

— Медицинская библиотечка ISSN 0023-1134

Вопросы
116+

Химико- фармацевтический журнал

— Периодическое издание — Библиотечка 4+



МОСКВА МЕДИЦИНА 1992

9-10

Химико-фармацевтический журнал

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ И ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ

Основан в январе 1967 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **Р. Г. ГЛУШКОВ**

А. П. АРЗАМАСЦЕВ, В. В. БЕРЕГОВЫХ, Е. Р. ВАЛАШЕК, В. З. ГОРКИН, В. И. ГУНАР, Л. Я. ДОРОФЕЕВ (ответственный секретарь), С. И. ЗАВЬЯЛОВ, Ю. Г. ЗЕЛИНСКИЙ, С. М. КАГИЯНЦ, Н. Н. КАРКИЩЕНКО, П. М. КОЧЕРГИН, Ю. Ф. КРЫЛОВ, М. Д. МАШКОВСКИЙ, А. И. МИРОШНИКОВ, М. Н. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, Д. Х. СКАЛАБАН (зам. главного редактора), А. П. СКОЛДИНОВ, Л. Д. СМЕРНОВ, Л. П. СЕМИКОЛЕННЫХ, К. С. ШАНАЗАРОВ (ответственный секретарь), А. М. ЮРКЕВИЧ

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

В. Г. БЕЛИКОВ (Пятигорск), М. А. БАЛАБУДКИН (Санкт-Петербург), Г. Т. БАБКИНА (Москва), С. А. ВАРТАНЯН (Ереван), А. А. ВЕРХОВЦЕВ (Санкт-Петербург), Ф. В. ГУСС (Новокузнецк), В. Т. ЖИЛЕЕВ (Киев), Э. П. КЕМЕРТЕЛИДЗЕ (Тбилиси), А. В. КИРСАНОВ (Болохов), А. И. КОНДРУС (г. Мариуполь), А. И. ЛООГ (Таллинн), Ф. Ф. МИРОШНИКОВ (Усолье-Сибирское), И. Х. ПЕНКЕ (Олайн), К. Х. РАЗИКОВ (Ташкент), А. П. РЫБИН (Воронеж), Л. Г. СЕЛЕЗНЕВ (Санкт-Петербург), А. П. СЕРГЕЕВ (Москва), Е. П. СИВАК (Белгород), В. П. ЧЕТВЕРИКОВ (Новокузнецк), В. Я. ШАРКОВ (Москва), Л. Н. ЯХОНТОВ (Москва), В. Г. ЯШУНСКИЙ (Москва)

9-10 СЕНТЯБРЬ — ОКТЯБРЬ
ТОМ 26



Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

- Парфенов Э. А., Смирнов Л. Д. Успехи и перспективы создания лекарственных препаратов на основе аскорбиновой кислоты (Обзор) 4
- Фадеева Н. И., Ленева И. Л., Панишева Е. К., Буссе Т. Л., Христова М. Л., Харитоненков И. Г., Граник В. Г. Ингибиторы ранних стадий вирус-клеточного взаимодействия среди производных 3-этоксикарбонил-5-окси-6-броминдола 17
- Бакланова О. В., Скосырева А. М., Падеевская Е. Н. Сравнительная оценка активности кетоконазола, итраконазола и 5-фторцитозина на модели кандидозного энцефаломенингита мышей 20
- Карапетыан А. А., Тимофеева Т. В., Стручков Ю. Т., Мартиросян В. О. Конформация 4-пропиониланилинового фармакофора в стереоизомерах 2,5-диметил-производного фентанила (фенаридина) 25
- Жигис Л. С., Рапопорт Е. М., Клименко А. С., Зуева В. С., Румш Л. Д., Решетов П. Д., Назимов И. В., Гришина Г. А. Выделение и характеристика С-пептида из генноинженерного проинсулина человека 28
- Иванова В. П., Сорочинская Е. И. Иммуноактивные пептиды. IV. Эркагнин — иммуноактивный фрагмент гистона H2A 34
- Сидорин Д. Н., Тубашева И. А., Алисова В. И., Северин С. Е., Крюков Л. Н. Синтез пиперазинилхинолинов и исследование их воздействия на активность протеинкиназы С 37
- Муравьев И. А., Старокозко Л. Е., Колесникова О. П., Козлов В. А., Хаджиева З. Д. Изучение иммуномодулирующих свойств препаратов глицирама и густого экстракта солодкового корня 39
- Бочков Н. П., Дурнев А. Д., Журков В. С., Малашенко А. М., Ревазова Ю. А., Середенин С. Б. Система поиска и изучения соединений с антимутагенными свойствами (методические рекомендации) 42

