



Биологически активные вещества:
фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения
25 - 30 мая 2009, Новый Свет, АР Крым, Украина



Biologically Active Substances:
fundamental and applied problems
May 25 - 30, 2009, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine

Украинское биофизическое общество
Ukrainian Biophysical Society

Украинское биохимическое общество
Ukrainian Biochemical Society

Украинское физиологическое общество
Ukrainian Physiological Society

Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко
Taras Shevchenko National University of Kyiv

Физико-химический институт им. А. В. Богатского Национальной академии наук Украины
A.V. Bogatsky Physico-chemical Institute of NAS of Ukraine

Институт биохимии им. А.В. Палладина Национальной академии наук Украины
O.V. Palladin Institute of Biochemistry of NAS of Ukraine

Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского
V.I. Vernadsky Taurida National University

Национальный фармацевтический университет
National University of Pharmacy

Научно-практическая конференция
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА:
фундаментальные и прикладные вопросы
получения и применения

Новый Свет, Крым, Украина
25–30 мая 2009

Тезисы докладов

Scientific Conference

BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES:
Fundamental and Applied Problems

Novy Svet, AR Crimea, Ukraine
May 25–30, 2009

Abstracts

mavis



PUBLISHER

Киев

2009



ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Сопредседатели:

Академик НАН Украины, д.х.н.,
проф. **Андронати С.А.**

Д.б.н., профессор **Остапченко Л.И.**

Члены программного комитета:

Академик НАН Украины, д.б.н.,
проф. **Комисаренко С.В.**

Академик НАН Украины, д.б.н.,
проф. **Магура И.С.**

Академик НАН Украины, д.б.н.,
проф. **Лозинский М.О.**

Чл.-кор. НАН Украины, д.б.н.,
проф. **Костерин С.А.**

Чл.-кор. НАН Украины, д.б.н.,
проф. **Донченко Г.В.**

Чл.-кор. НАН Украины, д.х.н.,
проф. **Георгиевский В.П.**

Чл.-кор. НАН Украины, д.х.н.,
проф. **Черных В.П.**

Д.б.н., проф. **Береговая Т.В.**

Д.б.н., проф. **Мирошниченко Н.С.**

Д.б.н., проф. **Темурьянц Н.А.**

PROGRAM COMMITTEE

Co-Chairs:

Academician of NAS of Ukraine,
prof. **Andronati S.A.**

prof. **Ostapchenko L.I.**

Members of Program Committee:

Academician of NAS of Ukraine,
prof. **Komisarenko S.V.**

Academician of NAS of Ukraine,
prof. **Magura I.S.**

Academician of NAS of Ukraine,
prof. **Lozynsky M.O.**

member of NASU,
prof. **Kosterin S.O.**

member of NASU,
prof. **Donchenko G.V.**

member of NASU
prof. **Georgievsky V.P.**

member of NASU
prof. **Chernykh V.P.**

prof. **Beregova T.V.**

prof. **Miroshnychenko M.S.**

prof. **Temuryants N.A.**

ОРГКОМИТЕТ

Д.х.н., проф. **Чирва В.Я.** (сопредседатель)

Д.б.н., проф. **Мартынюк В.С.** (сопред-ль)

Д.б.н., проф. **Макарчук Н.Ю.**

Д.б.н., проф. **Чуян Е.Н.**

К.х.н. **Павловский В.И.**

ORGANIZING COMMITTEE

prof. **Chirva V.Ya.** (co-chair)

prof. **Martynyuk V.S.** (co-chair)

prof. **Makarchk N.Yu.**

prof. **Chuyan E.N.**

PhD **Pavlovsky V.I.**

УДК 577:54.05

ББК 20.1я 43 + 26.23я 43

Т 29

Тезисы докладов Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения», 25 - 30 мая, 2009, Новый Свет, Украина. – Киев: Издатель В.С. Мартынюк, 2009. – 488 с.

ISBN 978-966-96879-2-0

Сборник тезисов докладов Научно-практической конференции «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». Рассмотрен широкий круг междисциплинарных вопросов по проблеме получения и применения биологически активных веществ.

Рассчитан на участников конференции и широкий круг читателей, работающих в сфере получения и применения биологически активных веществ.

