

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|---|
| ОСНОВЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ИК-ЭКСПЕРТ | 2 |
| СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС | |
| 5 | |
| НАПРАВЛЕННЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ДОСТУПНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ КУМАРИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ, ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ | |
| 7 | |
| СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС | |
| 10 | |
| НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 18ВН-ГЛИЦИРРЕТОВОЙ И ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ | |
| 12 | |
| СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС | |
| 14 | |
| МЕХАНИЗМЫ КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ АТРОПИЗОМЕРИЗАЦИИ БИНОЛА И РАЗРЫВА СВЯЗИ AR-AR' | |
| 17 | |
| СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС | |
| 21 | |
| ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ПЛОХО РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПУТЕМ ПОЛУЧЕНИЯ ИХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С АРАБИНОГАЛАКТАНОМ И ГЛИЦИРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ..... | |
| 22 | |
| СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС | |
| 25 | |

**ОСНОВЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
ИК-ЭКСПЕРТ**

АННОТАЦИЯ

**В.Д. Тихова¹, Ю.М. Дерябина¹, Т.А. Корнакова¹, Н.Л. Бажина², М.П. Сартаков³,
Н.В. Шпынова³, Н.В. Чухарева⁴, И.Д. Комисаров⁵, О.В. Федотова⁵, И.В.Грехова⁵,
Р.С. Василевич⁶, Е.Д. Лодыгин⁶**

¹*Новосибирский институт органической химии СО РАН, Новосибирск*

²*Институт почвоведения и агрохимии СО РАН, Новосибирск*

³*Югорский государственный университет, Ханты-Мансийск*

⁴*Томский национальный политехнический университет, Томск*

⁵*Государственный аграрный университет Северного Зауралья, Тюмень*

⁶*Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар*

Гуминовые кислоты (ГК) представляют собой сложную смесь высокомолекулярных природных органических соединений, извлекаемых щелочными растворами из почв, торфа, угля и сапропеля. Важность систематизации данных о ГК обусловлена их необычайным разнообразием и широким использованием в различных областях. В настоящее время накоплено огромное количество фактического материала для гуминовых кислот, полученных различными аналитическими методами, причем ИК-спектроскопия является одной из наиболее распространенных и давно используемых.

- Получен обширный массив данных по термическому и элементному анализу **ГК торфов Ханты-мансиjsкого округа**. Показаны общие и специфические особенности термограмм торфяных гуминовых, а также сходство их элементного состава [1,3].
- Выявлены специфические характеристики элементного состава **ГК сапропелей озер** среднего Приобья и юга Обь-Иртышского бассейна Западной Сибири [2,5].
- Проведен сравнительный анализ **ГК почв** одной территории (Западная Тыва) по данным элементного анализа и ИК спектроскопии [6]
- Для **тундровой и таежной почвенных ГК республики Коми** получены данные элементного анализа, и, с использованием ИК ЭКСПЕРТ, выявлены наиболее

вероятные структурные фрагменты. Показано, что все образцы ГК содержат линейные, слегка разветвленные, конъюгированные цепи двойных связей С-С, а также фрагменты ароматических аминов и амидов [7].

- Примером использования результатов, полученных в вышеупомянутых статьях, может служить исследование коммерческого **гуминового препарата Росток**, производимого в Тюменском аграрном университете [4].

На основе представленных и накопленных в течение многих лет данных по исследованию ГК предлагается создание базы данных по гуминовым кислотам - с оцифрованными спектрами, отражающими их состав по структурным фрагментам, физико-химическим характеристикам и другой соответствующей информации.

База данных по гуминовым кислотам может содержать:

- название, почвенно-географическое районирование, тип, горизонт почвы, глубина отбора проб и т. д.
- элементный состав, зольность, содержание воды;
- электронные, инфракрасные, спектры поглощения, спектры ЯМР и др.
- термогравиметрические данные;
- любые другие данные - что у вас есть на данный момент

Особенность создания базы данных гуминовых кислот состоит в том, что невозможно создать записи соответствия «спектр-структура», поскольку структура ГК варьируется в зависимости от большого количества параметров, например, от времени формирования или территориального происхождения.

Для создания БД гуминовых кислот предлагается использовать систему ИК-ЭКСПЕРТ, созданную в НИОХ СО РАН. Система ИК-ЭКСПЕРТ позволяет самостоятельно создавать свою собственную базу данных «спектр - структура - свойство» и пополнять существующие базы данных. Уникальное представление структур в виде набора структурных фрагментов позволяет связать спектр с комбинацией структурных фрагментов, а не с точной структурой. И тогда вы можете работать с таким оригинальным представлением, как обычные структуры: выполнять поиск по подструктуре, сравнивать наборы структурных фрагментов друг с другом. Количественная оценка структурного сходства двух наборов структурных фрагментов может быть полезна, например, при сравнительном анализе гуминовых кислот разных территорий или генезиса.

Еще одним интересным направлением исследований гуминовых кислот может быть проверка возможности «получения» ИК-спектра путем суммирования ИК-спектров

соединений (набора структурных фрагментов), предположительно входящих в структуру исследуемого образца.

Создание базы данных ГК различного генезиса не только позволило бы по-новому подойти к фундаментальной проблеме анализа их структуры, моделирования и прогнозирования их свойств, но и упростила бы оценку полезности коммерческих гуминовых препаратов.

**ОСНОВЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БАЗЫ ДАННЫХ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
ИК-ЭКСПЕРТ**

**В.Д. Тихова¹, Ю.М. Дерябина¹, Т.А. Корнакова¹, Н.Л. Бажина², М.П. Сартаков³,
Н.В. Шпынова³, Н.В. Чухарева⁴, И.Д. Комисаров⁵, О.В. Федотова⁵, И.В. Грехова⁵,
Р.С. Василевич⁶, Е.Д. Лодыгин⁶**

¹*Новосибирский институт органической химии СО РАН, Новосибирск*

²*Институт почвоведения и агрохимии СО РАН, Новосибирск*

³*Югорский государственный университет, Ханты-Мансийск*

⁴*Томский национальный политехнический университет, Томск*

⁵*Государственный аграрный университет Северного Зауралья, Тюмень*

⁶*Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар*

СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС

1. **Thermodynamical stability and element composition peat humic acids Khanty-Mansiysk district.** *M.P. Sartakov, Y.M. Deryabina, N.V. Chuhareva.* Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 2015, V. 6, N 5, P. 1589-1593
2. **Elemental analysis of humic acids in peat resources of Khanty-Mansiysk Autonomous region – Ygra.** *M.P. Sartakov, Y.M. Deryabina, N. Komissarov.* International Journal of Pharmacy and Technology, 2016, V. 8, N 2, P. 14244-14255
3. **Сравнительный анализ фракций при производстве гуминового препарата Росток.** *О.В. Федотова, И.В. Грехова, Ю.М. Дерябина, В.Д. Тихова.* Аграрный вестник Урала, 2017, № 5 (159), С. 12-
4. **The Elemental Composition of Humic Acids of Sapropels: A Study for Lakes of the Upper and Middle Priobye, West Siberia.** *M.P. Sartakov, N.V. Shpyanova, I.D. Komissarov, Yu.M. Deryabina.* International Journal of Ecology & Development, 2017, V. 32, N 4, P. 138-144
5. **Comparative Infrared Spectra Analysis of One Territory Soil Humic Acids by IR-EXPERT Computer System.** *Yu.M. Deryabina, T.A. Kornakova, N.L. Bazhina, V.D. Tikhova.* Int. J. Green. Pharm. 2017 (Suppl); 11(3), P. S465-S469

