

ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ V.41. ХИМИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СОЗДАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Программа V.41.1. Медицинская химия и фармакология как научная основа разработки лекарственных препаратов новых поколений (координатор акад. Г. А. Толстиков)

В Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова совместно с НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург, из основного метаболита всех лишайников — усниновой кислоты синтезировано производное, проявившее высокую активность против вируса гриппа H1N1, которая более чем в 7 раз превышает активность распространенного противогриппозного средства — римантадина (рис. 39). Синтезированное соединение обладает низкой токсичностью.

В этом же Институте синтезированы соединения с высокой противовирусной активностью в отношении ортопоксвирусов, исследованной в ГНЦ ВБ «Вектор» (рис. 40). Соединение «НИОХ-14» проходит доклинические испытания. Подтверждена *in vitro* высокая эффективность синтезированного соединения против оспы кроликов, коров и натуральной оспы, а также *in vivo* против оспы обезьян и мышей.

В Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова с использованием методов металлокомплексного, а также гомогенного и гетерогенного кислотного катализа в приложении к превращениям полифункциональных природных соединений синтезированы фармакологически перспективные соединения, относящиеся к структурным типам — алкалоид–алкалоид, фуранодитерпеноид–нафтохинон, фуранокумарин–азагетероцикл

и арилхромен, среди которых выявлены высокоэффективные анальгетики, антидепрессанты и перспективные противоопухолевые агенты, подавляющие рост опухолевых клеток человека в наномолярных концентрациях (рис. 41).

Исследовано поведение доступных метиленлактонов эвдесманового типа — турнефорина, изоалантолактона, алантолактона в реакции кросс-сочетания с арил(гетарил)галогенидами или 5-бром(иод)урацилами. На основе этой реакции разработан перспективный подход к синтезу новой группы функционализированных производных природных сесквитерпеновых лактонов, содержащих активную метиленовую группу. Синтезированы соединения смешанного типа (1—3), содержащие фрагменты метиленлактонов и пиридиновых или хиназолиновых алкалоидов, а также производных пиримидиндионов. В лаборатории фармакологических исследований получены данные о биологической активности модифицированных лактонов. 13-Арилэвдесманолиты запатентованы в качестве новой группы низкотоксичных перспективных противоязвенных агентов. В результате первичного тестирования замещенных метиленлактонов на цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам человека выявлены соединения, представляющие интерес для проведения дальнейших фармакологических исследований. Pd-Катализируемые реакции производных фурукумари-

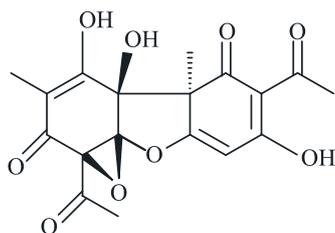


Рис. 39. Производное усниновой кислоты — ингибитор репродукции вируса гриппа H1N1 (НИОХ СО РАН — НИИ гриппа).

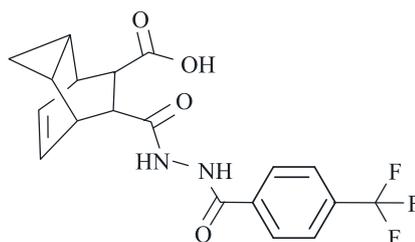


Рис. 40. Производное ацилгидразида — перспективный агент против ортопоксвирусов.

нов с пенициллинами и цефалоспорунами позволили провести новые модификации антибиотиков и синтезировать гибридные соединения (4, 5) содержащие фрагменты псораленов и антибиотиков (рис. 42).

В Институте углехимии и химического материаловедения каталитическим окислением компонентов каменноугольной смолы выполнен нанореакторный синтез пиридинкарбоновых кислот — прекурсоров противотуберкулезных препаратов (рис. 43). В качестве нанореактора применен металлополимерный композит, содержащий наночастицы Pd (Pd/Ag) на матрицах сульфированного полиаликсрезорцинарена. Показано, что никотиновая кислота может быть получена нанореакторным окислением β -пиколина сульфатом церия (IV) при 300 К.

Иркутским институтом химии им. А. Е. Фаворского совместно с Санкт-Петербургским

НИИ фтизиопульмонологии и ОАО «Фарма-синтез» (г. Иркутск) создан высокоэффективный противотуберкулезный препарат нового поколения «Перхлозон». По активности он значительно превосходит используемые в настоящее время в медицине туберкулостатики и обладает по сравнению с ними меньшей токсичностью. Препарат высокоактивен по отношению к полирезистентным штаммам туберкулеза. «Перхлозон» защищен патентами РФ на вещество, обладающее туберкулостатической активностью, и на однореакторный способ его получения. Получено решение о выдаче патента на изобретение на экологически чистый способ получения фармакопейного препарата «Перхлозон» в водной среде при комнатной температуре.

Разработаны лекарственные формы «Перхлозона», нормативная документация и опытно-

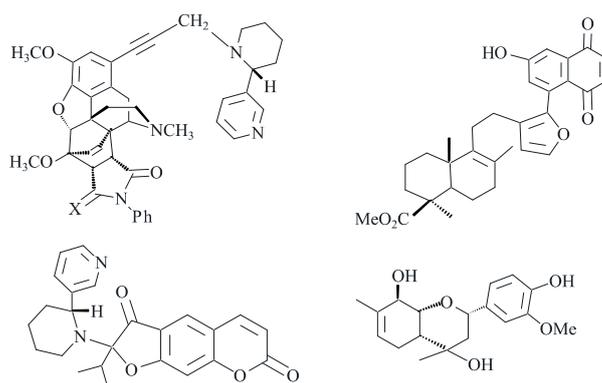


Рис. 41. Фармакологически перспективные производные растительных метаболитов новых структурных типов.

