

Многофункциональные соединения, содержащие органические нитраты, — прототипы гибридных лекарственных препаратов

И.В.Серков, В.В.Безуглов

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук

142432 Черноголовка Московской обл., Северный пр., 1, факс (496) 524–9508

Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова

Российской академии наук

117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, факс (495) 335–7103

Современной тенденцией медицинской химии является конструирование многофункциональных лекарственных препаратов широкого спектра действия. В обзоре рассмотрен один из путей создания таких препаратов — введение фрагментов, генерирующих монооксид азота, в молекулы известных лекарств. Приведены примеры синтеза и результаты испытаний на биологическую активность *O*-нитропроизводных различных препаратов.

Библиография — 146 ссылок.

Оглавление

I. Введение	442
II. Противовоспалительные препараты	445
III. Препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний	451
IV. Антиоксиданты	453
V. Карнитин	457
VI. Олеаноловая кислота	458
VII. Кардиопрепараты	458
VIII. Простагландины и полиненасыщенные жирные кислоты	460
IX. Другие гибридные соединения	462
X. Заключение	463

I. Введение

Доминирующей парадигмой современной медицинской химии является концепция достижения максимальной селективности лекарственного средства, т.е. действия на одну, строго определенную мишень.¹ Этот недостижимый на практике идеал сочетания исключительности и селективности был назван Паулем Эрлихом «магической пулей».

Фармакологический агент, отвечающий критериям «магической пули», должен взаимодействовать с единственной выбранной мишенью, оказывать заранее предполагаемое или желаемое действие, после чего должен быть удален с мишени, метаболизирован и выведен без дополнительных

воздействий на функции организма.² В настоящее время процесс поиска подходящей мишени облегчен возможностью использовать методы геномного и протеомного анализа, метаболомики, фармакогеномики и биоинформатики. Компьютерное моделирование и комбинаторный синтез в сочетании с высокопроизводительным скринингом библиотек синтезированных соединений позволяют приблизиться к идеалу «магической пули».

Однако высокоселективные лекарства, избирательно поражающие выбранную мишень, например раковые клетки, все чаще отзываются с рынка из-за наличия побочных эффектов. Около половины всех разработанных лекарств не могут быть использованы по причине обнаруженной у них токсичности. Это обстоятельство привело к существенному снижению продуктивности ведущих фармацевтических компаний.³ «Провал» нестероидных противовоспалительных средств, избирательно ингибирующих циклооксигеназу-2,⁴ серьезные осложнения при клинических испытаниях натализумаба (natalizumab), многообещающего высокоселективного моноклонального антитела против субъединицы $\alpha 4\beta 1$ -интегрина, как средства против рассеянного склероза⁵ — наиболее яркие примеры, продемонстрировавшие ущербность концепции «магической пули». Кроме того, появление все большего числа высокоселективных лекарств приводит к ощутимому

И.В.Серков. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специального органического синтеза ИФАН РАН. Телефон: (496) 524–2602; e-mail: serkov@ipac.ac.ru
В.В.Безуглов. Доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией оксилипинов ИБОХ РАН. Телефон: (495) 330–6592; e-mail: vvbez@oxylipin.ibch.ru
Область научных интересов авторов: биоорганическая химия.

Дата поступления 16 января 2009 г.

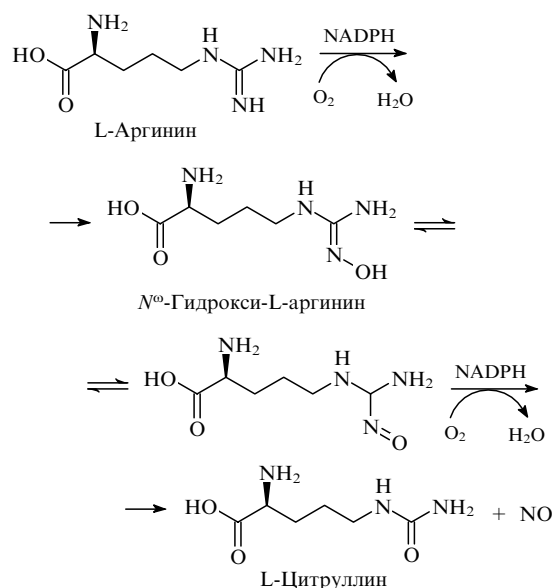
увеличению количества фармацевтических препаратов, прописываемых каждому пациенту. Следовательно, увеличивается вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов от повышенной фармакологической нагрузки на системы метаболизма и выведения лекарств, а также значительно возрастает риск несовместимости лекарственных препаратов при их одновременном применении. Все эти факты заставили искать альтернативу «магической пуле».

В качестве новой парадигмы можно рассматривать концепцию «многофункциональных лекарств», в которой селективности противопоставлена широта фармакологического действия, т.е. способность лекарственного вещества взаимодействовать с несколькими мишенями. Может показаться, что эта концепция возвращает нас во времена «догеномной» эры, когда доминировал биологический подход к поиску новых лекарственных веществ путем изучения функциональных нарушений в организме при патологии. Это справедливо лишь отчасти. Необходимость системного подхода к любому патологическому процессу осознанно используется такими новыми дисциплинами, как системная биология и сетевая фармакология,¹ но делают они это на несравненно более высоком теоретическом и экспериментальном уровне, чем могли себе позволить ученые в догеномную эру. Многофункциональные препараты имеют более предсказуемый фармакокинетический профиль, у них существенно снижен риск несовместимости за счет уменьшения количества прописываемых пациенту лекарств, и наконец, немаловажен психологический фактор — пациенты больше доверяют таким средствам.⁶

Существует множество способов рационального конструирования многофункциональных лекарств: можно выбрать природное полифункциональное соединение в качестве действующего начала, а можно соединить в одной молекуле фрагменты нескольких веществ, действующих на различные точки в системе регуляции организма. В данном обзоре приведены примеры создания гибридных многофункциональных соединений путем введения в молекулы известных фармацевтических препаратов ONO₂-групп, способных биогенным способом генерировать монооксид азота (далее — оксид азота, NO). Последний представляет собой эндогенную сигнальную молекулу с широким разнообразием функций в организме (см., например, монографию⁷ и цитируемую в ней литературу). Такая модификация существенно изменяет фармакологические свойства лекарственных веществ, расширяя области их применения и в большинстве случаев снижая побочные эффекты, присущие исходным соединениям.

Основной источник NO в организме млекопитающих — ферментативное окисление аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин.⁸ Цитруллин затем может вновь восстанавливаться до аргинина в цикле мочевины, поддерживая тем самым внутриклеточные запасы субстрата NO-синтаз (NOS) — ферментов, подобных цитохрому P450.⁹ Процесс этот стереоспецифичен, поскольку окисляется только L-аргинин. Оксид азота образуется за счет окисления молекулярным кислородом гуанидинового фрагмента аргинина под действием NO-синтаз. В процессе участвуют также кофермент — никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) — в качестве источника электронов и кофакторы — флавиноадениндинуклеотид (FAD), флавиномононуклеотид (FMN) и 5,6,7,8-тетрагидрибиоптерин (BH₄).¹⁰ Данная реакция протекает в две стадии через образование промежуточного N^ω-гидрокси-L-аргинина (схема 1).^{11, 12}

