

3. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma / Burr J. [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 2, № 9.
4. Sharaawy T. Surgical management of glaucoma: evolving paradigms / T. Sharaawy, S. Bhartiya // Indian J. Ophthalmol. – 2011. – Vol. 59. – P. 123-130.
5. Фабрикантов О.Л. Хирургия рефрактерной глаукомы – показания, осложнения, исходы / О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин, Е.С. Пирогова // Медицина. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 204-207.
6. Bettin P. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures / P. Bettin, P.T. Khaw // Glaucoma Surgery Dev. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 50. – P. 48-63.
7. Шмырева, В.Ф. Причины снижения отдаленной гипотензивной эффективности антиглаукоматозных операций и возможности ее повышения / В.Ф. Шмырева, С.Ю. Петров, А.С. Макарова // Глаукома. – 2010. – № 2. – С. 43-49.
8. Bettin P. Glaucoma: present challenges and future trends / P. Bettin, F. Di Matteo // Ophthalmic Res. – 2013. – Vol. 50, № 4. – P. 197-208.

## REFERENCES

1. Medvedev I. B. et al. Metody profilaktiki izbytochnogo rubtsevaniya pri antiglaukomnykh operatsiyakh (obzor) (Methods of prevention of excessive scarring with antiglaucomah operations (overview)). Ophthalmology in Russia, 2011, vol. 8, № 4, p. 8-12.
2. Zakharova E.K., Poskachina T.R. Results of surgical treatment of neovascular glaucoma. Bashkortostan Medical Journal, 2015, vol. 10, № 2, p. 33-35.
3. Burr J. et al. Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. Cochrane Database Syst. Rev., 2012, Vol. 2, № 9.
4. Sharaawy T., Bhartiya S. Surgical management of glaucoma: evolving paradigms. Indian J. Ophthalmol., 2011, Vol. 59, P. 123-130.
5. Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S. Khirurgiya refrakternoi glaukomy – pokazaniya, oslozhneniya, iskhody (Surgery of refractory glaucoma – indications, complications, outcomes). Meditsina, 2016, vol. 21, № 1, p. 204-207.
6. Bettin P., Khaw P.T. Postoperative management of penetrating and nonpenetrating external filtering procedures. Glaucoma Surgery Dev. Ophthalmol, 2012, Vol. 50, P. 48-63.
7. Shmireva V.F., S.Yu. Petrov, Makarova A.S. Causes of long-term decrease of glaucoma surgery hypotensive effect and possibilities of its enhancement. National Journal glaucoma, 2010, № 2, p. 43-49.
8. Bettin P., Di Matteo F. Glaucoma: present challenges and future trends. Ophthalmic Res. 2013, Vol. 50, № 4, P. 197-208.

УДК 547.857.4.: 547.71.+615.2

© Коллектив авторов, 2018

В.А. Небогатова, М.А. Уразбаев, Е.Э. Клен, Ф.А. Халиуллин  
**СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦАМФ-  
 ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4А В РЯДУ ГИДРАЗИНОПРОИЗВОДНЫХ 2-[3-МЕТИЛ-7-  
 (ТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИНИЛ-1]УКСУСНОЙ И 2-[3-МЕТИЛ-7-(ТИЕТАНИЛ-  
 3)КСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТ**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»*

*Минздрава России, г. Уфа*

Исследованы реакции этиловых эфиров 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной (1) и 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот (5) с гидразингидратом и синтезированы гидразинопроводные 2, 6, реакции которых с ароматическими карбонильными соединениями приводят к образованию ариметилиденгидразинов 3а,б и 7а,б. Строение синтезированных соединений подтверждено спектральными методами. На основании прогноза биологической активности в программе PASS среди синтезированных соединений отобраны перспективные ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы и проведен их молекулярный докинг с активным сайтом связывания цАМФ фосфодиэстеразы 4А. Расчетная константа ингибирования цАМФ фосфодиэстеразы 4А соединений 2 и 7а меньше, чем у пентоксифиллина, в 15 и 253 раза соответственно, что подтверждает перспективность поиска ингибиторов цАМФ фосфодиэстеразы 4А в ряду гидразинопроводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот.

**Ключевые слова:** тиетан, ксантин, ариметилиденгидразины, прогноз биологической активности, ингибиторы цАМФ фосфодиэстеразы 4А, молекулярный докинг.

