Probiotech

Группа компаний ПРОБИОТЕК была основана в 2006 г. Основной целью ПРОБИОТЕК является содействие фармацевтическим и биотехнологическим компаниям в разработке новых лекарственных средств.

Основные виды исследований на сегодняшний день:

- доклинические исследования
- клинические исследования

Для успешного осуществления доклинических и клинических исследований в распоряжении группы компаний ПРОБИОТЕК имеются собственные клинический центр и биоаналитическая лаборатория, оснащенные современным научным оборудованием. Также особо следует отметить, что группа компаний ПРОБИОТЕК обладает собственным современным виварием для содержания лабораторных животных. Действует система менеджмента качества, имеются СОПы на все процедуры. Группа компаний ПРОБИОТЕК успешно прошла аудит крупнейших международных фармацевтических компаний и российских регуляторных органов.

Центральный офис группы компаний ПРОБИОТЕК расположен в Москве, отделения компании в Ярославле и Серпухове.

Подробная информация на сайте компании www.probiotech.ru.

Президент Симпозиума – академик РАН, профессор,
д.х.н. Зефиров Николай Серафимович (химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова)

Председатель Программного комитета – профессор,
д.х.н. Вацадзе Сергей Зурабович (химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова)

Председатель Организационного комитета – доцент,
к.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова)

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ СИМПОЗИУМ ПО МЕДИЦИНСКОЙ, ОРГАНИЧЕСКОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ 2014

25–28 МАЯ 2014 ГОДА | КРЫМ НОВЫЙ СВЕТ

ОРГАНИЗАТОРЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ МГУ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАН

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС-ОРГАНИЗАТОР UNIFEST CONGRESS

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГРУППА КОМПАНИЙ «ПРОБИОТЕК»

ЖУРНАЛ «ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК. СЕРИЯ ХИМИЧЕСКАЯ»

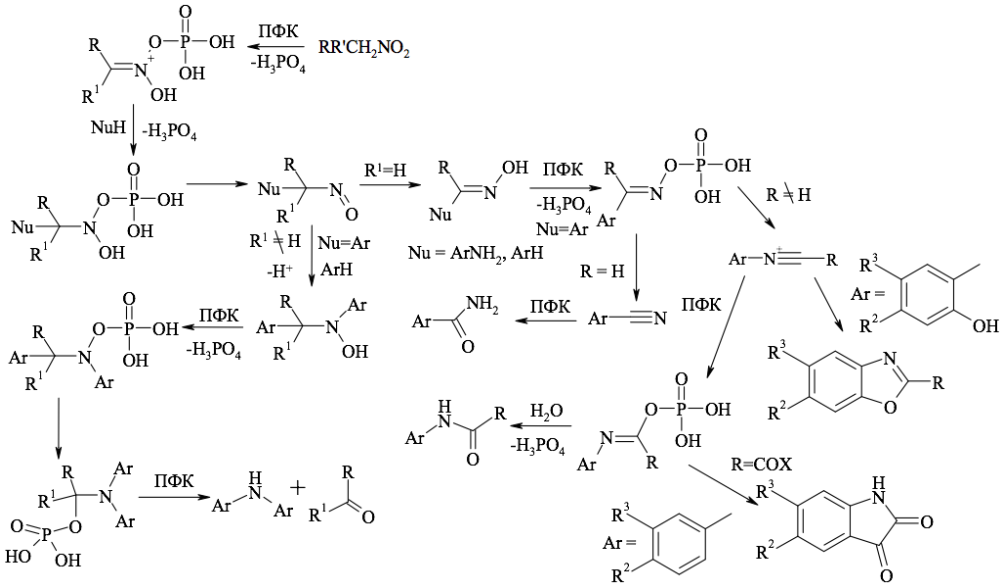
МЕТОДЫ БЕЗМЕТАЛЬНОЙ С−Н-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ АРЕНОВ АЛИФАТИЧЕСКИМИ НИТРОСОЕДИНЕНИЯМИ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

***А.В. Аксенов*[1], *Н.А. Аксенов*[1], *И.В. Аксенова*[1], *А.Н. Смирнов*[1], *M. Rubin*[2]**

[1]*Северо-Кавказский Федеральный Университет*
[2]*University Of Kansas*

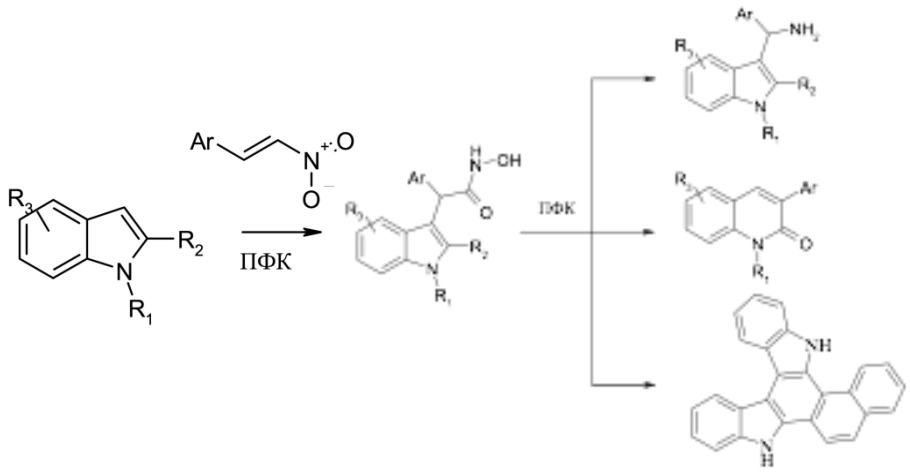
В докладе обобщены работы, выполненные под руководством автора по аминированию аренов, реакциям трансаннелирования, синтезу гидроксамовых кислот, применению этих методов для синтеза соединений, обладающих высокой биологической активностью.

В нашей лаборатории был разработаны методы функционализации аренов с помощью реакции с нитроалканами в среде полифосфорной кислоты. К достоинствам данного метода можно отнести высокую региоселективность, доступность исходных реагентов и легкость выделения продуктов. Ограничением является невозможность введения в реакцию аренов с акцепторными заместителями.



В зависимости от строения нитросоединений могут быть получены различные продукты: ацетамины, арил- и диариламины.

С непредельными нитросоединениями в ПФК арены образуют гидроксамовые кислоты, наиболее интересными из которых являются индолилацетогидроксамовые кислоты:



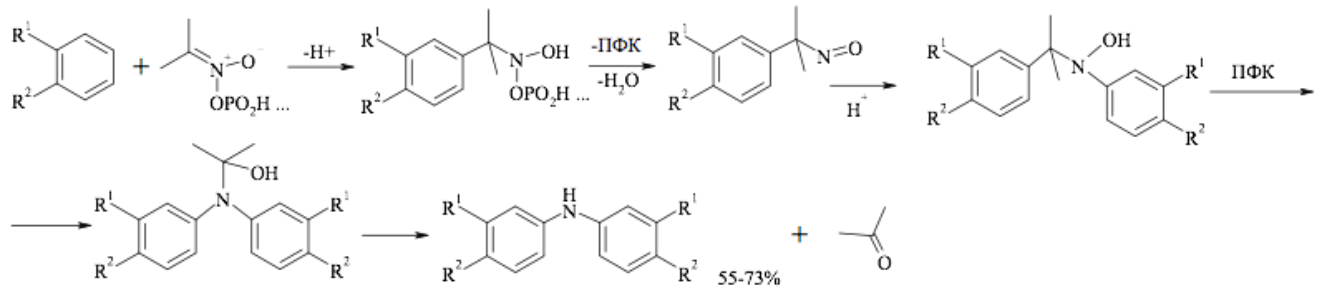
ДЛЯ ЗАМЕТОК

РЕАКЦИЯ АРЕНОВ И ВТОРИЧНЫХ НИТРОАЛКАНОВ В ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЕ

Д.А.Аксенов, А.В.Аксенов, Н.А.Аксенов, Н.А.Оразова, А.Н.Смирнов, И.В. Аксенова

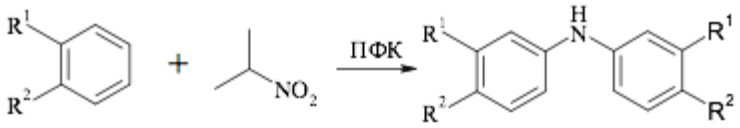
Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1а, Ставрополь, 355009, Россия
e-mail: radioanimation@rambler.ru

Ароматические амины и их производные являются важными интермедиатами в синтезе различных веществ, которые широко применяются во многих сферах человеческой деятельности, некоторые из производных анилидов сами представляют коммерческий интерес. Среди диариламинов также были найдены вещества с биологической активностью.
В нашей лаборатории были изучены реакции различных нитросоединений с аренами в среде ПФК. В отличие от реакции с первичными нитросоединениями и нитрометаном, вторичные нитрозосоединения, образующиеся из соответствующих нитросоединений, таких как 2-нитропропан, не способны изомеризоваться в оксимы, что направляет реакцию по новому пути. Косвенно на промежуточное образовании таких нитрозосоединений указывает сине-зеленая окраске смеси в начале реакции.



a: $R^1 = R^2 = OMe$; b: R^1=H, R^2= Me; c: $R^1 + R^2 = OCH_2CH_2O$;
d: R^1= H, R^2=OMe;

Далее нитрозосоединения конденсируются с ареном, образуя промежуточные гидроксиламины, которые в кислой среде способны превращаться в полуаминали. Их последующее разложение с отщеплением ацетона приводит к образованию диариламинов. Действительно, реакция аренов 5 с 2-нитропропаном приводит к образованию диариламинов. Их выход составил 55-73%.



a: $R^1 = R^2 = OMe$; b: R^1=H, R^2= Me; c: $R^1 + R^2 = OCH_2CH_2O$;
d: R^1= H, R^2=OMe;

Таким образом, в ходе работы был разработан новый метод синтеза диариламинов на основе реакции аренов со вторичными нитропроизводными.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант№ 13-03-003004а).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

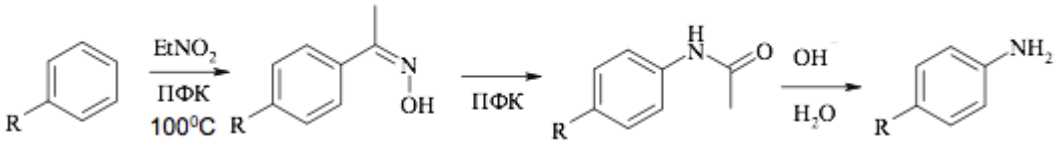
КАТАЛИЗ ПФК РЕАКЦИИ НИТРОАЛКАНОВ С АРЕНАМИ

***Н.А.Аксенов*, А.В.Аксенов, Д.А.Аксенов, И.В.Аксенова, А.Н. Смирнов**

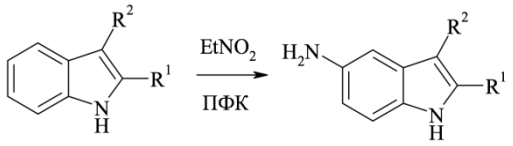
Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1а, Ставрополь, 355009, Россия
e-mail: radioanimation@rambler.ru

Арены находят применение в различных сферах человеческой деятельности. Это обусловливает постоянный поиск новых путей модификации таких соединений, среди которых наиболее важным является С-Н – функционализация. Это связано с тем, что такие методы позволяют в одну стадию получить в молекуле необходимую функциональную группу, не требуя предварительного введения галогена или других заместителей. Описанные в литературе примеры С-Н – функционализация аренов с использованием нитросоединений включали в себя предварительное превращение арена в металлорганическое соединение, либо использование очень сильных кислот. В нашей лаборатории был разработан метод функционализации аренов с помощью реакции с нитроалканами в среде полифосфорной кислоты. Реакция протекает селективно по *пара*-положению. Ограничением является невозможность введения в реакцию аренов с акцепторными заместителями.

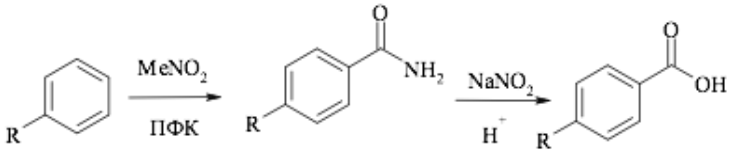
Реакция с первичными нитросоединениями может использоваться как метод прямого ацетамирования аренов в мягких условиях, так и как метод прямого аминирования, если после выливания ПФК в воду и подщелачивания реакционную смесь прокипятить:



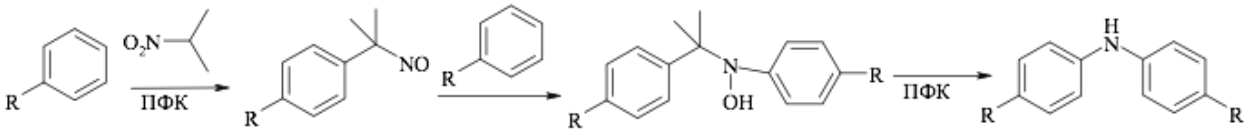
Реакцию с нитроэтаном в ПФК можно использовать для аминирования 2- и 3-замещенных индолов по положению 5:



Подобное превращение с использованием нитрометана может быть использовано для карбомоилирования аренов. Гидролиз приводит продукту карбоксилирования:



Реакции со вторичными нитросоединениями протекают несколько иначе. Образующиеся промежуточные нитрозосоединения присо-единяют вторую молекулу арена, и, в результате перегруппировки образуются соответствующие диариламины.



Таким образом, в результате выполнения этой работы были исследованы особенности реакций алифатических нитросоединений с различными аренами в ПФК.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант№ 13-03-003004а).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ МИМЕТИКИ АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ [FE-S]-НИТРОЗИЛЬНЫХ БЕЛКОВ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

С.М. Алдошин, Н.А. Санина

Институт проблем химической физики Российской Академии наук,
Российская Федерация, 142432 Черноголовка, пр. акад. Семенова, 1.
Тел.: +7(495)7659114. E-mail: sma@icp.ac.ru

Поиск новых методов создания эффективных и нетоксичных лекарственных препаратов и активное участие монооксида азота (NO) в физиологических процессах позволяют рассматривать доноры NO, имитирующие структуры нитрозильных клеточных интермедиатов, как перспективные соединения для терапии социально-значимых заболеваний. В качестве таких доноров NO могут успешно применяться нитрозильные комплексы железа (НКЖ), которые являются миметиками природных доноров NO - нитрозильных [Fe-S] протеинов, и содержат в своем составе одновременно два лекарственных фармакофора: функциональные тиолилы и NO группы.

Обсуждаются новые способы получения НКЖ, в том числе путем восстановления функциональных симметричных и несимметричных дисульфидов ряда антиметаболитов пуриновых оснований ДНК и проведения реакций в кислых средах. Разработанные методы отличаются от применяемых авторами ранее [1] и позволяют получать НКЖ новых структурных типов с высоким выходом целевых продуктов.

В докладе рассмотрены особенности строения и свойства основных структурных типов НКЖ: диамагнитных биядерных НКЖ μ-S типа (нейтральные и анионные формы), парамагнитных нейтральных биядерных НКЖ μ-S-C-N типа, парамагнитных моноядерных нейтральных и катионных НКЖ, а также впервые полученных смешанных солей НКЖ, состоящих одновременно из моноядерных катионных и биядерных анионных форм НКЖ и моноядерных катионных и анионных форм НКЖ.

Обсуждается влияние строения этих соединений на их магнетохимические и редокс свойства, механизм разложения, скорость и количество выделяемого NO. Предложены электрохимические способы перевода нерастворимых нейтральных форм в растворимые солевые формы.

Разработана методика оценки их кардиотропной и противоопухолевой активности invitro и invivo, исследованы молекулярно-генетические механизмы их активности и выбраны образцы для доклинических испытаний [2,3].

Литература:

[1]. Н.А. Санина, С.М. Алдошин, Изв. АН. Сер.хим., 2011, 7, 1199.
[2]. N.A. Sanina et. al., J. of Coord. Chem., 2013, 60, 20, 3602.
[3]. Н. А. Санина, Г. И. Козуб, Т.А. Кондратьева, С. М. Алдошин, Патент РФ № 2494104 (2013).

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине".

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ (ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНОВ: СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНОЕ РАСПОЗНАВАНИЕ, ОБРАЗОВАНИЕ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ И НАНОПЛЕНОК.

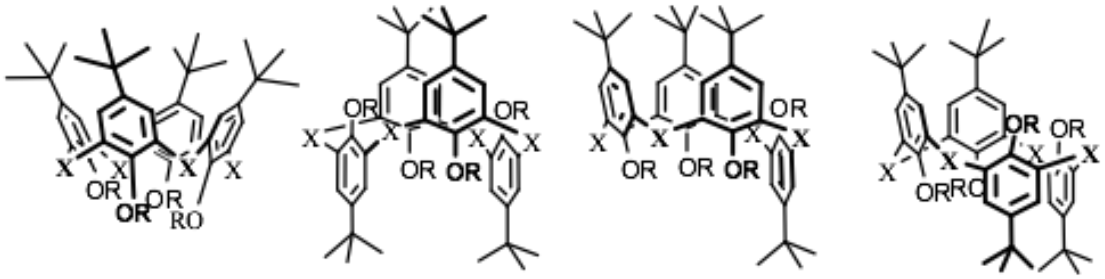
***<u>И.С.Антипин</u>*[1,2], *С.Е.Сольвьева*[2], *А.И.Коновалов*[1,2]**

[1] *Казанский федеральный университет, кафедра органической химии. ул. Кремлевская 18, Казань,420008*

[2] *Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, лаборатория химии каликсаренов, ул. Арбузова, 8, Казань,420088*

В настоящее время одним из перспективных подходов к формированию современных материалов является использование технологии «снизу-вверх", в которой высокоорганизованные системы самопроизвольно образуются за счет супрамолекулярной самоорганизации и самосборки из отдельных атомов и молекул. С этой точки зрения, ключевым элементом супрамолекулярной химии является молекулярный дизайн и синтез предорганизованных рецепторов и амфифильных молекул, способных на принципах молекулярного распознавания и многоточечных взаимодействий к образованию комплексов гость-хозяин, а также самоорганизующихся супрамолекулярных ансамблей и устройств.

Производные тиакаликсаренов I (X = S) имеют ряд преимуществ при конструировании систем с молекулярным распознаванием, что позволяет создавать широкий спектр прекурсоров для проектирования очень сложных надмолекулярных структур.



Конус 1,3-альтернат Част. конус 1,2-alternate

В докладе будут рассмотрены основные подходы к стерео- и хемоселективной функционализации каликс[4]ареной платформы, которые позволяют существенно изменить гидрофильные-липофильная свойства макроциклов и повышать эффективность и селективность взаимодействия с субстратами. Необычная реакционная способность заместителей на нижнем ободе тиакаликс[4]арена дает возможность синтеза соединений с внутренней хиральностью.. Также будут продемонстрированы методы синтеза нового класса макроциклических наноразмерных соединений - каликсарен-клатрохелатных конъюгатов. Структура синтезированных макроциклов была охарактеризована методами 1D и 2D ЯМР-спекроскопии, а именно, ROESY, TOCSY, NOESY, COSY, HSQC и HMBC; MALDI TOF MS, и ИК-спектроскопии.

Будут также проанализированы закономерности агрегации и комплексообразования каликсаренов с субстратами различной природы: неэлектролитами, катионами, анионами. Особое внимание будет уделено применению производных каликсареновых для дизайна различных наносистем, устройств и "умных"материалов: наночастиц, металл-органических сеток, пленок Ленгмюра-Блоджетт, молекулярных магнетиков и т.д.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 13-03-01005.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ИНГИБИТОРА ТРОМБИНА АПТАМЕРА RA36 И ЕГО АНАЛОГОВ

А.М. Арутюнян[1], А.В. Юминова[2], И.Г. Смирнова[3], А.М. Копылов[3]

[1.]Научно-Исследовательский институт Физико-Химической Биологии им. А.Н. Белозерского МГУ

[2.]ООО «АПТО-ФАРМ», Москва, РФ

[3.]Химический факультет Московского Государственного Университета им. М.В.Ломоносова.

Тромбин, один из ключевых ферментов каскада коагуляции крови, катализирует финальную реакцию расщепления фибриногена до фибрина, формирующего кровяной тромб.Гиперактивность тромбина способствует ряду тяжелых заболеваний. В связи с этим ведется поиск эффективных и безопасных ингибиторов его прокоагулянтной активности.

В последние годы был получен новый тип ингибиторов тромбина – ДНК-аптамеры. Аптамерами называют олигомеры нуклеиновых кислот, которые специфически связываются с заданными мишенями. Такими мишенями могут быть как низкомолекулярные соединения, так и целые клетки.

Аптамерная ДНК dGGTTGGTGTGGTTGG (15TGT), ингибирующая тромбин, впервые была получена методом SELEX (BockL.C., 1992). В отличие от широко применяемых в настоящее время ингибиторов тромбина, таких как гепарин, 15TGT обладает низкой иммуногенностью, что определяет возможность получения нового лекарственного препарата. 15TGT имеет структуру внутримолекулярного антипараллельного G-квадруплекса. Пространственная структура тромбин-связывающего аптамера может стать основой для разработки улучшенных ингибиторов тромбина с G-квадруплексной структурой фармакофора.

Для эффективной разработки антикоагулянтных препаратов необходимо понимание причин, определяющих структуру и свойства аптамеров к тромбину.

В данной работе была изучена структура аптамера RA36 (SavchikEiu, 2012), ингибирующего тромбин.

Этот аптамер последовательностью (dGGTTGGTGTGGTTGGTGGTTGGTGTGGTTGG), имеет два G-квадруплексных паттерна, способных формировать два G-квадруплекса в растворе. Также была исследована структура ряда его аналогов, полученных путем укорочения последовательности RA36 по 3'- или 5'-концу. Таким образом, данные аптамеры имеют один полный G-квадруплексный паттерн и один вырожденный. За структурными переходами олигомеров следили методом кругового дихроизма в диапазоне длин волн 220–350 нм, что позволило определить термостабильность структуры G-квадруплекса в растворе в условиях, близких к физиологическим. Наблюдается корреляция между стабильностью структуры G-квадруплекса и его физиологической активностью (ZavalovaE.G., 2013).

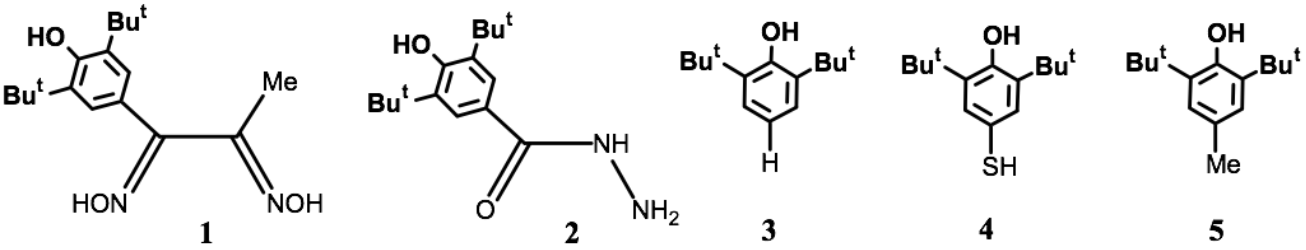
ДЛЯ ЗАМЕТОК

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2,6-ДИ-*ТРЕТ*-БУТИЛФЕНОЛОВ НА СКРОСТЬ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ И ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ *IN VITRO*

Е.М. Мухатова[2], М.Н. Коляда[1], Н.Т. Берберова[1], В.П. Осипова[1], Д.Б. Шпаковский[3], Е.Р. Милаева[3]

[1] Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, vposipova@rambler.ru
[2]Астраханский государственный технический университет, Астрахань, berberova@astu.org
[3]Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, milaeva@org.chem.msu.su

Известно, что введение различных заместителей в *пара*-положение 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов позволяет создавать полифункциональные соединения, обладающие комплексной фармакологической активностью. Цель настоящей работы заключается в сравнительном исследовании влияния соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и фармакофорную группу: диоксим метил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дикетона (1), гидразид 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойной кислоты (2), а так же с контрольнымы образцами известных ингибиторов окислительных процессов - 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (3), 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (4) и ионола (5) на скорость пероксидного окисления липидов (ПОЛ) гомогената печени осетровых рыб и гемолизата эритроцитов крови человека. Уровень ПОЛ оценивали по накоплению ТБК-зависимых продуктов.



Установлено, что эффективность антиоксидантного действия (ЭАД) соединений 1 и 2 превышает аналогичную величину известных ингибиторов окисления, как в гомогенате печени рыб, так и в гемолизате крови человека, при этом наиболее эффективным антиоксидантом является гидразид 2, для которого ЭАД составляет 64% и 48%, соответственно (Рис.1).

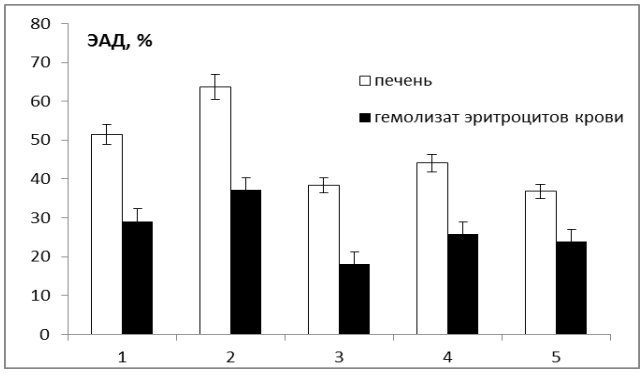


Рис.1. ЭАД 0.1 мМ фенолов 1-5 в процессе пероксидного окисления липидов гомогената печени осетровых рыб и эритроцитов крови человека. Содержание ТБК-зависимых продуктов в гомогенате печени рыб и эритроцитах крови в контроле – 7.48±0.01 нМ, 15.14±0.28 нМ, соответственно.

$ЭАД = [(C_0-C_1)/C_0]\cdot 100\%$,

где C_0 - концентрация ТБК-зависимых продуктов в контроле, C_1 - концентрация ТБК-зависимых продуктов в присутствии фенолов 1-5.

Следует отметить, что ингибирующий эффект соединений 1-5 в процессе пероксидного окисления липидов гомогената печени осетровых рыб выше, чем для липидов гемолизата эритроцитов крови человека.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (№ 13-03-00487, № 14-03-00578, № 14-03-00611).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СОПРЯЖЕННЫЕ НИТРОАЛКЕНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РЕАГЕНТЫ ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.М. Берестовицкая

191186, Санкт-Петербург, Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Создание новых лекарственных средств является приоритетной задачей современной мировой науки. Для нашей страны, использующей ~70% импортных препаратов, эта проблема исключительно актуальна – с ней связанызависимость здоровья граждан от стран-поставщиков и, следовательно,безопасность страны. Поэтому проведение исследований, направленных на разработку и внедрение оригинальных отечественных лекарств, – это выполнение важнейшей государственной программы.

Уникальными реагентами для синтеза перспективных субстанций являются легко получаемые из коммерчески доступного сырья высокоактивные сопряженные нитроалкены [1,2]. Именно на основе их представителя β-нитростирола в нашей лаборатории впервые были получены широко используемые в настоящее время в медицинской практике *фенибут* и *фенотропил*(карфедон).

В последние годы разработаны способы получения новых аналогов ГАМК и α-пирролидона[3,4],а их ноотропные, гипотензивные, противоаритмические, антидепрессивные,нейропротекторные,иммуностимулирующиеи анксиолитические свойства защищены патентами [5-8].Большие перспективы для целенаправленного синтеза веществ заданной структуры открывают функционализированныенитроалкены, сочетающие в молекуле нитрогруппу, углерод-углеродную кратную связь, галоген и COOR (или CCl_3, CN, $P(O)(OR)_2$, C(O)Rи др.) группы. Они проявляют высокую реакционную способность и являются весьма перспективными универсальными исходными реагентами для получения разнообразных классов веществ, имеющих большое значение в теоретическом и прикладном аспектах. Особую ценность представляют разработанные нами методы конструирования на их основе нитросодержащихфармакофорных гетероциклических структур ряда азиридина, бензодиазепина, бензодиоксола, бензофурана, бензотиозепина.

В докладе будут представлены и обсуждены препаративно удобные способы получения на основе сопряженных нитроалкенов оригинальных замещенных ГАМК, α-пирролидона, пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, а также каркасных карбо- и гетероциклических структур.

Список литературы:

1. Perekalin V.V., Lipina E.S., Berestovitskaya V.M., Efremov D.A. Nitroalkenes: conjugated nitrocompounds. London: J. Wiley and Sons. 1994. 256 p.
2. Ono N. The Nitro Group in Organic synthesis. Organic Nitro Chem. Ser. VCH. New York. 2001. 373 p.
3. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С. 2-Пирролидон и его производные. Монография. СПб: Изд-во «Астерион». 2013. 192 с.
4. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Васильева О.С. // Изв. РГПУ им. А.И. Герцена: Естественные и точные науки. 2002. №2 (4). С. 133-144.
5. Пат. РФ № 2393855; приоритет от 29.12.2008.Опубл. 10.07.2010.
6. Пат. РФ №2429834;приоритет от 23.07.2010.Опубл. 27.09.2011.
7. Пат. РФ № 2437659, приоритет 12.11.2010. Опубл. 27.12.2011.
8. Пат. РФ №2440981, приоритет 12.11.2010. Опубл. 27.01.2012.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУБКРИТИЧЕСКОЙ ВОДЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ

Н. И. Борисенко*, *В.И. Минкин*, *С. Н. Борисенко

НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,

Ростов-на-Дону, Россия

Развитие методологии использования экологически безопасных методов экстракции и химической модификации растительных метаболитов для получения физиологически активных субстанций из источников растительного происхождения является одним из приоритетных и бурно развивающихся направлений современной медицинской химии. Замена дорогостоящих и токсичных органических растворителей на экологически чистые суперкритические флюиды и субкритические жидкости, такие как CO_2 или вода, является одним перспективных подходов к решению таких задач и соответствует основным принципам «Зеленой химии». В последнее десятилетие для экстракции и химической модификации физиологически активных соединений активно используется субкритическая вода (вода в жидком состоянии под давлением при температурах от 100ºС до 374ºС). В представленном докладе обсуждается результаты реализации в ЮФУ проектов по развитию и изучению методов экстракции и химической модификации в среде субкритической воды растительных метаболитов, имеющих фармацевтический и коммерческий потенциал. Состав и свойства полученных продуктов экстракции и химической модификации установлены с использованием сочетания ВЭЖХ и масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, а также современных физико-химических методов (спектроскопии ЯМР, ИК и т.д.).

Показано, что для России, с ее богатейшими растительными ресурсами, применение экологически чистой, доступной и недорогой субкритической воды в технологических процессах взамен дорогостоящих и, зачастую, токсичных органических растворителей, открывает широчайшие перспективы применения в промышленности.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 13-03-01318 А, 13-03-12271 офи_м.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

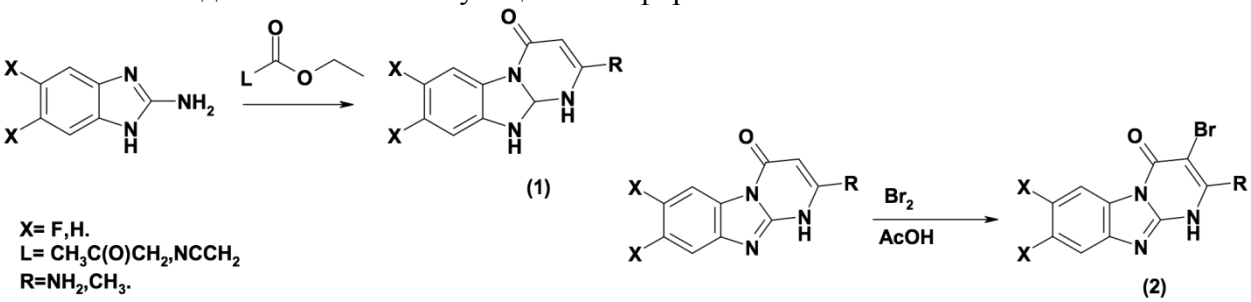
БЕНЗИМИДАЗОПИРИМИДИНЫ СИНТЕЗ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВО СТРУКТУРЫ

***С.С.Борисов*, Саватеев К.В., Воинков Е.К., Уломский Е.Н., Русинов В.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.**

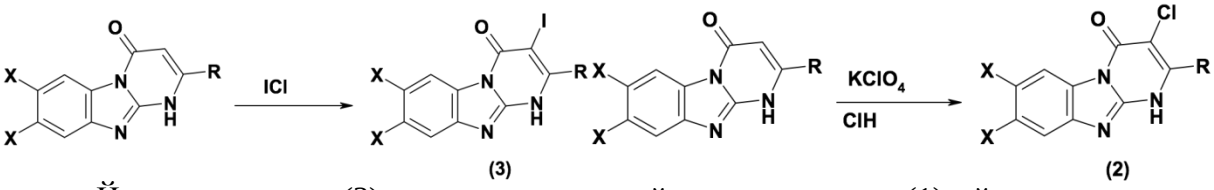
ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»,620002 г.Екатеринбург Россия: stepasha45@yandex.ru

Интерес к синтезу бензимидазопиримидинов прежде всего обусловлен их структурным сходством к природным биологически активным соединениям а именно к пуриновым и пиримидиновым основаниям. Данная работа посвящена разработке методов синтеза таких систем.

Синтез бензимидазопиримидинов был осуществлен взаимодействием аминобензимидазола ссоответствующимкетоэфиром.



Далее соединение (1) было подвержено реакций галогенирования по положению 3. Бромпроизводное (2) получается взаимодействием соединения (1) с бромом в кислой среде с выходом 85 %.



Йод производное (3) получено взаимодействием соединия (1) с йодохлором с выходом 60 %. Хлор производное (4) полученно взаимодействием бертолетовой соли и соединения (1) всоляной кислоте.

Известно что в таких системах существует прототропная таутомерия. Атом водорода с одинаковой вероятностью может быть как при N_1 атоме азота так и при N_9. Для доказательства постулируемого утверждения все полученные соединения были обработаны йодистым метилом в DMF при комнатной температуре с получением N- алкил производных. В ходе реакций получается смесь региоизомеров, что хорошо видно в ПМР спектре. По различным химическим сдвигам метильных групп. Изомеры разделяли при помощи колоночной хроматографий на силикагеле, в качестве элюента использовали хлороформ. Изомеры были идентифицированы при помощи ЯМР ^{13}C, ^{1}H, С-Н коряляций и РСА. Из полученных данных сделан вывод, что алкилирование преимущественно идет по пиримидиновому атому азота. Соотношение региоизомеров (80:20). Отсюда можно судить, что атом водорода не находится у какого то одного атома азота. И в молекуле постоянно происходят таутомерные превращения.

В настоящие время идет поиск условий алкилирования с целью получения моноалкилпроизводного с целью получения аномальных нуклеозидов.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

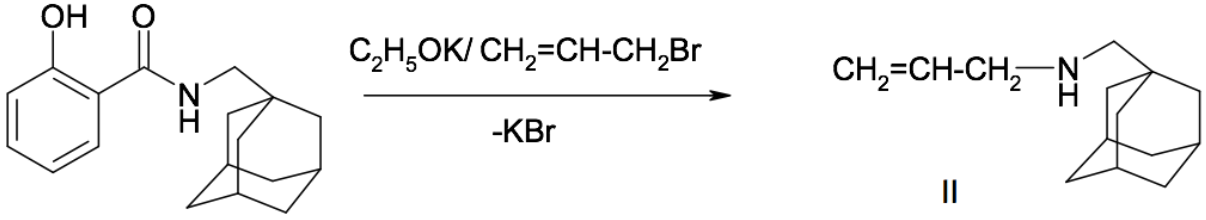
А.К. Брель[1], С.В Лисина[1], Ю.Н. Будаева[1], Г.М. Бутов[2], В.В. Бурмистров [2]

[1]Волгоградский государственный медицинский университет
[2]Волжский политехнический институт (филиал) Волгоградского государственного технического университета, Волжский, Россия

В настоящее время одним из основных подходов к решению задачи поиска химических соединений, обладающих выраженной биологической активностью, является синтез структур, содержащих фармакофорные группы (Балакин К.В., 2005). Примерами таких структур являются остатки гидроксибензойных кислот, демонстрирующих жаропонижающую, антиагрегантную, седативную, противосудорожную и значительную желчегонную активность, аминокислотные остатки и адамантильные группы. Аминокислоты и их производные широко применяются в медицине благодаря своей биологической активности. Адамантильный радикал также является фармакофорным фрагментом, который содержат в своем составе некоторые зарекомендовавшие себя лекарственные препараты (ремантадин, глудантан, адапромин). Сочетание таких фрагментов в молекуле может приводить к появлению новых видов биологической активности. Кроме того, такой подход позволяет модифицировать уже существующие лекарственные препараты с целью снижения токсичности и повышения биодоступности лекарственных средств (Ханжин В.В., 2003).

Синтез гидроксибензамидов с аминокислотами в условиях реакции Шоттен-Баумана позволил получить карбоксилированные гидроксибензамиды общей формулы HO-C_6H_4-C(O)NH-R-COOH с выходом до 80 %. Впервые была показана возможность модификации биологических свойств полученных соединений, за счет варьирования природы катиона щелочного металла (K^+, Na^+, Li^+), образующего соль с кислотной группой. Скрининг биологической активности показал, что некоторые из синтезированных производных проявляют выраженное психотропное действие, превосходящее по своему эффекту у уже используемых в настоящее время лекарственных препаратов, в сочетании с низкой токсичностью.

Реакция Шоттен-Баумана была использована также для синтеза N-салицилоилметиламиноадамантана о-HO-C_6H_4-C(O)NH-CH_2-Ad (I), где Ad – адамант-1-ил. Затем это соединение было обработано этилатом калия в среде бензола, а полученная калиевая соль о-KO-C_6H_4-C(O)NH-CH_2-Ad – аллилбромидом в ДМФА. Оказалось неожиданным, что в результате этой реакции получен не простой эфир строения о-H_2C=CH-CH_2-O-C_6H_4-C(O)NH-CH_2-Ad, а N-(адамант-1-илметил)аллиламин (II).



I II

Структура I и II подтверждены методами ПМР и масс-спектроскопии.

Амин II в свою очередь представляет несомненный интерес как полупродукт в синтезе других потенциальных биологически активных производных адамантана.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ sEH ГИДРОЛАЗЫ

***Г.М. Бутов*, Д.В. Данилов, В.В. Бурмистров, Е.А. Зубович**

Волжский политехнический институт (филиал) Волгоградского государственного технического университета, Волжский, Россия

Растворимая эпоксигидролаза млекопитающих и человека (sEH, E.C. 3.3.2.10) – фермент вовлеченный в метаболизм эпоксижирных кислот до соответствующих вицинальных диолов посредством каталитического присоединения молекулы воды, является перспективной мишенью в терапии гипертонических, онкологических, воспалительных и болевых состояний. Ингибирование этого фермента создает положительные предпосылки для подавления воспалительного процесса, вызванного образованием продуктов метаболизма.

Среди широкого спектра ингибиторов эпоксигидролазы наибольшую активность показали адамантилсодержащие 1,3-дизамещенные мочевины, общей формулы: Ad_1-NHC(O)NH-R, где Ad_1- 1-адамантил; R – алкил, арил, гетерил и другие. Тем не менее, их слабая растворимость в воде и жирах, снижает их эффективность in vivo. Кроме того, клинические испытания «флагманских» мочевин, выполненных на животных, показали низкую метаболическую устойчивость таких ингибиторов и снижение их эффективности.

Специфической особенностью строения испытанных дизамещенных мочевин является наличие в левой части ингибитора 1-адамантильной группы и различных групп в его правой части. Именно широкое варьирование строения правой части ингибитора, с постоянной левой частью, лежало в основе многочисленных исследований их ингибирующей активности. В результате этих исследований получены высокоактивные («флагманские») ингибиторы, а с помощью докинга предложены механизмы связывания ингибиторов с ферментом и выявлены некоторые научные закономерности, связывающие структуру правой части ингибитора с его активностью. При этом считалось, что структура левой части ингибитора является вполне оптимальной и во внимание не принималась. Это, безусловно, не позволяло сформировать научные подходы в создании «идеального» ингибитора фермента sEH.

В работе реализован новый подход к созданию перспективных ингибиторов sEH, основанный на ряде структурных изменений в молекулах ингибитора, позволяющий устранить ряд недостатков, присущих известным ингибиторам. Это, прежде всего введение мостиковых групп различной природы между адамантильной и мочевинной группами, использование двух мочевинных групп и другие. Ингибиторы такого строения ранее ни кем не исследовались. В этой связи получено около 50 новых мочевин, содержащих спейсеры различной природы между адамантильным радикалом и мочевиной группой (алкильные, арильные, гетероалкильные), а также новые гетероциклические фармакофорные группы в правой части ингибитора. Для реализации другого направления синтезированы новые диадамантилсодержащие бисдимочевиныAd_1-NH-C(O)-NH-***Z***-NH-C(O)-NH-Ad_1, с нечетным числом метиленовых мостиков в спейсере ***Z*** и гетероалкильными мостиками.

