D RDKit дескрипторы. Для построения моделей использовали библиотеку scikit-learn (https://scikit-learn.org/stable/), при этом применяли методы случайного леса (Random Forest, RF), опорных векторов (Support Vector Machine, SVM). Вхождение соединений контрольной выборки в область применимости (Applicability Domain, AD) рассчитывали с помощью «расстояния сходства» (similarity distance).

В ходе исследования предложены адекватные QSAR модели, которые находятся в свободном доступе по ссылке https://github.com/ovttiras/HDAC2_inhibitors и могут быть использованы для виртуального скрининга.

ЛИТЕРАТУРА

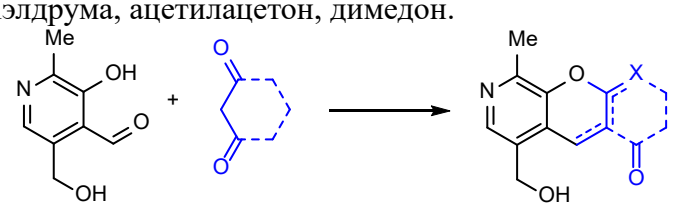
1. Shetty M. G., Pai P., Deaver R. E., Satyamoorthy K., Babitha, K. S. Histone deacetylase 2 selective inhibitors: A versatile therapeutic strategy as next generation drug target in cancer therapy // Pharmacological research. 2021. V.170. P.105695.
2. Зефиров Н.С., Зефирова О.Н. Рациональный дизайн лекарств //Химия и Жизнь. 2004. № 11. С. 6-9.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 7-АЗА-КУМАРИН-3-КАРБОКСАМИДОВ НА ОСНОВЕ ВИТАМИНА B_6

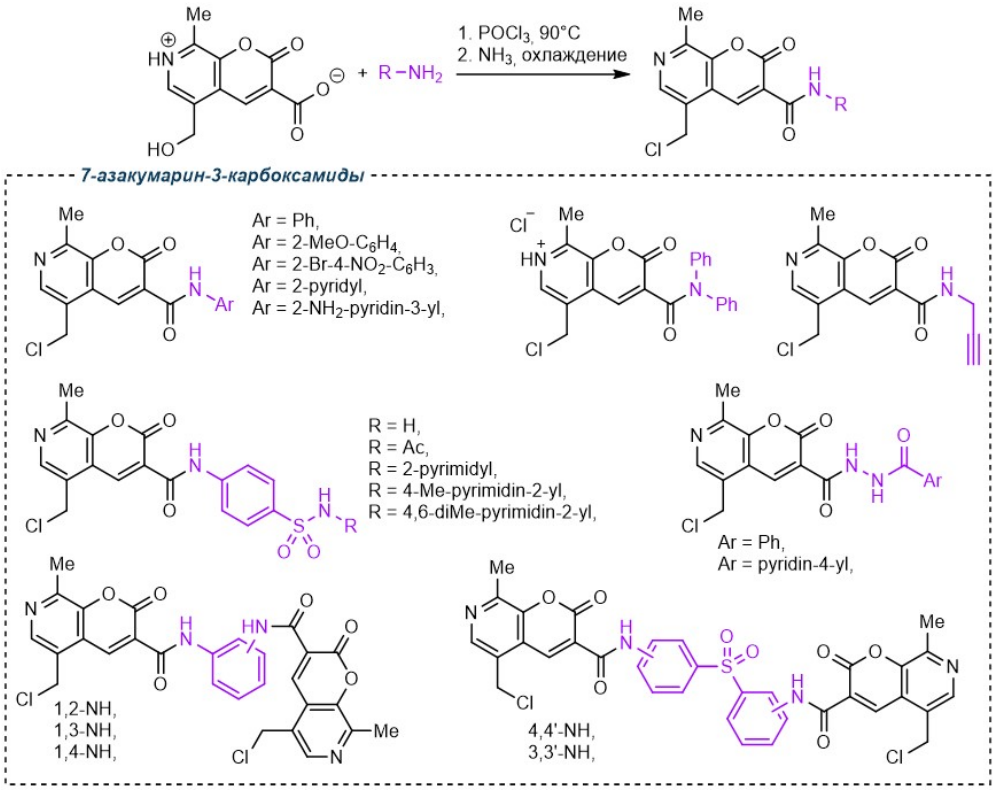
Трифонов А.В., Кибардина Л.К., Волошина А.Д., Пудовик М.А., Газизов А.С., Бурилов А.Р.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
alexey.trifonov@iopc.ru

В докладе представлены данные по синтезу и изучению свойств новых 7-азакумаринов на основе реакции пиридоксаля с метиленактивными соединениями, такими как кислота Мэлдрума, ацетилацетон, димедон.



Установлено, что 7-аза-кумарин-3-карбоксамиды на основе кислоты Мелдрума проявили высокую противоопухолевую активность, в некоторых случаях превышающую активность препаратов сравнения, таких как 5-фторурацил и доксорубицин.



Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (21-13-00022) https://rscf.ru/project/21-13-00022/

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА АЗОПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА

Турсунов И.У., Бокарева Н.А., Ковальчукова О.В.

