

β -(2R,3S,5R)-2-(ГИДРОКСИМЕТИЛ)-6-(5-ФЕНИЛ-2H-ТЕТРАЗОЛ-2-ИЛ) ТЕТРАГИДРО-2H-ПИРАН-3,4,5-ТРИОЛ. СИНТЕЗ И КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Павлюкова Ю. Н.¹, Певзнер Л. М.¹, Гукова П. А.¹,
Новожилова Д. Д.¹, Данагулян Г. Г.², Островский В. А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Санкт-Петербург, Россия

² Российско-Армянский (Славянский) университет, Ереван, Армения

Контактная информация:
Островский Владимир Аронович,
ФГБОУ ВО «СПбГТИ (ТУ)»,
Московский пр., д. 24–26/49, лит. А,
Санкт-Петербург, Россия, 190013.
E-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.08.2023
и принята к печати 20.11.2023.

Резюме

Актуальность. Актуальной проблемой создания отечественного производства современных лекарственных средств в условиях санкционного давления является молекулярный дизайн и разработка рациональных методов синтеза активных фармацевтических ингредиентов оригинальных препаратов и молодых генериков. **Цель.** В настоящей работе выполнен компьютерный прогноз биологической активности β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола **1** — соединения, в молекуле которого присутствуют два перспективных фармакофорных фрагмента: тетразол и галактопиранозил. Оба фрагмента изучаемой молекулы активно используются ведущими научными центрами для молекулярного конструирования и синтеза перспективных активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) современных лекарственных средств. **Материалы и методы.** С этой целью использовали последние версии программы PASS в сочетании с молекулярным докингом и скорингом в программе AutoDock Vina. **Результаты.** На основании данных компьютерного прогноза показано, что описываемое соединение может обладать мультитаргетной биологической активностью. **Заключение.** Предложен рациональный, пригодный для масштабирования метод синтеза соединения **1**, которое рекомендовано для тестирования *in vitro*, *in vivo* активности.

Ключевые слова: гибридная молекула, прогноз биоактивности, синтез, тетразолгалактопиранозил.

Для цитирования: Павлюкова Ю.Н., Певзнер Л.М., Гукова П.А. и др. β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол. Синтез и компьютерный прогноз биологической активности. Трансляционная медицина. 2023;10(6):495-506. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-495-506. EDN: HNQXFD

β -(2R,3S,5R)-2-(HYDROXYMETHYL)-6-(5-PHENYL-2H-TETRAZOLE-2-YL) TETRAHYDRO-2H-PIRAN-3,4,5-TRIOI. SYNTHESIS AND COMPUTER PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY

Yulia N. Pavlyukova¹, Leonid M. Pevsner¹, Polina A. Gukova¹,
Darya D. Novozhilova¹, Gevorg G. Danagulyan²,
Vladimir A. Ostrovskii¹

¹ State Institute of technology, Saint Petersburg, Russia

² Russian-Armenian (Slavonic) University, Yerevan, Armenia

Corresponding author:
Vladimir A. Ostrovskii,
State Institute of technology,
Moskovsky prosp., 24–26/49, Letter A,
Saint Petersburg, Russia, 190013.
E-mail: va_ostrovskii@mail.ru

Received 01 August 2023; accepted
20 November 2023.

Abstract

Background. An urgent problem of creating a domestic production of modern medicines under the conditions of sanctions pressure is the molecular design and development of rational methods for the synthesis of active pharmaceutical ingredients of original drugs and young generics. **Objective.** In this work, a computer prediction of the biological activity of β -(2R,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-6-(5-phenyl-2H-tetrazole-2-yl) tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol **1** — compounds, in the molecule of which there are two promising pharmacophore fragments, was performed: tetrazolyl and galactopyranosyl. Both fragments of the studied molecule are actively used by leading scientific centers for the molecular design and synthesis of promising active pharmaceutical ingredients (API) of modern medicines. **Design and methods.** For this purpose, the latest versions of the PASS computer complex were used in combination with molecular docking and scoring in the AutoDoc Vina program. **Results.** Based on computer prediction data, it is shown that this compound may have multi-target biological activity. **Conclusion.** A rational, scalable method for the synthesis of compound **1**, which is recommended for testing in vitro, in vivo activity, is proposed.

Key words: bioactivity prediction, hybrid molecule, synthesis, tetrazolyl galactopyranosyl.

For citation: Pavlyukova YuN, Pevsner LM, Gukova PA, et al. β -(2R,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-6-(5-phenyl-2H-tetrazole-2-yl) tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol. Synthesis and computer prediction of biological activity Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(6):495-506 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-6-495-506. EDN: HNXFD

Список сокращений: АФИ — активные фармацевтические ингредиенты, PASS — Prediction of Activity Spectra for Substances, ТЕВАВ — триэтилбензиламмоний бромистый.

Введение

Актуальность проблемы импортозамещения лекарственных средств в условиях санкционного давления на российскую экономику вполне очевидна. Проблема находится в фокусе внимания Правительства РФ [1]. Путь разработки и выпуска на фармацевтический рынок оригинального

лекарственного средства долог и тернист. Этапы производства активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) оригинального лекарственного средства (без учета доклинических и клинических исследований) могут быть представлены в виде пазлов, которые в итоге необходимо сложить в общую картину (рис. 1).

Важнейшим этапом создания АФИ оригинальных лекарственных средств и молодых генериков является разработка рациональных методов тонкого органического синтеза. Более 70 % АФИ лекарственных средств имеют в составе молеку-

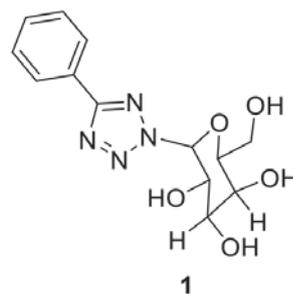
лы фрагментов азот- и кислородсодержащих гетероциклических соединений [2]. Производные тетразола и галактопиранозы входят в число наиболее привлекательных фармакофорных фрагментов для конструирования молекул лекарственных кандидатов и АФИ современных лекарственных средств [3–5].

