

17. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ «Фоллиант», 2000. – 104 с.
18. Изменения антиокислительной активности сыворотки крови при воспалительной патологии / И.А. Волчегорский, Е.И. Львовская, М.И. Глузмин [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1997. – Т. 43, № 4. – С. 233-238.
19. Антиоксидантные эффекты 11-дезоксимизопростола при экспериментальном поражении печени тетрахлорметаном / Р.М. Катаева, Э.Ф. Аглетдинов, В.А. Катаев, Т.Р. Гизатуллин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23, № 9. – С. 46-52.

REFERENCES

1. Sies, H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. Annual review of biochemistry. 2017;86:715-748.
2. Martysevich A.K., Karuzin K.A., Samoylov A.S. Antioksidandnaya terapiya: sovremennoe sostoyaniye, vozmozhnosti i perspektivy (Antioxidant therapy: current status, opportunities and prospects). Bioradicals and antioxidants. 2018;5(1):5-23. (In Russ.)
3. Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F., Hisamutdinova R.YU. [et al.] Eksperimental'nye issledovaniya abortivnoy aktivnosti i vliyaniya na gemostaz novogo prostaglandinovogo preparata na osnove 11-dezoksizoprostola (Experimental studies of the abortive activity and effect on hemostasis of a new prostaglandin drug based on 11-deoxymisoprostol). Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2022;85(9):15-21. (In Russ.)
4. Baltina L.A., Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A. [et al.] Kompleks vlyucheniya 11-dezoksizoprostola s glicirrizinoy kislotoy s uluchshennoy protivoyazvennoy aktivnost'yu (Inclusion complex of 11-deoxymisoprostol with glycyrrhizic acid with improved antiulcer activity). Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2022;56(5):34-39. (In Russ.)
5. Ivanova N.A., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. [et al.] Sredstvo, predstavlyayushchee soboy etiloviy efir (±)-11,15-didezoksi-16-metil-16-gidroksiprostaglandina E1, proyavlyayushchee abortivnuyu aktivnost', optimal'no, v sochetanii s mifepristonom (The drug, which is an ethyl ester of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin E1, exhibits abortive activity, optimally in combination with mifepristone). Patent na izobretenie RU 2612005 C, 01.03.2017. (In Russ.)
6. Goldberg A.B., Fulcher I.R., Fortin J. [et al.] Mifepristone and misoprostol for undesired pregnancy of unknown location. Obstet Gynecol. 2022;139(5):771-780. doi: 10.1097/AOG.0000000000000476.
7. Pergialiotis V., Panagiotopoulos M., Constantinou T. [et al.], Vogiati Vokotopoulou L, Koumenis A, Stavros S, Voskos A, Daskalakis G. Efficacy and safety of oral and sublingual versus vaginal misoprostol for induction of labour: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2022; doi: 10.1007/s00404-022-06867-9.
8. Zhao X., Zhang C., Lou H., Wu C. Clinical efficacy and safety study of mifepristone with misoprostol treatment in patients with missed abortion. Evid Based Compl Altern Med. 2021;2021:9983023. doi: 10.1155/2021/9983023.
9. Baschenko N.Zh., Sapozhnikova T.A., Gabdrakhmanova S.F. [et al.] Gastroprotective properties of 11-deoxymisoprostol (prostaglandin E1 analog) and its effect on the level of sialic acids in gastric tissue of rats with peptic ulcer. Bull Exp Biol Med. 2006;142(4):467-9. doi: 10.1007/s10517-006-0394-7. (In Russ.)
10. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Issledovanie farmakokineticheskikh svoystv 11-dezoksizoprostola pri vnutrizheludchnom vvedenii (Study of the pharmacokinetic properties of 11-deoxymisoprostol after intragastric administration). Sechenovskij vestnik. 2019;10(1):22-28. (In Russ.)
11. Alkadi H. A review on free radicals and antioxidants. Infect Disord Drug Targets. 2020;20(1):16-26. doi: 10.2174/1871526518666180628124323.
12. Ivanova N.A., Shavaleeva G.A., Miftakhov M.S. Novel 13,14-dehydro analogs of prostaglandins of the 11-deoxy series. Russ J Organ Chem. 2020;56(8):1347-1352. (In Russ.)
13. Ivanova N.A., Shainurova A.M., Miftakhov M.S. Prostanoids. Part Ixix. Synthesis of (±)-11,15-dideoxy-16-methyl-16-hydroxyprostaglandin e1 ethyl ester. Pharm Chem J. 1998;32(6):325-326. (In Russ.)
14. Volchegorskij I.A., Nalimov A.G., Yarovinskij B.G., Lifshic R.I. Sopotavlenie razlichnykh podhodov k opredeleniyu produktov perekisnogo okisleniya lipidov v heptan-izopropanol'nykh ekstraktah krovi (Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol blood extracts). Voprosy medicinskoj himii. 1989;35(1):127-131. (In Russ.)
15. L'vovskaya E.I., Volchegorskij I.A., SHemyakov S.E., Lifshic R.I. Spektrofotometricheskoe opredelenie konechnykh produktov perekisnogo okisleniya lipidov (Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation). Voprosy medicinskoj himii. 1991;37(4):92-93. (In Russ.)
16. Fomina M.A., Abalenihina YU.V. Sposob kompleksnoy ocenki soderzhaniya produktov oksislitel'noj modifikatsii belkov v tkanyah i biologicheskikh zhidkostyah (Method for comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids). Ryazan': RIORyazGMU, 2014. 115 s. (In Russ.)
17. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. Metody ocenki svobodnoradikal'nogo okisleniya i antioksidantnoy sistemy organizma (Methods for assessing free radical oxidation and the body's antioxidant system). SPb.: IKF «Foliant», 2000. 104 s. (In Russ.)
18. Volchegorskij I.A., L'vovskaya E.I., Gluzmin M.I. [et al.] Izmeneniya antiokislitel'noj aktivnosti syvorotki krovi pri vospalitel'noj patologii (Changes in the antioxidant activity of blood serum during inflammatory pathology). Voprosy medicinskoj himii. 1997;43(4):233-238. (In Russ.)
19. Kataeva R.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A., Gizatullin T.R. Antioksidantnye efekty 11-dezoksizoprostola pri eksperimental'nom porazhenii pecheni tetrahlorometanom (Antioxidant effects of 11-deoxymisoprostol in experimental liver damage by carbon tetrachloride). Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2020;23(9):46-52. (In Russ.)