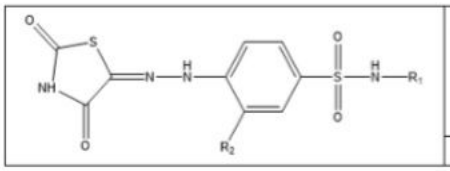
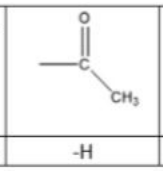
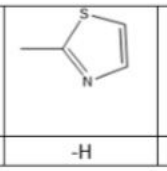
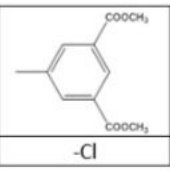
Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство),
117997, Россия, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1.
islomzhon2505@mail.ru

Одной из основных задач органической и медицинской химии является моделирование и синтез молекул, которые смогут применятся в качестве терапевтических средств [1]. Соединения, содержащие гетероциклические системы, имеют большое значение, и им уделяется особое внимание, поскольку они принадлежат к классу соединений с доказанной полезностью в медицинской химии. [2].

Среди широкого круга соединений, содержащих один или несколько гетероатомов в цикле, производные тиазолидин-2,4-диона привлекают большое внимание из-за разнообразия их биологических активности. Производные тиазолидин- 2,4-диона обладают антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, противосудорожной, противоопухолевой, антимикробной и другими видами активности[2-4].

Известно, что введение в молекулу дополнительных функциональных групп может в значительной степени изменять фармакологические свойства. С целью изучения влияния заместителей на биологическую активность тиазолидин-2,4-диона были проведены реакции азосочетания с разными производными сульфаниламидными фрагментами и впервые выделены новые азосоединения (Таблица 1). Строение азосоединений подтверждены совокупностью спектральных методов (LC-MS, 1H ЯМР, ИК, электронная спектроскопия). Обсуждаются вопросы ионных и таутомерных равновесий, биологическая активность и токсичность синтезированных азосоединений.

Таблица 1.

	R1				-H
	R2	-H	-H	-Cl	-H

Выделенные соединения могут быть потенциальными красителями, обладающими дополнительными биологически активными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nazreen S., Alam M.S, Hamid H, Yar M.S. *European Journal of MedicinalChemistry*, **2014**, *87*, 175-185
2. Tripathi A.C, Gupta S.J, Fatima G.N, Sonar P.K, Verma A, Saraf S.K. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**, *72*, 52-77.
3. Янбарисова Я.Ф, Турсунов И.У, Полянская Н.А, Ковальчукова О.В. *Промышленные процессы и технологии*, **2022**, *2 (4),* 77-88.
4. Полянская Н.А, Турсунов И.У, Рябов М.А, Утенышев А.Н, Бычкова И.Н, Ковальчукова О.В. *Бутлеровские сообщения*, **2022**, *69(3)*, 50-57.

СИНТЕЗ *β*-КАРБОЛИНОВ ИЗ ТРИПТАМИНОВ, ГЕТАРИЛАКРОЛЕИНОВ И МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА

Федосеева М.А., Алексеева К.А., Меньшикова Д.И.

Российский университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
E-mail: milana2002841@gmail.com

Реакция Пикте-Шпенглера – один из методов получения *β*-карболинового ядра, в то же время IMDAV реакцию можно использовать для формирования изоиндольного фрагмента [1]. Мы предположили, что, объединив необходимые реакционные центры в одной молекуле, будет возможно синтезировать *β*-карболиновое ядро, конденсированное с изоиндольным циклом. В серии экспериментов нами были оптимизированы условия синтеза и получена библиотека конденсированных *β*-карболинов **3**, **4** и **5**.

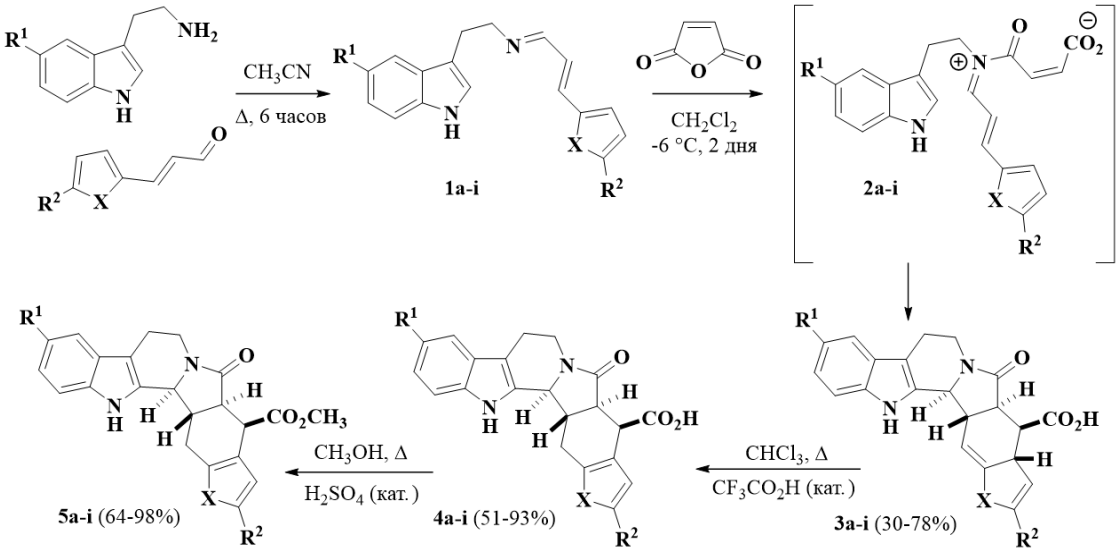


Схема 1. Синтез конденсированных *β*-карболинов.