Схема 1



В настоящее время идентифицированы и клонированы три изоформы NO-синтаз: нейрональная NO-синтаза (nNOS, или NOS1), индуцибельная NO-синтаза (iNOS, или NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS, или NOS3).¹³ Кроме того, в митохондриях клеток печени крыс была найдена¹⁴ еще одна изоформа NO-синтаз, сходная с iNOS. Она носит название митохондриальной NO-синтазы (mtNOS). Нейрональная NO-синтаза впервые была выделена из нейрональной ткани, что послужило основанием для ее названия. Однако в настоящее время nNOS обнаружена в эпителиях бронхов и в скелетных мышцах. Аналогично, eNOS, найденная впервые в клетках сосудистого эндотелия, впоследствии была обнаружена в гиппокампе, клетках крови и других тканях. Впервые выделенная из макрофагов iNOS идентифицирована в настоящее время и в клетках крови.¹⁵

Все NO-синтазы имеют на 50–60% гомологичную аминокислотную последовательность и являются двухдоменными ферментами, состоящими из N-концевой оксигеназы и C-концевой редуктазы.¹⁶ Оксигеназный домен содержит цитохром P450-подобный центр и участок, ответственный за связывание с кофактором BH₄. Редуктазный домен содержит участки связывания с NADPH, FAD и FMN и подобен цитохрому P450 редуктазе. Различия в N-концевом домене обуславливают внутриклеточную локализацию фермента.¹⁶

Синтазы nNOS и eNOS являются конститутивными ферментами, т.е. постоянно присутствуют в клетках в заметных количествах. В то время как iNOS синтезируется в макрофагах и других клетках в ответ на действие цитокинов или воспаление. Она обеспечивает наномолярный уровень оксида азота, используемого как средство защиты организма, например, от микроорганизмов.^{17, 18} Активность конститутивных NOS четко зависит от концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и его комплекса с кальмодулином — межклеточным переносчиком ионов кальция. Эти ферменты быстро активируются, но такая активность очень непродолжительна — не превышает нескольких минут.¹⁹ Небольшое количество NO, генерируемое конститутивными NOS, помогает поддерживать нормальный гомеостаз в клетках сосудистой и центральной нервной систем. Активность iNOS не зависит от внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ и практически не проявляется до индуцирования ее экспрессии. Однако после

индуцирования iNOS активна в течение длительного времени (от нескольких часов до нескольких суток), и количество NO, продуцируемое этим ферментом, на 2–3 порядка больше, чем количество, которое генерируют конститутивные NOS.

Почему генерирование оксида азота повышает эффективность применения многофункциональных лекарственных препаратов?

Во-первых, большое количество продуцируемого NO связано с цитотоксической и антимикробной активностью клеток иммунной системы, т.е. является ответом организма на инфекцию или образование опухоли.²⁰ При низких значениях pH оксид азота может продуцироваться в организме и неферментативным путем, но действует аналогично NO, продуцируемому из L-аргинина под действием NOS.²¹

Во-вторых, оксид азота является важной сигнальной молекулой с широким спектром биологической активности. Он способен взаимодействовать со многими белками как специфически (например, с растворимой гуанилилциклазой) так и неспецифически (с образованием нитрозо- и нитропроизводных). Эта маленькая молекула не только участвует в регуляции функций интегральных биологических систем организма (центральной нервной, сердечно-сосудистой и иммунной), но и действует как важный внутриклеточный мессенджер.^{13,22} Оксид азота, синтезируемый в нейронах центральной нервной системы, выступает как нейротрансмиттер с различными физиологическими функциями, включая формирование памяти и модулирование болевых сигналов,^{23,24} а также играет роль межклеточного мессенджера.^{25,26} Оксид азота, генерируемый в клетках иммунной системы, вносит существенный вклад в борьбу организма с опухолевыми клетками, бактериями, вирусами и другими микроорганизмами.^{27–29} Образующийся в тромбоцитах и клетках сосудистого эндотелия NO играет важную роль в модуляции тонуса кровеносных сосудов и регулировании кровяного давления.³⁰ Кроме того, он обладает мощным антиагрегационным действием, ингибируя как агрегацию тромбоцитов,³¹ так и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов на стенках сосудов.³² Оксид азота контролирует клеточную пролиферацию^{33,34} и взаимодействует с митохондриальной системой регуляции клеточного дыхания.^{35,36} В настоящее время установлено, что NO, синтезируемый в клетках периферической нервной системы, является медиатором в регулировании перистальтики желудочно-кишечного тракта, системы дыхания и мочеполовой системы.^{37,38}

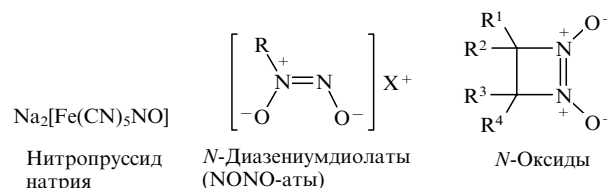
Недостаточность эндогенного оксида азота в организме является причиной многих патологических состояний, таких как эссенциальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия, невротическая депрессия, импотенция, диабет и многие другие.³⁹ Это связано, в первую очередь, с потерей регуляции тонуса мышечных и нейрональных клеток, обеспечиваемого конститутивным продуцированием оксида азота.

Однако постоянное превышение нормального уровня этой сигнальной молекулы также приводит к развитию патологий, например к онкологическим заболеваниям. Поэтому требуется соблюдение баланса между эндогенным биосинтезом NO и его генерированием экзогенными донорами, особенно при выявленной недостаточности первого.

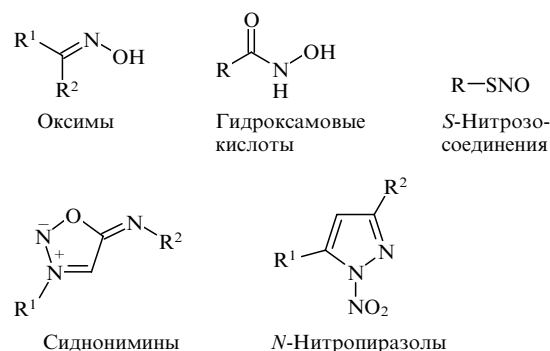
Указанные обстоятельства способствовали тому, что доноры NO получили широкое применение в медицине как в качестве самостоятельных лекарственных средств, так и в виде компонентов многофункциональных препаратов. Поскольку NO в явной форме невозможно включить в состав

молекулы органического соединения, используют его «скрытые» формы, способные выделять в организме оксид азота самопроизвольно, под действием химических агентов или путем ферментативных превращений.^{7,40} В зависимости от способа генерирования наиболее распространенные доноры NO подразделяют на три типа.

К первому типу доноров NO относятся соединения, самопроизвольно выделяющие NO при термическом либо фотохимическом разложении или гидролизе. Это нитрозильные комплексы железа и рутения (например, нитропруссид натрия), *N*-дiazениумдиолаты (так называемые NONO-аты) и гетероциклические *N*-оксиды (например, 1,2-дiazетин-1,2-диоксиды).



Второй тип доноров оксида азота — это соединения, генерирующие NO в результате различных химических реакций в организме, большей частью неферментативных. К данному типу относятся оксимы, гидроксамовые кислоты, *S*-нитрозосоединения, сиднонимины и нитропиразолы.



Доноры третьего типа выделяют NO за счет ферментативных процессов окисления (следует отметить, что не для всех соединений этого типа установлен точный механизм высвобождения оксида азота). Это производные гуанидина, органические нитраты и нитриты, а также фуруксаны.⁴⁰



Литература по созданию гибридных лекарств на основе доноров NO весьма обширна. Практически все NO-генерирующие соединения 2-го и 3-го типов были использованы для конструирования многофункциональных препаратов. В настоящем обзоре рассмотрено наиболее изученное с точки зрения фармакологии семейство доноров оксида азота 3-го типа — органические нитраты.

