

нитропрепаратов, улучшает реологические свойства крови, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности [4, 5, 9]. Мексидол был эффективнее всех препаратов и в наших исследованиях, о чем свидетельствует менее выраженное снижение гемодинамических показателей у инфарцированных животных, получавших мексидол и низкий процент зоны некроза миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Мексидол обладает наиболее выраженным кардиопротекторным действием у животных с ХСН, вызванной ОНВЛКА. Препарат ограничивает зону некроза миокарда на 17,5 % по сравнению с контрольной группой животных, сохраняет гемодинамические показатели на более высоком уровне.

2. Милдронат оказывает умеренное защитное действие на миокард, превосходя по эффективности триметазидин, уступая мексидолу по влиянию на выживаемость животных и ограничению зоны некроза после инфаркта миокарда.

3. Триметазидин не эффективен в лечении хронической сердечной недостаточности, вызванной ОНВЛКА, о чем свидетельствует высокий процент гибели животных в группе, получавшей препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т. А. // Психофармакология и биологическая наркология. — 2001. — № 1. — С. 2—12.
2. Гарькин Г. Г. Сравнительная оценка кардиопротекторного эффекта обзидана, мексидола, эмоксипина, димефосфона и предуктала при ишемии миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2001. — 22 с.
3. Гацура С. В. // Фармакология кардиотропных средств. — М., 1984. — С. 82—86.
4. Голиков А. П., Полумисков В. Ю., Михин В. П. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2004. — № 6, Ч. 2. — С. 66—74.
5. Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В. и др. // Кардиология. — 2005. — Т. 45. — № 7. — С. 21—26.
6. Горячева Т. В. Исследование противоаритмической активности препарата мексикор в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саранск, 2003. — 16 с.
7. Калвинш И. Я. Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. — Рига, 2002. — 39 с.
8. Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В. // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 69—74.
9. Котляров А. А., Сернов Л. Н. // Рос. кардиол. журн. — 2003. — № 5. — С. 77—82.
10. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. и др. // Российский кардиологический журнал. — 2010. — Т. 2, № 82. — С. 45—51.
11. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. // Trends Cardiovasc. Med. — 2002. — Vol. 12, № 6. — P. 275—279.
12. Lopaschuk G. D. // Coron. Artery Dis. — 2001. — Vol. 12 (Suppl. 1). — P. 8—11.

М. П. Парамонова, Д. А. Бабков, А. А. Озеров, М. С. Новиков, Г. Н. Солодунова

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ,
Лаборатория фармацевтической химии Волгоградского медицинского научного центра

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ.

VI. СИНТЕЗ НОВЫХ 1-ЦИННАМИЛ-3-БЕНЗИЛ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

УДК 615.3:547.854.4

Обработкой 1-циннамилурацила соответствующими бензилгалогенидами, содержащими различные заместители в ароматическом кольце, осуществлен синтез новых 1-циннамил-3-бензил производных урацила, выход которых составил 73—81 %. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных анти-ВИЧ-1-агентов.

Ключевые слова: синтез, урацил, N-алкилирование, потенциальные противовирусные агенты.

M. P. Paramonova, D. A. Babkov, A. A. Ozerov, M. S. Novikov, G. N. Solodunova

ANTIVIRAL AGENTS.

VI. SYNTHESIS OF NEW 1-CINNAMYL-3-BENZYLURACIL DERIVATIVES

Treatment of 1-cinnamyluracil with benzylhalides containing different substituents in aromatic cycle led to 3-benzyl-1-cinnamyluracil derivatives with a 73—81 % yield. These compounds are of interest as potential anti-HIV-1 agents.

Key words: synthesis, uracil, N-alkylation, potential antiviral agents.

Высокоэффективная антиретровирусная терапия способна существенно замедлить прогресс ВИЧ-инфек-

ции и переход ее в стадию СПИД, позволяя ВИЧ-инфицированному человеку жить полноценной жизнью. Со-

временный способ лечения ВИЧ-инфекции базируется на применении комбинации нескольких препаратов, одним из которых является ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ-1. Соединения этой группы играют существенную роль в терапии СПИДа, оказывая мощное противовирусное действие, проявляя высокую специфичность и низкую токсичность [1].