Тетразольный цикл является биоизостерным аналогом карбоксильной и цис-амидной групп [6]. Вместе с тем, тетразольный цикл в живых системах образует водородные связи, в том числе многоцентровые, что оказывает положительное влияние на образование и устойчивость комплексов «лиганд-рецептор» [3]. Эти и некоторые другие свойства тетразольного цикла делают его перспективным скаффолдом при разработке активных ингредиентов мультитаргетных лекарственных средств [7].

Согласно данным работы [8], полезным фрагментом для конструирования молекул биологически активных соединений является также 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозил. Этот фрагмент весьма перспективен для повышения биодоступности. После снятия ацетильной защиты соединения с галактопиранозильным остатком приобретают растворимость в физиологических средах, а токсичность их по сравнению с агликоном снижается. Подобным строением обладают,

например, индукторы экспрессии генов в растительных клетках [9].

Недавно Kun и соавторы (2018 г.) и Kyriakis и коллеги (2019 г.) [10, 11] опубликовали метод синтеза и некоторые свойства β-(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола **1**. В молекуле этого «гибридного» гетероциклического соединения присутствует как тетразольное кольцо, так и галактопиранозильный цикл.



Компьютерный прогноз биологической активности соединения **1**

Для того чтобы оценить необходимость синтеза и экспериментального тестирования биологической (*in vitro*, *in vivo*) активности, в последнее время используют методы молекулярного моделирования [12, 13]. В настоящей работе мы при-



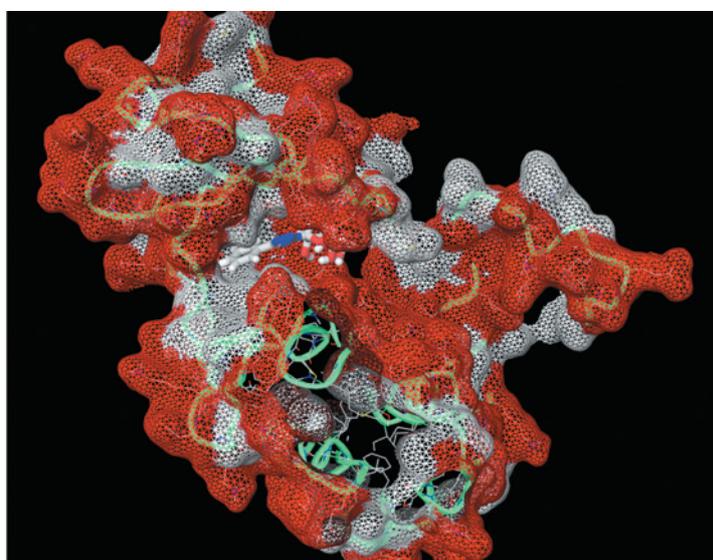
Рис. 1. Этапы разработки АФИ оригинального лекарственного средства

Figure 1. Stages of the development of an API (Active Pharmaceutical Ingredients) original medicines

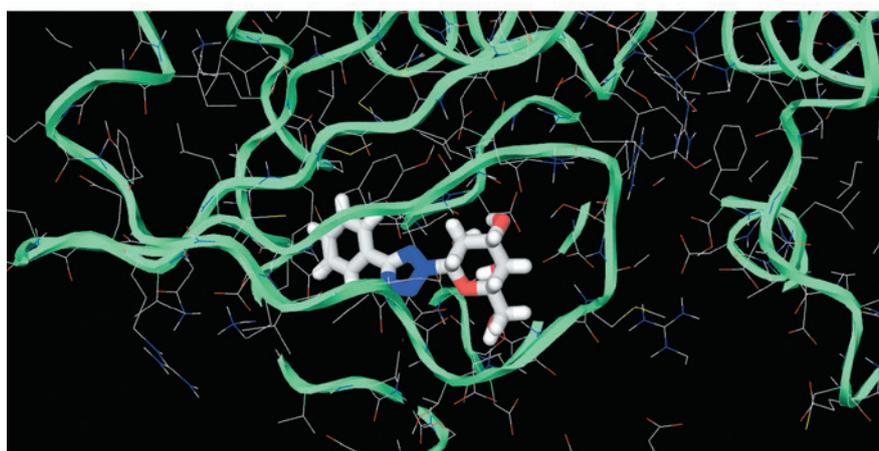
Таблица 1. Результаты прогнозирования активности 1-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)- β -D-галактопиранозы 1 в PASSOnline (classic) и в PASSOnline (2022)

Table 1. Prediction Results for the Activity of 1-(5-Phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl)- β -D-galactopyranose 1 in PASSOnline (classic) and PASSOnline (2022)

Pa	Pi	Activity (Активность)
PASSOnline (classic)		
0.920	0.007	Ингибитор CDP-глицерол глицерофосфотрансферазы (CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor)
PASSOnline (2022)		
0,852	0,005	Антидиабетическая (Antidiabetic)
0,852	0,005	Ингибитор циклофилина D (Cyclophilin D inhibitor)



а



б

Рис. 2. Позиционирование лиганда — молекулы β -(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триола 1 в активном сайте 3'-фосфотрансферазы (докинг): а — объемная, б — ленточная модель макромолекулы биологической мишени

Figure 2. Ligand positioning — molecule of β -(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(hydroxymethyl)-6-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl) tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol 1 in the active site of 3'-phosphotransferase (docking): a — volumetric model, b — ribbon model of the biological target macromolecule

менили online доступные варианты *in silico* для прогноза биологической активности соединения **1**. С этой целью использовали программу PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), с помощью которой попытались выявить наиболее вероятные биологические мишени для соединения **1** [14], а также провели молекулярный докинг и скрининг — процедуры, позволяющие оценить степень комплементарности молекулярной структуры данного соединения в соответствующей активной полости молекулярной мишени, отвечающей за те или иные функции в живых системах [15].