Органические нитраты как терапевтические агенты начали применять в последней четверти XIX века. В 1879 г. лондонский медик Уильям Мюррел сообщил, что тринитроглицерин снимает боль при стенокардии («грудной жабе»)⁴¹ Успеху нитроглицерина способствовало то обстоятельство,

что это вещество обнаруживается в крови уже через 15 с после приема, пик действия наступает через несколько минут, а сам эффект длится до получаса. Такая оперативность спасла жизнь многим людям, однако она же препятствовала использованию нитроглицерина для длительного лечения и в качестве профилактического средства. Кроме того, было установлено, что при постоянном приеме чувствительность организма пациента к нитроглицерину и подобным препаратам снижается и развивается толерантность.⁴²

Одним из способов расширения сферы применения органических нитратов является создание на их основе гибридных полифункциональных соединений. Сочетание в одной молекуле двух фрагментов — NO-генератора и остатка известного лекарственного препарата — позволяет, с одной стороны, расширить функциональность оксида азота, изменяя фармакокинетику донора NO с целью его направленной доставки к рецепторным системам, узнающим второй компонент, а с другой — обогатить фармакологический спектр традиционного лекарственного вещества за счет новых эффектов, вызванных присутствием оксида азота.

Первые гибридные соединения, содержащие динитрат глицерина в качестве донора NO и остатки природных простагландинов, были получены авторами данного обзора в конце 1980-х гг.^{43–45} Позднее появились работы по синтезу *O*-нитропроизводных различных лекарств (см. обзор⁴⁶), в частности нестероидных противовоспалительных препаратов, включающих доноры NO. В настоящее время количество таких гибридных органических нитратов насчитывает несколько сотен соединений. В обзоре приведены примеры синтеза основных групп лекарственных препаратов, содержащих NO-генерирующий фрагмент в виде органической нитратной группы. Эти соединения находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний, и не исключено, что в ближайшее время они войдут в клиническую практику.

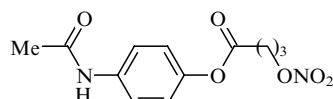
II. Противовоспалительные препараты

Одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений в создании NO-донорных гибридных препаратов — их разработка на основе нестероидных противовоспалительных средств (Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAID). Такие лекарства, как аспирин, индометацин, напроксен, ибупрофен, пироксикам, сулиндак и др., в течение длительного времени применяются как жаропонижающие и противовоспалительные средства. Кроме того, аспирин используют для лечения ишемии у пациентов с острой сердечной недостаточностью и рекомендуют постоянно принимать в малых дозах как профилактическое средство при сердечно-сосудистых заболеваниях.⁴⁷

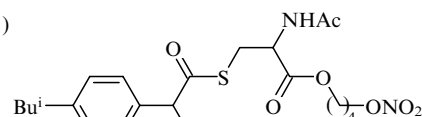
Однако у этих препаратов есть негативный побочный эффект. Длительное применение NSAID повышает риск возникновения различных желудочно-кишечных заболеваний, включая образование язв.^{48–50} Фармакологические свойства и побочное действие аспирина и других NSAID напрямую связано с механизмом их действия, заключающегося в ингибировании циклооксигеназы — ключевых ферментов в синтезе простагландинов и тромбосанов.^{51, 52} Ингибирование образования провоспалительных простагландинов приводит к снижению жара и уменьшению боли при воспалениях. Однако при этом страдает биосинтез цитопротекторных простагландинов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что обуславливает гастротоксичность NSAID. Введение в молекулу NSAID NO-генерирующего фрагмента

позволяет использовать гастропротекторные свойства оксида азота,^{53, 54} что снижает побочные эффекты «старого» лекарства при сохранении его противовоспалительной активности.^{55, 56}

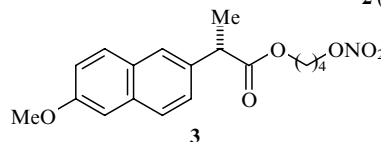
Среди NO-генерирующих нестероидных противовоспалительных препаратов (NO-NSAID) можно назвать NO-парацетамол (**1a**), NO-ибупрофен (**2**), NO-напроксен (**3**), NO-флурбипрофены (**4**, **5**), NO-диклофенак (**6**) и NO-сулиндак (**7**) (под формулой в скобках приведен коммерческий код соединения).



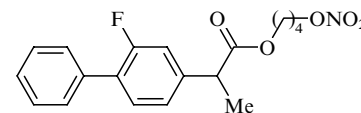
1a (NCX-701)



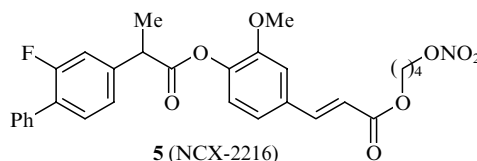
2 (NCX-2111)



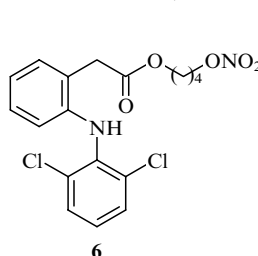
3



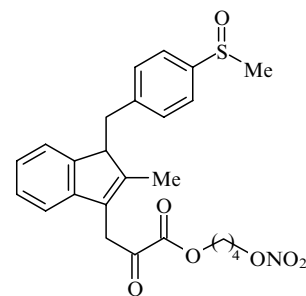
4 (HCT-1026)



5 (NCX-2216)

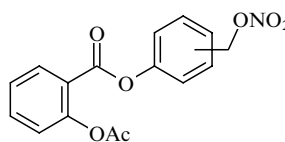


6

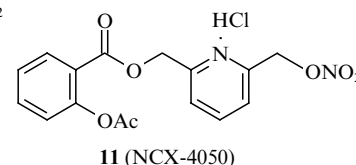


7 (NCX-1102)

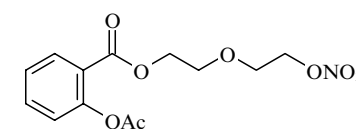
Аспирин — одно из старейших NSAID, широко применяемое в практической медицине. На его основе был синтезирован ряд гибридных соединений **8–12**,



8: *para*-изомер (NCX-4040);
9: *meta*-изомер (NCX-4016);
10: *ortho*-изомер (NCX-4060)



11 (NCX-4050)



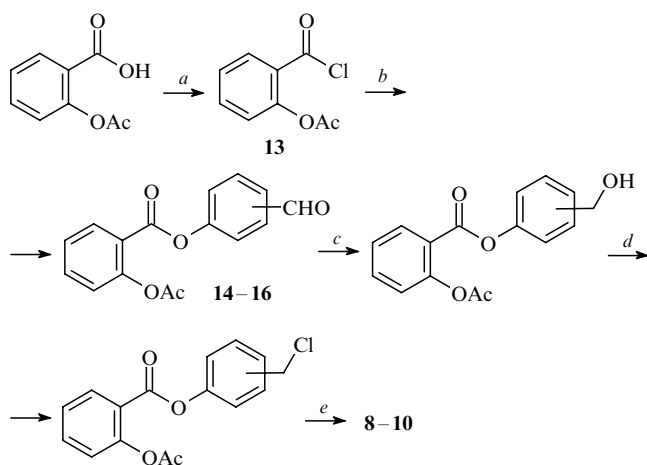
12 (NCX-4018)

содержащих ONO_2 -группу. Последняя была присоединена к карбоксильному фрагменту салициловой кислоты с помощью линкеров различной природы: ароматических, алифатических и гетероциклических.