Главным недостатком данной группы препаратов является быстрое формирование к ним резистентности вируса (чаще перекрестной), за счет мутаций в гидрофобном «кармане» обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ. Поэтому поиск новых высокоэффективных ННИОТ, способных ингибировать как дикий штамм, так и мутантные варианты ВИЧ, остается актуальной задачей.

В результате анализа литературных данных было установлено, что введение ненасыщенного фрагмента в состав заместителя у атома азота N¹ урацила значительно повышает противовирусную активность [2—5]. В то же время установлено, что введение заместителей в 3-N-бензильный фрагмент урацила в *мета*-положения способствует закреплению ННИОТ в гидрофобном кармане ОТ ВИЧ-1 и ОТ мутантных штаммов ВИЧ, что существенно повышает профиль резистентности [6].

Мы предположили, что одновременное введение ненасыщенного (циннамильного) и 3,5-дизамещенного бензильного фрагментов в пиримидиновый цикл приведет к созданию химерных аналогов, как это показано на рис. 1.

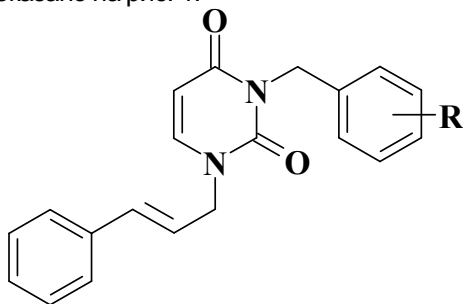


Рис. 1. Производные 1-циннамил-3-бензилурацила, где R = H, Me, *t*-Bu, Cl, Br

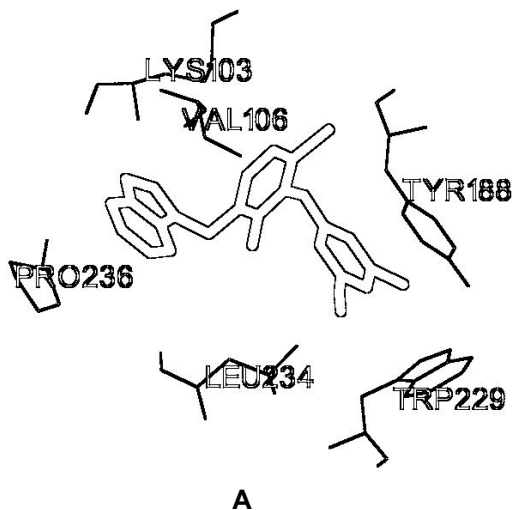


Рис. 3. Расположение ННИОТ в гидрофобном кармане ОТ ВИЧ: А — 3-[6-бром-2-фтор-3-(1H-пиразоло[3,4-с]-пиридазин-3-ил-метил)фенокси]-5-хлоро-бензонитрил (1) — согласно данным рентгеноструктурного анализа; Б — 1-циннамил-3-(3,5-диметилбензил)урацил (4) — согласно данным молекулярной стыковки

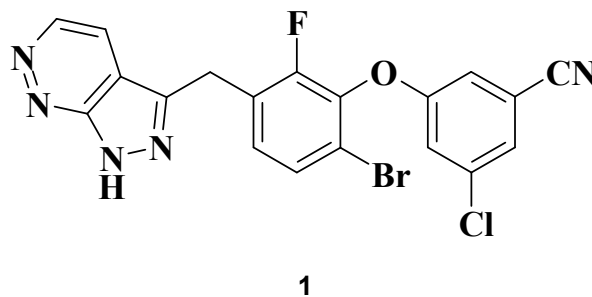


Рис. 2. ННИОТ класса конденсированных пиразолов (1)

Для предварительной оценки антиретровирусного потенциала данного ряда производных урацила нами был проведен ряд экспериментов по молекулярному докингу. Использовались модели кристаллических структур ОТ ВИЧ-1, полученные из комплексов последней с рядом известных высокоактивных ННИОТ методом рентгеноструктурного анализа при разрешении порядка 2А. В частности, предсказанные комплексы исследованных соединений урацила и ОТ обнаружили высокую степень пространственного подобия с описанным в литературе ингибитором 1 (рис. 2), проявляющим активность в отношении как дикой, так и наиболее распространенных мутантных форм ОТ (K103N, Y181C) в диапазоне 1—4 нМ [7]. Особенно важным представляется сохранение ключевых межмолекулярных взаимодействий, характерных для ингибитора 1: наличие стэкинг-взаимодействий бензильного крыла с остатками Trp229, Tyr188, а также гидрофобных взаимодействий и связей Ван-дер-Ваальса между циннамильным радикалом и пиримидиновым циклом с остатками Gly95, Lys103, Val106, Pro236, Leu234 (рис. 3). Отсутствие прямых контактов с остатком Tyr181 позволяет рассчитывать на сохранение активности производных 1-циннамил-3-бензил урацила, показанных на рис. 1, в отношении мутанта Y181C.