Поиск новых лекарственных средств

- Бухникашвили К. О., Даргаева Т. Д., Берашвили Д. Т., Бакурдидзе А. Д., Николаев С. М. Трансдермальные лекарственные формы (Обзор) 46
- Ершов Л. В., Кадушкин А. В., Граник В. Г., Долгун О. В., Денисов А. В., Южаков С. Д., Машковский М. Д. Синтез и кардиотоническая активность производных 3-циано-4-(γ-аминопропиламино)-пиридинов-2 51
- Гюльбудагян А. Л., Ханамирян А. Х., Вартанян Р. С., Суджян А. О., Власенко З. В., Пароникян Р. Г. Синтез и биологическая активность 1,2-диметил-4-(N-аил)-анилиногексагидропиридазинов 53
- Курмангалиева Р. Г., Поплавская И. А., Абдулин К. А., Андреевская Т. А., Сафонова Т. С. Синтез и цитостатическая активность производных ацетилформамидоксима, содержащих фрагменты пиперазина, гексагидродиазепина и диспиротрипиперазина 56
- Козьмин В. О., Игидов Н. М., Андрейчиков Ю. С., Семенова З. Н., Колла В. Э., Дровосекова Л. П. Синтез и биологическая активность 3-(5-арил-3-оксо-2,3-дигидро-1,2,3,4-тетрагидро-2-хиноксалонов и 2-арилметил-хиноксалонов 59
- Нилов Д. Б., Кадушкин А. В., Калистратов С. Г., Соколова А. С., Николаева И. С., Петерс В. В., Крылова Л. Ю., Граник В. Г. Синтез и биологическая активность 7,8-полиметиленипуринов 63
- Иванов Э. И., Федорова Г. В., Ясинская О. Г., Мусиенко А. Н., Иванова В. В., Мазепа А. В., Куншенко Б. В. Синтез и противовирусная активность краун-содержащих пуринов 66
- Халиуллин Ф. А., Строкін Ю. В., Насыров Х. М., Фарзтдинов К. М. Синтез и противовоспалительная активность 8-замещенных 7-(тиетанил-3)теофиллинов 68
- Цышкова Н. Г., Трофимов Ф. А., Маринченко В. П., Дубовик Б. В., Лушников Г. А., Шведов В. И. Синтез и фармакологическое изучение производных 1,2,3,4-тетрагидропиразино[1,2-а]индола 70
- Воронина Т. А., Маркина Н. В., Калинина Т. С., Каба-

Molecular Biological Problems in the Design of Drugs and Study of the Mechanism of Their Action

- Parfenov, E. A., Smirnov, L. D. Designing ascorbic acid-based drugs: Progress and prospects (a review) 4
- Fadeyeva, N. I., Leneva, I. L., Panisheva, Ye. K., Busse, T. L., Khristova, M. L., Kharitononkov, I. G., Granik, V. G. Inhibitors of early virus-cell interaction stages among 3-ethoxycarbonyl-5-hydroxy-bromindole derivatives 17
- Baklanova, O. V., Skosyryeva, A. M., Padeiskaya, Ye. N. Comparative evaluation of activities of ketoconazole, itraconazole and 5-fluorocytosine in a model of mice Candida-borne encephalomeningitis 20
- Karapetyan, A. A., Timofeyeva, T. V., Struchkov, Yu. T., Martirosyan V. O. Conformation of 4-propionylanilinic pharmacophore in stereoisomers of 2,5-dimethyl derivative of phentany (phenaridine) 25
- Zhigis, L. S., Rapoport, Ye. M., Klimenko, A. S., Zuyeva, V. S., Rumsh, L. D., Reshetov, P. D., Nazimov, I. V., Grishina, G. A. Isolation and characterization of C-peptide derived from gene-engineering human proinsulin 28
- Ivanova, V. P., Sorochinskaya, Ye. I. Immunoactive peptides. IV. Ercagnine as an immunoactive histone H2A fragment 34
- Sidorin, D. N., Tubasheva, I. A., Alisova, V. I., Severin, S. Ye., Kryukov, L. N. Synthesis of piperazinyloquinolines and study of their effects on the activity of protein kinase C 37
- Muravyev, I. A., Starokozhko, L. Ye., Kolesnikova, O. P., Kozlov, V. A., Khadzhieva, Z. D. Examining the immunomodulating properties of glycyrrham preparations and thick licorice (*Glycyrrhiza*) root extract 39
- Bochkov, N. P., Durnev, A. D., Zhurkov, V. S., Malashenko, A. M., Revazova, Yu. A., Seredenin, S. B. The system of searching and investigating compounds with antimutagenic properties: Guidelines 42