УДК 615.012.1:547.857.4.
© Ю.В. Шабалина, 2023

Ю.В. Шабалина

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 8-БЕНЗИЛИДЕНГИДРАЗИНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1-БУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАН-3-ИЛ)-3,7-ДИГИДРО-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОНОВ

ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: синтез новых 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пури-2,6-дионов как перспективных биологически активных веществ.

Материал и методы. Целевые 8-бензилиденгидразинилзамещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотииетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы получали из соответствующих 8-бром-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов в две стадии. Сначала взаимодействием с гидразингидратом синтезировали 8-гидразинилзамещенные пурин-2,6-дионы. Затем конденсацией с 5-бром-2-гидроксибензальдегидом и 4-(диметиламино)бензальдегидом получали соответствующие 8-бензилиденгидразинилзамещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотииетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы с выходом 71-94%. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ГХ/МС, УФ, ИК и ЯМР ^1H спектров. При определении противомикробной активности установлено, что исследуемые соединения проявляют слабовыраженные противомикробные свойства (минимально подавляющая концентрация составляет более 100 мг/мл). Проведены расчеты физико-химических дескрипторов, прогноз параметров адсорбции, распределения, метаболизма, выделения, фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений *in silico* с использованием веб-сайтов SwissADME и pkCSM.

Результаты и выводы. Синтезированы новые 8-бензилиденгидразинилзамещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы с хорошими выходами, исследованы их противомикробные свойства. Слабый противомикробный эффект свидетельствует о необходимости модификации структуры для достижения необходимой фармакологической активности. Полученные результаты прогноза *in silico* могут использоваться в дальнейшем изучении 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов как потенциальных биологически активных соединений.

Ключевые слова: пурин-2,6-дионы, тиетаны, гидразины, бензилиденгидразины, бензальдегиды, противомикробные свойства, ADMET.

Yu.V. Shabalina

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 8-BENZYLIDENEHYDRAZINYL-SUBSTITUTED 1-BUTYL-3-METHYL-7-(THIETAN-3-YL)-3,7-DIHYDRO-1H-PURINE-2,6-DIONES

Objective: synthesis of new 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 1-butyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones as promising biologically active substances.

Material and methods. Target 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 7-(thietan-3-yl)-, 7-(1-oxothietan-3-yl)- and 7-(1,1-dioxothietan-3-yl)-1-butyl-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones were obtained from the corresponding 8-bromo-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones in two steps. First, 8-hydrazinyl-substituted purine-2,6-diones were synthesized by interaction with hydrazine hydrate. Then condensation with 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde and 4-(dimethylamino)benzaldehyde gave the corresponding 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 7-(thietan-3-yl)-, 7-(1-oxothietan-3-yl)- and 7-(1,1-dioxothietan-3-yl)-1-butyl-3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones with 71-94% yield. The structure of the synthesized compounds was confirmed by GC/MS, UV, IR, and ^1H NMR spectra. When determining the antimicrobial activity, it was found that the test compounds exhibit mild antimicrobial properties (the minimum inhibitory concentration is more than 100 mg/ml). Calculation of physicochemical descriptors, prediction of parameters of adsorption, distribution, metabolism, excretion, pharmacokinetic properties, and toxicity of the synthesized compounds *in silico* using the SwissADME and pkCSM websites were carried out.