Некоторые синтезированные мочевины исследовались как ингибиторы sEH. Значения концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) составили 0,5-1440 нмоль/л. Найдены некоторые зависимости ингибирующей активности от строения ингибитора. Полученные соединения могут быть использованы не только в качестве ингибиторов эпоксигидролазы человека, но и как мономеры для супрамолекулярных полимеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Грант № 12-03-33044).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИЕ ТИОМОЧЕВИНЫ КАК ИНГИБИТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИГИДРОЛАЗЫ

Д.А.Питушкин[1], В.В. Бурмистров [1], К. Мориссье [2], Б.Д. Хэммок [2]Г.М. Бутов[1]

[1] Волжский политехнический институт (филиал) Волгоградского государственного технического университета, Волжский, Россия

[2] Калифорнийский университет в Дэвисе, Дэвис, Калифорния, США

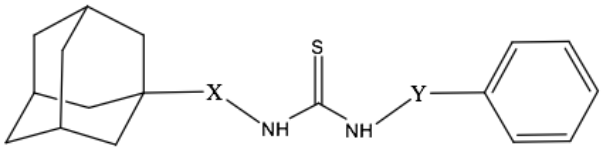
Производные тиомочевин являются универсальными строительными блоками для синтеза разнообразных гетероциклических соединений и обладают широким спектром биологически активных свойств: противомикробным, противотуберкулезным, противомалярийным, анальгетическим, анти-ВИЧ активностью.

Адамантилсодержащий фрагмент, связанный с углеродным атомом тиомочевины, оказывает важное влияние на ряд свойств тиомочевин, прежде всего на растворимость в воде и биодоступность. Стерические особенности адамантильной группы ограничивают внутримолекулярную реакционную способность и препятствовают доступу гидролитических ферментов, тем самым, увеличивая стабильность лекарственных веществ.

Тиомочевины , содержащие 1-адамантильную группу были использованы в качестве органокатализаторов для синтеза энантиомерно чистых α- и β-аминокислот. N-(1-адамантил)-N9-(4-гуанидино-бензил) тиомочевина является высоко селективным непептидным ингибитором активатора плазминогена урокиназы (uPA), дезактивация которого предотвращает развития рака.

В данной работе адамантилсодержащие тиомочевины исследовались как ингибиторы растворимой эпоксигидролазы (фермента sEH), который участвует в метаболизме эндогенных химических медиаторов, которые в свою очередь играют важную роль в регуляции кровяного давления, а также в подавлении воспалительных процессов.

С целью поиска новых эффективных ингибиторов эпоксигидролазы были синтезированы и исследованы новые адамантилсодержащие дизамещенные тиомочевины, содержащие мостиковые алкильные группы *X* и *Y*, общей формулы:



Активность некоторых мочевин в отношении sEH (концентрация 50% ингибирования - IC_{50}) была исследована с помощью кинетического метода на флуоресцентном субстрате. Полученные значения IC_{50} находятся в пределах от 2500 до 5000 нмоль/л.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ НОВОГО СЕМЕЙСТВА КОНЪЮГАТОВ: БЕТУЛОНОВАЯ КИСЛОТА - АЦЕТИЛЕНЫ. МОДИФИКАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ СТРУКТУРА - ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

***С.Ф. Василевский*[1,4], *А.И. Говди*[1], *Т.Г. Толстикова*[2], *И.В. Сорокина*[2], *В.Г. Ненайденко*[3]**

[1] *Институт химической кинетики и горения СО РАН, Российская федерация, 630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3. E-mail: vasilev@kinetics.nsc.ru*

[2] *Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, Российская федерация , 630090 Новосибирск, просп. Лаврентьева, 9. Факс: (383)330 9752*

[3] *Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Химфак., Российская Федерация, 119992 Москва, Ленинские горы, 1. Факс: (095) 9328846*

[4]*Новосибирский государственный университет Российская Федерация, 630090 Новосибирск*

Важнейшим направлением современной медицинской химии является модификация метаболитов растительного происхождения [1], молекулы которых содержат два или более структурных фрагмента различного типа. Неудивительно поэтому, что при поиске новых лекарственных средств возрастающее внимание уделяется синтетическим трансформациям метаболитов, связанным с получением коньюгатов, содержащих различные структурные блоки.

Одним из подходов является модификация природных соединений. Наиболее доступным природным соединением является бетулин и его производное - бетулоновая кислота.

В настоящей работе представлен эффективный метод синтеза первых представителей ацетиленовых производных бетулоновой кислоты, в том числе, терминальных. Путем алкинилирования хлорангидрида бетулоновой кислоты получена серия ацетиленовых производных с разнохарактерными заместителями. Осуществлена более глубокая трансформация алкинилбетулоновых кислот с использованием как тройной связи, так и ее СН-фрагмента (реакции Манниха, Соногаширы, Ходкевича-Кадьо и др.).

В целях систематического изучения зависимости структура-активность в ряду лупановых тритерпеноидов в Институте органической химии СО РАН был осуществлен скрининг ацетиленовых производных бетулоновой кислоты и продуктов их модификации на противовоспалительную, гепатопротекторную и антиоксидантную активности (*invivo*, на мышах) [2,3].

Выявлены перспективные соединения с высокой противовоспалительной активностью, не уступающие референсному соединению (индометацин).

Кроме того, обнаружены два соединения с комплексным действием, обладающие выраженным гепатопротекторным и противовоспалительным действием.

Работа поддержана Интеграционным грантом СО РАН № 41 (2012-2014), Министерством образования и науки Российской Федерации,ОХНМ РАН 5.9.3. (2014) и Химическим сервисным центром СО РАН.

Литература

1. M.S. Butler, *Nat. Prod. Rep.*, 2008, 25, 475.
2. S.F. Vasilevsky, A.I. Govdi, E.E. Shults, M.M. Shakirov, I.V. Sorokina, T.G. Tolstikova, D.S. Baev, G.A. Tolstikov, I.V. Alabugin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,2009, 17, 5164-5169
3. S.F. Vasilevsky, A.I. Govdi, I.V. Sorokina, T.G. Tolstikova, G.A. Tolstikov, V.I. Mamatuyk, I.V. Alabugin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,2011, 21, 62-65.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Привилегированные структуры – миф или реальность?

А.А.Спасов [1)], П.М.Васильев [1)], В.А.Анисимова [2)]

[1]Волгоградский государственный медицинский университет, пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия, aspasov@mail.ru
[2]НИИ физической и органической химии Южного федерального университета, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

При поиске биологически активных веществ используется большое число методов, основанных на зависимости активности от структуры соединений. Один из них, предложенная Эвансом в 1991 году концепция привилегированных подструктур (ПП), которая нашла применение в создании новых лекарственных средств. В настоящее время выделено несколько десятков привилегированных подструктур (фенилзамещенные моноциклы; различные конденсированные 7-6, 6-6, 5-6 бициклические системы), которые как каркасы активно используются в направленном синтезе новых БАВ. Высказано предположение и доказано [Bondensgaard K., 2004], что ПП имеют вариабельную и консервативную часть молекулы, которые взаимодействуют с так называемым лиганд-связывающим «карманом» и привилегированным «подкарманом» рецепторов [Bywater R.P., 2007]. Описаны аминокислотные последовательности обоих «карманов» многих аминергических рецепторов, позволившая определить их общие элементы и отличия и построить их филогенетические связи

При анализе собственных данных по изучению фармакологических свойств соединений, созданных на основе ПП бензимидазола – неконденсированных (аминобензимидазолов, меркаптобензимидазолов и т.д.) и конденсированных (имидазо[1,2-a]-, пиразоло[1,5-a]-, пирроло[1,2-a]-, триазоло[1,5-a]-, тиазоло[3,2-a]- и т.д.) производных бензимидазола установлено, что данные вещества оказывают широкий спектр фармакологических свойств, влияя на ионотропные и метаботропные рецепторы, ионные каналы и ферменты. Делается предположение о вариабельной и консервативной части структуры активных молекул, селективности и неселективности действия соединений, созданных на основе ПП бензимидазола. Установлена возможность, после выявления молекулярного механизма действия новых соединений, определять их действия и на другие рецепторные образования, имеющие сходные по структуре «карманы» рецепторов.

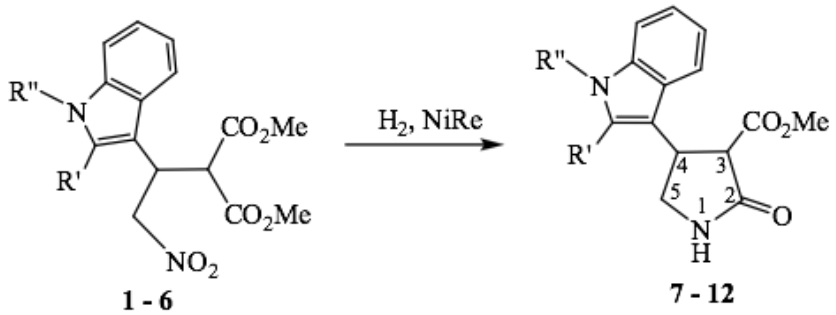
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ИНДОЛСОДЕРЖАЩИХ ПИРРОЛИДОНКАРБОКСИЛАТОВ

О.С. Васильева, Е.С. Остроглядов, В.В. Пелипко, С.М. Александрова, В.М. Берестовицкая

191186, Санкт-Петербург, Российский государственный педагогический университет имени А.И.Герцена, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Пирролидонкарбоксилаты находят широкое применение при создании производных γ-аминомасляной кислоты и α-пирролидона; они являются ключевыми прекурсорами в синтезе медицинских препаратов, таких, как ноотропы пирацетам, фенотропил (карфедон), заменители плазмы крови – поливинилпирролидоны (гемодез, энтеродез) [1]. Поэтому индолсодержащие пирролидонкарбоксилаты представляют интерес в прикладном аспекте, так как они могут использоваться для получения новых биологически активных субстанций.

В качестве удобного метода формирования пирролидонового цикла можно рассматривать реакцию восстановления соответствующих 4-нитробутаноатов [1,2], полученных по [3]. Нами осуществлено гидрирование индолсодержащих 4-нитробутаноатов (1-6) электролитическим водородом в присутствии скелетного никелевого катализатора при атмосферном давлении и комнатной температуре. Во всех случаях восстановление сопровождалось внутримолекулярным ацилированием первоначально образующейся аминогруппы и завершалось выделением 4-(индол-3-ил)-3-метоксикарбонил-2-пирролидонов (7-12) с хорошими выходами.



1 - 6 **7 - 12**

R' = H, R'' = H (**1, 7**), CH_3 (**2, 8**), CH_2Ph (**3, 9**);
R' = CH_3, R'' = H (**4, 10**), CH_3 (**5, 11**), CH_2Ph (**6, 12**)

Строение всех синтезированных индолзамещённых пирролидонкарбоксилатов (7-12) изучено комплексно методами ИК, ЯМР^{1}H, ^{13}C спектроскопии с использованием методик двумерной гетероядерной корреляционной спектроскопии ^{1}H - ^{13}C HMQC. Например, в корреляционном спектре пирролидонкарбоксилата (7) наблюдается взаимосвязь между протонами C^{4}H (4.11 м.д.) и атомом C^4 (37.52 м.д.), C^{3}H (3.60 м.д.) и атомом C^3 (55.56 м.д.), C^{5}H' (3.31 м.д.), C^{5}H'' (3.66 м.д.) и атомом C^5 (46.77 м.д.), что убедительно доказывает правильность интерпретации спектров полученных веществ.

Синтезированные 2-пирролидон-3-карбоксилаты являются ценными исходными веществами в синтезе индолзамещённых ©-аминомасляных кислот и ⟨-пирролидонов, а также могут иметь самостоятельное значение как потенциально биологически активные субстанции.

Список литературы

1.Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С. / 2-Пирролидон и его производные. *Монография.* – СПб: Изд-во «Астерион». 2013. 192 с.

2. Берестовицкая В.М., Зобачева М.М., Васильева О.С. // *Изв. РГПУ им. А. И. Герцена: Естественные и точные науки*. 2002. № 2 (4). Р. 133-144.

3. Кобзарева В.Н., Васильева О.С., Зобачева М.М., Берестовицкая В.М. // *ЖОрХ*. 1997. Т. 33 Вып. 10. С. 1598-1599.

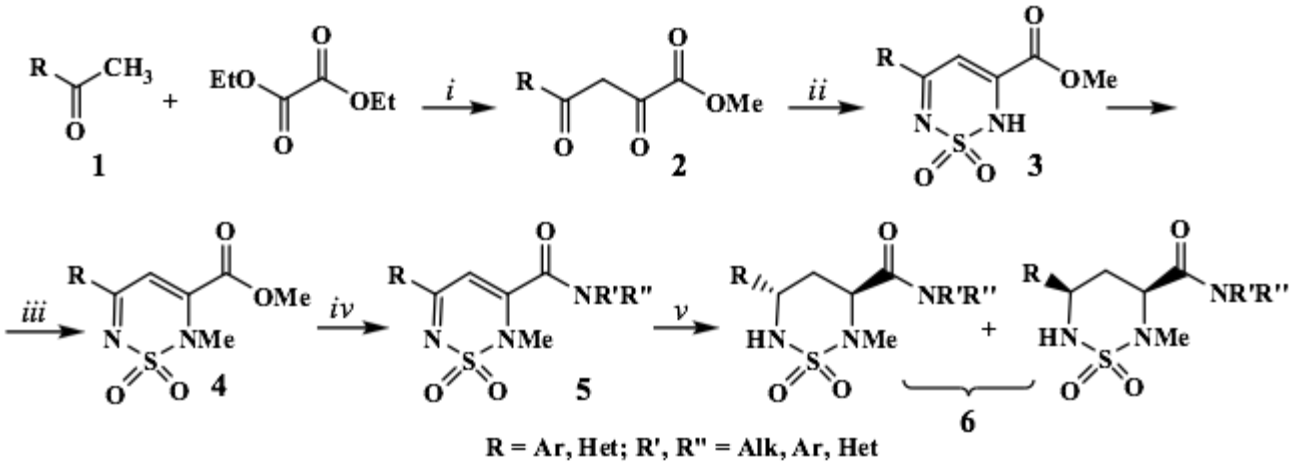
ДЛЯ ЗАМЕТОК

ОБЩИЙ МЕТОД СИНТЕЗА 1,2,6-ТИАДИАЗИНАН-1,1-ДИОКСИДОВ

***И.А. Вацадзе*, И.Л. Далингер, Т.К. Шкинева**

Институт Органической Химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., д.47, Москва, 119991, Россия, E-mail: dalinger@ioc.ac

Сульфамиды, в том числе циклические, является одним из наиболее важных структурных элементов биологически активных соединений. Например, циклические сульфамиды являются эффективными ингибиторами ряда протеаз: ВИЧ- [1], вируса гепатита С- [2] и серин-протеазы [3], а также антагонистами серотониновых [4] и гистаминовых рецепторов [5]. Однако большинство известных методов синтеза сульфамидов сложны, не являются общими и требуют жестких условий реакции [6].



i: 1. NaOMe, MeOH, r.t., 2. HCl/H_2O; *ii*: $NH_2SO_2NH_2$ / MeOH / HCl, Δ, *iii*: Me_2SO_4 / K_2CO_3 /MeCN, Δ;
iv: 1. HCl / AcOH, Δ; 2. $SOCl_2$ / DXE, Δ; 3. R'R"NH / MeCN; *v*: $NaBH_4$ / EtOH, Δ

Нами разработан удобный общий метод синтеза широкого круга 1,2,6-тиадиазинан-1,1-диоксидов 6, основанный на восстановлении 1,2,6-тиадиазин-3-карбоксамидов 5 боргидридом натрия в мягких условиях. В результате восстановления образуется смесь диастереомеров, нами подобраны условия, в которых стереомеры можно легко разделить.

Наличие незамещенного атома азота в сульфамидах 6 позволяет проводить дальнейшую модификацию молекулы путем введения различных фармакофорных групп, что может увеличить биологическую активность полученных соединений [2].Исходные карбоксамиды 5 могут быть легко и с хорошими выходами получены из соответствующих кетонов 1 по предложенной нами схеме.

[1] (a) J. Hulten, et al., *J. Med. Chem.*, 1997, *40*, 885; (b) K. Backbro, et al., *J. Med. Chem.*,1997, 40, 898; (c) J. Hulten, et al., *J. Med. Chem.*, 1999, *42*, 4054; (d) W. Schaal, et al., *J. Med. Chem.*,2001, *44*, 155; (e) P.-O. Markgren, W. Schaal, M. Hamalainen, et al., *J. Med. Chem.*, 2002, *45*, 5430.
[2] K.X. Chen, B. Vibulbhan, W. Yang, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,2009, *19*, (4), 1105.
[3] (a) W.C. Groutas, R. Kuang, S. Ruan, et al., *Bioorg. Med. Chem.*,1998, *6*, 661; (b) W.C. Groutas, N.M. Schechter, S. He, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,1999, *9*, 2199; (c) R. Kuang, J. B. Epp, S. Ruan, et al., *J. Am. Chem. Soc.*1999, *121*, 8128; (d) R. Kuang, J.B. Epp, S. Ruan, et al., *Bioorg. Med. Chem.*,2000, *8*, 1005.
[4] J.L. Castro, R. Baker, A.R. Guiblin, et al., *J. Med. Chem.*,1994, *37*, 3023.
[5] M.J. Tozer, I.M. Buck, T. Cooke, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, *9*, 3103.
[6] P.D. Jonson et al., *Tetrahedron Lett.*,2003, *44*, 5483.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА

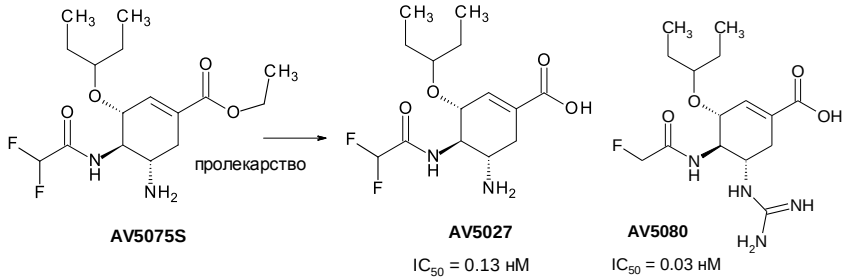
А. В. Иващенко[1,2], О. Д. Митькин[1], Я.А. Иваненков[1,3], О. Р. Корзинов[3], П. М. Яманушкин[1], Е. А. Буланова[1], Е. В. Ежова[1], Н. В. Востокова[1], М. С. Веселов[3], Н. В. Чуфарова[3]

[1]Исследовательский институт химического разнообразия, 114401 Химки, Московская обл., Россия, e-mail: yai@chemdiv.com

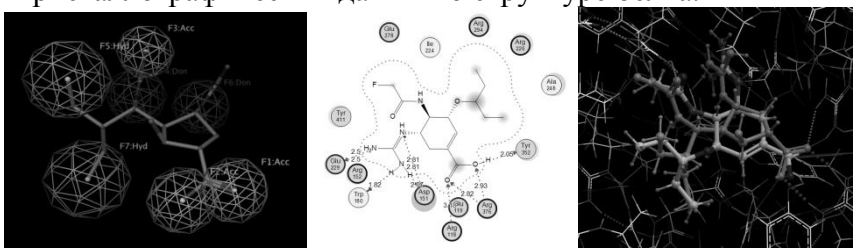
[2]AllaChem LLC, Hallandale Beach, Fl 33009, USA

[3]Московский физико-технический институт, 141700 Долгопрудный, Московская обл., Россия

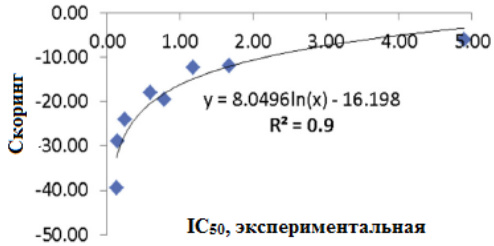
В работе представлен синтез, активность по отношению к различным штаммам вируса гриппа и молекулярный докинг новых ингибиторов нейраминидазы. В результате *in vivo* и *in vitro* исследований были обнаружены соединения-хиты (AV5027, AV5080) с пикомолярной активностью, превосходящей активность известного лекарственного препарата озельтамивира.



Для обоснования полученных в ходе исследований данных был проведен 3D-молекулярный докинг с интегрированной фармакофорной моделью. Компьютерная модель была построена на основе известных кристаллографических данных о структуре белка.



В работе обсуждается взаимосвязь структура-активность для рассматриваемых соединений. Определена зависимость прогнозируемой активности от экспериментальной, построена QSAR модель с высокой прогностической способностью (R^2=0,9).



Было показано, что соединение AV5080 обладает хорошими фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. Высокая активность в отношении различных штаммов вируса, включая озельтамивир-резистентные, делает AV5080 перспективным лекарственным кандидатом для дальнейшей разработки в качечестве нового противовирусного лекарственного средства.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПЕРСПЕКТИВЫ ГИБРИДНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В МЕДИЦИНЕ

Р.А. Газзаева, О.Э. Хаева, М.Т. Гаглоева, З.Г. Хабаева.

Северо-Осетинский государственный Университет им. К.Л. Хетагурова gazzaevar@mail.ru

Нейродегенеративные заболевания – это заболевания, возникающие в результате прогрессирующей дегенерации структур ЦНС, вызывающие нарушение памяти, координации движений и мыслительных способностей человека. Имеющиеся на сегодняшний день препараты, позволяющие задержать развитие болезни на ранней или средней стадии и частично компенсировать некоторые нарушенные психические и социальные функции не всегда достаточно эффективны.

В работе оценивали степень нейролептической, антидепрессантной и транквилизирующей активности вновь синтезированных гибридных изоксазолов и изоксазолинов. В качестве объектов исследования использованы белые лабораторные крысы линии Bistar.

Для оценки функциональной активности синтезируемых препаратов на различных поведенческих моделях («открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», Т-лабиринт) определяли выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного, тревожности, стратегию исследовательского/ оборонительного поведения, привыкание (habituation), запоминание обстановочных стимулов; в условиях переменной стрессогенности оценивали уровень тревожности, симптомы неврологического дефицита и т.д. Обнаружена различная степень выраженности и направленности активности синтезированных азотсодержащих гетероциклов в зависимости от природы функциональных групп.

Работа выполнена при финансовой государственной поддержке научных исследований в Республике Северная Осетия-Алания (проект 15рк-З-2014).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

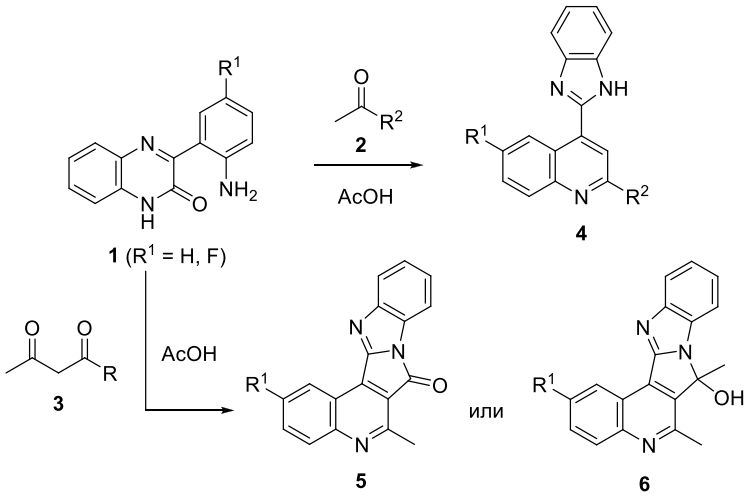
КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА 3-(2-АМИНОФЕНИЛ)ХИНОКСАЛИН-2(1H)-ОНОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА РЯДА 4-(БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)ХИНОЛИНОВ

В. Р. Галимуллина, С. Ф. Кадырова, Н. А. Жукова, А. И. Замалетдинова, Л. Ш. Нигматуллина, И. Х. Ризванов, В. А. Мамедов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Арбузова 8, Казань, 420088, Россия; e-mail: mamedov@iopc.ru

Хинолины широко встречаются в природе и являются важными биохимическими объектами. Они успешно применяются в медицине в качестве противомалярийных, противоастматических, антигипертензивных, антибактериальных средств и ингибиторов тирозинкиназы. Бензимидазолы, известные широким спектром антипаразитарных свойств, используются для борьбы с плесенью, ржавчиной, грибковыми поражениями фруктов и овощей. Комбинация этих двух гетероциклических структур в одном соединении предполагает усиление присущих этим гетероциклам биологических свойств или появление новых.

В докладе представлен новый метод синтеза ряда производных 4-(бензимидазол-2-ил)хинолинов реакцией 3-(2-аминофенил)хиноксалин-2(1H)-онов с различными карбонильными соединениями.



Ключевая стадия процесса включает в себя новую кислотно-катализируемую перегруппировку спиро-хиноксалинонов [1], образующихся *in-situ* в результате реакции 3-(2-аминофенил)хиноксалин-2(1H)-онов с кетонами по схеме модифицированной реакции Фридлендера.

Мягкие условия реакции, простота обработки реакционной смеси, высокие выхода, одностадийность (one-pot) процесса, а также широкий арсенал исходных соединений, являются преимуществом этого метода и делают его мощным инструментом для синтеза ряда новых соединений с 4-(бензимидазол-2-ил)хинолиновым фрагментом.

Обсуждаются спектральные особенности полученных соединений и механизм протекания реакции.

[1] Hassner, A.; Namboothiri, I. Organic Syntheses Based on Name Reactions, 3th ed.; Elsevier: Amsterdam, 2012, pp. 299-300**.**

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 13-03-00123-а, 14-03-31194-мол_а).

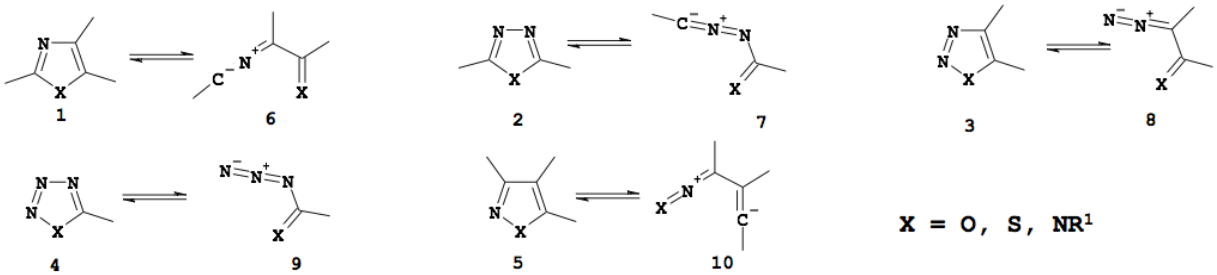
ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПЕРЕГРУППИРОВКИ 1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ В СИНТЕЗЕ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

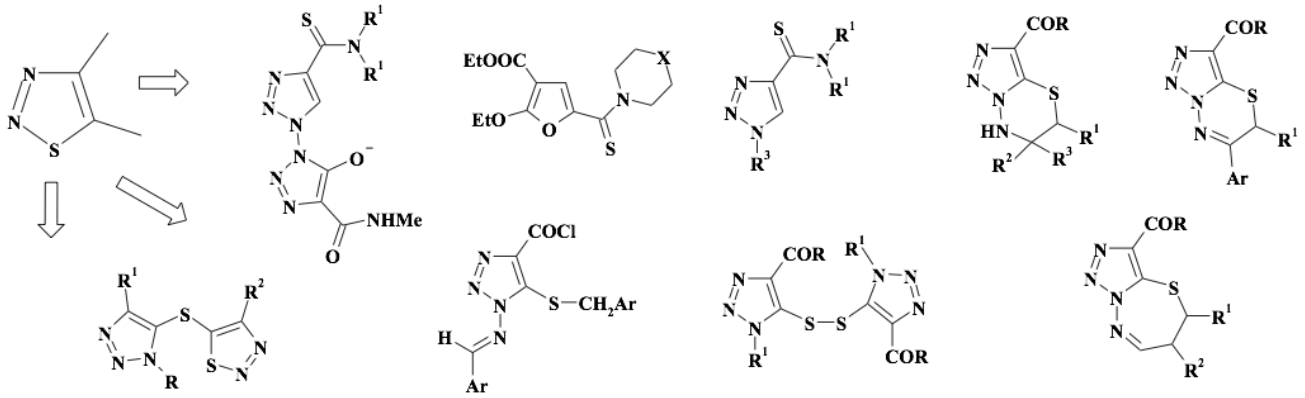
Т.В. Глухарева, П.Е. Прохорова, Т.А. Калинина Ю.Ю. Моржерин

Уральский федеральный университет, ул. Мира, д.19, Екатеринбург, 620002, Россия
e-mail: taniagluhareva@yandex.ru

Ароматические азолы 1-5 можно рассматривать в качестве "скрытых"сопряженных 1,3-диполей 6-10. Равновесие практически нацело сдвинуто в сторону ароматических соединений, исключая диазокетоны (или эфиры) 8 (X=O) и ацилазиды 9 (X=O), для которых соответствующие гетероциклы неизвестны. α-Диазокетоны 8 (X=S) и тиоацилазиды 9 (X=S), напротив, существуют только в качестве интермедиатов, которые циклизуются в 1,2,3-тиадиазолы 3 (X=S) и 1,2,3,4-тиатетразолы 4 (X=S), соответственно. Иминодиазосоединения 8 (X=NR), и иминоазиды 9 (X=NR) чаще существуют в циклической форме 1,2,3-триазола 3 (X=NR) и 1,2,3,4-тетразола 9 (X=NR), а открытые формы 8, 9 стабилизируются введением электроноакцепторного заместителя к атому азота иминофункции.



В данной работе обобщены данные о перегруппировках и трансформациях 1,2,3-тиадиазолов.



1,2,3-Тиадазолы легко вступают в перегруппировки: с участием одного атома боковой цепи (перегруппировки Димрота); с участием двух атомов боковой цепи (перегруппировки Корнфорта); с участием трех атомов боковой цепи (перегруппировки Болтона-Катрицкого); с участием четырех атомов боковой цепи.

В результате работы нами был обнаружен ряд новых перегруппировок в ряду 1,2,3-тиадиазолов и разработаны целенаправленные методы синтеза гетероциклических соединений (производных 1,2,3-триазола, 1,2,3-триазоло[5,1-*b*]1,3,4-тиадиазепина, 1,2,3-триазоло[5,1-*b*]1,3,4-тиадиазепина, фурана) в которых ключевой стадией является трансформация 1,2,3-тиадиазольного цикла.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 13-03-00137).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

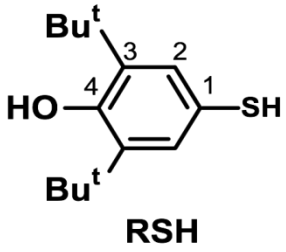
ЦИТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ОЛОВА НА ОСНОВЕ 2,6-ДИ-*ТРЕТ*-БУТИЛ-4-МЕРКАПТОФЕНОЛА

Ю.А. Грачева[1], Д.Б. Шпаковский[1], Е.М. Мухатова[2], Е.Р. Милаева[1]

[1]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия
[2]Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия
e-mail: Jullina74@mail.ru

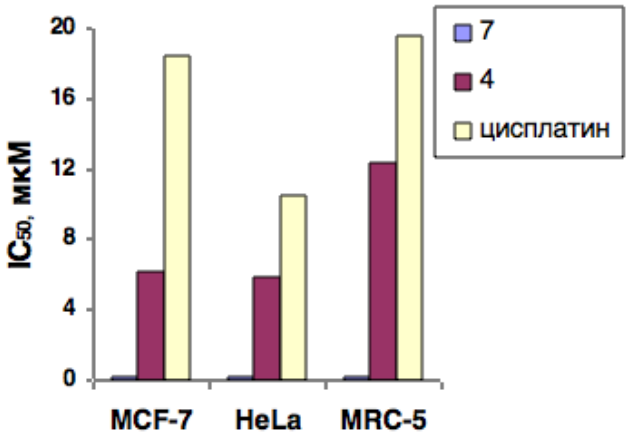
Оловоорганические соединения являются перспективными кандидатами для создания противоопухолевых лекарственных препаратов. Цитоксичность оловоорганических соединений обусловлена связыванием атома Sn с SH-группами белков, а также индуцированием окислительного стресса организма. Введение в молекулы оловоорганических соединений антиоксидантного фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола – миметика витамина Е способствует снижению токсичности по отношению к здоровым клеткам.

Целью настоящей работы являлось изучение цитоксической активности оловоорганических соединений (1-7) на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола [1]. Серия оловоорганических соединений охарактеризована методами ЯМР ^{1}H, ^{13}C, ИК и РСА.



RSH

$Me_2Sn(SR)_2$ (**1**);
$Et_2Sn(SR)_2$ (**2**);
$(n\text{-}Bu)_2Sn(SR)_2$ (**3**);
$Ph_2Sn(SR)_2$ (**4**);
$R_2Sn(SR)_2$ (**5**);
Me_3SnSR (**6**);
Ph_3SnSR (**7**);



Исследования оловоорганических соединений с меркаптофенольными фрагментами проводили на клеточных линиях рака молочной железы человека (MCF-7) и шейки матки человека (HeLa), а также по отношению к здоровым клеткам (MRC-5). Показано, что соединения 2, 3, 4, 6 и 7 проявляют высокую цитоксическую активность по сравнению с цисплатином. Наибольшей токсичностью против раковых клеточных линий обладает производное триалкилолова 7, характеризующееся высокой липофильностью. Значения IC_{50} для 7 составляют 0.16±0.01 и 0.25±0.03 μM дляMCF-7и HeLa, соответственно. Следует отметить, что комплекс дифенилолова 4, содержащий два фенольных фрагмента, проявило значительно меньшую токсичность на здоровых клетках (MRC-5) по сравнению с раковыми. Продемонстрировано, что введение фрагментов 2,6-ди-*трет*-бутилфенола снижает цитотоксичность комплексов по отношению к здоровым клеткам. Эти результаты открывают возможность для поиска новых противораковых препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 14-03-00611, 14-03-01101, 12-03-00776, 13-03-12460).

Литература

[1] D.B. Shpakovsky, C.N. Banti, E.M. Mukhatova, Yu.A. Gracheva, V.P. Osipova, N.T. Berberova, D.V. Albov, T.A. Antonenko, L.A. Aslanov, E.R. Milaeva, S.K. Hadjikakou, *DaltonTrans.*, 2014, inpress, DOI: 10.1039/c3dt53469c.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ВЛИЯНИЕ ПОЛИАМИДОАМИННЫХ ДЕНДРИМЕРОВ НА СВОЙСТВА АКТИВАТОРОВ ПЛАЗМИНОГЕНА

Д.А. Гулин, Л.И. Мухаметова, Е.М. Захарова, Р.Б. Айсина, К.Б. Гершкович
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет

Стрептокиназа (СК) и урокиназа (УК) используются в клинике в качестве тромболитических агентов. Оба агента превращают циркулирующий в крови плазминоген в фермент плазмин (ПЛ), который растворяет фибрин тромба. Фермент УК прямо активирует плазминоген, а не активный белок СК образует эквимолярный комплекс с плазминогеном, который быстро превращается в комплекс ПЛ-СК, способный активировать избыток плазминогена. Из-за низкой стабильности и быстрого клиренса из кровотока терапия тромбозов проводится введением высоких доз СК и УК, что вызывает значительные побочные эффекты. Дендримеры – монодисперсные, наноразмерные разветвленные полимеры со сферической структурой, регулируемыми размерами и большим числом активных сайтов находят все большое применение в биологии и медицине. Поверхность, оболочка и ядро дендимеров могут быть использованы для переноса лекарств и других молекул. Полиамидоаминные (ПАМАМ) дендримеры имеют этилендиаминное ядро и их ветви сконструированы из метилакрилата и этилендиамина, при этом их половинные поколения содержат на поверхности карбоксильные группы, а целые поколения-аминогруппы. Благодаря электростатическим взаимодействиям дендримеры могут образовывать комплексы с различными лекарствами, изменяя свойства последних (растворимость и стабильность). Влияние дендримеров на свойства ферментов пока не исследовано.

Цель. Изучение влияния ПАМАМ дендримеров G1.5, G2.5 и G3.5 на различные виды активностей СК и УК.

Методы. Амидазные активности ферментов определяли по скорости гидролиза специфических низкомолекулярных хромогенных субстратов (S-2251 для ПЛ и ПЛ-СК и S-2444 для УК). Активаторные активности СК и УК определяли с помощью сопряженного метода, основанного на измерении скорости активации плазминогена в присутствии субстрата плазмина S-2251. Фибринолитическую активность СК определяли двумя методами - по времени полного лизиса и по скорости лизиса фибринового сгустка, а УК только вторым методом.

Результаты. ПАМАМ дендримеры G1.5, G2.5 и G3.5 не оказывали влияния на амидазные активности ПЛ, ПЛ-СК и УК при увеличении молярного соотношения [фермент]:[дендимер] от 1:1 до 1:20. Обнаружено, что при молярных соотношениях [фермент]:[дендимер] от 1:1 до 1:100 ПАМАМ дендримеры всех трех поколений увеличивают скорость активации плазминогена СК в 3.5 -4 раза, в то время как скорость активации плазминогена УК заметно возрастает (в 1.2-1.6 раза). только в присутствии дендримера G3.5. Изучение влияния дендримеров на время полного лизиса сгустка под действием СК (в пределах 1 – 3 мин), показало, что ее фибринолитическая активность зависит как от соотношения, так и от времени предварительной инкубации СК с дендримерами. После инкубации с дендримерами G1.5 и G2.5 активность СК возросла в 1.5- 2 раза, а с дендримером G3.5 - незначительно снизилась. Однако дендримеры G1.5, G2.5 и G3.5, добавленные в раствор над фибриновым сгустком одновременно со СК или УК (т.е. без их преинкубации), не влияли на скорость лизиса фибринового сгустка (измеряемого 2 - 4 ч), что, возможно, связано с более сильным связыванием дендримеров с фибрином.

Заключение. При инкубации ПАМАМ дендримеров G1.5, G2.5 и G3.5 со СК и УК образуются комплексы за счет электростатических взаимодействий карбоксильных групп дендримеров и аминогрупп белка. Дендримеры в составе этих комплексов повышают плазминоген-активаторную и фибринолитическую активность СК и УК, т.е улучшают взаимодействие этих активаторов с белковыми субстратами, но не влияют на их амидазные активности, т.е их действие на н/м субстраты.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

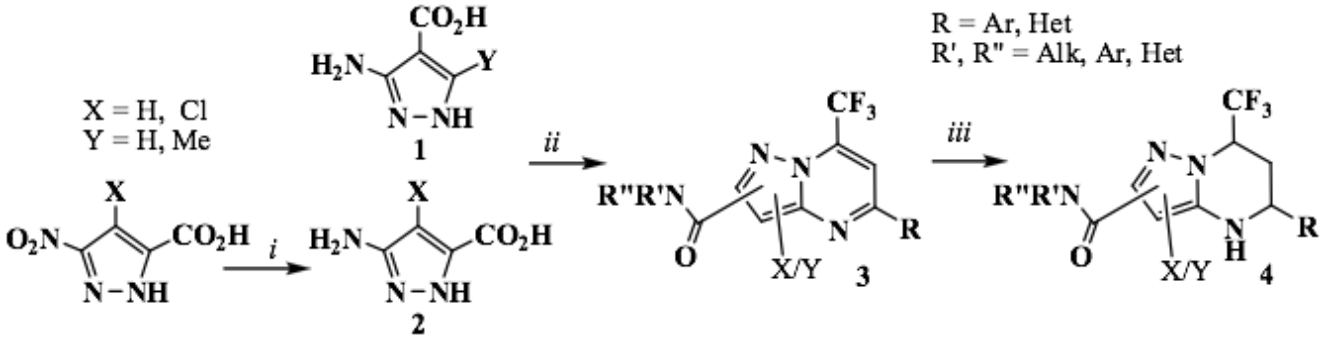
УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 7-ТРИФТОРМЕТИЛПИРАЗОЛО[1,5-a]ПИРИМИДИНОВ.

И.Л. Далингер, И.А. Вацадзе, Т.К. Шкинева

Институт Органической Химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., д.47, Москва, 119991, Россия, E-mail: dalinger@ioc.ac.

Известно, что производные пиразоло[1,5-a]пиримидина обладают высокой биологической активностью. Этот структурный фрагмент присутствует в целом ряде лекарственных средств с разнообразной физиологической активностью, например, противоэпилептических и седативных препаратах, антидепрессантах, препаратах для лечения расстройств сна [1]; противоопухолевых препаратах [2].

Нами разработан универсальный, пригодный для использования в параллельном комбинаторном синтезе, эффективный метод получения широкого круга ранее неизвестных 7-трифторметилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-2-карбоксамидов 3 и их 4,5,6,7-тетрагидро-производных 4 [3]. Соединения 4, являющиеся аналогами пуринов, могут быть использованы как антиметаболиты в пурин-зависимых биохимических реакциях [4], кроме того, недавно показано, что некоторые из производных 4 являются потенциальными кандидатами для включения в комбинированную терапию резистентных форм туберкулеза [5].



i: 1. N_2H_4-Ni_{Raney}/H_2O, 70 °C, 6 h, 2. HCl;
ii: 1. β-дикетон/AcOH - 2N HCl, 90 °C, 5 h; 2. $SOCl_2$/CCl_4, 80 °C, 6 h; 3. NHR'R"/MeCN, 80-90 °C;
iii: $NaBH_4$ (3 eqv)/EtOH, 3 h, 20-25 °C

В качестве исходных соединений нами были использованы как известные аминокислоты 1, так и впервые полученные (в результате разработанного нами способа восстановления нитрогруппы N_2H_4 в воде в присутствии Ni Ренея [6]) N^1-незамещенные 3(5)-аминопиразол-карбоновые-5(3) кислоты 2, представляющие интерес для разработки на их основе препаратов для лечения дислипедимии [7], болезней Альцгеймера, Крейцфелда-Якоба и др [8].