Search for New Drugs

- Bukhnikashvili, K. O., Dargayeva, T. D., Berashvili, D. T., Bakuridze, A. D., Nikolayev, S. M. Transdermal dosage forms (a review) 46
- Yershov, L. V., Kadushkin, A. V., Granik, V. G., Dolgun, O. V., Denisov, A. V., Yuzhakov, S. D., Mashkovsky, M. D. Synthesis and cardiotonic activity of 3-cyano-4-(γ-aminopropylamino)-pyridone-2 derivatives 51
- Gyulbudagyan, A. L., Khanamiryan, A. Kh., Vartanyan, R. S., Sudzhyan, A. O., Vlasenko, Z. V., Paronikyan, R. G. Synthesis and biological activity of 1,2-dimethyl-4-(N-acyl)anilinohehexahydropyridazines 53
- Kurmangaliyeva, R. G., Poplavskaya, I. A., Abdulin, K. A., Andreyanova, T. A., Safonova, T. S. Synthesis and cytostatic activity acetylformamidoxime derivatives containing fragments of piperazine, hexahydrodiazepine and dispirotripiperazinium 56
- Kozminykh, V. O., Igidov, N. M., Andreichikov, Yu. S., Semanova, Z. N., Kolla, V. E., Drovosekova, L. P. Synthesis and biological activity of 3-(5-aryl-3-oxy-2,3-dihydro-2-furanyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxalones and 2-aroylmethylenequinoxalines 59
- Nilov, D. B., Kadushkin, A. V., Kalistratov, S. G., Sokolova, A. S., Nikolayeva, I. S., Peters, V. V., Krylova, L. Yu., Granik, V. G. Synthesis and biological activity of 7,8-polymethylenepurines 63
- Ivanov, E. I., Fedorova, G. V., Yasinskaya, O. G., Musiyenko, A. N., Ivanova, V. V., Mazepa, A. V., Kunshenko, B. V. Synthesis and antiviral activity of crown-containing purines 66
- Khaliullin, F. A., Stokin, Yu. V., Nasyrov, Kh. M., Farzainov, K. M. Synthesis and antiinflammatory activity of 8-substituted 7-(thietanyl-3)theophyllines 68
- Tsyshkova, N. G., Trofimov, F. A., Marinchenko, V. P., Dubovik, B. V., Lushnikova, G. A., Shvedov, V. I. Synthesis and pharmacological study of 1,2,3,4-tetrahydropyrazine [1,2-a]indole derivatives 70
- Voronina, T. A., Markina, N. V., Kalinina, T. S., Kaba-