Скрининг проводили как с применением PASSOnline (classic), так и с помощью актуальной версии PASSOnline (2022). В результате были выявлены вероятные активности соединения **1** по отношению к различным биологическим мишеням (табл. 1).

Скрининг с применением программы PASSOnline (classic) показал наибольшее значение вероятностного фактора P_a для оценки проявления ингибирующей активности соединения **1** по отношению к CDP-глицерол глицерофосфотрансферазе (табл. 1). Ингибирование данного

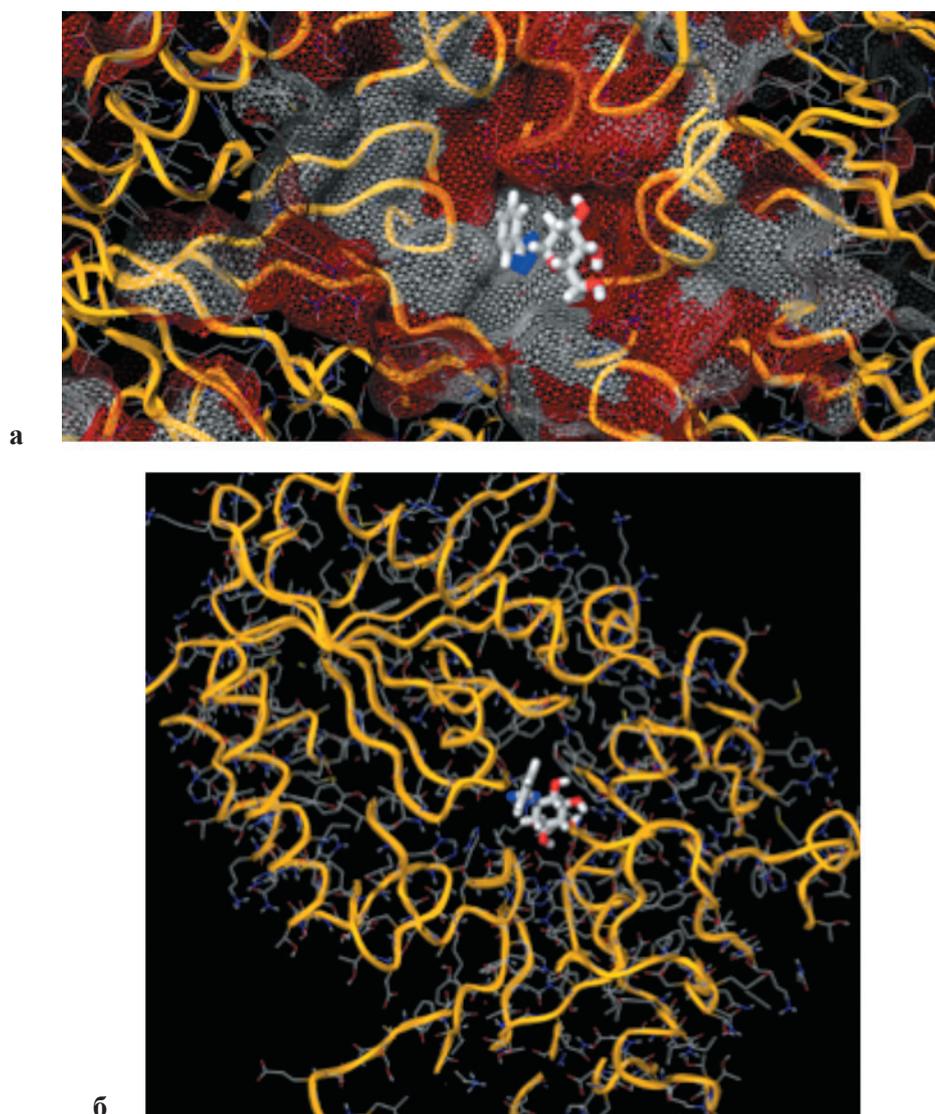


Рис. 3. Позиционирование лиганда — молекулы β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триола **1** в активном сайте дипептидилпептидазы-4: а — объемная, б — ленточная модель макромолекулы биологической мишени

Figure 3. Ligand positioning — molecule of β -(2R,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-6-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl) tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol **1** in the active site of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4): а — volumetric model, б — ribbon model of the biological target macromolecule