V.A. Nebogatova, M.A. Urazbaev, E.E. Klen, F.A. Khaliullin  
**SYNTHESIS AND MOLECULAR MODELING OF INHIBITORS  
 OF C-AMP PHOSPHODIESTERASE 4A IN SERIES OF HYDRAZINE DERIVATIVES  
 OF 2-[3-METHYL-7-(THIETANYL-3)XANTHINYL-1]ACETIC AND 2-[3-METHYL-7-  
 (THIETANYL-3)XANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACIDS**

Reactions of ethyl 2-[8-bromo-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetate (1) and ethyl 2-[1-benzyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetate (4) with hydrazine were investigated and hydrazine 2 and hydrazide 6 derivatives were synthesized. Reactions hydrazine 2 and hydrazide 6 with aromatic carbonyl compounds arylmethylenhydrazides 3a,b and 7a,b were obtained. The structure of the synthesized compounds was confirmed by spectroscopy. Based on the prediction of biological activity of the synthesized compounds in the PASS program we selected promising inhibitors of c-AMP phosphodiesterase, and their molecular docking with an active cAMP phosphodiesterase 4A binding site was performed. The calculated inhibition constant of cAMP phosphodiesterase 4A by compounds 2 and 7a is lower than that of pentoxifylline by 15 and 253 times, respectively, which confirms the prospectivity of the search for cAMP inhibitors of phosphodiesterase 4A in the series of hydrazine derivatives of 2-[3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-1]acetic and 2-[3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthinyl-8-thio]acetic acids.

**Key words:** thietane, xanthine, arylmethylenhydrazines, prediction of biological activity, inhibitors of c-AMP phosphodiesterase 4A, molecular docking.

Ингибиторы фосфодиэстеразы широко применяются в терапии цереброваскулярных расстройств, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых и многих других заболеваний [1]. Поэтому поиск высокоэффективных селективных ингибиторов фосфодиэстеразы продолжается [2].

Ксантиновый бицикл является структурным элементом ряда лекарственных препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы – эуфиллин, дипрофиллин, холина теофиллинат, пентоксифиллин, Ргохурphylline, ксантинола никотинат [3]. Ранее нами синтезированы производные ксантина, содержащие тиетановый цикл, проявляющие высокую антиагрегантную активность, превосходящую пентоксифиллин [4]. Поэтому поиск среди производных тиетанилксантина селективных ингибиторов фосфодиэстеразы является перспективным.

Цель исследования – разработать методы синтеза гидразино- и арилметиленгидразинопроводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот, провести молекулярный докинг потенциальных ингибиторов фосфодиэстеразы, выбранных по результатам прогноза в программе PASS с активным сайтом связывания цАМФ фосфодиэстеразы 4А.

#### Материал и методы

ИК-спектры соединений сняты на спектрометре «Инфралюм-ФТ-02» в дисках с KBr. Температура плавления измерена на приборе SMP30. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ЯМР  $^1\text{H}$  сняты на приборах «Bruker DRX-500» и «Bruker AM-300» с рабочей частотой 500.13( $^1\text{H}$ ), 125.76( $^{13}\text{C}$ ) и 300( $^1\text{H}$ ) МГц. В качестве внутреннего стандарта использованы сигналы растворителя. Индивидуальность полученных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии на пластинах «Sorbfil» в системах: а (хлороформ-этанол, объемное соотношение 9:1) и б (хлороформ-метанол-аммиак, 9:1:0,1), пятна проявляли УФ-светом (254 нм) и в камере с парами йода.

Исходные соединения – этиловый эфир 2-[8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (1) и 2-[(1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио)уксусная кислота (4) – получены по методикам [5] и [6] соответственно.

**Этиловый эфир 2-[8-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (2).** К раствору 2,42 г (6 ммоль) эфира 1 в 30 мл изо-пропанола добавляют 0,90 г (18 ммоль) гидразингидрата и кипятят 2 ч.