На основе циклизации аминокислот 1,2 с CF_3-содержащими β-дикетонами получены 7-трифторметилпиразоло[1,5-a]пиримидины 3. Восстановление последних боргидридом натрия в спирте с хорошим выходом приводит к тетрагидропроизводным 4, причем именно наличие трифторметильной группы способствует их образованию.

[1] (a) Selleri S., et al., *J. Med. Chem.*, 2005, *48* (21), 6756; (b) Neubauer D.N., *Expert. Opin. Invest. Drugs*, 2005, *14* (10), 1269; (c) Holzinger E., *Drugs*, 2005, *8* (5), 410; (d) Gilligan P.J., Li Y.-W., *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, 2004, *7* (4), 487.
[2] Fraley M.E., Hoffman W.F., Rubino R.S., et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, *12*, 2767.
[3] Dalinger I.L., Vatsadze I.A., Shevelev S.A., Ivachtchenko A.V., *J. Comb. Chem.*, 2005, *7* (2), 236.
[4] Aggarwal R., Sumran G., Garg N., Aggarwal A., *Europ. J. Med. Chem.*, 2011, *46*, 3038.
[5] Yokokawa F., Wang G., Chan W.L., et al., *ACS Med. Chem. Lett.*, 2013, 4, 451.
[6] Далингер И.Л., Вацадзе И.А., Шкинева Т.К., и др., *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, (8), 1589.
[7] Skinner P.J., Webb P.J., Sade C.R., et al., *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 2009, (19), 4207.
[8] (a) Rzepecki P., et al., *Synthesis*, 2003, (12), 1815; (b) Rzepecki P., et al., *J. Org. Chem.*, 2004, *69*, 5168; (c) Dessen D., et al., *J. Med. Chem.*, 2007, *50*, 5161.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА N-АЛКИЛИРОВАННЫХ ДИАМИНОТИАДИАЗОЛОВ И ГУАНАЗОЛОВ

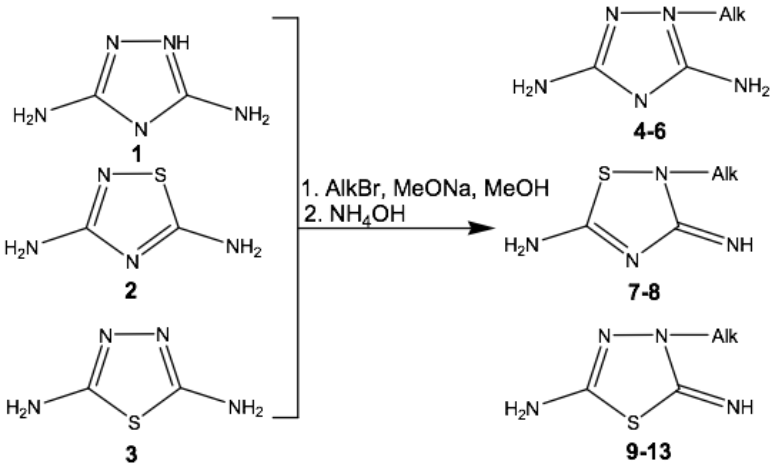
Е.А. Данилова, Ю.В. Бутина, М.А. Тютина, Т.В. Кудаярова, М.К. Исляйкин

ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный химико-технологический университет»

3,5-Диамино-1,2,4-триазол (1), 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол (2), 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазол (3) и их производные обладают целым рядом практически ценных свойств. Они проявляют гербицидные, ингибирующие стабилизирующие свойства, являются лекарственными препаратами [1-7].

Принимая во внимание важность алкилпроизводных азолов, изучение реакции алкилирования по циклическому атому азота диаминоазолов является актуальным.

Алкилирование диаминоазолов проводили в среде метанола в присутствии метанолята натрия [5, 6].



Alk = C_5H_{11} (4, 7, 9), $C_{10}H_{21}$(5, 8, 10), $C_{12}H_{25}$(6, 11), $C_{15}H_{31}$(12), $C_{16}H_{33}$ (13)

Мониторинг реакции алкилирования проводили с привлечением газожидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. После проведения реакции алкилирования полученные соли обрабатывали водным раствором аммиака. Целевые продукты 4-13 экстрагировали хлороформом. Очистку соединений осуществляли многократной промывкой гексаном. Строение синтезированных N-алкилзолов установлено на основании данных электронной, ИК, ^{1}H ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

Приводятся данные по изучению антибактериальных свойств синтезированных соединений.

Литература.

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Новый путь к поиску лекарств / М: Вузовская книга, 2011. 360 с.
2. Pat. 4318913 (US). 1982.
3. Dunstan A.R. et al. // Tetrahedron Lett., 1998, Vol. 39, I. 43. P. 7983-7986.
4. Pat. 5028716 (US). 1991.
5. Gema de la Torre, Torres T. // J. Org. Chem., 1996.V.61. P. 6446-6449.
6. А.А. Иволин, А.А. Воронцова, Е.А. Данилова, В.В. Быкова, Н.В. Усольцева. / Материалы Общероссийской с международным участием научной конференции 22-24 мая 2012 г. Томск. С. 151-152.
7. Семиголовский Н. Ю. // Анестезиология и реаниматология. - 1998. - №2. – с. 56 – 59.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, № 12-03-00364а.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

5-АЛКИЛ-3-(3-ПИРИДИЛ)ИЗОКСАЗОЛЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТЬЮ.

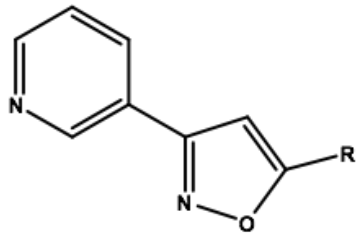
***О.В. Демина*[1], *Н.Е. Беликов*[1], *В.И. Швец*[2], *С.Д. Варфоломеев* [1], *А.А. Ходонов*[1,2]**

[1] *ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4, Россия*

[2] *ФГБОУ ВПОМосковский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, пр-т Вернадского, 86, Россия*

Разработка новых антиагрегационных веществ на основе гетероциклов, необходимых для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, является актуальной задачей биоорганической и медицинской химии [1]. Эти соединения необходимы для направленной коррекции работы системы гемостаза, критическим звеном которой являются тромбоциты, предотвращающие потерю крови при повреждении кровеносного сосуда путем образования «белого» тромба. Процесс активации тромбоцитов связан с высвобождением и превращением внутриклеточной арахидоновой кислоты в эйкозаноиды, и избирательное воздействие на метаболизм эйкозаноидов позволило бы регулировать процессы кровотока и воспаления. Достаточно селективную химическую регуляцию процессов в тромбоците можно выполнить при использовании агонистов и антагонистов рецепторов, включенных в каскад арахидоновой кислоты, в том числе и рецепторов TxA_2, а также ингибиторов первого фермента каскада – циклооксигеназы. Наиболее важными являются разработки как селективных антагонистов TP рецептора, так и антиагрегационных соединений двойного действия, влияющих как на TP рецептор, так и на тромбоксансинтетазу.

Нами впервые был синтезирован ряд новых 5-алкил-3-(3-пиридил)изоксазолов, обладающих антиагрегационной активностью [2]. Эта серия соединений была синтезированапо отработанной схеме с использованием реакции [3+2]циклоприсоединения из исходного гидрохлорида хлорангидрида 3-пиридилгидроксимовой кислоты и терминальных алкинов, с подтверждением структур веществ методами ЯМР-спектроскопии (^{1}H- и ^{13}C-ЯМР) и масс-спектрометрии. Нами были исследованы кинетические особенности процесса агрегации тромбоцитов человека при использовании данных веществ в качестве ингибиторов агрегации, инициированной арахидоновой кислотой, определены IC_{50}. Данные соединения являются возможными антагонистами рецептора TxA_2.



,

R = CH_3, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, C_6H_{13}, C_7H_{15}, $C_8H_{17/}$

Работа была частично поддержана грантом РФФИ (проект № 14-04-01701а) и грантом Президента Российской Федерации для молодых ученых – кандидатов наук (проект № МК-6901.2013.4).

1. Демина О.В., Ходонов А.А., Швец В.И., Варфоломеев С.Д. // Биол. Мембраны. – 2002. – Т. 10, с. 115-152.
Демина О.В., Беликов Н.Е., Швец В.И., Варфоломеев С.Д., Ходонов А.А. // Заявка на патент РФ № 2013132139.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НОВЫЙ МЕТОД ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗА ТОПОЛОГИИ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ ДЛЯ ДИЗАЙНА АПТАМЕРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.О.Залевский[1], М.П.Захаров[1], А.В.Дюба[2], А.В.Головин[1]

[1]Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ
[2]НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского МГУ
dyubon@gmail.com

ДНК-аптамеры — синтетические одноцепочечные олигонуклеотиды, способные высокоспецифично связываться с определенными мишенями (от низкомолекулярных соединений до некоторых ферментов). В отличие от своих функциональных аналогов — моноклональных антител, аптамеры характеризуюся простотой синтеза и хранения, низкой иммуногенностью и легкостью модификации. В настоящий момент разрабатываются лекарства на основе аптамеров к различным элементам каскада свертывания крови (тромбин, фактор фон Виллебранда), препараты против различных онкологических заболеваний, дегенерации сетчатки и т.д.

Однако разработка лекарств на основе аптамеров все еще остается неординарной задачей, во многом из-за сложной трехмерной структуры аптамеров, обуславливающей специфическое взаимодействие с мишенью. Поэтому для рационального дизайна лекарств на основе аптамеров необходимо иметь удобный инструмент, который позволит быстро оценить изменения ключевых элементов трехмерной структуры и их стабильность после внесения модификаций в первичную структуру аптамера.

К сожалению, существующие методы для определения третичной структуры: рентгеноструктурный анализ и методы ядерно-магнитного резонанса, — достаточно трудоемки. Хорошей альтернативой может быть метод спектроскопии кругового дихроизма (КД). Он основан на том, что молекула аптамера со сложной топологией неодинаково поглощает право- и левополяризованный свет. Спектр КД зависит от оптических свойств хромофоров, входящих в состав молекулы (в случае аптамеров это азотистые основания), а также от их взаимного расположения, что и обуславливает чувствительность метода. Однако до сих пор применение метода КД было ограничено ввиду отсутствия теоретической базы для интерпретации кривых КД.

В данной работе мы представляем новый комбинированный метод, связывающий структурные данные молекулярно-динамического моделирования с полученными экспериментальными спектрами КД. В качестве “связующего звена” используется теоретическая модель диполь-дипольного взаимодействия, позволяющая рассчитать спектр КД и поглощения аптамера на основе координат его атомов.

Для разработки и тестирования метода исследовались 4 олигонуклеотида, формирующих характерный для аптамеров структурный мотив — G-квадруплекс, или «стопку» гуаниновых квартетов, каждый из которых представлен четырьмя гуанинами, лежащими в одной плоскости. При помощи моделирования молекулярной динамики и применения алгоритмов кластеризации мы получили набор наиболее представленных конформаций для каждого из изучаемых квадруплексов, а также оценили стабильность квадруплекса с такой топологией. На основе полученных структур при помощи разработанной нами модели диполь-дипольных взаимодействий были рассчитаны индивидуальные спектры КД каждой конформации из ансамбля. Анализ расчетных спектров показал, что даже незначительные изменения конформации квадруплекса приводят к существенным изменениям спектра КД, что говорит о большой чувствительности метода.

Сравнение экспериментальных и расчетных данных позволяет утверждать о наличии однозначного соответствия между оценкой стабильности квадруплексов, соответствующими расчетными спектрами и спектрами, полученными экспериментально.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

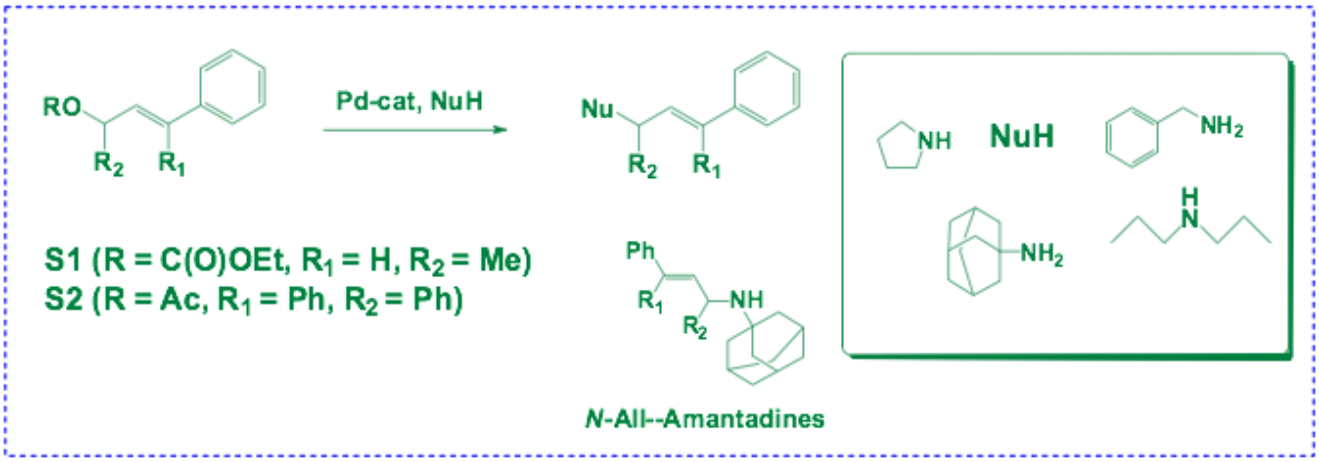
ПОЛУЧЕНИЕ ЭНАНТИОЧИСТЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ БИОАКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ Pd-КАТАЛИЗИРУЕМЫХ АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

***С.В. Жеглов*, В.К. Гаврилов, И.М. Новиков, В.В. Луговский, М.Г. Максимова, К.Н. Гаврилов**

ФГБОУ ВПО Рязанский государственный университет имени С.А. Есенина

Одним из ведущих направлений синтеза основных компонентов энантиочистых лекарственных препаратов является асимметрический синтез с использованием каталитического количества индуктора хиральности. Такой подход успешно реализуется, в частности, в энантиоселективном металлокомплекном катализе с привлечением лигандов фосфитной природы.

Осуществлено Pd-катализируемое аллильное аминирование 1-аминоадамантаном субстратов S1 и S2 с участием ахиральных лигандов. Для каждого рацемического продукта реакции составлен пакет спектральных характеристик (с привлечением данных ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии). Разработаны методики определения конверсии исходных субстратов S1 и S2, а также энантиомерного анализа продуктов каталитических реакций с их участием на хиральных стационарных фазах Kromasil® 5-AmyCoat и 5-CelluCoat.



Таким образом, разработанная авторским коллективом неизвестная ранее реакция аллильного аминирования 1-аминоадамантаном (являющимся в виде солянокислой соли известным противовирусным, антипаркинсоническим и дофаминэргический препаратом Amantadine) позволяет в одну стадию получать производные этого лекарственного средства N-All-Amantadines, имеющие аллильный фрагмент с C*-стереоцентром при атоме азота.

С использованием авторских библиотек *P*-моно, *P,N*- и *P,P*-бидентатных лигандов в Pd-катализируемых процессах асимметрического аминирования субстратов S1 и S2 другими нуклеофилами (пирролидином, дипропиламином и бензиламином) ранее было достигнуто свыше 90 % энантиоселективности (для субстрата S2) при практически количественной конверсии исходных субстратов (S1 и S2).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 14-03-00396-а и задания № 2014/378 на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ГИДРИРОВАНИЕ КРАТНОЙ СВЯЗИ В 7-ОКСАБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТЕНАХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ

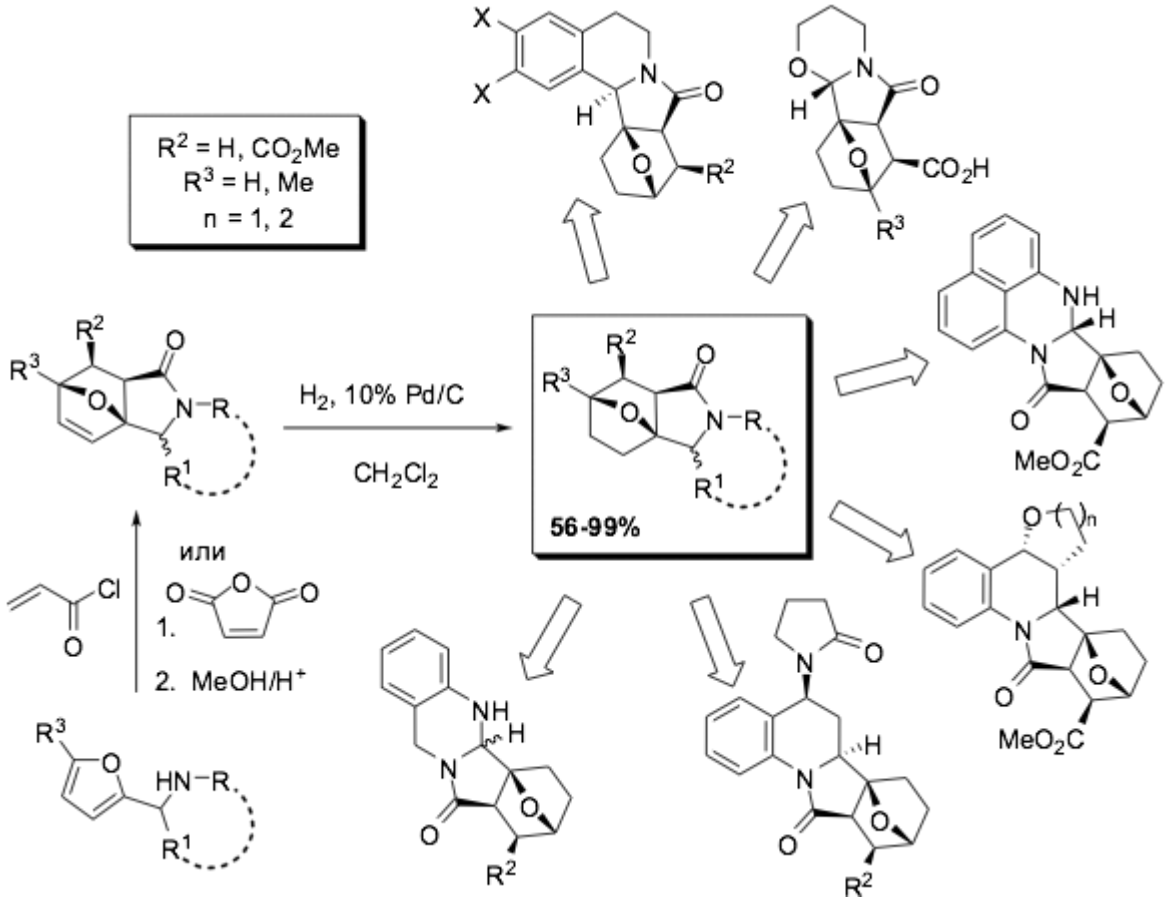
***В.П. Зайцев*[1,2], *А.В. Клейменов*[1], *Ф.И. Зубков*[1], *А.В. Варламов*[1]**

[1]*Российский университет дружбы народов*

Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6, 117198, e-mail: vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

[2]*Центр коллективного пользования «Физико-химические исследования новых материалов и каталитических систем» (ЦКП ФХИ), Россия, Москва, ул. Орджоникидзе, дом 3*

Ранее нами была показана возможность гидрирования “в потоке” двойной связи оксабициклогептенового фрагмента сочленённого с пирролидоновым кольцом с использованием проточного гидрирующего реактора «H-CubePro^{TM}» [1].



В настоящей работе нами предлагается метод гидрирования более сложных структур – эпоксиизоиндолов конденсированных с различными гетероциклами – продуктов тандемного ацилирования/внутримолекулярного циклоприсоединения остатка α,β-непредельной кислоты к азагетероциклам содержащим фурфуриламинный фрагмент [2,3]. Оптимальные условия проведения проточного синтеза: H_2 (режим “full”); съемный картридж, содержащий 10 % Pd/C; 0.025 М раствор изоиндола в ДХМ; комнатная температура; атмосферное давление; скорость потока 1 мл/мин.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13-03-00105 и грант № 13-03-90400_Укр_ф_а)

1. Е. С. Пузикова, Д. Ф. Мерцалов, М. Г. Горбачева, В. П. Зайцев, *Тез. докл. Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи»* (*Иркутск, 23-26 мая, 2013*), ФГБОУ ВПО «ИГУ», 2013, с. 130.

2. F. I. Zubkov, E. V. Nikitina, T. R. Galeev, V. P. Zaytsev, V. N. Khrustalev, R. A. Novikov, D. N. Orlova, A. V. Varlamov, *Tetrahedron*, 2014, 70, 1659.

3. V. P. Zaytsev, F. I. Zubkov, F. A. A. Toze, D. N. Orlova, M. N. Eliseeva, D. G. Grudinin, E. V. Nikitina, A. V. Varlamov, *J. Heterocycl. Chem.*, 2013, 50, S1, E18.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

РЕАКЦИЯ 1-ЦИКЛОГЕКСЕНИЛПИПЕРИДИНА С ЭФИРАМИ АРИЛХЛОРПИРОВИНОГРАДНОЙ КИСЛОТЫ – НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА РЯДА ПОЛИЗАМЕЩЁННЫХ ПИРРОЛОВ

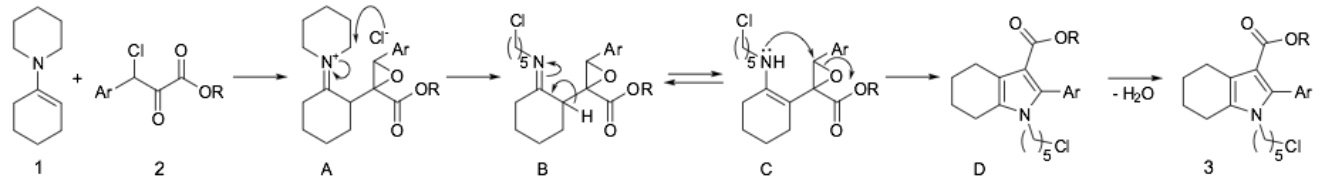
А.И. Замалетдинова, Е.А. Хафизова, С.Ф. Кадырова, Ш.К. Латыпов, О.Г. Синяшин, В.А. Мамедов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, ул. Арбузова, 8, Казань, 420088, Россия; e-mail: mamedov@iopc.ru

Пирролы – один из наиболее важных классов пятичленных гетероциклов, обладающих биологической активностью и входящих в состав многих лекарственных препаратов (антивирусных, антибактериальных и др.) и хлорофилла. Кроме того, они являются важными промежуточными продуктами в синтетической органической химии и широко используются в области разработки материалов. Известно множество хорошо документированных методов, таких как реакции Ганча, Кнорра, Пааля-Кнорра, Бартона-Зарда, Пилотти-Робинсона, Леюсена, Трофимова, для конструирования пирролов и их производных. Однако, разработка высокоэффективных и экологически безопасных методов синтеза производных пирролов, базирующихся на простых и сравнительно недорогих реагентах, является по-прежнему востребованным направлением синтетической органической химии.

В докладе представлен новый метод синтеза ряда производных полизамещённых пирролов реакцией 1-циклогексенилпиперидина с эфирами арилхлорпировиноградной кислоты.

Реакция протекает по схеме нуклеофильного присоединения по карбонильной группе, за которым следует каскадное превращение, включающее в себя а) внутримолекулярное нуклеофильное замещение типа S_N2 с образованием эпоксидного кольца A и выброс Cl^-, б) раскрытие пирролидинового кольца под действием Cl^-, в) имино-енаминную таутомеризацию B ⇄ C, г) раскрытие эпоксидного кольца с замыканием нового пирролидинового кольца D и д) выброс молекулы воды с образованием производного тетрагидроиндола 3.



Мягкие условия реакции, простота обработки реакционной смеси, высокие выхода, одно-стадийность (one-pot) процесса, а также широкий арсенал исходных соединений, являются преимуществом этого метода и делают его мощным инструментом для синтеза ряда полизамещённых пирролов.

Обсуждаются спектральные особенности полученных соединений и механизм протекания реакции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 13-03-00123-а, 14-03-31165-мол_а).

1. Мамедов, В.А.; Бесчастнова, Т.Н.; Исанов, Р.А.; Ризванов, И.Х. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2009, № 1, С. 248-250.
2. Mamedov, V.A.; Beschastnova, T.N.; Zhukova, N.A.; Gubaidullin, A.T.; Isanov, R.A.; Rizvanov, I.Kh. *TetrahedronLetters,* 2008, V. 49, P. 4658-4660.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

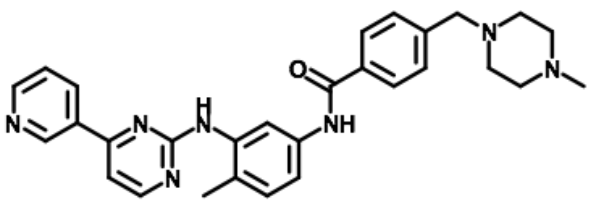
СИНТЕЗ АЛКИНОВОГО АНАЛОГА ИМАТИНИБА ДЛЯ КОНЬЮГАЦИИ С БИОМОЛЕКУЛАМИ

***А.П. Кадуцкий*[1], *Е.А. Улащик*[1], *А.С. Круглик*[1], *Н.А. Катин*[2], *В.В. Шманай*[1]**

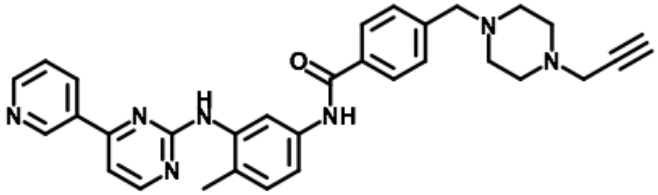
[1]*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси*
220072, г. Минск, ул. Сурганова 13, shmanai@ifoch.bas-net.by
[2]*Витебский областной онкологический диспансер*

Коньюгаты противоопухолевых препаратов с различными биомолекулами (антителами, транспортными белками, пептидами и др.), а также с полимерами и наночастицами находят все большее применение в терапии раковых заболеваний [1-3]. Ковалентное присоединение препаратов к биомолекулам и наночастицам удобно осуществимо с использованием методов «клик-химии», в частности - реакции азид-алкинового циклоприсоединения [4].

С целью получения коньюгатов противолейкозного цитостатического препарата иматиниб (1) с различными биологическими объектами и наноструктурами нами синтезирован аналог иматиниба с терминальной алкиновой связью (2).



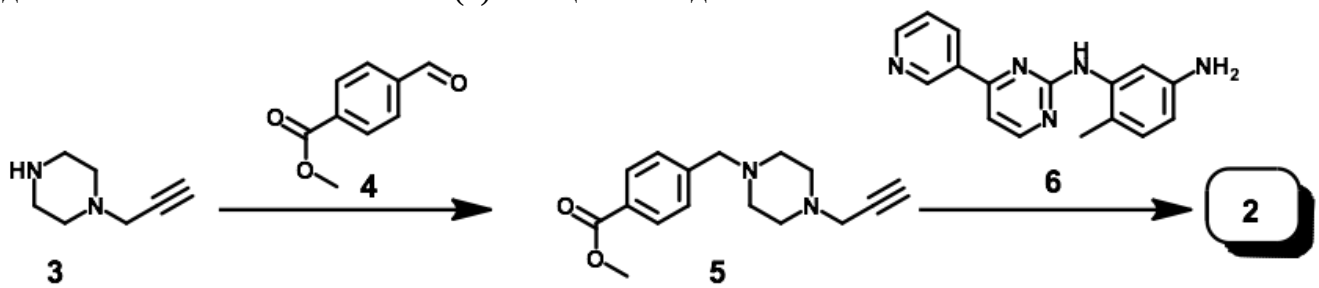
1 Иматиниб (Imatinib)



2

Метильная группа пиперазинового фрагмента молекулы иматиниба (1) не участвует во взаимодействии с белками-мишенями [5] и, таким образом, ее модификация не должна существенно повлиять на биологическую активность препарата (2).

На схеме показан синтез соединения (2) исходя из 1-(проп-2-ин-1-ил)пиперазина (3). Обработка последнего альдегидоэфиром (4) в условиях восстановительного аминирования приводит к образованию эфира (5). Гиролиз сложноэфирной группы соединения (5), переведение продукта гидролиза в хлорангидрид и последующее взаимодействие с амином (6) дало искомый аналог иматиниба (2) с общим выходом 46 %.



Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР и ИК и масс-спектрометрии.

Литература:
1. Sh. Quiles at all.J.Med.Chem., 2010, V.53, №2, p. 568.
2. H.M. Yang et all. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, V.85, №4, p.1189.
3. B. Hughes Nature Rev.Drug Discovery, 2010, V.9 p.665
4. A. H. El-Sagheer et all Chem. Soc. Rev.,2010, v. 39, p. 1388.
5. E. Weisberg et all Br. J. Cancer (2006) 94(12), p.1765.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

АДАМАНТАНОВЫЙ КАРКАС В СТРУКТУРЕ. НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ФАРМСУБСТАНЦИЙ И ПОЛУПРОДУКТОВ.

Климочкин Ю.Н.

Самарский государственный технический университет,

orgchem@samgtu.ru

Конформационно жесткий и высоколипофильный адамантановый фрагмент в современной медицинской химии рассматривается в качестве весьма популярной структурной единицы. В последние годы на рынок выведен целый ряд оригинальных фармацевтических препаратов, содержащих в структуре адамантильный радикал и имеющих индикации, отличающиеся от привычных для адамантановых соединений (противовирусная активность и действие на ЦНС).

В докладе обсуждаются результаты, полученные на кафедре органической химии СамГТУ по двум направлениям – направленный синтез низкомолекулярных ингибиторов вирусной репродукции каркасного строения (в сотрудничестве с ГНЦ ВБ «Вектор» и БелНИИЭМ) и разработка научных основ новых технологий получения фармацевтических препаратов адамантанового ряда, а также ключевых полупродуктов их синтеза (в сотрудничестве с АО «Олайнфарм»).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ГЕНЕРИРОВАНИЕ РАДИКАЛОВ ПРИ УЧАСТИИ БИОМОЛЕКУЛ. РОЛЬ КИСЛОРОДА И ПЕРОКСИДОВ

О.Т. Касаикина, Д.А.Круговов, Е.А.Менгеле

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук
Химический факультет МГУ им. М.В.Ломоносова

Окислительный стресс, как часть общего адаптационного синдрома представляет собой дисбаланс между образованием оксидантов радикальной природы – активных форм кислорода (АФК) и их восстановлением, который влияет на уровень квазистационарной концентрации короткоживущих компонентов и на уровень продуктов окисления. Ключевую роль в возникновении и развитии окислительного стресса играют реакции генерирования радикалов и других парамагнитных частиц, скорость которых, в принципе, может регулироваться магнитными изотопными эффектами и внешними магнитными полями, что дает дополнительную возможность управления окислительным стрессом.

Вопросы, рассмотренные в работе, относятся к химической биологии, химическим реакциям образования радикалов, которые протекают при физиологических условиях и в которых участвуют молекулы, входящие в состав биосистем. Обсуждаются пути образования радикалов при участии нейромедиатора ацетилхолина (ACh), фосфолипидов, глутатиона и других тиолов при взаимодействии с активными формами кислорода - гидропероксидами и пероксидом водорода.

Гидропероксиды (LOOH) являются первичными продуктами окисления многих органических веществ молекулярным O_2. В аэробных условиях небольшие количества LOOH всегда присутствуют в липидсодержащих материалах. Реакции распада и восстановления гидропероксидов часто протекают с промежуточным образованием радикалов, выход которых сильно зависит от природы реагентов, среды и температуры. Нами установлено, что радикальный распад гидропероксидов ускоряется под действием катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), в частности, четвертичных аммониевых солей. Ацетилхолин хлорид (ACh), как и катионные ПАВ, является четвертичной аммониевой солью, но не содержит объемного гидрофобного заместителя. Установлено, что ацетилхолин подобно катионным ПАВ, образует смешанные микроагрегаты с LOOH, в которых ускоряется радикальный распад LOOH, что приводит к ускорению окисления углеводородов и липидов. Методом ингибиторов с применением разных радикальных акцепторов детально изучена кинетика образования радикалов при взаимодействии ACh с гидропероксидами, липопероксидами и H_2O_2 в липидных средах. ACh хорошо растворяется в воде и не обладает поверхностной активностью, поэтому в водных растворах ACh не образует агрегатов с LOOH и не влияет на их распад. Показано, что ACh, адсорбированный на твердых носителях (целлюлоза, монтмориллонит Na), сохраняет каталитическую активность в генерировании радикалов. На примере реакции распада гидропероксида трет-бутила, катализированного ACh, установлено, что выход радикалов в отсутствие O_2 регулируется внешним магнитным полем.

В последние годы появились данные, что окислительный стресс в живых организмах сопровождается появлением trans-изомеров ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран. В норме ненасыщенные жирные кислоты имеют cis-конфигурацию. На модельных системах (in vitro) было показано, что тиильные радикалы, образующиеся из тиолов, в частности, из меркаптоэтанола и цистеина в обменных радикальных реакциях, катализируют cis-trans изомеризацию ненасыщенных жирных кислот. Представлены результаты исследования инициирования радикалов при взаимодействии гидропероксидов и H_2O_2 с меркаптоэтанолом, глутатионом и цистеином, в которых обнаружены нелинейная и немонотонная зависимость скорости процесса от концентрации пероксидов. Обсуждается сложный характер влияния тиолов на окисление липидов и cis-trans изомеризацию ненасыщенных связей в условиях окисления.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ в-ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫИ 9-[2-(2-МЕТИЛПИРИДИЛ-5)-ЭТИЛ]-3,6-ДИМЕТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРО-**г**-КАРБОЛИНА

И.Г. Конкина[1], О.В. Шитикова[1], Ю.И .Муринов[1], член-корреспондент РАН С.О. Бачурин[2]

[1]ФГБУН Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Российская федерация, г.Уфа, 450054, пр. Октября, 71 Факс: (347) 235-60-66 E-mail: irkonk@anrb.ru
[2]Институт физиологически активных веществ РАН, Российская федерация, Московская область, г. Черноголовка, 142432, Северный проезд 1 Факс: +7(496)524–9508 E-mail: bachurin@ipac.ac.ru

β-Глицирризиновая кислота (GA) - тритерпеновый гликозид из Glycyrrhizaglabra или Glycyrrhizauralensis, на основе которой был получен ряд супрамолекулярных комплексов с различными лекарственными веществами. Это позволило для многих из них снизить терапевтические дозы, улучшить растворимость, уменьшить побочные эффекты, расширить спектр биологической активности, повысить биодоступность.

Направленный поиск новых биологически активных соединений на основе комплексов включения (``хозяин-гость``) привлекателен также и тем, что способствует снижению затрат на доклинические и клинические исследования.

В данной работе методами электронной, ИК- и ЯМР-спектроскопии было изучено взаимодействие GA с 9-[2-(2-метилпиридил-5)-этил]-3,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболином (Dim), дигидрохлорид которого является действующим веществом антигистаминного препарата ``Димебон``. В настоящее время Dim известен как перспективный мультицелевой нейропротекторый препарат, способный эффективно действовать на широкий спектр биологических мишеней, играющих важную роль в инициации и развитии нейродегенеративных процессов в мозге.

Методом молярных отношений в спектрофотометрическом варианте определен стехиометрический состав образующегося в среде этанола соединения, который отвечает соотношению Dim:GA = 1:4, характерному для комплексов GA, сформированных по типу ``хозяин-гость``. Сравнение ИК-спектров исходных соединений и выделенного продукта Dim-GA также показало наличие изменений, характерных для образования комплексов по типу соединений включения.

Для подтверждения предположения об образовании между молекулами GA и Dim соединений клатратного типа и определения мест локализации связей, за счет которых происходит взаимодействие, был использован метод спектроскопии ЯМР ^{1}H,^{13}C и ^{15}N с применением стандартного набора одно- и двумерных методик. Проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C композиций Dim-GAв MeOD-d4при соотношениях компонентов 2:1, 1:1, 1:2 и 1:4.

Полученные результаты показали, что взаимодействие между Dim и GAв спиртовых растворах происходит с участием как гидрофильной, так и гидрофобной частей молекул GA, объединенных в самоассоциаты. Кластеры молекул GA взаимодействуют через систему сопряженных связей в тритерпеновой части молекулы $\Delta^{12,13}$ – карбонильная группа с ароматическими системами индольного и пиридинового фрагментов Dim, а также по кислотно-основному типу с преимущественным участием карбоксильных групп остатков глюкуроновых кислот в углеводной части GA и атома азота Dimв тетрагидропиридиновом цикле. Необходимо отметить, что, вовлечение пиридинового фрагмента молекулы Dim вэндолипофильную полость кластераGA-GA усиливается при``погружении`` молекулы Dim в ассоциат из двух молекул GA, и, далее, из четырех молекул, что, вероятно, способствует формированию стабильного соединения по типу ``хозяин-гость``.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

THE PROBLEMS OF CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, BIOORGANIC AND BIOMOLECULAR CHEMISTRY, AND MEDICINAL CHEMISTRY IN RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN

G.N. Konnova

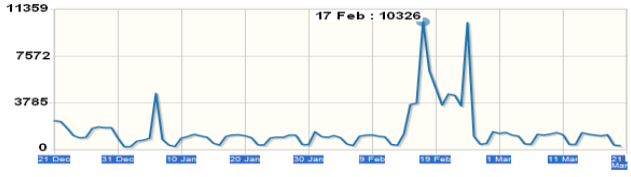
Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Editorial office, Moscow, Russia
konnova@orc.ru

Russian Chemical Bulletin is International Edition of a prominent Russian Journal *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya*. It was founded in 1936 and has been published in English since 1952. During these years, the Journal has become one of the leading Russian periodicals in chemistry. Russian-language version is published by the Russian Academy of Sciences, while theEnglish-language version is published by *Springer*.The Editorial Board of the journal includes prominent chemical scientists, in particular, thirteen full members and ten corresponding members of the RAS. The foundation in 1995 of the International Advisory Board with participation of renowned chemical scientists from various countries including three Nobel Prize winners in chemistry also contributed to the high scientific level and international prestige of the journal.

Since 1993, the journal has published papers presenting the results of original studies as full papers, brief communications, and letters to the Editor, but also analytical reviews, in particular, authors' reviews and predictive analytical papers on topical issues of the chemical science. During this period, the volume of the journal increased more than 1.5-fold, which considerably shortened the publication time and made it possible to extend the journal coverage, first of all, by including papers in Chemistry of Natural Compounds, Bioorganic and Biomolecular Chemistry, Medicinal Chemistry, Supramolecular Chemistry, Polymer Chemistry, Nanochemistry, Materials Chemistry, and interdisciplinary articles. Besides ordinary issues, containing materials on different areas of chemical science, specialised issues are regularly published (for example, see issues 7, 2002, 1, 12 2010, 4 2011 and 5 2014 containing materials on Bioorganic and Biomolecular Chemistry, and Medicinal Chemistry). In 2013, more than 350 papers from 100 scientific centres of the Russian Federation and 30 scientific centres from the former USSR and other foreign countries were published.

In recent years, the Journal has become widely known in Russia and abroad. The journal is abstracted and indexed in the following base dates: RZhKhimiya, Chemical Abstracts, Chemical Titles, Current Contents/Physical, Chemical and Earth Sciences, Reaction Citation Index, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded, The ISI Alerting Services, Chemistry Citation Index, and Energy Research Abstracts. Information about the Journal and the publications is available at the websites of the Journal (www.russchembull.ru) and Springer (www.springerlink.com). The electronic versions of the journal are available online for subscribers. Since 2005, all papers published in English starting with the first journal issue, which appeared in 1952, are available in the electronic library of Springer. In terms of the number of downloads of the full texts of online articles, *Russian Chemical Bulletin* has the highest score among Russian journals, markedly exceeding the average level (more than 1000 downloads per day on average, Information about the journal is available at www.springer.com/11172), which attests to the high need for the Journal. In addition, subscription for the online version markedly increased. Several hundreds of both individual institutions and large consortia combining many institutions have subscribed for the Journal, which made the access to the Journal global.

Full text article down-loads



We invite researchers to take part in preparing of issues of the Journal. Perfectly prepared articles are published 4 months after submission; for letters to the Editor this period is even shorter (2 months).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

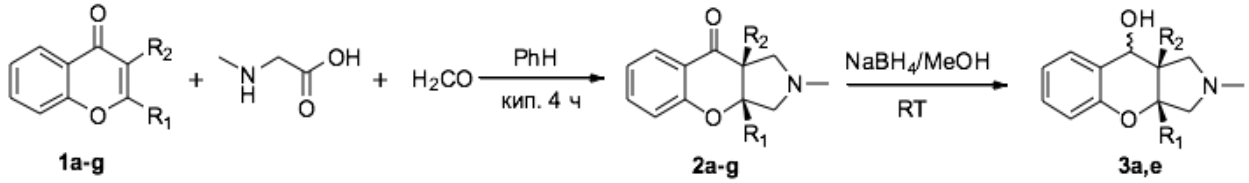
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХРОМОНОВ С НЕСТАБИЛИЗИРОВАННЫМИ АЗОМЕТИН-ИЛИДАМИ

***М.Ю. Корнев*, Е.М. Буев, В.С. Мошкин, В.Я. Сосновских**

Уральский федеральный университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина

Использование азометин-илидов – удобный способ получения замещенных пирролидинов из электронодефицитных алкенов. В продолжение нашей работы по исследованию реакций замещенных хромонов мы изучили их взаимодействие с нестабилизированными азометин-илидами, образующимися *in situ* из саркозина и формальдегида, а также пролина и формальдегида. Продукты этих реакций структурно близки к алкалоидам элеокарпинового ряда и перспективны для разработки новых лекарственных средств.

