

**ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ
ГИДРОКСИБЕНЗАЛЬДЕГИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ
АНАБАЗИНА И ЦИТИЗИНА**

**Маргун Е.Н., Дикусар Е.А., Мукушева Г.К., Сейдахметова Р.Б., Поткин В.И.
Маргун Е.Н.**

Магистрант, младший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,

*г. Минск, Беларусь
margunen0555@gmail.com*

Дикусар Е.А.

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,

*г. Минск, Беларусь
digusar@ifoch.bas-net.by*

Мукушева Г.К.

Кандидат химических наук, профессор, заведующая кафедрой неорганической и технической химии химического факультета УО «Карагандинский национальный исследовательский университет имени академика Е.А. Букетова»,

*г. Караганда, Казахстан
mikushevagulim5@gmail.com*

Сейдахметова Р.Б.

*Кандидат медицинских наук, профессор
УО «Карагандинский медицинский университет»,*

*г. Караганда, Казахстан
rozabat@mail.ru;*

Поткин В.И.

Академик, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений государственного научного учреждения «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси»,

*г. Минск, Беларусь
potkin@ifoch.bas-net.by*

*В условиях аминометилирования Манниха в гидроксibenзальдегидные скаффолды были введены фрагменты алкалоидов анабазина и цитизина. На основе полученных оснований Манниха конденсацией с ампироном синтезированы (Е)-азо-метины. Образцы синтезированных продуктов испытаны на антимикробную, цитотоксическую, анальгетическую и противовоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*. Все испытанные соединения проявили активность разной степени выраженности, лучшую комплексную активность показало соединение **6**.*

Ключевые слова: анабазин; цитизин; гидроксibenзальдегиды; основания Манниха; ампирон; азометины; биологическая активность

EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF NOVEL HYDROXYBENZALDEHYDE DERIVATIVES OF ANABASINE AND CYTISINE ALKALOIDS

Margun E.N.

*Master's student, Junior Researcher of the Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus
margunen0555@gmail.com*

Dikusar E.A.

*Candidate of Chemistry, Senior Researcher, Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus
digusar@ifoch.bas-net.by*

Mukusheva G.K.

*Candidate of Chemistry, Professor, Head of the Department of Inorganic and Technical Chemistry, Faculty of Chemistry, Karaganda National Research University named after Academician E.A. Buketova, Karaganda, Kazakhstan
mukushevagulim5@gmail.com*

Seidakhmetova R.B.

*Candidate of Medical Sciences, Professor, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan
rozabat@mail.ru*

Potkin V.I.

*Academician, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Chemistry of Heterocyclic Compounds, State Scientific Institution "Institute of Physical and Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus", Minsk, Belarus
potkin@ifoch.bas-net.by*

Under Mannich aminomethylation conditions, fragments of the alkaloids anabasine and cytisine were introduced into hydroxybenzaldehyde scaffolds. Based on the obtained Mannich bases, (E)-azomethines were synthesized by condensation with ampyrone. Samples of the synthesized products were tested for antimicrobial, cytotoxic, analgesic, and anti-inflammatory activity in vitro and in vivo. All tested compounds exhibited varying degrees of activity, with compound 6 demonstrating the best complex activity.

Key words: anabasine; cytisine; hydroxybenzaldehydes; Mannich bases; ampyrone; azomethines; biological activity

Введение. Одной из успешных стратегий разработки лекарственных средств является модификация природных соединений. В данном ключе особое значение имеют алкалоиды, которые имеют широкий спектр воздействия на здоровье человека [1]. Среди синтетических подходов в синтезе лекарственных соединений в течение многих лет сохраняется устойчивый интерес к основаниям Манниха. Аминометилирование может быть использовано как для введения фармакофора, так и для регулирования гидрофильно-липофильных свойств лекарственных соединений, что способствует улучшению доставки лекарства в организм человека [2]. Путь разработки новых лекарственных соединений посредством объединения двух фармакофорных фрагментов с иминогруппой ($-C=N-$) в качестве связующего звена перспективен, поскольку такие конъюгаты нивелируют токсическое действие альдегидных и аминных компонентов [3].

Идея этой работы заключается в использовании удобных мультифункциональных гидроксibenзальдегидных линкеров [4] для направленного синтеза конъюгатов, содержащих различные сочетания фармакофорных фрагментов. Модифицируемые алкалоиды анабазин и цитизин воздействуют на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR), благодаря чему применяются для лечения никотиновой зависимости [5]. Ампирон (4-аминоантипирин) известен своими обезболивающим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами [6], поэтому продукты его модификации обладают высоким потенциалом к проявлению биологической активности.