Таблица 1. Выходы соединений **3**, **4** и **5**.

	R^1	R^2	X	Выход **3**, %	Выход **4**, %	Выход **5**, %
a	H	H	O	64	74	81
b	Me	H	O	66	65	68
c	MeO	H	O	67	81	85
d	F	H	O	-	82	69
e	H	Me	O	30	81	64
f	MeO	Me	O	62	93	86
g	H	H	S	70	51	69
h	Me	H	S	39	91	98
i	MeO	H	S	78	77	77

Литература

1 Alexander A. Voronov, Kseniia A. Alekseeva, Elena A. Ryzhkova, Vladimir V. Zarubaev, Anastasia V. Galochkina, Vladimir P. Zaytsev, Mahesh S. Majik, Santosh G. Tilve, Atash V. Gurbanov, Fedor I. Zubkov. *Tetrahedron Letters*, **2018**, *59*, 1108–1111.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-43-10024.

ТАРГЕТНЫЕ ИНГИБИТОРЫ СИНТЕЗА АТФ ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Хасханова И.М.[1], Шеленкова И.Е.[1], Нестерова А.И.[1], Островерхов П.В.[1], Грин М.А.[1], Абакумов М.А.[2]

[1] Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет,
119454, Россия, г. Москва, проспект Вернадского, д. 78
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Национальный исследовательский технологический университет МИСиС,
117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
ishelenkova@yandex.ru

В последнее время наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей ему неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). По данным исследований DIREG1 и DIREG2 (более 50 тысяч участников) совокупная распространенность НАЖБП во всем мире составляет 32,4% по данным на 2022 [1]. Для эффективного контроля и лечения этого метаболического расстройства существует ограниченное количество медикаментозных методов, специфичных для НАЖБП. При возникновении осложнений таких как: фиброз и цирроз печени возможно оказание лишь паллиативной помощи или использование трансплантации. В связи с этим и возникает необходимость разработки лекарственного средства для успешного лечения НАЖБП.

Одной из многообещающих молекул является 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ), изменяющий активность митохондрий. 2,4-ДНФ действует как протонофор, перенося протоны через мембрану митохондрий и рассеивая протонный градиент и разрывает тем самым дыхательную цепь переноса электронов.

Ранее 2,4- ДНФ широко использовался как жиросжигатель, однако из-за кардио- и гепатотоксичности пришлось отказаться от его клинического применения [2]. Серьезные побочные эффекты от использования 2,4-ДНФ требует разработки эффективной лекарственной формы для снижения токсического действия и доставки препарата в печень.

Нами была разработана методика синтеза производных 2,4-ДНФ с меньшей токсичностью и проведено их дальнейшее конъюгирование с векторами для нацеленной доставки в печень.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quek J., et al. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology,* **2023**, *8(1)*, 20–30.
2. Sousa D., Carmo H., Roque Bravo R., et al. *Archives of Toxicology,* **2020**, *94(4)*, 1071–1083.

ДИГИДРОХРОМЕНО[2,3-C]-ПИРРОЛ-1,3-ДИОНЫ: СИНТЕЗ И ИНГИБИРОВАНИЕ СИАЛИДАЗЫ

Хохлова И.Ю.,[1] Руфанов К.А.,[1] Кантин Г.П.,[2] Дарьин Д.В.,[2] Орехов А.Н.,[3] Чупахин Е.Г.[2]

[1]Балтийсикий федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия
KRufanov@kantiana.ru
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия

Классическим примером терапевтического ингибитора сиалидазы (нейраминидазы) выступает Занамивир (Zanamivir) и DANA [1]. Ранее мы разработали и внедрили новый способ использования диазобензилиден сукцинимидов, получаемых в две стадии из различных арил- и гетарил-альдегидов с реагентом Виттига, генерируемым *in situ* из трифенилфосфина и серии N-замещенных малеинимидов. Катализ комплексами родия ведет к их разложению с последующим внедрением карбена и образованием нового гетероцикла. Разрабатывая задачу поиска селективных ингибиторов сиалидаз человека, мы обнаружили, что получаемые по схеме 1 дигидрохромено[2,3-c]пиррол-1,3-дионы имеют мотив дигидропирана, сходный с их аналогами по структуре.