Такие изменения в структуре привели к соединениям с новыми фармакологическими свойствами, сочетающими в себе биологические свойства NO и ацетилсалициловой кислоты. Новые препараты не вызывали быстрой вазодилатации (расширения сосудов) с последующим снижением кровяного давления, что типично при применении классических NO-донорных препаратов (например, нитроглицерина). Это связано с более медленным выделением оксида азота из гибридных лекарств.^{57–59}

Гибридные NO-аспирины показали повышенную антиагрегационную активность. Так, соединение **9** (NCX-4016), сохранив антитромботическое и противовоспалительное действие ингибиторов циклооксигеназы, проявило новое свойство гастропротектора.⁶⁰ Нитроаспирин (но не сам аспирин!) ингибирует активность каспазы-1 (фермента, участвующего в апоптозе клеток),⁶¹ затормаживает процесс образования провоспалительного интермедиата — интерлейкина- 1β ,⁶² — что усиливает его противовоспалительное⁶³ и антитромботическое⁶⁴ действие.

Соединение **9** и его изомеры **8**, **10** синтезировали по следующей схеме:⁶⁵

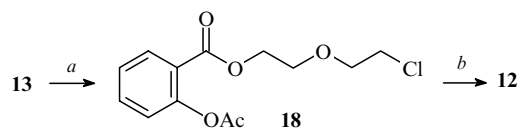


Изомеры: пара (**8**, **14**), мета (**9**, **15**), орто (**10**, **16**);

a — SOCl_2 , Py , CH_2Cl_2 , 37°C , 2 ч; b — $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C , 2 ч; c — H_2 , Pd , AcOEt , 20°C ; d — 1) SOCl_2 , 0°C ; 2) 20°C , 1 ч; e — AgNO_3 , MeCN , 75°C .

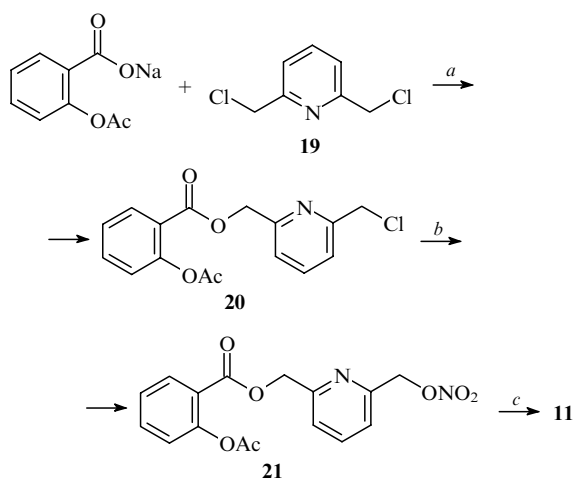
Ацетилсалициловую кислоту сначала превращали в хлорангидрид **13** реакцией с тионилхлоридом в присутствии пиридина, а затем конденсацией с соответствующим гидроксibenзальдегидом получали три позиционных изомера **14–16**. Далее альдегидную группу восстанавливали водородом, а гидроксильную галогенировали тионилхлоридом. Целевые NO-аспирины **8–10** получали замещением атома хлора на нитрат.

Аналогично синтезировано соединение **12** (NCX-4018). Реакцией хлорангидрида **13** с 2-(2-хлорэтокс)этанолом (**17**) получают эфир **18**, который под действием нитрата серебра превращается в производное аспирина **12**.



a — $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (**17**), Et_3N , THF , 20°C , 24 ч; b — AgNO_3 , MeCN , 75°C .

При синтезе гибридного препарата **11** (NCX-4050) в качестве исходного соединения использовали натриевую соль ацетилсалициловой кислоты, полученную из кислоты под действием этилата натрия. Эту соль в мягких условиях конденсировали с 2,6-бис(дихлорметил)пиридином (**19**). (Последний получали реакцией 2,6-бис(гидроксиметил)пиридина с тионилхлоридом.) При кипячении хлорметилпиридиневого эфира **20** с нитратом серебра в ацетонитриле образуется *O*-нитропроизводное **21**, которое переводят в гидрохлорид **11**.



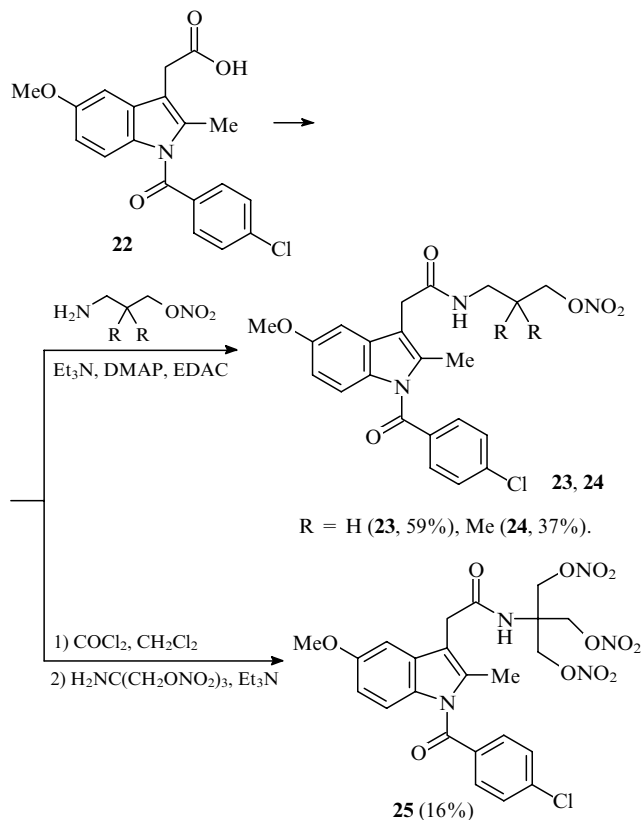
a — DMF , 20°C , 50 ч; b — AgNO_3 , MeCN , 80°C , 12 ч; c — 1) 3.1 M HCl , AcOEt , 0°C , 20 мин; 2) 20°C , 1 ч.

Из соединений **8–12** наилучшим фармакологическим профилем, определяемым по соотношению противовоспалительная активность – побочные эффекты, обладало соединение **9** (NCX-4016). Этот препарат в настоящее время проходит расширенные клинические испытания.

К другому классу NO-NSAID относятся гибридные препараты на основе неселективного ингибитора циклооксигеназы — индометацина (**22**). Индометацин практически одинаково ингибирует циклооксигеназу-1, которая ответственна за создание постоянного уровня простагландинов, необходимых для поддержания мышечного тонуса, цитопротекции и других важных функций организма, и циклооксигеназу-2, которая индуцируется при воспалениях. При создании гибридных NO-генерирующих препаратов на основе индометацина преследовалась цель повышения селективности ингибирующего действия вещества по отношению к циклооксигеназе-2, что позволило бы уменьшить гастротоксичность традиционного препарата.