6. Structural features of tundra and taiga soil humic acids according to IR EXPERT analytical system data. V.D. Tikhova, Yu.M. Deryabina, R.S. Vasilevich, E.D. Lodygin. Journal of Soils and Sediments, 2019, V. 19, N 6, P. 2697-2707

НАПРАВЛЕННЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ДОСТУПНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ
КУМАРИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ,
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ

АННОТАЦИЯ

**А.В. Липеева¹, Э.Э. Шульц¹, Ю.В. Гатилов¹, М.М. Шакиров, Е.А. Махнева, Д.С.
Баев¹, М.П. Долгих¹, А.Г. Макаров¹, Д.О. Захаров, Т.С. Фролова², Т.Г. Толстикова¹,
С.А. Кремис, А.О. Брызгалов¹, Л.Г. Бурова³, И.В. Широких³, А.Н. Евстропов³, О.И.
Синицина², А.Г. Покровский⁴, М.А. Покровский⁴, А.В. Кочетов²**

¹*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского
отделения Российской академии наук;*

²*Институт цитологии и генетики СО РАН;*

³*Факультет микробиологии, иммунологии и вирусологии, Новосибирский
государственный медицинский университет;*

⁴*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет*

Развитие методов модификации доступных растительных метаболитов с целью поиска новых перспективных лекарственных агентов является одним из наиболее активно развивающихся направлений медицинской химии. Удобным объектом для подобных исследований являются природные кумарины, составляющие важную группу биологически активных соединений. Их спектр терапевтического действия во многом определяется наличием, расположением и характером заместителей. В последнее время перспективным является не только изучение синтетического потенциала самих кумаринов, но и создание на их основе различных гибридных соединений, сочетающих в одной молекуле различные фармакофорные фрагменты (кумарина и фурокумарина, кумарина и бетулина). Исходным соединением для наших исследований стал природный фурокумарин пеуцеданин (из горичника Морисона *Peucedanum morisonii* Bess.), кумарины пеурутеницин, 7-гидрокси—цианокумарин и пеуценол.

Предложена эффективная методика синтеза разнообразных замещенных по атому С7 кумаринов пеурутеницина и 7-гидрокси-6-цианокумарина с помощью реакций кросс-сочетания и каталитического аминирования. Показано, что трифлаты указанных кумаринов активно вступают в палладий-катализируемые реакции аминирования

различными ароматическими и гетероциклическими аминами, а также легко реагируют с терминальными ацетиленами в условиях реакции Соногаширы. Помимо этого, для 7-гидрокси-6-цианокумарина разработан простой и оригинальный способ синтеза новых замещенных изохинолинонов с помощью последовательности реакции Соногаширы и аннелирования с первичными алкиламинами. Некоторые полученные производные в дальнейшем были успешно вовлечены в реакцию меди-катализируемого азид-алкин циклоприсоединения с 2-азидобензойной, в результате которой были синтезированы гибридные соединения, содержащие триазольный линкер.

Не менее интересным и важным является разработанный нами способ синтеза широкого круга С-8-замещенных кумаринов пеурутеницина, 7-гидрокси-6-цианокумарина и пеуценола. Для синтезированных С-8-пиперидино, пиперазино и тетраизохинолинзамещенных кумаринов была исследована их антиаритмическая активность и найдены перспективные для дальнейшего изучения соединения.

Помимо этого, было показано, что взаимодействие хлорангидрида умбеллиферон-6-карбоновой кислоты, получаемой из кумарина пеурутеницина, с аминами и метиловыми эфирами α -, β - или ω -аминокислот приводит к соответствующим N-замещенным 6-карбоксамидокумаринам. Реакцией 2-(7-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-6-карбоксамидо)уксусной кислоты (получают при взаимодействии указанного хлорангидрида с глицином) с хлористым тионилом получен соответствующий хлорангидрид, который легко вступает во взаимодействие с бензиламины и метиловыми эфирами α -аминокислот с образованием производных, содержащих дипептидные фрагменты.

Также впервые была показана возможность окислительного бромирования кумарина пеурутеницина с использованием раствора брома в присутствии оксона. Полученный 3-бромопеурутеницин показал высокую активность в реакциях аминирования различными линейными, ароматическими и гетероциклическими аминами. Был предложен механизм протекания данной реакции, объясняющий легкость указанного превращения. Среди синтезированных 3-аминокумаринов были найдены перспективные противоопухолевые агенты, селективно действующие на линиях MCF-7, Mel-8 и MDA-MB-231 в концентрациях GI₅₀ от 10.5 до 26.1 μ M.

С использованием реакций азид-алкин циклоприсоединения был синтезирован широкий круг 1,2,3-триазолилзамещенных кумаринов, в том числе различных гибридов кумарин-фурокумарин, кумарин-остаток бензойной кислоты, для которых была

исследована их антимикробная активность против бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Actinomyces viscosus* и *Escherichia coli*. Было показано, что наиболее перспективным является кумарин-фурокумариновый гибрид, где фрагменты соединены посредством триазольного линкера и С-6 алифатической цепочкой. Исследования *in vivo* антибактериальной активности указанного агента хорошо коррелируют с результатами молекулярного докинга.

Не менее важной частью работы является разработка методов синтеза гибридных соединений кумаринов и тритерпеноидов лупанового ряда на примере бетулоновой кислоты. Cu (I)-катализируемой реакцией азид-алкинового циклоприсоединения 7-(ω-азидоалкил)замещенных кумаринов с пропаргиловым эфиром бетулоновой кислоты синтезированы гибридные соединения, сочетающие фрагменты бетулоновой кислоты и кумаринов или фурокумаринов, соединенные триазольным ланкером с дополнительной алифатической цепочкой. Для конъюгата бетулоновой кислоты с растительным фурокумарином ореозелоном, выявлена достоверная противовоспалительная активность, сравнимая с эффектом нестериоидного противовоспалительного препарата индометацина на модели гистаминового воспаления.

«НАПРАВЛЕННЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ДОСТУПНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ КУМАРИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ, ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ»

**А.В. Липеева¹, Э.Э. Шульц¹, Ю.В. Гатилов¹, М.М. Шакиров, Д.С. Баев¹,
А.Г. Макаров¹, Т.Г. Толстикова¹, А.О. Брызгалов¹, Д.О. Захаров, Е.А. Махнева,
Т.С. Фролова², О.И. Синицына², А.В. Кочетов², Л.Г. Бурова³, И.В. Широких³,
А.Н. Евстропов³, С.А. Кремис⁴, А.Г. Покровский⁴, М.А. Покровский⁴**

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук;

²Институт цитологии и генетики СОРАН;

³Факультет микробиологии, иммунологии и вирусологии, Новосибирский государственный медицинский университет;

⁴Новосибирский национальный исследовательский государственный университет

СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС

1. E. A. Makhneva, A. V. Lipeeva, E. E. Shults. Study of Plant Coumarins: XIV.* Catalytic Amination of 7-Hydroxycoumarin Derivatives // Russian Journal of Organic Chemistry, 2014, Vol. 50, pp 662-669.
2. Alla V. Lipeeva, Elvira E. Shults. A study of plant coumarins 16*. Synthesis and transformations of 7-alkynylcoumarins // Chemistry of Heterocyclic Compounds 2017, 53(12), 1302–1309. doi.org/10.1007/s10593-018-2210-5
3. Alla V. Lipeeva, Arkady O. Brysgalov, Tatyana G. Tolstikova, Elvira E. Shults. Synthesis, transformations and characterization of 8 aminomethyl substituted umbelliferones as probable anti-arrhythmic agents // Current Bioactive Compounds, 2019, 15, p. 71-82 DOI:10.2174/1573407213666171030152601
4. Alla V. Lipeeva, Makhmut M. Shakirov and Elvira E. Shults «A facile approach to 6-amino-2H-pyrano[2,3-g]isoquinolin-2-ones via sequential Sonogashira coupling of 6-cyanoumbelliferone triflate and annulation with alkyl amines» // Synth. Commun., 2019, Vol.49, 23, p. 3301-3310.

5. Д. О. Захаров, А. В. Липееваа, Ю. В. Гатилов, А. Г. Макаров, Э. Э. Шульц. Растительные кумарины: синтез и превращения карбоксамидокумаринов // ЖОРХ, 2019, том 55, № 10, с. 1567–1576.
6. Alla V. Lipeeva, Danila O. Zakharov, Liubov G. Burova, Tatyana S. Frolova, Dmitry S. Baev, Ilia V. Shirokikh, Alexander N. Evstropov, Olga I. Sinityna, Tatyana G. Tolsikova and Elvira E. Shults. Design, Synthesis and Antibacterial Activity of Coumarin-1,2,3-triazole Hybrids Obtained from Natural Furocoumarin Peucedanin. // Molecules 2019, 24, 2126; doi:10.3390/molecules24112126
7. Alla V. Lipeeva, Danila O. Zakharov, Yurii V. Gatilov, Mikhail A. Pokrovskii, Andrei G. Pokrovskii, E.E. Shults Design and synthesis of 3-(N-substituted)aminocoumarins as anticancer agents from plant coumarin peuruthenicin // Chemistry Select, 2019, 4, 10197-10201.
8. Kremis S.A., Baev D.S., Lipeeva A.V., Shults E.E., Tolstikova T.G., Sinityna O.I., Kochetov A.V., Frolova T.S. "Genotoxic activity of 1,2,3-triazolyl modified furocoumarins and 2,3-dihydrofurocoumarins", Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2019, Sep 26:e22396. doi: 10.1002/jbt.22396

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 18 β Н-ГЛИЦИРРЕТОВОЙ И ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

АННОТАЦИЯ

Саломатина О.В., Попадюк И.И., Корчагина Д.В., Шернюков А.В., Морозова Е.А., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А., Марков А.В., Логашенко Е.Б., Бабич В.О., Сенькова А.В., Warszycki D., Зенкова М.А., Власов В.В., Кокина Т.Е., Глинская Л.А., Корольков И.В., Шелудякова Л.А., Рахманова М.И., Огиенко А.Г., Огиенко А.А., Богданова Е.Г., Болдырева Е.В.

Представленный цикл работ посвящен синтезу новых полусинтетических производных природных метаболитов - 18 β Н-глицирретовой и дезоксихолевой кислот, изучению их биологической активности, а также поиску зависимости «структура – свойство».

В последние годы все большее внимание химиков-синтетиков уделяется природным соединениям растительного и животного происхождения, в частности тритерпеновым и желчным кислотам. Структура данных соединений характеризуется высокой энантиомерной чистотой и рядом функциональных групп, которые определяют основные направления синтетических превращений, что в сочетании с широким спектром нативной биологической активности (противовоспалительная, противовирусная, противоопухолевая, иммуностимулирующая и т.д.) делает природные метаболиты идеальным стартовым материалом для химического синтеза.

В результате проведённых исследований осуществлен синтез производных 18 β Н-глицирретовой и дезоксихолевой кислот комбинированной модификацией колец А и С соответствующего полициклического остова молекул, в том числе формирование 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент (известной фармакофорной группы). Синтезирован ряд производных, содержащих различные α, β -ненасыщенные карбонильные фрагменты в цикле А стероидного остова дезоксихолевой кислоты; в ходе работы были подобраны условия для региоселективного формирования двойных связей. Детальное изучение взаимосвязи «структура – биологическая активность» целевых продуктов и интермедиатов позволило сделать ряд выводов о влиянии функциональных групп, а также типа остова. Было выявлено соединение-лидер – Soloxolone methyl (метиловый эфир 2-циано-3,12-диоксо-18 β Н-олеан-9(11), 1(2)-диен-30-овой кислоты), которое обладает противоопухолевой, противовоспалительной и противовирусной активностью. Кроме

того, были проведены исследования, позволяющие получить водорастворимую форму на основе данного липофильного соединения.

Взаимодействием метилового эфира 3,12-диоксо-5 β -холан-24-овой кислоты с илидами серы были синтезированы 3-эпоксипроизводные дезоксихолевой кислоты. В ходе работы были подобраны условия, позволяющие селективно получать один изомер эпоксипроизводного с высоким выходом. Раскрытием эпоксидного цикла азот- и серацентрированными нуклеофилами синтезирован набор новых производных дезоксихолевой кислоты, модифицированных по положению 3 различными алифатическими и циклическими диаминами, алифатическими аминоспиртами, а также арил- и гетарилсульфанильными фрагментами. Анализ результатов исследования антипролиферативной активности синтезированных соединений показал, что введение в цикл А остова дезоксихолевой кислоты азотсодержащих функциональных групп является более предпочтительным, чем арил- или гетарилсульфанильных фрагментов, с точки зрения увеличения антипролиферативной активности. Было выявлено, что производные дезоксихолевой кислоты, содержащие в цикле А стероидного остова гетарилсульфанильные фрагменты, проявляют противовоспалительную активность в *in vitro* и *in vivo* моделях. Также была показана перспективность использования производных дезоксихолевой кислоты, содержащих в положении 3 стероидного остова алифатический диаминовый фрагмент, в качестве лигандов для комплексообразования (на примере цинка(II) и меди (II)).