Соединения данного ряда до настоящего времени в литературе описаны не были. По этой причине они являются интересным и многообещающим классом соединений, потенциально способных ингибировать репродукцию как дикого штамма, так и клинически важных мутантных изолятов ВИЧ-1.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез 1-циннамил-3-бензил производных урацила, являющихся потенциальными противовирусными агентами.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Процедура молекулярного докинга выполнена с помощью пакета AutoDock Tools 1.5.4 и AutoDock Vina 1.1.2 [8] с использованием кристаллических структур комплексов ОТ ВИЧ 3DYA [8], 3DM2 [9], 3DRP [10]. При тестовой стыковке оригинальных лигандов в соответствующие модели ОТ отклонения предсказанных конформаций от определенных рентгеноструктурным анализом находились в пределах ошибки измерений, что подтверждает валидность методики.

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц) в DMCO-D_6 и CDCl_3 , внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Sorbfil» (Россия), проявление в парах йода. В качестве элюента использовали гексан-этилацетат 1 : 1. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

1-Циннамилурацил (2). В круглодонной колбе объемом 100 мл, снабженной обратным холодильником и осушительной трубкой, кипятили 3 г (26,76 ммоль) урацила и 0,3 г (5,6 ммоль) хлорида аммония в 15 мл гексаметилдисилазана (ГМДС) до образования прозрачного раствора. Избыток силилирующего агента упарили при пониженном давлении. Полученный 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин кипятили в растворе 50 мл 1,2-дихлорэтана, предварительно перегнанного над P_2O_5 , с 4,2 мл (28,35 ммоль) циннамилбромида без доступа влаги воздуха в течение 20 часов. Затем реакционную массу обрабатывали 10 мл изопропанола, образовавшийся осадок фильтровали, на фильтре промывали смесью этилацетат-гексан (1 : 1), сушили при комнатной температуре и получили 5,5 г (90 %) мелкокристаллического продукта, который перекристаллизовали из смеси изопропанол-ДМФА-вода (2 : 2 : 1). Т. пл. 199—200 °С, Rf 0,56 (элюэнт — этилацетат). ^1H ЯМР-спектр (DMCO-D_6); δ , м. д., J (Гц): 4,45 м (2H, NCH₂), 5,61 дд (1H, J = 8,0 и 2,3, H-5), 6,32 дт (1H, J = 15,9 и 6,0, = CH-), 6,55 д (1H, J = 16,0, ArCH=), 7,24 м (1H, ароматич. H), 7,32 т (2H, J = 7,6, ароматич. H), 7,43 д (2H, J = 7,3, ароматич. H), 7,64 д (1H, J = 7,9, H-6), 11,32 с (1H, H-3).

3-Бензил-1-циннамилурацил (3). Суспензию 1,5 г (6,57 ммоль) 1-циннамилурацила (2) и 1,9 г (13,75 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия в 15 мл ДМФА перемешивали при 90 °С в течение 1 часа. При перемешивании небольшими порциями до-

бавляли 0,8 мл (6,95 ммоль) бензилхлорида и перемешивали еще 2 часа при той же температуре и оставили на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную массу профильтровали, осадок на фильтре промывали ДМФА. Фильтрат упарили при пониженном давлении до сухого остатка и обработали 50 мл воды. Осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси ацетон-ИПС-ДМФА (2 : 2 : 1). Получили 1,8 г продукта в виде мелких игольчатых кристаллов белого цвета. Выход 77 %, Т. пл. 97—99 °С. ^1H ЯМР-спектр (CDCl_3); δ , м. д., J (Гц): 4,51 дд (2H, J = 6,6 и 1,4, NCH₂), 5,18 с (2H, CH₂Ph), 5,79 д (1H, J = 7,9, H-5), 6,22 дт (1H, J = 15,9 и 6,5, =CH-), 6,62 д (1H, J = 15,8, ArCH=), 7,18 д (1H, J = 7,9, ароматич. H), 7,27-7,41 м (8H, ароматич. H, H-6), 7,52-7,54 м (2H, ароматич. H).