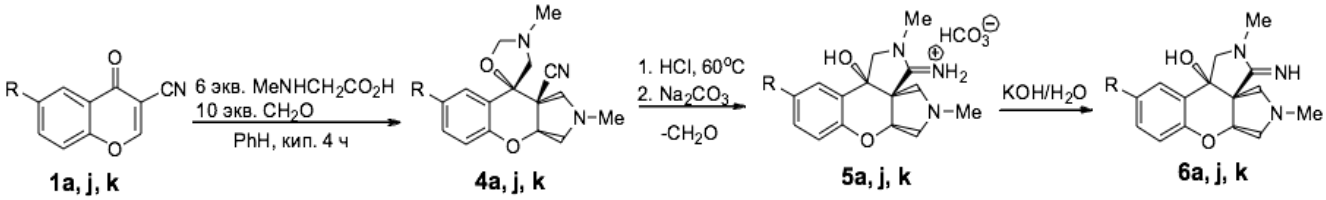
Кипячение смеси хромона 1a-g(1 экв.), саркозина (1 экв.) и параформальдегида (1.5 экв.) в бензоле в течение 4 ч с азеотропной отгонкой воды приводит к образованию моноаддуктов 2a-g, которые были выделены в виде гидрохлоридовс выходами 46–89%. 2-Метилхромон и флавон в указанных условиях в реакцию не вступают, а незамещенный хромон даже при 6-кратном избытке саркозина дает продукт лишь с 20%-ной конверсией по данным ЯМР ^{1}H. Аддукты 2a,e могут быть восстановлены $NaBH_4$ до соответствующих пирролидинохроманолов 3a,e.



1a-g **2a-g** **3a,e**

R_1 = H, R_2 = CN (**a**), CO_2Me (**b**), $CON(CH_2)_5$ (**c**), Br (**d**);
R_2 = H, R_1 = CF_3 (**e**), CF_2CF_2H (**f**), CO_2Et (**g**)

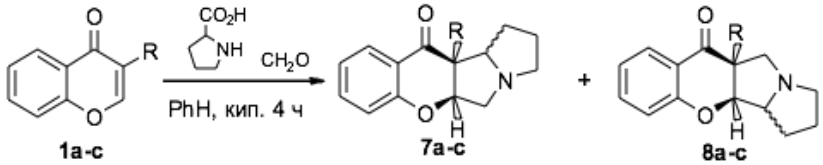
Установлено, что с избытком азометин-илида в тех же условиях 3-цианохромоны 1a,j,k стереоселективно реагируют с образованием спиро-оксазолидинов 4. Мы предположили, что раскрытие оксазолидинового кольца вызовет удаление аминоацетальной метиленовой группы и последующую нуклеофильную атаку аминометильной группы по цианогруппе. Действительно, нагревание двойных аддуктов 4 в избытке 6M HCl и обработка Na_2CO_3 позволили получить гидрокарбонаты 5, которые при обработке KOH были переведены в ожидаемыебензопиранодипирролидины 6. Стоит отметить, что последние обладают повышенной устойчивостью к гидролизу и даже после кипячения в AcOH или HCl остаются неизмененными.



1a, j, k **4a, j, k** **5a, j, k** **6a, j, k**

R = H (**a**), Me (**j**), Cl (**k**)

Реакции хромонов 1a–c с азометин-илидом из пролина и формальдегида привели к смеси регио- и стереоизомеров 7 и 8, разделить которые не удалось.



1a-c **7a-c** **8a-c**

Таким образом, акцепторные заместители в хромоне способствуют протеканию реакций [3+2] циклоприсоединения азометин-илидов; донорные заместители, напротив, делают реакцию невозможной. Найденная нами реакция 3-цианохромонов с избытком саркозина и рециклизация полученного продукта является удобным способом синтеза неизвестных ранее 1-бензопирано[2,3-*c*:3,4-*c'*]дипирролидинов. Строение всех продуктов подтверждено данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементного анализа.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫЕ КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИЕ НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Д. В. Королев[1,2], В. Н. Постнов[1,3], М. М. Галагудза [1,2], Е. Б. Наумышева[1,3], Д. В. Постнов[3], И. С. Усков[1]

[1] ФГУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова»
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П Павлова
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, химический факультет

В настоящее время свойства кремнеземных наночастиц достаточно хорошо изучены. Предложен способ пассивной и активной адресной доставки лекарственных препаратов в поврежденный миокард на их основе [1]. Однако неорганические кремнеземные наночастицы могут накапливаться в организме, а в некоторых случаях, и вызывать негативные побочные эффекты [2]. Поэтому особенный интерес представляет поиск новых носителей на основе кремнезема, которые обладали бы повышенной способностью к биодеградации.

Настоящая работа посвящена поиску новых наноразмерных носителей лекарственных препаратов и комплексному исследованию их свойств.

Разработана методика синтеза наночастиц полиорганосилоксана со средним размером 3 и 150 нм и сульфированного кремнезема со средним размером 195 нм.

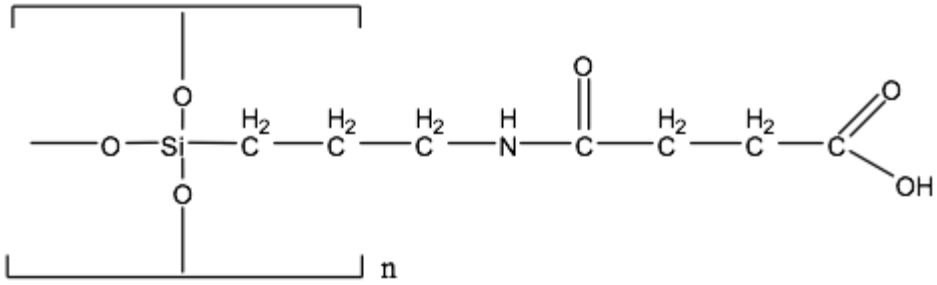


Рисунок 1. Структурная формула полиорганосилоксана

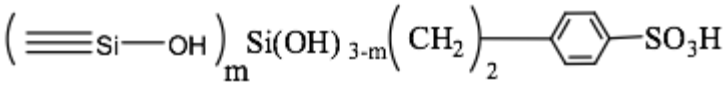


Рисунок 2 — Структурная формула сульфированного кремнезема

Для оценки острой токсичности носителей осуществлялось внутривенное введение полиорганосилоксана в физиологическом растворе в концентрации 16 мг/мл, что соответствовало концентрации исследованного авторами ранее раствора аэросила А-380 с концентрацией 2 мг/мл [1]. Суспензия наночастиц сульфированного кремнезема имела концентрацию 2 мг/мл.

Инфузию проводили в количестве 1 мл в течение 10 мин.

Эксперименты выполнялись на крысах самцах линии Wistar, массой 250-300 грамм. В качестве наркоза использовался хлоралгидрат в дозировке 480 мг/кг.

Наличие острой токсичности оценивали по изменению показателей в двух точках: за две минуты до внутривенного введения суспензии и через 10 минут после окончания введения.

Статистически значимые изменения анализируемых показателей в ходе эксперимента отсутствовали. Это свидетельствует об отсутствии острой токсичности исследованных наноразмерных носителей.

Работа выполнена на базе оборудования Ресурсного центра Санкт-Петербургского государственного университета "Инновационные технологии композитных наноматериалов".

Литература

1. Passive targeting of ischemic-reperfused myocardium with adenosine-loaded silica nanoparticles/ Galagudza M., Korolev D., Postnov V. et al.// International Journal of Nanomedicine, 2012, N 7.— P. 1671–1678.

2. In Vivo Toxicity of Intravenously Administered Silica and Silicon Nanoparticles/ Zhuravsky S., Korolev D., Galagudza M. et al.// Materials, 2012, N 5.— P. 1873-1889.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МОНОМЕРНЫЕ И ОЛИГОМЕРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 5-АРИЛПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

К.В. Кудрявцев

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы 1/3, 119991, Москва, Россия, e-mail: kudr@org.chem.msu.ru .

Одной из важнейших целей установления и исследования механизмов биологической активности синтетических и природных соединений является создание потенциального лекарственного препарата для терапии патологических состояний, связанных с изучаемой биологической активностью. Увеличивающиеся затраты фармацевтической промышленности на разработку и продвижение новых лекарственных средств приводят к эволюционированию процесса открытия лекарств, в котором значительное место отводится университетским исследованиям в области медицинской химии. С использованием медицинско-химических подходов, основанных на методах молекулярного моделирования, концепции привилегированных структур, методах конструирования препарат-ориентированных биологически активных веществ, базирующихся на структурных данных лигандов и биологических мишеней, нами разработаны эффективные методы синтеза новых мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот [1], для которых теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены следующие виды биологической активности: ингибирование сортазы А *S. aureus*; ингибирование тромбина; антитромбоцитарная активность; пролонгированное антиоксидантное действие; противораковая активность, основанная на задержке развития клеток в определённой фазе цикла; противоязвенная активность *in vivo*, основанная на цитопротекторном действии [2].

Литература

[1]. (*а*) K.V. Kudryavtsev, M.Yu. Tsentalovich, A.S. Yegorov, E.L. Kolychev. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, *43*, 1461. (*б*) К.В. Кудрявцев, Н.В. Нуколова, О.В. Кокорева, Е.С. Смолин. *ЖОрХ* **2006**, *42*, 424. (*в*) К.В. Кудрявцев. *ЖОрХ* **2008**, *44*, 1709. (*г*) К.В. Кудрявцев. *ЖОрХ* **2010**, *46*, 379. (*д*) K.V. Kudryavtsev. *Heterocycles* **2011**, *83*, 323. (*е*) К.В. Кудрявцев, Е.В. Трофимова, А.О. Борисова. *ЖОрХ* **2011**, *47*, 554. (*ж*) K.V. Kudryavtsev, P.M. Ivantcova, A.V. Churakov, V.A. Vasin. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4300. (*з*) E.N. Chulakov, D.A. Gruzdev, G.L. Levit, K.V. Kudryavtsev, V.P. Krasnov. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1683. (*и*) S. Ayan, O. Dogan, P.M. Ivantcova, N.G. Datsuk, D.A. Shulga, V.I. Chupakhin, D.V. Zabolotnev, K.V. Kudryavtsev. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 838. (*к*) K.V. Kudryavtsev, P.M. Ivantcova, A.V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N.S. Zefirov, S. Bräse. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12736.

[2]. (*а*) K.V. Kudryavtsev, M.L. Bentley, D.G. McCafferty. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2886. (*б*) К.В. Кудрявцев, Н.А. Подоплелова, А.А. Новикова, М.А. Пантелеев, Д.В. Заболотнев, Н.С. Зефиров. *Изв. Академии наук. Сер. хим.* **2011**, 665. (*в*) К.В. Кудрявцев, Д.А. Шульга, В.И. Чупахин, А.В. Чураков, Н.Г. Дацук, Д.В. Заболотнев, Н.С. Зефиров. *Изв. Академии наук. Сер. хим.* **2011**, 671. (*г*) Патент РФ **2472794**. Опубликовано 20.01.2013. Бюл. № 2. (*д*) Патент РФ **2473540**. Опубликовано 27.01.2013. Бюл. № 3. (*е*) Е.П. Гадилия, Л.И. Остапченко, А.А. Маркевич, Т.М. Фалалеева, К.В. Кудрявцев. *Мир медицины и биологии* **2013**, *9*, 16. (*ж*) K.V. Kudryavtsev, A.O. Markevich, O.V. Virchenko, T.M. Falalyeyeva, T.V. Beregova, L.I. Ostapchenko, D.V. Zabolotnev, N.S. Zefirov. *Sci. World J.* **2014**, 2014, Article ID 217039, 6 pages.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ЛЕЙКОТРИЕНЫ И ПРОСТАГЛАНДИН E_2 КАК МАРКЕРЫ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО АГЕНТА

***К.В. Кудрявцев*,[1] *Е.П. Гадилия*,[2] *А.В. Вирченко*,[2] *Т.М. Фалалеева*,[2] *Л.И. Остапченко*[2]**

[1]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Ленинские горы 1/3, 119991, Москва, Россия, e-mail: kudr@org.chem.msu.ru ;

[2]Киевский национальный университет имени Т.Г. Шевченко.

В последнее время нами проводятся систематические исследования, направленные на рациональный поиск низкомолекулярных органических соединений, оказывающих профилактическое и терапевтическое действие на язвенные поражения желудочно-кишечного тракта [1-4]. Одним из наиболее перспективных классов соединений являются (2-гидроксифенил)тиоацетамиды α-аминокислот [4], для которых также установлены антиоксидантные характеристики [5]. В настоящей работе нами изучено водорастворимое новое производное *L*-пролина, для которого продемонстрировано профилактическое действие на язвообразование в слизистой оболочке желудка (СОЖ) при ульцерогенезах, вызываемых факторами различной этиологии (стресс, этанол, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВЛС)), и исследованы механизмы его действия.

Исследования проведены на 90 белых лабораторных крысах линии Wistar. Животные были разделены на 10 групп: I − интактный контроль; II, IV, VI, VIII − контрольные группы, у которых вызывали язвообразование (группа II − стресс, IV – 96% этанол, VI − индометацин, VIII − аспирин). Крысам из исследовательских групп III, V, VII, IX за 30 минут до действия ульцерогенного фактора (группа III − стресс, V − 96% этанол, VII − индометацин, IX − аспирин) вводили внутрибрюшинно (в/б) новый противоязвенный агент в дозе 1 мг/кг веса животного. Содержание лейкотриенов $ЛТВ_4$ и $ЛТС_4$ и простагландина E_2 ($ПГЕ_2$) в сыворотке крови крыс определяли методом иммуноферментного анализа с использованием специфических поликлональных антител к данным компонентам.

В ходе проведённых исследований установлено, что у крыс, подвергнутых действию стресса, этанола и НПВЛС, содержание лейкотриенов B_4 и C_4 в сыворотке крови статистически достоверно повышалось. Профилактическое введение нового противоязвенного агента уменьшало площадь язвобразования в СОЖ в 2-3 раза и снижало количество лейкотриенов B_4 и C_4 в крови животных. Анализ содержания $ПГЕ_2$, который оказывает цитопротективное действие на СОЖ, продемонстрировал снижение эндогенного уровня $ПГЕ_2$ только при действии аспирина и индометацина. Профилактическое введение нового противоязвенного агента восстанавливало уровень $ПГЕ_2$ у групп VII и IX до значений группы I.

Таким образом, одним из механизмов действия нового противоязвенного агента является снижение содержания эндогенных агрессивных факторов (лейкотриены) и поддержание необходимого уровня защитных эндогенных факторов ($ПГЕ_2$) в СОЖ.

Литература

[1]. K.V. Kudryavtsev, M.I. Kucherenko, T.M. Falalyeyeva, T.V. Beregova, L.I. Ostapchenko. *Eur. J. Clin. Invest.* **2012**, 42(S1), 6.

[2]. E.A. Strotskaya, K.V. Kudryavtsev, L.I. Ostapchenko. *FEBS J.* **2013**, 280(S1), 332-333.

[3]. Е.П. Гадилия, Л.И. Остапченко, А.А. Маркевич, Т.М. Фалалеева, К.В. Кудрявцев. *Мир медицины и биологии*, **2013**, 9(3), 16-20.

[4]. K.V. Kudryavtsev, A.O. Markevich, O.V. Virchenko, T.M. Falalyeyeva, T.V. Beregova, L.I. Ostapchenko, D.V. Zabolotnev, N.S. Zefirov. *Sci. World J.* **2014**, 2014, Article ID 217039, 6 pages.

[5]. К.В. Кудрявцев, Н.Т. Берберова, В.П. Осипова, Н.А. Антонова. Патент РФ на изобретение № **2473540**. Опубликовано **27.01.2013** Бюл. № 3.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ НА ОСНОВЕ ВОЗОБНОВЛЯЕМОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А.В. Кучин, С.А. Рубцова, Л.Л. Фролова, Т.В. Хуршкайнен, И.Ю. Чукичева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Российская Федерация

Экстрактивные вещества древесной зелени хвойных растений обладают выраженной биологической активностью в отношении живых организмов. Распространенность, дешевизна и доступность данного растительного сырья, не зависимая от сезона года, предопределяет его перспективу для потребностей ветеринарии и сельского хозяйства. В то же время существует проблема переработки древесной зелени, являющейся многотоннажным отходом лесоперерабатывающих производств.Нейтральные и кислые компоненты экстрактивных веществ обладают высокой физиологической активностью и могут быть использованы для создания основлекарственных средств широкого спектра действия с иммунотропной, противоязвенной и гепатопротекторной активностью (полипренолы) [1], с витаминной (каротиноиды) и бактерицидной активностью (монотерпеноиды).В результате окислительной трансформации ⟨-пинена – основного компонента отечественного скипидара, являющегося многотоннажным продуктом лесохимии – получен целый ряд ценных кислородсодержащих производных, перспективных при производстве витаминов и лекарственных средств. При введении азот- и серасодержащих функциональных групп в молекулу терпенов получаются потенциальные лекарственные субстанции с противовирусной, антибактериальной, антипаразитарной активностями.

На основе монотерпеноидов синтезированы терпенофенолы и их функциональные производные, обладающие мультаргентной фармакологической активностью [2].

Высокомолекулярные полисахариды древесной зелени хвойных растений – водорастворимые пектиновые вещества и гемицеллюлозы класса глюкуроноксиланов обладают набором ценных физико-химических свойств и потенциальной физиологической активностью [3]. Могут применяться в качестве энтеросорбентов, биологически активной полимерной матрицы для иммобилизации биогенных металлов, для капсулирования лекарств.

С целью создания новых фармакологически активных производных растительных полисахаридов разработаны методы синтеза и получены полифункциональные сульфатированные производные растительных полисахаридов (пектинов, целлюлозы, хитозана, инулина) различного строения, включающие в свой состав помимо сульфатных групп, дополнительные функциональные группы – карбоксильную, амидоэтильную, фосфатную. Совместно с Гематологическим научным центром РАМН показана перспективность использования полифункциональных сульфатированных производных целлюлозы различного строения в качестве эффективных антитромботических препаратов [4].

Для придания водорастворимости гидрофобным органическим молекулам могут быть использованы методы их гидрофилизации с помощью высокомолекулярных соединений. Нами разработаны способы получения водорастворимых конъюгатов фармакологически активных терпенофенолов и их производных с инулином, крахмалом, гидроксиэтилкрахмалом, карбоксиметилцеллюлозой и проведены исследования физиологической активности [5].

Литература

1. Вайс Е.В., Хуршкайнен Т.В., др. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012. № 4. 26; В.Н. Сыров, Т.В. Хуршкайнен, др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2012. 46, № 7. 34.
2.
3. Макарова Е.Н., Патова О.А., др. *Химия растительного сырья.* 2011, 1, 35.
4. Дрозд Н.Н., Торлопов М.А., др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011. 152, 68; Патент РФ № 2430729. 2009.
5. Торлопов М.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. *Химия природных соединений*. 2011. 6. 761; И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлев, др.*Биоорганическаяхимия*. 2012, 38, 729.

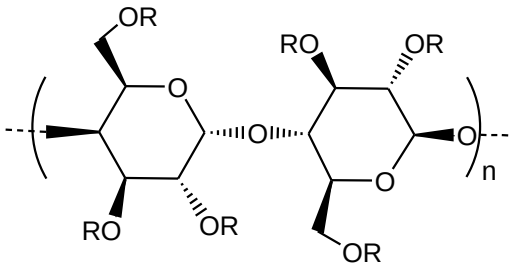
ДЛЯ ЗАМЕТОК

ГЕПАРИНОИДЫ НА ОСНОВЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

М.А. Торлопов[1], Е.В. Удоратина[1], Н.Н. Дрозд[2], А.В. Кучин[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
16798 Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение "Гематологический научный центр" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С целью создания новых фармакологически активных производных растительных полисахаридов разработаны методы синтеза и получены полифункциональные сульфатированные производные растительных полисахаридов различного строения (целлюлоза, пектины, крахмал, инулин), включающие в свой состав помимо сульфатных групп, дополнительные функциональные группы – карбоксильную (1), фосфатную (2) амидоэтильную (3), *поли*оксиэтильную (4).



1: R=H, SO_3Na, CH_2COONa; **2**: R=H, SO_3Na, $PO(ONa)_2$; **3**: R=H, SO_3Na, $CH_2CH_2CONH_2$;
4: R=H, SO_3Na, $(CH_2CH_2O)_mOH$; n=60÷100, m=3÷10.

Доказана *in vitro* и *ex vivo* антитромбогенная активность (ингибирование активности тромбина и фактора Ха свертываемости крови) синтезированных сульфатированных производных целлюлозы различной степени замещения, в сочетании с низкой токсичностью (IV класс опасности). Антитромбиновая активность сульфата целлюлозы с молекулярной массой $30\text{-}150\cdot10^3$ и степенью сульфатирования 0.6-2.5, измеренная с использованием теста АЧТВ составила 23.3±5.9 - 144±11ЕД/мг, с использованием теста ТВ – 0.05±0.01 - 130±12 ЕД/мг. Анти-фактор Ха активность возрастает с увеличением отрицательного заряда макроцепи полисахарида. Показано, что антикоагулянтное действие сульфатов целлюлозы, в сравнении с нефракционированным гепарином, при внутривенном введении кроликам в одинаковых дозах длится дольше при достаточной активности плазмы, соизмеримой с используемой для профилактики и лечения тромбозов у людей. Профилактические и терапевтические дозы сульфатированных производных при внутривенном введении располагаются в диапазоне от 3 до 5 мг/кг.

Проведена оценка антиоксидантных (АОА) свойств синтезированных полисахаридов. Показано, что сульфатированные производные целлюлозы и крахмала обладают АОА в большинстве случаев превышающей показатель в 50 % от активности тролокса. Выявлено значительное различие в показателях АОА для фракций полисахаридов с различной молекулярной массой.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

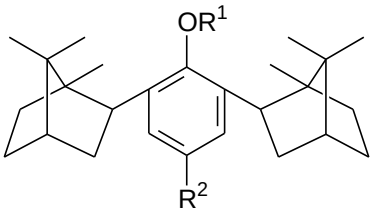
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИСАХАРИДОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ТЕРПЕНОФЕНОЛАМИ И ОКСИФЕНИЛПРОПАНОИДАМИ

М.А.Торлопов[1], И.Ю.Чукичева[1], Е.В. Буравлёв[1], О.В. Сукрушева[1], О.Г.Шевченко[2], Е.В. Удоратина[1], А.В. Кучин[1]

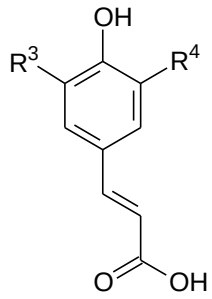
[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
16798 Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28.

Макромолекулярные соединения на основе полисахаридов, природных и полусинтетических фенолов открывают возможности для получения полимеров заданного строения, усиливающих и расширяющих разнообразную биологическую активность низкомолекулярных фенольных предшественников. Новые перспективы, обнаруживающиеся при конъюгировании фенольного фрагмента и гидрофильного полисахарида, связаны со стабилизацией феноксильных радикалов, окруженных объёмной молекулой полимера, снижением токсичности, с приданием биоподобной макромолекярной архитектуры биологически активным соединениям и открытием новых вариантов их доставки к мишени.

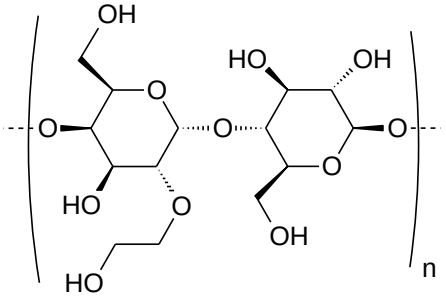
Нами синтезированы простые и сложные эфиры растительных полисахаридов, содержащие фрагменты 2,6-диизоборнил-4-метилфенола **1** и его производных – полусинтетических антиоксидантов нового поколения с широким спектром биологической активности (**2-3**) или фрагменты фенилизопропеновых кислот: *n*-кумаровой, феруловой, синаповой, кофейной (**4-6**).



1-3



4-6



7

1: R^1=H, R^2=CH_3; **2**: R^1=H, R^2=COOH; **3**: R^1=$CO(CH_2)_2COOH$, R^2=H;
4: R^3= R^4=H; **5**: R^3= H, R^4= OCH_3; **6**: R^3= H, R^4=OH

В качестве платформ для конъюгирования с указанными фенольными соединениями использованы гидрофильные растительные полисахариды с различной природой элементарных звеньев и молекулярной массой, объединяемые доказанной биологической совместимостью (гидроксиэтилкрахмал **7**, инулин, полигалактоуроновоая кислота, сульфатированные полисахариды).

Проведена оценка антирадикальной активности полученных полисахарид-фенольных соединений, их восстановительного потенциала, ингибирования ими перекисного окисления липидов, определена хелатирующая способность относительно ионов железа. Исследованы мембранопротекторная и антиоксидантная активности синтезированных полисахарид-фенольных соединений в условиях H_2O_2-индуцированного гемолиза эритроцитов крови.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН (проект № 12-П 3-1027).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

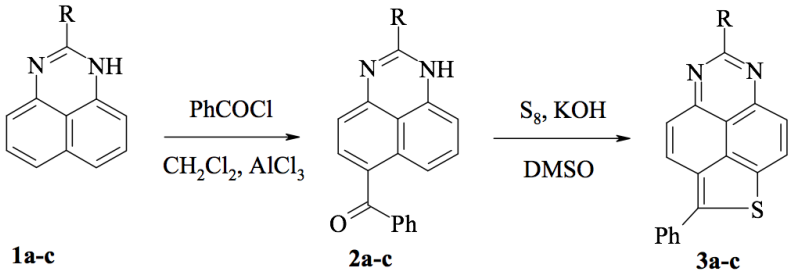
6(7)-БЕНЗОИЛПЕРИМИДИНЫ В СИНТЕЗЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

***Д.А. Лобач*, С.В. Щербаков, А.В. Аксенов**

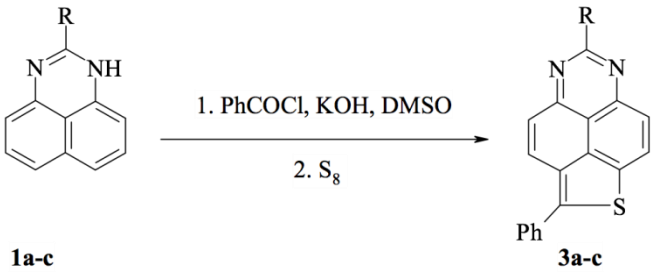
Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1а, Ставрополь, 355009, Россия
e-mail: denlobden@mail.ru

Тиофен и его производные, несомненно, имеют большое значение и как соединения с высокой биологической активностью [1-3] и как материалы, обладающие полезными прикладными свойствами [4].

Известно, что 1*H*-перимидины (1a-c) бензоилируются с количественными выходами по Фриделю-Крафтсу [5]. Образующиеся 6(7)-бензоилперимидины (2a-c) в реакции с элементной серой и щелочью дают 1-тиа-5,7-диазациклопента[*cd*]феналены (3a-c) с выходами от 76 до 88% [6].



В настоящей работе мы представляем новый модифицированный способ *пери*-аннелировния тиофенового цикла к перимидинам, заключающийся в мультикомпонентной реакции 1*H*-перимидинов и бензоилхлорида со щелочью в диметилсульфоксиде с последующим добавлением серы.



1-3a: R=H, b: R=Me, c: R=Ph

Вероятно, реакция протекает через стадию бензоилирования в условиях реакции Шоттена-Баумана с последующим *пери*-аннелированием тиофенового ядра. Выходы соединений 3a-c, полученных многокомпонентным синтезом находятся в пределах от 70 до 85%.

Литература.
1. M. M. Ahmed, M. A. Khan, K. D. Rainsford, *Molecules*, 18, 1483 (2013).
2. W. W. Wardakhan, O. M. E. Abdel-Salam, G. A. Elmegeed, *Acta Pharm.*, 58, 1 (2008).
3. A. A. R. Mohamed, M. A. Shehab, S. M. El-Shenawy, *Monatsh. Chem.*, 140, 445 (2009).
4. Т. С. Ельшина, Е. А. Соснин, Е. В. Шкляева, Г. Г. Абашев, *Журнал общей химии*, 83, 644 (2013).
5. И. В. Боровлев, О. П. Демидов, *Химия Гетероциклических Соединений*, 902 (2009).
6.С. В. Щербаков, Д. А. Лобач, А. В. Аксенов, *Химия Гетероциклических Соединений*,327 (2014).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-03-31327 мол_а).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПОЛУЧЕНИЕ АЛКИНОВОГО АНАЛОГА ДЕЙТЕРОЛИНОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

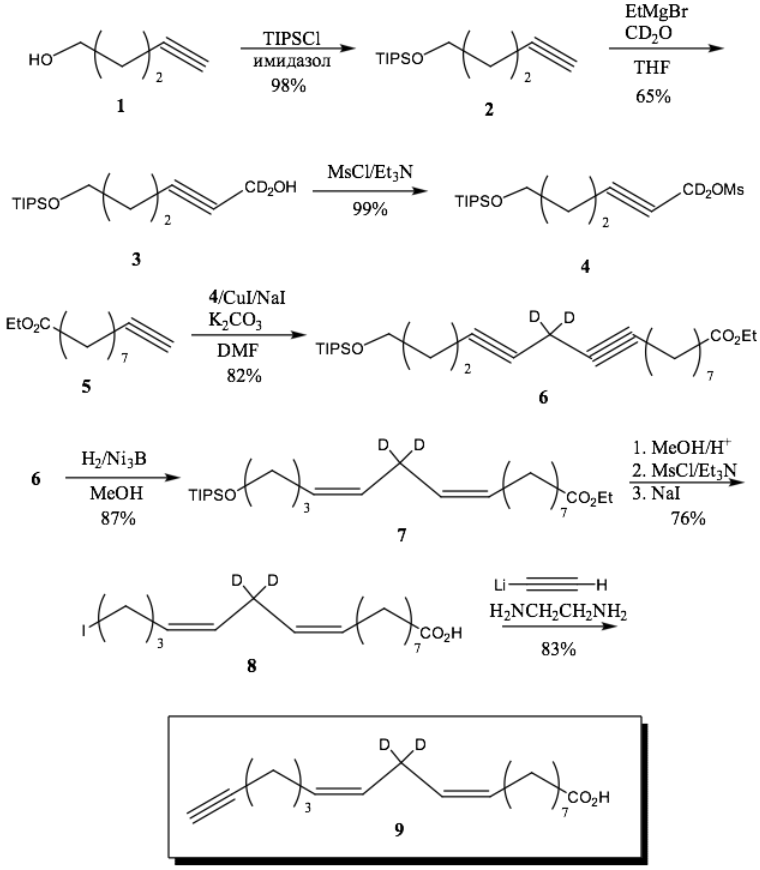
М.А. Фомич[1],И.Л. Лысенко[1], Е.А. Кузмитович[1], А.В. Бекиш[2], В.В. Шманай[1]

[1]Институт физико-органической химии НАН Беларуси

[2]Белорусский государственный университет

Полиненасыщенные жирные кислоты являются важными компонентами клеточных мембран. Кроме собственно структурной функции они также участвуют во многих регуляторных процессах, например, препятствуют окислительному стрессу. Замена атомов водорода в бис-аллильном положении полиненасыщенных жирных кислот усиливает их защитные функции в условиях окислительного стресса[1].

Для уточнения механизма, визуализации местоположения указанного процесса в клетке и идентификации промежуточных продуктов нами предложено использовать аналог D_2-линолевой кислоты (9), содержащий терминальную тройную связь. Данное соединение, а также продукты его метаболизма можно легко идентифицировать и отслеживать путем [3+2]-диполярного циклоприсоединения широкого спектра аналитических реагентов, содержащих азидную группу. Схема синтеза целевого соединения (9) приведена ниже.



Литература:

[1] Hill S., Lamberson C. R., Xu L., To R., Tsui H. S., Shmanai V. V., Bekish A. V., Awad A. M., Marbois B. N., Cantor C. R., Porter N. A., Clarke C. F., Shchepinov M. S. *Free Radical Biology and Medicine*2012, 53 (4), 893–906.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС НА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЗАЩИТЫ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ ОТ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ. РЕГУЛЯЦИЯ ГИАЛУРОНИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОНЕНТАМИ ГЛИКОКАЛИКСА

<u>А. В. Максименко</u>

Институт экспериментальной кардиологии,
ФГБУ «Российский Кардиологический Научно-Производственный Комплекс» Министерства здравоохранения РФ, 121 552 Москва, Россия

Предохранению сосудистой стенки от поражений, согласно концепции «двойного» защитного слоя, служат гликокаликс и эндотелий. Связь дисфункции эндотелия с развитием сосудистых патологий освещена уже достаточно широко и внятно, тогда как роль эндотелиального гликокаликса (ЭГЛК) интенсивно исследуется сейчас и ведется поиск его представления как раннего диагностического маркера и действенной терапевтической мишени.

Информативным тестом для изучения ЭГЛК выступают ферментные агенты. На модели постишемической перфузии конечности крысы мы оценили восстановление уровня микроциркуляции с помощью метода лазерной доплеровской флуометрии с участием производных гиалуронидазы и их компонентов. Нативная гиалуронидаза (ГУ) ускоряла достижение исходного уровня микроциркуляции, а модифицированная хондроитинсульфатом (ХС) гиалуронидаза (ГУ-ХС) выражено ингибировалась продуктами деградации ЭГЛК. Полученные при разных схемах введения исследованных средств результаты четко демонстрировали участие ЭГЛК в нарушениях микроциркуляции.

Интересно отметить, что ковалентная модификация ГУ хондроитинсульфатом сменяла противоположным образом характер взаимодействия нативного и модифицированного фермента с нейтральными сахаридами и N-ацетилгексозаминами. Моно- и ди- сахариды сильнее инактивировали нативную ГУ, чем ГУ-ХС. Взаимодействие с N-ацетилгексозаминами давало обратную картину: ГУ-ХС инактивировалась сильнее нативной ГУ. Такие данные обоснованно ставят вопрос о чувствительности к исследуемым взаимодействиям поверхностных центров ферментной глобулы и подчеркивают актуальность изучения дифференцированного докинга 3D моделей ГУ и ГУ-ХС с лигандами микроокружения для выявления закономерностей регуляции эндогликозидазной активности ГУ.

Настоящая работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантами РФФИ 12-04-00015 и 12-08-00010, а также Министерством здравоохранения РФ.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛИОФИЛИЗАТА, ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РФП С ГАЛЛИЕМ-68

А.О. Малышева, Г.Е. Кодина, Н.Н. Вороницкая, Т.А. Графскова, Н.П. Семоненко

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имение А.И.Бурназяна ФМБА России,
Россия, 123182, Москва, ул.Живописная, 46,
e-mail: an-malysheva@yandex.ru

Эффективность медицинской помощи больным с онкологическими заболеваниями напрямую зависит от уровня развития и внедрения в медицинскую практику современных методов ядерной медицины. Костные метастазы – одно из наиболее частых проявлений опухолевых заболеваний, в первую очередь миеломной болезни, рака молочной железы, предстательной железы, легких, почки, щитовидной железы, неходжкинской лимфомы. 60 – 80 % онкологических больных на разных этапах болезни имеют костные метастазы, которые существенно отягчают состояние больных, вызывая боли, патологические переломы. Поэтому раннее (досимптомное) выявление метастазов в кости позволит начать лечение на ранних стадиях заболевания. Остеосцинтиграфия до настоящего времени не имеет альтернатив для раннего выявления костных метастазов и является самой массово используемой технологией ядерной медицины. Известно, что применение этого метода позволяет определить наличие и распространенность процесса метастазирования на 3 - 12 месяцев раньше их рентгенологического выявления. В ФМБЦ имени А.И.Бурназяна был разработан остеотропный радиофармпрепарат на основе генераторного радионуклида галлий-68 для ПЭТ-диагностики метастатических поражений костных тканей и планирования лучевой терапии. Препарат планируется получать непосредственно в клиническом учреждении из лиофилизата и раствора элюата галлия-68. Важным преимуществом предлагаемого препарата является возможность его использования для контроля хода лечения и корректировки, при необходимости, тактики (по литературным данным применение ПЭТ приводит к изменению тактики лечения 30 % онкологических больных). Одним из важных компонентов, входящих в состав лиофилизата, является оксабифор-кислота, структурная формула которой представлена на рисунке 1.

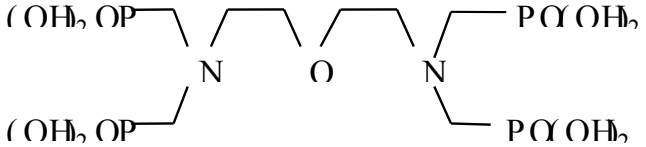


Рис. 1 – Структурная формула оксабифор-кислоты

В связи с этим разработка методики определения оксабифор-кислоты в лиофилизате и ее стандартизация является актуальной задачей. Разработана и валидирована унифицированная методика определения оксабифор-кислоты в лиофилизате, основанная на «мокром» сжигании субстанции смесью концентрированных серной и хлорной кислот до фосфат-ионов с последующим спектрофотометрическим определением при длине волны 410 нм в виде «желтых» фосфорно-ванадиево-молибденовых комплексов. Для приготовления основного градуировочного раствора использовали водный раствор фосфат-ионов 1,0 мг/млГСО 7748-99 (Сертификат об утверждении типа № 1075). Разработанная методика вошла в нормативную документацию – проект ФСП, позволяющая надежно контролировать содержание оксабифор-кислоты в лиофилизате.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минпромторга, программа «Фарма-2020», контракт № 13411.1008799.13.072.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПРОИЗВОДНЫЕ ДЕГИДРАЦЕТОВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БОРДИФТОРИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ – НОВЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ HIV- ИНТЕГРАЗЫ

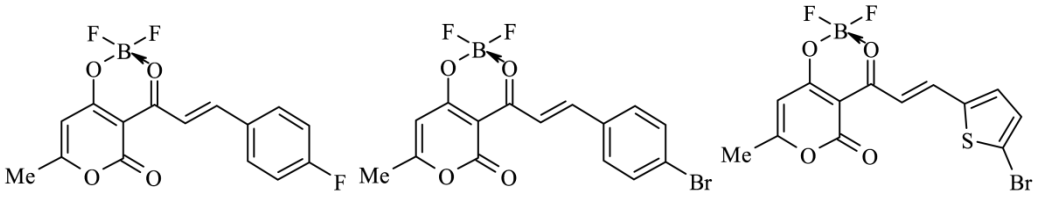
А.В. Манаев, В.Ф. Травень

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделееа

Среди множества соединений с ингибиторной активностьюк HIV-интегразе, мы обнаружили новый класс ингибиторов. В докладе обсуждаются результаты изучения ингибиторной активностизамещенных 3-ацил-4-гидроксипиранонов и их бордифторидных комплексовпо отношению кHIV-интегразе.

В предварительных исследованиях методами компьютерного скрининга на основе самоорганизующихся карт Кохонена в рамках модели, описывающей количественную связь между структурой и активностью (QSAR), была установлена высокая потенциальная активность циннамоильных производных кумарина, дегидрацетовой кислоты и их бордифторидных комплексов к рядубиологических мишеней, в том числе к интегразе ВИЧ-1.

Значительный ряд синтезированных циннамоильных производных дегидрацетовой кислоты и соответствующих бордифторидных комплексов дегидрацетовой кислоты были протестированы *invitro*на ингибиторную активность по отношению к интегразеHIV-1 и на цитотоксичность. Самыми активными оказались бордифторидные комплексы с электроноакцепторными заместителями в фенильном и гетарильном фрагментах в положении 3. Эти соединения показали наиболее низкие значения IC_{50}, проявив при этом наибольшую активность ингибирования реакций 3'-процессинга и переноса цепи. Определенно установлено, что наличие борхелатного комплекса оказывает решающую роль в активности ингибиторов.



С помощью молекулярного докинга (с использованием программ eHITS и GOLD) было изучено взаимодействие тестируемых соединений с активным сайтом интегразы с целью определения их собственных сайтов связывания.

В докладе обсуждаются и другие полученные нами данные о высокой биологической активности бордифторидных комплексовгетероциклических β-дикарбонильных соединений.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

БИОЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ. ЦЕЛИ. ЗАДАЧИ. МЕТОДЫ.