Доступность исходных метаболитов, легкость и эффективность предложенных методик синтеза, высокие выходы и масштабируемость изученных превращений в сочетании с полученными результатами исследования биологической активности синтезированных производных позволяют считать рассматриваемые подходы перспективными в дизайне новых фармакологических агентов.

Сотрудниками НИОХ был разработан и реализован дизайн полусинтетических производных 18 β Н-глицирретовой и дезоксихолевой кислот (Саломатина О.В., Попадюк И.И.), описание физико-химических характеристик полученных соединений (Саломатина О.В., Попадюк И.И., Корчагина Д.В., Шернюков А.В.). Исследование противовоспалительной активности *in vivo* (Толстикова Т.Г., Морозова Е.А.), общая координация участников и руководство проектом – Салахутдинов Н.Ф.

Представленная работа ранее на конкурс НИОХ СО РАН не подавалась.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 18ВН-ГЛИЦИРРЕТОВОЙ И ДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Саломатина О.В., Попадюк И.И., Корчагина Д.В., Шернюков А.В., Морозова Е.А.,
Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А., Марков А.В., Логашенко Е.Б.,
Бабич В.О., Сенькова А.В., Warszycki D., Зенкова М.А., Власов В.В., Кокина Т.Е.,
Глинская Л.А., Корольков И.В., Шелудякова Л.А., Рахманова М.И., Огиенко А.Г.,
Огиенко А.А., Богданова Е.Г., Болдырева Е.В.

СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС

Статьи в журналах

1. **Synthesis of Pro-Apoptotic Activity of Novel Glycyrrhetic Acid Derivatives E.B. Logashenko, O.V. Salomatina, A.V. Markov, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, G.A. Tolstikov, V.V. Vlasov, M.A. Zenkova** ChemBioChem, 2011, V. 12, N 5, 784-794. doi: 10.1002/cbic.201000618 **IF=3.944**
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cbic.201000618>
2. **Новые производные глицирретовой кислоты: синтез и биологическая активность O.B. Саломатина, Е.Б. Логашенко, Д.В. Корчагина, Н.Ф. Салахутдинов, М.А. Зенкова, В.В. Власов, Г.А. Толстиков** Доклады Академии наук, 2010, Т. 430, N 4, С. 498–501. (Synthesis and biological activity of novel glycyrrhetic acid derivatives O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, D.V. Korchagina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, V.V. Vlasov, G.A. Tolstikov Doklady Chemistry, 2010, V. 430, N 2, pp 35-38.) doi: 10.1134/S0012500810020011 **IF=0.204**
<https://link.springer.com/article/10.1134%2FS0012500810020011>
3. **Synthesis of novel 2-cyano substituted glycyrrhetic acid derivatives as inhibitors of cancer cells growth and NO production in LPS-activated J-774 cells O.V. Salomatina, A.V. Markov, E.B. Logashenko, D.V. Korchagina, M.A. Zenkova, N.F. Salakhutdinov, V.V. Vlassov, G.A. Tolstikov** Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014, V. 22, N 1, Pp 585-593. doi: [10.1016/j.bmc.2013.10.049](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.10.049) **IF=2.95**
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089613009231?via%3Dihub>
4. **Synthesis and biological activity of novel deoxycholic acid derivatives I.I. Popadyuk, A.V. Markov, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, A.V. Shernyukov, M.A. Zenkova, N.F.**

- Salakhutdinov** Bioorganic & Medicinal Chemistry, V. 23, N 15, 2015, Pp 5022-5034 doi: [10.1016/j.bmc.2015.05.012 IF=2.792](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.05.012)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089615004125?via%3Dihub>
5. **Soloxolone methyl inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced lung inflammation** *A.V. Markov, A.V. Sen'kova, D. Warszycki, O.V. Salomatina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova, E.B. Logashenko* Scientific Reports, 2017, V. 7, Номер статьи 13968 doi: 10.1038/s41598-017-14029-0 **IF=4.258**
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-14029-0>
6. **Novel derivatives of deoxycholic acid bearing aliphatic or cyclic diamine moieties at the C-3 position: synthesis and evaluation of anti-proliferative activity** *I.I. Popadyuk, A.V. Markov, V.O. Babich, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, M.A. Zenkova, N.F. Salakhutdinov* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, V. 27, N 16, Pp 3755-3759 doi: [10.1016/j.bmcl.2017.06.072 IF=2.453](https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.072)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X17306868?via%3Dihub>
7. **Synthesis and evaluation of antitumor, anti-inflammatory and analgesic activity of novel deoxycholic acid derivatives bearing aryl- or hetaryl sulfanyl moieties at the C-3 position** *I.I. Popadyuk, A.V. Markov, E.A. Morozova, V.O. Babich, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, M.A. Zenkova, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov* Steroids, 2017, V. 127, Pp 1-12 doi: [10.1016/j.steroids.2017.08.016 IF=2.282](https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.08.016)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039128X17301587?via%3Dihub>
8. **Комплексы Zn(II) и Cu(II) с аминопроизводными дезоксихолевой кислоты: синтез, структура, свойства** *Т.Е. Кокина, О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, Л.А. Глинская, И.В. Корольков, Л.А. Шелудякова, М.И. Рахманова, Н.Ф. Салахутдинов* Координационная химия. 2019. Т. 45. № 7. С. 420-426.. (Complexes of Zn(II) and Cu(II) with the Amino Derivatives of Deoxycholic Acid: Syntheses, Structures, and Properties T. E. Kokina, O. V. Salomatina, I. I. Popadyuk, L. A. Glinskaya, I. V. Korol'kov, L. A. Sheludyakova, M. I. Rakhmanova, N. F. Salakhutdinov Russian Journal of Coordination Chemistry, July 2019, V. 45, N 7, pp 505-511) doi: 10.1134/S1070328419070030 **IF=0.636**
<https://link.springer.com/article/10.1134%2FS1070328419070030>
9. **Novel Derivatives of Deoxycholic Acid Bearing Linear Aliphatic Diamine and Aminoalcohol Moieties and their Cyclic Analogs at the C3 Position: Synthesis and Evaluation of Their In Vitro Antitumor Potential** *A.V. Markov, V.O. Babich, I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova* Molecules 2019, 24(14), 2644 doi: 10.3390/molecules24142644 **IF=3.59**

<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/14/2644>

Патенты

1. Противоопухолевое средство тритерпеновой природы **О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков, Е.Б. Логашенко, М.А. Зенкова, В.В. Власов** Заявка 2008129560/04, приоритет от 17.07.2008, Патент RU 2393165, Бюл. № 18, 27.06.2010
2. Противоопухолевое средство тритерпеновой природы, полученное путем модификации глицирретовой кислоты **О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков, Е.Б. Логашенко, М.А. Зенкова, В.В. Власов** Заявка 2009111737/04, приоритет от 30.03.2009, Патент RU 2401273, Бюл. № 28, 10.10.2010
3. Водорастворимая композиция, обладающая противоопухолевой активностью и способ ее получения **О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов, М.А. Зенкова, Е.Б. Логашенко, А.В. Марков, Е.В. Болдырева, А.Г. Огненко, А.А. Огненко, Е.Г. Богданова** Заявка 2015150808, приоритет от 26.11.2015 Патент RU 2611362, Бюл. № 6, опубликовано: 21.02.2017