ISBN 978-966-96879-2-0

ББК 20.1я 43 + 26.23я 43

© Авторы тезисов, 2009

© В.С. Мартынюк, 2009, дизайн, обложка

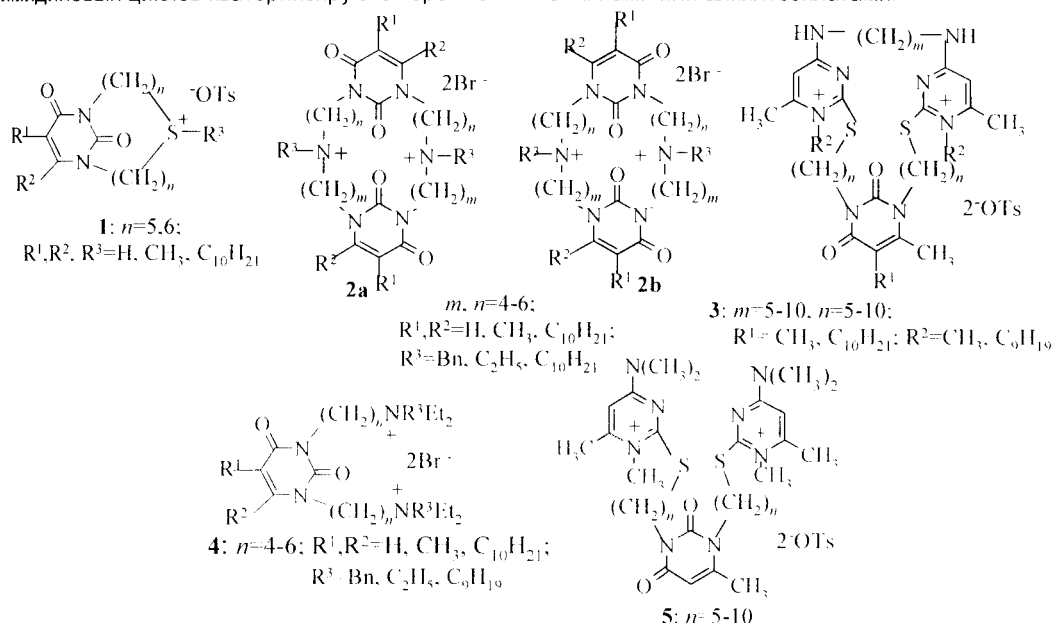


АМФИФИЛЬНЫЕ ПИРИМИДИНОФАНЫ И ИХ АЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ: СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Семенов В.Э., Гиниятуллин Р.Х., Михайлов А.С., Николаев А.Е., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Зобов В.В., Резник В.С.

Учреждение Российской академии наук Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Российская Федерация
e-mail: sve@iopc.knc.ru

Макроциклические соединения, содержащие пиримидиновые фрагменты, соединенные друг с другом углеводородными мостиками, по аналогии с циклофанами получили название пиримидинофаны. Рассматриваются синтез и биологическая активность, в частности антимикробная активность амфифильных пиримидинофанов различного строения **1-3**, содержащих урациловые фрагменты, и их ациклических аналогов – соединений **4 и 5**. Пиримидинофаны **1-3** - новый класс биологически активных макроциклов. Описывается стратегия их получения - как пиримидинофаны, так и их ациклические аналоги синтезируются исходя из N(1),N(3)-бис(ω-бромалкил)урацилов, в которых концевые атомы Br замещаются соответствующими фрагментами [1,2]. Далее гетероатомы в составе мостиков или в составе пиримидиновых циклов кватернизируются бромистыми алкилами или алкилтозилатами.



Макроциклические и ациклические соединения **1-5** протестированы в терминах минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на бактериостатическую активность по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий и фунгистатическую активность по отношению к некоторым грибам. Имеет место общая тенденция для соединений различного строения - уменьшение МИК с увеличением числа метиленовых групп (m, n) в составе соединительных цепочек. Выявлена селективность пиримидинофанов по отношению к *Staphylococcus aureus* - МИК наиболее активных макроциклов составляет 0.2-1.0 мкг/мл [2]. При этом по отношению к другим бактериям, как грамположительным, так и грамотрицательным, а также грибам макроциклы **1-3** или значительно менее активны, или неактивны вообще. У ациклических аналогов пиримидинофанов – соединений **4 и 5** такая селективность отсутствует, они активны как по отношению к бактериям, так и грибам. При этом фунгистатическая активность соединений **4 и 5** по отношению к *Aspergillus niger* и *Candida Albicans* значительно превосходит фунгистатическую активность пиримидинофанов сходного строения.