- нов В. М., Мазуров А. А., Андронати С. А. Антиамнестическая и антидепрессивная активности аналогов меланостатина 72
- Белавин И. Ю., Крохина Н. Ф., Бауков Ю. И., Жарковская Т. А. Катализируемое триметилхлорсиланом присоединение производных азолов к 1-винилпирролидону-2 и фармакологическая активность образующихся продуктов 74
- Чикаева И. Г., Саитова М. Ю., Зарудий Ф. С., Толстиков Г. А., Адлер М. Э., Мифтахов М. С. Противовоспалительная и антиагрегационная активность аналогов 11-дезоксипростагландинов E₁ 76
- Панова И. Г., Топчиева И. Н. Солюбилизация витамина K₁ блоксополимерами окиси этилена и окиси пропилена и их конъюгатами с бычьим сывороточным альбумином 77
- Дзявго Л. А., Яковлева Е. П. Экспресс-метод отбора продуцентов ингибиторов панкреатической α-амилазы 80
- Сидорин Д. Н., Козюков А. В., Захарова В. А., Порошенко Н. В., Крюков Л. Н. Синтез и исследование воздействия на блокаду обратного захвата серотонина амидофосфатов пиперазинилхинолинов 82
- Гончаренко С. Б., Каганский М. М., Портнов Ю. Н., Граник В. Г. Константы ионизации лекарственных препаратов амридина и такрина и их аналогов 83
- Брель А. К., Петров В. И., Озеров А. А., Гунгер А. А., Сажин В. А. Синтез и исследование токсических и психотропных свойств 3-диалкоксифосфорилпропилглицидловых эфиров 86
- Кастрон В. В., Витольина Р. О., Ерчак Н. П., Скрастинш И. П., Хохлова Л. Н., Демичева Л. Е., Дубур Г. Я., Лукевич Э. Синтез и фармакологическая активность кремнийсодержащих 1,4-дигидропиридинов 88
- Богданчикова Н. Е., Курбатов А. В., Третьяков В. В., Родионов П. П. Активность препаратов коллоидного серебра в отношении вируса осповакцины 90
- Раздольский А. Н., Сапегин А. М., Раевский О. А., Шавелева Е. В., Смирнова Г. К., Рожкова Н. Г. Кластерная модель взаимосвязи структура — инсектицидная активность в ряду азот-, серо- и фосфорорганических соединений 92
- Лекарственные растения**
- Погодаева Н. Н., Трофимов В. Н., Горшков А. Г., Барам Г. И., Зайков К. Л., Сырчина А. И., Семенов А. А. Количественное определение глицинбетаина в надземной части *Salsola collina* Pall 94
- Попов А. И., Попков В. А. Фронтальный элементный анализ травы тысячелистника 96
- Методы синтеза и технология производства лекарственных средств**
- Ряховская М. И., Гриненко Г. С. Синтез прегнанов на основе 17-кетостероидов (Обзор) 97
- Алехина Т. М., Рыжкова В. М., Гусарова Т. И. Микробиологическая трансформация водорастворимых стероидов 106
- Любчанская В. М., Саркисова Л. С., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. Синтез производных 5-оксibenзофурана и 5- и 6-оксиндола по реакции Нениеску 108
- Мелентьева Т. А., Князева Е. М., Табер А. М. Метилловый эфир 2-кeto-L-гулоновой кислоты 112
- Липкин М. А., Васин А. А., Кирсанов А. Т., Маркевич В. С. Оксигетилирование ацетилацетона 113
- Почапинский В. И., Трофимов В. И. О радиационной стерилизации инъекционных препаратов и деконтаминации от микроорганизмов других лекарственных форм антибиотиков 116
- Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства**
- Дегтерев Е. В., Панфилов В. Ф., Тарасов А. П., Тяглов Б. В., Чурбанов В. Г. Количественное определение L-лизина, L-гомосерина и L-треонина в культуральных жидкостях методом хроматодегситометрии на отечественных пластинках «Сорбфил» 121
- nov, V. M., Mazurov, A. A., Andronati, S. A. Antiamnestic and antidepressive activities of melanostatin analogues 72
- Belavin, I. Yu., Krokhina, N. F., Baukov, Yu. I., Zharkovskaya, T. A. Trimethylchlorosilane-catalyzed attachment of azole derivatives to 1-vinylpyrrolidone-2 and pharmacological activity of resultants 74
- Chikayeva, I. G., Saitova, M. Yu., Zarudiy, F. S., Tolstikov, G. A., Adler, M. E., Miftakhov, M. S. Antiinflammatory and antiaggregatory activity of 11-deoxyprostaglandins E₁ analogues 76
- Panova, I. G., Topchiyeva, I. N. Solubilization of vitamin K₁ by block copolymers of ethylene oxide and propylene oxide and their bovine serum albumin conjugates 77
- Dzyavgo, L. A., Yakovleva, Ye. P. Rapid method for selection of pancreatic α-amylase inhibitor-producing agents 80
- Sidorin, D. N., Kozuyukov, A. V., Zakharova, V. A., Porodenko, N. V., Kryukov, L. N. Piperazinylquinoline amidophosphates: Synthesis and study of their action on blocked reverse serotonin uptake 82
- Goncharenko, S. B., Kagansky, M. M., Portnov, Yu. N., Granik, V. G. Ionization constants for the drugs amiridine and tacrine and their analogues 83
- Brel, A. K., Petrov, V. I., Ozerov, A. A., Gunger, A. A., Sazhin, V. A. Synthesis and study of toxic and psychotropic properties of 3-dialkoxyphosphorylpropylglycidyl esters 86
- Kastron, V. V., Vitoliny, R. O., Yerchak, N. P., Skrastinsh, I. P., Khokhlova, L. N., Demicheva, L. Ye., Dubur, G. Ya., Lukevits, E. Synthesis and pharmacological activity of silicone-containing 1,4-dihydropyridines 88
- Bogdanichikova, N. Ye., Kurbatov, A. V., Tretyakov, V. V., Rodionov, P. P. Activity of colloidal silver preparations against variolovaccine virus 90
- Razdolsky, A. N., Sapegin, A. M., Rayevsky, O. A., Shaveleva, Ye. V., Smirnova, G. K., Rozhkova, N. G. A cluster model of the structure-insecticidal activity relationship in the series of organonitrogen, organosulphur and organophosphorus compounds 92
- Medicinal Plants**
- Pogodayeva, N. N., Trofimov, V. N., Gorshkov, A. G., Baram, G. I., Zaikov, K. L., Syrchina, A. I., Semenov, A. A. Quantitative determination of glycine betaine in the overground *Salsola collina* Pall part 94
- Popov, A. I., Popkov, V. A. Frontal elementary analysis of the herb yarrow (*Achillea* L.) 96
- Methods of Synthesis and Technology of Manufacture of Drugs**
- Ryakhovskaya, M. I., Grinenko, G. S. Synthesis of pregnanes by using ketoandrostens (a review) 97
- Alekhina, T. M., Ryzhkova, V. M., Gusarova, T. I. Microbiological transformation of water soluble steroids 106
- Lyubchanskaya, V. M., Sarkisova, L. S., Alekseyeva, L. M., Kuleshova, Ye. F., Sheinker, Yu. N., Granik, V. G. Neniescu's synthesis of derivatives of 5-oxybenzofuran and 5- and 6-oxyindole 108
- Meientyeva, T. A., Knyazeva, Ye. M., Taber, A. M. Methyl ether of 2-keto-L-gulonic acid 112
- Lipkin, M. A., Vasin, A. A., Kirsanov, A. T., Markevich, V. S. Hydroxyethylation of acetylacetone 113
- Pochapinsky, V. I., Trofimov, V. I. On radiation sterilization of injectable drugs and microbial decontamination of other antibiotic dosage forms 116
- Investigation of the Structure of Chemical Compounds, Methods of Analysis and Process Control**
- Degterev, Ye. V., Panfilov, V. F., Tarasov, A. P., Tyaglov, B. V., Churbanov, V. G. Quantitative determination of L-lysine, L-homoserine, and L-threonine in culture fluids on national Sorbphil plates by chromatodensitometry 121