МЕХАНИЗМЫ КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ АТРОПИЗОМЕРИЗАЦИИ БИНОЛА И РАЗРЫВА СВЯЗИ AR-AR'

АННОТАЦИЯ

А. М. Генаев,¹ Г. Е. Сальников,^{1,2,3} А. В. Шернюков,^{1,2} Л. Н. Щеголева,¹
Л. А. Шундрин,^{1,2} И. К. Шундринова,^{1,2} Ч. Чжу,² К. Ю. Колтунов,^{2,4} Н. В. Ткаченко^{2,4}

¹*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*

²*Новосибирский государственный университет*

³*Международный томографический центр СО РАН*

⁴*Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН*

1,1'-Би-2-нафтол (бинол) и его производные являются важными представителями класса молекул, проявляющих осевую хиральность. Благодаря этому свойству, производные бинола получили широкое применение в качестве хиральных реагентов или катализаторов для энантиоселективного синтеза. Будучи конфигурационно стабильными в нейтральных условиях даже при высокой температуре, в кислой среде энантиомеры бинола подвергаются рацемизации. Помимо интереса с точки зрения теоретической органической химии, знание механизма и условий обращения конфигурации производных бинола важно и для их практического применения в качестве реагентов без потери оптической чистоты.

Ранее считалось, что рацемизация бинола в кислой среде происходит вследствие стерически затрудненного вращения нафтильных колец вокруг связи $C1-C1'$ (sp^2-sp^3) в его монопротонированной форме. Однако сравнительная легкость такого процесса атропизомеризации плохо согласовывалась с результатами квантово-химических расчетов, а попытки экспериментального установления его механизма не предпринимались. Соответственно, главной задачей представленного на конкурс цикла работ стало систематическое исследование поведения бинола и его производных в кислых и сверхкислых средах с целью установления истинного механизма обращения конфигурации его энантиомеров и закономерностей этого процесса.

В работе [1] нами установлено химическое и пространственное строение всех моно- и дикатионов бинола, образующихся в сверхкислых средах в условиях долгой жизни. Впервые осуществлено прямое экспериментальное наблюдение процесса обращения конфигурации непосредственно в реакционноспособной частице – форме бинола, дважды

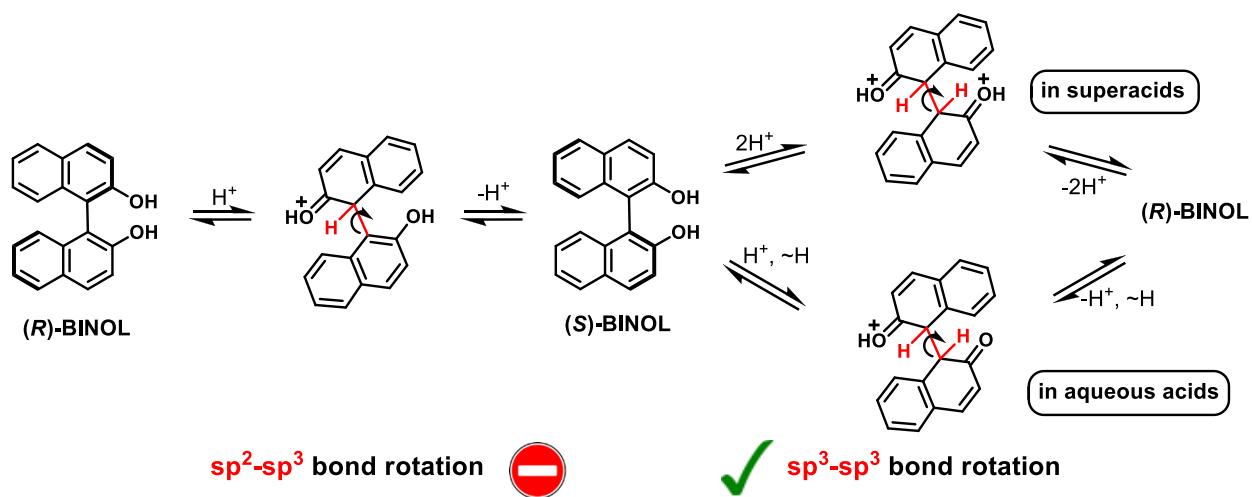
протонированной по положениям $C1, C1'$. Кинетика процесса, определенная из спектров ЯМР при низких температурах, находится в полном согласии с квантово-химическими расчетами. Эти результаты позволили нам сделать основополагающий вывод: *атропизомеризация облегчается в тех формах бинола, в которых оба атома углерода, образующие связь, вокруг которой осуществляется вращение объемных фрагментов молекулы, имеют sp^3 -гибридизацию*.

Однако, несмотря на облегченное вращение, концентрация дикатионов бинола в слабокислых средах настолько мала, что они не могут служить промежуточными частицами атропизомеризации в этих условиях. Вопреки ранее сложившимся представлениям, на основании расчетов мы сформулировали гипотезу, что и в слабокислой среде обращение конфигурации бинола также протекает путем вращения вокруг связи sp^3-sp^3 , но не в самом монокатионе, а в его сопряженной кето-форме, образующейся в процессе, аналогичном кето-енольной таутомерии. Эта важная гипотеза была экспериментально доказана нами в работе [2]. Логика доказательства проста: *если за атропизомеризацию в слабых кислотах отвечает кето-форма, то те производные бинола, в которых кето-енольная таутомерия в силу химического строения невозможна (например, его диметиловый эфир), будут устойчивы к рацемизации в слабокислых средах, в которых рацемизуется сам бинол*.

Mechanism for the acid-catalyzed atropisomerization of BINOL

Generally accepted mechanism

Experimentally determined pathways



Дополнительный фактор был выявлен нами в работе [3]: хотя бинол в сверхкислых средах и образует дикатионы, легко подвергающиеся рацемизации, в одной из наиболее сильных сверхкислот – HSO_3F-SbF_5 – его конфигурация сохраняется. Это происходит благодаря двукратному протонированию бинола (в данном случае защитному) по

положениям $C8, C8'$. При этом атомы $C1, C1'$ сохраняют sp^2 -гибридизацию, при которой вращение вокруг связи между ними не осуществляется.

При установлении строения протонированных частиц, в 8,8'-дикатионе нами было измерено рекордное значение геминальной константы спин-спинового взаимодействия $^1H - ^1H$, равное 31 Гц. На сегодня это максимальная известная константа, экспериментально зафиксированная как расщепление непосредственно на ядрах 1H .