Results and conclusions. New 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 1-butyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones were synthesized in good yields, their antimicrobial properties were studied. A weak antimicrobial effect indicates the need for modification of the structure to achieve the required pharmacological activity. The results of *in silico* prediction can be used in the further study of 8-benzylidenehydrazinyl-substituted 1-alkyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-diones as potential biologically active connections.

Key words: purine-2,6-diones, thietanes, hydrazines, benzylidenhydrazines, benzaldehydes, antimicrobial properties, ADMET.

Синтез новых производных пурин-2,6-диона путем модификации заместителей в положениях 1,3,7 или 8 является перспективным направлением в поиске эффективных веществ, нацеленных на конкретные заболевания человека [1]. Введение гидразинового фрагмента $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ в структуры различных гетероциклов приводит к потенциальным противомикробным агентам [2]. Синтезированы различные 8-бензилиденгидразинилзамещенные 3-метил-7-(2-метоксиэтил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, некоторые из них проявили высокую противомикробную активность [3]. В наших исследованиях по поиску биологически активных соединений описаны 8-гидразинил- [4], 8-[2-(2-гидроксибензилиден) гидразинил] и 8-[2-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)гидразинил]замещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, обладающие противомикробным действием [5].

В настоящей работе продолжается изучение новых 8-бензилиденгидразинилзамещенных 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-

3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов как потенциальных противомикробных веществ.

Материал и методы

Экспериментальная химическая часть. В работе использованы реактивы производства Sigma-Aldrich (США). Тонкослойная хроматография (ТСХ) проведена на пластинках Silufol, элюент бутанол – уксусная кислота – вода (объемное соотношение 4:1:2), проявитель – йод. Температуры плавления соединений определены на приборе Stuart SMP30 (Великобритания). УФ-спектры 0,001% растворов соединений в этаноле записаны на спектрометре Shimadzu UV-1800 (Япония). ИК-спектры соединений сняты на ИК Фурье-спектрометре ИнфраЛЮМ ФТ-02 (Россия) в дисках KBr. Спектр ЯМР ^1H записан на приборе Bruker AM-300 (Германия) с рабочей частотой 300 МГц, растворитель – дейтерированный ДМСО, внутренний стандарт – сигналы растворителя. Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре GC/MS Agilent 5977B (США) ионизацией электронным ударом, энергия ионизации 70 эВ.

Соединения **2а-с** синтезированы нами в предыдущей работе [4]. GC/MS соединения **2а** m/z : 294,0 $[M-30]^+$ (54%). GC/MS соединения **2с** m/z : 326,0 $[M-30]^+$ (95%).

Общая методика синтеза соединений **3а-f**.

К раствору соответствующего 8-гидразинил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-диона **2а-с** в 20 мл этанола добавляли 0,66 г (3,3 ммоль) 5-бром-2-гидроксibenзальдегида (для соединений **3а, с, е**) или 0,49 г (3,3 ммоль) 4-(диметиламино)бензальдегида (для соединений **3b, d, f**), 3 капли концентрированной хлористоводородной кислоты (для соединений **3е, f**) и кипятили 0,5-1 ч. Охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, водой, затем сушили.

8-[2-(5-Бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил]-1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3а). Выход 80%. Т.пл.=232-235°C (бутанол). $C_{20}H_{23}BrN_6O_3S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 225, 321, 350, 402. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3280-3170 (О-Н, N-H), 1691, 1644, 1620, 1607, 1582, 1547 (C=O, C=N, C=C).

1-Бутил-8-{2-[4-(диметиламино) бензилиден] гидразинил}-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3b). Выход 71%. Т.пл.=195-198°C (этанол). $C_{22}H_{29}N_7O_2S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 226, 358. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3220-3100 (N-H), 1694, 1647, 1610, 1579 (C=O, C=N, C=C). ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м.д.: 0,91 (т, 3H, J 7,2 Гц, CH_3), 1,24-1,38 (м, 2H, CH_2), 1,47-1,60 (м, 2H, CH_2), 2,95 [с, 6H, $N(CH_3)_2$], 3,37 (с, 3H, 3- CH_3), 3,24-3,33 [м, 2H, $S(CH_2)_2$], 3,83-3,92 (м, 2H, 1- CH_2), 4,20-4,28 [м, 2H, $S(CH_2)_2$], 6,08-6,22 (м, 1H, 7-CH), 6,72 (д, 2H, J 8,5 Гц, 2CH-м), 7,47 (д, 2H, J 8,5 Гц, 2CH-о), 7,99 (с, 1H, N=CH), 11,14 (с, 1H, NH).