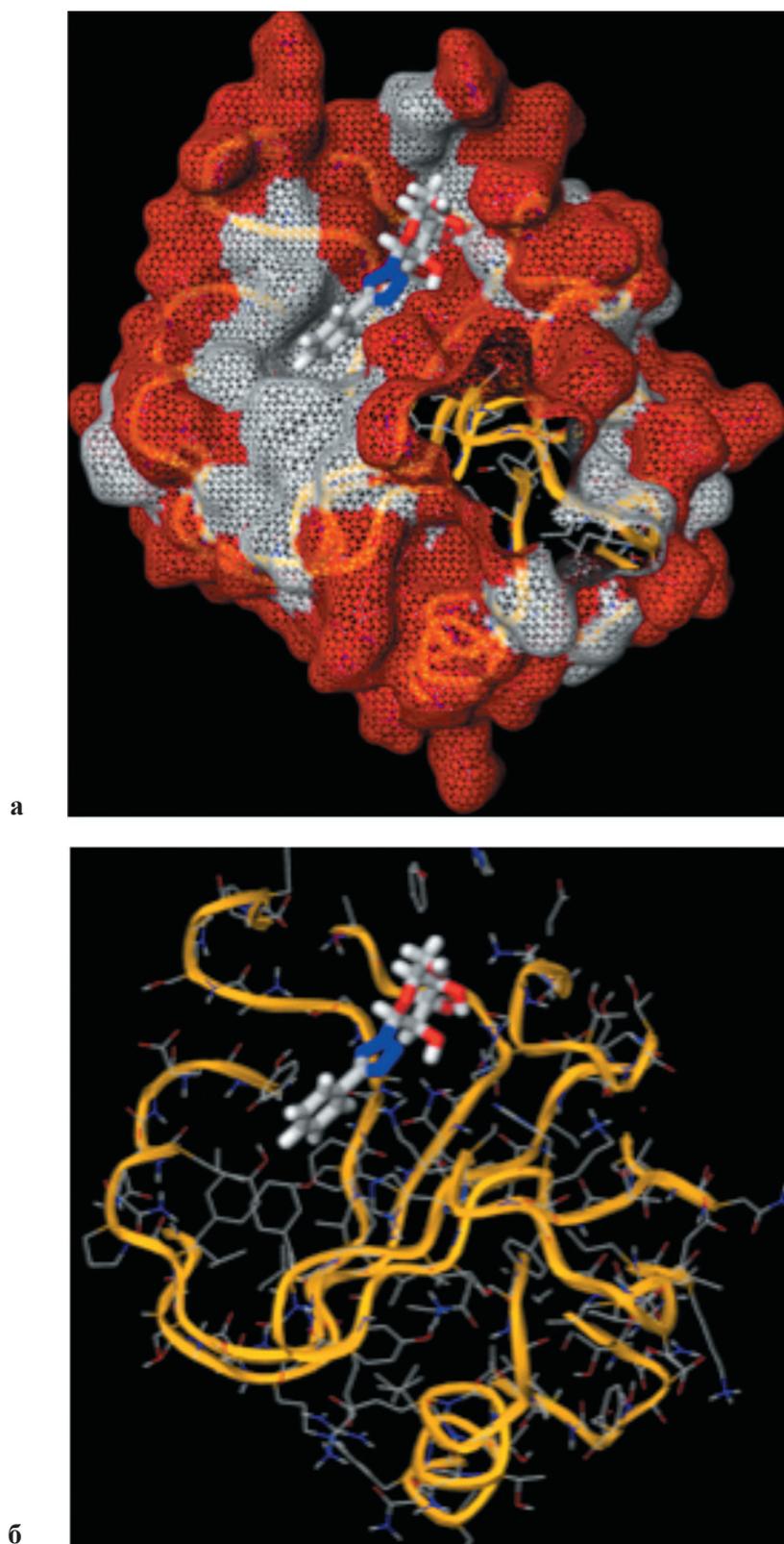


Рис. 4. Позиционирование лиганда — молекулы β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триола 1 в активном сайте фермента циклофилина D (CypD): а — объемная, б — ленточная модель макромолекулы биологической мишени

Figure 4. Ligand positioning — molecule of β -(2R,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-6-(5-phenyl-2*H*-tetrazol-2-yl) tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol 1 in the active site of the enzyme cyclophilin D (CypD): a — volumetric model, b — ribbon model of the biological target macromolecule

фермента является важным фактором регулирования обмена веществ в организме [16]. Мы рассмотрели варианты позиционирования молекулы соединения **1** в активном сайте 3'-фосфотрансферазы (3'-phosphotransferase) — фермента, также относящегося к семейству трансфераз. Данную модель мы нашли в ресурсе доступного пакета программ AutoDock Vina (докинг).

Скоринг показал высокую энергию связывания между β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триолом **1** и 3'-фосфотрансферазой: -8,8 Ккал/моль.

PASSOnline (2022) показал также, что для соединения **1** наблюдаются одинаковые и достаточно высокие значения вероятностного фактора антидиабетической активности и ингибитора циклофилина D (табл. 1). Эти данные косвенно указывают на возможность применения соединения **1** в терапии сахарного диабета 2 типа, а также как средства лечения патологий ЦНС. Из доступного нам ресурса AutoDock Vina мы выбрали дипептидилпептидазу-4 (Dipeptidylpeptidase IV), которая играет важную роль в метаболизме глюкозы. Ингибиторы данного фермента используют в фармакотерапии сахарного диабета 2 типа [17]. Ниже приведены варианты позиционирования молекулы соединения **1** в активном сайте дипептидилпептидазы-4 (рис. 3).

Скоринг показал высокую энергию связывания между β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триолом **1** и активным сайтом дипептидилпептидазы-4: -8,0 Ккал/моль.

Cyclophilin D (CypD) (табл. 1) играет центральную роль в контроле митохондриальной биоэнергетики, регулируя уровень кальция. Ферментативную активность каталитического участка циклофилинов млекопитающих в ряде случаев необходимо блокировать для предотвращения отторжения при аллотрансплантации [19].

Ниже приведены варианты позиционирования молекулы соединения **1** в активном сайте фермента циклофилина D (CypD) (рис. 4).

Скоринг показал достаточно высокую энергию связывания между β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триолом **1** и ферментом циклофилин D (CypD): -7,7 Ккал/моль.

Таким образом, компьютерный прогноз биологической активности β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триола **1** показал значительную вероятность проявления этим соединением мультитаргетной биологической активности.

На следующем этапе настоящей работы мы выполнили синтез соединения **1** с целью обеспечения последующего тестирования *in vitro*, *in vivo*.

Синтез β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил) тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триола **1**

Схема синтеза соединения **1**, по данным работы [10], включает несколько химических стадий. На первой стадии проводят алкилирование 5-фенилтетразола **2** 1- α -бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозой **3** в безводном ацетоне. При этом в качестве катализатора используют K_2CO_3 . В результате образуются два региоизомерных продукта **4** и **5** (схема 1, условия i). Образование двух региоизомеров является следствием механизма электрофильных реакций с участием эндоциклических атомов азота тетразольного кольца, подробно рассмотренного в обзорной статье [19].