Результаты. По реакции Манниха был получен ряд оснований Манниха **1–4** — производных алкалоидов (анабазина и цитизина) и гидроксibenзальдегидов (ванилина и ванилаля) [7]. Выходы продуктов аминометилирования составили 81–95 %. Далее посредством конденсации между альдегидной группой оснований Манниха и аминogруппой ампирона были получены (*E*)-азометины **5–8** с выходами 78–94 % [8]. Описанные превращения схематично представлены на рисунке 1.

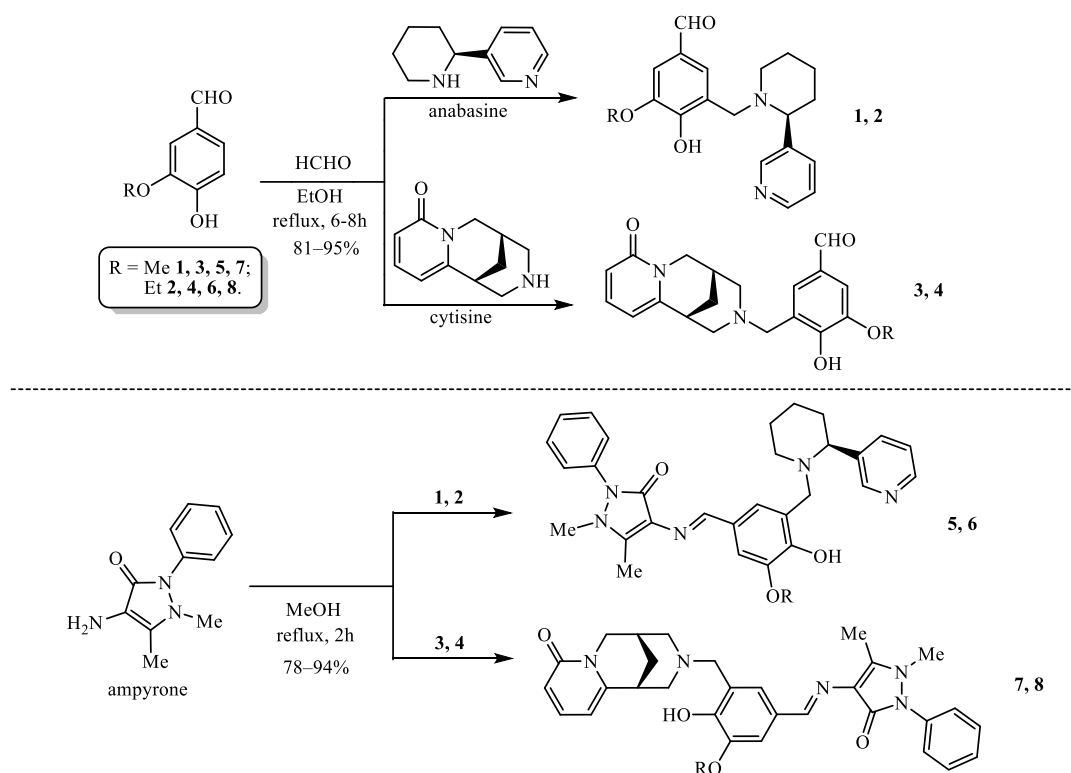


Рис. 1. Схема синтеза оснований Манниха **1–4** и азометинов **5–8**

Для образцов синтезированных соединений **1–3, 5, 6** проведены исследования их антимикробной активности в отношении тест-штаммов грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжевого грибка *Candida albicans* методом серийных разведений с определением минимально-ингибирующей концентрации (МИК) (таблица 1). В качестве препаратов сравнения использовались антибактериальный препарат — цефтриаксон и противогрибковый препарат — нистатин.

Противовоспалительную активность образцов соединений **1–3, 5, 6** изучали на модели острой экссудативной реакции (перитонит) на белых беспородных крысах обоего пола массой 200–210 г. Противовоспалительную активность выражали в процентах уменьшения количества воспалительного экссудата в брюшной полости у опытных крыс по сравнению с контрольными. Анальгетическую активность изучали на экспериментальной модели химического раздражения брюшины, индуцированного введением уксусной кислоты (тест «Уксусные корчи») на белых беспородных мышах массой 20–25 г. Уменьшение количества корчей у животных, по сравнению с контрольной группой, служило показателем анальгетической активности исследуемых веществ. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 8.0».

Цитотоксичность образцов оценивали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). Контроль — ДМСО в эквивалентных количествах. Тест проводили с использованием противоопухолевого препарата сравнения — дактиномицина (актиномицин D). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы FIN.

