



«Санкт-Петербургский государственный технологический
институт (технический университет)»

Научный семинар
«Современные проблемы органической химии»

«Синтез полиядерных тетразолсодержащих гетероциклических соединений с мультитаргетной биологической активностью»

Аспирант 1-го года Антоненко Дмитрий Вадимович
Научный руководитель, профессор, д.х.н: Островский В.А.

26 февраля 2026

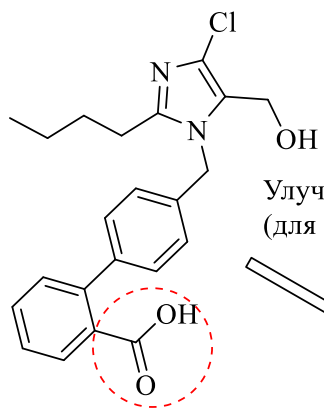


Почему нужна разработка новых лекарств?



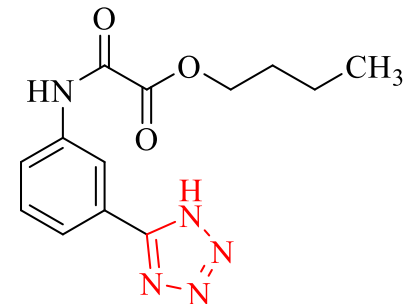
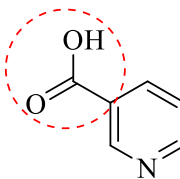


Эффективность тетразольного цикла

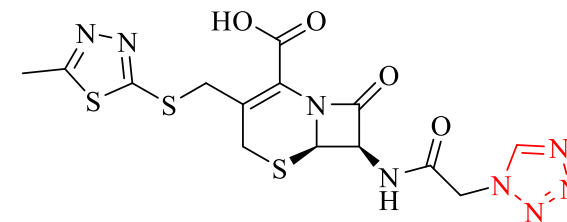


Улучшение биодоступности
(для приема внутрь)

Увеличение
продолжительности
до 2.5 раз



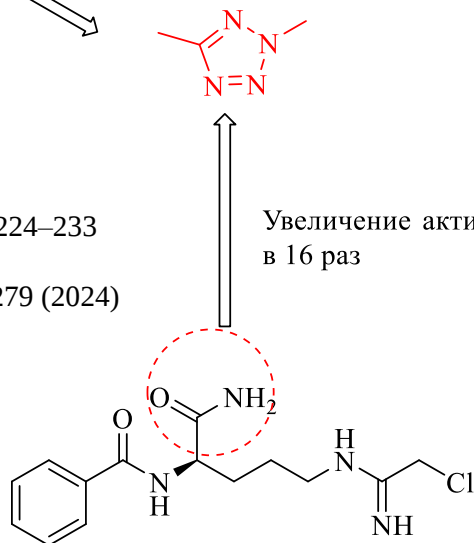
Тазанопласт
(антигистаминный препарат)



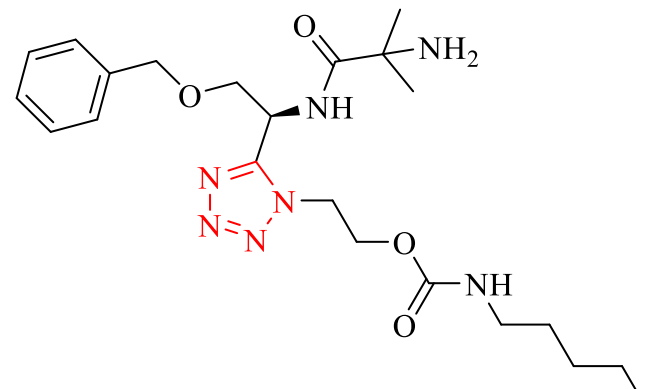
Цефазолин
(антибактериальное средство)

Chem. Heterocycl. Compd. 2021, 57(3), 224–233

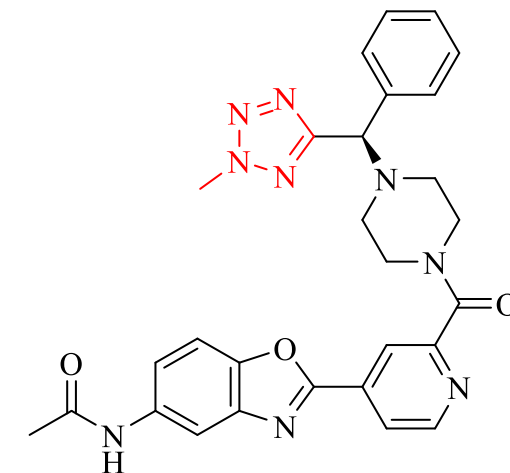
European Journal of Medicinal Chemistry 279 (2024)



Увеличение активности
в 16 раз



Потенциальное противоопухолевое средство
BMS-317180

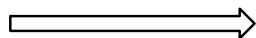
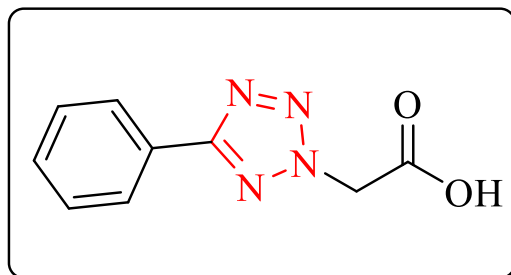