Е. Р. Милаева, Н. С. Зефиров

МГУ им. М.В.Ломоносова, 119991 Москва, Ленинские горы, Россия

milaeva@org.chem.msu.ru

Биоэлементоорганическая (биометаллоорганическая) химия является признанной самостоятельной междисциплинарной областью науки. Интерес мирового научного сообщества к этому направлению вызван интенсивным развитием биохимии, медицинской химии, биологии и различных отраслей химической науки. С каждым годом круг изучаемых вопросов расширяется, затрагивая медицину, фармакологию, биотехнологию и т.д. Основные цели этого направления заключаются в решении следующих фундаментальных задач: изучение роли элементов и металлов в живых организмах и в окружающей среде; изучение реакционной способности элементов и ионов металлов и их соединений по отношению к биологическим субстратам; направленный синтез биологически активных элементо(металло)органических соединений и создание фармакологических препаратов на их основе. Особый интерес представляет возможность управления активностью и свойствами физиологически активных соединений путем введения в их молекулы атомов различных элементов и ионов металлов.

В докладе представлен краткий обзор методов получения, физико-химических свойств и физиологической активности политопных элементоорганических соединений и комплексов биометаллов, содержащих антиоксидантные фрагменты. Биологическая активность исследована с использованием процессов пероксидного окисления липидов мембран (1) *invitro* в интактных митохондриях, изолированных из печени крыс линии *Wistar*, (2) *invitro* в гомогенатах печени крыс и рыб, (3) в модельных реакциях окисления (*Z*)-октадец-9-еновой кислоты и ее метилового эфира, восстановления радикала ДФПГ. Для серии соединений-лидеров проведены исследования *invivo* с использованием рыб (*Asipensergueldenstaedti**B.*). Активность соединений зависит от природы элемента (металла) и может варьироваться от антиоксидантной до прооксидантной, что связано с конкурентным участием в окислительных процессах различных редокс-активных центров. Мембрано-активные политопные элементоорганические соединения и комплексы биометаллов представляют интерес как перспективные протекторы окислительного стресса, митопротекторы, антипролиферативные агенты, средства адресной доставки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (09-03-12261, 09-03-00090, 08-03-00844, 07-03-00751, 07-03-12110, 06-03-32773), Программы "Биомолекулярная и медицинская химия" РАН, Федеральной Целевой Программы (грант 02.513.12.0033), NATO (PDD(CP)-(CBP.NR.NRCLG 983167).

Литература: *Talanta* 2009, vol.78, pp.126–131. *J. Inorg. Biochem*. 2008, vol. 102, p. 1348–1358. *ДокладыАН*, 2008, Т. 419, С. 62–64. *Mol. Physics*. 2007, vol.105, pp.2185-2194. *Eur. J. Med. Chem*. 2008, vol.43, pp.327-335. *J. Organomet. Chem*. 2007, vol. 692, pp. 5339-5344. *J. Inorg. Biochem*., 2006, vol.100, pp.905-915. *Heteroatom Chemistry*, 2006, *17*, 475.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

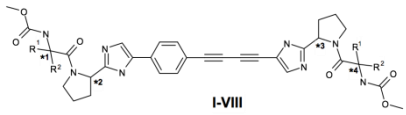
СИНТЕЗ И АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ НЕСТРУКТУРНОГО БЕЛКА 5А (NS5A) ВИРУСА ГЕПАТИТА С, СОДЕРЖАЩИХ 4-(ИМИДАЗОЛ-4-ИЛ-АРИЛ-БУТА-1,3-ДИИНИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛ-2-ИЛЬНЫЙ ЛИНКЕР

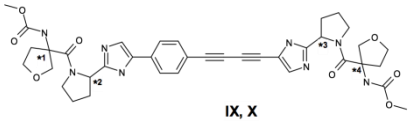
***О.Д. Митькин*[1], *П.М. Яманушкин*[1], *А.В. Иващенко*[1,2], *И.В. Кузнецова*[1], *Е.А. Буланова*[1], *Е.В.Ежова*[1], *Н.В. Востокова*[1]**

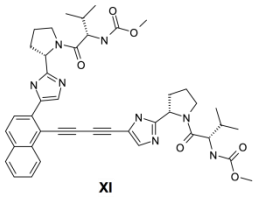
[1]*Исследовательский Институт Химического Разнообразия, 114401 Химки, Московская обл., Россия, E-mail: mod@chemdiv.com*

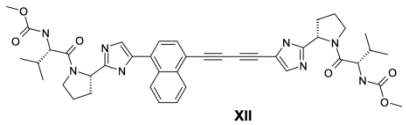
[2]*AllaChem LLC, 1835 E. Hallandale Beach Blvd. #442, HallandaleBeach, Fl 33009, USA*

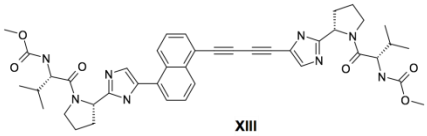
Сравнительно недавно NS5A был валидирован в клинических условиях, как мишень для разработки лекарственных средств против хронического гепатита С [D.G. Cordek, J.T. Bechtelet. al. *DrugsFuture* 2011, 36(9), 691–711]. В этой связи мы синтезировали игибиторы NS5A, структура которых включает два аминокислотных фрагмента соединенных 2-(5-{4-[4-(2-пирролидин-2-ил-3*H*-имидазол-4-ил)бута-1,3-диинил]арил}-1*H*-имидазол-2-ил)пирролидиновыми звеньями I-X, и содержит 2 или 4 хиральных центра ($*^{1,}$ $*^{2,}$ $*^{3,}$ $*^{4}$).

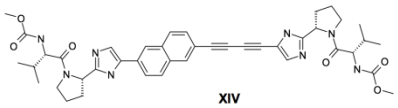












Таблица

	R^1	R^2	Хиральность атомовуглерода $*^{1,}$ $*^{2,}$ $*^{3,}$ $*^{4}$	EC_{50}, нМ (генотип 1bHCV)
I	H	*i*-Pr	(*S*),(*S*),(*S*),(*S*)	0.003
II	H	*i*-Pr	(*R*),(*S*),(*S*),(*S*)	0.065
III	H	*i*-Pr	(*S*),(*S*),(*S*),(*R*)	0.443
IV	H	*i*-Pr	(*R*),(*S*),(*S*),(*R*)	3.000
V	H	*i*-Pr	(*S*),(*R*),(*R*),(*S*)	481.6
VI	H	*i*-Pr	(*R*),(*R*),(*R*),(*R*)	225.9
VII	Me	Me	(-), (*S*), (*S*), (-)	416.5
VIII	Me	CH_2OMe	(*S*,*R*), (*S*), (*S*), (*S*,*R*)	193.9
IX	$-CH_2CH_2OCH_2-$		(*S*), (*S*), (*S*), (*S*)	19.1
X	$-CH_2CH_2OCH_2-$		(*S*,*R*), (*S*), (*S*), (*S*,*R*)	39.8
XI	H	*i*-Pr	(*S*),(*S*),(*S*),(*S*)	0.143
XII	H	*i*-Pr	(*S*),(*S*),(*S*),(*S*)	0.004
XIII	H	*i*-Pr	(*S*),(*S*),(*S*),(*S*)	0.003
XIV	H	*i*-Pr	(*S*),(*S*),(*S*),(*S*)	0.009

Обсуждается влияние аминокислотных фрагментов и природы хиральных центров ($*^{1,}$ $*^{2,}$ $*^{3,}$ $*^{4}$) соединений I-X на ингибирующую активность NS5A (Таблица). В ряду соединений I-VI наиболее активным оказался ингибитор I (AV4025) с EC_{50}=0,003 нМ, а наименее активным ингибитор III с EC_{50}=481,6 нМ. В зависимости от хиральности указанных атомов углерода активность изменяется в 160533 раза (!). В исследованном ряду соединений I-XIV обнаружены также пикомолярные ингибиторы XIII с EC_{50}=0,003 нМ и XIV с EC_{50}=0,004 нМ, содержащие четыре (*S*)- хиральных центров. AV4025 в настоящее время находится в фазе 2а клинических исследований.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАННАБИНОИДЫ - АНАЛИЗ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ «ДИЗАЙНЕРСКИХ» НАРКОТИКОВ»

Ю.Ю. Моржерин[1], В.А. Шевырин[2], О.С. Ельцов[1], В.П. Мелкозеров[3]

[1] Уральский федеральный университет, ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Россия, e-mail: yu.yu.morzherin@urfu.ru

[2]Управление ФСКН России по Свердловской области, базовый экспертно-криминалистический отдел. Ул. Степана Разина, 31. г. Екатеринбург, 620142. Россия. e-mail: vadim.shevyrin@gmail.com

[3] Экспертно-криминалистический центр ГУ МВД России по Свердловской области. ул. Ленина, 17. г. Екатеринбург, 620014. Россия. E-mail: experts@ru66.ru

В настоящее время синтетические каннабиноиды получили широкую известность на нелегальном рынке психоактивных веществ и представляют собой серьезную угрозу для общества, являясь объектами злоупотребления с целью достижения эйфории. Поскольку распространение и употребление наркотических средств, в том числе марихуаны, содержащей естественный каннабиноид тетрагидроканнабинол, официально запрещено и карается законодательством, определенный интерес для наркобизнеса представляет поиск новых видов наркотических средств, так называемых «дизайнерских наркотиков» – синтетических веществ, полученных путем определенного изменения химической структуры уже известных наркотиков в целях их дальнейшего «легального» распространения и сбыта. Начиная с 2004 года в ряде европейских стран в продаже появились смеси для курения, так называемые «спайсы», якобы состоящие из экзотических и лекарственных трав, совместное применение которых приводит к воздействию, сходному с марихуаной. Истинная причина психоактивных свойств смесей для курения, а именно наличие в их составе синтетических каннабиноидов, главным образом JWH-018, была установлена только в 2008 году, прежде всего из-за отсутствия информации об аналитических характеристиках этих соединений. Представляя собой длительное время юридическую альтернативу препаратам конопли, синтетические каннабиноиды завоевали популярность у потребителей и наркодилеров. В результате многие синтетические каннабиноиды за исторически короткое время прошли путь от объектов научных исследований и фармакологических испытаний до юридически запрещенных во многих государствах мира наркотических средств. Тем не менее, наркобизнес всерьез осуществляет поиск новых видов психоактивных веществ, зачастую используя научную фармакологическую литературу, и предлагает потребителям новые соединения, обладающие модифицированной структурой по сравнению с уже запрещенными. Таким образом, определение наркотических средств остается одной из наиболее актуальных проблем современной органической химии в области криминалистики.

В ходе выполнения работы был предложен иаппробирован алгоритм идентификации новых синтетических каннабиноидов в объектах неизвестного состава, основанный как на принципе сопоставления зарегистрированных аналитических сигналов со справочными данными, так и на принципе исследования спектральных закономерностей и интерпретации спектральных данных не описанных ранее соединений с последующим использованием полученных данных в качестве справочного материала.

Разработанная методика качественного определения синтетических каннабиноидов в объектах анализа наркотических средств в виде соответствующего информационного обеспечения, включающего в себя методические рекомендации и постоянно обновляемую компьютерную базу масс-спектров ЭИ, прошла длительную апробацию, внедрена и используется в течение нескольких лет в практике химических лабораторий государственных судебно-экспертных учреждений федеральных органов исполнительной власти России.

1. Шевырин В.А., Мелкозеров В.П., Моржерин Ю.Ю., Ельцов О.С. *Судебная экспертиза*. **2012**, №4, с. 87-115

2. Shevyrin V., Melkozerov V., Nevero A., Eltsov O., Morzherin Yu., Shafran Yu. *Forensic Science International*, **2013**, Vol. 226, № 1–3, P. 62–73

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ КОНФОРМАЦИОННО ОГРАНИЧЕННЫХ КАРБОАНАЛОГОВ УМИФЕНОВИРА

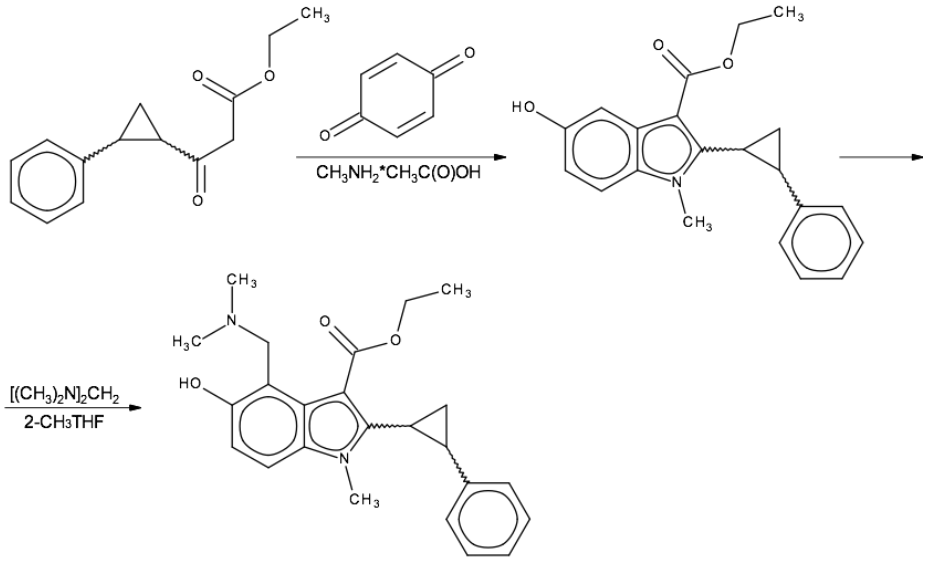
Новаков И.А., Каменева И.Ю., Захарова Е.К., Бабушкин А.С., Навроцкий М.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Волгоградский государственный технический университет"

С целью структурной оптимизации оригинального отечественного противовирусного и иммуномодулирующего препарата - умифеновир, был выполнен направленный синтез его конформационно ограниченных карбоаналогов. В структуре этих соединений подвижный тиометиленовый мостик молекулы умифеновира был заменен конформационно ригидным 1,2-дизамещеным циклопропановым фрагментом. Такая замена была выполнена с целью выделения в чистом виде изомерных цисоидных и трансоидных форм и исследованию их биологической активности, для построения трехмерной структуры вероятной биологической мишени умифеновира. Кроме этого, было сохранено расстояние в два sp^3 гибридизованных атома между бензольным и индольным ядрами, а банановые связи во фрагменте циклопропана позволили, отчасти, сымитировать электронную структуру тиометиленового мостика.

В основу примененного подхода была положена идея изменения механизма взаимодействия полученных веществ с биологической мишенью: принудительный переход от модели индуцированного соответствия к модели "ключ-замок". Кроме этого, была произведена редукция химической структуры прототипа с удалением неблагоприятных в технологическом отношении элементов: атома брома в положении 6 индольного фрагмента (источник полибромированных технологических примесей в готовом продукте) и фенилсульфанильной группы (источник присутствия тиофенола в отходах синтеза субстанции).

Получение целевых соединений было основано на *one-pot* реакции получения оптических изомеров этилового эфира 5-гидрокси-1-метил-2-(2-фенилциклопропил)-1*H*-индол-3-карбоновой кислоты (исходя из оптических изомеров этилового эфира 3-оксо-3-(2-фенилциклопропил)пропановой кислоты, метиламина и 1,4-бензохинона), с последующим диметиламинометилированием полученных соединений по реакции Манниха:



Настоящая работа была выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 13-03-00144-а и гранта МД-1658.2014.3.

Авторы выражают глубокую признательность профессору J. Balzarini за организацию и проведение биологических исследований полученных соединений.

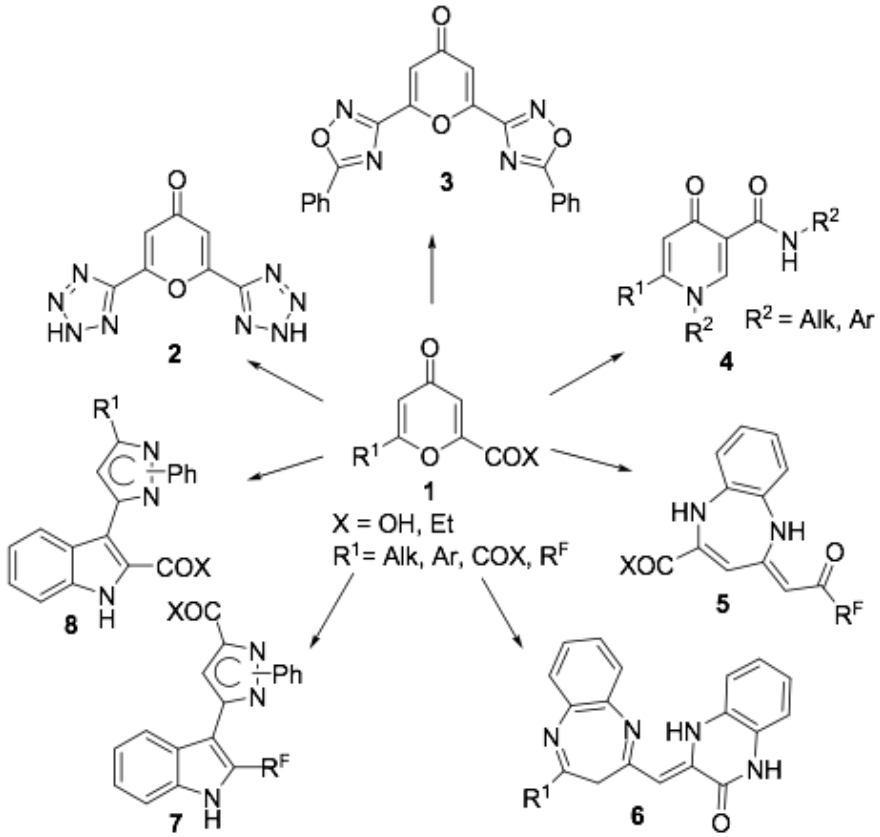
ДЛЯ ЗАМЕТОК

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ПИРОН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ: ПОЛУЧЕНИЕ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

Д.Л. Обыденнов*, *В.Я. Сосновских

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина 620000, Екатеринбург, пр. Ленина, 51

Производные 4-пирона являются высокоактивными кислородсодержащими гетероциклическими соединениями, которые представляют интерес как билдинг-блоки в синтезе OLED-материалов [1] и разнообразных азагетероциклов, преимущественно замещенных пиридонов, для медицинской химии [2]. Введение в молекулу 4-пирона дополнительной акцепторной группы (COOH, COOEt, CN) приводит, с одной стороны, к активированию его еноновой системы в реакциях с различными нуклеофильными реагентами, с другой – к дополнительным возможностям функционализации бокового заместителя. В данной работе найдены превращения, которые протекают исключительно по боковой группе, что позволяет на основе производных 4-пирон-2-карбоновых кислот 1 осуществлять синтез новых гетарилзамещенных 4-пиронов 2 и 3. При этом наиболее характерными для соединений 1 являются реакции, сопровождаемые раскрытием пиронового кольца и образованием разнообразныхгетероциклических систем: пиридонов 4, бензодиазепинов 5,6 и 3-пиразолилиндолов 7,8. Результат взаимодействия веществ 1 с нуклеофилами сильно зависит от характера заместителя R^1 в 6 положение, кислотности среды и природы растворителя, что позволяет осуществлять регионаправленные синтезы на основе пиронов 1.



1. C.-T. Chen, *Chem. Mater.*, 2004, *16*, 4389.
2. M. M. El-Kerdawy, M. Y. Yousif, *Indian J. Chem.*, 1985, *24B*, 182.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 14-03-31925 мол_а) и УрФУ для победителей конкурса «Молодые ученые УрФУ».

ДЛЯ ЗАМЕТОК

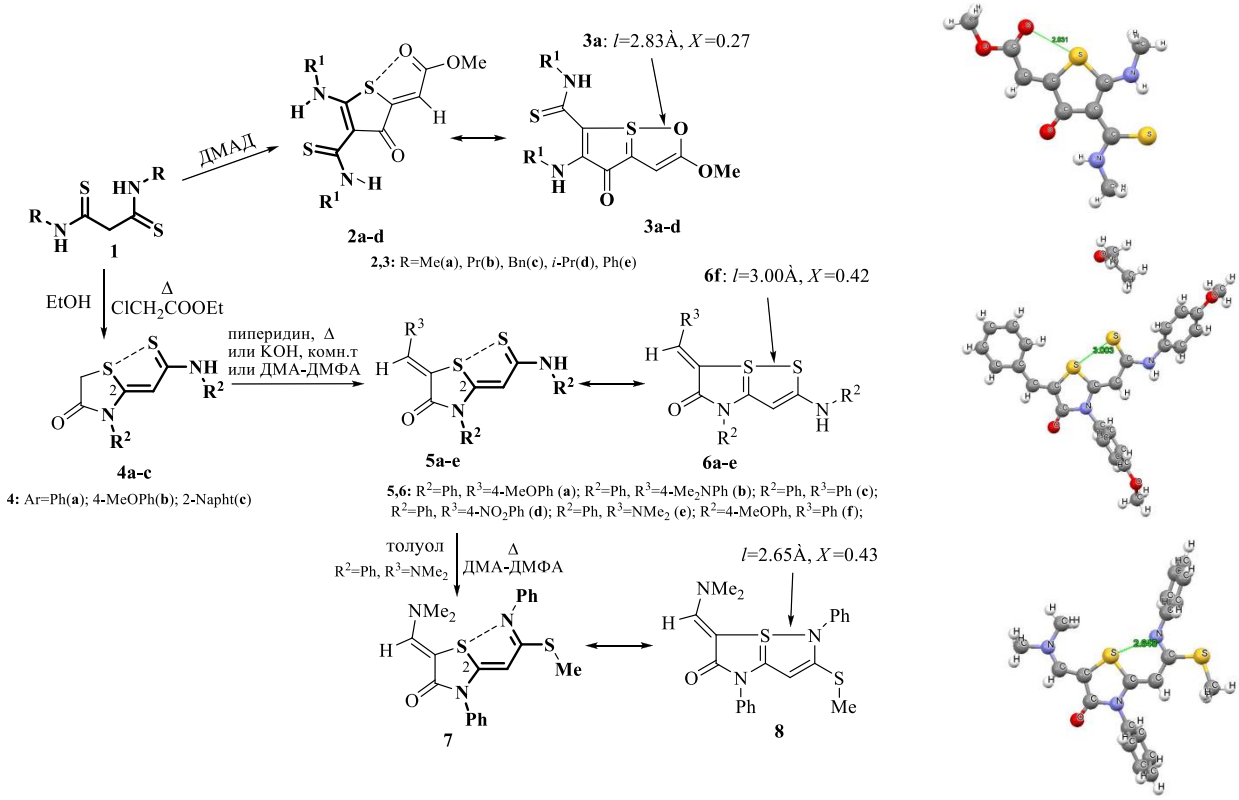
СИНТЕЗ НОВЫХ ТИАПЕНТАЛЕНОВ НА ОСНОВЕ МАЛОНДИТИОАМИДОВ

***К.Л. Обыденнов*, Е.Л. Климарева, Н.А. Головко, М.Ф. Костерина, Ю.Ю. Моржерин**

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, ул. Мира, 19, 620002 Екатеринбург, Россия, e-mail: k.l.obydennov@urfu.ru

Соединения, содержащий 3-оксотиофен или 4-оксотиазол-2-илиден привлекают свое внимание в связи с их биологической активностью[1,2]. Нами были разработаны методы синтеза их производных путем взаимодействия *N,N`*-дизамещенных малондитиоамидов **1** с такими биэлектрофилами, как диметиловый эфир ацетилендкарбоновой кислоты (ДМАД) и хлоруксусный эфир с последующей модификацией полученных соединений **4a-b** по активной метиленовой компоненте путем конденсации Кневенагеля и енаминирования при помощи диметилацеталя ДМФА (ДМА-ДМФА).

Полученные производные 3-оксотиофена **3a-d** и 4-оксотиазол-2-илидена **5a-e**,**7**, привлекают внимание своей геометрией. Положение карбонильных, тиокарбонильных, имидные группы в *орто*-положение к циклическим атомам серы делает такие соединения аналогами тиапенталенов, в которых наблюдается взаимодействие между атомами серы и кислорода, так называемый резонанс «связь– нет связи».[3] Степень образования связи между гетероатомами в таких системах **3a-d**, **6a-e**, **8** можно оценить, рассчитав величину фактора ковалентного отношения(χ). Так, на основании данных РСА, мы получили значения 0.27 – для сложноэфирной группы (**3a**), 0.43 – для тиоамидной (**6f**), 0.42 – для имидотиолатной (**8**).



Такими образом, в ходе данной работы нами были синтезированы новые тиопенталеновые структурыиз *N,N`*-дизамещенных малондитиоамидов, которые в большей степени стабилизируются за счет S…S или S…N, в меньшей степени – S…O взаимодействия.

1 N.Fokialakis, C. L.Cantrell, S. O.Duke, A. L. S. Kaltsounis, A. E. Wedge. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 1651−1655.
2 A. Verma, S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 897.
3 M. Baranac-Stojanović, E. Kleinpeter, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3861.

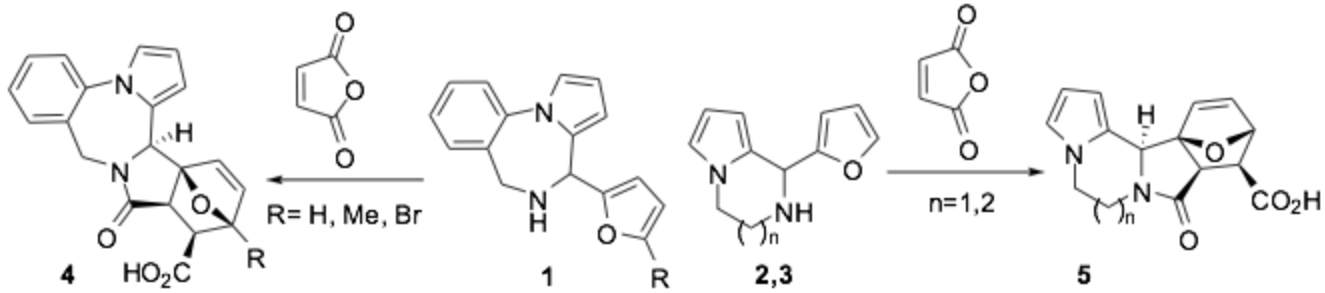
ДЛЯ ЗАМЕТОК

БЕНЗОПИРРОЛОПИРАЗИНЫ В IMDAF РЕАКЦИИ С МАЛЕИНОВЫМ АНГИДРИДОМ

***Д. Н. Орлова*[1], *В. П. Зайцев*[1,2], *Ф. И. Зубков*[1]**

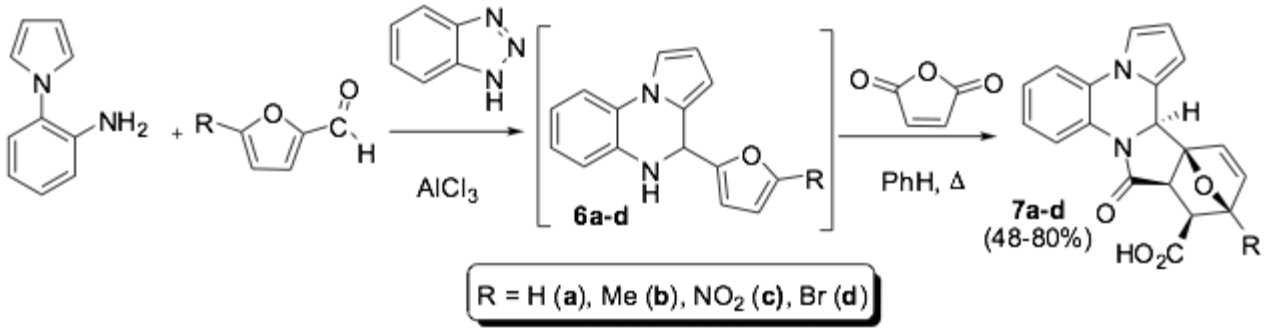
[1]*Российский университет дружбы народов*
Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6, 117198, e-mail: dnorlova@yandex.ru
[2]*Центр коллективного пользования «Физико-химические исследования новых материалов и каталитических систем» (ЦКП ФХИ), Россия, Москва, ул. Орджоникидзе, дом 3*

Ранее нами сообщалось о синтезе 4-фурилпирроло[1,2-*a*][1,4]бензодиазепинов 1, 1-фурилпирроло[1,2-*a*]пиразинов 2 и 1-фурилпирроло[1,2-*a*][1,4]диазепинов 3 и их синтетических возможностях в реакции тандемного ацилирования/внутримолекулярного циклоприсоединения с производными α,β-непредельных кислот [1,2].



С целью изучения синтетических границ развиваемого нами подхода к получению эпоксиизоиндолонов, конденсированных с пирролопиразиновым и пирролодиазепиновым фрагментами, представлялось интересным исследовать поведение 4-фурилбензопирролопиразинов 6 в реакции с малеиновым ангидридом.

Целевые пирролопиразины 6a-d были получены конденсацией *о*-пирролоанилина с фурфуролами в присутствии $AlCl_3$ (10 моль-%) [3]. В связи с легкостью ароматизации пиразинового кольца, соединения 6 без дополнительной очистки (контроль ГХ-МС и ТСХ) ацилировались малеиновым ангидридом. Последующее спонтанное *экзо*-[2+4]-циклоприсоединение *N*-малеинамидного фрагмента к фурильному заместителю даёт эпоксиизоиндолобензопирролопиразинкарбоновые кислоты 7a-d в виде единственного диастереомера с умеренными выходами.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13-03-00105 и грант № 13-03-90400_Укр_ф_а)

1. Д. Н. Орлова, В. П.Зайцев, Ф. И. Зубков, А. В. Варламов, *Тез. докл. Всероссийской научной конференции «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи»* (*Иркутск, 23-26 мая, 2013*), ФГБОУ ВПО «ИГУ», 2013, 120.
2. I. K. Airiyan, F. I. Zubkov, A. V. Varlamov, V.N. Khrustalev, *Book of abstracts* «*Current topics in organic chemistry»*, (*Novosibirsk,June 6-10, 2011*),Novosibirsk, 2011, 88.
3. A. K. Verma, R. R. Jha, V. K. Sankar, T. Aggarwal, R. P. Singh, R. Chandra, *Eur. J. Org. Chem.*2011, 6998.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

А.Л. Осипов*, *В. П. Трушина

Новосибирский государственный университет экономики и управления

Выявление зависимости между дозой вещества и получаемым эффектом играет важнейшую роль, в силу чего проблемам построения и анализа зависимости «доза-эффект» уделяется особо пристальное внимание. Для корректного применения методов пробит – анализа необходимым условием является нормальность распределения функции эффективности. Однако в традиционных методах определения среднеэффективных доз критерии оценки нормальности функции эффективности отсутствуют, что ставит под сомнение универсальность этих методов для любой экспериментальной ситуации.

В работе создан метод построения функции эффективности, сущность которого заключается в определении вероятности эффекта в середине заданного диапазона доз при помощи ядерной оценки регрессии, основанный на идеях работы [1]. С использованием этого метода разработана компьютерная система моделирования функции эффективности. Результаты компьютерного вычисления средней эффективной дозы с помощью непараметрического подхода иллюстрируются ниже.

Название	ED_{50}		
	Эксперимент	Пробит-анализ	Непараметрический анализ
Ацетилхолин	4,25±0,29	4,554391	4,561538
Адреналин	3,68±0,38	3,500471	3,59975
Фенамин	86,0±8,7	57,18117	85,50558

График функции эффективности для ацетилхолина близок к функции нормального распределения, поэтому результаты вычислений эффективных доз пробит-анализом и непараметрическим методом совпадают. Совсем по другому обстоят дела с фенамином (рис. 1).

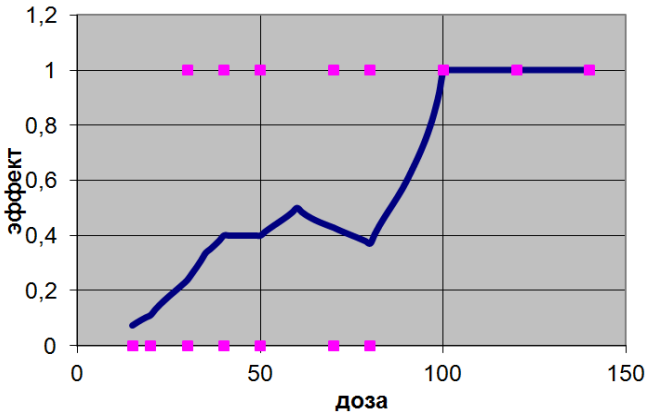


Рис. 1. График функции эффективности для фенамина

Распределение функции эффективности для этого вещества существенно различается с функцией нормального распределения, поэтому получаются значительные различия при вычислении эффективных доз непараметрическим методом и методом пробит-анализа. Для веществ, у которых функция эффективности близка к функции нормального распределения, непараметрический метод при вычислении категорий эффективных доз дает результаты, близкие к результатам классического пробит-анализа, а при значительных различиях распределения функции эффективности и функции нормального распределения непараметрический метод вычисления категорий эффективных доз дает более близкие результаты, нежели классический метод пробит-анализа.

Список литературы

1. Криштопенко С.В. Парадоксальная токсичность / С.В. Криштопенко, М.С. Тихов, Е.Б. Попова /Н. Новгород: Издательство НГМА, 2001. – 164 с.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ОДНОСТАДИЙНОЕ АМИДИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДИМЕТИЛДИХЛОРСИЛАНА

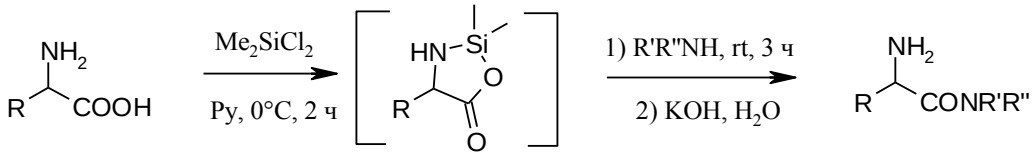
<u>В.Н.Осипов</u>, А.Н.Балаев, К.А.Охманович, В.Е.Фёдоров

ЗАО "Фарм-Синтез", Москва, Россия

Амиды аминокислот являются ключевыми стартовыми реагентами в синтезе биологически активных веществ и фармацевтических субстанций (бусерелин, лейпрорелин, иломастат).

Известные методы синтеза амидов аминокислот, как правило, включают стадию постановки защитной группы, получение амида защищённой аминокислоты и финальную стадию – удаление защитной группы. В литературе отсутствуют примеры одностадийного препаративного получения амидов аминокислот исходя из кислоты.

В работе [1] сообщалось, что фенилаланин при реакции с диметилдихлорсиланом образует нестойкий циклический кремнейсодержащий интермедиат, который при обработке аминами даёт амиды фенилаланина. Однако, целевой продукт был выделен хроматографически и реакцию проводили в миллиграммовых масштабах. В связи с этим нам казалось интересным разработать новый метод амидирования, удобный для использования в препаративных целях. В работе [2] данный метод был оптимизирован нами для получения диэтиламида пролина. Выход целевого амида составил 83.1% без применения методов хроматографической очистки. Целью настоящей работы было расширение круга аминокислот и аминов используемых в реакции:



В качестве аминокислот использовали: L-гистидин, L-пролин, L-метионин, L-аланин и L-триптофан. В качестве аминов: метиламин, этиламин, диметиламин, изобутиламин, бензиламин, пирролидин и морфолин. К суспензии аминокислоты в безводном пиридине добавляли 1.1 экв диметилдихлорсилана при 0°C, перемешивали 2 ч, добавляли 4 экв амина, выдерживали 3 ч при комнатной температуре и разлагали реакционную массу 6% р-ром KOH. Выходы целевых соединений составляли 40-90%, чистота 95-99% (ВЭЖХ, ПМР). Выходы N,N-диалкиламидов обычно на 20-30% ниже чем в случае N-алкиламидов. С помощью рентгеноструктурного анализа было показано, что в процессе реакции не происходит рацемизации или обращения конфигурации хирального центра аминокислоты.

Таким образом, разработан новый, удобный одностадийный способ синтеза амидов аминокислот с использованием коммерчески дешёвого и доступного диметилдихлорсилана не затрагивающий конфигурацию хирального центра исходной аминокислоты. В дальнейшем планируется исследовать возможность расширения применения этого метода на использования амнокислот или коротких пептидов в качестве аминного компонента.

1. S. H. van Leeuwen, P. J. L. M. Quaedflieg, Q. B. Broxterman, R. M. J. Liskamp. *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 9203.

2. A. N. Balaev, K.A. Okmanovich, V.N. Osipov, V.E. Fedorov. *Хим. гетероц. соед.* 2014, 315.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ВЛИЯНИЕ ТИОЛАТОВ ЗОЛОТА(I), СОДЕРЖАЩИХ ФЕРРОЦЕН, НА ПРОЦЕСС ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ***IN VIVO***

М.С. Храмцова[1], В.П. Дядченко[2], <u>В.П. Осипова[3]</u>, Н.Т. Берберова[1], Е.Р. Милаева[2]

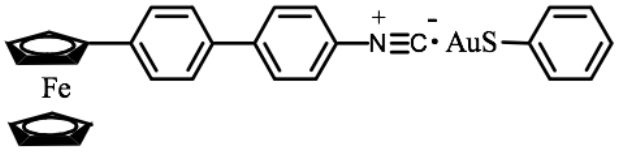
[1]Астраханский государственный технический университет, 414056, ул. Татищева, д. 16, Астрахань, Россия, berberova@astu.org

[2]Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, Россия,

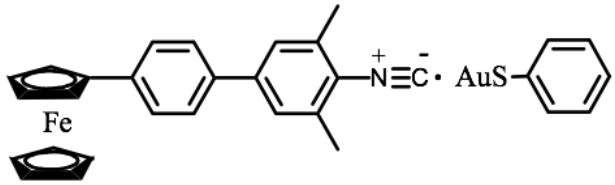
[3]Южный научный центр РАН, 344006, пр. Чехова, д. 41, Ростов-на-Дону, Россия, vposipova@rambler.ru

Комплексы золота с S-донорными лигандами и производные ферроцена представляют интерес для биологических испытаний, т.к. известно, что некоторые ферроцен- и золотосодержащие соединения используются в качестве лекарственных препаратов в химиотерапии рака и лечении ревматоидного артрита и маркеров при биологических исследованиях. Наличие фрагмента S-Au, ввиду его высокой устойчивости, придает особые свойства комплексам золота. Возможность редокс превращений в комплексах золота представляет интерес для моделирования их поведения в различных редокс-процессах, в том числе в процессе пероксидного окисления липидов (ПОЛ).

В работе изучена острая и хроническая токсичность ферроценсодержащих соединений золота(I) 1-2 в сравнении с тиолатами ᵗBuSAu и PhSAuна мышах инбредной линии BALB/c.



1



2

Ежедневная пероральная доза соединений, растворенных в оливковом масле, составляла 5 мг/кг веса в течение 28 дней. В ходе эксперимента установлено, что все животные остались живыми, внешний вид, поведение, вес и показатели крови (гемоглобин, эритроциты и лейкоциты) аналогичны контрольной группе. Определена скорость неферментативного аскорбат-зависимого пероксидного окисления липидов в гомогенатах тканей печени, почек, сердца, семенников по уровню накопления ТБК-зависимых продуктов (TBARS).

Группа	C_{TBARS}(печень), ммоль/г	C_{TBARS}(сердце), ммоль/г	C_{TBARS}(семенники), ммоль/г	C_{TBARS}(почки), ммоль/г
контроль	4.20±1.84	4.31±1.62	2.79±0.89	8.41±1.70
ᵗBuSAu	0.68±0.41*	3.18±0.73	2.70±0.29	4.84±1.21*
PhSAu	0.81±0.39*	3.90±1.41	1.30±0.68*	3.26±1.72*
1	1.11±0.51*	2.41±0.62	1.16±1.04*	5.41±2.72*
2	1.80±1.17*	1.99±0.49*	1.19±0.42*	4.39±1.58*

Показано, что соединения ингибируют неферментативное пероксидное окисление липидов гомогенатов тканей печени, почек, сердца и семенников самцов грызунов (*$p<0.05$), наибольшее снижение уровня TBARS наблюдается в печени и почках. В ряду исследованных соединений наибольшую ингибирующую активность проявляет соединение 2, снижение уровня TBARS во всех гомогенатах тканей в среднем в 2 раза. Таким образом, при отсутствии острой и хронической токсичности комплексы золота(I) обладают ингибирующей активностью в ПОЛ *invivo*.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (№ 13-03-00487, № 14-03-00578, № 14-03-01101).

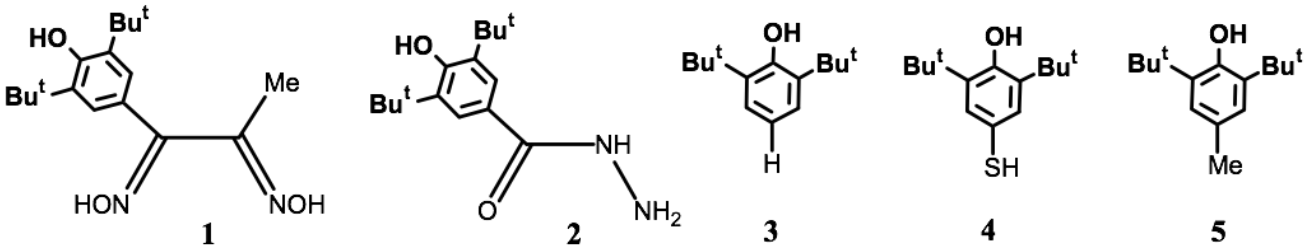
ДЛЯ ЗАМЕТОК

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2,6-ДИ-***ТРЕТ***-БУТИЛФЕНОЛОВ НА СКОРОСТЬ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПЕЧЕНИ И ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ ***IN VITRO***

***В.П. Осипова*[1], *Е.М. Мухатова* [2], *М.Н. Коляда* [1], *Н.Т. Берберова* [1], *Д.Б. Шпаковский* [3], *Е.Р. Милаева* [3]**

[1] *Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, vposipova@rambler.ru*
[2] *Астраханский государственный технический университет, Астрахань, berberova@astu.org*
[3] *Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, milaeva@org.chem.msu.su*

Известно, что введение различных заместителей в *пара*-положение 2,6-ди-*трет*-бутилфенолов позволяет создавать полифункциональные соединения, обладающие комплексной фармакологической активностью. Цель настоящей работы заключается в сравнительном исследовании влияния соединений, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и фармакофорную группу: диоксим метил(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дикетона (1), гидразид 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензойной кислоты (2), а так же с контрольнымы образцами известных ингибиторов окислительных процессов - 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (3), 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (4) и ионола (5) на скорость пероксидного окисления липидов (ПОЛ) гомогената печени осетровых рыб и гемолизата эритроцитов крови человека. Уровень ПОЛ оценивали по накоплению ТБК-зависимых продуктов.