8-[2-(5-Бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил]-1-бутил-3-метил-7-(1-оксотетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3с). Выход 94%. Т.пл.=250-252°C (ДМФА – вода, объемное соотношение 5:1). $C_{20}H_{23}BrN_6O_4S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 226, 320, 352, 403. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3220-3150 (О-Н, N-H), 1696, 1647, 1624, 1579, 1548 (C=O, C=N, C=C), 1036 (S=O).

1-Бутил-8-{2-[4-(диметиламино) бензилиден]гидразинил}-3-метил-7-(1-оксотетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3d). Выход 93%. Т.пл.=253-255°C (бутанол). $C_{22}H_{29}N_7O_3S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 226, 299, 360. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3220-3070 (N-H), 1695, 1646, 1616, 1581 (C=O, C=N, C=C), 1035 (S=O).

8-[2-(5-Бром-2-гидроксibenзилиден)гидразинил]-1-бутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3е). Выход 90%. Т.пл.=261-263°C (бу-

танол). $C_{20}H_{23}BrN_6O_5S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 227, 319, 402. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3300-3200 (О-Н, N-H), 1690, 1646, 1626, 1578, 1551 (C=O, C=N, C=C), 1310, 1121 (SO_2).

1-Бутил-8-{2-[4-(диметиламино) бензилиден]гидразинил}-3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион (3f). Выход 90%. Т.пл. =277-278°C (ДМФА – вода, объемное соотношение 7:1). $C_{22}H_{29}N_7O_4S$. УФ спектр, λ_{max} , нм: 227, 361. ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3300-3230 (N-H), 1698, 1645, 1624, 1613, 1584 (C=O, C=N, C=C), 1304, 1126 (SO_2).

Экспериментальная биологическая часть. Противомикробные свойства синтезированных соединений определяли на кафедре микробиологии БГМУ под руководством д.м.н., проф. А.К. Булгакова методом «диффузии в агар» на плотной селективной питательной среде [11]. Предварительно готовили раствор, содержащий 100 мг соединения в 1 мл мясопептонного бульона с последующим разведением до рабочей концентрации 12,5 и 6,25 мг/мл. На чашки с питательной средой вносили тестовые культуры микроорганизмов (микробная нагрузка составляла $2,0 \cdot 10^6$ КОЕ/мл), в качестве которых использовались клинические штаммы: E. coli, Enterobacter spp., Bacillus spp., St. aureus, Citrobacter spp., Klebsiellae spp., Ps. aeruginosa, Shigellae spp., Vibriion spp. и S. marcescens из музея кафедры микробиологии БГМУ. Посевы инкубировали при 37°C в течение 72 ч и при 25°C – 48 ч. О противомикробной активности соединений судили по отсутствию роста культур через 1, 2, 3 и 5 суток.

Расчет физико-химических дескрипторов, прогноз параметров адсорбции, распределения, метаболизма, выделения, фармакокинетических свойств синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса SwissADME. Параметры токсичности прогнозировали посредством веб-сервиса pkCSM.

Результаты и обсуждение

Целевые 8-бензилиденгидразинил-замещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы (**3а-f**) получали, как показано на схеме (рис.1), из соответствующих 8-бром-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов **1а-с** в две стадии. Сначала синтезировали 8-гидразинил-замещенные 1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионы, содержащие тиетановый (**2а**), оксотетановый (**2b**) и диоксотетановый цикл (**2с**) по методикам, описанным в работе [4]. Взаимодействие

соединений **2a-c** с 5-бром-2-гидрокси-бензальдегидом и 4-(диметиламино) бензальдегидом при кипячении в этаноле в течение 0,5-1 часа приводит к образованию соответствующих 8-бензилиденгидразинил-1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов (**3a-f**) с выходом 71-94%. Соединение **2c** реагировало с бензальдегидами в присутствии каталитических количеств хлористоводородной кислоты.