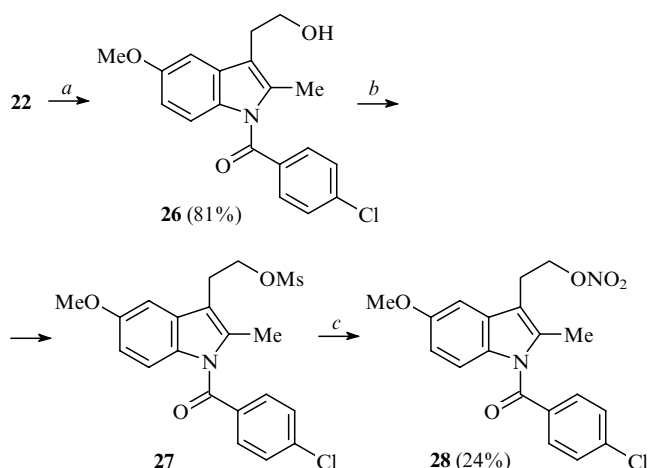
С этой целью был синтезирован ряд амидных производных индометацина, содержащих различные NO-генерирующие фрагменты в положении 3 индольного цикла.⁶⁶ Соединения **23–25** получали конденсацией индометацина (**22**) с соответствующими аминокислотами. Продуктами реакций индометацина с 3-аминопропилнитратом и 3-амино-2,2-диметилпропилнитратом, проводимых в при-

существовании гидрохлорида *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (EDAC), были NO-индометацины **23** и **24** соответственно. Для синтеза три-*O*-нитропроизводного **25** кислоту **22** сначала превращали в хлорангидрид реакцией с фосгеном, а затем проводили конденсацию с (аминометил)-триметилнитратом.



DMAP — 4-диметиламинопиридин.

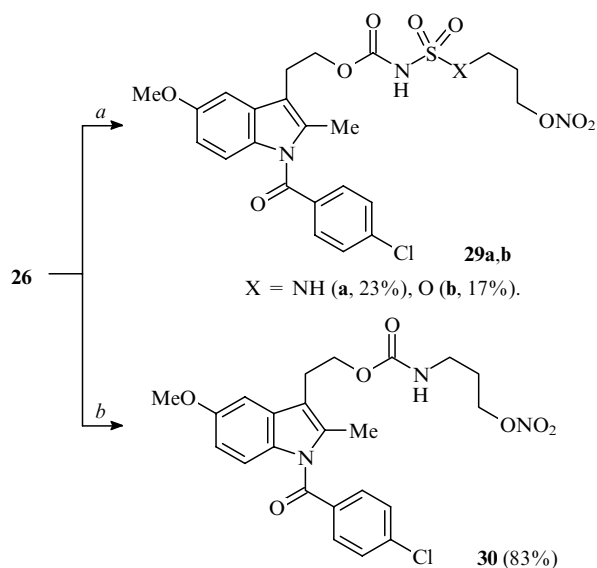
При синтезе других NO-индометацинов карбоксильную группу индометацина сначала восстанавливали до спиртовой, после чего спирт **26** через стадию образования мезилата **27** превращали в нитрат **28**.



a — $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF; b — MeSO_2Cl (MsCl), Et_3N ; c — $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{NO}_3^-$, PhMe, 100°C .

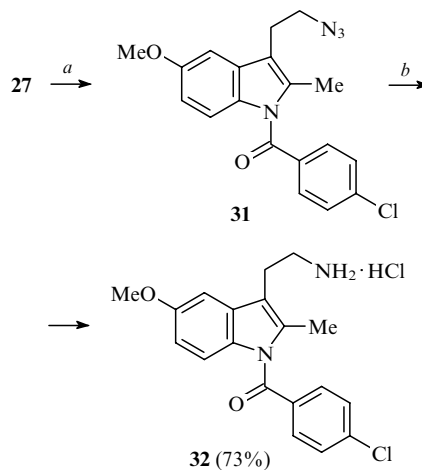
Карбоксилсульфамид **29a** и карбоксилсульфамат **29b** были синтезированы из спирта **26** и хлорсульфонилизотиоцианата с последующей обработкой полученного интерме-

диата 3-аминопропилнитратом и 3-гидроксипропилнитратом соответственно. При использовании фосгена вместо хлорсульфонилизотиоцианата из спирта **26** образуется карбамат **30**.



a — 1) ClSO_2NCO , Et_3N ; 2) $\text{HX}(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$; b — 1) $\text{COCl}_2/\text{PhMe}$, K_2CO_3 , THF, 50°C ; 2) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$, DMAP, THF.

Обработка мезилата **27** азидом натрия приводит к азиду **31**, из которого с выходом 73% (в пересчете на исходное соединение) был получен амин **32**, выделенный в виде гидрохлорида и использованный для синтеза ряда новых производных.

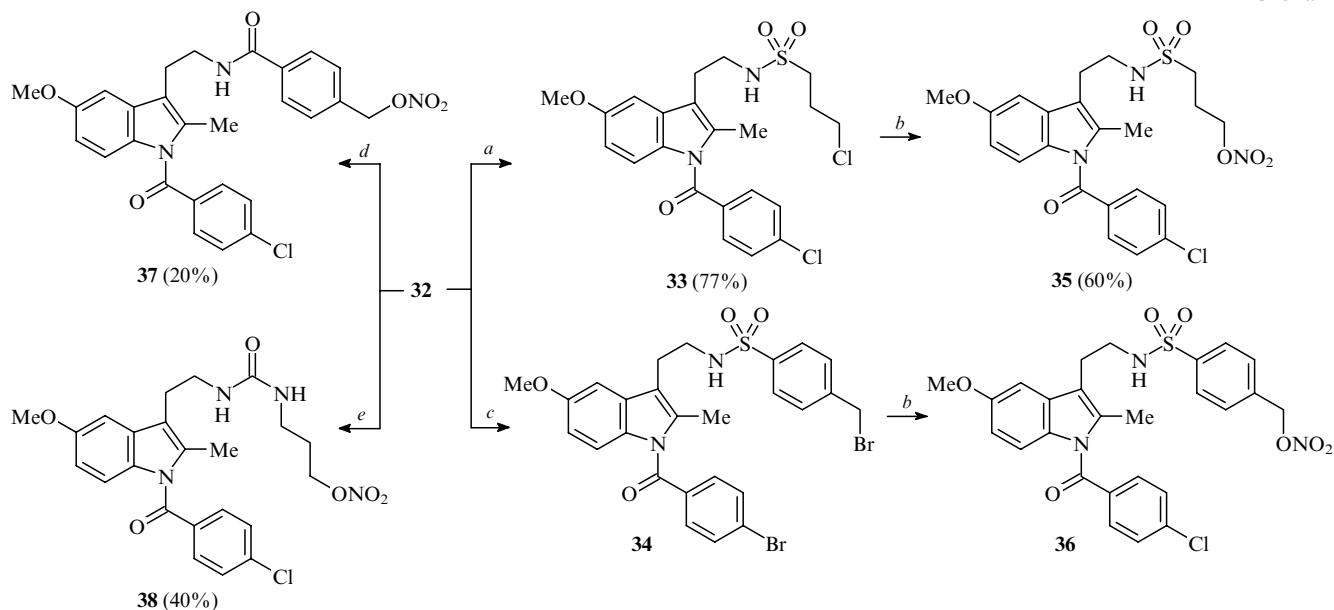


a — NaN_3 , DMSO, 50°C ; b — 1) 10% Pd/C, H_2 ($\sim 2 \cdot 10^5$ Па), AcOH; 2) Na_2CO_3 ; 3) HCl, Et_2O .

Так, из соответствующего сульфилхлорида и амина **32** были синтезированы сульфониламидные производные **33** и **34**, которые затем действием AgNO_3 в кипящем ацетонитриле превращали в нитраты **35** и **36**. Амид **37** был получен конденсацией амина **32** с 4-карбоксибензилнитратом в присутствии триэтиламина и EDAC. Индометациновое производное мочевины **38** получали из амина **32** через стадию образования карбамоилимидазольного интермедиата (схема 2).