Ингибитор слияния вируса
гриппа A **JNJ4796**

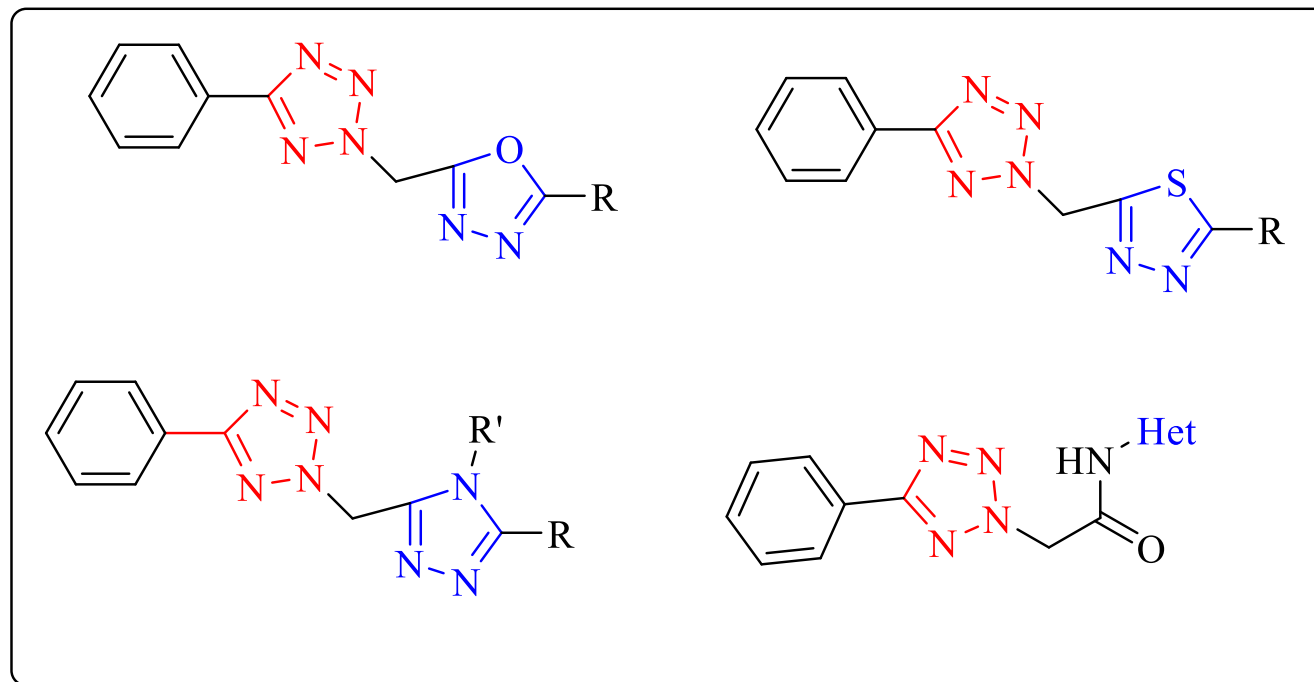


Цель исследования

Модельный субстрат

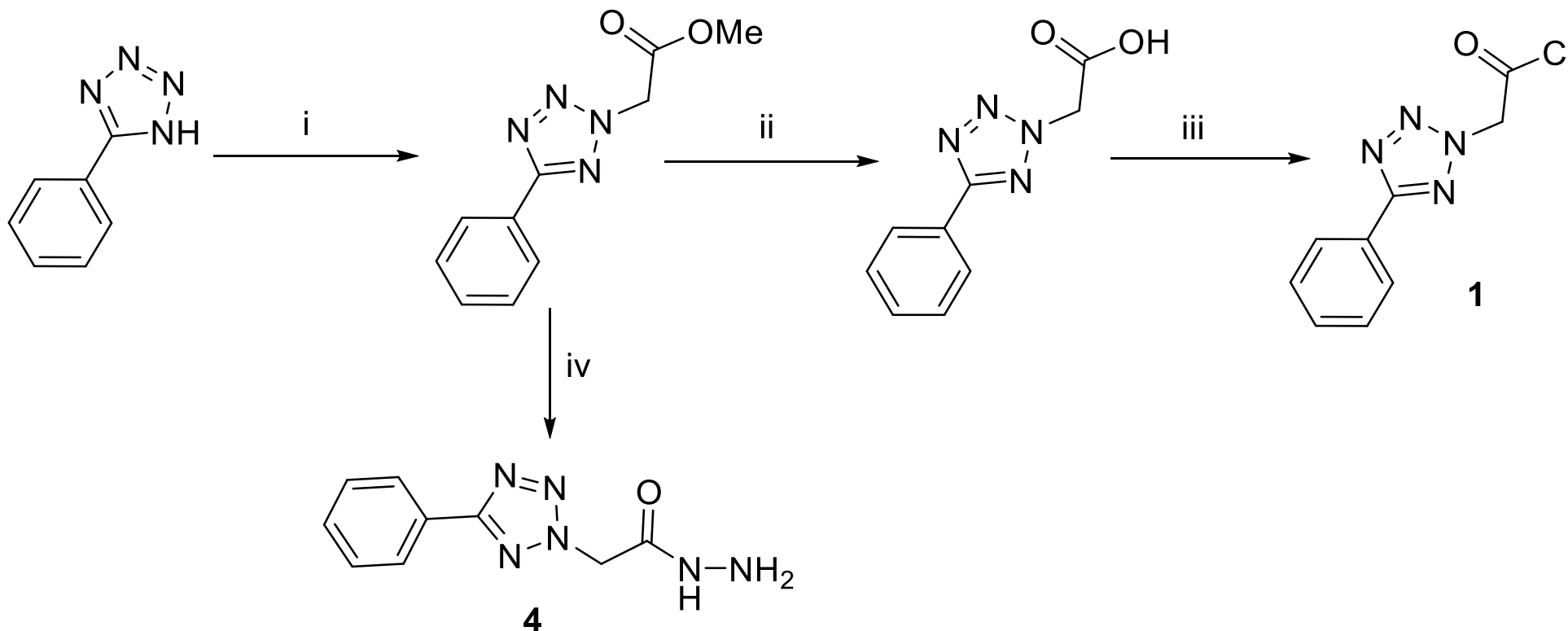


Целевые структуры





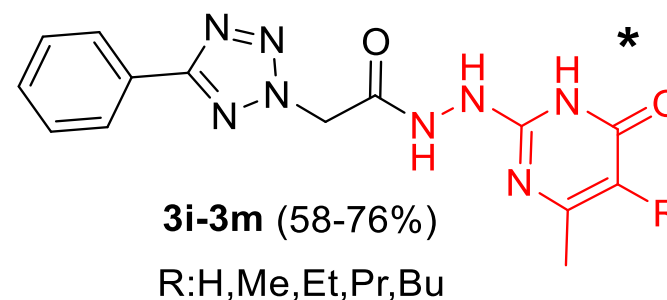
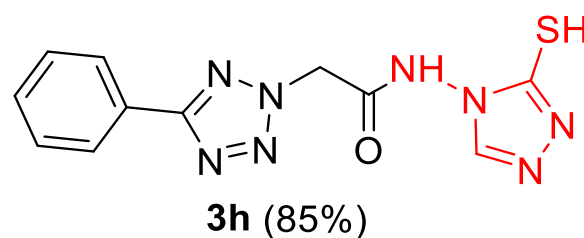
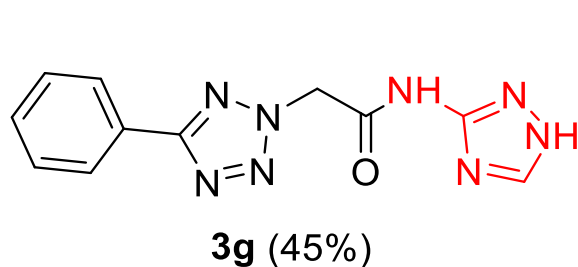