Установлено, что эффективность антиоксидантного действия (ЭАД) соединений 1 и 2 превышает аналогичную величину известных ингибиторов окисления, как в гомогенате печени рыб, так и в гемолизате крови человека, при этом наиболее эффективным антиоксидантом является гидразид 2, для которого ЭАД составляет 64% и 48%, соответственно (Рис.1).

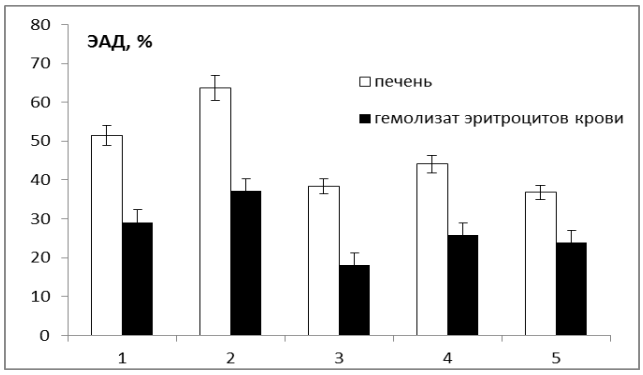


Рис.1. ЭАД 0.1 мМ фенолов 1-5 в процессе пероксидного окисления липидов гомогената печени осетровых рыб и эритроцитов крови человека. Содержание ТБК-зависимых продуктов в гомогенате печени рыб и эритроцитах крови в контроле – 7.48±0.01 нМ, 15.14±0.28 нМ, соответственно.

$ЭАД = [(C_0-C_1)/C_0]\cdot 100\%$,

где C_0 - концентрация ТБК-зависимых продуктов в контроле, C_1 - концентрация ТБК-зависимых продуктов в присутствии фенолов 1-5.

Следует отметить, что ингибирующий эффект соединений 1-5 в процессе пероксидного окисления липидов гомогената печени осетровых рыб выше, чем для липидов гемолизата эритроцитов крови человека.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (№ 13-03-00487, № 14-03-00578, № 14-03-00611).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

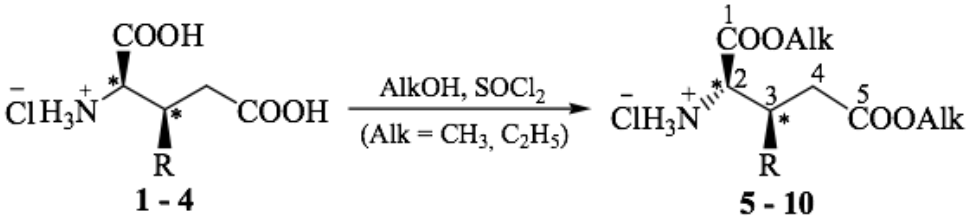
СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ЭФИРОВ 3-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ГЛУТАМИНОВЫХ КИСЛОТ

<u>Е.С. Остроглядов,</u> О.С. Васильева, Н.В. Городничева, А.И. Яремчук, В.М. Берестовицкая

191186, Санкт-Петербург, Российский государственный педагогический университет имени А.И.Герцена, e-mail: kohrgpu@yandex.ru

Сложные эфиры аминокислот имеют большое теоретическое и практическое значение, так как многие из этих соединений являются биологически активными субстанциями. Они используются в качестве базовых прекурсоров в синтезе амидов, гидразидов и других производных аминокислот, незаменимы в пептидном синтезе [1]. Поэтому разработка методов этерификации аминокислот является актуальным направлением в синтезе фармакологически активных эфиров.

В настоящей работе изучены реакции этерификации ранее синтезированных нами гидрохлоридов *трео*-®-арил(гетарил)глутаминовых кислот (1-4) [2]. Взаимодействие успешно протекало в среде метанола или безводного этилового спирта в присутствии эквимольных количеств тионилхлорида при нагревании и последующей (48 часов) выдержке при 20°С.



1 - 4 **5 - 10**

R = 3-O_2N-C_6H_4 (1), 4-O_2N-C_6H_4 (2), пиридил-3 (3), 1-метилбензимидазол-2-ил (4);
Alk = CH_3: R = 3-O_2N-C_6H_4 (5), 4-O_2N-C_6H_4 (7), пиридил-3 (8),
1-метилбензимидазол-2-ил (10);
Alk = C_2H_5: R = 3-O_2N-C_6H_4 (6), пиридил-3 (9)

Ранее неизвестные гидрохлориды диэфиров *трео*-®-арил(гетарил)Глу (5-10)получены схорошими выходами (до 85%). Их строение подтверждено данными физико-химических методов. Так как в процессе этерификации не затрагиваются хиральные центры молекул гидрохлоридов *трео*-®-замещённых Глу (1-4), то очевидно, и их диэфиры (5-10) имеют *трео*-конфигурацию.

Спектры ЯМР^{1}Н соединений (5-10) содержат один набор сигналов всех структурных фрагментов, что указывает на их диастереооднородность; представители всего ряда структурооднотипных диэфиров (5-10) имеют близкие спектральные характеристики. Например, в спектре ЯМР ^{1}Н диметилового эфира гидрохлорида ®-(3-пиридил)глутаминовой кислоты (8)присутствуют сигналы протонов пиридинового кольца (™ 7.95, 8.50, 8.80 м.д.), метиленовой [™ 3.01 – 3.18 м.д. (м, C^4H'H")], метиновых [™ 4.36 м.д. (д, C^2H), ™ 3.88 м.д. (д.д, C^3H)] и метильных групп [™ 3.48, 3.73 м.д. (с, CH_3)] сложноэфирных функций; протоны аминогруппы проявляются в слабом поле [™ 8.94 м.д. (с, NH_3^+)]. В ИК спектрах эфиров (5-10) присутствуют полосы поглощения валентных колебаний С=О групп сложного эфира (1707 – 1757 см$^{-1}$) и аминогрупп (3455 – 2620 см$^{-1}$).

Таким образом, в результате проведённого исследования нами получен и охарактеризован ряд новых диастереомерно чистых диэфиров *трео*-3-арил(гетарил)глутаминовых кислот.

Списоклитературы

1. Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol. 4.: Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis / Hughes A.B. Wiley-VCH. 2011. 552 p.

2.БерестовицкаяВ.М., ВасильеваО.С., ОстроглядовЕ.С., ТюренковИ.Н., АнаньевИ.В., ЛысенкоК.А., ПерфиловаВ.Н., БагметоваВ.В. Гидрохлориды 3-(гет)арилглутаминовыхкислот: синтезистроение // Изв. АН. Сер. Хим. 2013. № 11. С. 2401 – 2406.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ.

Панина Е.М.

Бюро медицинской информации "РИХТ"

Принципы доказательной медицины на сегодняшний день являются стандартом для разработчиков и исследователей фармацевтических продуктов практически во всём мире. Любая новая молекула или лекарственная форма должна пройти соответствующие фазы клинических исследований, прежде чем попасть в аптеку или быть назначенной как госпитальный препарат. Информационные технологии способствуют повышению эффективности клинических исследований во всех отношениях – они позволяют провести качественную обработку данных, хранить их в единообразной форме, предоставлять доступ к информации исследователям независимо от их местонахождения.

Однако что происходит на практике?

На сегодняшний день существует несколько серьезных проблем, которые затрудняют и применение существующих информационных технологий, и их развитие для будущего применения в исследованиях. Суть проблем можно сформулировать следующим образом:

1. Врачи-исследователи не обладают соответствующими компетенциями для работы с информационными технологиями. В качестве примера: электроннаяCRF для исследования инновационного препарата II фазы в крупном отечественном медицинском учреждении воспринимается исследователями как: "Это очень здорово…но это же надо в компьютере заполнять! Это сложно!". Таких примеров можно привести множество.

2. Печатным и даже рукописным документам доверяют намного больше, чем электронным. Электронный документ не воспринимается как настоящий. И это при том, что те же исследователи спокойно осуществляют интернет-платежи, используют электронную почту…

3. Диалог между врачами-исследователями и разработчиками программного обеспечения практически не налажен. Эти люди говорят на разных языках, и переводчиков с/на эти языки пока катастрофически мало. Программисты не разбираются в медицине, врачи не умеют поставить задачу программистам.

Отдельным вопросом является доступ к персональным данным. Веб-базированные массивы данных могут хранить все сведения о пациенте, за исключением ФИО, точной даты рождения и прочих идентификаторов. Тем не менее, исследователи продолжают считать, что "если у нас доступ через интернет, то это же все увидят, это персональные данные…". Думаю, не нужно повторять, что это не так.

Решаемы ли эти проблемы? Безусловно, да. В самом лучшем случае можно предположить инициацию государственной программы повышения качества клинических исследований, но надеяться на это было бы слишком оптимистично. Можно предложить включить курс "IT в медицине"в стандартные программы повышения квалификации медиков . Много можно придумать…но для всего нужна государственная поддержка. Иначе разработка любых инновационных препаратов в нашей стране ничем не закончится.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МЕТОДЫ ЯМР В ИЗУЧЕНИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛОК-ЛИГАНД И КОНСТРУИРОВАНИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.И. Польшаков

Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный факультет имени М.В.Ломоносова

Создание нового лекарственного препарата – длительный многостадийный процесс, в ходе которого из десятков тысяч исследуемых соединений только единицы получают разрешение для применения в медицинской практике. Современные рациональные методы конструирования физиологически активных соединений, основанные на знании строения и функций биологических мишеней, призваны повысить вероятность нахождения перспективного соединения для дальнейших углубленных исследований. Фундамент экспериментальных подходов к поиску новых соединений, связывающихся с биологическими мишенями и изменяющих их свойства, составляют биофизические методы, среди которых одним из важнейших является ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

Спектроскопия ЯМР является вторым по значимости, после рентгеновской кристаллографии, методом определения структуры биологически важных макромолекул, являющихся потенциальными мишенями действия лекарственных препаратов. При этом в отличие от рентгеновской дифракции, ЯМР позволяет определять структуру биомолекул в растворе, в своем функционально активном состоянии. ЯМР является единственным экспериментальным методом, позволяющим исследовать динамические свойства биомакромолекул и их комплексов с лигандами в широкой шкале времени молекулярных движений (от пикосекунд до часов) и с разрешением до отдельных атомов. Кроме того, спектроскопия ЯМР предоставляет уникальные возможности для изучения межмолекулярных взаимодействий, в частности, связывания низкомолекулярных соединений с биологическими мишенями. Методы ЯМР позволяют детектировать связывание и изучать взаимодействие белок-лиганд в широком диапазоне констант диссоциации лигандов – от 10^{-2} до 10^{-10} M^{-1}. На основе этих возможностей в последнее десятилетие быстрыми темпами стали развиваться методы ЯМР-скрининга физиологически активных соединений.

В сообщении будут представлены результаты изучения природы высоко специфического связывания антибактериального препарата триметоприма с мишенью своего действия ферментом дигидрофолатредуктазаой (ДГФР). Методом ЯМР определены структуры нескольких комплексов ДГФР с триметопримом и коферментом НАДФН. Установлены факторы, определяющие высокую селективность связывания препарата с бактериальными формами фермента в сравнении с ДГФР человека. Обсуждаются результаты изучения процессов молекулярного узнавания стоп-кодонов мРНК фактором терминации трансляции eRF1 человека. Показана применимость методов ЯМР для определения интерфейса связывания среднего домена eRF1 с большой субчастицей рибосомы эукариот. Представлены результаты применения современных методик ЯМР скрининга для поиска ингибиторов метионин γ-лиазы – актуальной мишени действия потенциальных антибактериальных препаратов. Будут также показаны перспективы развития методов спектроскопии ЯМР для совершенствования подходов к дизайну новых физиологически активных соединений.

Исследования проведены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 10-04-13308, 11-04-00974 и 14-04-00477), а также ФЦП Минобрнауки РФ (контракт 16.740.11.0445).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХЛОРКАЛИКС[4]АРЕНА

***П.Е. Прохорова*, Е.А. Иванова, Т.В. Глухарева, М.В. Улитко, В.А. Поздина, А.А. Минин, Ю.Ю. Моржерин**

Уральский федеральный университет,
г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, Россия 620002

Хлоркаликсарен, замещенный по нижнему ободу остатком уксусной кислоты, является циклическим олигомером феноксиуксусной кислоты, хлорпроизводные которой известны как гербициды и регуляторы роста растений, т. е. хлорпроизводные каликсаренов обладают потенциальной биологической активностью.

Целью нашей работы явилась разработка новых методов синтеза и отработка методик получения хлорзамещенных производных каликс[4]аренов, для последующего исследования биологической активности.

Исследование цитотоксической активности 5,11,17,23-тетрахлор-25,26,27,28-тетрагидроксикаликсарена проводилось на перевиваемой монослойной культуре клеток линии 2211. Происхождение линии – глиома крысы, индуцированная N-метилнитрозомочевиной.

Исследование проводилось с целью оценки цитотоксического воздействия хлоркаликс[4]арена на клетки глиомы 2211. Все образцы предварительно растворяли в ДМСО в различных концентрациях. Контролем служили пробы, состоящие из клеток культуры без добавления различных веществ. Также оценивалось возможное влияние растворителя на клетки.

Анализ жизнеспособности клеток по оптической плотности экстрагированного нейтрального красного в контрольных и экспериментальных образцах выявил цитотоксическое действие DMSO, который использовался для растворения исследуемых веществ.

Анализируя действие хлоркаликсарена, можно сказать, что данное вещество обладает стимулирующим действием на клетки глиомы по сравнению с действием ДМСО.

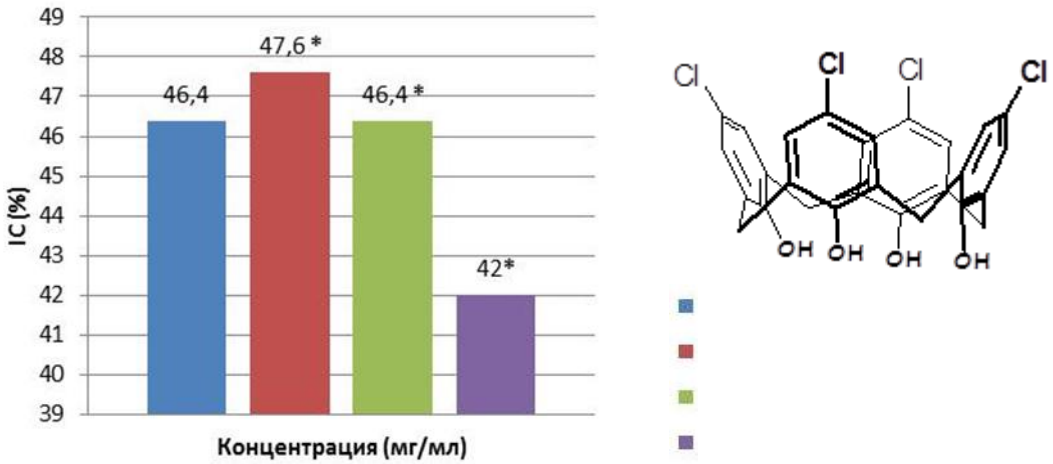


Рис. 1 – Зависимость цитотоксического индекса (%) от концентрации хлоркаликсарена, мг/мл
(*– достоверные изменения по сравнению с ДМСО, $p<0,05$)

Цитотоксический индекс хлоркаликсарена (рис. 1) свидетельствует о токсичности данного вещества, но в этом случае, токсичность в большой степени обусловлена действием растворителя. Хлоркаликсарен также входит в группу токсичных веществ. Увеличение концентрации вещества приводит к снижению его цитотоксический индекса, вероятно в связи с нейтрализацией токсического действия ДМСО.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИХ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

***Н.В.Пчелинцева*, М.А.Лунева, Я.Г.Крылатова, Д.Д.Аверченкова**

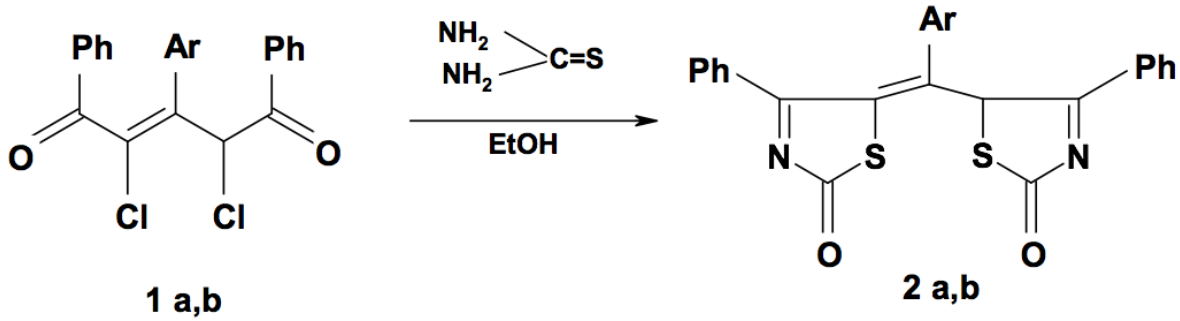
Саратов, Саратовский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского
Институт химии

Основной задачей фармацевтической науки является целенаправленный поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных веществ.

Номенклатура лекарственных препаратов увеличивается за счет внедрения в клиническую практику новых поколений антибиотиков и новейших антибактериальных средств, полученных путем химического синтеза.

Широко известны лекарственные препараты на основе производных тиазола: промезол,сульфазол, фталилсульфатиазол, применяемые при лечении пневмонии, эффективны при кишечных инфекциях.

Нами предложен метод получения подобных систем на основе 2,4-дихлор-1,3,5-триарил-2-пентен-1,5-дионов 1a,b, при нагревании последних с тиомочевиной в этаноле. Превращение с тиомочевиной происходит при участии двух α-хлоркетонных фрагментов пентендионов с образованием иминотиазолов, в которых подвергаются гидролизу иминные группы до карбонильных, давая замещенные тиазолоны 2a,b.



1 a,b **2 a,b**

a Ar=Ph, b Ar=$C_6H_4OCH_3$-4

Состав и строение соединения 2a,b установлены на основании данных элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Синтезированные нами тиазолоны 2a,bсочетают в своей структуре ряд фармакофорных фрагментов, что предопределило проведение виртуального скрининга с помощью программы PASS [1], разработанной в ИБМХ РАМН (г. Москва). Результаты виртуального скрининга тиазолонов 2a,b свидетельствуют о потенциально высокой активности в качестве ингибиторов синтеза холестерина (вероятность > 96%), при лечении легочной гипертензии (> 90%), атеросклероза (> 75%) и др.

Литература

1. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. // Химия в России. 1999. № 2. С. 8-12.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ФОРМИАТДЕГИДРОГЕНАЗА - НОВАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ И БИОКАТАЛИЗАТОР ДЛЯ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.С. Савин[2,3], ***А.С. Алексеева***[2,3], ***И.С. Каргов***[1,2], ***Р.П.Ковалевский***[1,2], ***И.В. Упоров***[1], ***В.И. Тишков***[1,2,3]

[1]Химической факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, Москва; [2]ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва; [3]Институт биохимии им.А.Н.Баха РАН, Москва/ E-mail: innotech.msu@gmail.com

NAD^+-зависимая формиатдегидрогеназа (КФ 1.2.1.2, ФДГ) широко распространена в природе. Гены ФДГ найдены в большом количестве патогенных микроорагнизмов, таких как *Staphylococcusaureus*, *Mycobacteriumaviumsubsp.paratuberculosisstr*. k10, различных штаммах *Bordetella*и *Legionella*, *Francisellatularensissubsp. tularensis*SCHUS4, *Histoplasmacapsulatum*, *Cryptococcusneoformansvar. neoformans*JEC21 и др. ALY играет очень важную роль в этих микроорганизмах. Например, в случае of*S. aureus* наблюдается суперэкспрессия ФДГ при росте этих бактерий в виде биопленок. [1]. Биопленки патогенов представляют особую проблему, так как в таком состоянии они эффективно противодействуют иммунной системе хозяина и обладают повышенной антибиотикорезистентностью и сопротивляемостью гидрдинамическим воздействиям. Экспрессия ФДГ в потогенных микроскопических грибах также стрессоснецифична. [2]. Поэтому поиск и разработка игибиторов против ФДГ из патогенов является перспективным направлением разработки новых антимикробных агентов.

В нашей лаборатории был клонирован и экспрессирован в клетках *E.coli* генФДГ из бактерий *S. aureus*. Фермекнты был очищен и охарактеризован. В данном докладе будут представлены данные этих экспериментов.

Другим аспектом применения ФДГ является ее использование в процессах синтеза хиральных соединений, которые являют синтонами при получении лекарственных препаратов. Для этих целей нами были проведены клонирование и экспрессия ФДГ из сои *Glycinemax*. Этот фермент имеет самые лучшие константы Михаэлиса среди всех известнрых ФДГ. Были проведены эксперименты по белковой инженерии этого фермента с целью увеличения его каталитической константы и термостабильности.

Работа выполнена при финансовоф поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты 14-04-01625-а, 14-04-01665-а, 14-04-32042-мол_а).

1. *Resch, A., Rosenstein, R., Nerz, C., Gotz, F.* Differential gene expression profiling of *Staphylococcus aureus* cultivated under biofilm and planktonic conditions // Appl. Environ. Microbiol. -2005. -71. - P 2663-2676.

2. *Hwang, L., Hocking-Murray, D., Bahrami, A.K., Andersson, M., Rine, J., Sil, A.* Identifying phase-specific genes in the fungal pathogen *Histoplasma capsulatum* using a genomic shotgun microarray // Mol.Biol.Cell -2003. -14. –P. 2314-2326.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИКЛОПРОПИЛИМИНИЕВОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ В СИНТЕТИЧЕСКИХ СХЕМАХ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ АНАЛОГОВ

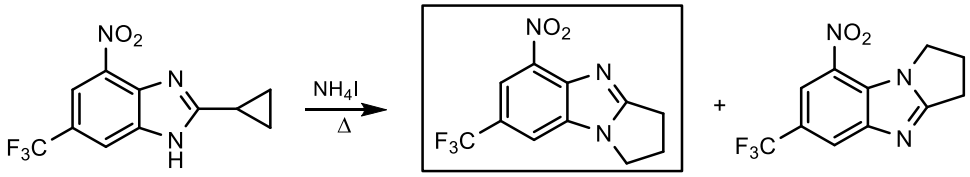
***Р.Ф. Саликов*,[1] Д.Н. Платонов,[1] А.Ю. Белый,[2] А.Е. Фрумкин,[1] Д.Л. Липилин,[1] Ю.В. Томилов[1]**

[1] Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
[2]Высший химический колледж Российской академии наук

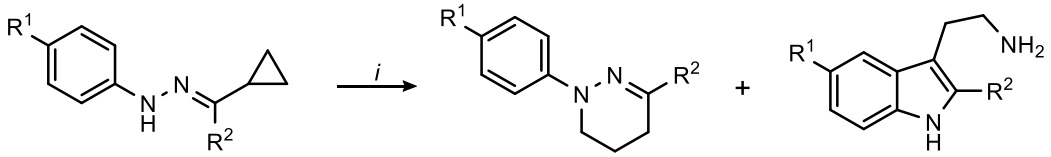
Наши исследования показали, что перегруппировка иминозамещенных циклопропанов (в некоторых случаях формально) является удобным методом синтеза ряда ценных классов гетероциклических соединений, среди которых следует особо выделить 2,3-дигидропирролобензимидазолы и производные триптамина [1–3].

Дигидропирролобензимидазолы проявляют широкий спектр биологическиой активности, в частности, противоопухолевую активность. Так, существуют аналоги природного противоопухолевого препарата митомицина, в которых индольный фрагмент заменен на дигидропирролобензимидазольный с сохранением активности [4], что открывает широкие возможности для исследований в этой области. Однако в большинстве случаев методы синтеза таких производных сильно ограничены с точки зрения варьирования заместителей.

Перегруппировка замещенных 2-циклопропилбензимидазолов позволяет синтезировать дигидропирролобензимидазолы с разнообразными заместителями как в ароматическом, так и в алифатическом циклах. Причем во многих случаях, когда возможно образование смеси продуктов, нам удалось подобрать условия селективного протекания процесса. Например, нам удалось синтезировать фторированное производное предшественника одного из аналогов митомицина с неплохим выходом. При этом синтетическая схема, использованная ранее для метильного производного, не позволяла заменить метильную группу на трифторметильную.



Установлено также, что в некоторых случаях перегруппировка арилгидразонов циклопропилкетонов приводит к образованию триптаминов – ценных биологически активных соединений. При этом оказалось, что триптамины обладают и противоопухолевой активностью.



К настоящему времени проведены первичные испытания двух производных, и интересный результат был получен в случае 5-бром-2-метилтриптамина, который по данным лаборатории молекулярной иммунологии и фармакологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН оказался в четыре раза цитотоксичнее в отношении клеточной линии нейробластомы (рака спинного мозга, IC_{50}=5,06 μM), чем в отношении здоровых клеток почек. В настоящее время нами проведены некоторые модификации полученных соединений с целью оценки их биологической активности и выявления наиболее перспективных соединений.

[1] Tomilov, Platonov, Frumkin, Lipilin, Salikov *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 5120.
[2] Tomilov, Salikov, Platonov, Lipilin, Frumkin *Mendeleev Commun.* **2013**, 22.
[3] Salikov, Platonov, Frumkin, Lipilin, Tomilov *Tetrahedron*, **2013**, 3495.
[4] Skibo, Jamil, Austin, Hansen, Ghodousi, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 1577.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АЛКОКСИЗАМЕЩЁННЫХ 1-АРИЛ-3-(АРИЛАМИНО)ПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ТУБУЛИНА

***А.В. Самет*[а], *В.Ю. Жужин*[б], *М.Н. Семенова*[в]**

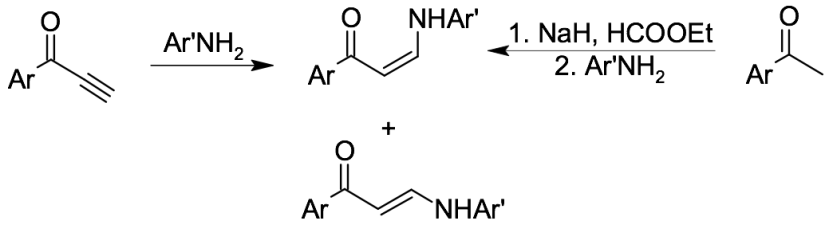
[а]*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47. Факс: (095) 1355328. E-mail: sametav@server.ioc.ac.ru*

[б]*Высший химический колледж Российской академии наук, Российская Федерация, 125047 Москва, Миусская пл., 9, стр. 1.*

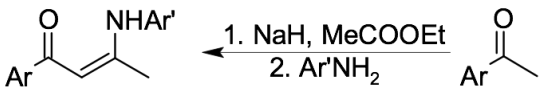
[в]*Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук, Российская Федерация, 119334 Москва, ул. Вавилова, 26.*

Модуляторы (т.е., ингибиторы/промоторы) полимеризации тубулина – белка, играющего ключевую роль в процессе клеточного деления – представляют интерес в качестве соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Одним из наиболее перспективных направлений подобных исследований является синтез аналогов высокоактивных природных цитостатиков, содержащих полиалкоксибензольные фрагменты (в частности, комбретастатинов).

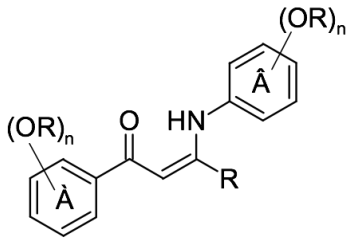
Целевые соединения получены либо присоединением анилинов к арил(этинил) кетонам, либо конденсацией Кляйзена соответствующих ацетофенонов с этилформиатом (этилацетатом) с последующим взаимодействием полученых бензоилацетальдегидов (бензоилацетонов) с анилинами:



ñì åñü èçî ì åðî â



î äèí èçî ì åð



Исследования, проведёные на модели зародышей морского ежа, показали, что синтезированные соединения обладают способностью нарушать клеточное деление, причём их активность возрастает с увеличением количества метокси-заместителей в кольце А, тогда как для кольца В оптимальным оказалось наличие одной метокси-группы в пара-положении.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И КЛЕТОЧНЫЕ МИШЕНИ ДЕЙСТВИЯ СЕРА-НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА – ДОНОРОВ NO

Н.А. Санина

Институт проблем химической физики Российской Академии наук,
Российская Федерация, 142432 Черноголовка, пр. акад. Семенова, 1.
Тел.: +7(496)5221168. E-mail: sanina@icp.ac.ru

Экзогенные доноры NO являются ингибиторами функций белка NF-κB - универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза [1,2]. Экспрессия этого фактора повышена во многих опухолевых клетках, и его подавление рассматривается как один из подходов к противоопухолевой химиотерапии [3]. В работе впервые представлены данные по экспериментальному подтверждению способности сера-нитрозильных комплексов железа (СНКЖ)[4,5] выступать в качестве мишень-направленных противоопухолевых пролекарств. Методом «гель-шифт» показано ингибирование ДНК-связывающих свойств белка NF-κB при действии СНКЖ “μ-S” структурного типа. Подавление связывания ДНК наблюдалось *in vivo* и *in vitro*, причем снижение ДНК-связывающей активности NF-κB наблюдалось как в норме, так и условиях окислительного стресса: в норме СНКЖ вызывают накопление NF-κB в ядре, однако при этом существенно снижаются его ДНК-связывающие свойства; в условиях окислительного стресса СНКЖ подавляют процесс накопления NF-κB в клеточном ядре и его связывание с целевой ДНК. Методом иммунопреципитации с последующим иммуноблотингом исследовано нитрозилирование NF-κB и показано, что катионный нитрозильный комплекс с цистеамином вызывает нитрозилирование белка с молекулярной массой 65 кДа. Т.о. СНКЖ могут рассматриваться как новый тип ингибиторов NF-κB и могут быть основой для разработки эффективных химиотерапевтических средств для терапии онкозаболеваний.

Литература:
[1]. Bonavida B., et.al., Nitric Oxide, 2011, 24(1), 1.
[2]. Marshall H.E., et al., PNAS, 2004, 101(24), 8841.
[3]. Lin Y., et.al., Exp. Opin Ther Targets, 2010, 14(1), 45.
[4]. Sanina N.A., et.al., PatentUS 8,067,628 B2 (2011).
[5] Sanina N.A., et.al., Patent RU 2429242 (2011).

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН "Фундаментальные науки – медицине".

ДЛЯ ЗАМЕТОК

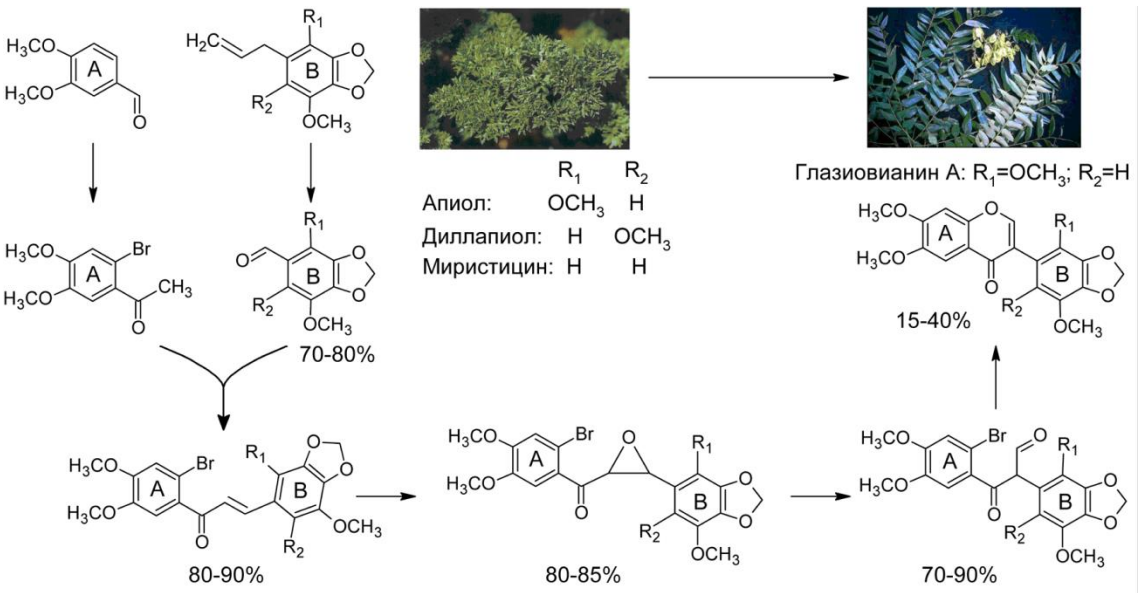
СИНТЕЗ ПРИРОДНОГО АНТИМИТОТИКА ГЛАЗИОВИАНИНА А И ЕГО АНАЛОГОВ ИЗ СЕМЯН ПЕТРУШКИ И УКРОПА

Д.В.Цыганов[1], А.В.Самет[1], В.И.Ушкаров[1], М.Н. Семенова[2], В.В. Семенов[1]

[1] Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской Академии Наук, Ленинский просп., 47, 119991, Москва, Российская Федерация
[2] Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова Российской Академии Наук, ул. Вавилова, 26, 119334, Москва, Российская Федерация

Изофлавон глазиовианин А, выделенный из листьев бразильского дерева *Ateleiaglazioviana* в 2007 г., имеет высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам человека, нарушает структуру митотического веретена, блокирует митоз и обладает антитубулиновой активностью. Одно из его производных проходит преклинические испытания в Японии.

Универсальный синтез изофлавонов с различным количеством полиалкоксигрупп в кольце В разработан нами из легкодоступных полиалкоксиаллилбензолов (апиола, диллапиола, миристицина), выделенных из промышленных CO_2-экстрактов семян петрушки и укропа на пилотной установке [1], и вератрового альдегида. Выходы альдегидов на две стадии – изомеризация аллилбензолов в пропенилбензолы и последующий озонолиз - составляют 70–80%.



Антимитотическая активность синтезированных изофлавоновисследована с помощью фенотипического метода на модели зародышей морских ежей [2]. Показано, что все они являются ингибиторами полимеризации тубулина и нарушают деление клеток в низких концентрациях: производное апиола (глазиовианин А) – 50 нМ, миристицина – 100 нМ, диллапиола – 500 нМ.

1. V. V. Semenov, A. S. Kiselyov, I. Y. Titov, I. K. Sagamanova, N. N. Ikizalp, N. B. Chernysheva, D. V. Tsyganov, L. D. Konyushkin, S. I. Firgang, R. V. Semenov, I. B. Karmanova, M. M. Raihstat, M. N. Semenova, *J. Nat. Prod.*2010, *73*, 1796.
2. M.N. Semenova, A.S. Kiselyov, V.V. Semenov, *BioTechniques* 2006, *40*, 765.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА СУБСТАНЦИЙ GENERICS ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.

Ю.В. Скорняков

ООО «Химфармресурс», г. Москва, skorn506@mail.ru

Современная фармацевтика способна решить практически все возможные поставленные задачи. К настоящему времени существуют тысячи лекарственных препаратов для борьбы с большей частью заболеваний и патологий [справочники VIDAL®, М.Д. Машковский Лекарственные средства, РЛС® (www.rlsnet.ru)].

Можно констатировать, что в существующих рамках и понятиях фармацевтики, разработка новых лекарственных препаратов практически исчерпала себя. Тем более, что выведение на рынок нового препарата (по данным на начало 2013 года) в среднем обходится в 1,4-1,5 миллиарда EU и 10-12 лет испытаний, без гарантий коммерческого успеха в дальнейшем. Следующий виток развития лекарственных средств можно ожидать только после качественного скачка в лечении и профилактике большинства заболеваний (индивидуальная медицина, клонирование органов и тканей, продукты генной инженерии, и т.д.). Вышесказанное подтверждает тот факт, что последнее время резко снизилось количество новых препаратов на рынке, прибавляются только торговые марки в связи с появлением конкуренции. Кроме того, ведущие производители лекарственных препаратов сокращают отделы НИОКР и концентрируют внимание на разработках новых лекарственных форм и транспорта препарата в организме.

Борьба крупных производителей фармацевтических препаратов с появлением на рынке т.н. Generics, в связи с окончанием действия большинства патентов, привела к резкому ужесточению требований к чистоте фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм [Европейская фармакопея 8.0-8.2 январь 2014, Американская фармакопея USP 36-NF 31 март 2013]. Еще одной причиной этого ужесточения является стремление максимально контролировать и минимизировать побочное действие лекарственных препаратов. В качестве примера можно указать проекты изменений в фармакопейных статьях о запрете использования в качестве АФС рацемических смесей, даже если доказана безвредность «балластного» изомера.

В связи с этим, непосредственно синтез практически любого препарата перестал быть главной проблемой. Современная органическая химия обладает достаточным количеством инструментов для получения любой молекулы, не противоречащей законам природы. Основной проблемой в производстве фармацевтических субстанций стала очистка синтезированного препарата. В подавляющем большинстве научных публикаций, связанных с новыми методами синтеза чего бы то ни было, нет ответа на вопрос – как получить *органическое* вещество с чистотой 99,5 – 99,8% и содержанием единичной примеси не более 0,1%. А в некоторых случаях требования фармакопеи еще выше. Например, для субстанции «пропофол» (2,6-диизопропилфенол) суммарное содержание примесей 0,3% и единичной примеси 0,05% [Европейская фармакопея 7.0 и 8.0].

Отдельные публикации, посвященные очистке химических субстанций до уровня, удовлетворяющего стандарту фармакопеи, либо являются повторениями соответствующих патентов, и поэтому не воспроизводятся, либо нарочито искажают факты. То же самое можно утверждать про описание методик синтеза, столь же далеких от действительности. В итоге получается, что «простое» воспроизведение синтеза известного вещества и его очистка выливается в полновесную научную работу.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

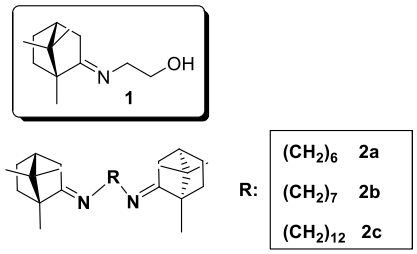
СИНТЕЗ АНАЛОГОВ 1,7,7-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАН-2-ИЛИДЕН-АМИНОЭТАНОЛА – ЭФФЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ВИРУСА ГРИППА

***А.С. Соколова*[1,2], *О.И Яровая*[1,2], *Т.С.Третяк*[3], *В.В.Зарубаев*[3], *Н.Ф. Салахутдинов*[1]**

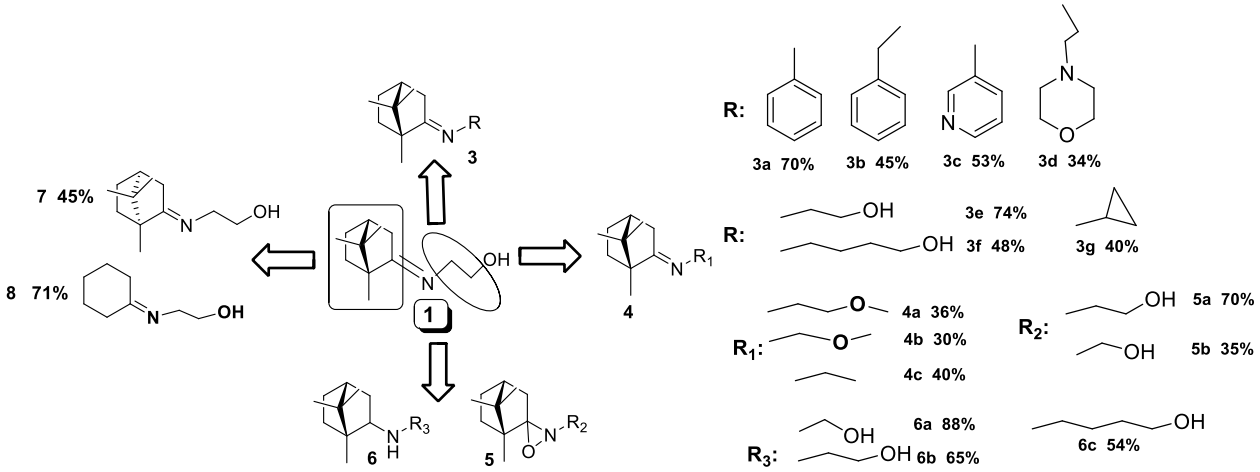
[1]*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН*
[2]*Новосибирский государственный университет*
[3]*Научно-исследовательский институт гриппа, г. Санкт-Петербург*

Ранее нами было показано, что соединения, имеющие в своём остове одну или две иминогруппы и фрагмент камфоры, проявляют противовирусную активность[1,2]. Так, наиболее активными оказались диимины содержащие алифатический линкер, индекс селективности которых варьировался от 89 до 49. Проведя дальнейшие исследования, обнаружено, что соединение, полученное из камфоры и аминоэтанола - иминоспирт **1** проявляет крайне высокую противовирусную активность (штамм A/California/07/09 (H1N1)pdm09). Результаты представлены в таблице, в качестве препарата сравнения использовали амантадин.