Соединения 4 — 8 получали аналогично.

1-Циннамил-3-(3,5-диметилбензил)урацил (4).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3); δ , м. д., J (Гц): 2,27 с (6H, CH₃), 4,49 дд (2H, J = 6,7 и 1,25, NCH₂), 5,07 с (2H, CH₂Ph), 5,76 д (1H, J = 7,94, H-5), 6,19 дт (1H, J = 15,88 и 6,53, = CH-), 6,59 д (1H, J = 15,88, ArCH =), 6,88 с (2H, ароматич. H), 7,16 д (1H, J = 7,94, ароматич. H), 7,24-7,37 м (6H, ароматич. H, H-6).

1-Циннамил-3-(3,5-дихлорбензил)урацил (5).

^1H ЯМР-спектр (CDCl_3); δ , м. д., J (Гц): 4,52 дд (2H, J = 6,7 и 1,25, NCH₂), 5,06 с (2H, CH₂Ph), 5,79 д (1H, J = 7,94, H-5), 6,20 дт (1H, J = 15,88 и 6,7, = CH-), 6,62 д (1H, J = 15,88, ArCH =), 7,21 д (1H, J = 7,94, ароматич. H), 7,25-7,39 м (8H, ароматич. H, H-6).

1-Циннамил-3-(3,5-дибромбензил)урацил (6).

^1H ЯМР-спектр (DMCO-D_6); δ , м. д., J (Гц): 4,53 д (2H, J = 5,7, NCH₂), 4,99 с (2H, CH₂Ph), 5,82 д (1H, J = 7,9, H-5), 6,35 дт (1H, J = 15,9 и 5,9, = CH₂-), 6,57 д (1H, J = 16,0, ArCH =), 7,24 м (1H, ароматич. H), 7,32 т (2H, J = 7,5, ароматич. H), 7,43 м (2H, ароматич. H), 7,50 с (2H, ароматич. H), 7,68 с (1H, ароматич. H), 7,76 д (1H, J = 7,8, H-6).

1-Циннамил-3-(3-метил-5-трет-бутилбензил)урацил (7). ^1H ЯМР-спектр (CDCl_3); δ , м. д., J (Гц): 1,32 м (9H, tBu-CH₃), 2,35 (3H, CH₃), 4,50 (2H, NCH₂), 5,13 с (2H, CH₂Ph), 5,77 д (1H, J = 7,9, H-5), 6,21 дт (1H, J = 15,7 и 5,9, = CH-), 6,61 д (1H, J = 15,6, ArCH =), 7,11-7,41 м (9H, ароматич. H, H-6).

1-Циннамил-3-(3-бром-5-метилбензил)урацил (8).

^1H ЯМР-спектр (DMCO-D_6); δ , м. д., J (Гц): 2,23 с (3H, CH₃), 4,52 д (2H, J = 5,9, NCH₂), 4,95 м (2H, CH₂Ph), 5,81 д (1H, J = 7,9, H-5), 6,35 дт (1H, J = 15,9 и 6,0, = CH-), 6,55 д (1H, J = 16,0, ArCH =), 7,09 с (1H, ароматич. H), 7,25 м (3H, ароматич. H), 7,32 т (2H, J = 7,5, ароматич. H), 7,42 д (2H, J = 7,7, ароматич. H), 7,75 д (1H, J = 7,8, H-6).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целевые соединения 3-8 были синтезированы в два этапа, как это показано на схеме (рис. 4). На первой стадии циннамилурацил был получен путем алкилирования 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина циннамилбромидом при кипячении в 1,2-дихлорэтане.

не в течение 20 часов. Согласно данным тонкослойной хроматографии реакция протекала с образованием только одного продукта — N¹-монозамещенного производного урацила **2**, выход которого составил 90 %. Физико-химические и спектральные данные полученного 1-циннамилурацила (**2**) соответствовали константам, описанным в ряде ранее опубликованных работ, в которых для получения соединения **2** применялись другие методы синтеза [12].

Следует указать на тот факт, что Малик и соавторы [12] при синтезе соединения **2** и ряда его ана-

логов, используя в качестве катализатора конденсации I2, ошибочно приписали структуру 1-циннамилурацила (**2**) продукту его изомеризации.