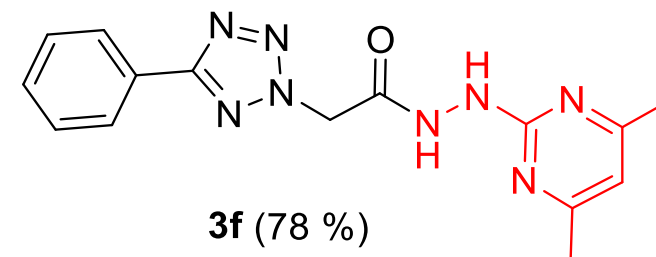
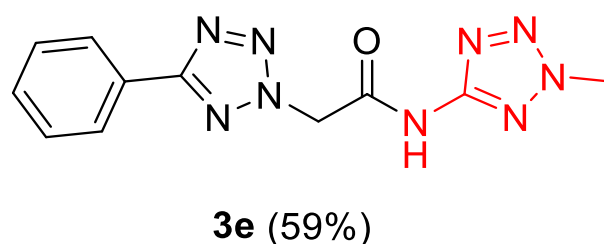
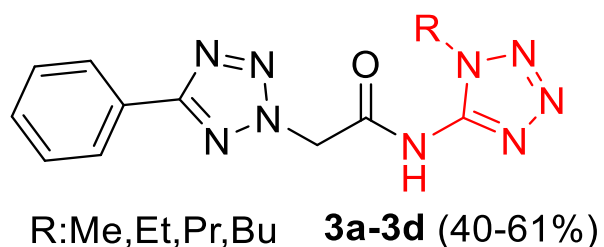
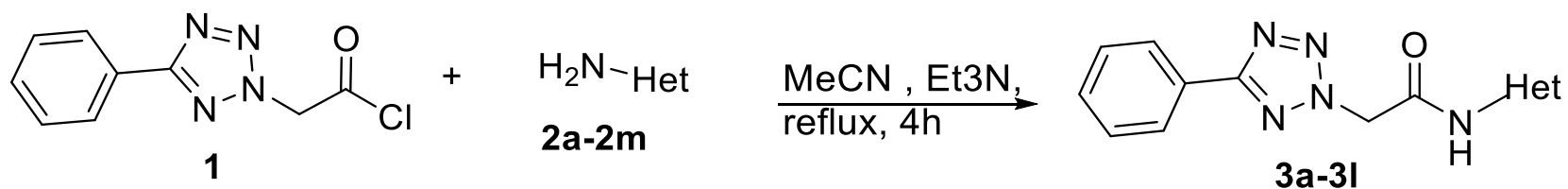
Получение исходных веществ



i: Methyl chloroacetate, ACN, Et₃N, 50°C ii: 1. NaOH, MeOH, 50°C, 1h; 2. HCl iii: PCl₅, 90°C iv: N₂H₄*H₂O, MeOH, 8h