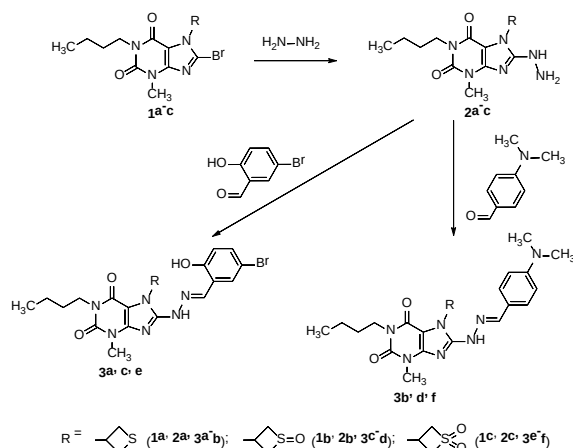


Рис. 1. Схема получения целевых 8-бензилиденгидразинилзамещенные 7-(тиетан-3-ил)-, 7-(1-оксотетан-3-ил)- и 7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1-бутил-3-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов

Индивидуальность и строение синтезированных соединений подтверждены тонкослойной хроматографией и спектральными методами. Дополнительным подтверждением структуры промежуточных 8-гидразинил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов **2a, c** было появление в масс-спектрах фрагментных ионов $[M-30]^+$. Ионные пики M^{+*} при значениях m/z , соответствующих молекулярным массам, не регистрировались в спектрах вследствие их нестабильности.

Образование целевых 8-бензилиденгидразинил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дионов **3a-f** доказывалось спектром ЯМР 1H соединения **3b**, который содержит сигналы протонов остатка 4-(диметиламино) бензальдегида. В спектре отсутствует сигнал, относящийся к NH_2 группе остатка гидразина, образование $N=CH$ связи подтверждается синглетом при 7,99 м.д. с интенсивностью в 1H. Нерасщепленность синглета NH группы и сигналов остатка 4-(диметиламино) бензальдегида указывает на

образование одного стерически более устойчивого *E*-изомера [6].

Инфракрасные-спектры подтверждают структуру синтезированных бензилиденгидразинов: интенсивные полосы валентных колебаний $C=N$, $C=C$ связей бензилиденгидразина и $C=O$, $C=N$, $C=C$ связей пурин-2,6-диона находятся в области $1698-1547\text{ см}^{-1}$, широкие полосы валентных колебаний O-H и N-H связей заместителей в 8м положении – в области $3300-3070\text{ см}^{-1}$.

Спектры оксотетанилпурин-2,6-дионов **3c, d** содержат интенсивную полосу поглощения валентных колебаний $S=O$ связи ($1036-1035\text{ см}^{-1}$), спектры диоксотетанилпурин-2,6-дионов **3e, f** – полосы поглощения асимметричных ($1310-1304\text{ см}^{-1}$) и симметричных ($1126-1121\text{ см}^{-1}$) валентных колебаний SO_2 группы.

В УФ-спектрах образование 8-бензилиденгидразинилпурин-2,6-дионов **3a-f** подтверждается смещением максимума поглощения в длинноволновую область вследствие удлинения сопряжения [7]. При определении противомикробной активности синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** установлено, что исследуемые соединения проявляют слабовыраженные противомикробные свойства (минимально подавляющая концентрация составляет более 100 мг/мл).

Для синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** изучили *in silico* абсорбцию, распределение, метаболизм, выделение (ADME), имеющие решающее значение на ранней стадии разработки лекарств и используемые для изучения фармакокинетических свойств соединений. Анализ ADME проводили с использованием онлайн-сервиса SwissADME, доступного по адресу <http://www.swissadme.ch/> [8]. Синтезированные соединения анализировали на соответствие критериям Druglikeness согласно правилу Липинского. Для его соблюдения не должно нарушаться более 1 параметра: молекулярная масса (MW) не более 500 г/моль, $MlogP$ не более 4,15, доноров водородной связи – NH и/или OH групп (nHBD) не более 5, акцепторов водородной связи – суммарное количество атомов N и O (nHBA) не более 10. Результаты анализа ADME синтезированных соединений *in silico* показаны в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа ADME синтезированных 8-бензилиденгидразинов 3a-f *in silico* (по данным веб-сервиса SwissADME)

Соединение	MW, г/моль	MlogP	nHBD	nHBA	TPSA, Å ²	GI absorption	Нарушение
3a	507,40	2,68	2	5	131,74	high	1
3b	455,58	2,52	1	4	114,75	high	0
3c	523,40	1,83	2	6	142,72	low	1
3d	471,58	1,68	1	5	125,73	high	0
3e	539,40	1,81	2	7	148,96	low	2
3f	487,58	1,66	1	6	131,97	High ²	1

8-Бензилиденгидразины **3a-d, f** соответствуют правилу Липинского. Значение площади полярной поверхности (TPSA) соединений **3a, b, d, f** оказалось ниже $140 \text{ \AA}^2$, поэтому можно предположить, что эти соединения хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте (GI absorption). Радар биодоступности (рис. 1), в котором учитывались такие свойства, как эластичность (FLEX), липофильность (LIPO), насыщенность (INSATU), размер (SIZE), полярность (POLAR) и растворимость (INSOLU) синтезированных соединений **3a-f** (кроме соединений **3c, e** по размеру и полярности), показал, что нахождение значений этих показателей в розовой зоне, т.е. в оптимальном диапазоне для каждого свойства, является благоприятным пространством для пероральной биодоступности данных соединений.