(См. продолжение на стр. 128)

Таблица 2

Противоопухолевая активность синтезированных соединений

Соединение	Штамм опухоли	Разовая терапевтическая доза, мг/кг	I_T	K_p
Va	Саркома Йенсена	100	23	-5
Vb		110	18	-9
VIIa		60	20	+4
VIIb		30	20	+1
VIIIa		60	20	-1
VIIIb	Саркома M-1	110	14	-5
Va		110	40	-6
Vb		116	29	-16
VIIa		120	34	+5
VIIb		70	43	-7
VIIIa	Меланома B-16	110	19	-4
VIIIb		110	10	-7
Va		50	10	-1
Vb		50	30	-5
VIIa		50	21	-5
VIIb	L-1210	20	10	-6
VIIIb		50	20	+3
Va		100	0	-4
Vb		112	20	—
Жв		110	0	—
VIIa	L-1210	112	0	—
VIIb		63	0	—
VIIIa		110	0	—
VIIIb		112	0	—

тела подопытных животных в процессе лечения по сравнению с контрольными. Определяли индекс торможения роста опухоли (I_T , %) и коэффициент роста тела (K_p), отражающий изменение массы тела подопытных животных в процессе лечения в сравнении с контрольными. Положительный K_p свидетельствует о большей, а отрицательный — о меньшей прибавке массы тела в опыте, чем в контроле. В случае применения лейкемии L-1210 введение соединений начинали через 24 ч после трансплантации опухоли и вводили ежедневно в течение 5 дней. Оценивали продолжительность жизни лейкозных мышей по сравнению с контрольными животными [7].

Проведенные опыты показали (табл. 2), что изученные соединения малотоксичны при однократном внутривенном введении. Смертельная доза составляет более 230 мг/кг. Однако

соединение VIIb обладает кумулятивной токсичностью: после 2 введений в дозе 100 мг/кг животные гибнут. Соединения VIIa и VIIIb в представленных опытах противоопухолевой активности не проявили. Ни одно из изученных соединений не эффективно у мышей с лейкемией L-1210. Слабая противоопухолевая активность обнаруживается при применении соединения Vb у мышей с меланомой B-16 (I_T 30 %). Соединения Va, VIIa и VIIb проявляют слабую противоопухолевую активность у крыс с саркомой M-1 (I_T 40, 34, 43 % торможения роста опухоли соответственно). Сочетание противовирусной и противоопухолевой активности свидетельствует о перспективности поиска биологически активных соединений в ряду 7,8-полиметиленипуринов.

