

В. Р. Ахметова (д.х.н., проф.)^{1а}, Н. С. Ахмадиев (к.х.н., с.н.с.)^{1б},
Э. М. Галимова (м.н.с.)^{1б}, Р. В. Кунакова (академик АН РБ, д.х.н., проф.)²

РАЗРАБОТКА ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
^а лаборатория гетероатомных соединений, ^б лаборатория молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии

450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: vnirara@mail.ru

² Академия наук Республики Башкортостан
450008, г. Уфа, ул. Кирова, 15; e-mail: kunakova@anrb.ru

V. R. Akhmetova¹, N. S. Akhmadiev¹, E. M. Galimova¹, R. V. Kunakova²

DEVELOPMENT OF PROMISING DRUG AGENTS FOR THERAPY OF DIABETES MELLITUS

¹ Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Ufa Federal Research Center of the RAS
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia; e-mail: vnirara@mail.ru

² Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
450008, Ufa, st. Kirova, 15; e-mail: kunakova@anrb.ru

Представлены достижения уфимских химиков по поиску ингибиторов α -амилазы, синтезированных в лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН, ингибирующая активность которых изучена *in vitro* химиками кафедры современных технологий пищевых индустрий УГНТУ (профессор Р.А. Зайнуллин) и *in silico* химиком кафедры физической химии и химической экологии УУНиТ (профессор В.Р. Хайруллина). Установлено, что ингибирование α -амилазы в зависимости от структуры синтезированных молекул может проходить по конкурентному и неконкурентному механизму.

Ключевые слова: диверсифицированно-ориентированный синтез; ингибиторы α -амилазы; сахарный диабет второго типа; сульфанил пиразолы; таргетная терапия

Работа выполнена в рамках проектной части государственных заданий FMRS-2025-0037 и FMRS-2025-0041. Структурные исследования соединений проведены в Центре коллективного пользования «Агидель» при Институте нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Achievements of Ufa chemists in the search for α -amylase inhibitors synthesized in the laboratory of heteroatomic compounds of the Institute of Petrochemistry and Catalysis of the Ufa Federal Research Center of the RAS, the inhibitory activity of which was studied *in vitro* by chemists of the Department of Modern Technologies of Food Industry of the Ufa State Petroleum Technological University (Professor R.A. Zainullin) and *in silico* by a chemist of the Department of Physical Chemistry and Chemical Ecology of the Ufa University of Science and Technology (Professor V.R. Khayrullina) were presented. It has been established that inhibition of α -amylase, depending on the structure of the synthesized molecules, can occur by a competitive and non-competitive mechanism.

Key words: α -amylase inhibitors; diversity-oriented synthesis; sulfanyl pyrazoles; targeted therapy; type 2 diabetes mellitus

The work was carried out within the framework of the design part of the state tasks FMRS-2025-0037 and FMRS-2025-0041. Structural studies of the compounds were carried out at the Agidel Shared Use Center at the Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of the RAS.

Дата поступления 01.02.25

В мире и в Российской Федерации продолжается рост заболеваемости сахарным диабетом. Причем с 2000 года численность пациентов увеличилась более чем в 2 раза. В России от сахарного диабета второго типа (СД2Т) страдает около 9 млн человек (7% населения). Проблема СД2Т возникает в том случае, когда поджелудочная железа вырабатывает достаточно инсулина, но вследствие нарушения ее функций не может обеспечить транспортировку молекул глюкозы в клетки организма. В результате повышается содержание глюкозы в крови (гипергликемия), нарастает глюкозотоксичность и происходит гликирование гемоглобина (HbA1c) с дальнейшим повреждением многих органов¹.

В последние годы инновационным подходом для лечения болезней является концепция на применении таргетных препаратов, которые ингибируют определенные биологические молекулярные мишени (белки, ферменты, киназы), несущие мутацию или другие генетические изменения, иницируя болезнь. К числу моно-таргетных препаратов для терапии СД2Т относятся углеводные ингибиторы α -амилазы, α -глюкозидазы (акарабоза), азоловые и азиновые ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа ДПП-4 (ситаглиптин), а к мульти-таргетным – бигуанид метформин и тиазолидиндионы.

В настоящей работе представлены достижения о синтезированных нами соединениях, перспективных в качестве ингибиторов фермента α -амилазы.

Фермент α -амилаза (гликозил-гидролаза) расщепляет крахмал до олигосахаридов путем разрыва α -1,4-гликозидных связей. Поджелудочная железа и слюнные железы выделяют амилазу,

гидролизуют крахмал до ди- и трисахаридов, которые, в свою очередь, превращаются другими ферментами в глюкозу.