Логично предположить, что способность бинола и его производных к образованию форм с sp^3 -гибридными атомами углерода, соединяющими нафтильные кольца, может влиять не только на легкость атропизомеризации, но и на некоторые химические реакции, в том числе и в боковых частях колец. Так, в работе [4] мы продемонстрировали, что бинол в присутствии хлорида алюминия не реагирует с бензолом, в отличие от структурно подобного β -нафтоля. Это объясняется особенностью строения комплекса бинола с хлоридом алюминия: таутомерная кето-форма со связью $C1(sp^3)-C1'(sp^3)$, наиболее склонная к суперэлектрофильной активации, необходимой для реакции с бензолом, оказывается энергетически невыгодной. В некоторых активированных производных бинола эта реакция протекает, но по боковым кольцам – по тем положениям, куда направлено активирующее действие заместителей.

Работа [5] посвящена исследованию обнаруженного нами неожиданно легкого расщепления бинола в среде CF_3SO_3H по связи $C1-C1'$, идущего при комнатной или даже при пониженной температуре. Такое поведение биарилов необычно: как правило, в аналогичных условиях происходит, наоборот, образование добавочных связей $Ar-Ar'$. Расщеплению подвергается не только сам бинол, но и его эфиры, за исключением наиболее дезактивированных. На основании спектров ЯМР, ЭПР и высокоуровневых квантово-химических расчетов нами было установлено: *разрыв связи $Ar-Ar'$ происходит в 1,1'-дикатионе по гомолитическому пути, а его легкость обусловлена sp^3 -гибридизацией обоих атомов углерода, образующих эту связь.*

Обнаруженная в работе [5] повышенная легкость разрыва связи $C1(sp^3)-C1'(sp^3)$ в дикатионе бинола навела на мысль, что известное ранее термическое разложение бинола также протекает путем разрыва связи sp^3-sp^3 , появляющейся в промежуточной таутомерной частице. Нами было продемонстрировано, что, в отличие от самого бинола, его диметиловый эфир в условиях пиролиза не дает продуктов разрыва связи $Ar-Ar'$, что может быть объяснено только невозможностью кето-енольной таутомерии в этом производном, тогда как *ключевой стадией пиролиза самого бинола является разрыв связи $C1(sp^3)-C1'(sp^3)$ в его дикето-форме.*

Таким образом, в цикле из пяти статей представлены следующие результаты.

- Установлено химическое и пространственное строение всех протонированных форм бинола, образующихся в сверхкислых средах. Обнаружено рекордное значение константы спин-спинового взаимодействия ^1H – ^1H , равное 31 Гц.
- Впервые осуществлено прямое экспериментальное наблюдение внутримолекулярного процесса обращения конфигурации непосредственно в реакционноспособной частице – дикатионе бинола.
- Установлено, что обращение конфигурации бинола в сверхкислых средах идет через 1,1'-дикатион, а в слабокислых средах – через таутомерную кето-форму монокатиона. В каждом случае необходимым условием атропизомеризации является sp^3 -гибридизация обоих атомов углерода, образующих связь, вокруг которой осуществляется вращение фрагментов.
- Экспериментально продемонстрированы возможные пути предотвращения нежелательной рацемизации производных бинола в слабокислой или сверхкислой среде.
- Обнаружено, что способность производных бинола образовывать таутомерные формы со связью $C1(\text{sp}^3)$ – $C1'(\text{sp}^3)$ может оказывать влияние также на протекание некоторых реакций в боковых частях колец.
- Установлен, в том числе путем экспериментального наблюдения сигнала ЭПР, гомолитический механизм разрыва связи $C1$ – $C1'$ в дикатионе бинола с образованием пары неустойчивых катион-радикалов.
- Установлено, что термическая деструкция бинола с разрывом связи Ar – Ar' протекает путем разрыва связи $C1(\text{sp}^3)$ – $C1'(\text{sp}^3)$ в его таутомерной дикето-форме.

Полученные результаты сразу стали цитироваться в журналах с высоким импакт-фактором: *Angew. Chem.*, *Chem. Science*, *Org. Lett.*, *JOC* и др. Важный критерий полезности работы – то, что ссылки идут именно по теме. Например, коллеги используют наши результаты с целью оценки вероятности нежелательной потери оптической чистоты вследствие атропизомеризации в ходе того или иного синтеза. Отметим также, что рекордное значение константы ^1H – ^1H представлено в популярном web-справочнике проф. Ханса Рейха по ЯМР (<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/chem605/>).

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №16-03-00357 и №17-03-00564.

**МЕХАНИЗМЫ КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ АТРОПИЗОМЕРИЗАЦИИ
БИНОЛА И РАЗРЫВА СВЯЗИ AR-AR'**

А. М. Генаев,¹ Г. Е. Сальников,^{1,2,3} А. В. Шернюков,^{1,2} Л. Н. Щеголева,¹
Л. А. Шундрин,^{1,2} И. К. Шундринा,^{1,2} Ч. Чжу,² К. Ю. Колтунов,^{2,4} Н. В. Ткаченко^{2,4}

¹*Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН*

²*Новосибирский государственный университет*

³*Международный томографический центр СО РАН*

⁴*Институт катализа им. Г. К. Борескова СО РАН*

СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС

1. **Protonation Behavior of 1,1'-Bi-2-naphthol and Insights into Its Acid-Catalyzed Atropisomerization**, A.M.Genaev, G.E.Salnikov, A.V.Shernyukov, Z.Zhu, K.Yu.Koltunov, *Organic Letters*, **2017**, V.19, p.532-535, DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03696 (IF=6.578)
2. **Enhanced enantioselectivity of BINOL dimethyl ether under moderate acidic conditions**, A.M.Genaev, G.E.Salnikov, A.V.Shernyukov, Z.Zhu, K.Yu.Koltunov, *Mendeleev Communications*, **2018**, V.28, p.27-28, DOI: 10.1016/j.mencom.2018.01.007 (IF=2.098)
3. **Конфигурационная стабильность 1,1'-би-2-нафтола в суперкислой среде $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2\text{ClF}$** , Г.Е.Сальников, А.М.Генаев, А.В.Шернюков, Ч.Чжу, Н.В.Ткаченко, К.Ю.Колтунов, *Журнал органической химии*, **2018**, Т.54, вып.5, с.787-789, DOI: 10.1134/S1070428018050214 (IF=0.655)
4. **Mechanistic investigation of superelectrophilic activation of 1,1'-bi-2-naphthols in the presence of aluminum halides**, Z.Zhu, A.M.Genaev, G.E.Salnikov, K.Yu.Koltunov, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, V.17, p.3971-3977, DOI: 10.1039/c9ob00640k (IF=3.49)
5. **Acid-Catalyzed Versus Thermally Induced C1-C1' Bond Cleavage in 1,1'-Bi-2-naphthol: An Experimental and Theoretical Study**, A.M.Genaev, L.N.Shchegoleva, G.E.Salnikov, A.V.Shernyukov, L.A.Shundrin, I.K.Shundrina, Z.Zhu, K.Yu.Koltunov, *J. Org. Chem.*, **2019**, V.84, p.7238-7243, DOI: 10.1021/acs.joc.9b00915 (IF=4.745)

**ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ПЛОХО РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПУТЕМ ПОЛУЧЕНИЯ ИХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ С
АРАБИНОГАЛАКТАНОМ И ГЛИЦИРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ**

АННОТАЦИЯ

**М. В. Хвостов, Т. Г. Толстикова, С. А. Борисов, Н. А. Жукова, Д. С. Баев,
С. В. Аньков, Ю. С. Чистяченко, М. Ю. Пахарукова, А. В. Катохин, С. С. Халиков,
А. В. Душкин, В. А. Мордвинов, Н. З. Ляхов, Н. Э. Поляков, А. А. Онищук,
Г. Г. Дульцева, Б. Д. Циренова, Д. Ф. Августинович, Е. С. Метелева, М. А. Циганов,
Л. П. Сунцова, М. Ф. Касакин, О. С. Федорова, И. А. Архипов, С. С. Халиков,
А. И. Варламова, И. И. Гламаздин, Т.С. Фролова, Селютина О. Ю., Weike Su, Ruiping
Kong, Xingyi Zhu, Jianming Yu, Qihong Zhang**

Доставка лекарственных средств (ЛС) к своей мишени в живом организме всегда сопряжена с преодолением различных барьеров возникающих на этапах абсорбции и распределения. Процесс абсорбции из ЖКТ наиболее сложен и находится под влиянием как физико-химических свойств самого ЛС (растворимость в воде, стабильность и др.), так и различных факторов внутри ЖКТ организма-реципиента (ферменты, моторика, не перемешиваемый водный слой над кишечным эпителием, трансмембранные белки переносчики, цитохром Р450 и др.). При этом пероральный способ доставки ЛС остается наиболее распространенным в мировой медицинской практике и является самым удобным для пациентов. Для преодоления барьеров на пути ЛС, в особенности плохой растворимости в воде, используют микронизацию ЛС, создание растворимых систем доставки на основе химических (ПЭГ, липосомы, нанотрубки и др.) и природных носителей (циклогексстрины, полисахариды и др.). Такие способы солюбилизации, как правило, увеличивают биодоступность ЛС и, например, в случае полисахаридов, обеспечивают направленную доставку ЛС. Однако, для получения таких форм доставки необходимо использование растворителей или высоких температур, что не всегда применимо. Кроме этого, не исключаются "побочные" химические превращения ЛС и вспомогательных веществ в технологических процессах с участием жидких фаз (расплавов). Более эффективной альтернативой является одностадийный механохимический синтез без использования растворителей даже в малых количествах. При этом способе возможно получать твердые дисперсии с нерастворимыми в воде или

термически не стабильными веществами. В качестве носителей перспективно использование растительных метаболитов, как имеющих высокое средство к живым организмам, так и большие, возобновляемые запасы в природе. Такими свойствами обладают широко известный полисахарид арабиногалактан (АГ) и гликозид глицирризиновая кислота (ГК), либо ее динатриевая соль ($\text{Na}_2\text{ГК}$).

Для того чтобы доказать возможность повышения биодоступности ЛС с использованием комплексов по типу «гость-хозяин» (образующихся после растворения в воде твердых дисперсий) с АГ/ $\text{Na}_2\text{ГК}$, было необходимо выбрать ЛС из различных фармакологических групп. Наиболее подходящими для этих целей являются представители 2 класса биофармацевтической классификации, т.е. имеющие плохую растворимость в воде и хорошее проникновение через липидный слой клеток. Нами были выбраны представители НПВС – ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, напроксен; средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему – симвастатин, аторвастатин; противопаразитарных ЛС – альбендазол, празиквантел. Самая низкая биодоступность среди этих веществ у симвастатина (<5%). С обоими носителями были изучены комплексы с аторвастатином, симвастатином. С ацетилсалициловой кислотой, напроксеном, ибупрофеном, альбендазолом были изучены только комплексы с АГ. Празиквантел исследовали только в комплексе с $\text{Na}_2\text{ГК}$. Помимо действующих веществ из известных ЛС, было проведено исследование комплексов куркумина с АГ и $\text{Na}_2\text{ГК}$.

Растворимость в воде, как один из необходимых факторов для повышения биодоступности, увеличилась у всех изучаемых веществ в комплексах как с АГ, так и с $\text{Na}_2\text{ГК}$. При этом степень увеличения сильно варьировала в зависимости от ЛС и «хозяина». У веществ с наименьшей растворимостью в воде – симвастатин, аторвастатин наилучший результат был получен для комплексов с $\text{Na}_2\text{ГК}$. Также было показано, что просто смесь веществ, без механохимической обработки ЛС и носителя, не приводит к аналогичным результатам. Однако, нами было обнаружено, что лучшая растворимость в воде не является достаточным фактором увеличения биодоступности симвастатина и аторвастатина в комплексе с ГК по сравнению с аналогичными комплексами с АГ. В случае статинов было показано, что биодоступность как симвастатина, так и аторвастатина выше при использовании АГ в качестве носителя. Этому свидетельствуют увеличение их C_{\max} и AUC после однократного перорального введения мышам. Кроме этого, гипохолестеринемические свойства таких комплексов также выше. На модели экспериментальной гиперхолестеринемии комплексы АГ с симвастатином и аторвастатином показали гипохолестеринемический эффект либо в два раза меньшей дозе чем симвастатин, либо тенденцию к более выраженному действию в случае с

аторвастатином. Такой результат, вероятнее всего, является «побочным» эффектом лучшей растворимости ЛС в мицеллах ГК, которые замедляют абсорбцию молекул «гостей» в ЖКТ. Высвобождение веществ из супрамолекулярных комплексов с АГ, исходя из полученных данных, происходит быстрее. Тем не менее, стоит отметить, что все препараты сравнения (индивидуальные ЛС) вводили животным в виде водно-твиновой суспензии, где твин выступает в роли солюбилизатора, а комплексы растворяли только в воде, что позволяет применять $\text{Na}_2\text{ГК}$ в качестве эффективного средства для повышения растворимости такого типа веществ.

В случае празиквантела, вещества с относительно лучшей растворимостью в воде, не было отмечено выраженного увеличения растворимости, однако, были обнаружены различия в фармакокинетике комплекса и чистого празиквантела. Параметры C_{\max} и AUC у комплекса значительно превосходили исходный празиквантел (для комплекса с $\text{Na}_2\text{ГК}$ $AUC/C_{\max} = 855,1/20,5$; ПЗК $271,5/8,6$). Два пика после введения комплекса с $\text{Na}_2\text{ГК}$, вероятнее всего, связаны с замедлением высвобождения молекул празиквантела из мицелл ГК, что также было отмечено для комплексов с симвастатином и аторвастатином.