Соединение	CTD*$_{50}$, мкг/мл	ED**$_{50}$, мкг/мл	SI***
1	447	0.7	639
2a	517	6	89
2b	500	10	55
2c	1039	21	49
Амантадин	43	10	4



Цель данной работы - синтез библиотеки соединений для проведения биологических исследований и установления связи структура – активность. В ходе работы синтезированы структурные гомологи соединения **1** с удлинённой алифатической цепочкой, проведено восстановление полученных гомологов по иминогруппе. Получены аналоги соединения **1** содержащие ароматические фрагмент, гетероциклический и циклоалифатический. Проведена модификация гидроксильной группы, в ходе которой получены метиловые эфиры. Проведено окисление иминогруппы с получением оксазиридинового кольца.



1. A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, A. V. Shernyukov, M. A. Pokrovsky, A. G. Pokrovsky, V. A. Lavrinenko, V. V. Zarubaev, T. S. Tretiak, P. M. Anfimov, O. I. Kiselev, A. B. Beklemishev, N. F. Salakhutdinov. New quaternary ammonium camphor derivatives and their antiviral activity, genotoxic effects and cytotoxicity // Bioorg. Med. Chem. - 2013. - V. 21. - P. 6690–6698
2. A. S. Sokolova, O. I. Yarovaya, D. V. Korchagina, V. V. Zarubaev, T. S. Tretiak, P. M. Anfimov, O. I. Kiselev, N. F. Salakhutdinov. Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction // Bioorg. Med. Chem. – 2014 in printe

*$\mathbf{CTD_{50}}$- концентрация препарата, вызывающая гибель 50% клеток в культуре, **$\mathbf{CTD_{50}}$- концентрация препарата, вызывающая гибель 50% клеток в культуре.

***SI- индекс селективности представляющий собой отношение CTD_{50} к ED_{50}.

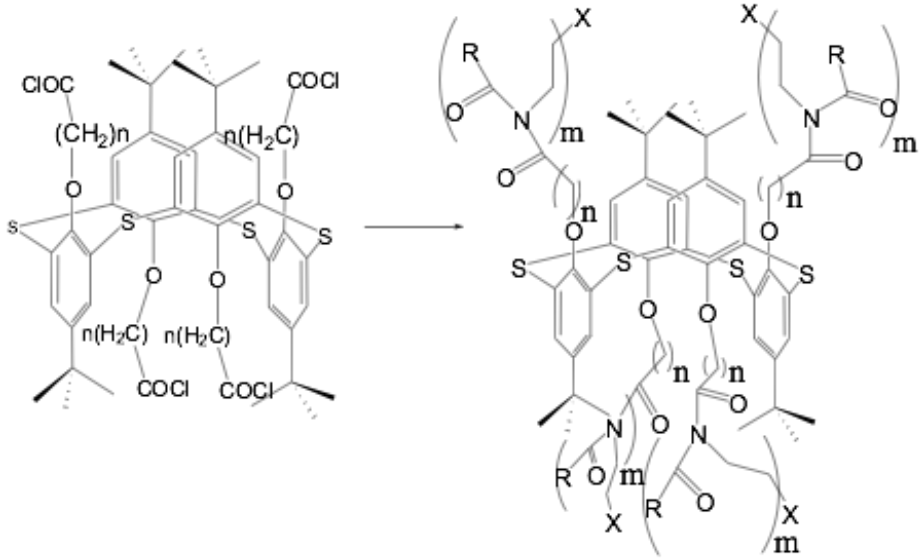
ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСАЗОЛИНОВ НА ПЛАТФОРМЕ П-ТРЕТ-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНА

***Соловьева С.Е.*[1], *Клешнина С.Р.*[1], *.Нгуен Фи Лонг*[2], *Антипин И.С.*[1,2], *Коновалов А.И.*[1]**

[1] *ИОФХим. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8.*
[2] *Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, Казань, 420008*

Каликсарены и тиакаликсарены - хорошо известный класс пространственно предорганизованных макроциклов; в супрамолекулярной химии их рассматривают как третье поколение «гостей» после краун эфиров и циклодекстринов. Полиоксазолины (поли(N-ацетиленимины)) используются в качестве материалов для создания поверхностей, биоматериалов, неионных ПАВ, моделей белков, гидрогелей и лекартсв. Они могут быть получены путем катионной полимеризацией оксазолинов с раскрытием цикла, и часто рассматриваются как “псевдопептиды”. Использование каликсареновых производных в качестве многофункциональных инициаторов может привести к созданию нового типа нелинейных полимеров (звездообразые, сверх-разветвленные полимеры), что, в свою очередь, приведет к новым функциональным свойствам



n=1, 3; R= Me, Et, Ph

В данном исследовании обсуждаются синтез и структура новых производных хлорангидрида тетра-кислоты на основе п-трет-бутил-тиакаликс[4]арена в конформации 1,3-альтернат с одним мономерным звеном 2-замещенных оксазолинов. Полученные соединения представляют значительный интерес в качестве лигандов, тектонов для создания металло-органических сеток и прекурсоров для дальнейшей химической модификации.

Работа проведена при финансовой поддержке РФФИ (№ 14-03-00921)

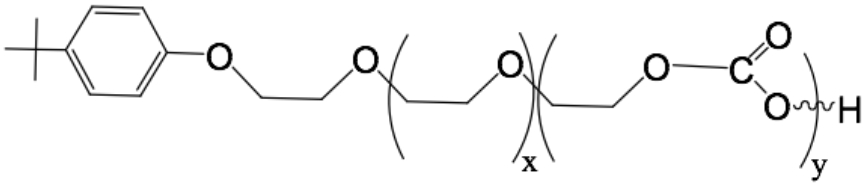
ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ И АГРЕГАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ АМФИФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛОВ И КАЛИКСАРЕНОВ

***С.Е.Соловьева*, С.Р.Клешнина, И.С.Антипин, А.И.Коновалов**

ИОФХим. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8.

Актуальной задачей является поиск путей синтеза амфифильных производных фенолов и каликсаренов, не требующих использования агрессивных соединений и приводящих к образованию продуктов, легко деградируемых в окружающей среде с образованием небольших фрагментов, не обладающих поверхностно-активными свойствами. Такие производные могут быть получены за счет введения легко гидролизуемых эстеразами/липазами сложноэфирных групп.



(I)

Установлено, что взаимодействие этиленкарбоната с *п-трет*-бутилфенолом и *п-трет*-бутилкаликс[4]ареном в условиях термического нагревания приводит к образованию полиоксиэтильных производных, тогда как при использовании микроволнового облучения образуются новые олигомерные структуры (I), содержащие в своем составе карбонатные фрагменты.

Выявлены закономерности влияния размера катиона, соотношения реагентов на степень олигомеризации и соотношение этиленоксидных и этиленкарбонатных звеньев в продуктах реакции, проводимой при микроволновом облучении.

Показано, что введение этиленкарбонатных звеньев в гидрофильную часть классических этиленоксидных амфифилов практически не изменяет величины критической концентрации мицеллобразования (ККМ).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ офи-м2 №13-03-12436

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МЕХАНОХИМИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ БИОФЛАВОНОИДОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ПОВЫШЕННОЙ ВОДОРАСТВОРИМОСТЬЮ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Л.П. Сунцова, В.И. Евсеенко, А.В. Душкин

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Кутателадзе, 18, Новосибирск, 630128, Россия, e-mail: suntcovalp@mail.ru

В настоящее время уделяется особое внимание проблеме создания эффективных средств, способных противодействовать увеличению интенсивности свободнорадикальных процессов в организме. В качестве таких средств выступает группа соединений растительного происхождения – биофлавоноиды. Они проявляют себя как эффективные антиоксиданты, капилляропротекторы, повышают эластичность эритроцитов, снижают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ишемических поражений головного мозга. Организм человека не способен синтезировать соединения флавоноидной группы поэтому они широко используются в составе БАД и лекарственных средств. Однако субстанции многих флавоноидов имеют крайне низкую водорастворимость, что может снижать эффективность их препаратов.

Для повышения водорастворимости мы использовали механохимический подход. Мы получили твердые дисперсии флавоноидов с веществами различной химической природы. При этом повышение водорастворимости достигается по двум механизмам:

– за счет частичной ионизации молекул;

– за счет образования межмолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин».

Растительные флавоноиды являются полифенольными соединениями, обладающими кислотными свойствами. Однако эти вещества, как правило, не образуют солей с ионами металлов, следовательно, невозможно их выделение и использование в виде индивидуальных лекарственных веществ (ЛВ). Тем не менее, в щелочных диапазонах pH, их молекулы способны к ионизации. Как правило, ионизованная форма имеет более высокую водорастворимость. В качестве щелочных агентов, позволяющих «смещать» pH в необходимый слабощелочной диапазон, мы использовали «фармакопейные» субстанции карбонатов кальция и магния.

Для получения межмолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин» мы использовали растительный водорастворимый полисахарид арабиногалактан (АГ) из лиственниц Сибирской и Гмелина и АГ, выделенный из лиственницы американской.

Проведенные исследования растворимости образцов продемонстрировали во всех случаях значительное увеличение растворимости флавоноидов в механохимически полученных образцах по сравнению с субстанциями флавоноидов и со смесями, не подвергавшимися механохимической обработке.

Полученные результаты представляют интерес для создания усовершенствованных БАД и лекарственных средств.

Литература

1. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. 2013. №1. С. 448-457.

2. Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. mechanochemical synthesis and pharmacological activity // in book The Complex World of Polysacchraids, ed.by Dr. D.N.Karunaratn. Publisher: InTech. 2012. p.573-602.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

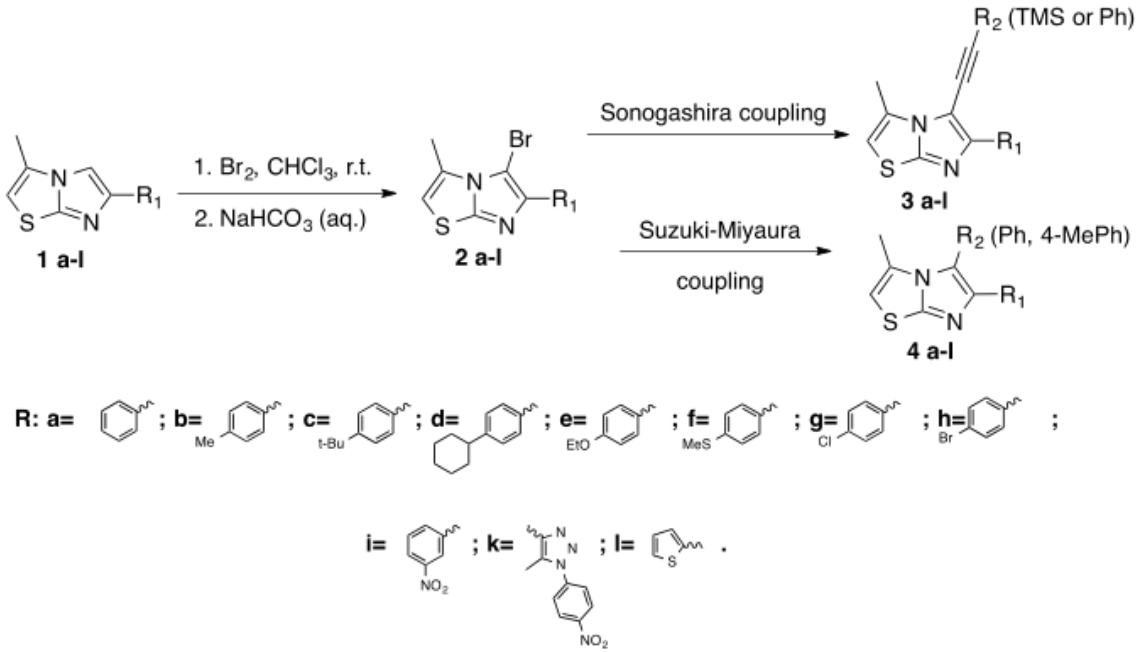
ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ СОНОГАШИРЫ И СУЗУКИ-МИЯУРА

А.С. Бунев[1], Е.В. Сухоносова[2], Г.И. Остапенко[1], В.Е. Стацюк[1]

[1] Тольяттинский государственный университет,
445667 ул. Белорусская, 14, г. Тольятти, Россия, e-mail: a.s.bunev@gmail.com
[2]Самарский государственный университет,
443011 ул. Академика Павлова, 1, г. Самара, Россия

Сравнительно большое количество природных и биологически активных соединений содержит в своем составе имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент [1-3]. Среди широкого спектра биологической активности, который проявляет данный класс веществ, следует выделить иммуносупрессивную [4], инотропную [5,6] и антиаллергическую [7] активность.

В представленной работе впервые продемонстрирована возможность вовлечения в качестве субстратов бромпроизводных имидазо[2,1-*b*]тиазола (1a-l) в реакцию Соногаширы и Сузуки-Мияура.



Представленный подход может служить удобным инструментом для широкой функционализации молекулы имидазо[2,1-*b*]тиазола, а полученные серии производных 3a-l, 4a-l представляют высокий интерес для исследований их полезной биологической активности.

Авторы благодарят Министерство образования и науки Российской Федерации за финансирование работы (гос. задание №426).

Литература

1. R. Budriesi, P. Ioan, A. Leoni, N. Pedemonte, A. Locatelli, M. Micucci, A. Chiarini, L. J. V. Galietta, *J. Med. Chem*., 54, 3885 (2011).
2. N. U. Guzeldemirci, O. Kucukbasmaci, *Eur. J. Med. Chem*., 45, 63 (2010).
3. T. Metaye, C. Millet, J. L. Kraimps, B. Sauntier, J. Barbier, F. Begon, *Biochem. Pharmacol*., 43, 1507 (1992).
4. T Mase, H. Arima, K. Tamioka, T. Yamada, K. Murase, *Eur. J. Med. Chem*., 23, 335 (1988).
5. A. Andreani., F. Leoni, A. Locatelli, R. Morigi, M. Rombaldi, M. Recanatini, V. Garalieve, *Bioorg. Med. Chem*., 8, 2359 (2000).
6. A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni, R. Bossa, A. Fraccari, G. Salvatore, *J. Med. Chem.*, 39, 2852 (1996).
7. I. R. Ager, A. C. Barnes, G. W. Danswan, P.W. Hairsine, D. P. Kay, P. D. Kenewell, S. S. Matharu, P. Miller, P. Robson, *J. Med. Chem.*, 31, 1098 (1988).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

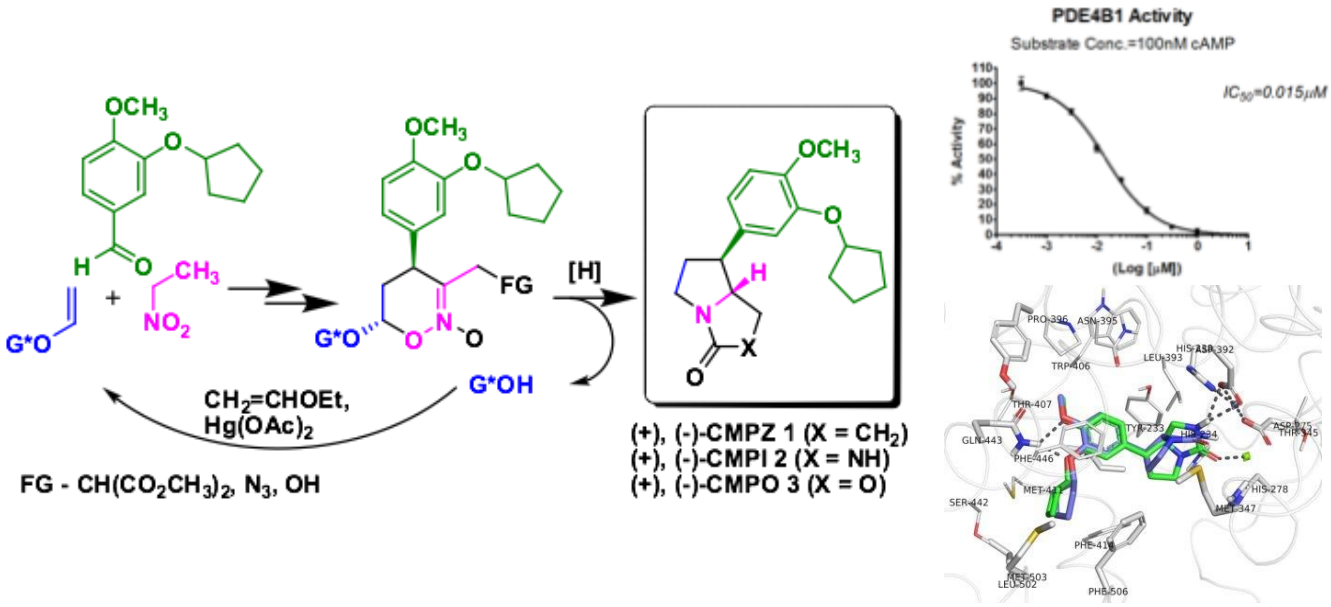
АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO* ТРЕХ ВЫСОКОАКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ ПОДТИПА 4

***А.Ю. Сухоруков*, Я. Д. Бойко, П.А. Жмуров, С.Л. Иоффе, В.А. Тартаковский**

ФБГУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, sukhorukov@ioc.ac.ru

Медицинские исследования последних лет демонстрируют высокую перспективность ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) подтипа 4 как инновационных препаратов для лечения ряда респираторных и нейродегенеративных заболеваний [1]. Первый лекарственный препарат этого класса Рофлумиласт (лечение ХОБЛ) был одобрен FDA в 2010 году и в 2011 году вышел на рынок в РФ. В настоящее время основные усилия исследователей сосредоточены на создании ингибиторов ФДЭ 4 с максимальными значениями терапевтических индексов и минимальными побочными эффектами.

Схема 1



В докладе обсуждаются подходы к асимметрическому синтезу трех высокоактивных ингибиторов ФДЭ 4 (CMPZ1, CMPI2 и CMPO3), предложенных ранее в рацемической форме компанией ГлаксоСмитКляйн. Предлагаемая авторами синтетическая стратегия, основанная на медиируемых кислотами Льюиса превращениях хиральных циклических нитронатов, открывает доступ к обоим энантиомерам каждого из целевых продуктов (Схема 1). Энантиомеры CMPZ1, CMPI2 и CMPO3 активны *invitro* в наномолярном диапазоне (IC_{50} = 15–150 нМ) и демонстрируют высокие эудесмические соотношения [2,3].

Работа выполнена при финансовой поддержке программы ОХНМ-9 и Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (проект 76ГУ1/2013).

Литература

[1] S. P. Page and D. Spina, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2012, *12*, 275.

[2] P.A. Zhmurov, A.Yu. Sukhorukov, V.I. Chupakhin, Yu.A. Khomutova, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, *11*, 8082.

[3] A.Yu. Sukhorukov, Y. D. Boyko, Y. V. Nelyubina, S. Gerard, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.*, 2012, *77*, 5465.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

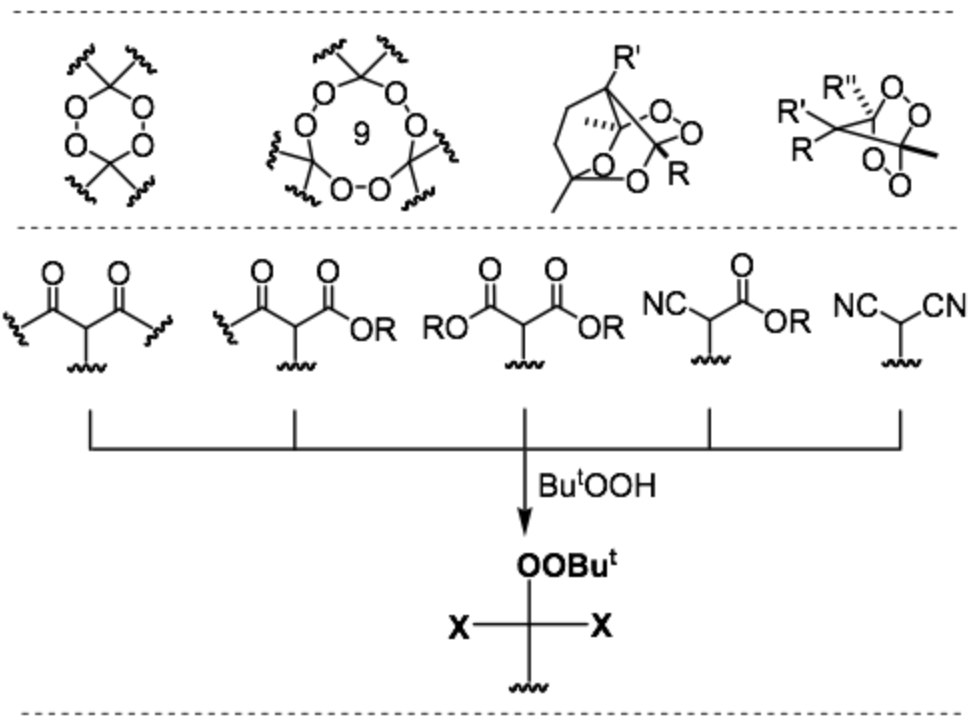
НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ПРЕВРАЩЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ

<u>А.О. Терентьев</u>, В.А. Виль, И.А. Ярёменко

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
РХТУ им. Д.И. Менделеева
Москва, Россия, terentev@ioc.ac.ru

Начиная с 1990-ых годов, к органическим пероксидам возросло внимание со стороны медицинской химии и фармакологии вследствие обнаружения у этих соединений, в особенности у озонидов и тетраоксанов, выраженной антималярийной, антигельминтной и противоопухолевой активности. Ключевыми проблемами в получении пероксидов являются селективность синтеза и небольшой набор методов их получения.

В цикле работ нашей группы предложены методы синтеза пероксидов из моно-, ди- и трикетонов, кеталей и эфиров енолов в реакциях с пероксидом водорода и гидропероксидами.



Для ряда тетраоксанов, трициклических пероксидов и пероксидированных *трет*-бутилгидропероксидом дикарбонильных соединений показана заметная антигельминтная и антираковая активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-00237-а).

Литература:

1. A.O. Terent’ev, D.A. Borisov, I.A. Yaremenko, V.V. Chernyshev, G.I. Nikishin // J.Org.Chem., 2010, 75, 5065.
2. A.O. Terent’ev, D.A. Borisov, V.V. Semenov, V.V. Chernyshev, V.M. Dembitsky, G.I. Nikishin // Synthesis 2011, 2091.
3. A.O. Terent’ev, I.A. Yaremenko, V.V. Chernyshev, V.M. Dembitsky, G.I. Nikishin // J.Org.Chem., 2012, 77, 1833.
4. A.O. Terent’ev, I.A. Yaremenko, V. A. Vil', V.M. Dembitsky, G.I. Nikishin // Synthesis 2013, 246.
5. A.O. Terentev, I.A. Yaremenko, V.A. Vil’, I.K. Moiseev, S.A. Kon’kov, V.M. Dembitsky, D.O. Levitsky, G.I. Nikishin // Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 2613–2623.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НОВЫЕ БИОКАТАЛИЗАТОРЫ СИНТЕЗА БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОИТКОВ

В.И. Тишков[1,2,3], ***И.В. Голубев***[1,2], ***И.В. Упоров***[1], ***Н.В. Комарова***[2], ***С.А. Зарубина***[1,2], ***Д.Л. Атрошенко***[1,2], ***В.В. Федорчук***[1,2], ***Е.А. Федорчу***[1,2], ***А.В. Скляренко***[4], ***С.В. Яроцкий***[4], ***О.В. Березина***[4], ***С.С. Савин***[2,3]

[1]Химической факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва; [2]ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва; [3]Институт биохимии им.А. Н.Баха РАН, Москва; [4]ФГУП ГосНИИГенетика, Москва. E-mail: vitishkov@gmail.com

Рынок антимиробных препаратов составляет не менее 50 млрд. долларов в год, из ни около половины составляют бета-лактамные антибиотики. Возникновение у патогенных микроорганизмов резистентности к антимикробным препаратам заставляет искать новые антибиотики или их комбинации. Для их получения все более широко используются биокаталитические процессы. В нашей лаборатории проводятся систематические исследования по улучшению существующих и поиску новых ферментов для синтеза лекарственных препаратов, в том числе ß-лактамных антибиотиков. В данном докладе буду представлены результаты исследлований трех ферментов.

1. Оксидаза D-аминокислот (DAAO). Фермент используется в двустадийном биокаталитическом процессе получения из природного антибиотика цефалоспорина *С* (CephC) 7-аминоцефалоспорановой кислоты (7-АЦК) - ключевого синтона для получения полусинтетических цефалоспоринов различных поколений. Были получены кристаллы мутантного фермента и решена его структура с разрешением 1,8 Å. Методом компьютерного моделирования проведено встраивание молекулы CephC в активный центр DAAO и выявлены остатки, существенные для его связывания. Предложен ряд замен, которые должны были улучшить каталитическую эффективность фермента, проведено моделирование структуры потенциальных мутантов и отобраны наиболее перспективные замены. Методом направленного мутагенеза были получены мутантные ферменты и изучены их свойства. Наиболее эффективные точечные замены были объединены в многоточечные мутанты. В результате были получены препараты мутантных DAOO, которые превосходили исходный фермент как по стабильности, так и каталитической активности с CephC.

2. Гидролаза эфиров α-аминокислот (АЕН). Традиционным биокаталитическим процессом получения ß-лактамов является перенос ацильной группы от донора на одно из соединений - источника ß-лактамного ядра (6-АПК, 7-АЦК, 7-АДЦК и др.) с помощью пенициллинацилазы. В качестве донора ацильной группы используются соотвествующие амиды, которые, как правило, имеют невысокую реакционную способность. Нами для синтеза α-амино-ß-лактамных антибиотиков предложено использовать новый фермент - гидролазу эфиров α-аминокислот, а в качестве донора - соответствующие метиловые эфиры, что позволяет значительно повысить скорость образования ацил-фермента и всего процесса в целом. Специфичность АЕН к эфирам, а не амидам, также позволяет повысить отношение скоростей стадий синтеза/гидролиза при взаимодействии ацил-фермента с нуклеофилом. Ген этого фермента был клонирован из бактерий *Xanthomonas rubrilineans* ВКПМ В-9915 и экспрессирован в клетках *E.coli* и рекомбинантная АЕН была выделена в высокоочищенном виде. Новый фермент был испытан в нескольких процессах синтеза α-амино-ß-лактамных антибиотиков и была показана его высокая эффективность (выход до 96-98%). Проведено моделирование трехмерной структуры АЕН и докинг ряда субстратов и проуктов в активный центр. Предложены перспективные замены для увеличения эффективности фермента.

Работы выполнена при финансовоф поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (гранты 13-04-01907-а, 13-04-40207-Н КОМФИ, 14-04-00865-а, 14-04-01312-а, 14-04-31194-мол_а, РФФИ 14-04-32064-мол_а).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В.П. Трушина, А.Л. Осипов

Новосибирский государственный университет экономики и управления

Выявление соединений с определенной биологической активностью является важной задачей современной науки. Широкое применение находит метод исследования количественной связи между структурой, физико-химическими параметрами веществ и их биологической активностью (КССА).

Производные N – фенилантраниловой кислоты (N – ФАК) часто используются в медицинской практике как эффективные противоспалительные и жаропонижающие средства. Среди веществ этого ряда происходит выявление новых противоспалительных химических соединений. Установление количественных соотношений, устанавливающих влияние физико-химических параметров молекулы N – ФАК на его биологический эффект, является альтернативным путем в сравнении с дорогими скрининговыми исследованиями.

В качестве физико-химических параметров выбраны константы ионизации (^{pK}a), которые отображают кислотно-основные свойства фармакофоров и коэффициенты их распределения $(\log P)$ в системе октанол-вода. На величину первого параметра влияет электронная структура молекул, другой отображает возможность фармакофоров проходить через биологические мембраны. Параметр липофильности является исключительно важным для суждения о транспортных возможностях веществ в биологических объектах и поэтому повсеместно используется в КССА.

В развитых странах работы в области КССА ведутся постоянно возрастающими темпами. Применение методов КССА при создании новых соединений с заданными свойствами позволяет значительно сократить время и ресурсы и осуществлять более целенаправленный синтез соединений, обладающие необходимым заданным комплексом свойств.

Взаимосвязь противоспалительной активности замещенных 3,5-дихлор-N-фенилантраниловых кислот [1-2] с их физико-химическими параметрами изучались с помощью нейронных сетей с использованием пакета NeuroPro.

Для создания многослойных нейронных сетей с помощью программы NeuroPro возможен подбор архитекторы сети с числом слоев нейронов до 10, и числом нейронов в слое до 100. Нейронная сеть при этом может решать несколько задач прогнозирования. Опишем основные этапы нейросетевого анализа данных. К ним относятся: кодирование входов и выходов; предварительная нормировка данных; обучение нейронной сети с различной архитектурой по заданному алгоритму обучения (результат обучения зависит как от размеров сети, так и начальной конфигурации); отбор оптимальных сетей с наименьшей функцией ошибки; оценка работы сети; применение обученной нейронной сети на конкретном примере.

Нейронная сеть позволяет оценить значимость параметров модели: коэффициент распределения ($^{\log P}$) имеет большую значимость (равную 1), чем значимость константы ионизации (^{pK}a) (равную 0,7357). Среднеквадратическая ошибка расчетов равна 0,0861.

Получены корреляционные уравнения связи противоспалительной активности N – ФАК с кислотными и транспортными свойствами молекул, что создает научно-методическую основу для моделирования эффективных противоспалительных средств.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х томах. Т.1. – 10 изд. стер. – М.: Медицина, 1986. – 624 с.

2. Исаев С.Г. Молекулярный дизайн эффективных антифлогистиков, анальгетиков и диуретиков в ряду 3,5-дихлор и N –фенилантраниловых кислот / С.Г. Исаев, Е.Н. Свечникова, Е.Л. Чикина, Г.П. Жегунова // Сборник материалов конференции «Информационно-вычислительные технологии в решении фундаментальных научных проблем и прикладных задач химии, биологии, фармацевтики, медицины», Москва. – 2004. – С. 31.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.В. Туманов, А.Н. Болдырев

Федеральное бюджетное учреждение науки государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, Новосибирск, Кольцово, Россия

В обзоре представлены современные технологические разработки средств экспрессной индикации вирусов и токсинов. Разработка современных методов и средств экспрессной индикации и идентификации токсинов на сегодняшний день занимает одно из приоритетных мест в системе биологической защиты. Обсуждены новые тенденции и перспективные направления в развитии экспресс-диагностики: иммунохроматографические (ИХ) методы анализа, биочиповые и биосенсорные технологии. Представлены данные по применению новых биотехнологических направлений на основе полупроводниковых нанокристаллов (квантовых точек) в решении задач современной диагностики инфекционных заболеваний. Новые тенденции в развитии ИХ тестов для клинической диагностики связаны с применением квантовые точек в качестве перспективных маркеров. Уникальные свойства флуоресцентных нанокристаллов делают их идеальными флуорофорами для сверхчувствительной многоцветной детекции биологических объектов и медицинской диагностики. Выявление маркеров этих заболеваний на ранних стадиях позволяет оценить достоверность постановки диагноза и своевременное проведение лечебной терапии. Методы синтеза нанокристаллов (НК) с использованием растворов обратных мицелл и высокотемпературного коллоидного синтеза и методов функционализации их поверхности открыли пути создания нового класса флуорофоров для многочисленных биологических и медицинских применений. Введение КТ в состав микросфер усиливает интенсивность их люминесценции и упрощает получение биоконъюгатов. Продемонстрированы возможности использования квантовых точек в клинической протеомике на примере диагностики аутоиммунного заболевания системного склероза. Обсуждены вопросы получения мишень-направленных аптамеров для диагностики возбудителей инфекционных заболеваний, что является важным звеном на пути создания методов экспресс-диагностики и лекарственных препаратов. В данном обзоре обсуждены технологические разработки выявления маркеров инфекционных заболеваний человека. В настоящее время ведутся работы по конструированию средств индикации биологических токсинов с применением нанотехнологий и наноматериалов, которые позволяют создавать высокочувствительные и, в то же время, малогабаритные устройства. Метод спектроскопии, основанный на SERS (surface enhanced Raman scattering - комбинационное рассеяние света (эффект Рамана) с использованием наночастиц серебра или золота, позволяют существенно усилить детектирующий сигнал. Этот метод был апробирован для быстрого (менее 1 мин.) выявления следовых количеств вирусов с высокой степенью чувствительности и специфичности. Использование данной технологии позволяет выявить спектральные различия между вирусами, вирусными штаммами и вирусами с делецией генов в биологической среде. Invitro диагностика с применением ультрачувствительных наномаркеров для детекции онкологических и других социально-значимых заболеваний относится к прорывным направлениям современных исследований. Успехи в области оптических технологий на основе биосенсоровпозволяют получать объемные изображения в нескольких спектральных режимах, участков тканей, в границах которых начинаются и происходят первичные патологические процессы. А современныемолекулярные зонды, являющиеся продуктами геномных и протеомных технологий, являются надежным инструментом при выявлении признаков патологии на доклинической стадии, при проведении соответствующей терапии. Дендримеры являются уникальным классом полимерных материалов, играющим стратегическую роль в развитии нанотехнологии, биотехнологии и наномедицины. Синтез дендритных макромолекул с заданными свойствами представляет исключительный интерес, что делает дендритные полимеры крайне привлекательными и перспективными для фундаментальных исследований и прикладных задач.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НОВЫЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПО РЕАКЦИИ ПЕРЕНОСА АТОМА ВОДОРОДА НА СТАБИЛЬНЫЙ РАДИКАЛ 2,2´-ДИФЕНИЛ-1-ПИКРИЛГИДРАЗИЛА

***Тюрин В.Ю.*[1], *Моисеева А.А.*[1], *Шпаковский Д.Б.*[1], *Милаева Е.Р.*[1,2]**

[1] *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

[2] *Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская обл., Россия*

mail:tyurin@org.chem.msu.ru

Окислительный стресс является причиной ряда патологий, и вызывает старение организма в целом. Поиск новых антиоксидантов и разработка новых методов экспресс-тестирования по-прежнему остается актуальной и важной задачей [1,2]. Нами предложен новый электрохимический метод оценки антиоксидантной активности по скорости переноса атома водорода в реакции со стабильным радикалом 2,2´-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ). Показано, что мониторинг этой реакции можно проводить, используя методы циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вращающегося дискового электрода (ВДЭ) [3-5]. На ЦВА и поляризационной кривой ДФПГ наблюдаются две обратимые волны, соответствующие восстановлению и окислению радикала, что позволяет получить соотношение $I/I_0 = C/C_0$, где I_0 – значение тока в пике ЦВА или предельного тока в методе ВДЭ при начальной концентрации ДФПГ C_0, I – значение тока при концентрации ДФПГ C в данный момент времени. Используя I,I_0 и C_0, можно определить количественную характеристику антиоксидантного действия АОЕ = $((C_0-C_{кон.})/ C_0 \cdot 100\%$, где C_0 — начальная концентрация, $C_{кон.}$ - конечная концентрация ДФПГ. Предложенный метод обладает преимуществами по сравнению со спектрофотометрическим ДФПГ-тестом, так как позволяет оценивать активность окрашенных соединений с полосой поглощения, близкой к 517 нм, и проводить измерения в широком интервале концентраций. С помощью данного подхода изучены антиоксидантные свойства ряда объектов: порфиринов и металлопорфиринов с алкильными заместителями; замещенных ферроценов; фосфонатов и их комплексов с оловоорганическими соединениями R_2SnCl_2; комплексов биометаллов с лигандом на основе дипиколиламина, содержащим фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Выявлены соединения-лидеры, предложены схемы взаимодействия соединений с ДФПГ. Показано, что наблюдается корреляция редокс-свойств и антиоксидантной активности: так, введение легко окисляемого фрагмента в молекулу соединения приводит к усилению активности. Данные электрохимического исследования согласуются с результатами, полученными спектрофотометрическими и биологическими методами, что подтверждает надежность предложенного нового подхода к оценке антиоксидантной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ ((№ 12-03-00937, 12-03-00776, 11-03-01165).

Литература

[1] Zai-Qun Liu, *Chem.Rev.*, 2010, 110, 5675 – 5691

[2] E. Niki, *Free Rad.Biol.&Medicine,* 2010, 49, 503-515

[3] ТюринВ.Ю., Цзинвэй Чжан, Глухова А.П., МилаеваЕ.Р. *Macroheterocycles*, 2011, 4, 211-212

[4] Тюрин В.Ю., Мелешонкова Н.Н., Долганов А.В, Глухова А.П., Милаева Е.Р. *Известия АН. Серия химическая.* 2011, 60, 633.

[5]] Тюрин В.Ю., Цзинвэй Чжан, А.А. Моисеева, Е.Р. Милаева, Д.В. Белых, Е.В. Буравлев, Т.К. Рочева, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин, *Доклады РАН,* 2013, Т. 450, С. 543–546

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ГЕТЕРОЦИКЛ-СОДЕРЖАЩИЕ ПОДАНДЫ – НОВЫЙ КЛАСС ТУБЕРКУЛОСТАТИКОВ

О.В. Федорова

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург

Интерес к нециклическим аналогам краун-эфиров – подандам обусловлен склонностью этих соединений к координации катионов металлов и органических молекул, а также их способностью легко проникать через биологические мембраны. Последнее чрезвычайно актуально для противотуберкулезных препаратов, которым приходится преодолевать особо плотную мембранную оболочку микобактерии туберкулеза.

Известен подход к синтезу туберкулостатиков, использующий в качестве транспортных фрагментов природные сидерофоры, например, микобактины (осуществляющие транспорт железа в микобактерию) или их аналоги.

Мы предположили, что модификация известных туберкулостатиков фрагментами более доступных подандов может привести к новому классу противотуберкулезных препаратов, обладающих транспортной функцией. При этом, появится возможность улучшить свойства известных противотуберкулезных препаратов. Учитывая, что среди соединений, обладающих туберкулостатической активностью, особое место занимают азагетероциклы, наибольший интерес могли представить гетероцикл-содержащие подандры.

На широком круге подандов продемонстрировано, что, введение (фенил)полиоксиэтиленового фрагмента, придает (или усиливает) способность новых соединений к переносу катионов железа через модельную мембрану, что делает их синтетическими моделями сидерофоров – нативных переносчиков катионов железа в бактерию. Это открывает возможность создания векторных молекул, сочетающих транспортный сидерофорный фрагмент с фармакофорным на основе арил(гетарил)-содержащих подандов. Разработаны новые подходы к синтезу гетероцикл-содержащих подандов путем формирования гетероцикла непосредственно на полиэфирной матрице. Впервые для этих целей использована методология мультикомпонентных реакций, а также новая модификация реакции Биджинелли, заключающаяся в использовании в качестве NH-активного компонента некоторых аминоазолов. Предложен новый подход к синтезу несимметрично замещенных подандов, использующий несинхронное вступление в реакцию терминальных групп исходных подандов.

С использованием комплекса современных приемов: ультразвуковое или микроволновое излучение, катализ нетрадиционными кислотами Льюиса – наноразмерными оксидами металлов, получено около 100 новых подандов, отличающихся размером молекулярной полости, а также характером и взаимным расположением функциональных групп, образующих ее. Найдены корреляции в ряду структура - мембранотропные свойства - туберкулостатическая активность.

Показано, что сочетание в одной молекуле транспортного (полиэфирного) и фармакофорного (гетероциклического) фрагментов приводит к повышению активности и специфичности в отношении микобактерий туберкулеза известных фармакофоров антибактериального действия. Заметная туберкулостатическая активность отмечена у подандов, не имеющих ярко выраженных фармакофорных групп. Показано, что замещенные дигидро(азоло)пиримидины являются ингибиторами DHFR МБТ, а дигидропиримидин-содержащие подандры можно рассматривать как про-лекарства, способные осуществлять транспортную функцию, а затем высвобождать ингибитор DHFR. Найдены туберкулостатики, представляющие интерес для практической медицины. Развиваются подходы к стереоселективному синтезу замещенных дигидропиримидинов и соответствующих подандов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (Программа поддержки ведущих научных школ, грант НШ-3656-2014.3), а также РФФИ (гранты № 13-03-12188 офи_м, 14-03-90021-Бел_а).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

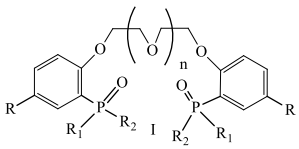
СИНТЕЗ НОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

В.Е. Баулин[1], И.П. Калашникова[1], В.В. Рагулин[1], Г.С.Цебрикова[2], Г.Е. Кодина[3]

[1]ФГУП Институт физиологически активных веществ РАН, г. Черноголовка, Россия
e-mail: mager1988@gmail.com
[2] ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им.А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия

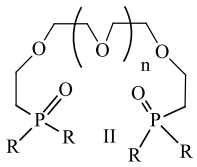
[3]ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва, Россия

Большинство современных радиофармпрепаратов представляют собой водорастворимые комплексные соединения радионуклидов с органическими лигандами, в которых последний стабилизирует радиоизотоп в определенной степени окисления и обеспечивает "адресную" доставку РФП к пораженным органам. Несмотря на большое количество известных органических соединений, потенциально пригодных для применения в качестве компонентов РФП, большинство из них обладают рядом недостатков (невысокая степень связывания радифармацевтических радионуклидов, отсутствие селективного накопления РФП в исследуемом органе, сложность промышленного получения и т.д.), следовательно, химический дизайн новых лигандов для РФП является весьма актуальной задачей.