Таким образом, синтезирован новый класс поверхностно-активных веществ – водорастворимые амфифильные пиримидинофаны, содержащие урациловые фрагменты, и являющиеся первыми описанными в литературе примерами макроциклических амфифилов на основе негликозидных аналогов нуклеозидов. Полученные макроциклические ПАВ болаформного и геминального строения обладают высокой антибактериальной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 07-03-00392), программы №6 и 9 ОХНМ РАН и программы №18 Президиума РАН.

Литература:

- L. Galiullina, A. Nikolaev, V. Semenov, V. Reznik, Sh. Latypov, Tetrahedron. 2006, 62, 7021-7033.
- V. E. Semenov, A. D. Voloshina, E. M. Toroptzova, N. V. Kulik, V.V. Zobov, R. Kh. Giniyatullin, A. S. Mikhailov, A. E. Nikolaev, V. D. Akamsin, V. S. Reznik, Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 1093-1101.

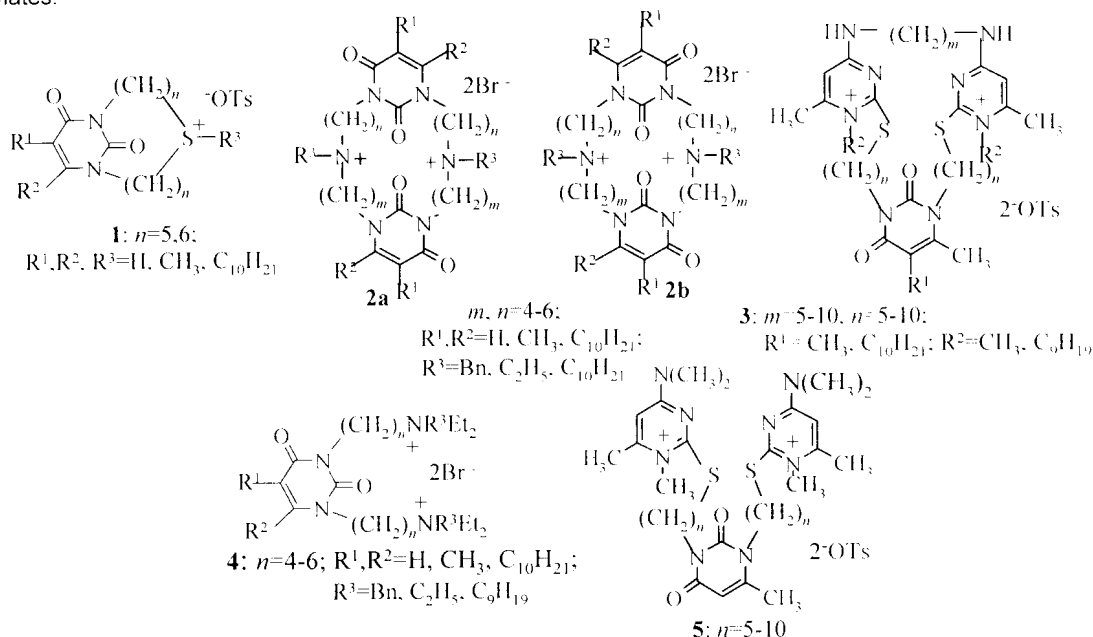


SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF AMPHIPHILIC MACROCYCLES AND THEIR ACYCLIC COUNTERPARTS

Semenov V.E., Giniyatullin R.Kh., Mikhailov A.S., Nikolaev A.E., Voloshina A.D.,
Kulik, N.V. Zobov V.V., Reznik V.S.

A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Kazan, Russian Federation
e-mail: sve@iopc.knc.ru

Molecules with aromatic ring bridged by an aliphatic chain have been called cyclophanes and pyrimidinophanes are the cyclophanes containing pyrimidine bases as the aromatic ring. Herein amphiphilic pyrimidinophanes with uracil moieties **1-3** and their acyclic counterparts **4** and **5** have been studied. Amphiphilic pyrimidinophanes **1-3** is a new type of biologically active macrocycles. Strategy of their preparation is described. The idea is that the macrocyclic and acyclic compounds with different structure have been synthesized based on N(1),N(3)-bis(ω-bromoalkyl)uracils substituting terminal atoms of Br by appropriate fragments [1,2]. The next stage is the quaternization of heteroatoms in spacers and N atom in pyrimidine rings with alkyl bromides or alkyl tosylates.