Реакционную смесь охлаждают, добавляют 20 мл гексана и выдерживают при температуре 5°C 10-12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром, сушат. Выход 1.25 (59%), *t* пл. 167-168°C (PrOH-2),  $R_f = 0,45^b$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1447, 1529, 1619 (C = C, C = N), 1737, 1743 (C = O), 3327, 3350, 3384 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1.31 (3H, т, J 7.1 Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.39-3.46 (2H, м, S( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 3.56 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.99-4.02 (2H, м, S( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 4.20 (2H, кв, J 7.1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.79 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ), 5.72-5.79 (1H, м, NCH), 7.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 14.13 (N- $\text{CH}_3$ ), 29.94 (C $\text{CH}_3$ ), 34.24 (S( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 42.32 (N- $\text{CH}_2$ ), 50.4 (N-CH), 61.71 (O $\text{CH}_2$ ), 103.63 (C $_8$ ), 149.3 (C $_6$ ), 151.27 (C $_5$ ), 153.20 (C $_2$ ), 154.80 (C $_4$ ), 169.20 (COO).

**Этиловый эфир 2-[8-(5-бром-2-гидроксибензилметилден)-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (3а).** К раствору 0,35 г (1 ммоль) гидразина 2 в 20 мл изо-пропанола добавляют 0,24 г (1,2 ммоль) 5-бром-2-гидроксибензальдегида, кипятят 2 часа, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. Выход продукта составил 0,37 г (70%), *t* пл. 232-233°C (хлороформ - гексан),  $R_f = 0,58^b$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1388, 1426, 1449 1576, 1618, 1630 (C = C, C = N) 1680, 1703 (C = O), 3065;3233 (N–H, O–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,46 (3H, т, J 7.0 Гц,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 3.21-3.26 (2H, м, S( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 3,43 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4,03-4,09 (2H, м, S( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 4.44 (2H, кв, J 7,1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,85 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ), 5,47-5,52 (1H, м, NCH), 6,89 (1H, д, J 8.8 Гц,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,30-7,43 (2H, м,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,85 (1H, с, N=CH), 10,12 (1H, с, NH), 11,11 (1H, с, OH).

**Этиловый эфир 2-[8-(4-диметиламино-фенилметилден)-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной кислоты (3б).** Получают аналогично соединению 3а из 0,36 г (2,4 ммоль) 4-(диметиламино)бензальдегида в присутствии 2-х капель концентрированной хлористоводородной кислоты. Выход 0,41 г (89%), *t* пл. 221-222°C (ДМФА – вода),  $R_f = 0,61^b$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1370, 1447, 1513, 1587, 1618, 1634 (C = C, C = N), 1682, 1695, 1702 (C = O), 3267 (N–H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц),  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,29 (3H, т, J 7.0 Гц,  $\text{CH}_3$ ), 3,02 (6H, с, N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), 3,35-3,41 (2H, м, S( $\text{CH}_2$ ) $_2$ ), 3,50 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 4,22-4,27 (4H, м, S( $\text{CH}_2$ ) $_2$  +  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4,82 (2H, с,  $\text{NCH}_2$ ), 6,26-6,44 (1H, м, NCH), 6,75 (2H, д, J 7.9 Гц,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,54 (2H, д, J 8.0 Гц,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 7,84 (1H, с, N=CH), 8,86 (1H, с, NH).

**Этиловый эфир 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты (5).** К раствору 2,1 г (5 ммоль) кислоты 4 в 50 мл этанола добавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Кипятят 3 ч, охлаждают при 4 °С в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 1,82 г (82%), *t* пл. 110-111 °С (EtOH),  $R_f=0.76^a$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1655, 1670, 1699, 1707, 1740 (C = C, C = N, C = O). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 1,27 (3H, т, J 6,2, C-CH<sub>3</sub>), 3,29-3,5 (2H, м, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,49 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>), 4,06 (2H, с, SCH<sub>2</sub>), 4,21 (2H, к, J 6,2, OCH<sub>2</sub>), 4,35-4,41 (2H, м, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5,23 (2H, с, 1-CH<sub>2</sub>), 5,93-5,99 (1H, м, NCH), 7,23-7,51 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 МГц),  $\delta$ , м.д.: 14,18 (CCH<sub>3</sub>), 29,78 (N-CH<sub>3</sub>), 35,03 (SCH<sub>2</sub>), 35,03 (S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 44,68 (N-CH<sub>2</sub>), 51,87 (N-CH), 62,20 (OCH<sub>2</sub>), 108,81 (C<sub>5</sub>) 127,50 (CH<sub>ар</sub>), 128,36 (2CH<sub>ар</sub>), 128,88 (2CH<sub>ар</sub>), 137,30 (C<sub>ар</sub>), 149,24 (C<sub>4</sub>), 149,24 (C<sub>2</sub>), 151,15 (C<sub>8</sub>), 154,09(C<sub>6</sub>), 167,99(COO).

**Гидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]-уксусной кислоты(6).** К раствору 2,0 г (4,5 ммоль) эфира 5 в 50 мл этанола добавляют 1,15 г (13,5 ммоль) гидразингидрата, кипятят 4 ч, охлаждают при 4 °С в течение 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 1,61 г (83%). *t* пл. 180 (EtOH),  $R_f=0.40^a$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :1660, 1667, 1683, 1707 (C = C, C = N, C = O), 3100-3400 (N - H, O - H). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц)  $\delta$ , м.д. (J, Гц): 3,26-3,32 (2H, м, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3,51 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>), 3,89 (2H, с, SCH<sub>2</sub>), 4,31-4,37 (2H, м, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5,22 (2H, с, N-CH<sub>2</sub>), 5,83-5,89 (1H, м, NCH), 7,22-7,48 (5H, м, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8,27 (1H, с, NH).

**3-Метокси-4-оксифенилметиленгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты (7а).** К раствору 0,44 г (1 ммоль) гидразида 6 в 20 мл этанола добавляют 0,23 г (1,5 ммоль) ванилина, 2 капли концентрированной хлористоводородной кислоты, кипятят 15 мин, охлаждают, выпавший

осадок отфильтровывают, промывают этанолом, сушат. Выход 0,46 г (80%), *t* пл. 230-231 °С,  $R_f=0.60^a$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :1650, 1661, 1968 (C = C, C = N, C = O), 3050-3400 (N - H, O - H).

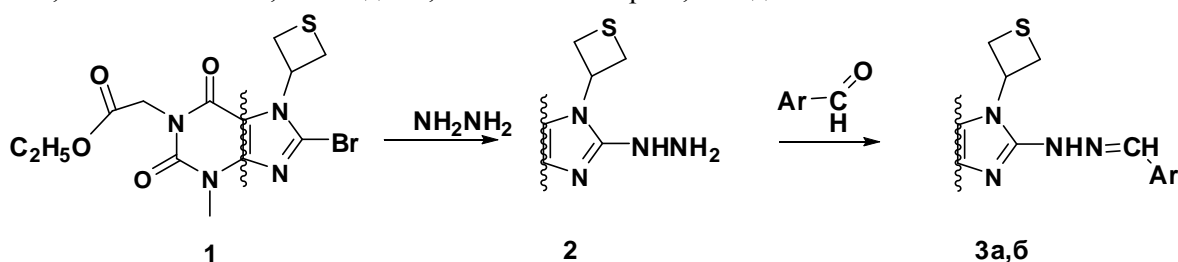
**1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинирил-8-тио]уксусной кислоты (7б).** Получают аналогично 7а. Выход 0,55 г (85%), *t* пл. 230-231 °С (гексан-хлороформ),  $R_f=0.62^a$ . ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ :1661, 1681, 1706 (C = C, C = N, C = O), 2800-3200 (N - H, O - H).

Прогноз биологической активности выполнен с помощью веб-ресурса PASSOnline [7]. Прогноз токсичности и «drug-likeness» синтезированных соединений проведен в программе «Osiris DataWarrior» [8].

Молекулярное моделирование выполнено с помощью программного обеспечения Autodock 4.2.6 [9]. Построение 3D-моделей соединений и минимизация их энергии методом молекулярной механики MM2 проводилась с помощью программного обеспечения ChemBioOffice 10.0. Визуализация взаимодействия лиганд – рецептор проводилась в Discovery Studio Vizualizer v. 17.2.0.16349. Файл комплекса белок-лиганд получен из базы данных PDB под шифром 3tvx [10]. Параметры докинга: куб задочивания 64\*64\*64, единица пространства 0,375 ангстрем. Координаты центра куба: x 16.082, y 44.173, z - 16.034. Размер популяции – 150 особей, максимальное число вычислений – 2500000, количество запусков генетического алгоритма – 20, степень мутации гена – 0,02.

#### Результаты и обсуждение

Синтез 2-[8-гидразино-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты (2) проводился при нагревании эфира 1 с гидразингидратом в изо-пропаноле (рис. 1). Установлено, что гидразинолиза сложноэфирной группы не происходит. В ЯМР <sup>1</sup>H-спектре гидразина 2 присутствуют сигналы протонов при 1,31 и 4,24 м.д., принадлежащие этоксигруппе, а в области слабых полей регистрируется синглет NH протона гидразина при 7,02 м.д.