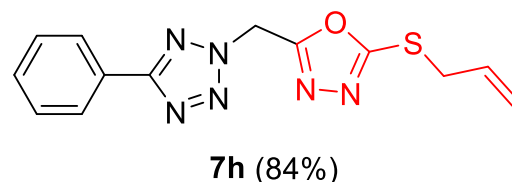
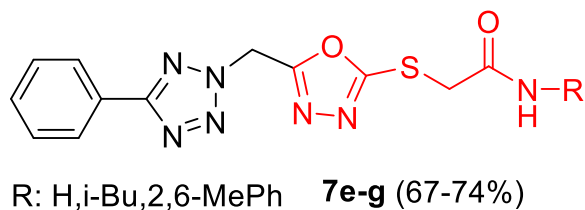
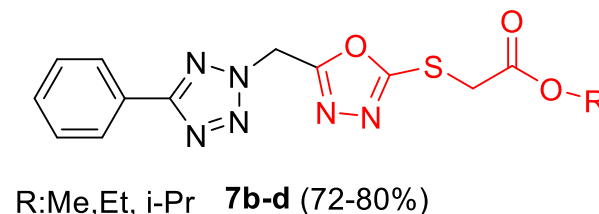
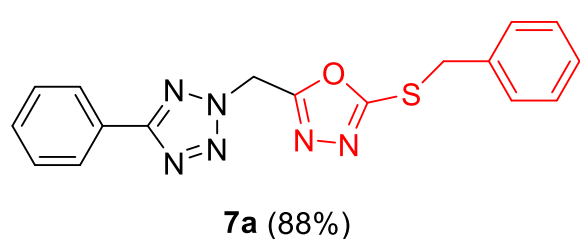
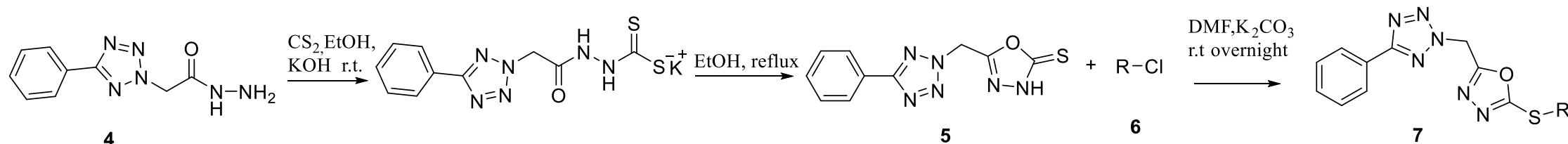


Синтез 5-Фенил-(тетразол-2-ил)ацетамидов и ацетогидразидов



*Условия в DMF/K₂CO₃

Синтез производных 5-((5-фенил-2Н-тетразол-2-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов

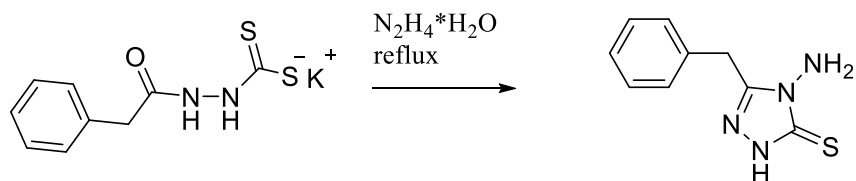


Условия для синтеза 1,3,4-оксадиазол-2-тиола 5

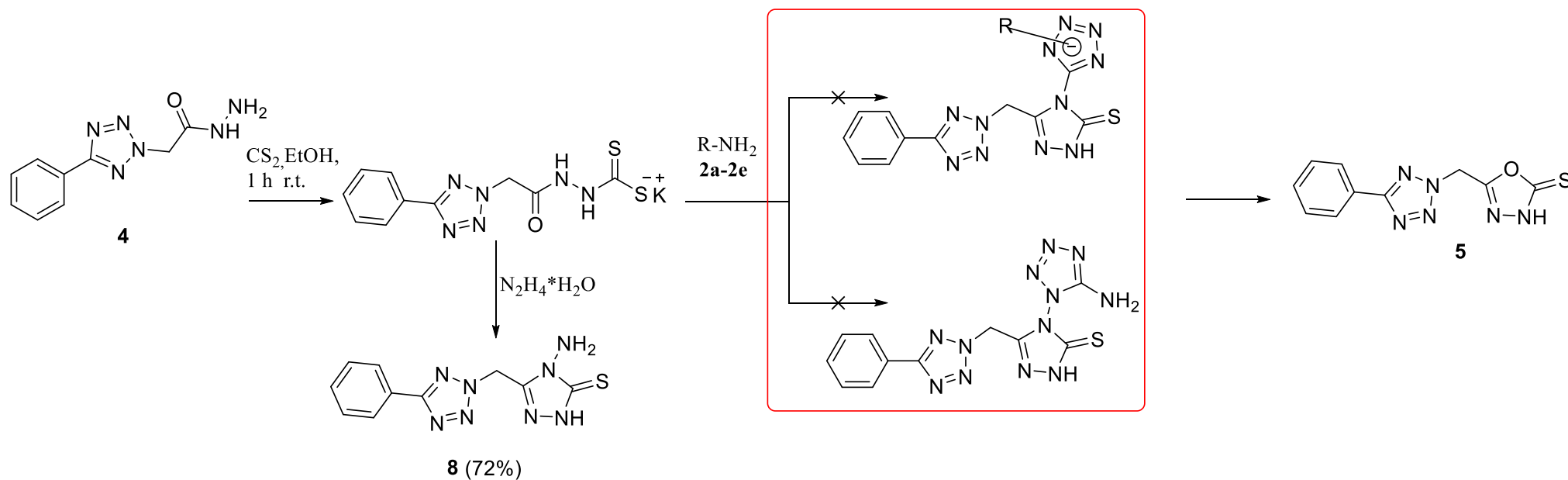
Исходное 4	1 Eq
CS_2	1,5 Eq
KOH	1,5 Eq
Общее время	7-8 часов
Выход	92 %



