

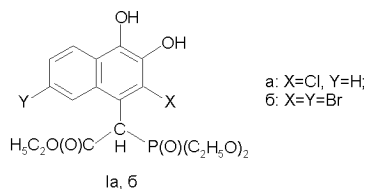
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ α -(3,4-ДИГИДРОКСИ-1-НАФТИЛ)-ФОСФОНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

И.К. Арсеничев, А.Н. Гринёв,¹ П.П. Пурыгин,² М.М. Зубаиров, Н.И. Митин,
А.Б. Капустин,³ И.С. Николаева, Е.А. Голованова, Т.В. Пушкина, О.В. Бакланова,
А.Н. Фомина⁴

Синтезированы производные α -нафтилфосфонуксусной кислоты. Изучены их противовирусная и антимикробная активность. Установлено вирулицидное действие полученных соединений в отношении вируса болезни Ауэски в культуре фибробластов эмбриона курицы.

Введение

В связи с наличием противовирусной активности у фосфонуксусной кислоты (ФУК) [1-3] и галоидированных 1,2-нафтохинонов [4], один из которых (6-бром-1,2-нафтохинон) применяется в медицине под названием бонафтон [5], представляет интерес изучение противовирусной и других видов биологической активности веществ, сочетающих в своей структуре фрагменты как ФУК, так и галоидированных 1,2-нафтохинонов. С этой целью были получены соединения общей формулы I.



Индивидуальность и чистоту полученных веществ контролировали методом ТСХ, данные элементного анализа соответствуют расчётным. В масс-спектрах соединений Ia, б пики молекулярных моноизотопных ионов, изотопное распределение пиков

¹Игорь Константинович Арсеничев, Алексей Николаевич Гринёв, кафедра фармацевтической химии, Самарский государственный медицинский университет

²Пётр Петрович Пурыгин, кафедра органической химии, Самарский государственный университет

³Муртазали Мухтарович Зубаиров, Никифор Иванович Митин, Александр Борисович Капустин, лаборатория вирусологии, НИИ ветеринарной вирусологии и микробиологии

⁴Ирина Сергеевна Николаева, Елизавета Алексеевна Голованова, Татьяна Васильевна Пушкина, Ольга Владимировна Бакланова, Алла Николаевна Фомина, отдел экспериментальной химиотерапии и токсикологии, Центр химии лекарственных средств

по массе и относительной интенсивности и характер фрагментации соответствуют предлагаемой структуре. Она подтверждается также ИК спектрами, в которых присутствуют ожидаемые характеристические частоты поглощения.

Изучено цитотоксическое и вирусингибирующее действие соединений 1а, б в отношении вируса А/РРV (Наv 1 N 1) в клеточной культуре куриных фибробластов (КФ), вирусингибирующее действие на вирус гриппа А/РR-8 (HON 1) и вирулицидное действие в отношении вируса болезни Ауэски (ВБА) в 72-часовой культуре КФ. Установлено, что изученные соединения в дозе 500 мкг/мл при суточной экспозиции снижали инфекционный титр вируса А/РR-8 (HON 1) на 1,0 lg ТЦД₅₀ по сравнению с контролем. Инфекционный титр ВБА в тех же условиях снижался на 5,0 lg ТЦД₅₀, т. е. имела место полная инактивация вируса.

Изученные соединения оказывают также выраженное цитотоксическое действие на клетки КФ. Их максимальная переносимая концентрация также находится в пределах 500 мкг/мл. Возможно, вирусингибирующее действие этих веществ опосредовано их цитотоксичностью.

Изучение противомикробной активности соединений 1а, б показало, что они обладают высокой активностью против грамположительных бактерий. Их минимальная подавляющая концентрация (МПК) составила 15,6–31,2 мкг/мл. МПК в отношении палочки протей и возбудителя микроспории составляла 61,5–125 мкг/мл. По отношению к остальным использованным моделям изученные соединения неактивны.

1. Экспериментальная химическая часть

ИК спектры полученных соединений сняты на спектрометрах Perkin-Elmer 599 и Perkin-Elmer 457 в суспензии в вазелиновом масле. УФ спектры записаны на приборах EPS-3T Hitachi и Perkin-Elmer 575 в этаноле. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Varian MAT-112 при потенциале ионизации 70 эВ с прямым вводом образца в ионный источник. Температуры плавления получены на приборе ПТП-1 при скорости нагрева вблизи точки плавления 1–3 °С/мин. Индивидуальность соединений и ход реакции контролировались методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах: хлороформ, бензол-метанол (9:1), бензол-ацетон (4:1). Перед элементарным анализом образцы соединений термостатировались в вакууме над Р₂О₅ при 50–56 °С.

Соединения 1а, б синтезированы из соответствующих 1,2-нафтохинонов и фосфонуксусного эфира, полученных известными методами [6–8].

Триэтиловый эфир α-(3,4-дигидрокси-2-хлор-1-нафтил)-фосфонуксусной кислоты (1а). Выход 58 %. Т. пл. 178,5–179 °С (из уксусной кислоты). Найдено, %: С 52,07; Н 5,10; Cl 8,66; Р 7,11. М⁺ 416 (³⁵Cl). C₁₈H₂₂ClO₇P. Вычислено, %: С 51,87; Н 5,32; Cl 8,51; Р 7,43. М 416,8. УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε): плечо 223(4,34), 240(4,43), плечо 297(3,68), 308(3,69), 343(3,57). ИК спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3517(ОН вал.), 1733(С=О), 1343(ОН деф.), 1262(Р=О), 1158(Р–О в Р–ОС₂Н₅).