Ar = 2-ОН-5-Br-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (3 а), 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3 б)

Рис. 1. Синтез гидразинпроизводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинирил-1]уксусной кислоты

Реакциями гидразина 2 с бензальдегидами синтезированы арилметиленгидразины 3а,б (схема 1) с хорошими выходами (рис. 1).

Появление в слабopольной области ЯМР<sup>1</sup>H спектров синглетов протонов азoметиновой группы около 7,84 м.д. и мультиплетов ароматических протонов свидетельствует об образовании арилметиленпроизводных 3 а,б.

Синтез илиденгидразидов 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (7а,б) осуществлялся последовательно из кислоты 4 (рис.2). Сначала синтезировали этиловый эфир 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты (5) кипячением кислоты 4 в этаноле. В ЯМР<sup>1</sup>H-спектре эфира 5 регистрируются сигналы протонов этоксигруппы при 1.27 м.д. и 4.21 м.д., а в ИК-спектре

отсутствует полоса поглощения валентных колебаний связи О-Н-группы. Гидразид 6 синтезирован кипячением эфира 5 с 3-кратным мольным избытком гидразингидрата в этаноле с выходом 83%.

Образование гидразида 6 также подтверждается спектральными методами: в ИК-спектре появляются характеристические полосы поглощения N-H-связи при 3100-3400 см<sup>-1</sup>, в ЯМР<sup>1</sup>H-спектре – уширенный синглет протона NH-группы гидразина при 8.27 м.д. поглощения в области 3100-3400 см<sup>-1</sup> и в области отпечатков пальцев.

Илиденгидразиды 7а,б получены кипячением гидразида 6 с ванилином и бромцетофеноном в присутствии кислоты хлористоводородной. В ИК-спектрах соединений 7а,б изменяется характер.

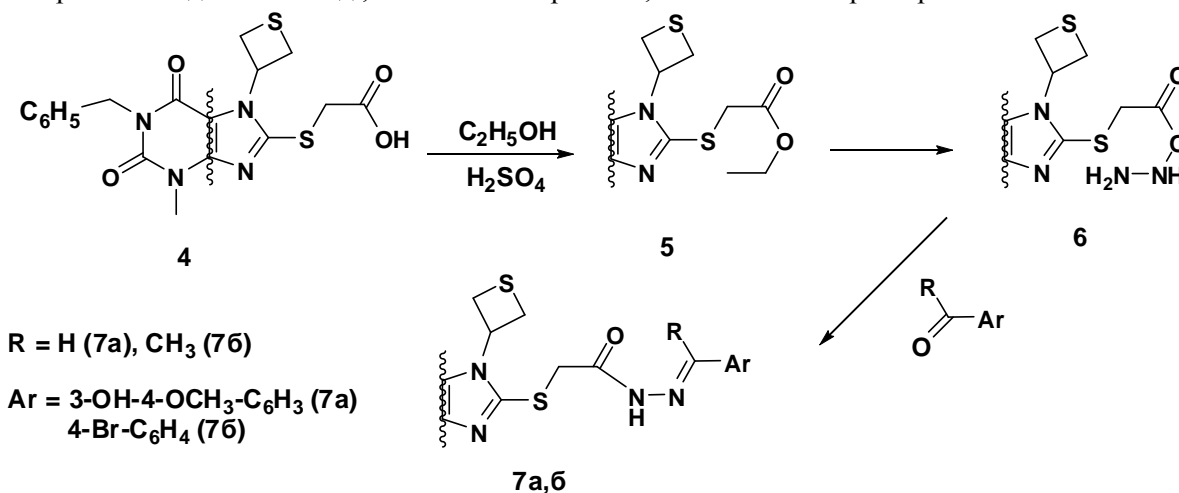


Рис. 2. Синтез гидразинопроизводных 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантини́л-8-тио]уксусной кислоты

Безопасность полученных соединений оценена с помощью программы «Osiris DataWarrior» [7], которая позволяет рассчитать токсические риски соединений. Результаты прогноза показывают отсутствие у соединений мутагенного и раздражающего эффектов, а также от-

сутствие влияния на репродуктивную функцию (табл. 1). Канцерогенный эффект может появиться у соединений 2, 4, 6 и 7а. Показатель «drug – likeness» соединений 2, 4 и 6 отрицательный, что свидетельствует об отсутствии лекарственных препаратов, сходных по строению.