Попытка получения 1,2,4-триазол-3-тиолов на основе производных 5-аминотетразола



J. Heterocyclic Chem., 56, 2192 (2019).





Прогноз биологической активности

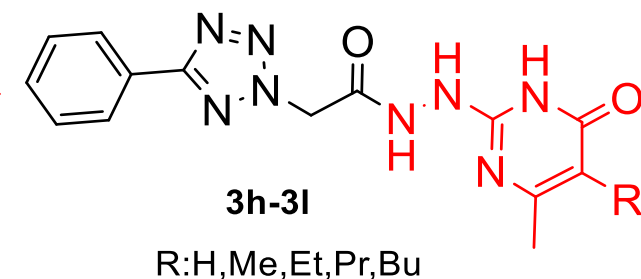
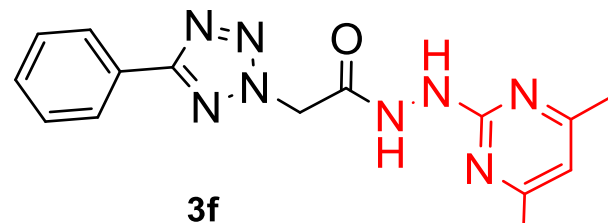
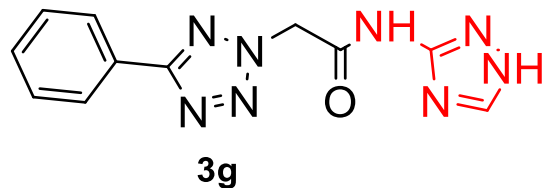
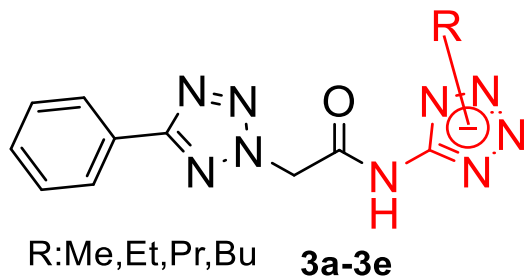


Way2Drug PREDICTIVE SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions
Prediction of Activity Spectra for Substances

Poroikov V.V. et al. Russ. Chem. Bull., 68 (12), 2143-2154.

Filimonov D.A. et al. *Biomed. Chem. Res. Meth.*, **2018**, 1: e00004.

Filimonov D.A. et al. *Chem. Heterocycl. Compnds.*, **2014**, 50: 444.



0,901—Atherosclerosis treatment

0,756—Analgesic

0,659—Alpha-glucosidase inhibitor

0,550—DNA Polymerase Beta inhibitor

0,439—Antiviral (Influenza A)

0,390—Hypolipemic

0,378—Amidase inhibitor

0,343—5-Hydroxytryptamine release
inhibitor

0,231—HMG CoA synthase inhibitor

0,394—5 Hydroxytryptamine release
inhibitor

0,339—Antiviral (Influenza A)

0,342—Pterin deaminase inhibitor

0,239—Guanylate cyclase stimulant

0,248—Calcium channel N-type blocker

0,350—Antianginal

0,321—CDK9/cyclin T1 inhibitor

0,244—Septic shock treatment

0,859—Alpha-glucosidase inhibitor

0,831—Transcription factor inhibitor

0,634—Beta lactamase inhibitor

0,552—DNA polymerase beta inhibitor

0,396 — Amine dehydrogenase

inhibitor

0,548—Streptokinase A inhibitor

0,339—Antiviral (Influenza A)

0,322—CDK9/cyclin T1 inhibitor

0,469 —HMGCS2 expression enhancer

0,402 —5 Hydroxytryptamine release
inhibitor

0,368 —Pterin deaminase inhibitor

0,350 —MAO inhibitor

0,305 —Maillard reaction inhibitor

0,296 —Leukopoiesis stimulant

0,294—Antiviral (Influenza A)

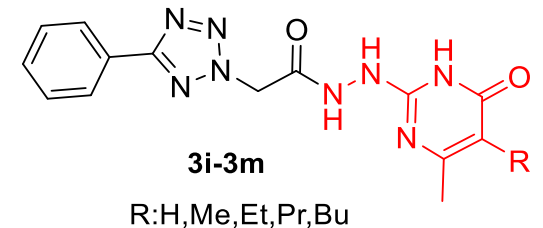
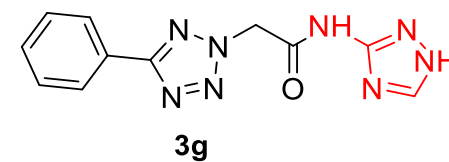
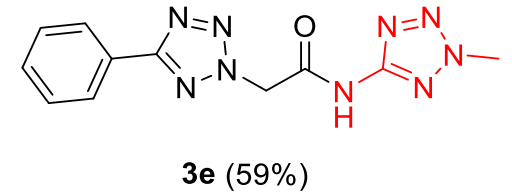
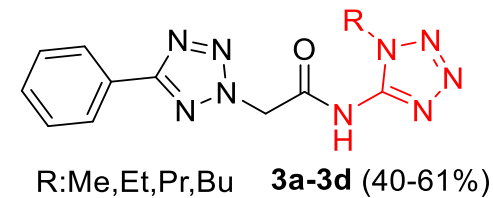
0,293 —Amine dehydrogenase
inhibitor