Тестирование соединений **23–25**, **28–30**, **35–38** на биологическую активность показало,⁶⁶ что модификация карбоксильной группы в молекуле индометацина (**22**) повышает

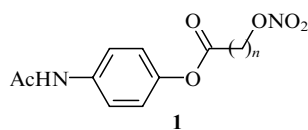
Схема 2



a — $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N ; *b* — AgNO_3 , MeCN , Δ ; *c* — $4\text{-BrCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N ; *d* — $4\text{-O}_2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, EDAC , Et_3N , DMAP ; *e* — карбонилдиимидазол (CDI); 2) $3\text{-H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$.

селективность ингибирования циклооксигеназы-2 по сравнению с циклооксигеназой-1, особенно в случае амида **23** (селективность 5) и сульфонида **35** (селективность 9). Эти соединения оказались также эффективными противовоспалительными агентами. Однако только амид **23** повышал уровень NO в плазме крови *in vivo*, что действительно свидетельствует о его NO-донорных свойствах. Кроме того, амид **23** в модельных экспериментах проявил и гастропротекторную активность — 98% относительно индометацина. Этот показатель при совместном применении соединения **23** и аспирина составлял 85%.

На основе еще одного широко применяемого в клинической практике NSAID — парацетамола — был синтезирован ряд соединений **1**, содержащих NO-генерирующий фрагмент.



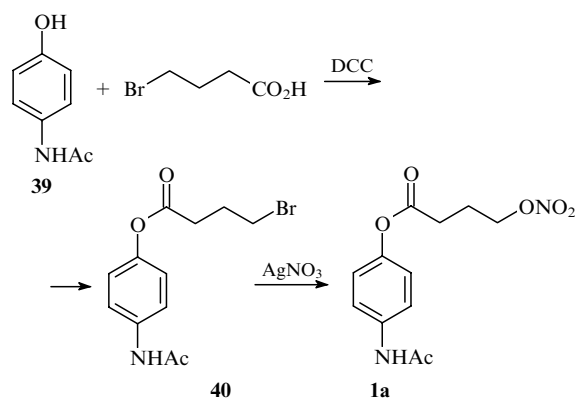
$n = 1-20$.

Предварительные биологические исследования полученных производных парацетамола выявили наиболее перспективное соединение. Им оказался NO-парацетамол **1a** ($n = 3$), в котором NO-генерирующая группа присоединена к фенольному атому кислорода парацетамола через фрагмент гидроксибутановой кислоты. В настоящее время это соединение проходит расширенные клинические испытания.

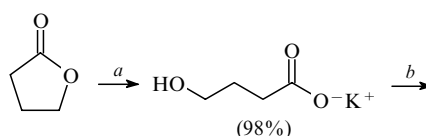
Соединение **1a** синтезируют по стандартной схеме.⁶⁷ Сначала проводят конденсацию парацетамола (**39**) и 4-бромбутановой кислоты в присутствии водоотнимающих средств, например дициклогексилкарбодиимида (DCC), а затем замещают атом брома на нитрат.

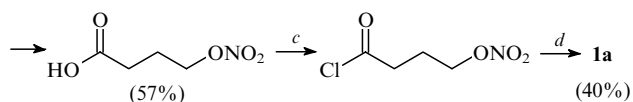
Однако этот способ неприемлем в качестве промышленного метода синтеза NO-парацетамола, так как имеет ряд недостатков. Во-первых, 4-бромбутановая кислота не является коммерческим продуктом, а во-вторых — использова-

ние большого количества (более чем стехиометрического) нитрата серебра на последней стадии и необходимость хроматографической очистки конечного продукта существенно повышают себестоимость препарата.



Поэтому был предложен⁶⁸ альтернативный способ получения NO-парацетамола (**1a**), лишенный перечисленных выше недостатков. Сначала γ -бутиролактон под действием гидроксида калия превращают в калиевую соль 4-гидроксибутановой кислоты, которую нитруют смесью серной и азотной кислот. Полученный 3-карбоксипропилнитрат вводят в реакцию с тионилхлоридом. На последней стадии осуществляют конденсацию образовавшегося хлорангидрида с натриевой солью парацетамола. Выход целевого продукта составил 40%.

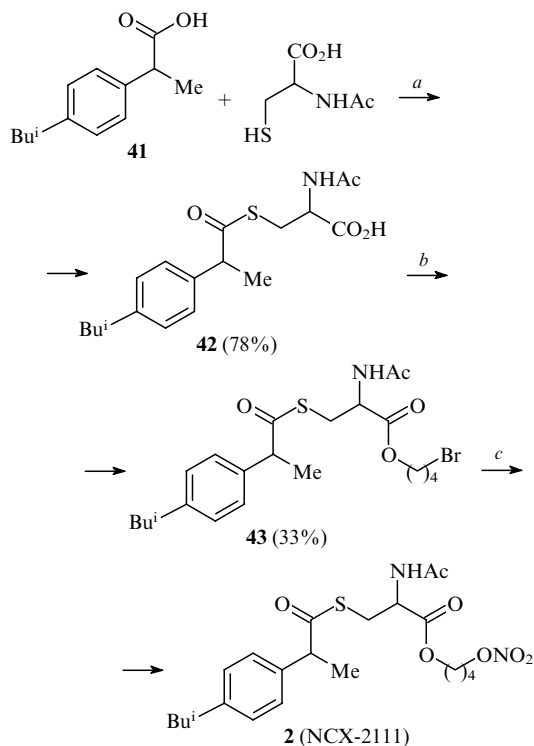




a — KOH, MeOH, 25°C, 4,5 ч; b — HNO₃–H₂SO₄, CH₂Cl₂, 25°C, 6 ч; c — SOCl₂, Et₂O, 25°C, 5 ч; d — 4-AcNHC₆H₄ONa, THF, 25°C, 18 ч.

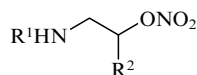
Соединение **1a** (NCX-701) оказалось более эффективным анальгетиком и противовоспалительным препаратом, чем парацетамол,⁶⁹ при этом он не оказывает токсического действия на печень и является весьма перспективным лекарственным средством с точки зрения клинического применения.⁷⁰

Запатентован⁷¹ способ синтеза гибридного NO-NSAID — соединения **2** (NCX-2111), содержащего три фармакофорных фрагмента: ибупрофен, *N*-ацетилцистеин и нитрат. Сначала ибупрофен (**41**) активируют карбонилдиимидазолом и вводят в реакцию с *N*-ацетилцистеином. Образующуюся кислоту **42** этерифицируют в тетрагидрофуране с использованием трифенилфосфина и четырехбромистого углерода. Замена атома брома в 4-бромбутиловом эфире **43** на нитрат (кипячение в ацетонитриле с нитратом серебра) дает целевой NO-ибупрофен (**2**).