Таблица 1

Прогноз токсичности «drug-likeness» и биологической активности соединений 2, 3а,б, 5, 7а,б и пентоксифиллина

Соединение	Drug-likeness	Мутагенный	Канцерогенный	Репродуктивная функция	Раздражающий	Прогнозируемая активность (Pa/Pi)		
						Ингибитор цАМФ фосфодиэстеразы	Ингибитор цГМФ фосфодиэстеразы	Ингибитор цАМФ фосфодиэстеразы 4A
2	-4,1753	(-)	(+)	(-)	(-)	0,754/0,004	0,242/0,046	-
3а	-1,2459	(-)	(-)	(-)	(-)	0,493/0,028	0,242/0,046	-
3б	0,7960	(-)	(+)	(-)	(-)	0,591/0,014	0,226/0,068	-
6	-1,9493	(-)	(+)	(-)	(-)	0,212/0,19	0,226/0,07	-
7а	6,6361	(-)	(±)	(-)	(-)	0,04/0,056	-	0,055/0,05
7б	4,0767	(-)	(-)	(-)	(-)	-	0,234/0,056	-
Пентоксифиллин	-	-	-	-	-	0,980/0,002	0,414/0,004	0,167/0,0018

Примечание. (-) – риск отсутствует; (±) – средняя степень риска; (+) – высокая степень риска.

Drug-likeness – степень подобия лекарству; Pa – вероятность наличия активности; Pi – вероятность отсутствия активности.

Прогноз биологической активности в программе PASSOnline [8] показал, что все прогнозируемые соединения и пентоксифил-

лин могут ингибировать фосфодиэстеразу (табл. 1). Значительная доля вероятности появления ингибирующей активности прогнози-

руется для пентоксифиллина и гидразинопроизводных ксантинил-1-уксусной кислоты 2, 3а,б в отличие от гидразинопроизводных ксантинил-8-тиоуксусной кислоты 6, 7а,б. Кроме того, для пентоксифиллина и соединения 7а с небольшой вероятностью прогнозируется ингибирование ц-АМФ фосфодиэстеразы 4А.

Для 3D-докинга отобраны по одному наиболее активному соединению из каждого класса производных – гидразин 2, или денгидразид 7а и препарат сравнения – пентоксифиллин. В качестве белка рецептора использовалась цАМФ-фосфодиэстераза 4А, связанная в активном сайте с молекулой пентоксифиллина. Подготовка белка к докингу осуществлялась удалением лигандов и молекул воды, добавлением полярных водородов и формированием заряда по Гастьеру. Молекулярные модели лигандов 2, 7а и пентоксифил-

лина были построены в ChemBioDraw 12.0, минимизация энергии проводилась методом молекулярной механики с использованием силового поля MM2. Докинг проводили в активный сайт в аминокислотной цепи В, где по данным [11] происходит связывание пентоксифиллина с GLN В:581 водородной связью. Из полученных моделей выбраны модели с наименьшей константой ингибирования.

В результате докинга для пентоксифиллина наблюдается хорошая корреляция с исследованиями *in vitro* [11], так константа ингибирования оказалась того же порядка (табл. 2). Расчетная эффективность лиганда также близка к экспериментально полученному значению. Расчетное положение пентоксифиллина в активном центре хорошо соотносится с данными рентгеноструктурного анализа [11] – кислород кетогруппы и кислород ксантинового цикла связываются водородной связью с GLN В:581.

Таблица 2

Результаты докинга соединений 2, 7а и пентоксифиллина

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
Пентоксифиллин	-6,68	-0,33/-0,28*	12650/72000*
2	-8,31	-0,35	807,67
7а	-9,96	-0,26	50,43

\* Данные *in vitro* из работы [11].

Поскольку расчетные энергии связывания соединений 2 и 7а ниже, чем у пентоксифиллина, они должны проявлять большую ингибирующую активность в отношении ц-АМФ фосфодиэстеразы 4А. Это отражается и в расчетных константах ингибирования, которые меньше, чем у пентоксифиллина, в 15 и 253 раза соответственно.