0,289 —CDK9/cyclin T1 inhibitor



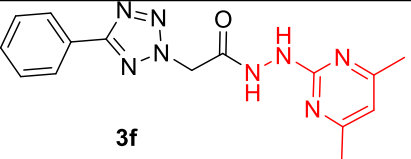
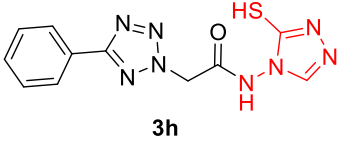
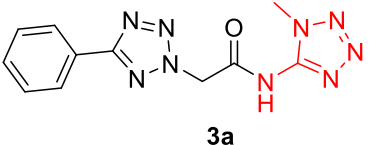
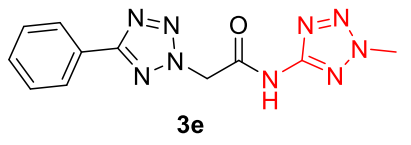
In vitro исследование в отношении вируса гриппа А

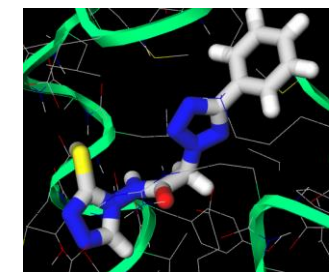
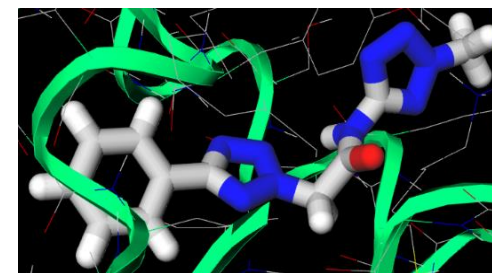
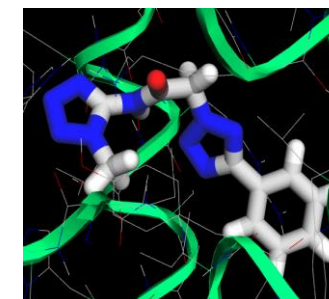
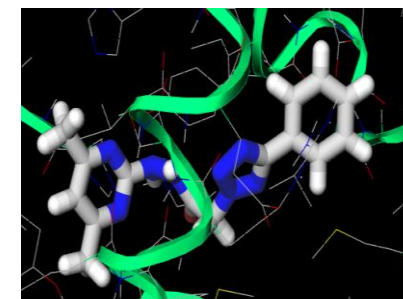
		Доза вируса		Доза вируса	
		MOI 0,01		MOI 0,001	
	CC ₅₀ , МКГ/МЛ	IC ₅₀ , МКГ/МЛ	SI	IC ₅₀ , МКГ/МЛ	SI
3a	157	>100	2	>100	2
3b	52	>33	1	>33	1
3c	7,9	>3,7	1	>3,7	1
3d	4,4	>3,7	1	>3,7	1
3e	>300	>100	3	>100	3
3g	>300	>100	3	>100	3
3i	>300	56	5	31	10
3j	>300	62	5	58	5
3k	>300	77	4	58	5
3m	>300	45	7	50	6





Молекулярный докинг

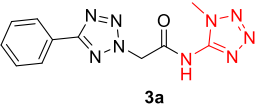
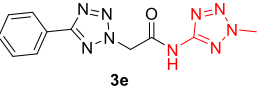
Номер соединения	Противодиабетическая активность		Гиполипидемическая активность
	PPAR- γ	MGAM	HMG-CoA reductase
 3f	-8.8	-8.2	-7.6
 3h	-7.6	-7.5	-6.7
 3a	-8.2	-7.5	-6.9
 3e	-8.2	-7.3	-6.8

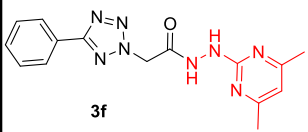


Позиционирование 3a,3e,3f 3h
с мишенью **PPAR- γ**



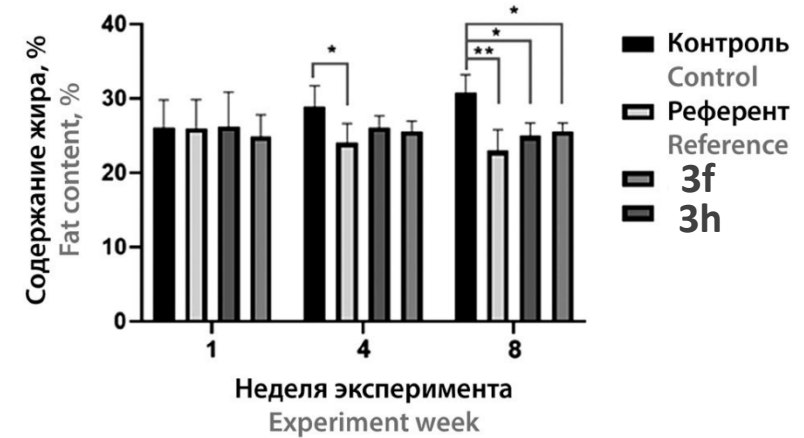
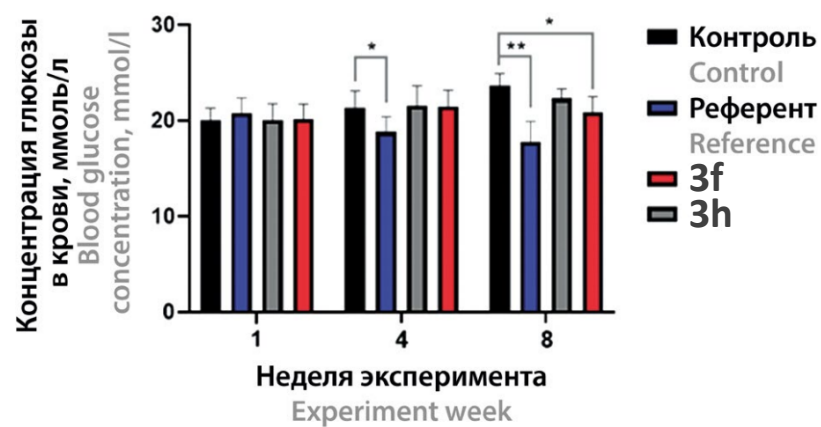
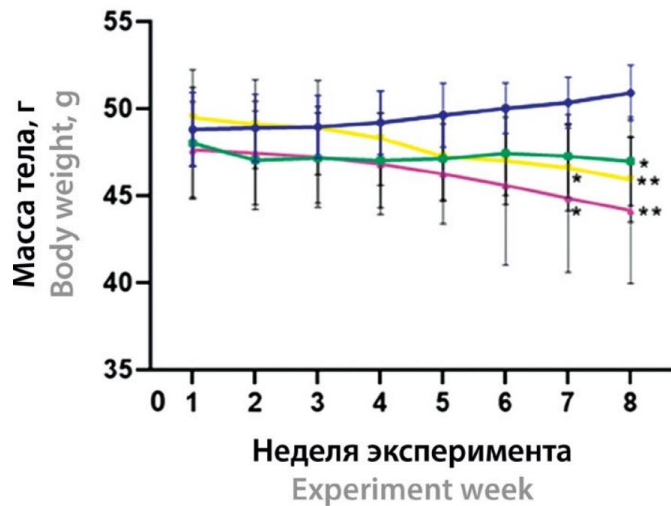
In vivo исследование биологической активности