Рис. 1. Радар биодоступности синтезированных 8-бензилиденгидразинов на примере соединения **3b**.

Синтезированные 8-бензилиденгидразины **3a-f** были исследованы с использованием модели BOILED-Egg (рис. 2) [9], позволяющей учитывать пассивное желудочно-кишечное всасывание (HIA) и проникновение в мозг (BBB) в зависимости от положения соединений в эталонной зависимости WlogP от TPSA.

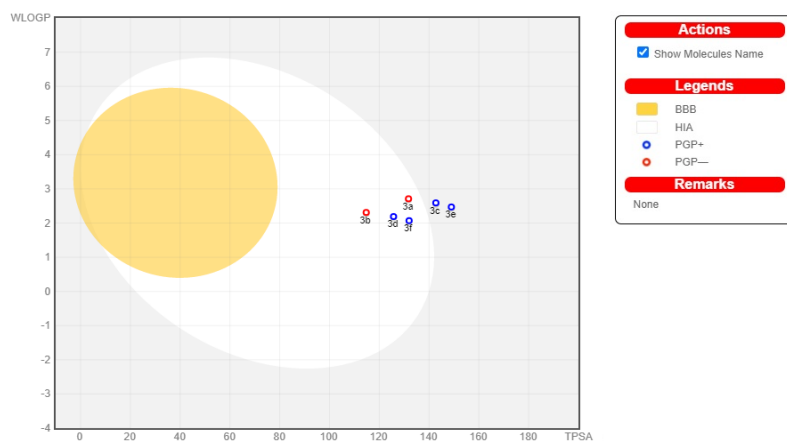


Рис. 2. Результаты анализа синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** в модели BOILED-Egg.

Белая зона указывает на высокую вероятность пассивного всасывания в желудочно-кишечном тракте, а желтая зона (желток) – на высокую вероятность проникновения в головной мозг. По результатам анализа в модели BOILED-Egg все синтезированные 8-бензилиденгидразины не проникают через гематоэнцефалический барьер, соединения **3a, b, d, f** проявляют высокую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте.

Прогноз токсичности синтезированных соединений проводили с помощью веб-сервиса pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>) [10], позволяющего прогнозировать фармакокинетические свойства малых молекул, в том числе множество данных по токсичности, таких как значение летальной дозы LD50, токсичность *T. pyriformis*, токсичность по AMES, токсичность Minnow, максимально переносимую дозу для человека, гепатотоксичность, самую низкую дозу соединения, которая приводит к наблюдаемому побочному эффекту (LOAEL), способность к сенсибилизации кожи и ингибированию калиевых каналов hERG I и II.

В результате проведенного прогноза токсичности предсказано, что синтезированные 8-бензилиденгидразины **3a-c, e, f** не обладают токсичностью по AMES, что указывает на отсутствие мутагенных свойств, кроме соединения **3d**, для которого получен положительный тест токсичности по AMES. Все соединения не вызывают сенсибилизацию кожи, однако способны приводить к нарушению нормальной функции печени. Самые низкие дозы синтезированных соединений, которые приводят к наблюдаемому побочному эффекту, составили 0,668-1,651 мг/кг массы тела/сут. Ни одно из соединений не показало положительного результата ингибирования калиевых каналов hERG I, хотя все соединения (кроме **3e**) могут ингибировать hERG II.

Низкое значение максимально переносимой для человека дозы спрогнозировано для соединения **3b** и составило 0,235 мг/кг/сут. Для соединений **3a, c-f** максимально переносимая доза для человека рассчитана с более высокими значениями от 0,616 до 1,044 мг/кг/сут.

Синтезированные 8-бензилиденгидразины **3a-f** продемонстрировали низкую острую токсичность при пероральном приеме у крыс со значениями летальной дозы LD50 от 2,351 до 3,085 моль/кг. Для соединений **3a-f**

прогнозируется plgC50 (отрицательный логарифм концентрации, необходимой для ингибирования 50% роста простейших бактерий *T. Pyriformis*) со значением 0,285 мкг/л, что превышает допустимое -0,5 (соединения считаются токсичными). Для синтезированных 8-бензилиденгидразинов **3a-f** логарифм летальной концентрации LC50 для Flathead Minnows прогнозируется со значениями от -1,079 до -0,135 мМ, что расценивается как высокая острая токсичность соединений по этому показателю (табл. 2).