Подчеркнем, что для синтеза соединения **1** может быть использован только индивидуальный региоизомер **5**. В работе [10] описано разделение региоизомеров **4** и **5** с помощью колоночной хроматографии. При этом соединение **5** было выделено из смеси региоизомеров в индивидуальном виде. На второй стадии проводят удаление защитных ацетильных групп в стандартных условиях [10, 20] с получением целевого соединения **1**. Очевидно, что наиболее проблемной в схеме синтеза соединения **1** следует считать стадию алкилирования 5-фенилтетразола **2** 1- α -бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозой **3**. Приведенные в статье [10] условия проведения реакции нас не вполне устроили. Во-первых, процесс проводят в среде легковоспламеняющегося растворителя — ацетона, который предварительно тщательно обезвоживают, а во-вторых, катализатор — безводный K_2CO_3 не растворим в ацетоне. Это затрудняет течение реакции, протекающей на границе системы «твердая фаза — жидкость». В-третьих, наблюдается образование двух региоизомеров **4** и **5** (схема 1, условия i). Разделение региоизомеров и выделение ключевого полупродукта **5** выполняли с помощью колоночной хроматографии; элюент гексан-ацетон = 3:1.

В качестве альтернативы мы рассмотрели возможность применения для алкилирования тетразола **2** бромидом **3** методологию межфазного катализа (МФК) [21].

В этом случае алкилирование тетразола **2** бромпроизводным тетраацетилгалактопиранозы **3** проводили в двухфазной системе «хлороформ —

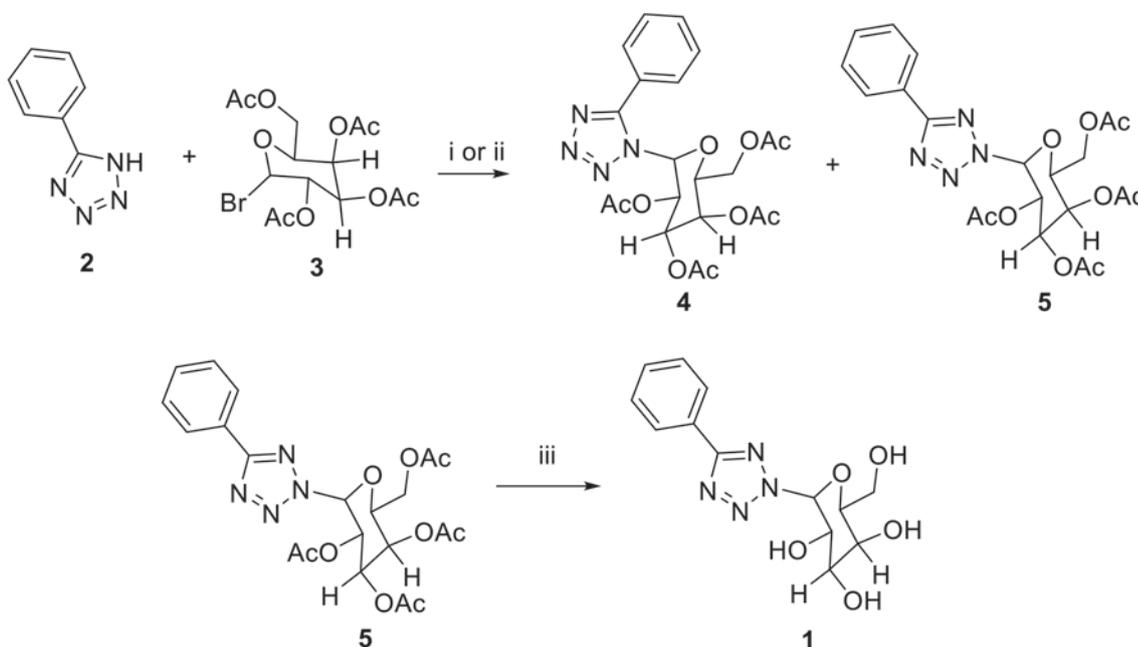
вода». В качестве катализатора межфазного переноса применяли бромистый триэтилбензиламмоний (ТЕВАВ) (схема 1, условия ii).

Для лучшего понимания протекания данного процесса в условиях межфазного катализа рассмотрим цикл Старкса [22, 23] (схема 2).

В водной фазе происходит обмен катионами между натриевой солью 5-фенилтетразола и ТЕВАВ с образованием триэтилбензиламмониевой соли 5-фенилтетразола. Последняя «проникает» в органический слой (хлороформ) через границу раздела фаз, где и вступает в реакцию с 1- α -бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозой

3. Каталитический цикл завершается «возвращением» ТЕВАВ в водный слой.

Как видно из схем 1 и 2, продуктами реакции вне зависимости от условий проведения реакции являются два региоизомера 4 и 5. Вместе с тем, проведение синтеза в условиях межфазного катализа имеет ряд преимуществ, таких как доступность реагентов, безопасность, пригодность к масштабированию. Целевой региоизомер — 1-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопираноза 5 был выделен из реакционной массы с помощью колоночной хроматографии.



i, anhydr. acetone, dried K_2CO_3 , reflux 8h, column chromatography (hexane-acetone=3:1), yield, **4** (17%), **5** (79%) [10];

ii, ТЕВАВ, NaOH, $CHCl_3 - H_2O$, 35°C, 8h, column chromatography (hexane-acetone=3:1), yield, **5** (70%), this work;

iii, MeOH, a few drops 1M solution NaOMe/MeOH, Amberlyst 15 (hydrogen form), column chromatography (hexane-acetone=3:1, yield **1**, 85% [10].