На второй стадии циннамилурацил (**2**) обрабатывали соответствующими бензилгалогенидами в растворе ДМФА в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия при комнатной температуре, что вело к образованию соответствующих 3-бензил-1-циннамил-производных урацила **3—8**, выход которых был в пределах 73—81 %.

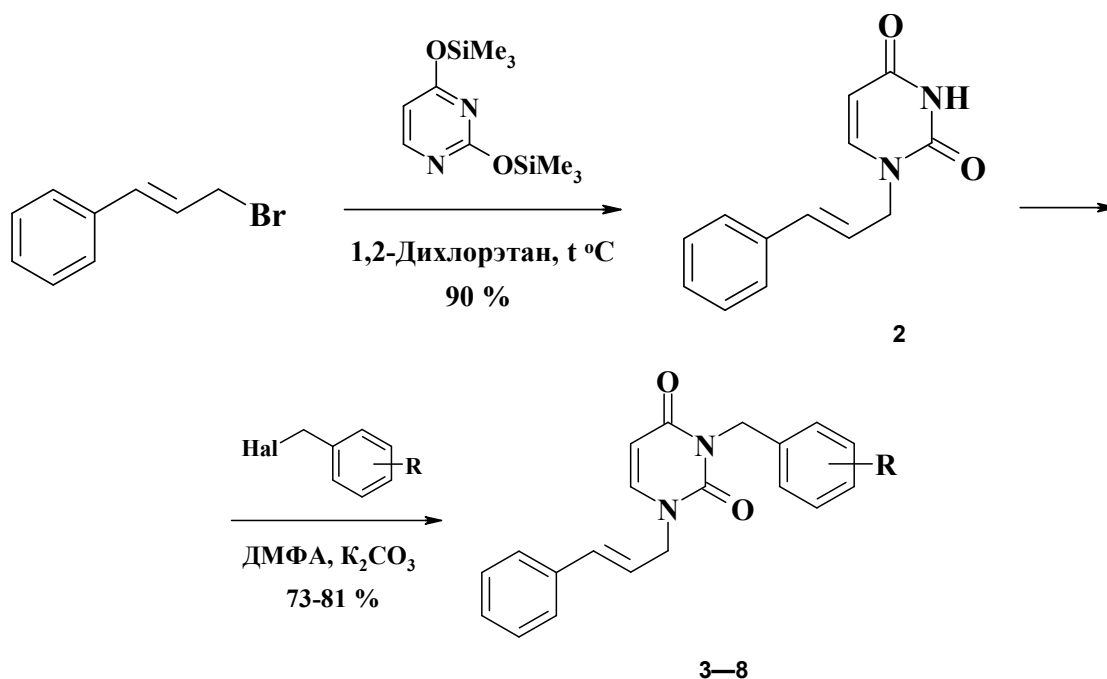
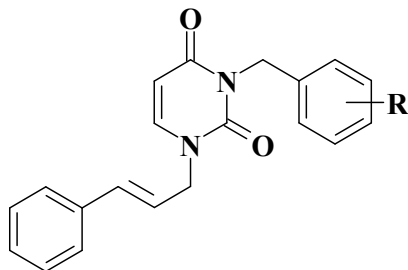


Рис. 4. Схема синтеза производных урацила.
R = H, 3,5-Me₂, 3,5-Cl₂, 3,5-Br₂, 3-Me-5-*t*-Bu, 3-Br-5-Me

Чистоту полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — ЯМР-спектроскопией, физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений



Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	R _f *
3	H	77	97—99	0,61
4	3,5-Me ₂	74	144,5—146,0	0,58
5	3,5-Cl ₂	77	113—114	0,59
6	3,5-Br ₂	81	124—126	0,60
7	3-Me-5- <i>t</i> -Bu	73	масло	0,66
8	3-Br-5-Me	76	134,0—135,5	0,65

* Гексан-ЭА, 1 : 1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 6 новых, ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении N¹ циннамильный, а в положении N³ бензильный фрагмент, содержащий различные заместители, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют большой интерес в плане поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Clercq E. // Antiviral Research. — 1998. — Vol. 38. — P. 153.
2. Buckheit R. W., Watson K., et al. // Antimicrob Agents Chemother. — 2001. — Vol. 45. — P. 393—400.
3. El-Brollosy N. R., Jorgensen P. T., et al. // J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 45. — P. 5721—5726.
4. El-Brollosy N. R., Pedersen E. B., et al. // Arch. Pharm. — 2003. — P. 236—241.
5. Ji L., Chen F.-E., Feng X.-Q., et al. // Chem. Pharm. Bull. — 2006. — Vol. 54. — P. 1248—1253.
6. Maruyama T., Demizu Y., et al. // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. — 2007. — Vol. 26. — P. 1553—1558.

