

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК (ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ)  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.В.ЛОМОНОСОВА  
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
РОССИЙСКОЕ И МОСКОВСКОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ИМ. Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА  
ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»  
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЕРСТВО «ОРХИМЕД»  
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАН**

**Первая Российская конференция  
по медицинской химии  
(MedChem Russia-2013)  
с международным участием  
(8-12 сентября 2013)**

**Сборник тезисов**

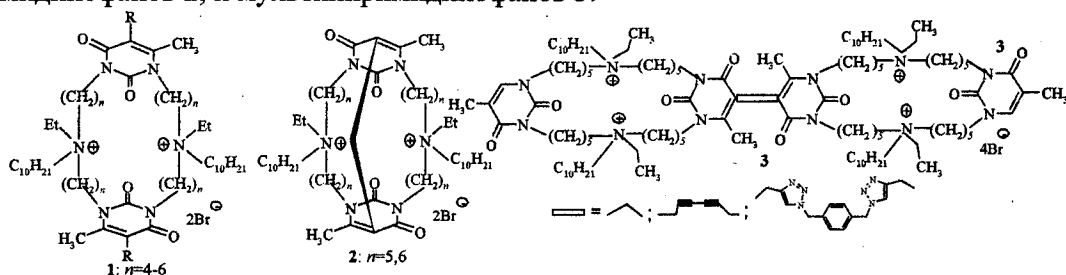
Москва, 2013

# АМФИФИЛЬНЫЕ ПИРИМИДИНОФАНЫ И МУЛЬТИПИРИМИДИНОФАНЫ: СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

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

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
Казанского научного центра РАН,  
Российская Федерация, г. Казань, 420088, ул. Арбузова, 8,  
e-mail: sve@iopc.knc.ru

Макроциклические соединения, содержащие пириимидиновые фрагменты, соединенные друг с другом углеводородными мостиками, по аналогии с циклофанами получили название пириимидинофаны. Нами обнаружена высокая антибактериальная активность амфифильных пириимидинофанов формулы 1 [1]. В данном сообщении описывается синтез амфифильных пириимидинофанов, способы модификации макроциклов 1, и антимикробные свойства полученных соединений. Введением внутримолекулярного метиленового мостика между урациловыми фрагментами макроциклов 1, межмолекулярных мостиков различной природы - метиленового, диинового, 1,4-бис(метил-1,2,3-триазолил-4-метил)бензольного между молекулами «мономерных» пириимидинофанов 1 получен ряд амфифильных криптандоподобных пириимидинофанов 2, и мультипириимидинофанов 3.



Установлена зависимость антимикробной активности амфифильных пириимидинофанов, в частности, по отношению к *St. aureus* от взаимного расположения и ориентации урациловых фрагментов, мостиковых ониевых группировок, что свидетельствует о специфическом механизме антимикробного действия макроциклов. На основании полученных данных представляется возможным, изменяя топологию пириимидинофана, вводя определенные заместители при урациловом цикле, добиваться заданной активности по отношению к определенному микроорганизму или группе микроорганизмов.

Таким образом, использование соединений макроциклического строения, различных синтетических подходов к их получению позволило выявить новый класс соединений, обладающих значительной антимикробной активностью. Этот класс макроциклов представляет собой амфифильные пириимидинофаны, обладающие широкими возможностями для варьирования структуры макроциклов, группировок в их составе, природы внутри- и межмолекулярных спейсеров.

Работа поддержана грантами РФФИ №13-03-00709, 12-03-31862, программой N9 ОХНМ РАН, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК №8432).

## Литература

[1] 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.

# АЛКИЛАММОНИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА — КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

К.А. Петров<sup>1,2</sup>, В.С. Резник<sup>1</sup>, В.В. Зобов<sup>1,3</sup>, В.Э. Семенов<sup>1</sup>, И.В. Галяметдинова<sup>1</sup>,  
А.Д. Никиташина<sup>1,2</sup>, Е.Е. Никольский<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,  
420088, Казань, ул. Арбузова, 8;

<sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН,  
420111, Казань, ул. Лобачевского, 2/31;

<sup>3</sup>Казанский (Приволжский) Федеральный Университет,  
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18;

<sup>4</sup>Казанский Государственный Медицинский Университет,  
420012, Казань, ул. Бутлерова, д.49;  
e-mail: kpetrov2005@mail.ru

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) традиционно применяются при лечении патологической мышечной слабости и нейродегенеративных заболеваний, поскольку обладают способностью продлевать время действия нейромедиатора ацетилхолина. При терапии этих заболеваний подбираются такие дозы ингибиторов АХЭ, чтобы максимально купировались признаки заболевания, и минимально проявлялись побочные эффекты гиперактивации мускариновых рецепторов. Однако существующие на сегодняшний день антихолинэстеразные препараты одинаково эффективны в отношении АХЭ скелетных мышц, головного мозга и вегетативной нервной системы, поэтому их применение практически всегда сопровождается побочными эффектами (диарея, брадикардия и др.). Описанных недостатков могли бы быть лишены ингибиторы АХЭ, способные оказывать целевой эффект в дозах, значительно не затрагивающих активность АХЭ гладкой мускулатуры, миокарда и вегетативных ганглиев. При исследовании нового класса ингибиторов АХЭ – алкиламмониевых производных 6-метилурацила, нами были найдены соединения, значительно менее эффективные в синапсах гладкой мускулатуры и миокарда по сравнению с синапсами скелетных мышц, что позволило позиционировать их как потенциальные лекарственные средства для лечения синдромов патологической мышечной слабости. В докладе приводятся данные о способности некоторых производных 6-метилурацила уже при однократном ведении на длительное время устранять симптомы патологической мышечной слабости у крыс с синаптическим дефектом, вызванным иммунизацией синтетическим пептидом – участком основного иммуногенного региона никотиновых холинорецепторов мышечного типа (модель миастении Гравис). При этом признаков гиперактивации мускариновых рецепторов не наблюдается. В докладе рассматривается возможный молекулярный механизм, обеспечивающий органоспецифический эффект синтезированных нами новых ингибиторов АХЭ.