Известно, что ингибирование α -амилазы возможно фенольными соединениями, флаваноидами², а также S-замещенными пиразолами³. В лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН разработаны методы синтеза аминометилированных фенолов и сульфанилзамещенных азолов на основе мультикомпонентных реакций амина- и тиометилирования. С учетом доступности и перспективности данных соединений с возможной функцией ингибиторов α -амилазы был проведен поиск антидиабетических агентов среди синтезированных соединений^{4,5}.

Для разработки ингибиторов α -амилазы в качестве таргетных агентов нами предложено использование стратегии диверсифицированно-ориентированного синтеза (ДОС) серии сульфанилзамещенных бис-дикетонов⁵⁻⁹. Благодаря структурному разнообразию полученных соединений данная стратегия позволяет охватить большую область биологической активности⁸⁻¹².

Метод получения базовых молекул основан на *one-pot* мультикомпонентной реакции (МКР) тиометилирования двух молекул ацетилацетона, формальдегида и молекулы 1,2-этандитиола⁷. Используя данную МКР, осуществлено несколько подходов к диверсификации сульфанил бис-дикетонов: диверсификация гидразинами⁵, гидроксиламином⁹, тиолами¹⁰ с последующим взаимодействием с солями Pt, Pd и Cu в синтезе соответствующих хелатных комплексов¹¹⁻¹³. Структуры синтезированных соединений, проявляющих выраженную ингибирующую активность в отношении α -амилазы, представлены на рис. 1.

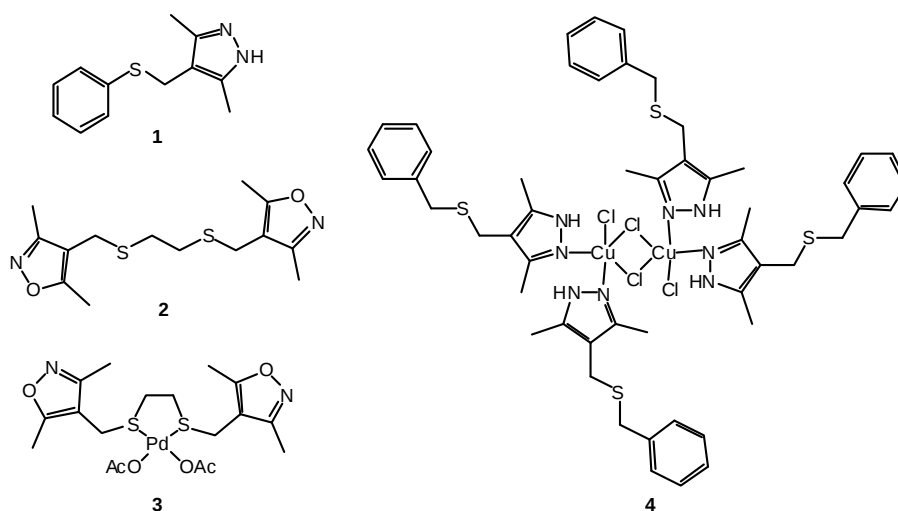


Рис. 1. Структуры соединений-лидеров, ингибирующих фермент α -амилаза: **1** – фенилсульфанилпиразол; **2** – бис(сульфанилизоксазол); **3** – водорастворимый комплекс палладия(II) с бис(сульфанилизоксазолом); **4** – комплекс меди(II) с бензилсульфанилпиразолом

На основании графика Лайнуивера-Берка в обратных двойных координатах и характера расположения кривых установлено, что фенилсульфанилпиразол **1** и комплекс меди(II) с бензилсульфанилпиразолом **4** ингибирует фермент α -амилазу по конкурентному типу, а бис(сульфанилизоксазол) **2** и водорастворимый комплекс палладия(II) с бис(сульфанилизоксазолом) **3** – по неконкурентному типу¹⁴.

Для подтверждения полученных результатов и лучшего понимания механизма ингибирования все полученные соединения были сопоставлены с активным центром фермента α -амилазы методом молекулярного докинга. Установлено, что для соединений лидеров-активности подтверждается высокая комплементарность исследуемых молекул к ферменту α -амилаза. Соединения **1** и **2** при

позиционировании в активном центре α -амилазы образуют два близко расположенных кластера⁵.

Таким образом, разработан ДОС подход к сульфанилдикетонам как перспективных базовых молекул для конструирования синтетических ингибиторов α -амилазы, позволяющий получать на основе МКР широкий спектр производных. Установлено, что сульфанилазольные ингибиторы имеют большую аффинность к ферменту α -амилаза, чем лекарственный препарат акарбоза. Междисциплинарными исследованиями уфимских ученых из ИНК УФИЦ РАН, УГНТУ и УУНиТ впервые показано, что металлокомплексные соединения с сульфанилазольными лигандами, ингибирующие фермент по конкурентному или неконкурентному механизму, являются малотоксичными и представляют интерес для дальнейших биоиспытаний *in vivo*.