Антимикробная, противовоспалительная, анальгетическая и цитотоксическая активность соединений 1–3, 5, 6

Активность	№				
	1	2	3	5	6
Антимикробная активность (МИК, мкг/мл)*					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	25	12,5	50	25	12,5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	50	-	25	-	50
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	25	50	25	25	12,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	-	50	-
<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	-	-	-	-	-
Противовоспалительная активность**					
Доза, мг/кг	25	25	25	25	25
Количество экссудата, мл	5,7±0,8	5,7±0,4	6,6±0,8	7,0±0,2	5,8±0,6
Уменьшение количества воспалительного экссудата, %	19,7	19,7	7,0	1,4	18,3
Анальгетическая активность***					
Доза, мг/кг	25	25	25	25	25
Количество корчей	59±9	66±10	96±11	79±9	56±9
Снижение количества корчей, %	43,8	37,2	8,2	24,2	47,8
Цитотоксическая активность****					
LD ₅₀ , мкг/мл	-	-	-	93,4	-

Примечание: *цефтриаксон (ATCC 6538 — 6,3; ATCC 6633 — 12,5; ATCC 25922 — 6,3; ATCC 27853 — 12,5), нистатин (ATCC 10231 — 12,5);

** контроль (количество воспалительного экссудата 7,1±0,3 мл, % — 100; при дозе 8 мг/кг диклофенака натрия — 4,5 ± 0,5, уменьшение количества противовоспалительного экссудата — 36,6 %); ***контроль [снижение количества корчей — 105±9 (0 %)]; при дозе 8 мг/кг диклофенака натрия — 49±9 (52,9 %);

****дактиномицин (актиномицин D) 45,9 мкг/мл.

Заключение. Проведено биотестирование новых оснований Манниха на основе 4-гидроксibenзальдегидов (ванилина и ванилаля) и алкалоидов (анабазина и цитизина), а также их конъюгатов с ампироном. Все испытанные продукты проявили умеренную или слабую антибактериальную активность (МИК = 12,5–50), а в случае анабазинового производного **6** минимальная ингибирующая концентрация в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* оказалась минимальной (МИК = 12,5). Противогрибкового действия у веществ **1–6** по отношению к *Candida albicans* не обнаружено. Среди испытанных соединений анабазиновые производные **1** и **2** проявили умеренную анальгетическую активность, а азометин **6** показал выраженный анальгетический эффект, сопоставимый с действием препарата сравнения. Вещества **1, 2, 6** также проявили слабую противовоспалительную активность. Цитотоксическое действие к *Artemia salina* (Leach) выявлено у азометина **5**. Полученные данные представляют интерес для дальнейшей направленной модификации природных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, грант X25МП-011.

Список литературы

1. Heinrich, M. Alkaloids Used as Medicines: Structural Phytochemistry Meets Biodiversity – An Update and Forward Look / M. Heinrich, J. Mah, V. Amirkia // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – №1836. – 18 p.
2. Roman, G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design (Mini-review) / G. Roman // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – V. 89. – P. 743–816.
3. Nidhi Schiff bases and their possible therapeutic applications: A review / Nidhi [et al.] // *Results in Chemistry*. – 2025. – Vol. 13. – №101941. – 16 p.
4. Дикусар, Е. А. Методология поиска современных биологически активных соединений и перспективных лекарственных средств / Е. А. Дикусар, Е. А. Акишина, С. Г. Степин, В. А. Кульчицкий, В. И. Поткин // *Физико-химическая биология как основа современной медицины : материалы Междунар. науч.-практ. конф., 28 окт. 2022 г., г. Минск ; редкол.: В. В. Хрусталев [и др.]*. – Минск: БГМУ, 2022. – С. 61–65.
5. Mukusheva, G. K. Synthesis and Biological Activity of N-acyl Anabasine and Cytisine Derivatives with Adamantane, Pyridine and 1,2-Azole Fragments / G. K. Mukusheva [et al.] // *Molecules*. – 2022. – V. 27, №21. – №7387. – 19 p.
6. Akhmadiev, N.S. Green synthesis of new sulfanyl derivatives of ampyrone and prediction of their anti-inflammatory activity / N.S. Akhmadiev, E.S. Mescheryakova, V.R. Khairullina, V.R. Akhmetova, A.G. Ibragimov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2020. – Vol. 56, №4. – P. 473–481.
7. Маргун, Е.Н. Синтез биологически активных гидроксibenзальдегидных оснований Манниха / Е.Н. Маргун [и др.] // *Молодежь в науке – 2025: Тез. докл. XXII Международ. научной конф. молодых ученых «Молодежь в науке»*. Минск, 16-18 сентября 2025 г. В 4 частях. Часть 1. Аграрные науки, химия и науки о Земле. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых; редкол. В.Л. Гурский (гл. ред.) [и др.] – Минск: «Беларуская навука», 2025. – С. 208–210.
8. Маргун, Е.Н. Синтез биологически активных азометиновых производных 4-аминоантипирина и гидроксibenзальдегидных оснований Манниха / Е.Н. Маргун [и др.] // *Тез. докл. Всероссийской молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии»*. 22-27 Марта, 2026. – Шерегеш, 2026. – С. 126.