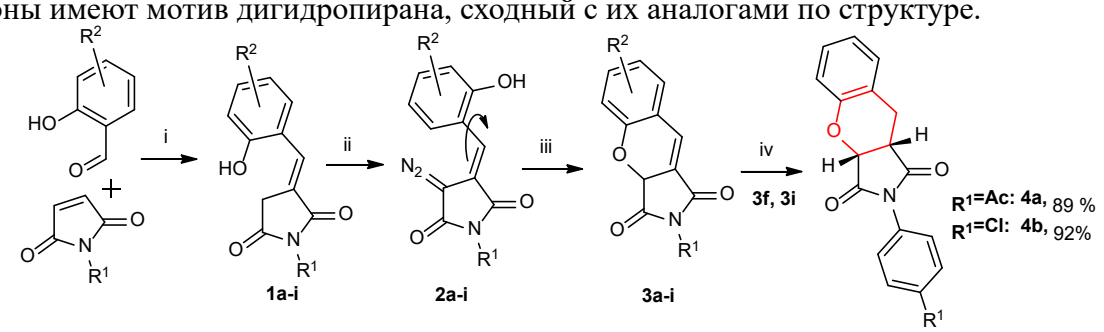
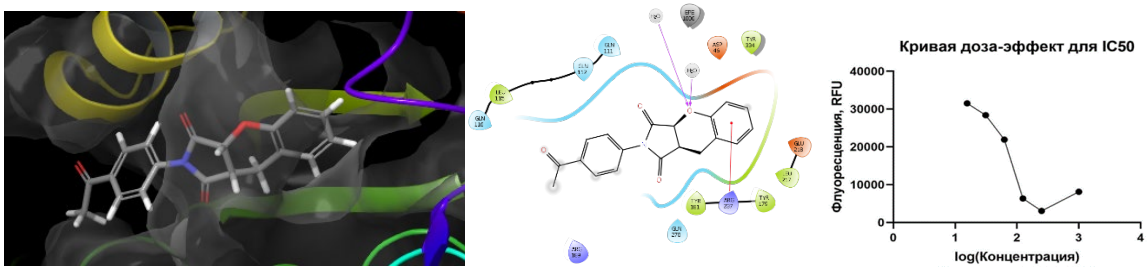


Схема 1. i: MeOH, PPh_3, r.t., 12h.; ii: K_2CO_3, 3-(chlorosulfonyl)benzoic acid, NaN_3, acetonitrile–water 7:1, r.t., 20 – 24 h.; iii: $Rh_2(OAc)_4$ 1 mol%, DCM, r.t.; iv: H_2,Pd/C, 12 h, r.t.



Для одного примера полученных соединений (**4a**) нами был проведен молекулярный докинг для известных форм сиалидазы, а также измерена величина концентрации полу-ингибирования для наиболее активного субстрата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Szabo R., Skropeta D. “Advancement of Sialyltransferase Inhibitors: Therapeutic Challenges and Opportunities”. *Medicinal Research Reviews*, **2017**, *37(2)*, 219–270. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/med.21407

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ - №22-65-00005

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АССОЦИАТОВ ВОДЫ И АЦЕТОНИТРИЛА

Чекулаев М.В.

Самарский национальный исследовательский университет
имени академика С.П. Королева,
443086, Самарская область, г. Самара, Московское шоссе, д. 34
checkulaew.m@yandex.ru

В данной работе проведено квантово-химическое моделирование ассоциатов состава $CH_3CN \cdot H_2O$ с линейной и нелинейной геометрией. Для расчётов были выбраны метод B3LYP и базисные наборы: 6-311++G(d,p) и MP2/6-31G+(d,p). Выбор данных методов и базисов обусловлен тем, что они применимы как для расчёта геометрических и энергетических характеристик ассоциатов ацетонитрила с водой, так и для моделирования полициклических ароматических соединений [5]. Получены следующие результаты.

Линейная геометрия, метод B3LYP; базис 6-311++G(d,p) $\Delta E = -4{,}82$ ккал/моль.
Нелинейная геометрия, метод B3LYP; базис 6-311++G(d,p) $\Delta E = -3{,}91$ ккал/моль.
Линейная геометрия, метод B3LYP; базис MP2/6-31G+(d,p) $\Delta E = -4{,}52$ ккал/моль.
Нелинейная геометрия, метод B3LYP; базис MP2/6-31G+(d,p) $\Delta E = -3{,}95$ ккал/моль.

Расчёты, проведённые с использованием обоих базисов, свидетельствуют о большей устойчивости ассоциата с линейной геометрией. Вероятно, такая устойчивость линейных ассоциатов связана с меньшим расстоянием (≈2,1Å) (по сравнению с нелинейным ассоциатом, ≈2,5Å) между атомами с наибольшей разницей в электронной плотности: атомом азота молекулы ацетонитрила и атомом водорода молекулы воды.

Полученные результаты согласуются с литературными [1, 2, 3, 4], но могут быть использованы для сравнения с ассоциатами не только воды и ацетонитрила, но и ассоциатов, содержащих полициклические ароматические соединения [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Jinfan Chen, Patrick H.-L. Sit. Ab initio study of the structural properties of acetonitrile–water mixtures. J: Chemical Physics 457 (2015) 87–97.
2. R. Gopi, N. Ramanathan, K. Sundararajan. Acetonitrile–water hydrogen-bonded interaction: Matrix-isolation infrared and ab initio computation. J: Journal of Molecular Structure 1094 (2015) 118–129.
3. Doo-Sik Ahn and Sungyul Lee. Computational Study of σ- and π-type Hydrogen Bonding in Acetonitrile-Water Clusters. Bull. Korean Chem. Soc. 2003, Vol. 24, No. 5. 545–546.
4. Ajay Chaudhari, Shyi-Long Lee. Density Functional Study of Hydrogen-Bonded Acetonitrile–Water Complex. International Journal of Quantum Chemistry, Vol 102 (2005) 106–111.
5. Г.П. Михайлов. Анализ лапласиана электронной плотности комплексов катиона лития с молекулами полиароматических углеводородов. Журнал органической химии. 2018. Т. 54. Вып. 11. 1723–1726.

ФАРМАКОКИНЕТИКА МОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ЦИТРУСОВОГО ПЕКТИНА С ИБУПРОФЕНОМ

Чекунков Е.В., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Милюков В.А.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
evchekunkov@gmail.com

Фармакокинетика комплекса пектина с ибупрофеном (П/ИБП) в сравнении с фармакологической субстанцией ибупрофена (ИБП) исследована при однократном пероральном введении лабораторным животным (крысы Wistar) (рис. 1 и табл. 1).