Литература

1. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения 2019 г. Что нового? // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №4. – С.329-339.
2. Kim H.J., Lee W., Yun J.-M. Luteolin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production and its epigenetic mechanism in human monocytes // *Phytother. Res.* – 2014. – V.28, №9. – Pp. 1383-1391.
3. Саватеева Е.А., Емельянов В.В., Мусальникова А.В., Сидорова Л.П., Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Черешнев В.А. Серусодержащие гетероциклические соединения с потенциальной противодиабетической активностью // *Chimica Techno Acta.* – 2014. – V.1, №3. – С.83-86.
4. Ахметова В.Р., Галимова Э.М., Зайнуллин Р.А., Хайруллина В.Р., Кунакова Р.В. Ингибитор α -амилазы на основе комплекса меди(II) с 2-[(диметиламино)метил]арбутиновым лигандом: синтез, молекулярный докинг и оценка *in vitro* типа ингибирования // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – Т.72, №7. – С.1661-1672.
5. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Zainullin R.A., Khayrullina V.R., Mescheryakova E.S., Glushkova N.A. Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of inhibitory activity towards α -amylase of bis-azole scaffolds linked by an alkylsulfanyl chain // *Can. J. Chem.* – 2020. – V.98. – Pp. 725-735.
6. Ахмадиев Н.С., Ахметова В. Р., Бойко Т.Ф., Ибрагимов А.Г. Катализируемая никелем многокомпонентная гетероциклизация 2,4-пентандиона в сульфанилметил-1Н-пиразолы // ХГС. – 2018. – Т.54, №3. – С.344-350.
7. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Starikova Z.A., Tulyabaev A.R., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G. Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1,3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl)alkanes // *Tetrahedron.* – 2015. – V.71, №40. – Pp. 7722-7728.

References

1. Kononenko I.V., Smirnova O.M., Maiorov A.Iu., Shestakova M.V. *Klassifikatsiya sakharnogo diabeta. Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya 2019 g. Chto novogo?* [Classification of diabetes. World health organization 2019. What's new]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes Mellitus], 2020, vol.23, no.4, pp.329-339.
2. Kim H.J., Lee W., Yun J.-M. [Luteolin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production and its epigenetic mechanism in human monocytes]. *Phytother. Res.*, 2014, vol.28, no.9, pp.1383-1391.
3. Savateeva E.A., Emelyanov V.V., Musalnikova A.V., Sidorova L.P., Maksimova N.E., Mochulskaya N.N., Chereshev V.A. *Serusoderzhashchie geterotsiklicheskie soedineniya s potentsial'noy protivodiabeticheskoy aktivnost'yu* [Sulfur-containing heterocyclic compounds with potential antidiabetic activity]. *Chimica Techno Acta*, 2014, vol.1, no.3, pp.83-86.
4. Akhmetova V.R., Galimova E.M., Zainullin R.A., Khairullina V.R., Kunakova R.V. [α -Amylase inhibitor based on the copper(II) complex with 2-[(dimethylamino)methyl]arbutin ligand: synthesis, molecular docking, and *in vitro* assay of the inhibition type]. *Russ. Chem. Bull.*, 2023, vol.72, pp.1661-1672.
5. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Zainullin R.A., Khayrullina V.R., Mescheryakova E.S., Glushkova N.A. [Synthesis, *in vitro* and *in silico* studies of inhibitory activity towards α -amylase of bis-azole scaffolds linked by an alkylsulfanyl chain]. *Can. J. Chem.*, 2020, vol.98, pp.725-735.
6. Akhmadiev N.S., Akhmetova V.R., Boiko T.F., Ibragimov A.G. [Nickel-catalyzed multicomponent heterocyclization of 2,4-pentanedione to sulfanyl-methyl-1H-pyrazoles]. *Chemistry of heterocyclic compounds*, 2018, vol.54, no.3, pp.344-350.
7. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Starikova Z.A., Tulyabaev A.R., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G. [Catalytic multicomponent thiomethylation of aliphatic 1,3-diketones as efficient one-pot synthesis of novel bis(1,3-diketone-2-ylmethylsulphanyl)alkanes]. *Tetrahedron*, 2015, vol.71, no.40, pp.7722-7728.