Таблица 2

Результаты прогнозирования токсичности синтезированных 8-бензилиденгидразинов 3a-f						
Показатели	Соединение					
	3a	3b	3c	3d	3e	3f
Токсичность по AMES	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Максимально переносимая доза для человека, мг/кг/сут	0,616	0,235	1,037	0,882	1,044	1,000
Ингибитор hERG I	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Ингибитор hERG II	Да	Да	Да	Да	Нет	Да
Пероральная острая токсичность для крыс (LD50), моль/кг	3,085	2,980	2,687	2,772	2,351	2,504
Пероральная хроническая токсичность для крыс (LOAEL), log мг/кг массы тела/сут	0,668	1,227	0,689	1,330	1,651	1,213
Гепатотоксичность	Да	Да	Да	Да	Да	Да
Повышение чувствительности кожи	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Токсичность <i>T.pyriformis</i> , log мкг/л	0,285	0,285	0,285	0,285	0,285	0,285
Токсичность Minnow, log мМ	-0,243	-0,135	-0,378	-0,433	-0,860	-1,079

Выводы

1. Синтезированы новые 8-бензилиденгидразинилазамещенные 1-бутил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дионы с хорошими выходами, исследованы их противомикробные свойства. Слабый противомикробный эффект свидетельствует о необходимости дальнейшей модификации структуры для достижения необходимой фармакологической активности.

2. Проведены расчет физико-химических дескрипторов и прогноз параметров адсорбции, распределения, метаболизма, вы-

деления, фармакокинетических свойств и токсичности синтезированных соединений. Полученные результаты могут использоваться в дальнейшем изучении 8-бензилиденгидразинилазамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дионов как потенциальных биологически активных соединений.

Исследование выполнено в рамках реализации федеральной программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

Сведения об авторе статьи:

Шабалина Юлия Викторовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)271-23-16. E-mail: fil-ko@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Xanthine Scaffold: Available Synthesis Routes to Deliver Diversity by Derivatization / R. Petrucci [et al.] // Mini-Rev. Org. Chem. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 27-42.
- Popiolek, Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010 / Ł. Popiolek // Med. Chem. Res. – 2017. – Vol. 26, № 2. – P. 287-301.
- Синтез и биологическая активность 8-бензилиденгидразино-3-метил-7-β-метоксиэтилксантинов / Н.И. Романенко [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2014. – Т. 48, № 7. – С. 26-29.
- Шарафутдинов, Р.М. Синтез 8-гидразинозамещенных 1-н-бутил 3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Р.М. Шарафутдинов, Ю.В. Шабалина, Ф.А. Халиуллин // Башкирский химический журнал – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 131-132.
- Синтез и противомикробная активность 8-арилилиденгидразино-1-н-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Шабалина Ю.В. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 2. – С. 43-46.
- Ершов Б.А. Спектроскопия ЯМР в органической химии / Б.А. Ершов. – СПб: Издательство С.-Петербургского университета, 1995. – 264 с.
- Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии / О.В. Свердлова. – Л.: Химия, 1985. – 248 с.
- Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 42717.
- Daina, A. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules / A. Daina, V. Zoete // ChemMedChem. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. 1117-1121.

10. Pires, D.E.V. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures / D.E.V. Pires, T.L. Blundell, D.B. Ascher // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, № 9. – P. 4066-4072.
11. Ведьмина, Е.А. Многотомное руководство по микробиологии и эпидемиологии инфекционных болезней / Е.А. Ведьмина, Н.Ф. Фурер. – М.: Медицина, 1964. – Т. 4. – 322 с.