The macrocyclic and acyclic compounds **1-5** were screened for their antibacterial and antifungal activity in terms of minimal inhibitory concentration (MIC) against several representative Gram-negative and Gram-positive bacteria, moulds and yeast. There is a general trend for pyrimidinophanes and their acyclic counterparts. Increase of the polymethylene chain length (m, n) causes the decrease of MICs. For pyrimidinophanes **1-3** the remarkable selectivity against *Staphylococcus aureus* was found. The more active macrocycles exhibit bacteriostatic activity with MIC 0.24-0.98 $\mu\text{g/mL}$ [2], while they are significantly less active or not active at all against other Gram-positive and Gram-negative bacteria, moulds and yeast. The acyclic compounds **4** and **5** don't exhibit the same selectivity. These compounds are active against bacteria and fungi. It should be noted that fungistatic activity of the acyclic amphiphiles **4** and **5** against *Aspergillus niger* and *Candida Albicans* is higher than fungistatic activity of their macrocyclic amphiphilic counterparts.

In conclusion, a new type of surfactants have been synthesized. These surfactants represent the water-soluble amphiphilic pyrimidinophanes with uracil moieties, and they are the first macrocyclic amphiphiles based on nonglycoside analogues of nucleosides. The obtained bolaform and gemini macrocyclic surfactants exhibit high antimicrobial activity.

This work was supported by the Basic Research Programs of the Russian Academy of Sciences and RFBR grant (07-03-00392)

References:

1. L. Galiullina, A. Nikolaev, V. Semenov, V. Reznik, Sh. Latypov, Tetrahedron. 2006, 62, 7021-7033.
2. V. E. Semenov, A. D. Voloshina, E. M. Toroptzova, N. V. Kulik, V.V. Zobov, R. Kh. Giniyatullin, A. S. Mikhailov, A. E. Nikolaev, V. D. Akamsin, V. S. Reznik, Eur. J. Med. Chem. 2006, 41, 1093-1101.



ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СРЕДСТВ

^{1,2}Зобов В.В., ¹Резник В.С.

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук: Российская Федерация, Казань
e-mail: zobov@iopc.knc.ru

²Казанский государственный университет, Казань, Российская Федерация

Среди более 300 синтезированных четвертичноаммониевых производных урацила, ксантина, хиназолиндиона и аллоксазина выявлен новый класс высокоактивных ($pI_{50}=9,0-11,0$), «псевдонеобратимых» (неравновесный блок) и высокоизбирательных ингибиторов ацетилхолинэстеразы млекопитающих (АХЭ: соотношение констант ингибирования АХЭ/бутирилхолинэстераза достигает 100.000 крат) с необычно высокой терапевтической безопасностью ($LD_{50}/ED_{50}=20,0-200,0$ при $LD_{50}=1,0-1,5$ мг/кг). По избирательности некоторые соединения существенно превосходят BW284c51 - коммерческий эталонный ингибитор АХЭ (Sigma-Aldrich). Для одновременного проявления высокой антиацетилхолинэстеразной активности и терапевтической безопасности необходимы следующие особенности структуры N-гетероциклов (рис. 1): (1) наличие 2,4-диоксо-фрагмента; (2) плоский характер N-гетероцикла и связанные с этим ароматические свойства; (3) пять метиленовых групп между атомами азота N-гетероцикла и аммониевыми группами. Также имеет значение характер заместителей при «аммониевых головках» и при 5-м положении N-гетероциклического фрагмента. Установлено, что концентрация соединения № 547 (рис. 1), вызывающая увеличение постоянной времени спада миниатюрных токов концевой пластинки, характерное для практически полного ингибирования функционального пула АХЭ, в синапсах диафрагмы в 20-100 раз больше, чем в синапсах локомоторных мышц (*m.Extensor Digitorum Longus* и *m.Soleus*, крысы). Внутренние межреберные мышцы крысы, отвечающие преимущественно за выдох, также демонстрируют значительно большую устойчивость к действию соед. № 547, чем локомоторные мышцы и даже диафрагма. Соед. № 547 практически не влияет на АХЭ сердца - разница в константах ингибирования АХЭ гомогенатов сердечной мышцы и *m.EDL* крысы достигает 10.000 крат. У соед. № 547 отсутствует способность к индукции генных мутаций в тестах Эймса «*Salmonella*/микросомы» и «ДНК-репарация». Наиболее активные соединения (рис. 1) на дафниях, коловратках, простейших и одноклеточных водорослях (*Daphnia magna* S., *Thamnocephalus platyurus* - *Thamnotoxkit F^{1M}*, *Heterocypris incongruens* - *Ostracodtoxkit F^{1M}*; *Brachionus calyciflorus* - *Rotoxkit F^{1M}*, *Paramecium caudatum*, *Tetrahymena thermophila* - *Protoxkit F^{1M}*, *Selenastrum capricornutum* - *Algotoxkit F^{1M}*) соответствуют категориям «малотоксичных» или «практически нетоксичных» веществ (PK_{50} дафнии=20-700 мг/л при $pI_{50}=3,72$ на гомогенатах дафний), что свидетельствует о необычно высокой для ингибиторов АХЭ экологической безопасности; эти биотестеры не могут быть использованы для экстренной биодетекции отравления воды соединениями данного типа. 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, работа сердца, мозга) и репродуктивно-важные функции. Сферы возможного применения новых соединений включают в себя медицину (средства для диагностики/лечения миастений), ветеринарию (средства для временной и безопасной иммобилизации диких и домашних животных), нейрохимию и нейрофизиологию (эталонные вещества-анализаторы). В частности, начаты работы по изучению возможности формирования на основе соединений типа № 547: (1) пектиновых производных, (2) клатратов с циклодекстринами, глицирризиновой, бетулиновой, бетулоновой кислотами и иными природными соединениями с целью получения нового лекарственного средства для диагностики и лечения миастении, обладающего повышенной терапевтической безопасностью.