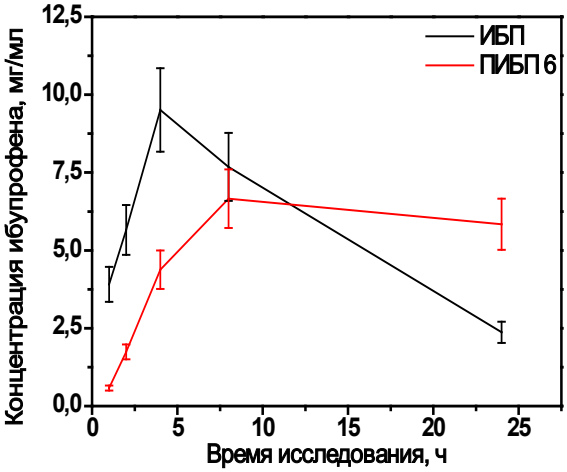


Рис. 1. Усреднённые фармакокинетические кривые ибупрофена в плазме крови белых крыс на фоне однократного внутрижелудочного введения ИБП и П/ИБП в дозе 1000 мг/кг массы тела

Показано, что C_{max} ИБП составила 9510.0 мкг/мл, а C_{max} П/ИБП– 6660.0 мкг/мл, что на 30% ниже, чем для ИБП. T_{max} за 24 ч было в два раза дольше при введении комплекса П/ИБП, что обусловлено медленным высвобождением ибупрофена из пектиновой матрицы и свидетельствует о его пролонгированном действии.

Таблица 1. Усреднённые фармакокинетические параметры изучаемых препаратов

Параметр	Группа животных	
	1 (ИБП)	2 (П/ИБП)
C_{max}, мкг/мл	9510.0	6660.0
T_{max}, ч	4.0	8.0
$T_{1/2}$, ч	16.8	не уст.
$AUC_{(0-24)}$, мг·ч/мл	13.5	12.6
f, %	100.0	89.3

C_{max} – максимальная концентрация; T_{max} – время достижения максимальной концентрации; $T_{1/2}$ – период полувыведения; $AUC_{(0-24)}$ – общее количество лекарственного препарата, высвобожденного за 24 ч; f – относительная биодоступность.

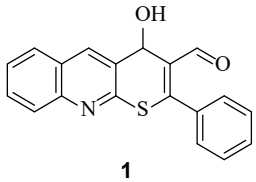
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-90222.
Авторы благодарят сотрудников ФГУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» д.в.н. Семёнова Э.И., к.б.н. Мишину Н.Н. и группу к.б.н. Галяутдиновой Г.Г.

ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ДЛЯ ОБЪЯСНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ 4*H*-ТИОПИРАНО[2,3-*B*]ХИНОЛИН-3-КАРБАЛЬДЕГИДОВ

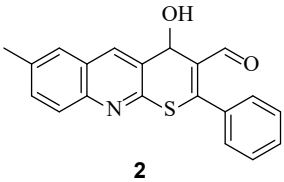
Чернов И.С.[1,2], Скрыльникова М.А. [1,2], Кузикова И.Л. [1], Храмчихин А.В.[2], Островский В.А. [1,2]

[1]*Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия В.О., д. 39,*
[2]*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),*
190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А
chernowvana@gmail.com

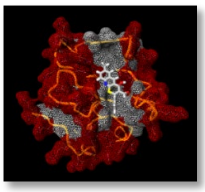
Известно, что представители тиопиранового и хинолинового ряда проявляют мультитаргетную биологическую активность [1,2]. В данной работе были синтезированы и исследованы на биологическую активность два представителя тиопирано[2,3-*b*]хинолинового ряда: 4-гидрокси-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид **1** и 4-гидрокси-7-метил-2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегид **2** (рисунок (**а**)).



1



2



(**а**) (**б**)

Рисунок. Синтезированные соединения (**а**), визуализация упаковки (**б**)

Результаты *in vitro* исследования биологической активности синтезированных соединений, выполненного с использованием метода диффузии в агар, показали, что соединение **2** в отличие от соединения **1** обладает антибактериальной активностью в отношении штамма *Staphylococcus aureus* 209П, а также противогрибковой активностью в отношении штаммов дрожжей *Candida utilis* ЛИА-01 и *Candida albicans* ATCC24433. Зоны ингибирования роста тест-штаммов составили 11±1 мм. Для объяснения данного результата был проведен молекулярный докинг в программе AutoDock Vina. Выявлено, что метильная группа, находящаяся у 6 углерода хинолинового кольца соединения **2**, оказывает существенное влияние на константу связывания лиганда с мишенями белка благодаря наличию полости в активном сайте, в которую встраивается алкильный заместитель (рисунок (**б**)). Таким образом, полученные результаты указывают на потенциальное увеличение константы связывания при удлинении/разветвлении алифатической цепи или замене ее на ароматический фрагмент в положении 6 хинолинового кольца 4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Candeias N.R., Efimov A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, **2022**, *7.10*, 512-670.
2. McAteer C.H., Murugan R., Yamamoto J.H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, **2022**, *7.06*, 217–242.