REFERENCES

1. Petrucci R. [et al.] Xanthine Scaffold: Available Synthesis Routes to Deliver Diversity by Derivatization. Mini-Rev. Org. Chem. 2021;18(1): 27-42. doi 10.2174/1570193X17999200507103141. (in Engl)
2. Popiolek Ł. Hydrazide-hydrazones as potential antimicrobial agents: overview of the literature since 2010. Med. Chem. Res. 2017; 26(2):287-301. doi 10.1007/s00044-016-1756-y. (in Engl)
3. Romanenko N.I. [et al.] Synthesis and Biological Activity of 8-Benzylidenehydrazino-3-Methyl-7-β-Methoxyethylxanthines. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2014; 48(7): 444-447. doi 10.1007/s11094-014-1128-1. (in Engl)
4. Sharafutdinov R.M. Shabalina Yu.V., Khaliullin F.A. Synthesis of 8-hydrazino-substituted 1-n-butyl-3-methylxanthines containing thietane ring. Bashkir Chemical Journal. 2011; 18(1):131-132. (in Russ)
5. Shabalina Yu.V. [et al.] Synthesis and antimicrobial activity of 8-arylydenehydrazino-1-n-butyl-3-methylxanthines containing thietane cycle. Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry. 2014; 2: 43-46. (in Russ)
6. Ershov, B.A. Spektroskopiya YaMR v organicheskoi khimii (NMR spectroscopy in organic chemistry). SPb., izdatel'stvo S.-Peterburgskogo universiteta, 1995: 264. (in Russ)
7. Sverdlova, O.V. Elektronnye spektry v organicheskoi khimii (Electronic spectra in organic chemistry). Leningrad: Khimiya, 1985:248. (in Russ)
8. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci. Rep. 2017;7(1): 42717. doi 10.1038/srep42717. (in Engl)
9. Daina A., Zoete V. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. ChemMedChem. 2016; 11(11):1117-1121. doi 10.1002/cmdc.201600182. (in Engl)
10. Pires, D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. J. Med. Chem. 2015;58(9):4066-4072. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b00104. (in Engl)
11. Ved'mina E.A., Furer N.F. Mnogotomnoe rukovodstvo po mikrobiologii i epidemiologii infektsionnykh boleznei (Multi-volume guide to microbiology and epidemiology of infectious diseases). Moscow: Meditsina, 1964; 4:322. (in Russ)

УДК 615.074

© Коллектив авторов, 2023

Э.Х. Галияхметова¹, З.И. Игзакова¹, А.А. Низамова¹,
Н.В. Кудашкина¹, И.А. Галияхметова², И.Ю. Галияхметов²
**ИЗУЧЕНИЕ ВНЕШНИХ ПРИЗНАКОВ И АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ
ТРАВЫ, КОРНЕЙ И ПЛОДОВ CRAMBE ABYSSINICA HOCHST, КОРНЕВИЩ
GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM THUNB
И НЕКОТОРЫХ ГРУПП БИОЛОГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ООО НПК «Крамбис», г. Уфа

Цель исследования – изучение внешнего вида и анатомической характеристики различных морфологических групп сырья *Crambe abyssinica* (листья, цветков, плодов и корней) и корневищ *Gynostemma pentaphyllum* химического состава посредством макро- и микроскопического и фитохимического исследований.

Материал и методы. Были определены основные диагностические признаки изучаемых объектов и частота их проявляемости (%), которые могут служить показателем качества сырья. Также представлены данные количественного определения некоторых групп биологически активных веществ: полисахаридов (гравиметрическим методом), аскорбиновой кислоты (титриметрическим методом), дубильных веществ (титриметрическим методом) и сапонинов (спектрофотометрическим методом).

Результаты. По результатам количественного определения биологических соединений выявлено, что в траве *C. abyssinica*, заготовленной в фазу цветения, происходит наибольшее их накопление. В корневищах *G. pentaphyllum* преобладающим биологическим соединением явились сапонины тритерпенового ряда в пересчете на β-эсцин. Полученные результаты исследования внешнего вида и анатомической структуры, а также количественного содержания биологических соединений *C. abyssinica* и *G. pentaphyllum* в дальнейшем могут быть применены в выборе лекарственного сырья из изучаемых морфологических групп и их стандартизации с целью использования в медицинской практике.

Ключевые слова: крамбе абиссинская, *Crambe abyssinica*, гиностемма пятилистная, *Gynostemma pentaphyllum*, макро-скопический анализ, микроскопический анализ, диагностические признаки, биологически активные вещества, стандартизация, фитохимический анализ.

E.Kh. Galiakhmetova, Z.I. Igzakova, A.A. Nizamova,
N.V. Kudashkina, I.A. Galiakhmetova, I.Yu. Galiakhmetov
**STUDY OF EXTERNAL SIGNS AND ANATOMICAL STRUCTURE
OF HERBS, ROOTS, AND FRUITS OF CRAMBE ABYSSINICA HOCHST.,
RHIZOMES OF GYNOSTEMMA PENTAPHYLLUM THUNB. AND SOME GROUPS
OF BIOLOGICAL COMPOUNDS**

The objective of the research is studying the appearance and anatomical characteristics of various morphological groups of *Crambe abyssinica* (leaves, flowers, fruits and roots) and rhizomes of *Gynostemma pentaphyllum*, and chemical composition using macro-, microscopic and phytochemical methods.