8. Akhmadiev N., Mescheryakova E., Khayrullina V., Khalilov L., Akhmetova V. DOS strategy, crystal structure and *in-silico* evaluation of the anti-inflammatory activity of hydroxysulfanylazole derivatives // *J. Chin. Chem. Soc.*– 2022.– V.69, №11.– Pp.1954-1967.
9. Akhmetova V.R., Galimova R.A., Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Khisamutdinov R.A., Nurtdinova G.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents // *Adv. Pharm. Bull.*– 2018.– V.8, №2.– Pp.267-275.
10. Akhmadiev N.S., Galimzyanova N.F., Tyumkina T.V., Akhmetova V.R. Bis(4-fluorophenylmethylsulfanyldiketones): synthesis, structure and fungicidal properties // *J. Sulfur Chem.*– 2025.– V.46, №2.– Pp.260-271.
11. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Gubaidullin A.T., Samigullina A.I., Glazyrin A.B., Sadykov R.A., Ishmetova D.V., Vakhitova Y.V. Novel binuclear copper(II) complexes with sulfanylpirazole ligands: Synthesis, crystal structure, fungicidal, cytostatic, and cytotoxic activity // *Metallomics.*– 2024.– V.16, №6.– P.mfae024.
12. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Abdullin M.F., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A. Synthesis of new N,N'-Pd(Pt) complexes based on sulfanyl pyrazoles, and investigation of their *in vitro* anticancer activity // *RSC Adv.*– 2020.– V.10.– Pp.15116-15123.
13. Akhmadiev N.S., Mescheryakova E.S., Khisamutdinov R.A., Lobov A.N., Abdullin M.F., Ibragimov A.G., Kunakova R.V., Akhmetova V.R. Synthesis, structure and catalytic activity of novel five-membered Pd(II) and Pt(II) metallaheterocycles based on 1,2-bis(3,5-dimethylisoxazol-4-yl-methylsulfanyl)ethane // *J. Organomet. Chem.*– 2018.– V.872.– Pp.54-62.
14. Maksimov V., Zaynullin R., Akhmadiev N., Segura-Ceniceros E.P., Martinez Hernandez J.L., Bikbulatova E., Akhmetova V., Kunakova R., Ramos R., Ilyina A. Inhibitory effect of 4,4'-[ethane-1,2-diylbis(sulfandiylmethanediyl)]bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazole) and its derivatives on alpha-amylase activity // *Med. Chem. Res.*– 2016.– V.25.– Pp.1384-1389.
8. Akhmadiev N., Mescheryakova E., Khayrullina V., Khalilov L., Akhmetova V. [DOS strategy, crystal structure and *in-silico* evaluation of the anti-inflammatory activity of hydroxysulfanylazole derivatives]. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2022, vol.69, no.11, pp.1954-1967.
9. Akhmetova V.R., Galimova R.A., Akhmadiev N.S., Galimova A.M., Khisamutdinov R.A., Nurtdinova G.M., Agletdinov E.F., Kataev V.A. [Synthesis of bis(isoxazol-4-ylmethylsulfanyl)alkanes and some metal complexes as a hepatoprotective agents]. *Adv. Pharm. Bull.*, 2018, vol.8, no.2, pp.267-275.
10. Akhmadiev N.S., Galimzyanova N.F., Tyumkina T.V., Akhmetova V.R. [Bis(4-fluorophenylmethylsulfanyldiketones): synthesis, structure and fungicidal properties]. *J. Sulfur Chem.*, 2025, vol.46, no.2, pp.260-271.
11. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Gubaidullin A.T., Samigullina A.I., Glazyrin A.B., Sadykov R.A., Ishmetova D.V., Vakhitova Y.V. [Novel binuclear copper(II) complexes with sulfanylpirazole ligands: Synthesis, crystal structure, fungicidal, cytostatic, and cytotoxic activity]. *Metallomics*, 2024, vol.16, no.6, p.mfae024.
12. Akhmetova V.R., Akhmadiev N.S., Abdullin M.F., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.A. [Synthesis of new N,N'-Pd(Pt) complexes based on sulfanyl pyrazoles, and investigation of their *in vitro* anticancer activity]. *RSC Adv.*, 2020, vol.10, pp.15116-15123.
13. Akhmadiev N.S., Mescheryakova E.S., Khisamutdinov R.A., Lobov A.N., Abdullin M.F., Ibragimov A.G., Kunakova R.V., Akhmetova V.R. [Synthesis, structure and catalytic activity of novel five-membered Pd(II) and Pt(II) metallaheterocycles based on 1,2-bis(3,5-dimethylisoxazol-4-yl-methylsulfanyl)ethane]. *J. Organomet. Chem.*, 2018, vol.872, p. 54-62.
14. Maksimov V., Zaynullin R., Akhmadiev N., Segura-Ceniceros E.P., Martinez Hernandez J.L., Bikbulatova E., Akhmetova V., Kunakova R., Ramos R., Ilyina A. [Inhibitory effect of 4,4'-[ethane-1,2-diylbis(sulfandiylmethanediyl)]bis(3,5-dimethyl-1H-pyrazole) and its derivatives on alpha-amylase activity]. *Med. Chem. Res.*, 2016, vol.25, p. 1384-1389.