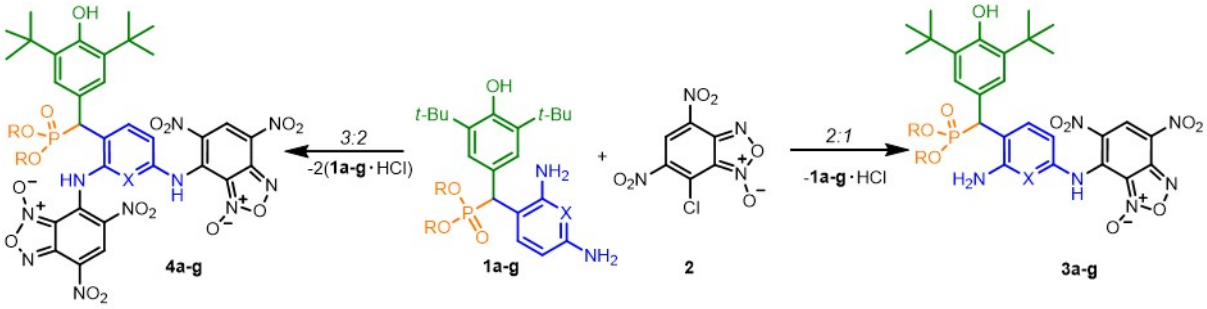
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 23-13-00224.

ДИЗАЙН МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПЛАТФОРМЕ БЕНЗОФУРОКСАНА И ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕНННЫХ ФЕНОЛОВ

Чугунова Е.А.[1], Гибадуллина Э.М.[1], Жанаков М.Н.[2], Акылбеков Н.И.[3], Волошина А.Д.[1], Бурилов А.Р.[1]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
chugunova.e.a@gmail.com
[2]Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, 010008 Казахстан, г. Астана, Сатпаева, 2
[3]Кызылординский университет им. Коркыт Ата, 120014, Казахстан, г. Кызылорда ул. Айтеке би, д. 29а

Основным направлением наших исследований в поисках новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов стал синтез многофункциональных соединений на платформе бензофуроксана (БФ) и пространственно-затрудненных фенолов (ПЗФ). ПЗФ может обратимо окисляться до соответствующего метиленхинона в раковых клетках, но проявляет антиоксидантную активность в здоровых клетках. Вспомогательные компоненты включают диаминопиридиновый или диаминофенильный линкер для направленной модификации, фосфорсодержащий фрагмент для повышения биодоступности и БФ в качестве дополнительного фармакофора, который может быть как донором NO, так и агентом, индуцирующим апоптоз.



X = N: R = Me (a), Et (b), iPr (c), Ph (d);
X = CH: R = Me (e), Et (f), Ph (g)

Варьирование исходного соотношения реагентов приводит к образованию соединений состава 2:1 или состава 1:1. Обнаружено, что гибридные соединения проявляют высокую цитотоксичность в отношении клеточных линий HuTu 80, MCF-7 и карциномы шейки матки человека. Показатели селективности для соединения **4d** превышают таковые для препаратов сравнения Доксорубицина и Сорафениба. Изучение механизмов цитотоксичности позволяет предположить, что последняя может быть связана с индукцией апоптоза по внутреннему митохондриальному пути и увеличением продукции АФК.

При изучении антимикробной активности ПЗФ/БФ гибридных соединений показано, что биологический эффект проявляется только при введении не менее двух бензофуроксановых фрагментов в молекулу пространственно-затрудненного фенола.

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

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ S-ПРОИЗВОДНЫХ 4-БЕНЗИЛИДЕНАМИНО-5-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНА

Шуракова А.О.[1], Цаплин Г.В.[1] , Попков С.В.[1]

[1] *Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д.20*
shurakowa@gmail.com

Соединения на основе 1,2,4-триазола обладают различной биологической активностью [1] и находят применение в качестве агрохимических препаратов для борьбы с грибковыми заболеваниями. Их применяют на протяжении всей жизни растений, ввиду их длительного системного защитного действия. Например, к таким препаратам относится триадимефон и прохлораз (Рисунок 1).

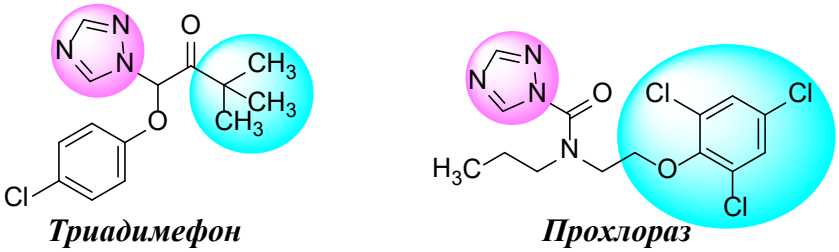


Рисунок 1 - Известные агрохимические препараты

Нами был получен ряд соединений, содержащих 1,2,4-триазол-1-ил-метильный фрагмент, соединенный с 4-амино-1,2,4-триазол-3-тионом модифицированным по экзоциклическому атому азота и серы. Модификацию проводили путем последовательного взаимодействия 4-амино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона **1** с ароматическими альдегидами с получением оснований Шиффа **2** которые затем алкилировали *β*-бромфенетолами (Схема 1). Выходы на последней стадии составляют от 26 до 46%.