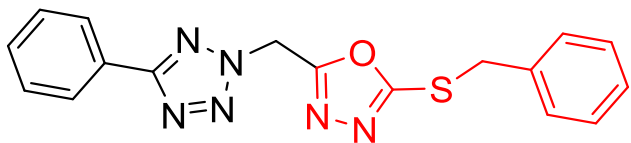
Группа животных	Глюкоза, ммоль/л	Гликированный гемоглобин, HbA1C, %	Вес тела, г	Массовая доля жира в организме, %
Контроль (патология без лечения) (n=5)	24±2	3,2±1,1	48±2	43,76 ± 1,07
Метформин (300 мг/кг) (n=5)	17±3	3,0±0,8	43±1	38,43 ± 3,47
 3a	11±2	2,4±0,3	40±3	32,14 ± 1,28
 3e	13±1	2,6±0,1	40±2	33,10±2,12

Группа животных	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	Исходное	После введения адреналина		
		Через 1 час	Через 2 часа	Через 3 часа
Контрольная группа (n=5)	6,32±0,37	13,44±1,76	16,42±2,02	20,36±3,73
Метформин (300 мг/кг) (n=5)	6,52±0,49	7,2±1,65	8,6±2,40	6,9±1,07
 3f	5,56±0,34	7,78±2,46	8,00±2,25	8,92±1,78