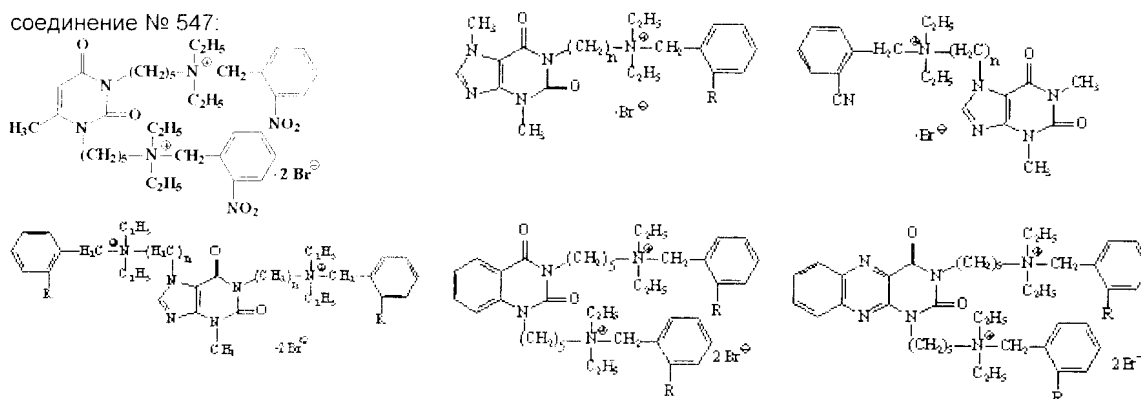


Рис. 1. Структуры соединений ($n=5,6$; $R=NO_2, CN$)

Работа поддержана грантами РФФИ № 07-04-01137-а, № 07-04-12097-офи. грантом Президента РФ «Ведущая научная школа» НШ-4177. 2008.4. Программами № 5 и № 19 ОХНМ РАН.



**THE APPROACHES TO THE INCREASE OF SELECTIVITY AND SAFETY
OF THE ANTICHOLINESTERASE AGENTS**

^{1,2}Zobov V.V., ¹Reznik V.S.

¹A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center of the Russian Academy of Sciences.
Kazan, Russian Federation e-mail: zobov@iopc.knc.ru