Схема 1. Синтез β -(2R,3R,5R)-2-(ацетоксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетата **5**: i — в гомогенных условиях по данным работы [10]; ii — в условиях межфазного катализа (настоящая работа); iii — удаление защитных групп соединения **5** с образованием β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола **1**

Scheme 1. Synthesis of β -(2R,3R,5R)-2-(acetoxymethyl)-6-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate **5**: i — under homogeneous conditions according to the data from reference [10]; ii — under conditions of heterogeneous catalysis (current work); iii — removal of protective groups from compound **5** to form β -(2R,3S,5R)-2-(hydroxymethyl)-6-(5-phenyl-2H-tetrazol-2-yl) tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol **1**

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker DPX-400 (с рабочими частотами на ядрах ^1H , ^{13}C 400,13 и 100,6 МГц соответственно). В качестве растворителя при записи спектра синтезированных соединений использовали сигнал растворителя ДМСО- d_6 (δ , м.д.: 2,50 и 39,52 для ЯМР ^1H и ^{13}C соответственно).

Температуру плавления определяли на приборе марки ПТП со скоростью нагрева 1°C в минуту в интервале плавления.

В качестве перемешивающих устройств использовали магнитную мешалку IKA C-MAG HS 7 и диспергатор IKA T18 basic ULTRA-TURRAX.

ТСХ проводили на пластинах Merck Kieselgel 60F254 с проявлением пятен под УФ-лампой (λ 254 нм).

Для отгонки растворителей использовали роторный испаритель LABOROTA – 4002 – digital WB.

Колоночную хроматографию проводили на сорбенте силикагель SiliaFlash Irregular Silica Gel GE60 с применением элюента гексан-ацетон = 3:1. Параметры колонки: $h = 30$ см, $d = 2$ см.

Масс-спектр записывали на жидкостном хромато-масс-спектрометре (ВЖХ-МС) HP 1200

фирмы Agilent с масс-спектрометрическим детектором TripleQuard 6460 с источником ионизации «электроспрей» (ESI), растворитель — метанол.

Спектры ИК записывали на ИК-Фурье спектрометре Shimadzu FTIR-8400+ в таблетках KBr.

 β -(2R,3R,5R)-2-(ацетоксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат 5

К смеси 1 г (2,43 ммоль) 1- α -бром-2,3,4,6-тетраацетил-D-галактопиранозы, 0,55 г (2,02 ммоль) триэтилбензиламмония бромид и 25 мл хлороформа прибавляли раствор 0,7 г (4,79 ммоль) 5-фенилтетразола, в 8,9 г 0,6 н. водного раствора гидроксида натрия. Двухфазную систему нагревали до 35°C при интенсивном перемешивании в течение 8 ч. с применением высокоскоростного диспергатора (3000 об. мин.). После охлаждения до комнатной температуры отделяли водную фазу, органическую промывали в делительной воронке 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия (3 x 25 мл), затем дистиллированной водой (2 x 25 мл) и сушили безводным сульфатом магния. После сушки хлороформ удаляли на ро-

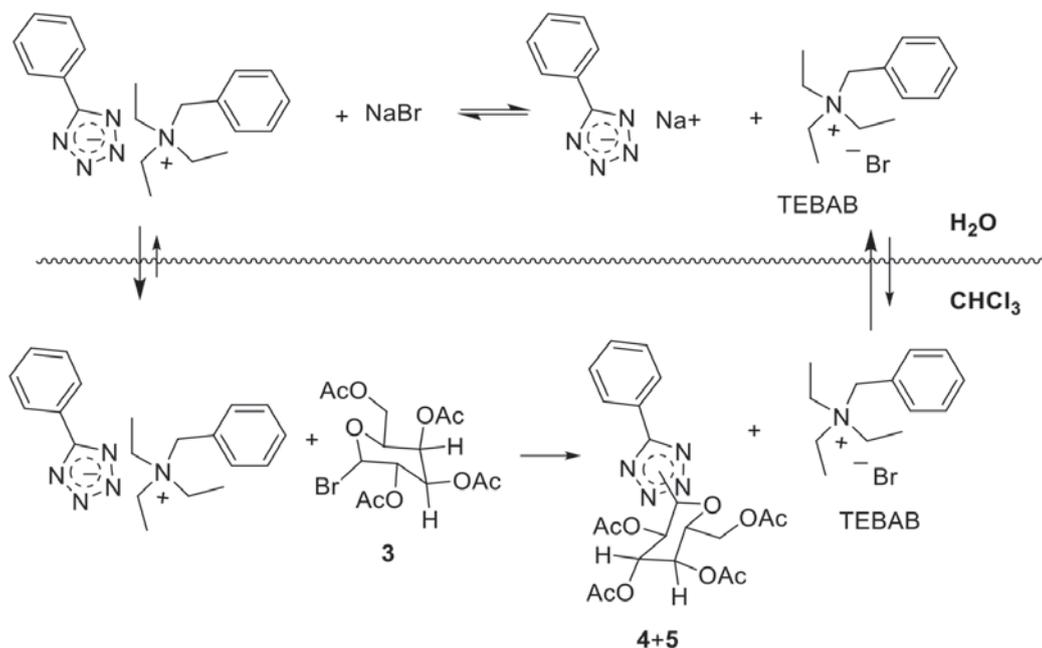


Схема 2. Цикл Старкса для алкилирования натриевой соли 5-фенилтетразола 2 1- α -бром-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-D-галактопиранозой 3. Двухфазная система «хлороформ — вода»; катализатор межфазного переноса: триэтилбензиламмоний бромистый (TEBAB)

Scheme 2. Starks cycle for alkylation of the sodium salt of 5-phenyltetrazole 2 1- α -bromine-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-galactopyranose 3. Two-phase system “chloroform — water”; interphase transfer catalyst: triethylbenzylammonium bromide (TEBAB)