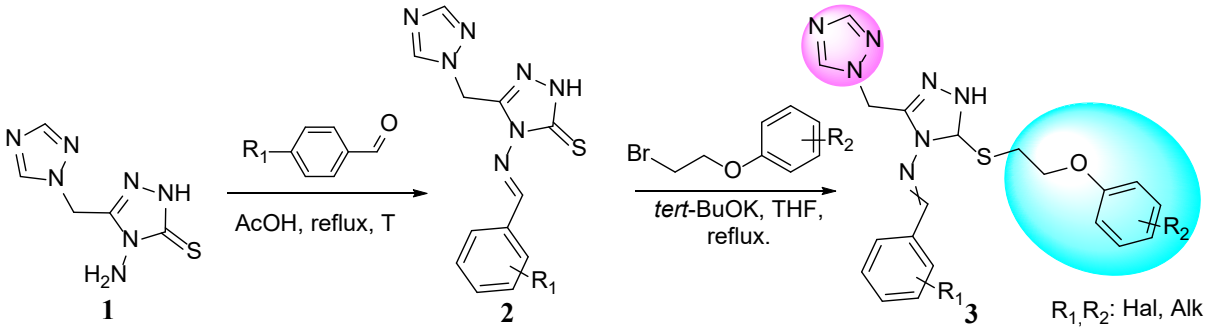


Схема 1. Получение S-производных 4-бензилиденамино-5-(1,2,4-триазол-1-илметил)-1,2,4-триазол-3-тиона

Целевые соединения **3** проявили фунгицидную активность в результате испытаний *in vitro* по отношению к 6-ти видам фитопатогенов [2]. Изучали действие препаратов на радиальный рост мицелия в концентрации 30 мг/л на картофеле-сахарозном агаре в сравнении с триадимефоном.

ЛИТЕРАТУРА

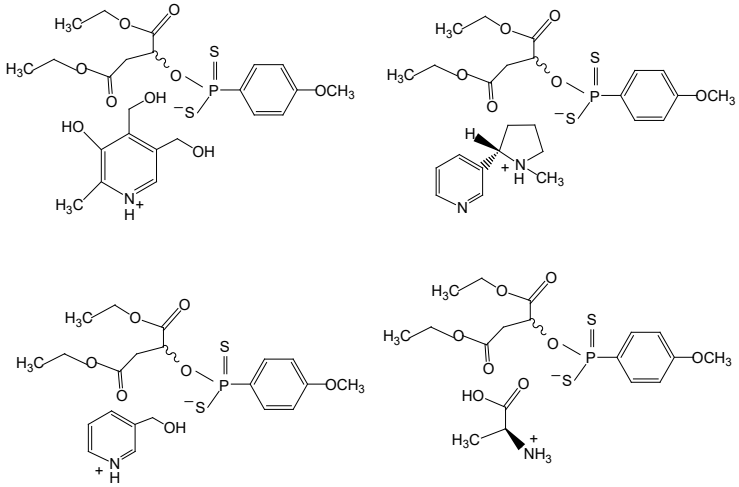
1. Küçükgüzel Ş.G et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *97*, 830-870.
2. Gazieva G.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, *140,* 141- 154.

СОЛИ ДИТИОФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ОСНОВЕ РАЦЕМИЧЕСКОГО ДИЭТИЛМАЛАТА

Якимов В.Ю.[1], Тазин А.А.[1], Низамов И.Д.[1], Низамов И.С.[1], Батыева Э.С.[2]

[1]Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
[2] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
vovancubic@mail.ru

Рацемические спирты природного происхождения служат доступным сырьем для синтеза фосфорорганических соединений с практически полезными свойствами. (*S*)-(–)-Яблочная кислота, образующаяся в живых организмах в цикле Кребса, сдерживает развитие гнилостных бактерий, применяется в медицине и ветеринарии как кровеостанавливающее и антиоксидантное средство. В то же время рацемическая яблочная кислота представляет собой дешевое сырье для синтеза новых антимикробных препаратов. Диэтилмалат как диэфир рацемической яблочной кислоты, сохраняющий свободную гидроксильную группу, дитиофосфорилируется реагентом Лоуссона с образованием 2-О-[1,4-О,О-диметил-(2*S*)-сукцинил]}-4-метоксифенилдитиофосфоновой кислоты. Эта кислота в реакциях с азотистыми органическими соединениями, в том числе природного происхождения, может служить основой для получения новых антимикробных препаратов. Среди них использованы пиридоксин, (*S*)-(–)-никотин, 3-гидроксипиридин, 3-(гидроксиметил)пиридин и аминокислоты.



Полученные пиридоксиний, пирролидиний, 3-гидроксипиридиний, 3-(гидроксиметил)пиридиний и алкиламмоний дитиофосфонаты прошли скрининг на антимикробную активность гель-диффузионным методом. Высокую бактерицидную активность проявляют практически все испытанные соединения, но по фунгицидному действию (12 мм зоны подавления роста мицелия *Candida albicans*) уступают фунгициду тритиконазолу (22 мм).

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»). Часть работы (Батыева Э.С.) выполнена в рамках государственного задания Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр Российской академии наук».