SUMMARY

A number of 7,8-polymethylene analogues of the drug 6-mercaptopurine, as well as 6-chloro- and 6-oxo-substituted 7,8-polymethylenepurines have been synthesized by employing cyclic N-cyanamides derived from the respective butyro-, valero-, and caprolactams. The results have been found to have antitumor and antiviral activities.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C—H, O—H— и S—H-групп / Бабичев Ф. С., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П. и др. — Киев, 1985.
2. Глушков Р. Г. 0-Алкилпроизводные и енамины лактамов в синтезе конденсированных гетероциклических соединений: Дис. ... д-ра хим. наук. — М., 1971.
3. Дозорова Е. Н., Соловьева Н. П., Чистяков В. В. и др. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — № 10. — С. 1187—1193.
4. Дозорова Е. Н. Синтез азатетрациклов на основе N-функционально замещенных амидинов: Дис. канд. хим. наук. — М., 1989.
5. Дозорова Е. Н., Кадушкин А. В., Богданова Г. А. и др. // Химия гетероцикл. соединений. — 1991. — № 6. — С. 754—758.
6. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. // Синтетические химико-фармацевтические препараты. — М., 1971. — С. 180.
7. Чернов В. А. // Методы экспериментальной химиотерапии. — М., 1971. — С. 357.
8. Эльдерфильд Р. // Гетероциклические соединения. — М., 1969. — С. 156—198.
9. Gewald K., Heihold G. Пат. 118640, 1976 ГДР // Chem. Abstr. — 1977. — Vol. 86. — N 106541j.
10. Gewald K., Heihold G. // Mh. Chem. — 1976. — Bd. 107, N 6. — S. 1413—1421.
11. Iwata C., Watanabe M., Okamoto S. et al // Synthesis. — 1988. — N 3. — P. 261—262.

Поступила 08.10.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 547.857.1:547.857.2:547.898.057

Э. И. Иванов, Г. В. Федорова, О. Г. Ясинская, А. Н. Мусиенко, В. В. Иванова, А. В. Мазепа, Б. В. Куншенко

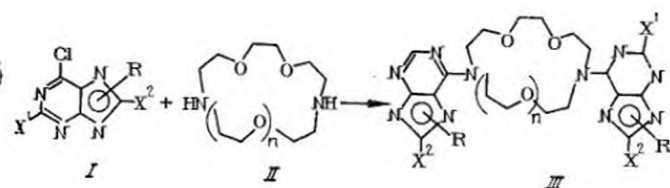
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ КРАУНСОДЕРЖАЩИХ ПУРИНОВ

Физико-химический институт им. А. В. Богатского АН Украины, Одесса; Одесский политехнический институт

Пурины, содержащие в качестве заместителя макроциклический фрагмент, ранее не описаны. Учитывая высокую биологическую значимость производных пурина и их способность к комплексообразованию [1], нам представлялось интересным выделить пурины, фрагментарно включающие ядра азамакрогетероциклов, и изучить их противовирусную активность.

Один из наиболее вероятных путей синтеза подобных структур может быть реализован на основе галогензамещенных пуринов (I) и диазакраунэфиров (II). При кипячении исходных продуктов в безводном этиловом спирте реакция проходит чрезвычайно медленно, что, по всей видимости, объясняется, с одной стороны, относительно малой подвижностью атомов галогена в хлор-

пуринах I, а с другой — низкой основностью атомов азота в азокраунэфирах II.



X¹ = Cl (Ia, в, IIIa, б, д, е), H (Iб, IIIв, г);

X² = Cl (Ia, IIIa, б), H (Iб, в; IIIв-г);

X³ = H (Ia, б, IIIa-г), CH₃ (Iв, IIIд, е);

X⁴ = I (Ia, IIIa, в, д), 2 (Iб, IIIб, г, е)

Гораздо быстрее это превращение проходит в автоклаве в среде безводного этанола при температуре 160 °С.

Как показывают кинетические исследования, реакционная способность N-замещенных пуринов по отношению к аминам изменяется в последовательности 6>2>8. Нуклеофильное замещение в случае 2,6,8-трихлорпурина и 7-метил-2,6-дихлорпурина идет по положению 6, как и в классических примерах аминирования [2—4]. При использовании в качестве амина диазакраунэфира реакция идет по двум атомам азота, т.е. в соотношении пурин:диазакраунэфир, 2:1. Лишь в случае реакции 6-хлорпурина и диаза-18-краун-6 продукты получили в виде смеси моно- и диязамещенного краунэфира. По всей вероятности, в условиях повышенного давления и высокой температуры замещение будет происходить всегда по двум атомам азота, и лишь большой избыток краунэфира или очень короткое время реакции может привести преимущественно к монозамещенному диазакраунэфиру.

Исходные хлорпурины I получены по известным методикам [5—7]. Строение синтезированных соединений III подтверждено спектральными данными (табл. 1).

Была изучена противовирусная активность синтезированных соединений IIIa-е и их острая

токсичность; результаты исследований приведены в табл. 2.