Триэтиловый эфир α-(2,7-дибром-3,4-дигидрокси-1-нафтил)-фосфонуксусной кислоты (1б). Выход 55 %. Т. пл. 200–202 °С (из уксусной кислоты). Найдено, %: С 40,00; Н 3,90; Br 29,78; Р 5,50. М⁺ 538 (⁷⁹Br). C₁₈H₂₁Br₂O₇P. Вычислено, %: С 40,02; Н 3,92; Br 29,59; Р 5,73. М 540,2. УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε): 221(3,83), 254(4,26), 304(3,64), 312(3,62), 350(3,54). ИК спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3285(ОН вал.), 1735(С=О), 1330(ОН деф.), 1270–1250 (Р=О), 1160 (Р–О в Р–ОС₂Н₅).

Соединения 1а, б – бесцветные кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, спирте, диоксане, уксусной кислоте, не растворимые в воде.

2. Экспериментальная биологическая часть

Противомикробную активность изучали методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде описанными методами [9] в отношении четырёх видов грамположительных, пяти видов грамотрицательных бактерий, пяти видов патогенных грибов и микобактерии туберкулёза (штамм H37RV, в отсутствие сы-воротки).

Цитотоксическое и вирусингибирующее действие соединений в отношении вируса гриппа A/PPV (HAV 1 N 1) в клеточной культуре КФ и вирулицидное действие на вирус гриппа A/PR-8 (HON 1) изучены по методике, описанной в работе [10].

Определение инактивирующего действия соединений в отношении ВБА проводили в 72-часовой культуре КФ. Использовался нативный культуральный ВБА с инфекционным титром 5,0–5,5 lg ТЦД₅₀. Вирусосодержащий материал и растворы исследуемых соединений смешивали в равных объёмах до конечной концентрации испытуемого соединения 500 мкг/мл и инкубировали в термостате при 37,5 °С в течение суток. Контролем служил вирусосодержащий материал, к которому вместо раствора испытуемого соединения добавляли физраствор и интактную культуру КФ. Смесь вируса с препаратами и контроль вируса титровали в культуре КФ. Степень инактивации вирусов определяли по разнице титров вируса в опыте и контроле и выражали в lg ТЦД₅₀ (тканевых цитостатических доз).

Авторы выражают благодарность Петру Сергеевичу Хохлову за методическую помощь при изучении биологической активности.

Литература

- [1] Гринёв А.Н. Состояние и перспективы работ по изысканию химиотерапевтических средств против вирусных инфекций // Хим.-фарм. ж. 1970. N5. С.6-15.
- [2] Гринёв А.Н. Новые данные об активности химических соединений по отношению к вирусам // Хим.-фарм. ж. 1976. N 1. С.26.
- [3] Першин Г.Н. Основы химиотерапии вирусных инфекций // В сб.: Новые химиотерапевтические препараты для лечения больных инфекционными заболеваниями: Сб. трудов ВНИХФИ. Вып. V. М., 1976. С.9-28.
- [4] Гринёв А.Н., Архангельская Н.В., Урецкая Г.Я. и др. Синтез и противовирусная активность 6-галюид-1,2-нафтохинонов // Хим.-фарм. ж. 1978. N 8. С.48-52.
- [5] Машковский М.Д. Лекарственные средства. 12-е изд. М.: Медицина, 1993. Ч.2. С.397.
- [6] Zincke T., Kegel O. Über die Einwirkung von Chlor auf Phenole // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1888. Jg.21. Bd.II. S.3540-3559.
- [7] Fries K., Schimmelschmidt K. Aromatische und Hydroaromatische Halogenverbindungen aus β -Naphthol. Ein Beitrag zur Kenntnis des Verlaufes von Substitutionsreaktionen // Lieb. Ann. Chem. 1930. Bd.484. S.245-300.
- [8] Криницкая Л.В., Балашова Т.М. Фосфонуксусная кислота // В сб.: Реактивы и особо чистые вещества. НИИТЭХим. 1979. Вып. 2. С.40.
- [9] Милованова С.Н. Изучение бактериостатического и бактерицидного действия препаратов // В кн.: Методы экспериментальной химиотерапии / Под ред. Г.Н. Першина. 2-е изд. М.: Медицина, 1971. С.100-104.
- [10] Гринёв А.Н., Трофимкин Ю.И., Ломанова Е.В. и др. Синтез и биологическая активность производных тиено[3,2-*b*]индола // Хим.-фарм. ж. 1982. N 11. С.52-55.

**SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF
DERIVATIVES OF
 α -(3,4-DIHYDROXY-1-NAPHTHYL)-PHOSPHONOACETIC
ACID**

I. Arsenichev, A. Grinev,⁵ P. Purygin,⁶ M. Zubairov, N. Mitin, A. Kapustin,⁷
I. Nikolaeva, E. Golovanova, T. Pushkina, O. Baklanova, A. Fomina⁸

The derivatives of α -naphthylphosphonoacetic acid were obtained. Its antiviral and antimicrobial activity were studied. Obtained compounds were shown a virulicidal activity against Aueski disease's virus.

⁵Igor' Arsenichev, Aleksey Grinev, chair of pharmaceutical chemistry, Samara state medical university

⁶Pyotr Purygin, chair of organic chemistry, Samara state university

⁷Murtazali Zubairov, Nikifor Mitin, Aleksandr Kapustin, laboratory of virology, Scientific research institute of veterinary virology and microbiology

⁸Irina Nikolaeva, Elizaveta Golovanova, Tat'yana Pushkina, Ol'ga Baklanova, Alla Fomina, section of experimental chemotherapy and toxicology, Center of drug chemistry