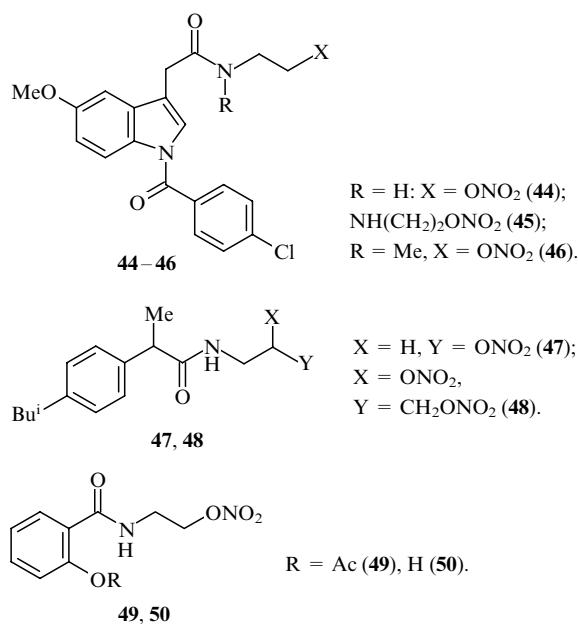
a — CDI, CHCl₃–DMF, 20°C, 24 ч; b — PPh₃, CBr₄, THF, 20°C, 48 ч; c — AgNO₃, MeCN, Δ, 24 ч.

С целью расширения набора линкеров, соединяющих нитрат и карбоксильную группу NSAID, авторами работы⁷² прямым нитрованием соответствующих аминокспиртов 100%-ной азотной кислотой в хлористом метиле был получен ряд аминоалкилнитратов.

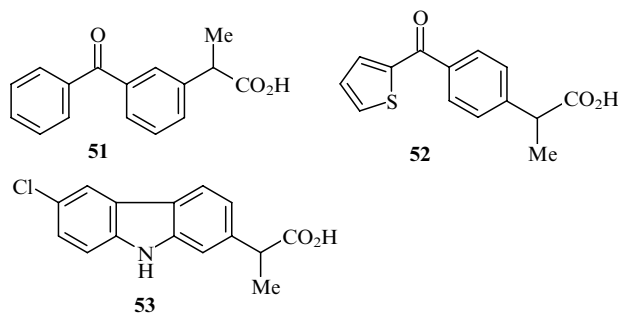


$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{CH}_2\text{ONO}_2; \text{R}^2 = \text{H}; \text{R}^1 = \text{Me}, (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$.

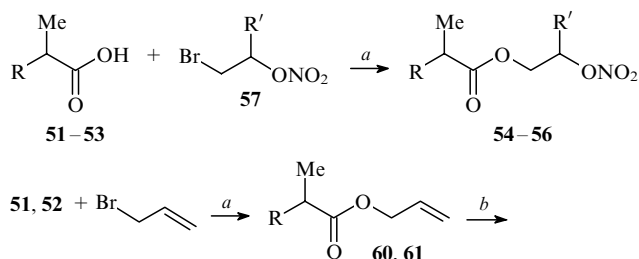
С использованием таких соединений были синтезированы⁷³ прототипы новых NO-NSAID на основе индометацина (производные **44–46**), ибупрофена (производные **47, 48**), аспирина (производное **49**) и салициловой кислоты (производное **50**).

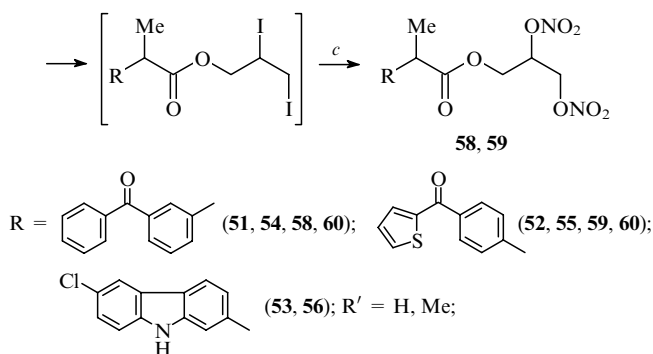


Показано,⁷⁴ что NO-NSAID обладают способностью предотвращать рост раковых клеток и могут использоваться для лечения различных форм рака. Например, нитроаспирин оказывает гораздо более сильное ингибирующее действие на культуру опухолей, чем сам аспирин.⁷⁵ С целью изучения влияния NO-NSAID на рост раковых клеток простаты человека были синтезированы гибридные соединения **51–53** на основе кетопрофена, супрофена и капрофена соответственно.



Производные **54–56**, содержащие одну нитратную группу, получали с использованием бромидов **57**. Последние образуются при нитровании соответствующих ω-бром-алканолов смесью 70%-ной азотной и 95%-ной серной кислот. Реакция бромидов **57** с профенами **51–53** протекает в присутствии карбоната цезия.⁷⁶



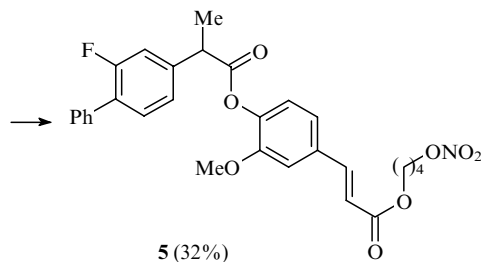
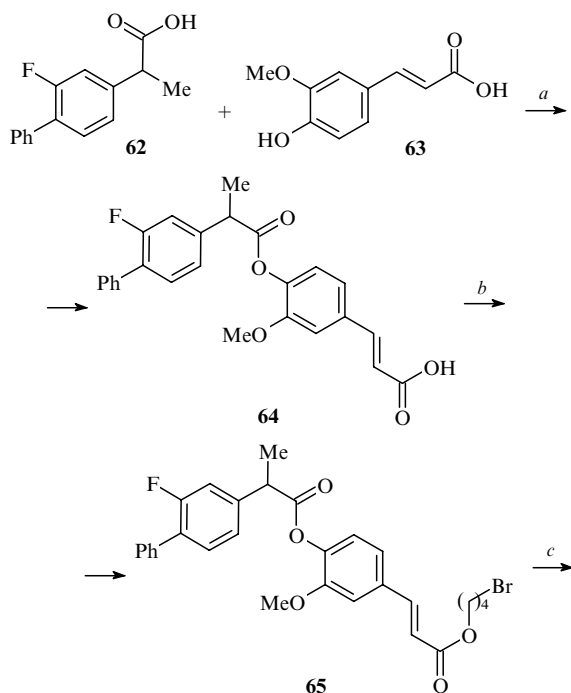


a — CS_2CO_3 , DMF, $20^\circ C$, 12 ч; b — $AgNO_3$, I_2 , MeCN, $0^\circ C$;
 c — $AgNO_3$, MeCN, Δ .

Из кетопрофена (51) и супрофена (52) были синтезированы также соединения 58, 59. Сначала реакцией нуклеофильного замещения атома брома в аллилбромиде из кислот 51, 52 были получены аллиловые эфиры 60, 61, которые через стадию вицинального иодирования аллильной группы превращали в динитраты 58, 59. Синтезировать этим путем аналогичное производное капрофена (53) не удастся из-за нестабильности иодсодержащего интермедиата.

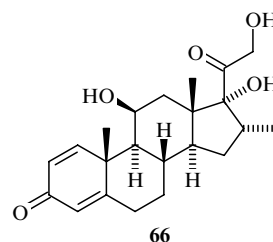
Еще два NO-NSAID — соединения 4 (HCT-1026) и 5 (NCX-2216) — были получены на основе флурбипрофена (62). Соединение 4 защищает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и почек от повреждений,^{77, 78} ингибирует образование остеокластов⁷⁹ и костную резорбцию,⁸⁰ а также сверхактивность мочевого пузыря у крыс.⁸¹ Соединение 5 ингибирует воспаление, вызванное липополисахаридами.^{82, 83}

Синтез соединения 5 описан в американском патенте⁷¹. Сначала флурбипрофен (62) конденсируют с феруловой кислотой (63) в присутствии карбонилдиимидазола. Полученную кислоту 64 этерифицируют 1,4-дибромбутаном под действием этилата натрия. После замещения атома брома в 4-бромбутановом эфире 65 на нитрат получают NO-флурбипрофен (5) с выходом 32% (в пересчете на исходное соединение).