Гидразин 2, встроившись в активный центр, образует водородные связи с GLN В:581, THR В:545, ASP В:530. Связи *pi-pi* и гидрофобное взаимодействие с TYR В:371, ILE В:548, PHE В:584, PRO В:534 (рис. 3, 4). Соединение 7а в активном центре образует водородные связи с ASN В:421, ASP В:484,

TYR В:371, HIS В:416, SER В:486, HIS В:372. Связи *pi-pi* и гидрофобное взаимодействие с TYR В:371, ILE В:548, PHE В:584, PHE В:552, PRO В:534, ILE В:548 (рис. 3, 4).

Пентоксифиллин и соединение 2 имеют общность в отношении связывания с аминокислотными остатками: GLN В:581, ILE В:548, PHE В:584, MET В:569, что говорит о схожем заполнении кармана активного центра этими молекулами. Соединение 7а имеет гидрофобное взаимодействие с PHE В:584, PHE В:552 и ILE В:548 только с одного конца молекулы, тогда как большинство связей – с другими аминокислотами, что говорит о другом заполнении кармана.

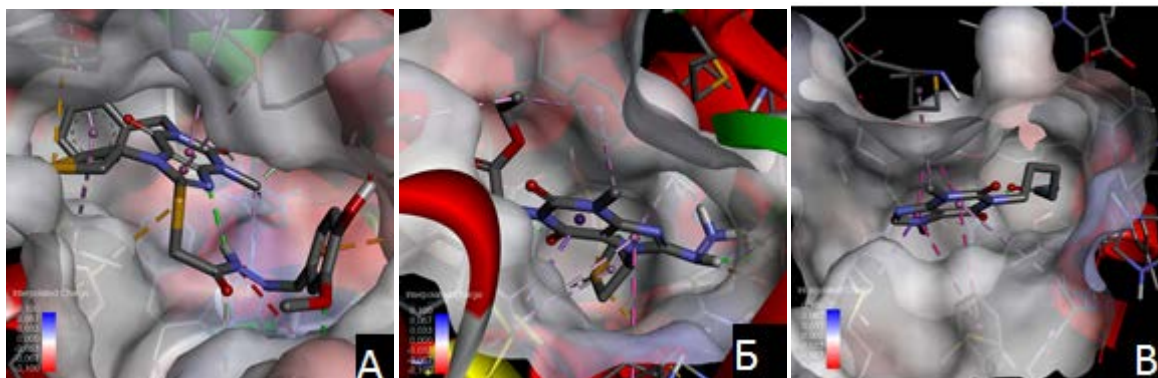


Рис. 3. Положение лиганда в активном сайте: А – соединение 7а; Б – соединение 2; В – пентоксифиллин

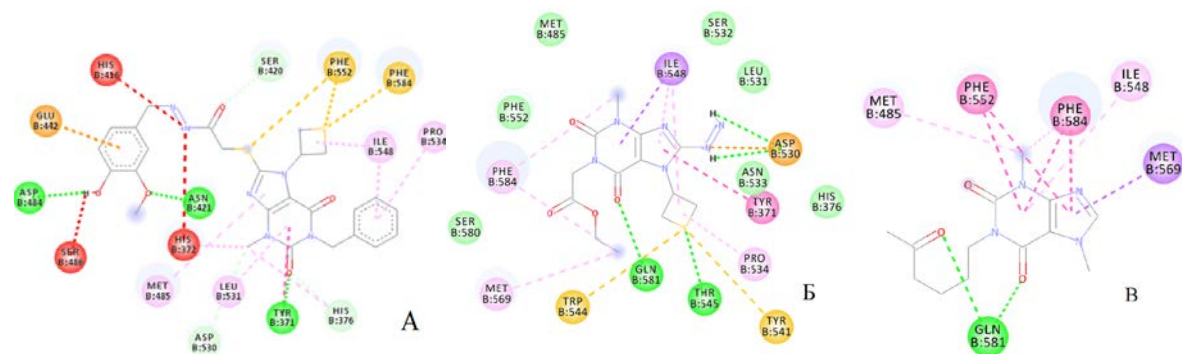


Рис. 4. 2D-модель взаимодействия лигандов с аминокислотами активного центра: А – соединение 7а; Б – соединение 2; В – пентоксифиллин

## Заключение

1. Разработаны методы синтеза гидраинопроизводных 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-1]уксусной и 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислот, изучены их физико-химические свойства и спектральные характеристики.
2. Синтезированные соединения должны иметь удовлетворительные фармако-

- токсикологические характеристики и с разной вероятностью ингибировать фосфодиэстеразу.
3. Соединения 2 и 7а по данным молекулярного докинга перспективны для поиска селективных ингибиторов цАМФ фосфодиэстеразы 4А и требуют дальнейшего исследования их биологической активности как *in vitro*, так и *in vivo*.