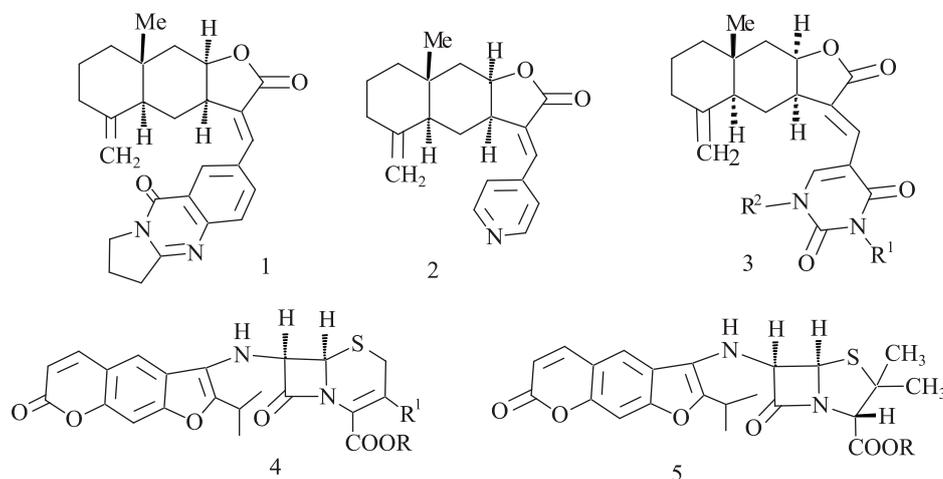


Рис. 42. Перспективные противовоспалительные и противомикробные агенты на основе природных лактонов и кумаринов.

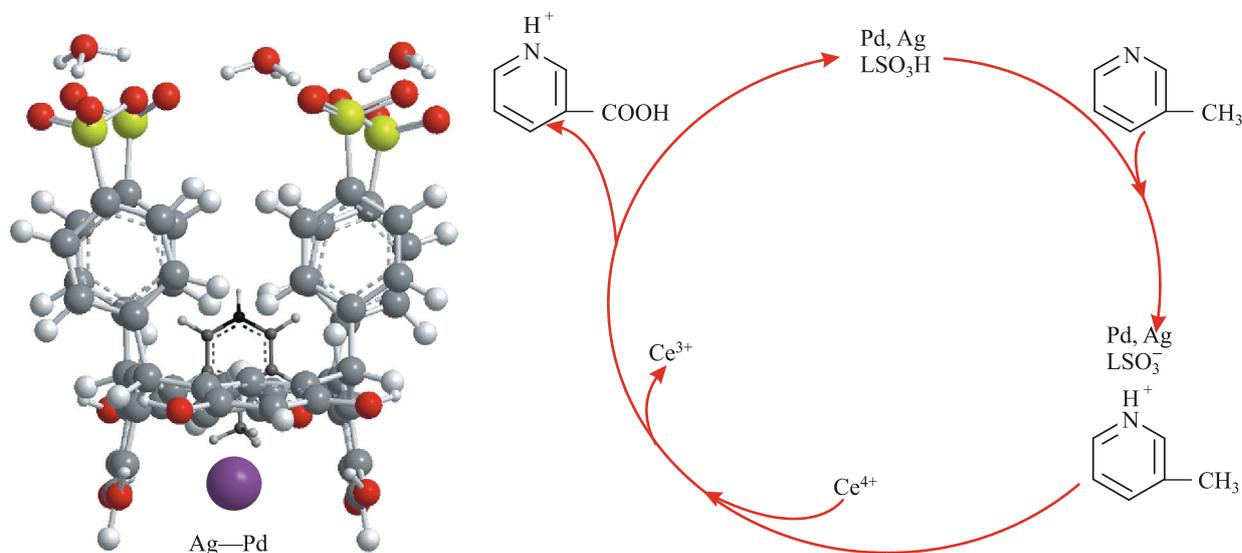


Рис. 43. Нанореакторный синтез пиридинкарбоновых кислот (слева). Схема получения никотиновой кислоты (LSO_3H — сульфированный поликаликсарен) (справа).



Рис. 44. Препарат «Перхлозон»®.

промышленный регламент. В ИрИХ наработаны опытные партии субстанции (30 кг) для клинических испытаний препарата, которые ус-

пешно завершены. Препарат «Перхлозон» зарегистрирован (№ ЛП-001899 от 09.11.2012) в качестве лекарственного препарата для медицинского применения. В 2012 г. препарат отмечен дипломом и кубком Национальной ассоциации фтизиатров России. На совещании в Сколково по вопросам инновационного развития медицины премьер-министр РФ Д. А. Медведев отнес «Перхлозон» к числу так называемых прорывных препаратов. В декабре 2012 г. выпущена первая партия препарата «Перхлозон» на ОАО «Фармасинтез» (г. Иркутск) (рис. 44). В 2013 г. планируется организация промышленного производства (ОАО «Фармасинтез») «Перхлозона» в объеме, обеспечивающем полную потребность России, с учетом экспорта. За последние полвека в мире впервые появилось лекарство против новых штаммов туберкулезных бактерий, привыкших к существующим туберкулостатикам. «Перхлозон» дает тысячам страдающим этой страшной и быстроразвивающейся болезнью реальный шанс на выздоровление.