

Ю. А. Орлова, М. С. Новиков, А. А. Озеров

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии**ПРОГНОЗ ТОКСИЧНОСТИ И МЕТАБОЛИЗМА
1-[2-(4-МЕТИЛБЕНЗИЛОКСИ)ЭТОКСИМЕТИЛ]-5-БРОМ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА,
ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИ-ВИЧ-1 АКТИВНОСТЬЮ *IN VITRO***

УДК 615.281.8:547.854.4

Методами *in silico* исследована биологическая активность, токсичность и метаболизм 1-[2-(4-метилбензилокси)-этоксиметил]-5-бром-6-метилурацила.*Ключевые слова:* анти-ВИЧ-1 активность, прогноз, токсичность, метаболизм.

Yu. A. Orlova, M. S. Novikov, A. A. Ozerov

**PREDICTING THE TOXICITY AND METABOLISM
OF 1-[2-(4-METHYLBENZYLOXY)ETHOXYMETHYL]-5-BROMO-6-METHYLURACIL
WITH ANTI-HIV-1 ACTIVITY *IN VITRO***Biological activity, toxicity and metabolism of 1-[2-(4-methylbenzyloxy)-ethoxymethyl]-5-bromo-6-methyluracil have been studied by *in silico* methods.*Key words:* anti-HIV-1 activity, prediction, toxicity, metabolism.

Широко распространенные и особо опасные инфекционные заболевания вирусной природы (СПИД, вирусные гепатиты, герпесвирусные инфекции) до сих пор представляют серьезную проблему современного здравоохранения. В этой связи направленный поиск новых высокоэффективных ингибиторов вирусной репродукции остается одной из самых актуальных задач современной фармации [3]. Ранее нами был осуществлен синтез широкого ряда 1-(арилоксиалкил)производных урацила, которые продемонстрировали выраженную способность подавлять репродукцию ВИЧ-1 *in vitro* в микромолярных концентрациях [1, 2]. Наиболее высокую антиретровирусную активность среди них проявил 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацил со значениями ингибиторной концентрации EC_{50} 0,3 μ M и цитотоксической концентрации CC_{50} более 125 μ M (рис.).

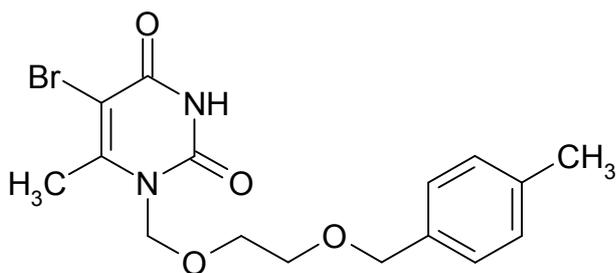


Рис. 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацил

Имея индекс селективности (CC_{50}/EC_{50}) более 400, это соединение представляет значительный интерес с точки зрения создания на основе его аналогов новых высокоэффективных противовирусных лекарственных средств, в связи с чем компьютерный прогноз его токсических свойств, предваряющий углубленные доклинические (токсикологические) исследования *in vivo*, является актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Методами *in silico* оценить вероятный спектр биологической активности соединения, его токсические свойства и основные пути метаболизма в организме млекопитающих.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Химическая структура 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацила характеризуется наличием значительного количества потенциальных фармакофоров — различных кислород- и азотсодержащих функциональных групп, которые способны обеспечивать эффективное взаимодействие с различными ферментами и рецепторами. Для более полной оценки вероятного спектра действия этого соединения был осуществлен вычислительный прогноз его биологической активности с использованием экспертной системы PASS версии 1.51. Среди 50 выявленных видов биологической активности преобладает способность вещества ингибировать полимеразную активность ферментов РНК- и

ДНК-содержащих вирусов, относящихся к различным семействам (ретровирусы, герпесвирусы, поксвирусы), что хорошо согласуется с экспериментальными данными противовирусного скрининга.

Для прогноза токсичности и путей метаболизма 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацила была использована лицензионная экспертная программа PALLAS версии 2.1 (CompuDrug Chemistry Ltd., США). Результаты прогноза биотрансформации соединения в организме млекопитающих при однократном пероральном введении в средней дозе включают разнообразные направления. Наиболее вероятный путь биотрансформации соединения затрагивает его ненасыщенный фрагмент, соответствующий связи C⁵—C⁶ пиримидинового ядра: окисление, гидролиз и дегалогенирование. Окислению также могут подвергнуться экзоциклические метильные группы при C⁶ пиримидинового цикла и в *пара*-положении ароматического ядра. Второе вероятное направление метаболизма — окисление третичного атома азота N¹ пиримидинового цикла с образованием соответствующего N-оксида.

В отличие от многих других лекарственных веществ — функциональных производных азотсодержащих гетероциклов, среди первичных метаболитов 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацила ожидается образование конъюгата с γ -глутамил-цистеинил-глицином за счет S-алкилирования этого трипептида с участием атома брома в положении C⁵ пиримидиновой системы. Все прогнозируемые первичные метаболиты следует отнести к малотоксичным соединениям, наиболее вероятный путь их выделения из организма — с мочой.

Прогноз токсических свойств 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацила в организме млекопитающих при однократном пероральном введении в средней дозе был выполнен с помощью модуля HazardExpert программы PALLAS. Данное соединение может быть отнесено к классу сред-

нетоксичных (2 класс токсичности). Среди специфических видов токсичности вероятно тератогенное и иммунотоксическое действие, что связывается с наличием эфирного гликолевого фрагмента в структуре прогнозируемого вещества. При этом у соединения не ожидается наличия канцерогенных, мутагенных, аллергенных и нейротоксических свойств при высокой биодоступности при введении в желудок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты компьютерного прогноза биологических свойств 1-[2-(4-метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацила свидетельствуют о том, что это соединение и его структурные аналоги должны обладать широким спектром противовирусной активности, а их применение в качестве лекарственных средств является безопасным в связи с прогнозируемой невысокой токсичностью, отсутствием канцерогенных, мутагенных, аллергенных и нейротоксических свойств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

1-[2-(4-Метилбензилокси)этоксиметил]-5-бром-6-метилурацил. Т. пл. 127-129 °С, R_f 0,60 (этилацетат — хлороформ, 1 : 1). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-D₆), d, м.д., J (Гц): 2,16 (3H, с, CH₃), 2,55 (3H, с, CH₃), 3,51-4,01 (4H, м, CH₂CH₂), 4,54 (2H, с, CH₂Ph), 5,52 (2H, с, N-CH₂), 6,78-7,35 (4H, м, C₆H₄), 11,41 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z*: 383 [M]⁺. Найдено, %: С 49,95; Н 5,21; N 7,45. C₁₆H₁₉BrN₂O₄. Вычислено, %: С 50,14; Н 5,00; N 7,31.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А., Орлова Ю. А. и др. // Хим. гетероциклич. соед. — 2005. — № 5. — С. 726—731.
2. Новиков М. С., Орлова Ю. А., Солодунова Е. А. и др. // Бюлл. Волгоградск. научн. центра РАМН. — 2006. — № 4. — С. 6—8.
3. Buckheit R. W., Buckheit K. W. // Curr. HIV Res. — 2012. — Vol. 10. — № 1. — P. 97—104.