### Сведения об авторах статьи:

**Небогатова Вероника Андреевна** – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: neb-veronika@inbox.ru.

**Уразбаев Максат Азатович** – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Клен Елена Эдмундовна** – д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

**Халиуллин Феркат Адельзянович** – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gresele, P. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors/ P. Gresele, [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – 72(4). – P. 634-46.
2. Spina, D. PDE4 inhibitors: current status/ D. Spina // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 155, № 3. – P. 308-315.
3. Drugs. com [Электронный ресурс]. URL: <https://www.drugs.com/> (дата обращения 1.04.2018).
4. Синтез и гемореологическая активность 8-аминозамещенных 3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинов / Ю.В. Шабалина [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 5. – С. 20-23.
5. Небогатова, В.А. Взаимодействие 8-замещенных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с этилхлорацетатом / В.А. Небогатова [и др.] // Тезисы докладов II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, 2017. – С.90-91.
6. Халиуллин, Ф.А. Синтез солей 2-[1-бензил-3-метил-7-(тиетанил-3)-ксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Ф.А. Халиуллин, М.А. Уразбаев // Башкирский химический журнал. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 53-55.
7. PassOnline [Электронный ресурс]. URL: [www.pharmaexpert.ru/passonline/](http://www.pharmaexpert.ru/passonline/) (дата обращения 1.04.2018).
8. Osiris Datawarrior [Электронный ресурс]. URL: [www.organic-chemistry.org/prog/peo/](http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/) (дата обращения 1.04.2018).
9. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility/ G.M. Morris [et al.] // J. Comput. Chem. – 2009. – Vol. 30. – P. 2785-2791.
10. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rcsb.org/structure/3TVX> (дата обращения 1.04.2018)
11. Reicht M. I. [et al.] Fragment-Based Screening for Inhibitors of PDE4A Using Enthalpy Arrays and X-ray Crystallography/ M. I. Reicht [et al.] // Journal of Biomolecular Screening. – Vol. 17, №4. – P. 469-480.

## REFERENCES

1. Gresele P. [et al.] Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors. Br. J. Clin. Pharmacol., 2011, Vol.72, №4, P.634-646.
2. Spina, D. PDE4 inhibitors: current status. Br. J. Pharmacol., 2008, Vol. 155, № 3, P. 308-315.
3. Drugs. com. URL: <https://www.drugs.com/> (reference date 1.04.2018)
4. Shabalina Yu.V. [et al.] Synthesis and hemorheological activity of 8-amino-substituted 1-ethyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthines. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry, 2014, № 5, P. 20-23.
5. Nebogatova V.A. [et al.] Vzaimodejstvie 8-zameshennyh 3-metil-7-(tietanil-3)ksantinov s jetilhloraacetatom. Tezisy dokladov II Vserossijskoj molodezhnoj konferencii «Problemy i dostizhenija himii kislorod- i azotsoderzhashih biologicheski aktivnyh soedinenij», Ufa, 2017, P.90-91.
6. Khaliullin, F.A. [et al.] Synthesis of salts 2-[1-benzyl-3-methyl-7-(thietan-3-yl)xanthinyl-8-thio]acetic acid. Bashkir chemistry journal, 2016, Vol. 23, № 3, P. 53-55.
7. PassOnline. URL: [www.pharmaexpert.ru/passonline/](http://www.pharmaexpert.ru/passonline/) (reference date 1.04.2018).
8. Osiris Datawarrior. URL: [www.organic-chemistry.org/prog/peo/](http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/) (reference date 1.04.2018).
9. Morris G.M. [et al.] AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility J. Comput. Chem., 2009, Vol. 30, P. 2785-2791.
10. Protein Data Bank. URL: <http://www.rcsb.org/structure/3TVX> (reference date 1.04.2018)
11. Reicht M. I. [et al.] Fragment-Based Screening for Inhibitors of PDE4A Using Enthalpy Arrays and X-ray Crystallography. Journal of Biomolecular Screening, Vol. 17, № 4, P. 469-480.