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре Perkin-Elmer 580B в таблетках с KBr. Масс-спектры получены на приборе Varian MATCH-5 при ионизирующем напряжении 70 эВ и температуре, несколько превышающей температуру плавления. Масс-спектры соответствуют рассчитанным молекулярным массам для молекулы, состоящей из двух остатков пурина и диазакраунэфира. ПМР-спектры сняты на спектрометре Bruker при 220 МГц, внутренний стандарт — тетраметилсилан.

Индивидуальность синтезированных соединений контролировалась методом ТСХ, проявитель — УФ-свет; система для хроматографирования — ацетон:гексан, 2:1.

Общая методика синтеза: в автоклав загружали 0,01 моля галогензамещенного пурина в абсолютном этаноле и 0,006 моля диазакраунэфира (ДА-15-К-5 или ДА-18-К-6). Автоклав выдерживали при температуре 160 °С в сушильном шкафу. Время реакции, выход, некоторые физико-химические характеристики выделенных соединений указаны в табл. 1. После завершения реакции осадок образовавшегося краунсодержащего пурина отфильтровывали, промывали этанолом и эфиром. В случае синтеза соединений IIIв и IIIг очистку производили методом колоночной хроматографии, элюент — хлороформ и хлороформ:метанол, 1:1. В остальных случаях была достаточна перекристаллизация из этанола.

Экспериментальная биологическая часть

Острую токсичность синтезированных соединений IIIa-е определяли по методике Бернса и Прозоровского [3] на неинбредных белых мышках массой 14—20 г при внутрибрюшинном

Таблица 1

Физико-химические характеристики краун-содержащих пуринов

Соединение	Время синтеза, ч	Выход, %	T. пл., °С	Брутто-формула	M	ИК-спектр, см ⁻¹ (KBr)	ПМР, м. д. п.
IIIa	12	54	265	C ₂₀ H ₂₂ N ₁₀ O ₃ Cl ₄	592	3400(NH), 2860 (CH), 1600(C=N), 1300(C=O), 1110(C=O), 950(C=C), 780(Cl)	δ3,59—3,73 (м, 20H, краун); δ10,51 (с, 2H, имидазольное кольцо)
IIIб	14	62	350	C ₂₂ H ₂₆ N ₁₀ O ₄ Cl ₄	634	3400(NH), 2970(C-H), 1600(C=N), 1375(C-H), 1100(C=O)	δ3,60—4,32 (м, 24H, краун); δ10,50 (с, 2H, имидазольное кольцо)
IIIв	8	49	280	C ₂₀ H ₂₆ N ₁₀ O ₃	454	3300(NH), 2920(C-H вал.), 1590(C=N), 1340(C-H деф.), 1090(C=O вал.)	δ3,39—4,05 (м, 20H, краун); δ10,5 (с, 2H, имидазольное кольцо)
IIIг	8	41	215	C ₂₂ H ₃₀ N ₁₀ O ₄	499	3320(NH), 2920(C-H вал.), 1600(C=N), 1360(C-H деф.), 1100(C=O вал.)	δ3,41—4,10 (м, 24H, краун); δ8,10 (с, 2H, имидазольное кольцо); δ2,22 (с, 2H, пиримидиновое кольцо)
IIIд	8	50	250	C ₂₂ H ₂₈ N ₁₀ O ₃ Cl ₂	551	2900(C-H), 1600(C=N), 1450(C-N), 1380(C-H), 1350(C=O), 1100(C=O), 980(C=C), 710(Cl)	δ2,9 (м, 6H, CH ₃); δ3,39—3,55 (м, 20H, краун); δ7,60 (с, 2H, имидазольное кольцо)
IIIе	8	69	220	C ₂₄ H ₃₂ N ₁₀ O ₄ Cl ₂	595	1580(C=N), 2900(C-H), 1100(C=O), 950(C=C), 790(Cl)	δ2,60 (м, 6H, CH ₃); δ3,38—3,50 (м, 2H, краун); δ7,80 (с, 2H, имидазольное кольцо)

Противовирусная активность и острая токсичность краунсодержащих пуринов (доза препарата 300 мг/кг, концентрация вируса 10^{-3} ; число куриных эмбрионов 10)

Соединение	LD ₅₀	Число куриных эмбрионов с вирусом, %	K ₃	I ₃	СТГ
IIIa	271,45 (242,80—300,06)	66,67	1,5	33,33	1:56
IIIб	71,60 (69,80—73,40)	83,33	1,2	16,67	1:128
IIIв	89,78 (70,00—109,56)	83,33	1,2	16,67	1:128
IIIд	335,26 (300,40—370,12)	50,00	2,0	50,00	1:13
IIIе	442,86 (410,6—475,12)	50,00	2,0	50,00	1:26
Ремантадин	150	27,24	3,67	72,75	1:21,1
Контроль вируса A ₂ Victoria	—	100,00	—	—	1:1161

