

ASOC
CRIMEA 

International Symposium on
Advanced Science
in Organic Chemistry



Miskhor, Crimea
June 21–25, 2010

Symposium Chairman:
Academician, Professor I.P. Beletskaya

Abstracts

CHEM BRIDGE

АЛКИЛАММОНИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА – КЛЮЧ К СОЗДАНИЮ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

В.В. Зобов^{a,b*}, К.А. Петров^a, С.М. Горбунов^a, В.С. Резник^a

^aИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
420088, Казань, ул. Акад. Арбузова 8, e-mail: zobov@iopc.ru

^bКазанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина
420008, Казань, ул. Кремлевская 18

Ключевые слова: аммониевые соли, урацил, ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Среди алкиламмониевых производных урацила и ксантина выявлен новый класс высокоактивных (pl_{50} 9.0–11.0), «псевдонеобратимых» и высокоизбирательных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ; соотношение констант ингибирования АХЭ/бутирилхолинэстераза – 100000) с необычно высокой терапевтической безопасностью (LD_{50}/ED_{50} 20–200) [1]. По избирательности некоторые соединения существенно превосходят BW284c51 – коммерческий эталонный ингибитор АХЭ (Sigma-Aldrich).

Для одновременного проявления высокой активности и безопасности необходимо наличие в структуре молекулы: (1) 2,4-диоксо-фрагмента; (2) ароматического N-гетероцикла; (3) пяти метиленовых групп между атомами азота N-гетероцикла и аммониевыми фрагментами. Также имеет значение характер заместителей при аммониевых фрагментах и в пятом положении N-гетероцикла [2–4].

В опытах на крысах установлено, что концентрация соединения № 547 (1,3-бис[5-(диэтил-о-нитробензиламмоний)пентил]-6-метилурацилдибромид), вызывающая увеличение постоянной времени спада миниатюрных токов концевой пластинки, характерное для практически полного ингибирования функционального пула АХЭ, в синапсах диафрагмы до 100 раз больше, чем в синапсах локомоторных мышц [5]. Внутренние межреберные мышцы, отвечающие преимущественно за выдох, также значительно более устойчивы к действию соединения № 547, чем локомоторные мышцы и диафрагма. Соединение № 547 практически не влияет на АХЭ сердца и мозга; так, разница в константах ингибирования АХЭ гомогенатов сердца и m.EDL достигает 10000 [6]. Наиболее активные соединения на дафниях, коловратках, простейших и одноклеточных водорослях соответствуют категории «практически нетоксичных» веществ [2–4].

Таким образом, впервые показана принципиальная возможность разработки в классе избирательных ингибиторов АХЭ средств, действующих по механизму синапс-специфического ингибирования АХЭ с минимумом поражающих эффектов на жизненно-важные (дыхание, сердце, мозг) и репродуктивно-важные функции. Новые соединения могут найти применение в качестве средств лечения миастении гравис, средств для временной иммобилизации животных, а также в нейрехимии.

1. К.А. Anikienko et al. Chem. Biol. Interact., 2008, v.175 (1–3), p.286–292.
2. В.В. Зобов и др. *Современные проблемы токсикологии*, Киев, 2004 (3), с.25–33.
3. В.В. Зобов и др. *Хим.-фарм. ж.*, 2005, т.39 (5), с.15–19.
4. В.В. Зобов и др. *ДАН*, 2005, Т. 401 (1), с.120–123.
5. К. Petrov et al. *Physiological Research*, 2009, v.58, p.149–153.
6. D.V. Abramochkin et al. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2009, v.53 (2), p.162–166.

Работа поддержана грантом РФФИ № 09-04-12047-офи_м, программами фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН ОХНМ-5 и Президиума РАН № 3.