²Kazan State University, Kazan, Russian Federation, zobov@iopc.knc.ru

A new class of highly active ($pl_{50}=9,0-11,0$), "pseudo nonreversible" (unbalanced block) and highly selective mammalian acetylcholinesterase inhibitors (AChE; correlation of inhibition constants AChE/butyrylcholinesterase is up to 100.000 times) with unusually high therapeutic safety ($DL_{50}/DE_{50}=20,0-200,0$ with $DL_{50}=1,0-1,5$ mg/kg) is found among more than 300 synthesized quaternary-ammonium derivatives of uracil. Some compounds are significantly surpass BW284c51 – commercial etalon inhibitor of AChE (Sigma-Aldrich) in the selectivity properties. For simultaneous display of high antiacetylcholinesterase activity and therapeutic safety the following features of structure N-heterocycle are necessary (Scheme 1): (1) presence 2,4-dioxo-fragment; (2) flat character N-heterocycle and the aromatic properties connected to it; (3) five methyl groups between atoms of nitrogen N-heterocycle and ammonium groups. We have found that the concentration of agent No 547 (Scheme 1), which causes an enhancement of time constant of decrease of miniature endplate current – it is characteristic to practically full inhibition of functional AChE pool –, in diaphragm synapses is 20-100 times bigger than in synapses of locomotory muscles (m. Extensor Digitorum Longus, m. Soleus; rats). The inner intercostal muscles of rats, that are responsible mainly for expiration, also demonstrate a considerably bigger stability to agent No 547 action than locomotory muscles and diaphragm. Agent No 547 doesn't influence practically AChE of heart – the difference between the constants of AChE inhibition in homogenates of cardiac muscle and m. EDL of rats is up to 10.000. Agent No 547 doesn't show an ability to induce gene mutations in Ames tests "Salmonella/microsomes" and "DNA-repair". The most active compounds (Scheme 1) on daphnia, rotifers, protozoa and unicellular algae (*Daphnia magna* S., *Thamnocephalus platyurus* – Thamnotoxkit FTM, *Heterocypris incongruens* - Ostracodtoxkit FTM; *Brachionus calyciflorus* - Rotokit FTM, *Paramecium caudatum*, *Tetrahymena thermofila* - Protoxkit FTM, *Selenastrum capricornutum* - Algotoxkit FTM) correspond to categories "slightly toxic" or "practically non-toxic" compounds (CL_{50} daphnia=20-700 mg/l with $pl_{50}=3,72$ on daphnia homogenates) - this is the evidence of unusually high ecological safety among the AChE inhibitors; these biotesters can't be used for an urgent detection of water poisoning by this type of compounds. Thereby, the principal potential of new compounds development in a class of selective AChE inhibitors which function by the mechanism of synapse-specific inhibition of AChE with minimum of affects on life essential (inspiration, work of heart, brain) and reproduction essential functions is shown at first. A potential scope of the new compounds includes medicine (remedies for diagnostics/therapy of miasthenia), veterinary (compounds for a temporary and safe immobilization of wild and domestic animals), neurochemistry and neurophysiology (etalon-analyzer compounds). In particular, the works on the study of the possibility of formation of: (1) pectine derivatives, (2) clathrates with cyclodextrines, glycyrrhizic, betulonic, betulonic acids and other natural compounds on the basis of agent of No 547 type are started, aimed at the obtaining of new drug for the myasthenia diagnostics and therapy, with increased therapeutic safety.

agent No 547:

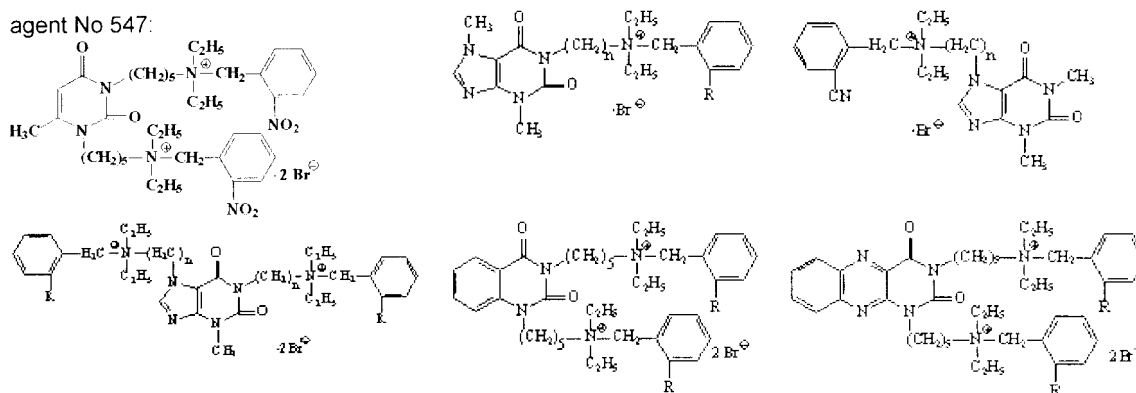


Fig. 1. Structures of chemical compounds ($n=5,6$; $R=NO_2,CN$)

The research is supported with grants RFBR No 07-04-01137-a, No 07-04-12097-ofi, with grant of Russian Federation President "The leading scientific school" SS-4177.2008.4, Programs No 5 and No 19 Branch of General and Technical Chemistry of the Russian Academy of Sciences.