

ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ КАРКАСНЫХ МОНОТЕРПЕНОВ

О.И. Яровая^{1,2}

¹Институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9

²Новосибирский государственный университет
630090 Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова 2, ooo@nioch.nsc.ru

Природные соединения сыграли и продолжают играть выдающуюся роль в создании новых лекарств и развитии фармацевтической промышленности во всем мире. Использование природных структурных блоков в синтезе биологически активных агентов – одно из самых популярных направлений современной химии природных соединений. Нами показано, что соединения, имеющие в своём остове одну или две иминогруппы и фрагмент камфоры, проявляют выраженную активность против вирусов гриппа А [1, 2]. В рамках выявления соединения лидера, была синтезирована библиотека производных на основе природной (+)-камфоры, проведено исследование связи структура-активность [3]. Наиболее перспективное соединение, названное нами Камфецин, проявляет широкий спектр активности против вирусов гриппа, действуя на ранней стадии вирусной репликации [4]. Разработаны и валидированы методики количествен-

ного определения агента в биологических средах [5], проведено глубокое изучение механизма противовирусного действия.

Использование в качестве исходного соединения природного бициклического спирта (–)-борнеола позволило синтезировать библиотеку сложноэфирных производных, содержащих насыщенных N-гетероциклические фрагменты в своих остовах. Указанные производные, наряду с выраженной активностью против вирусов гриппа [6], проявляют высокую активность в отношении вируса оспы и вируса Марбург [7].

Нами проведено подробное изучение связи синтезированных агентов с проявляемой активностью, выявлены ключевые фармакофорные группы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 18-03-00271 А.

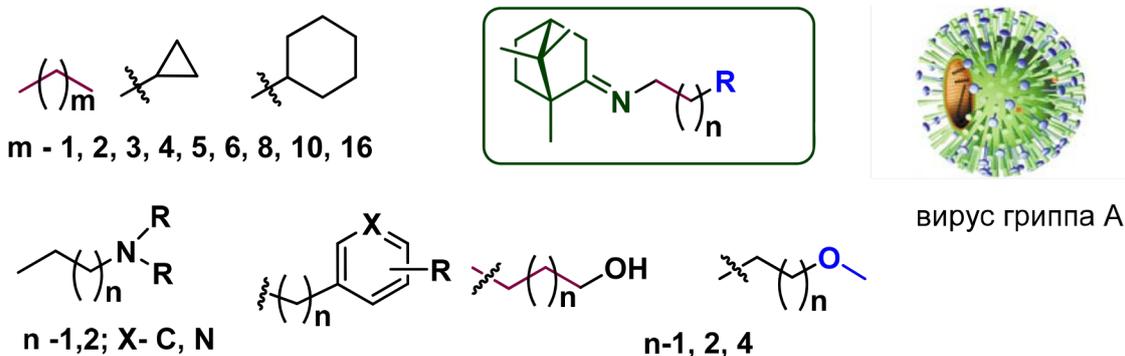


Рис. 1.

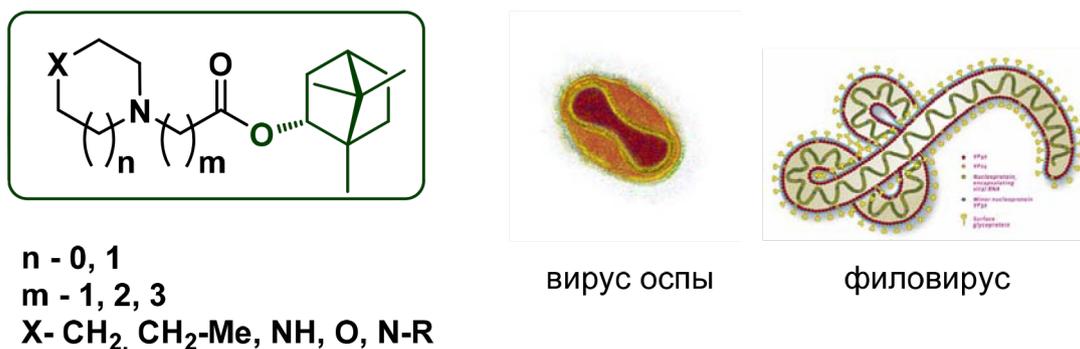


Рис. 2.