введении. В качестве сравнения использовали известный противовирусный препарат ремантадин. Противовирусную активность краун-замещенных пуринов относительно вируса гриппа A₂ Victoria определяли также в сравнении с ремантадином на развивающихся 10-дневных куриных эмбрионах (КЭ), зараженных вирусом гриппа в разведении 10^{-3} . Вещества вводили за 1 ч до введения вируса (профилактическое введение). Соединения IIIa-e растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили хорионаллантоисную полость куриных эмбрионов однократно объемом 0,1 мл, что соответствует концентрации 2,1 мг/мл. В качестве контроля служили эмбрионы, в которые вводили вирус в разведении 10^{-3} в ДМСО в объеме 0,1 мл, что соответствует таковому при опытном заражении.

КЭ инкубировали в термостате при 34 °C 48 ч. Наличие вируса в КЭ определяли по реакции гемагглютинации (РГА) с 1 % куриными эритроцитами.

Оценку эффективности соединений производили по индексу защиты и среднему геометрическому титру вируса (СТГ) по РГА с аллантоисной жидкостью контрольных и опытных эмбрионов.

Индекс защиты вычисляли по формуле:

$$I_3 = \frac{K_3 - 1}{K_3} \cdot 100,$$

где K₃ — коэффициент защиты.

$$K_3 = \frac{\% \text{ эмбрионов с вирусом в контроле}}{\% \text{ эмбрионов с вирусом в опыте}}$$

Соединения оценивали как активные, если I₃ превышал 50 %. Из данных таблицы 2 следует, что токсичность краунсодержащих пуринов в 2—3 раза ниже, чем у ремантадина, при одина-

ковой дозе препарата, а противовирусная активность довольно слабая и составляет 50 % и менее. Следует учесть, что противовирусная активность ремантадина (72,75 %) проявляется при дозе, превышающей в 2 раза величину острой токсичности, в то время как у описываемых веществ она проявляется в дозах на уровне LD₅₀ (IIIa) или значительно ниже (IIIд и IIIе). Низкая токсичность краунсодержащих пуринов делает их перспективными в поиске новых противовирусных веществ в этом ряду.

SUMMARY

Novel purine derivatives containing as a substituent the macrocyclic fragment: diaza-18-crown-6 and diaza-15-crown-5 were synthesized. A general procedure for synthesis and physicochemical characteristics of the synthesized compounds are described in the paper. The crown-containing purines were found to have antiviral activity and their acute toxicity was assayed. The biological activity of the purine derivatives was compared with that of remantadine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартон Д., Оллис Д. // Общая органическая химия. — Т. 8. / под редакцией Кочеткова Н. К. / М. — Изд. «Химия». — С. 588. — 1985.
2. Гетероциклические соединения / Под редакцией Эльдерфильда Р. // Т. 8. — М. Изд. «Мир». — С. 252. — 1969.
3. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. // Фармакол. и токсикол. — 1978. — № 4. — С. 497—502.
4. Breshears S. R., Wang S. S., Bechtolt S. G., Christensen J. // J. Am. Chem. Soc. — 1959. — V. 81. — P. 3789—3792.
5. Baddiley J., Buchanan J. C., Hawker F. J., Stephenson J. E. // J. Chem. Soc. — 1956. — V. 78. — P. 4659—4661.
6. Carbon J. A. // J. Am. Chem. Soc. — 1958. — V. 80. — P. 6083—6088.
7. Davoll J., Lowy B. // J. Am. Chem. Soc. — 1951. — V. 73. — P. 2936—2939.
8. Puchier D., Castle R. N. // J. Hel. Chem. — 1971. — V. 8. — P. 441—444.

Поступила 13.11.91

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 615.276:547.857.4

Ф. А. Халиуллин, Ю. В. Строкин, Х. М. Насыров, К. М. Фарздинов

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ 8-ЗАМЕЩЕННЫХ 7-(ТИЕТАНИЛ-3)ТЕОФИЛЛИНОВ

Башкирский медицинский институт, Уфа

Производные ксантина, в частности теофиллин, широко используются в медицине [3]. Интенсивный поиск биологически активных соединений

среди них продолжается [1, 2, 6, 8]. В настоящей работе предпринят синтез противовоспалительных соединений в новом ряду 7,8-дизамещен-