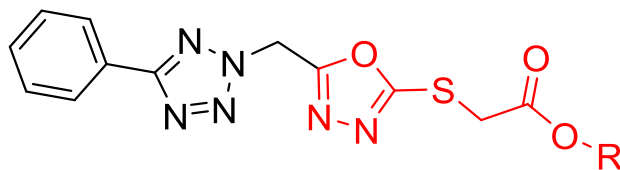


In vivo исследование биологической активности

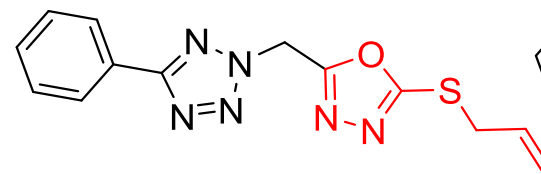




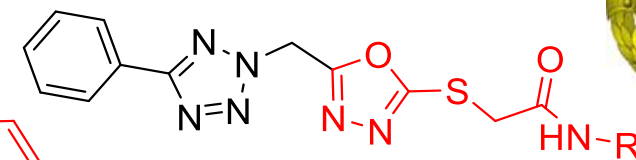
7a



R: Me, Et, i-Pr **7b-d**



7h



R: H, i-Bu, 2,6-MePh **7e-g**

0,769 — Alzheimer's disease treatment

0,708 — Analgesic

0,701 — Antiallergic

0,679 — Neurodegenerative diseases

0,636 — Antiasthmatic

0,522 — Transcription factor STAT
inhibitor

0,521 — Transcription factor STAT3
inhibitor

0,439 — Transcription factor inhibitor

0,754 — Antiallergic

0,729 — Antiasthmatic

0,713 — Alzheimer's disease treatment

0,668 — Analgesic

0,654 — Chronic obstructive pulmonary
disease treatment

0,618 — Neuropeptide Y2 antagonist

0,604 — Neurodegenerative diseases
treatment

0,539 — Atherosclerosis treatment

0,692 — Antiallergic

0,645 — Chronic obstructive pulmonary
disease treatment

0,639 — Alzheimer's disease treatment

0,583 — Analgesic

0,569 — Antiasthmatic

0,557 — Neuropeptide Y2 antagonist

0,546 — Atherosclerosis treatment

0,488 — Lipoxin receptor agonist

0,394 — Cytidine deaminase inhibitor

0,352 — Transcription factor inhibitor

0,734 — Alzheimer's disease treatment

0,710 — Antiallergic

0,681 — Analgesic

0,651 — Neurodegenerative diseases
treatment

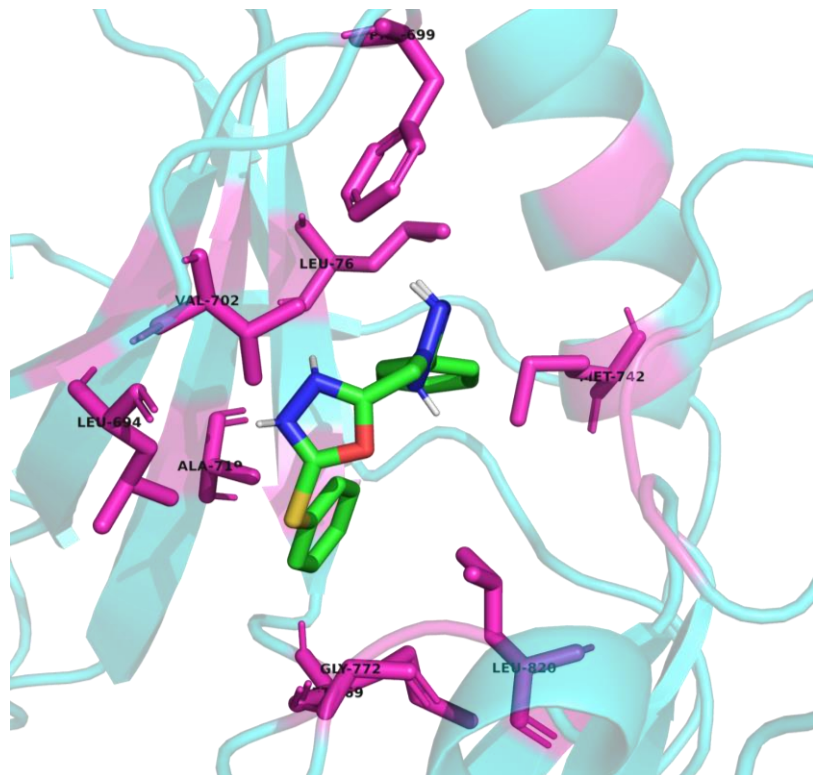
0,644 — Antiasthmatic

0,504 — Transcription factor STAT
inhibitor

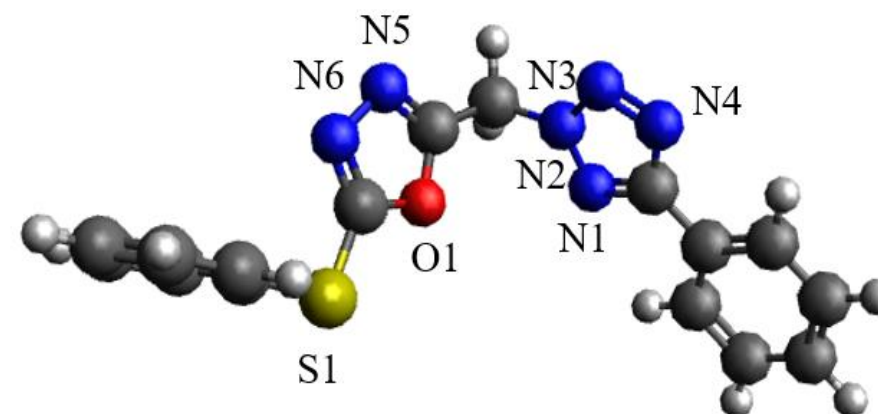
0,498 — Transcription factor STAT3
inhibitor



In vitro исследование в отношении EGFR



Compound/ Cell lines	$IC_{50} \mu M$			
	HepG2	MCF-7	HCT116	A549
7a	3.3 ± 0.3	10.6 ± 1.0	3.2 ± 0.4	1.8 ± 0.8
Osimertinib	3.06	0.034	0.0028	0.8



Взаимодействие соединения **7a**
с ферментом EGFR (-7.878 kcal/mol)



Публикации за период

Ostrovskii V. A., Shmaneva N. T., Ershov I. S., Antonenko D. V., Skrylnikova M. A., Khramchikhin A. V., Chernova E. N., Grishina A. Yu., Anisimova N. A., Napalkova S. M., Buyuklinskaya O. V., Mazhai V. S, Pavlyukova Yu. N., Trifonov R. E. "2-(5-Phenyl-2H-tetrazol-2-yl)acetyl chloride as a key reagent in the synthesis of non-annulated polynuclear tetrazole-containing compounds with potential antidiabetic activity." Russ. Chem. Bull., **2024**. Vol. 73, No. 7. P. 1977—1983. (Q3), IF= 1.7.

Гришина А. Ю., Антоненко Д. В., Скрыльникова М. А., Буюклинская О. В., Болотова В. Ц., Ковансков В. Е., Островский В. А. Разработка лекарственных средств на основе производных 5-фенилтетразола для фармакологической коррекции метаболических нарушений. Разработка и регистрация лекарственных средств. **2026**;15(1). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2208>

Тезисы:

Антоненко Д.В., Островский В.А. Новые продукты ацилирования с-аминопроизводных 1,2,4-триазола и тетразола и их многоцелевая биологическая активность. Тезисы постерного доклада X-ой Юбилейной Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» / под ред. К.В. Кудрявцева, Е.М. Паниной – Санкт-Петербург, ООО Сборка, **2025**. – с.165. ISBN 585-2-63103-5

Антоненко Д. В., Скрыльникова М.А. Синтез новых тетразолсодержащих производных 2-гидразинилпиримидин-4-онов. Тезисы стендового доклада Всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений KOST-2025. 15-19 сентября. г. Владикавказ, **2025**. с. 208.

Спасибо за внимание !