Список литературы

1. Sokolova A.S., Yarovaya, O.I. Shernyukov, A.V. Pokrovsky, M.A. Pokrovsky, A.G. Lavrinenko, V.A. Zarubaev, V.V. Tretiak, T.S. Anfimov, P.M. Kiselev, O.I. Beklemishev, A.B. Salakhutdinov N.F. *Bioorg. Med. Chem.*, 2013.– 21.– 6690.
2. Sokolova A.S., Yarovaya, O.I. Korchagina, D.V. Zarubaev, V.V. Tretiak, T.S. Anfimov, P.M. Kiselev, O.I. Salakhutdinov N.F. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014.– 22.– 2141.
3. Sokolova A.S.; Yarovaya O.I.; Shernyukov A.V.; Gatilov Yu.V.; Razumova Yu.V.; Zarubaev V.V.; Tretiak T.S.; Pokrovsky A.G.; Kiselev O.I.; Salakhutdinov N.F. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015.– 105.– 263.
4. Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Tretiak T.S., Fedorova V.F., Shtro A.A., Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Antivir Res.*, 2015.– 120.– 126.
5. Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Ankov S.V., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *J. of Chromatography B*, 2016.– 1036–1037, 136–141.
6. A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, M.D. Semenova, A.A. Shtro, I.R. Orshanskaya, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov *Med. Chem. Commun.*, 2017.– 8(5).– 960–963.
7. A. Kononova, A. Sokolova, S. Cheresiz, O. Yarovaya, R. Nikitina, A. Chepurnov, A.G. Pokrovsky, N. Salakhutdinov *Med. Chem. Commun.*, 2017.– V.8.– №12.– P.2233–2237.

СИНТЕЗ ТИМИН СОДЕРЖАЩИЕ МОНОМЕРА ПНК НА ОСНОВЕ ГЛИЦИНА

А.С. Абдельбаки^{1,2}, И.А. Прохоров¹, В.И. Щвец¹, Ю.Г. Кириллова¹

¹Московский технологический университет
119571, Россия, Москва

²Университет Фаюма
63514, Египет, Фаюм, ahmed.abdelbaki@yandex.ru

Пептидно-нуклеиновые кислоты (ПНК) [1] являются миметиками ДНК, которые в отличие от них не содержат ни фосфатных, ни углеводных компонентов, состоящий из N-2-аминоэтилглициновых единиц (аег-ПНК). Гетероциклические нуклеиновые основания пуринового и пиримидинового рядов связаны с остовом карбоксиметильным линкером. «Классические» ПНК содержат природные нуклеиновые основания и поэтому способны к связыванию с комплементарными последовательностями ДНК (РНК) через классические Уотсон-Криковские взаимодействия оснований с высоким родством и высокой специфичностью последовательности для диагностики и регуляции генов [2]. Аег-ПНК являются биологически и химически устойчивыми по сравнению с другими аналогами нуклеиновой кислоты. Их выдающиеся гибридационные свойства, наряду с высокой химической и биологической стабильностью, привлекли внимание многих областей науки, включая биоорганическую химию, открытие лекарств, молекулярную биологию, генетическую диагностику, пребиотическую эволюцию, а также материаловедение [3].

Основная задача нашего исследования за-

ключалась в оптимизации методов получения ахиральный мономера ПНК на основе глицина и наработке их в препаративных количествах, достаточных для проведения дальнейшей олигомеризации на твердой фазе.

Нами был проведен синтез мономера «классических» ПНК на основе глицина (схема 1). Гидрохлорид метилового эфира глицина 2 был получен из глицина 1 действием тионилхлорида в метаноле, взаимодействие 2 с (третбутилокси) пирокарбонатом в присутствии гидрокарбонат натрия приводило к образованию Вос-защищенного метилового эфира глицина 3. Реакцией последнего с 2-нитробензолсульфонил хлоридом в присутствии триэтиламина получали Ns-производное метилового эфира глицина 4. Вос-этанолламин 5 получали восстановлением 3 действием LiAlH_4 в ТГФ. Реакция Мицунобу между спиртовой компонентой 5 и Ns-производным глицина 4 («кислотная» компонента) приводила к образованию полностью защищенного псевдопептида 6. Тиолизом псевдопептида 6 получали вторичный амин 7. Ацилирование амина 7 бромацетилбромидом в присутствии триэтиламина давало бромацетамидное производное 8. Последующее алкилирование тимина бромацетамидным