При изучении комплексов ацетилсалициловой кислоты, напроксена, ибuproфена, альбендазола с АГ было установлено повышение биодоступности всех ЛС, что выражалось в снижении эффективных доз, за счет повышения концентрации в крови и улучшении фармакологического действия. В случае НПВС показана возможность снижения в 2 раза эффективной антиагрегантной (ацетилсалициловая кислота), анальгетической и противовоспалительной (ацетилсалициловая кислота, напроксен, ибuproфен) доз. В случае комплекса с альбендазолом показано повышение эффективности его антиописторхозного действия в разных дозах. Кроме этого, для комплексов с ацетилсалициловой кислотой и ибuproфеном показано снижение раздражающего эффекта этих НПВС на слизистую желудка при 30-ти дневном пероральном введении по сравнению с исходными веществами.

При изучении комплекса куркумина с АГ и $\text{Na}_2\text{ГК}$ были получены результаты, аналогичные описанным выше, а именно значительное повышение растворимости в воде и повышение биодоступности куркумина при оральном введении.

Таким образом, проведенные исследования доказывают перспективность и эффективность механохимического получения твердых дисперсий ЛС с АГ и $\text{Na}_2\text{ГК}$ для повышения биодоступности, снижения терапевтических доз и не желательных побочных эффектов ЛС.

Авторы из НИОХ проводили все фармакологические испытания (кроме альбендазола), исследование фармакокинетических параметров (введение веществ, отбор

проб, расчет параметров), за исключением куркумина, биохимические и патоморфологические исследования.

**ПОВЫШЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ
ПЛОХО РАСТВОРИМЫХ В ВОДЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ
ПУТЕМ ПОЛУЧЕНИЯ ИХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ
С АРАБИНОГАЛАКТАНОМ И ГЛИЦИРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ**

М. В. Хвостов, Т. Г. Толстикова, С. А. Борисов, Н. А. Жукова, Д. С. Баев, С. В. Аньков, Ю. С. Чистяченко, М. Ю. Пахарукова, А. В. Катохин, С. С. Халиков, А. В. Душкин, В. А. Мордвинов, Н. З. Ляхов, Н. Э. Поляков, А. А. Онищук, Г. Г. Дульцева, Б. Д. Циренова, Д. Ф. Августинович, Е. С. Метелева, М. А. Циганов, Л. П. Сунцова, М. Ф. Касакин, О. С. Федорова, И. А. Архипов, С. С. Халиков, А. И. Варламова, И. И. Гламаздин, Т.С. Фролова, Селютина О. Ю., Weike Su, Ruiping Kong, Xingyi Zhu, Jianming Yu, Qihong Zhang

СПИСОК МАТЕРИАЛОВ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА КОНКУРС

1. Q. Zhang, L. Suntsova, Yu.S. Chistyachenko, V. Evseenko, M.V. Khvostov, N.E. Polyakov, A.V. Dushkin, W. Su. Preparation, physicochemical and pharmacological study of curcumin solid dispersion with an arabinogalactan complexation agent // International Journal of Biological Macromolecules, V. 128, 2019, Pp 158-166 doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.01.079, IF=4.784.
2. E.S. Meteleva, Yu.S. Chistyachenko, L.P. Suntsova, M.V. Khvostov, N.E. Polyakov, O. Yu. Selyutina, T.G. Tolstikova, T.S. Frolova, V.A. Mordvinov, A.V. Dushkin, N.Z. Lyakhov. Disodium salt of glycyrrhizic acid - A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel // Journal of Drug Delivery Science and Technology, V. 50, 2019, Pp 66-77 doi:10.1016/j.jddst.2019.01.014, IF=2.606.
3. R. Kong, X. Zhu, E.S. Meteleva, N.E. Polyakov, M.V. Khvostov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, A.V. Dushkin, W. Su. Atorvastatin calcium inclusion complexation with polysaccharide arabinogalactan and saponin disodium glycyrrhizate for increasing of solubility and bioavailability // Drug Delivery and Translational Research, 2018, V 8, N 5, pp 1200-1213 doi:10.1007/s13346-018-0565-x, IF=3.394.
4. Q. Zhang, N.E. Polyakov, Yu.S. Chistyachenko, M.V. Khvostov, T.S. Frolova, T.G. Tolstikova, A.V. Dushkin, W. Su. Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with

enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry // Drug Delivery, 2018, V. 25, N 1, P. 198-209 doi:10.1080/10717544.2017.1422298, IF=3.095.

5. R. Kong, X. Zhu, E.S. Meteleva, Yu.S. Chistyachenko, L.P. Suntsova, N.E. Polyakov, M.V. Khvostov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, J. Yu, A.V. Dushkin, W. Su. Enhanced solubility and bioavailability of simvastatin by mechanochemically obtained complexes // International Journal of Pharmaceutics, 2017, V. 534, N 1-2, Pp 108-118 doi:10.1016/j.ijpharm.2017.10.011, IF=3.648.
6. С.А. Борисов, М.В. Хвостов, Т.Г. Толстикова, А.В. Душкин, Ю.С. Чистяченко. Фармакодинамические исследования комплекса включения Полисахарида лиственницы арабиногалактана с напроксеном // Сибирский научный медицинский журнал, ТОМ 37, № 4, 2017, С 19-25.
7. M.V. Khvostov, S.A. Borisov, T.G. Tolstikova, A.V. Dushkin, B.D. Tsyrenova, Yu.S. Chistyachenko, N.E. Polyakov, G.G. Dultseva, A.A. Onischuk, S.V. An'kov. Supramolecular Complex of Ibuprofen with Larch Polysaccharide Arabinogalactan: Studies on Bioavailability and Pharmacokinetics // European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2017, V. 4 2, N 3, pp 431-440 doi:10.1007/s13318-016-0357-y, IF=1.399.
8. M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, S.A. Borisov, N.A. Zhukova, A.V. Dushkin, Yu.S. Chistyachenko, N.E. Polyakov. Improving the Efficiency and Safety of Aspirin by Complexation with the Natural Polysaccharide Arabinogalactan // Current Drug Delivery, 2016, V. 13, N 4, Pp 582-589.
9. Yu.S. Chistyachenko, E.S. Meteleva, M.Y. Pakharukova, A.V. Katokhin, M.V. Khvostov, A.I. Varlamova, I.I. Glamazdin, S.S. Khalikov, N.E. Polyakov, I.A. Arkhipov, T.G. Tolstikova, V.A. Mordvinov, A.V. Dushkin, N.Z. Lyakhov. A Physicochemical and Pharmacological Study of the Newly Synthesized Complex of Albendazole and the Polysaccharide Arabinogalactan from Larch Wood // Current Drug Delivery, 2015, V. 12, N 5, Pp 477-490 doi:10.2174/1567201812666150518094739, IF=1.478.
10. Yu.S. Chistyachenko, A.V. Dushkin, N.E. Polyakov, M.V. Khvostov, T.G. Tolstikova, G.A. Tolstikov, N.Z. Lyakhov. Polysaccharide arabinogalactan from larch Larix sibirica as carrier for molecules of salicylic and acetylsalicylic acid: preparation, physicochemical and pharmacological study // Drug Delivery, 2015, Vol. 22, No. 3, Pp 400-407 doi:10.3109/10717544.2014.884655, IF=2.558.