I

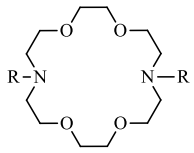
R= Et, SO_3Na, COONa
$R_1=R_2$= Ph, OEt, OH
$R_1 \neq R_2$ =OEt, OH



II

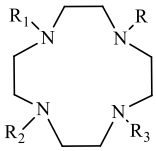
n=1,2,3,4

R=Ph, OAlk, OH



III

R=H, $CH_2P(O)Ph_2$, $CH_2P(O)(OH)_2$,



IV

$R=R_1=R_2=R_3=H$
$R=CH_2P(O)Ph_2$, $R_1=R_2=R_3=H$
$R=CH_2P(O)(OH)_2$ $R_1=R_2=R_3=H$
$R=R_1=R_2=R_3=CH_2P(O)Ph_2$
$R=R_1=R_2=R_3=CH_2P(O)Ph_2$

Нами разработаны синтетические удобные методы синтеза ряда новых фосфорилподандов (I) - производных диарилфосфоновых кислот, различающихся числом полиэфирных звеньев и заместителями при фосфорильной группе. Для увеличения растворимости в воде разработаны методы введения сульфо- и карбоксильной групп в бензольное кольцо. Впервые синтезированы и фосфорилподанды (II) - аналоги соединений I, в которых бензольные кольца заменены диметиленовыми фрагментами, что позволяет повысить их водорастворимость. Производные аза-краун-эфиров и циклена традиционно рассматриваются как перспективные компоненты РФП. В настоящей работе разработаны технологически доступные методы получения и наработаны опытные партии исходных макроциклических соединений - 1,10-диаза-18-краун-6 и 1,4,7,10-тетраазациклододекана (циклена), на основе которых синтезированы лиганды (III, IV) с различным числом и сочетанием периферийных заместителей нейтрального типа - производных окисей фосфинов, и кислотного типа - производных фосфоновых кислот. Структуры всех полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и данными ЯМР спектров ^{1}H, ^{14}C и ^{31}P.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-03-00100_а).

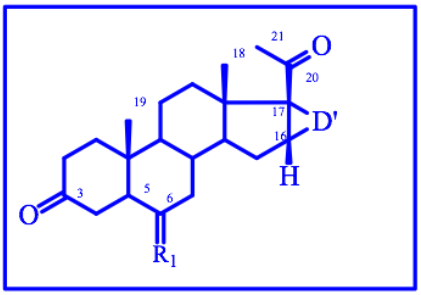
ДЛЯ ЗАМЕТОК

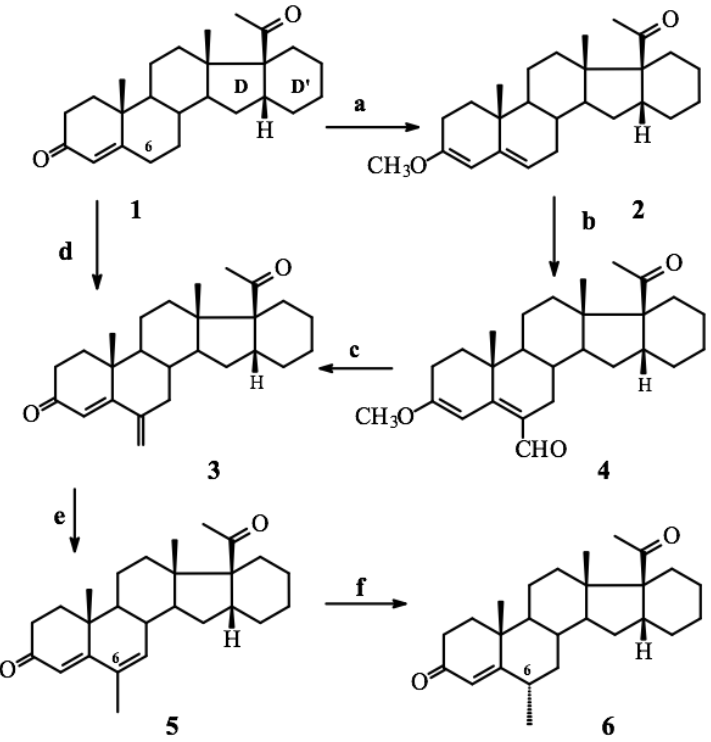
МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ПРОГЕСТЕРОНА - 6-МЕТИЛ-16⟨,17⟨-ЦИКЛОГЕКСАНОПРЕГНАНЫ

А.К. Назаров, Н.В. Сигай, И.С. Левина*, Е.И. Чернобурова, Г.В. Назаров, И.В. Заварзин

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Россия. e-mail: li@ioc.ac.ru

Стероиды принадлежат к важному классу биологически активных природных веществ благодаря своей способности проникать в клеточные мембраны и связываться с ядерными и мембранными рецепторами. Для современного лечения гормонозависимых заболеваний нужны лекарства, способные восстановить гормональный статус и ингибировать неконтролируемый рост раковых клеток. Наряду с другими гормональными и цитотоксическими препаратами для этой цели используются модуляторы рецептора прогестерона. Одними из таких модуляторов является класс прегна-D′-пентаранов - производных прогестерона с дополнительным карбоциклом D′ in 16α,17α-положениях стероидного скелета, обладающих высокой гормональной активностью. В лаборатории химии стероидных соединений ИОХ РАН создан оригинальный отечественный гормональный препарат МЕЦИГЕСТОН. Препарат прошел фармакологические и клинические испытания, показав высокую селективную прогестагенную и противораковую активности.





a) $CH(OMe)_3$, MeOH, p-TsOH, b) $POCl_3$, DMF, K_2CO_3-NaCl; c) $NaBH_4$, MeOH; HCl; d) $CH_2(OEt)_2$, $POCl_3$, NaOAc; e, f) Pd/C, cyclohexene, EtOH

Мы представляем здесь новый способ получения ключевого производного МЕЦИГЕСТОНА - 6-метилено-16α,17α-циклогексапрегн-4-ен-3,20-диона 3 формилированием по Вильсмайеру.Указанный методвключает енолизацию Δ^4-3-оксопентарана 1, получение 3-метокси-3,5-диена 2, его взаимодействие с реагентом Вильсмайера ($POCl_3$-DMF), восстановление полученного 3-метокси-6-формил-3,5-диена 4$NaBH_4$ и дегидратацию в присутствии кислоты неустойчивого 6-гидроксиметил-енольного эфира в целевой 6-метиленпентаран 3. Последний далее может быть легко превращен через Δ^6-6-метилпентаран 5 в МЕЦИГЕСТОН 6.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

НОВЫЕ АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЛЬБЕНДАЗОЛА С ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

С.С. Халиков[1], А.В. Душкин[2], И.А. Архипов[3], Ю.С. Чистяченко[2],И.И. Гламаздин[3], А.И. Варламова[3]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук - 119991,Москва, ул. Вавилова, 28. Россия salavatkhalikov@mail.ru

[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук- 630128, Новосибирск, ул.Кутателадзе, 18. Россия dushkin@solid.nsk.su

[3]Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии им. К.И. Скрябина Российской академии сельскохозяйственных наук- 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28. Россия arkhipovhelm@mail.ru

Известно, что гельминтозы относятся к особо опасным паразитарным заболеваниям [1], которыми в мире заражено более 1 млрд. населения (в частности, в отдельных регионах РФ заболеваемость составляет от 2 до 10% населения). Основной путь заражения человека гельминтами через контакт с животными [2]. Для борьбы с гельминтозами животных широко применяются альбендазол в виде его различных лекарственных средств. Препарат, обладая широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод, используется для лечения гельминтозов на разных видах животных [3]. Недостатком альбендазола является необходимость использовать его в относительно высоких дозах и зачастую увеличивать длительность приема препарата из-за плохой растворимости в воде и физиологических средах, т.е. эффективность альбендазольных препаратов не достигает теоретически возможной. Надо отметить, что большинство субстанций, применяемых на практике антигельминтных препаратов, плохо или практически нерастворимы в воде и для повышения водорастворимости таких субстанций применяются различные подходы [4,5].

Нами предлагается метод твердофазного комплексообразования, заключающийся в совместной механохимической обработке субстанции альбендазола с арабиногалактаном (из древесины лиственницы) и гидроксиэтилкрахмалом, а также поливинилпирролидоном. Эти комплексы нами рассматриваются как таргетные средства доставки антигельминтных препаратов (DrugDeliverySystem).

Полученные комплексы обладали повышенной (до 10^2 и более) водорастворимостью альбендазола, что предполагало и улучшение антигельминтной активности, которое было подтверждено изучением нематодоцидной, цистодоцидной и трематоцидной активности комплексов как в лабораторных, так и производственных опытах. Препараты обладали высокой активностью (100%) при сокращении дозы альбендазола в более чем 10 раз, при которой базовый препарат альбендазола не проявлял антигельминтного действия. При этом токсичность комплексов была в 2 раза ниже таковой для базового альбендазола.

Список литературы:

1.Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. М.: Медицина. 2001. 1225 с.
2.Гламаздин И.И., Архипов И.А., Одоевская И.М., Хилюта Н.В., Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В. // Российский паразитологический журнал. 2013. №3. С.92-95.
3.Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. Москва. 2009. 405 с.
4.Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Буранбаев В.С., Фазлаев Р.Г., Галимова В.З., Галиуллина А.М. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. - Т.19, №6. - С.699-703.
5. Душкин А.В., Метелева Е.С., Чистяченко Ю.С., Халиков С.С. //Фундаментальные исследования, 2013г. №1. часть 3. С.741-749.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ, АКТИВНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ NS5A ВИРУСА ГЕПАТИТА С

А. В. Иващенко[1,2], Я. А. Иваненков[1,3], О. Д. Митькин[1], П. М. Яманушкин[1], И. В. Кузнецова[1], Е. А. Буланова[1], Е. В. Ежова[1], Н. В. Востокова[1], Н. В. Чуфарова[3], М. С. Веселов[3]

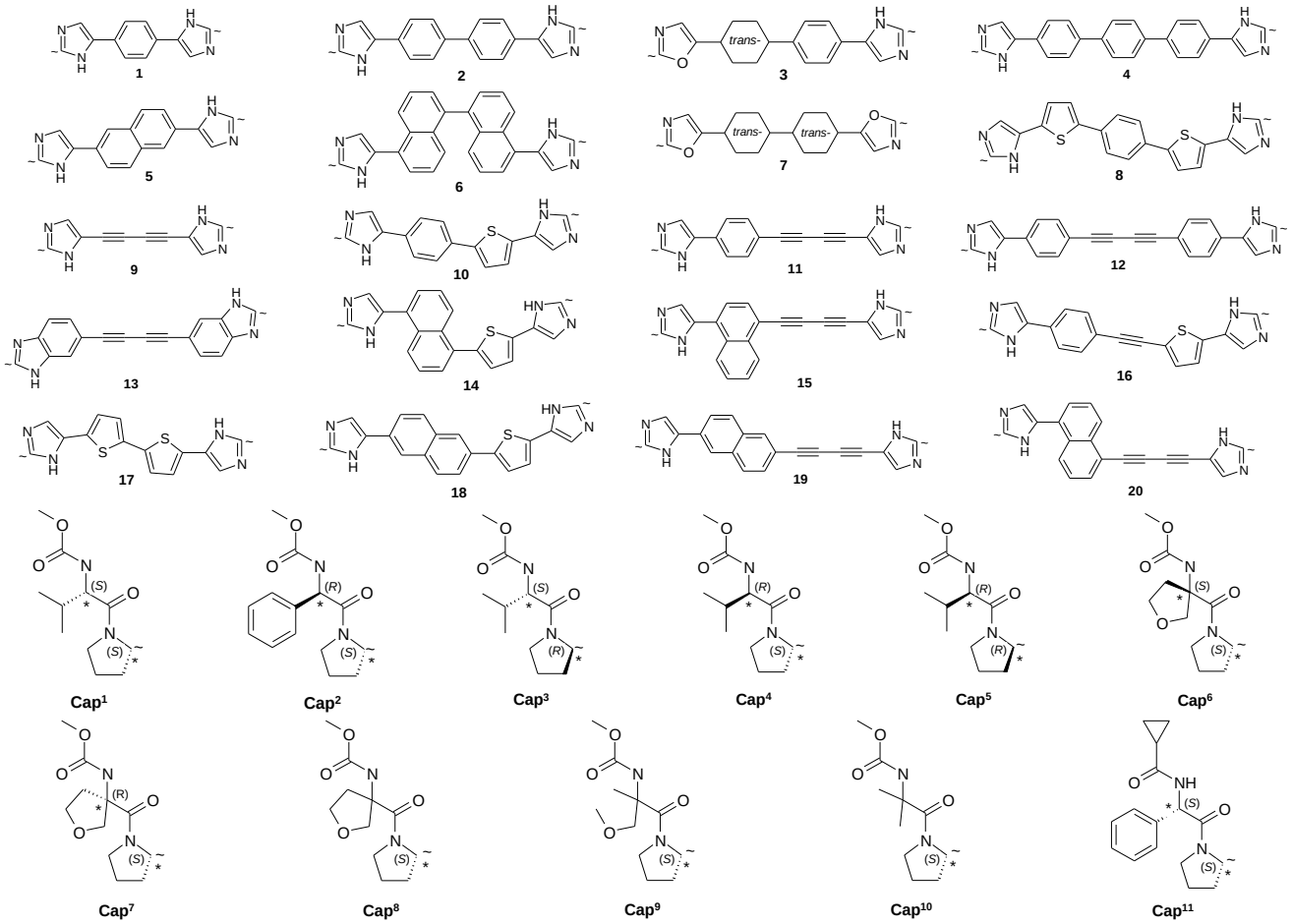
[1]Исследовательский Институт Химического Разнообразия, 114401 Химки, Московская обл., Россия, e-mail: ypm@iihr.ru

[2]AllaChem LLC, 1835 E. Hallandale Beach Blvd. #442, Hallandale Beach, Fl 33009, USA

[3]Московский физико-технический институт, 141700 Долгопрудный, Московская обл., Россия

Синтезированы ранее не известные ингибиторы NS5A гепатита С (генотип 1б). Отбор наиболее перспективных структур на стадию синтеза и биологического тестирования осуществлялся при помощи разработанной трехмерной компьютерной модели мишени. Модель продемонстрировала высокую прогностическую способность (R^2=0,74) в ходе валидации с использованием известных структурно родственных ингибиторов NS5A. Молекулярный докинг осуществлялся с интегрированной фармакофорной моделью, общий вид которой представлен ниже. 3D-фармакофор включает в себя линкерную область и два терминальных аминокислотных фрагмента. Биологическое тестирование осуществлялось с использованием известного клеточного эссея. Обсуждается взаимосвязь между структурой и активностью разработанных ингибиторов. На основании результатов тестирования новых синтезированных ингибиторов можно утверждать, что модель обладает высокой прогностической способностью (R^2=0,79) в рамках рассматриваемого хемотипа. Наиболее активное соединение из серии 11 показало EC_{50}=0,003 нМ. Было установлено, что оптическая изомерия в области Cap^i играет наиболее важную роль в связывании лигандов.

Фармакофорная модель



ДЛЯ ЗАМЕТОК

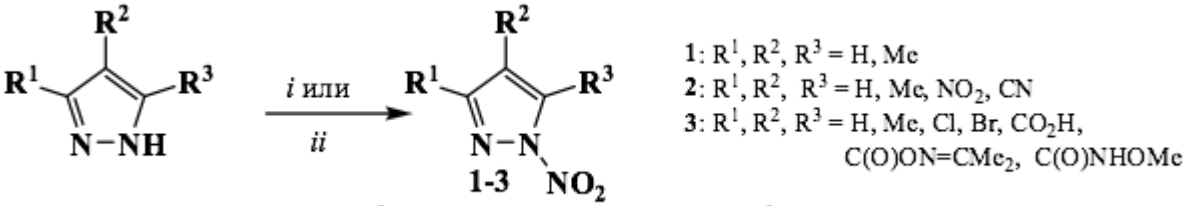
N-НИТРОПИРАЗОЛЫ – ЭКЗОГЕННЫЕ ДОНОРЫ NO.

Т.К. Шкинева, И.Л. Далингер, И.А. Вацадзе, С.А. Шевелев

Институт Органической Химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., д.47, Москва, 119991, Россия, E-mail: dalinger@ioc.ac.

Открытие эндогенного оксида азота (NO), образующегося в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов и играющего ключевую роль в регуляции функции клеточного метаболизма, стимулировало поиск сосудорасширяющих и антигипертензивных лекарственных средств, генерирующих в условиях организма NO по различным метаболическим путям.

Характерной особенностью ряда классов экзогенных доноров NO является наличие в молекуле структурного фрагмента X(N, O, S)-NO_n (n = 1, 2). Известно, что способность пиразолов образовывать стабильные N-нитропроизводные (N-нитропиразолы), содержащие в молекуле NO_2-группу при циклическом атоме азота, является отличительной чертой этого класса NH-азолов по сравнению с другими пятичленными ароматическими гетероциклическими соедине-ниями. В совместных работах с рядом институтов* нами обнаружено, что N-нитропиразолы 1-3 являются новым типом экзогенных доноров оксида азота [1-4].



i: HNO_3 / Ac_2O / CF_3CO_2H, 0-5 °C, 2 ч; *ii*: $Cu(NO_3)_2$ / Ac_2O, 20-25 °C, 10 ч

Нами изучено влияние соединений 1,2 на рГЦ из тромбоцитов человеческой крови. В опытах *in vitro* установлено, что они оказывают активирующее действие на фермент.

В опытах на изолированной аорте крыс установлено, что соединения 1,2 дозозависимо снижают сосудосуживающий эффект, вызванный введением норадреналина. По спазмолитичес-кой активности они не уступают изосорбиду динитрату и превосходят изосорбид мононитрат, который в максимально испытанной концентрации антогонизирует спазм лишь на 10%.

В экспериментах на наркотизированных крысах (*invivo*) с реноваскулярной гипертензией установлено, что все изученные N-нитропиразолы при введении внутрь в дозе 50 мг/кг снижают артериальное давление на 25-30 мм.рт.ст., отличаясь между собой только по динамике развития эффекта. Таким образом доказано, что N-нитропиразолы обладают антигипер-тензивной и спазмолитической активностью, сравнимой с моно- и динитратом изосорбида.

В опытах *invivo* на крысах и кроликах установлено, что благодаря способности продуциро-вать NO, N-нитропиразолы 1-3 эффективно способствуют восстановлению функции сетчатки глаза после ишемического инсульта, усиливая кровоток во всей сосудистой оболочке глаза.

В настоящее время нами разработаны эффективные методы N-нитрования, позволяющие получать N-нитропиразолы с самыми различными заместителями. В этой связи, дальнейший скрининг N-нитропиразолов в качестве экзогенных доноров NO, направленный на поиск потенциальных препаратов, в частности, для лечения глазных патологий, представляется перспективным.

[1] Grigor'ev N.B., Levina V.I., Dalinger I.L., Granik B.G., Shevelev S.A., *Mendeleev. Commun.*, 1996, № 1, 11-12.

[2] ГригорьевН.Б., КалинкинаМ.А., ЧечекинГ.В., НикитинВ.Б., ЕнгалычеваГ.Н., БелушкинаН.Н., ЛевинаВ.И., ДалингерИ.Л., МашковскийМ.Д., ШевелевС.А., ЛитошВ.А., ВернерМ.В., СеверинаИ.С., КалинкаМ.Э., АрзамазцевА.П., ГраникВ.Г., *Хим.-фарм. журн.*, 1998, № 3, 15-19.

[3] Xuan B., Wang T., Chiou G.C.Y., Dalinger I.L., Shkineva T.K., Shevelev S.A., *J. Ocular Pharmacol. Ther.*, 2001, 17, № 6, 505-515.

[4] Xuan B., Wang T., Chiou G.C.Y., Dalinger I.L., Shkineva T.K., Shevelev S.A., *Acta Farmacol. Sin.*, 2002, 23, № 8, 673-768.

*ЦХЛС-ВНИХФИ, Институт медико-биологической химии РАМН, Московская медицинская академия, НИФХИ, InstituteofOcularPharmacologyandDepartmentofMedicalPharmacologyandToxicology, TexasA&MUSHSCenter.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

1-ФЕНИЛ-1***H***-1,5,7-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[***cd***]ФЕНАЛЕНЫ КАК РЕЗУЛЬТАТ РЕАКЦИИ АЛЬДЕГИДОВ И КЕТОНОВ ПЕРИМИДИНОВОГО РЯДА С НИТРОБЕНЗОЛОМ

С.В. Щербаков, Д.А. Лобач, А.В. Аксенов

Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1а, Ставрополь, 355009, Россия
e-mail: Shcherbakov_st@rambler.ru

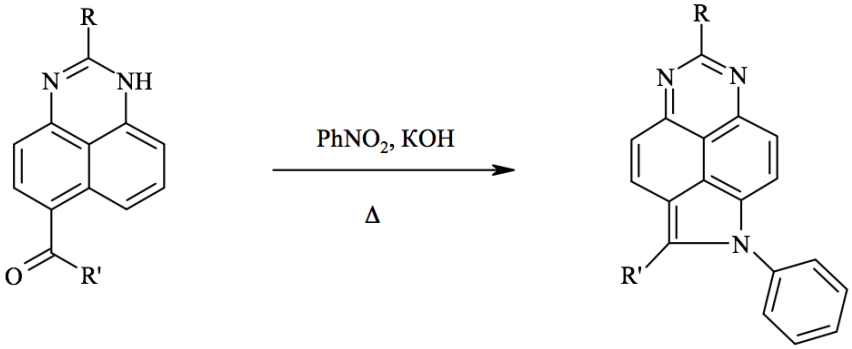
Важность индолов и их конденсированных аналогов как биологически активных соединений очень велика. В частности, таковые были найдены среди производных бензо[*cd*]индолов [1].

Недавно в нашей лаборатории были разработаны методы *пери*-аннелирования пиррольного цикла к производным 1*H*-перимидина, содержащим функциональную группу в положении 6(7) [2,3]. Результатом стал синтез представителей новой гетероциклической системы 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*cd*]феналена, включая родоначальник.

1*H*-1,5,7-Триазациклопента[*cd*]феналены, содержащие заместитель на атоме азота (2a-e) до настоящего времени известны не были, поэтому основываясь на предыдущем удачном опыте *пери*-аннелирования, мы решили разработать метод их получения.

Для синтеза 1*H*-1,5,7-триазациклопента[*cd*]феналенов были выбраны карбонильные соединения производные 1*H*-перимидина (1a-e) и нитробензол.

Оказалось, что кипячение альдегидов и кетонов 1a-e с нитробензолом в присутствии щелочи приводит к синтезу неизвестных ранее *N*-фенил-1*H*-1,5,7-триазациклопента[*cd*]феналенов (2a-e) с выходом порядка 45%.



1a-e **2a-e**

a R = H; R' = Ph; **b** R = Me; R' = Ph; **c** R = Ph; R' = Ph; **d** R = Me; R' = H; **e** R = H; R' = H

Вероятно, *пери*-аннелирование протекает через стадию восстановления нитробензола исходными 1a-e до нитрозобензола, который и вступает в реакцию.

Литература.

1. M. D. Varney, C. L. Palmer, J. G. Deal, S. Webber, K. M. Welsh, C. A. Bartlett, C. A. Morse, W. W. Smith, C. A. Janson, *J. Med. Chem.*, 38,1892 (1995).
2. А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, А. С. Ляховненко, И. В. Аксенова, *Журнал органической химии*, 49, 10, 1575 (2013).
3.A. V. Aksenov, A. S. Lyakhovnenko, A. V. Andrienko, I. I. Levina, *Tetrahedron Lett.*, 51, 18, 2406 (2010).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-03-31327 мол_а).

ДЛЯ ЗАМЕТОК

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ГЛИКОЗИДОВ ПЛЮЩА И СОЛОДКИ

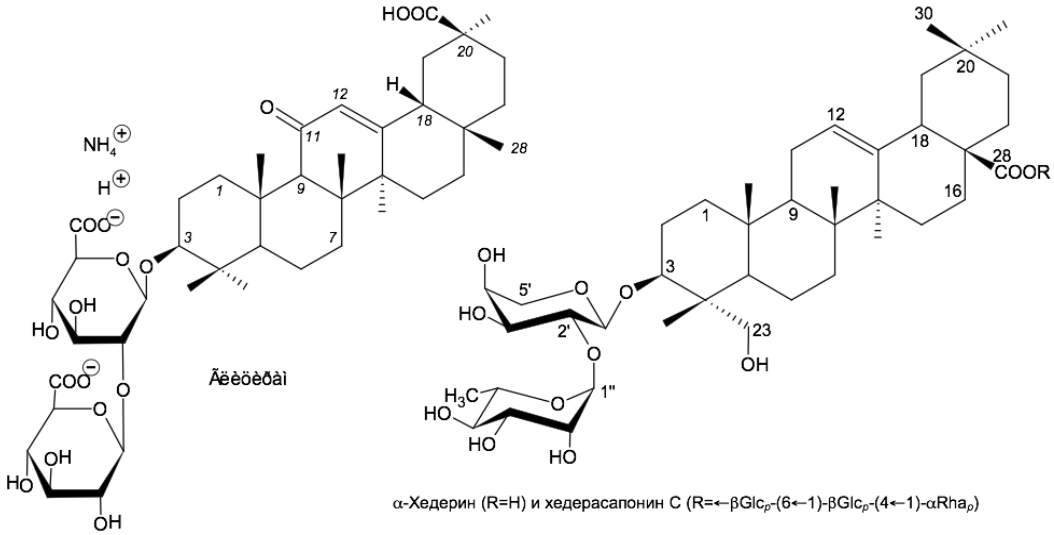
***Л.А. Яковишин*[1], *В.И. Гришковец*[2], *Е.Н. Корж*[1]**

[1]*Севастопольский национальный технический университет,*
99012, Севастополь, ул. Университетская, 33
e-mail: chemsevntu@rambler.ru
[2]*Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского,*
95007, Симферополь, пр-т Вернадского, 4

Снижение терапевтических доз, улучшение растворимости, повышение биодоступности, снижение побочных эффектов и расширение спектра биологической активности лекарственных веществ может быть достигнуто за счет комплексообразования с тритерпеновыми гликозидами [1]. В качестве молекулярных носителей различных фармаконов предложены глицирризиновая кислота (преобладающий тритерпеновый гликозид солодки голой*Glycyrrhizaglabra*L.) и гликозиды плюща α-хедерин и хедерасапонин С [1, 2]. Рассмотрены комплексы тритерпеновых гликозидов друг с другом [3].

Нами получены молекулярные комплексы моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама) с α-хедерином и хедерасапонином С. Комплексообразование исследовано методами ИК- и УФ-спектроскопии. Состав комплексов определен методом изомолярных серий (методом Остромысленского–Жоба).

Исследована аллелопатическая активность полученных комплексов. Было рассмотрено действие гликозидов и их комплексов на всхожесть семян *Avena sativa* L. Наблюдали снижение фитотоксичности α-хедерина, находящегося в комплексе с глицирамом. Комплексы значительно увеличивали длину корня и ростка.



α-Хедерин (R=H) и хедерасапонин С (R=←βGlc$_p$-(6←1)-βGlc$_p$-(4←1)-αRha$_p$)

Литература

[1]. TolstikovaT.G., KhvostovM.V., BryzgalovA.O., MiniRev. Med. Chem., 2009, 9 (11), 1317–1328.
[2]. YakovishinL.A., GrishkovetsV.I., SchroederG., BorisenkoN.I. in: Functionalizedmolecules – synthesis, propertiesandapplication / Ed. V.I. Rybachenko. Donetsk: Schidnyjwydawnyczyjdim, 2010, Chapter 4, 85–103.
[3]. YakovishinL.A., GrishkovetsV.I., LekarA.B., VetrovaE.V., BorisenkoN.I., BorisenkoS.N., Rus. J. Bioorgan. Chem., 2013, 39 (7), 707–711.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ВКЛЮЧАЮЩИХ 2-АМИНОМЕТИЛ- 1*H*-ИНДОЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

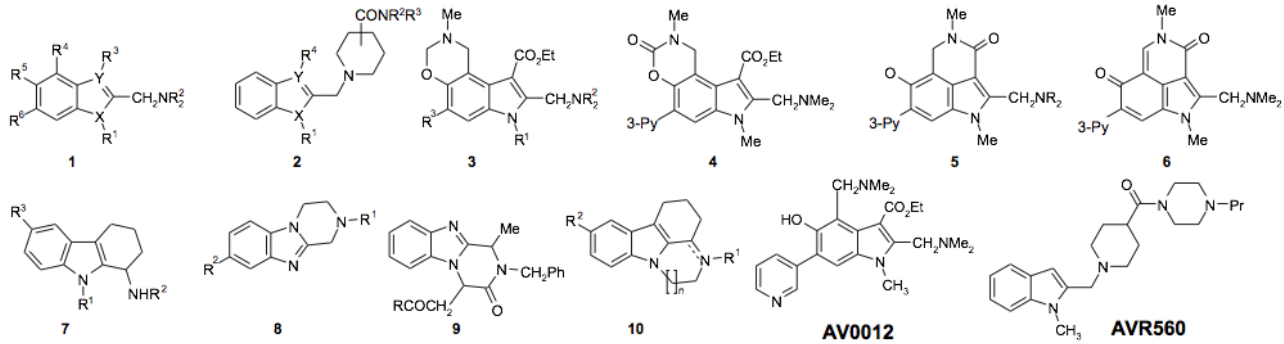
***П.М. Яманушкин*[1], *О.М. Корзинов*[2], *О.Д. Митькин*[1], *А.В. Иващенко*[1,3], *Я.А. Иваненков*[2]**

[1]*Исследовательский Институт Химического Разнообразия, 114401 Химки, Московская обл., Россия, E-mail: ypm@iihr.ru.*

[2]*Московский физико-технический институт, 141700 Долгопрудный, Московской обл., Россия*

[3]*AllaChemLLC, 1835 E. HallandaleBeachBlvd. #442, HallandaleBeach, Fl 33009, USA*

С целью поиска новых противовирусных препаратов синтезирована фокусированная библиотека гетероциклических соединений, включающих 2-аминометил-1*H*-индольный фрагмент



1: X = N, Y = C; R^1 = Me, *i*-Pr, *c*-Pr, Bn, Cy, Ph, $CH_2CH_2NMe_2$; NR^2_2 = NHMe, PhNH, 3-Br-PhNH, 4-Br-PhNH, NMe_2, 1-pirrolidinyl, 4-morpholinyl, 1-pyrazolyl; R^3 = Me, Ph, CO_2H, CO_2Et, CN; R^4 = H, CH_2NHMe, CH_2NMe_2, $CH_2{}^{15}NMe_2$, pyrrolidin-1-ylmethyl, imidazol-1-ylmethyl; R^5 = OH, AcO; R^6 = H, F, Br, CN, 2-pyridinyl, 3-pyridinyl, NO_2, NH_2, AcNH, 3-pyridinyl, 4-pyridinyl. X-R^1 = O, Y = C; R^2 = Me; R^3 = CO_2Et; R4 = R4 = H, CH_2NMe_2; R^5 = OH; R^6 = 3-pyridinyl. X = Y-R^3 = N; R^1 = Me, Bn, 4-Cl-Bn; NR^2_2 = 1-pirrolidinyl, 2-methyl-1*H*-benzimidazol-1-yl, 1-benzyl-1*H*-benzimidazol-2-ylamine, 1-(2-dimethylaminoethyl)-1*H*-benzimidazol-2-ylamine, 1-(2-piperidin-1-ylethyl)-1*H*-benzimidazol-2-ylamine; R^4 = R^5 = R^6 = H. **2:** X = N, Y = C; R^1 = Me, 2-Me-Bn, 3-Me-Bn, 4-Me-Bn, 3-F-Bn, 4-F-Bn, 2-Cl-Bn, 3-Cl-Bn, 4-Cl-Bn; NR^2R^3 = c-PrNH, benzyl-ethyl-amine, $NHCH_2CH_2NMe_2$, $NHCH_2CH_2CH_2NMe_2$, 4-methylpiperazin-1-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, 4-propylpiperazin-1-yl, 2-morpholin-4-ylethylamine, 3-morpholin-4-ylpropylamine, 2-(1H-pirazol-1-yl)ethylamine, 2-(1H-imidazol-1-yl)ethylamine. X = Y-R^4 = N; R1 = Me; NR^2R^3 = 4-propylpiperazin-1-yl. **3:** R^1 = Me, Bn, Cy, Ph; NR^2_2 = NHMe, NHPh, NMe_2, 1-pirrolidinyl, 4-morpholinyl, 1H-pyrazol-1-yl? 1-methylpiperazin-4-yl; R^3 = F, Br, CN, 3-Py. **4-6**: 3-Py - pyridin-3-yl. **5:** NR_2 = NMe_2, 4-morpholinyl. **7:** R^1 = H, Me, ^{i}-Pr; NHR^2 = BnNH, PhCH(Me)NH, NHAc, 2-EtO_2C--Ph-NH, 3-O_2N--Ph-NH, EtO_2C-NH; R^3 = Me, Ph, NO_2, CO_2Et. **8:** R^1 = H, 4-methyl-phthalazin-1-ylamine, $PhSO_2NH$, 4-F-$PhSO_2NH$; R^2 = Bn, Cy, $PHCH_2CH_2$, NH_2COCH_2, $NH_2COCH_2CH_2$, $Me_2NCH_2CH_2NHCOCH_2$, 4-benzenesulfonylamino-3-methyl-phenyl, 3-(4-pyrrol-1-yl-benzenesulfonylamino)-phenyl. **9:** R = 1-(3-chloro-phenyl)-piperazin-4-yl, 1-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-4-yl, 3-[1-(2,5-dimethyl-phenyl)-piperazin-4-yl]-propyl, 3-[1-(5-chloro-2-methyl-phenyl)-piperazin-4-yl]-propyl. **10**: R^1 = H, Bn, NH_2COCH_2, $NCCH_2CH_2$, piperazin-1-yl-acetyl, 2-(4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetyl; R^2 = H, Me, *i*-Pr, *t*-Bu, OMe, Cy, Ph; n = 1, 2.

Изучена их противовирусная активность синтезированных соединений 1-10 по отношению к вирусам гриппа, гепатита С (HCV) и другим РНК-содержащим вирусам. Установлено, что синтезированные соединения не обладают заметной активностью по отношению к указанным вирусам. Исключение составили лишь несколько соединений, в том числе AV0012 и AVR560, которые по данным иммуногистохимических исследований на модели клеточной линии гепатомы человека (Huh7), зараженной HCV (штамм JFH-1) являются ингибиторами HCV нового типа. Они блокируют ранние стадии вирусной инфекции, а также подавляют ее распространение, как посредством вирусной секреции, так и через тесный клеточный контакт.

Установлено, что AV0012 и AVR560 является специфическим ингибитором HCV и не активны по отношению к РНК-содержащим вирусам, таким как бычья диарея (BVDV), венесуэльский лошадиный энцефалит (штамм ТС-83), денге тип 2 (NewGuinea), желтая лихорадка (штамм 17D), лихорадка западного Нила параинфлуэнца-3, RSV (штамм А2) и Риновирус (тип 2, штамм HGP).

Завершены предклинические исследования AV0012 и AVR560. В настоящее время проводится фаза 2а клинических исследований AVR560.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

АНТИПАРАЗИТАРНЫЕ И ПРОТИВОРАКОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ПЕРОКСИДОВ

***И.А. Ярёменко*, В.А. Виль, А.О. Терентьев**

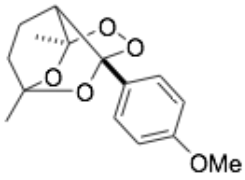
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
Москва, Россия, yaremenko@ioc.ac.ru

В своем историческом развитии химия органических пероксидов базируется в значительной степени на реакции кетонов и альдегидов с пероксидом водорода и гидропероксидами. Применение альдегидов и кетонов привлекательно благодаря доступности этих соединений и легкости взаимодействия между углеродным атомом карбонильной группы и высоконуклеофильным атомом кислорода гидропероксидной группы. В последние тридцать лет химия органических пероксидов интенсивно развивается вследствие обнаружения у них высокой антималярийной, антигельминтной и противоопухолевой активности.Интерес к технологически доступным биологически активным веществам лежит в основе поиска новых методов синтеза пероксидов, в которых как стартовые реагенты используются кетоны, их производные и H_2O_2.

В цикле работ нашей группы получены пероксиды из ди- и трикетонов, обладающие антишистосомной и противораковой активностью.

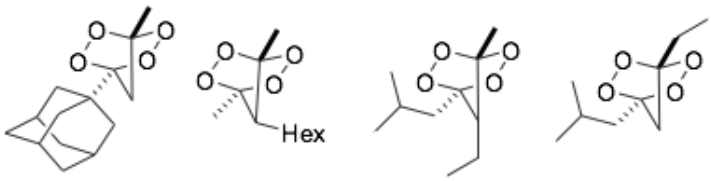
Пероксиды с высокой антишистосомной активностью

in vivo: *S.mansoni* **adult** Worm burden reduction = 75.4%
in vitro: *S.mansoni* **adult** IC_{50} = 0.3μM
S.mansoni **NTS** IC_{50} = 0.1μM



in vivo: *S.mansoni* **adult** Worm burden reduction = 82.8%
in vitro: *S.mansoni* **adult** IC_{50} = 11.7 μM
S.mansoni **NTS** IC_{50} = 14.4μM

Пероксиды с высокой противораковой активностью



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-00237-а).

Литература:

1. A.O. Terent'ev, I.A. Yaremenko, V.V. Chernyshev, V.M. Dembitsky, G.I. Nikishin // J.Org.Chem., 2012, 77, 1833.
2. K. Ingram, I.A. Yaremenko, I.B. Krylov, L. Hofer, A.O. Terent'ev, J. Keiser // J. Med. Chem., 2012,55 (20), 8700–8711.
3. A.O. Terent'ev, D.A. Borisov, I.A. Yaremenko // Chem. Heterocycl. Compd., 2012, 48(1) 55-58.
4. A.O. Terentev, I.A. Yaremenko, V.A. Vil', I.K. Moiseev, S.A. Kon'kov, V.M. Dembitsky, D.O. Levitsky, G.I. Nikishin // Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 2613–2623.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аксенов А.В.	4
Аксенов Д.А.	6
Аксенов Н.А.	8
Алдошин С.М.	10
Антипин И.С.	12
Арутюнян А.М.	14
Берберова Н.Т.	16
Берестовицкая В.М.	18
Борисенко Н. И.	20
Борисов С.С.	22
Бурмистров В.В.	24
Бутов Г.М.	26, 28
Василевский С.Ф.	30
Васильев П.М.	32
Васильева О.С.	34
Вацадзе И.А.	36
Веселов М.С.	38
Газзаева Р.А.	40
Галимуллина В. Р.	42
Глухарева Т.В.	44
Грачева Ю.А.	46
Гулин Д.А.	48
Далингер И.Л.	50
Данилова Е.А.	52
Демина О.В.	54
Дюба А.В.	56
Жеглов С.В.	58
Зайцев В.П.	60
Замалетдинова А.И.	62
Кадуцкий А.П.	64
Климочкин Ю.Н.	66
Касаикина О.Т.	68
Конкина И.Г.	70
Коннова Г.Н.	72
Корнев М.Ю.	74
Королев Д. В.	76
Кудрявцев К.В.	78, 80
Кучин А.В.	82, 84, 86
Лобач Д.А.	88
Лысенко И.Л.	90
Максименко А. В.	92
Малышева А.О.	94
Манаев А.В.	96
Милаева Е. Р.	98
Митькин О.Д.	100
Моржерин Ю.Ю.	102
Навроцкий М.Б.	104
Обыденнов Д.Л.	106
Обыденнов К.Л.	108
Орлова Д. Н.	110
Осипов А.Л.	112
Осипов В.Н.	114
Осипова В.П.	116, 118
Остроглядов Е.С.	120
Панина Е.М.	122
Польшаков В.И.	124
Прохорова П.Е.	126
Пчелинцева Н.В.	128
Савин С.С.	130
Саликов Р.Ф.	132
Самет А.В.	134
Санина Н.А.	136
Семенов В.В.	138
Скорняков Ю.В.	140
Соколова А.С.	142
Соловьева С.Е.	144, 146
Сунцова Л.П.	148
Сухоносова Е.В.	150
Сухоруков А.Ю.	152
Терентьев А.О.	154
Тишков В.И.	156
Трушина В.П.	158
Туманов Ю.В.	160
Тюрин В.Ю.	162
Федорова О.В.	164
Цебрикова Г.С.	166
Чернобурова Е.И.	168
Чистяченко Ю.С.	170
Чуфарова Н.В.	172
Шкинева Т.К.	174
Щербаков С.В.	176
Яковишин Л.А.	178
Яманушкин П.М.	180
Ярёменко И.А.	182