НАНОСТЕРЖНИ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ БИОФАБРИКАЦИИ ТКАНЕВЫХ СТРУКТУР С ПОМОЩЬЮ ИК-ИЗЛУЧЕНИЯ И МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Якобсон Д.Э.[1], Бродовская Е.П.[1], Жарков М.Н.[1], Хуторская И.А.[1], Амина Аль-Хадж Аюб[1], Шляпкина В.И.[1]

[1]Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва,
430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевистская 68.
ykbsn@mail.ru

Тканевая биоинженерия является современной направлением биомедицины, основной задачей которой остается подбор биосовместимого носителя клеток. В качестве такого носителя могут выступать наноматериалы, которые способны под влиянием магнитного поля или лазерного излучения сформировать тканевый структуры различной конфигурации [1]. В настоящей работе представлены метод синтеза, результаты исследования физико-химических характеристик и цитотоксичности наностержней оксида железа, которые имеют высокий потенциал в оптической гипертермии и магнитном формировании тканевых структур.

Наностержни Fe_3O_4 получали в два этапа. Порошок частиц β-FeOOH подвергали гидротермальной обработке в автоклаве при температуре 200°C в течение 24 ч. После этого суспензия меняла цвет с жёлтого на чёрный, что свидетельствовало об образовании частиц Fe_3O_4 [2]. Для придания большей биосовместимости, полученные частицы покрывали полиакриловой кислотой (PAA).

Были определены следующие характеристики наночастиц Fe_3O_4@PAA: размеры и морфология, ζ-потенциал, концентрация железа и намагниченность.

Цитотоксичность наностержней без воздействия и под действием лазерного излучения определяли с помощью МТТ-теста на культуре клеток фибробластов мыши L929. Клетки предварительно инкубировали в 96-луночном планшете в течение 24 часов в стандартных условиях на среде DMEM (Панэко, Россия) с добавлением 10% FBS (Corning, США). Наностержни Fe_3O_4@PAA в концентрациях 3.9-500 мкг/мл добавляли к клеткам. После 24 часов инкубации клетки с Fe_3O_4@PAA обрабатывались лазерным излучением (λ = 808 нм) в течение 10 минут. Через 24 часа проводили МТТ-тест.

Результаты. По данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), средняя длина Fe_3O_4@PAA: 600 ± 23.1 нм, ширина 20 ± 3.2 нм, ζ-потенциал –79 ± 5 мВ при pH = 7.7, намагниченность составила 8.5 emu/g, а коэрцитивное поле – 69 Oe, массовая концентрация железа 16 мг / мл. Исследование цитотоксичности показало, что Fe_3O_4@PAA не показало значительного влияния на жизнеспособность фибробластов при концентрации 62.5 мкг/мл и менее (IC50 составила 135.7 мкг/мл). Лазерное облучение при λ = 808 нм практически полностью убивала клетки, инкубированные с Fe_3O_4@PAA. Это позволит корректировать полученные структуры клеток с помощью лазерного излучения. Наностержни Fe3O4@PAA обладают рядом преимуществ, такие как отличные магнитные свойства, хорошая совместимость и отсутствие цитотоксичности. Магнитные свойства Fe_3O_4@PAA могут позволить группировать клетки и формировать ткани различной структуры, а воздействие лазера в ближней ИК-области их корректировать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nichol J.W., Khademhosseini A. *Soft Matter*, 2009, *5, 7*, 1312.
2. Peng Z., Wu M., Xiong Y.*Chemistry Letters*, 2005, 34, 5, 636–637.

ИНФОРМАЦИЯ СПОНСОРОВ

Название фирмы (на русском и английском языках) ООО «МИЛЛАБ» / JJC MILLAB
Адрес: Россия, Москва Дмитровское шоссе, д. 100, стр.2
Телефон: +7 495 933 71 47 Факс: +7 495 933 71 48
E-mail: info@millab.ru
Интернет: www.millab.ru

Вид деятельности:

Компания «МИЛЛАБ» специализируется на поставках аналитического, испытательного, реакторного, вакуумного и термического оборудования ведущих мировых брендов для эффективного решения различных задач в лабораториях и на производстве. «МИЛЛАБ» представляет готовые решения для лабораторного, пилотного и промышленного синтеза и оказывает услуги по индивидуальному проектированию и оснащению лабораторий. Компания предлагает комплексные технические решения и обеспечивает клиентов высококачественным оборудованием с максимальным уровнем сервисной поддержки. «МИЛЛАБ» является официальным авторизированным дистрибьютором VELP, Tuttnauer, Binder, Velp, DLAB.

Почему «МИЛЛАБ»?

– Самое востребованное оборудование находится на складе в Москве.
– Авторизованный сервисный центр: пуско-наладочные работы, аттестация оборудования, гарантийный ремонт, сервисное обслуживание.
– Пять филиалов в России: г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Краснодар, г. Екатеринбург, г. Новосибирск

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, Thermo Fisher Scientific, Honeywell, Acros Organics, Scharlab, U.S. Pharmacopeia, British Pharmacopoeia, Bio-techne, The European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Carl Roth, SERVA, Biofac, Reagecon, LGC, Molekula, Alfa Aesar, IKA, TLC, TRC, и др.
Компания «Химмед» является дилером мировых лидеров в области производства тонкой химии и современного наукоемкого лабораторного оборудования: AND, Phenomenex, Rigol, Eppendorf, Memmert, Marienfeld, Simax, Dupont, Brewer Science, Binder, Santa Cruz Biotechnology, Entegries, Miele, Hitachi, Macherey Nagel, Olimpus, Simax, Schott, VWR, 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!

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 978-5-9500371-9-1

КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОХОДИТ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ:

Золотой спонсор

MILLAB ANALYTIC

Серебряный спонсор

ХИММЕД

Бронзовый спонсор

Протон