торном испарителе. Разделение региоизомеров **4** и **5** (схема 1, условия ii) выполняли с помощью колоночной хроматографии. Выход соединения **5** 0,8 г (70 %), т. пл. 125–127 °С. $R_f = 0,79$ (дихлорметан–метанол = 97:3 (25°C)). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. [DMSO-d₆]: 8,22–8,20 (2H, м, C₆H₅), 7,55–7,51 (3H, м, C₆H₅), 6,16–6,10 (2H, д, H_{2,4}-Glu), 5,6–5,59 (1H, д, 1H-Glu), 5,34–5,29 (2H, д, 3H-Glu), 4,34–4,30 (1H, д, 5H-Glu), 4,28–4,17 (углеводы), 2,29 (3H, с, CH₃CO), 2,18 (3H, с, CH₃CO), 2,07 (3H, с, CH₃CO), 2,05 (3H, с, CH₃CO), 1,86 (2H, с, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. [DMSO-d₆]: 170,37 (C=O), 170,25 (C=O), 170,01 (C=O), 168,24 (C=O), 165,74 (C=O), 132,45 (C⁴-C₆H₅), 130,91–130,83 (C⁵-C₆H₅), 128,85–128,81 (C⁶-C₆H₅), 127,22–126,69 (C¹-C₆H₅), 87,36 (C¹-Glu), 74,11(C²-Glu), 71,29 (C⁴-Glu), 68,16–67,22 (C³-Glu), 66,79 (C⁵-Glu), 61,23 (CH₂), 22,3 (CH₃), 20,76 (CH₃), 20,67 (CH₃), 20,55 (CH₃). Масс-спектр, m/z: 475,9102 [M + Na]⁺ (вычислено для C₂₁H₂₄N₄O₉: 475,9102). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1022–1468 тетразол (вал., вал-деф.), 1531 C-C (аромат.) фенильного кольца, 1750 C=O (ацетильная группа), 3450 C-H (аромат.).

β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол **1**

Удаление защитных ацетильных групп β -(2R,3R,5R)-2-(ацетоксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетата **5**, выделение и очистку соединения **1** проводили в соответствии с данными работы (схема 1, условия iii) [10]. Выход и свойства целевого соединения **1** соответствуют литературным данным [10].

Заключение

Выполнен *in silico* прогноз биологической активности β -(2R,3S,5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триола **1**, в молекуле которого сочетаются тетразольное кольцо и галактопиранозный цикл. По данным компьютерного прогноза исследуемое соединение с высокой вероятностью способно проявлять мультитаргетную активность. Например, активность против диабета 2 типа. Предложен рациональный метод синтеза соединения **1**, который может быть воспроизведен не только в лабораторном масштабе, но также в условиях опытно-промышленного производства [24].

Результаты данного исследования позволяют рекомендовать β -(2R,3S, 5R)-2-(гидроксиметил)-6-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил) тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол **1** для тестирования

in vitro, *in vivo* активности в профильных научных центрах. Планируется передача образцов соединений для исследования биологической активности в Центр экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России, ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И. П. Павлова» Минздрава России.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 20-53-05010 Arm_a, 20RF-138). / The study was carried out with the financial support by the Russian Foundation for Basic Research (project 20-53-05010 Arm_a, 20RF-138).

Список литературы / References

1. The action plan (“road map”) for the development of the production of small-tonnage chemicals in the Russian Federation for the period up to 2030 (approved by order of the Government of the Russian Federation of December 15, 2017 No. 2834-р). In Russian [План мероприятий («дорожная карта») по развитию производства малотоннажной химии в Российской Федерации на период до 2030 года (утв. распоряжением Правительства РФ от 15 декабря 2017 г. № 2834-р)].
2. Rao CS. The Chemistry of Process Development in Fine Chemical and Pharmaceutical Industry, 2nd Edition. Wiley, 2007. P. 1328. ISBN: 978-0-470-31995-6.
3. Popova EA, Trifonov RE, Ostrovskii VA. Tetrazoles for biomedicine. Russ. Chem. Rev. 2019;88(6):644–676. In Russian [Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. Тетразолы для биомедицины. Успехи химии, 2019; 88(6):644–676]. DOI: 10.1070/RCR4864.
4. Huang X, Zhang B, Xu H. Synthesis of some monosaccharide-related ester derivatives as insecticidal and acaricidal agents. Bioorganic Med. Chem. Lett. 2017; 27(18):4336–4340. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.08.031.
5. El-Sayed HA, Moustafa AH, Haikal AE-FZ, et al. Synthesis, antitumor, and antimicrobial activity of 40(4-chlorophenyl)-3-cyano-2-(β -O-glycosyloxy)-6-thien-2-yl)nicotinonitrile. Eur. J. Med. Chem. 2011;47(7):2948–2954. DOI: 10.1016/j.ejmech.2011.04.019.
6. Herr RJ. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods.