7. Sweeney Z. K., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 7449—7458.

8. Trott O., Olson A. J. // J. Comput. Chem. — 2010. — Vol. 31. — P. 455—461.

9. Ren J., Chamberlain P. P., Stamp A., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 5000—5008.

10. Tucker T. J., Sisko J. T., Tynebor R. M., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 6503—6511.

11. Soltani Rad M. N., Khalafi-Nezhad A., et al. // Tetrahedron. — 1993. — Vol. 49. — P. 1457—1464.

12. Malik V., Singh P., Kumar S. // Tetrahedron. — 2006. — Vol. 62. — P. 5944—5951.

Б. Б. Сысуев, И. Ю. Митрофанова

Кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии ВолгГМУ

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ СРОКОВ ГОДНОСТИ СПРЕЯ БИШОФИТА И КИСЛОТЫ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ ДЛЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

УДК 615.457:615.326:615.322

На основании комплексных технологических и физико-химических исследований разработаны состав и технология получения раствора бишофита и глицирризиновой кислоты в форме офтальмологического спрея, предлагаемого нами в качестве противовоспалительного средств с выраженной ранозаживляющей, иммуномодулирующей и противовирусной активностью. Была изучена стабильность разработанного препарата в условиях естественного и искусственного хранения, установлен срок годности, равный не менее 2 годам.

Ключевые слова: офтальмологический спрей, минерал бишофит, стабильность.

B. B. Sysuev, I. U. Mitrofanova

STUDY ON DETERMINING SHELF LIFE OF BISHOFITE AND GLYCYRRHIZINIC ACID OPHTHALMOLOGICAL SPRAY

The stability of bischofite solution with glycyrrhizinic acid in the form of ophthalmological spray that can be used as an anti-inflammatory agent with reparative, immunomodulatory and pronounced anti-viral activity, in natural and factitious conditions was studied and we determined the shelf life period, which was 2 years.

Key words: ophthalmological spray, bishofite mineral, stability.

Среди глазных болезней широко распространенными являются воспалительные заболевания глаз. Так, в Российской Федерации число обращающихся с воспалительными заболеваниями глаз достигает 16 млн в год, составляя 40,2 % среди амбулаторных больных и свыше 50 % среди госпитализированных. Наиболее часто встречаются конъюнктивиты (66,7 %) и блефариты (23,3 %). Реже обнаруживают воспалительные поражения роговицы (4,2 %) и внутренних оболочек глаза (5,8 %) [9]. За последние десятилетия характер инфекционной патологии глаз существенно изменился, важнейшее значение сегодня приобрели вирусы.

Лечение инфекционных заболеваний глаз представляет большие трудности и всегда должно быть комплексным, включающим средства как специфической (антибактериальные, противовирусные, антигрибковые, антипаразитарные средства), так и патогенетической (противовоспалительные и противоаллергические средства, метаболического воздействия, иммунотерапии, заменители слезной жидкости и др.) терапии [5].

Современный ассортимент офтальмологических средств проотивовоспалительной терапии представлен стероидными и нестероидными противовоспалительными препаратами. Однако применение препаратов, обладающих мощным противовоспалительным и противоаллергическим действием, сопряжено с риском развития некротических изменений и грубого рубцевания роговицы, задержкой репаративных процессов при травме роговицы, повышением внутриглазного давления, развитием стероидной катаракты, иммунодепрессивным действием. Несмотря на обилие имеющихся на фармацевтическом рынке глазных лекарственных средств противовоспалительного действия, приходится констатировать, что желаемая степень терапевтического эффекта и выраженность побочных эффектов не достигнуты.

В связи с этим наряду с дальнейшим совершенствованием хирургических методов лечения актуальным направлением остается разработка и внедрение новых, более эффективных противовоспалительных офтальмологических средств.