- Bioorg. Med. Chem. 2002;10(11):3379–3393. DOI: 10.1016/S0968-0896(02)00239-0.
7. Ostrovskii VA, Popova EA, Trifonov RE. Tetrazoles. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*. Oxford: Elsevier. 2022;6:182–232. DOI: 10.1016/B978-0-12-818655-8.00131-1.
 8. Pevzner LM, Petrov ML, Erkhiteva EB, et al. Synthesis of glycosides with 4-(4-hydroxyphenyl)-1,2,3-thia- and -selenadiazole aglycones. *Russ. J. Gen. Chem.* 2019; 89:1038–1046. In Russian [Певзнер Л.М., Петров М.Л., Эрхитева Е.Б. и др. Синтез гликозидов с 4-(4-гидрокси-фенил)-1,2,3-тиа- и селенадiazольными агликонами. *Журнал общей химии.* 2019;89(7):038–1046]. DOI: 10.1134/S1070363219070089.
 9. Joubert P, Beaupere D, Wadouachi A, et al. *J. Nat. Products.* 2004; 67:348–351. DOI: 10.1021/np030281z.
 10. Kun S, Bokor É, Sipos Á, et al. Synthesis of New C- and N-β-D-Glucopyranosyl Derivatives of Imidazole, 1,2,3-Triazole and Tetrazole, and Their Evaluation as Inhibitors of Glycogen Phosphorylase. *Molecules.* 2018;23(3):666. DOI: 10.3390/molecules23030666.
 11. Kyriakis E, Karra AG, Papaioannou O, et al. The architecture of hydrogen and sulfur σ-hole interactions explain differences in the inhibitory potency of C-β-D-glucopyranosyl thiazoles, imidazoles and an N-β-D glucopyranosyl tetrazole for human liver glycogen phosphorylase and offer new insights to structure-based design. *Bioorg. Med. Chem.* 2019; 28(1):115196. DOI: 10.1016/j.bmc.2019.115196.
 12. Kubinyi H, Folkers G, Martin YC. *3D QSAR in Drug Design: ligand-protein interactions and molecular similarity.* Kluwer Academic Publishers, 2002. P. 428 p.
 13. Holtje H-D, Sippl V, Rognan D, et al. *Molekulyarnoe modelirovanie: teoriya i praktika.* 3rd Edition. Moscow: Binom Publ., 2015. P. 320. In Russian [Хельте Х.-Д., Зиппл В., Роган Д. и др. Молекулярное моделирование: теория и практика. 3-е изд. Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2015. С. 309].
 14. Poroikov VV. Computer-Aided Drug Design: from Discovery of Novel Pharmaceutical Agents to Systems Pharmacology. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* 2020;14(3):216–227. In Russian [Поройков В.В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии. *Биомедицинская химия.* 2020;66(1):30–41]. DOI: 10.1134/s1990750820030117.
 15. Lengauer T., Rarey M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1996;6(3):402–406. DOI: 10.1016/S0959-440X(96)80061-3.
 16. Parthasarathy S, Cady RK, Kraushaar DS, et al. Inhibition of diacylglycerol: CDPcholine cholinephosphotransferase activity by dimethylaminoethylp-chlorophenoxyacetate. *Lipids.* 1978;13(2):161–164. DOI: 10.1007/bf02533260.
 17. Green BD, Flatt PR, Bailey CJ. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2006;3(3):159–165. DOI: 10.3132/dvdr.2006.024.
 18. De Wilde AH, Zevenhoven-Dobbe JC, Beugeling C, et al. Coronaviruses and arteriviruses display striking differences in their cyclophilin A-dependence during replication in cell culture. *Virology,* 2018;517:148–156. DOI: 10.1016/j.virol.2017.11.022.
 19. Ostrovskii VA, Koren AO. Alkylation and Related Electrophilic Reactions at Endocyclic Nitrogen Atoms in the Chemistry of Tetrazoles. *Heterocycles.* 2000;53(6):1421–1448. DOI: 10.3987/rev-00-530.
 20. Greene Th, Wuts PGM. *Protected groups in Organic Synthesis.* Third Edition. John Willey & Sons, Inc. N.Y., Chichester, Brisbane, Toronto, Syngapore. 1999. P. 779.
 21. Dehmlow E, Dehmlow S. *Mezhfaznyy kataliz.* Moscow: Mir Publ., 1987. P. 485. In Russian [Демлов Э., Демлов З. Межфазный катализ. М.: Мир. 1987. С. 485].
 22. Koldobskii GI, Ostrovskii VA, Osipova TF. Phase transfer catalysis in the chemistry of heterocyclic compounds. A review. *Chem. Heterocycl. Compd.* 1983;19(11):1141–1154. In Russian [Колдобский Г.И., Островский В.А., Осипова Т.Ф. Межфазный катализ в химии гетероциклических соединений. *Химия гетероциклических соединений.* 1983;11:1443–1459]. DOI: 10.1007/bf00515343.
 23. Goldberg YuSh. Selected chapters of interfacial catalysis. Riga: Craftsmanship. 1989. P. 554. In Russian [Гольдберг Ю.Ш. Избранные главы межфазного катализа. Рига: Зинатне. 1989. С. 554].
 24. Ostrovskii VA. Flexible Production System “AZOLES.” *Izvestiya of Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University).* 2013;28(47): 39–42. In Russian [Островский В.А. Гибкая производственная система «АЗОЛЫ». *Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета).* 2013;28(47):39–42].

Информация об авторах:

Павлюкова Юлия Николаевна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВО «СПбГТИ (ТУ)»;

Певзнер Леонид Маркович, к.х.н., старший научный сотрудник кафедры органической химии ФГБОУ ВО «СПбГТИ (ТУ)»;

Гукова Полина Александровна, студент 5 курса ФГБОУ ВО «СПбГТИ (ТУ)», кафедра химии и технологии органических соединений азота;

Новожилова Дарья Дмитриевна, студент 3 курса ФГБОУ ВО «СПбГТИ (ТУ)», кафедра химии и технологии органических соединений азота;

Данагулян Геворг Грачевич, д.х.н., профессор Российско-Армянского (Славянского) университета, руководитель лаборатории химии азотистых гетероциклов;

Островский Владимир Аронович, д.х.н., профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота ФГБОУ ВО «СПбГТИ (ТУ)».

Authors information:

Yulia N. Pavlyukova, Ph.D., Associate Professor, Department of Chemistry and Technology of nitrogen organic compounds, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University);

Leonid M. Pevzner, Ph.D., Senior Researcher, Department of organic chemistry, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University);

Polina A. Gukova, 5th-year student, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University), Department of Chemistry and Technology of nitrogen organic compounds;

Darya D. Novozhilova, 3rd-year student, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University), Department of Chemistry and Technology of nitrogen organic compounds;

Gevorg G. Danagulyan, D.Sc., Professor, Russian-Armenian (Slavonic) University, Head of laboratory of chemistry of nitrogen heterocycles;

Vladimir A. Ostrovskii, D.Sc., Professor, Department of Chemistry and Technology of nitrogen organic compounds, Saint Petersburg State Technological Institute (Technical University).