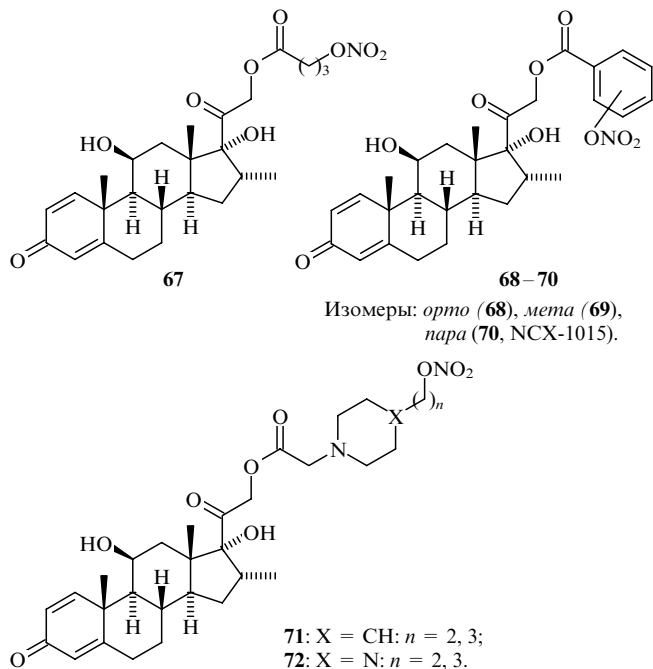


a — CDI, THF — DMF, $20^\circ C$, 1 ч; b — 1,4-дибромбутан, EtONa, DMF, $20^\circ C$, 12 ч; c — $AgNO_3$, MeCN, Δ , 2 ч.

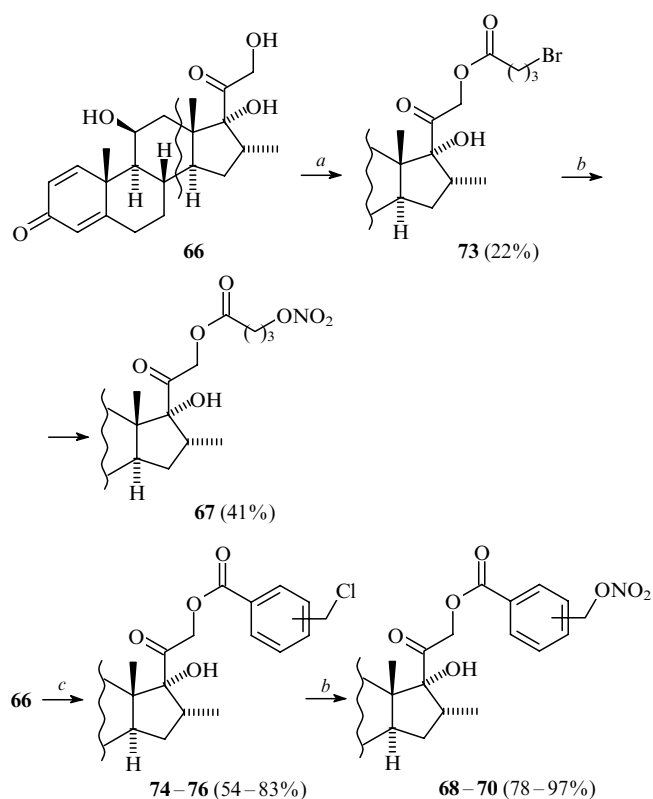
Помимо разработки гибридных NO-NSAID в последнее время ведутся исследования по созданию NO-донорных стероидных препаратов. Например, из преднизолона (66)⁸⁴



был синтезирован ряд *O*-нитропроизводных (соединения 67–72), в которых NO-генерирующий фрагмент присоединен к молекуле стероида через различные линкеры. В качестве линкеров использовали алкильный (соединение 67), ароматический (производные 68–70) и гетероциклический (соединения 71 и 72) фрагменты.



Соединения 67–70 синтезировали по следующей схеме. Сначала к молекуле преднизолона (66) присоединяли соответствующий линкер, после чего полученные галогенпроизводные 73–76 превращали в конечные нитроэфиры реакцией с нитратом серебра.



Изомеры: *орто* (68, 74), *мета* (69, 75), *пара* (70, 76);
 a — $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, Et_3N , THF, 20°C , 4 ч; b — AgNO_3 , MeCN-THF, Δ ; c — $\text{ClCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, Et_3N , THF, 20°C , 18 ч.

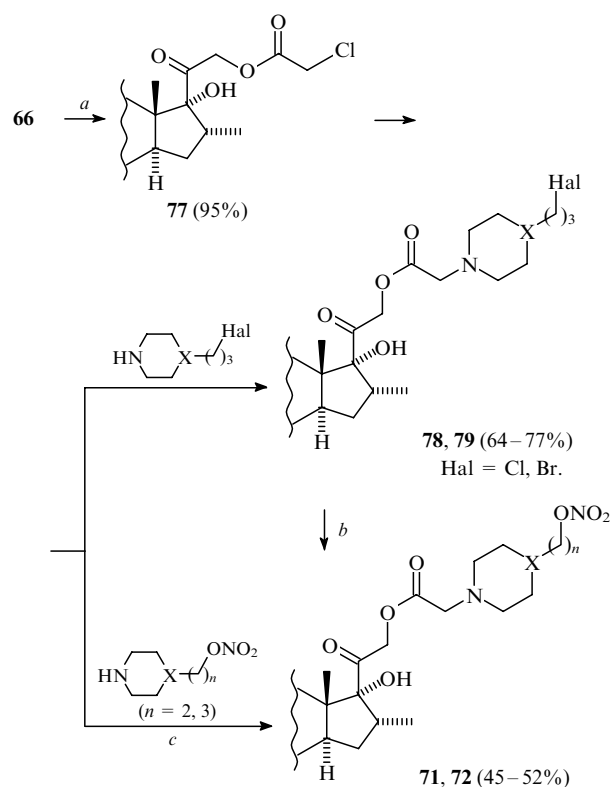
Пиперидиновые (71) и пиперазиновые (72) производные можно синтезировать двумя способами. Соединения 71 и 72 с $n = 3$ получали конденсацией преднизолонa (66) с хлорацетилхлоридом с последующей обработкой образовавшегося эфира 77 галогенпропилпроизводными соответствующего гетероцикла. Полученные галогениды 78, 79 превращали в нитроэфиры 71, 72 ($n = 3$) действием нитрата серебра.

Получить таким путем соединения 71, 72 с $n = 2$ не удалось. Их синтезировали из соответствующих *O*-нитроалкилпроизводных пиперидина и пиперазина конденсацией с эфиром 77 при кипячении в ДМФА в присутствии триэтиламина.

Биологические исследования показали, что соединения 67-72 проявляют противовоспалительную активность, причем наилучшим фармакологическим профилем обладает соединение 70 (NCX-1015). Этот препарат проявляет также выраженное бронходилататорное действие⁸⁵ и антиаритмические свойства.⁸⁶ В настоящее время он предложен для проведения широких предклинических испытаний.

III. Препараты для лечения нейродегенеративных заболеваний

Среди широкого ряда различных нейродегенеративных заболеваний особое место по своему негативному значению для общества занимает болезнь Альцгеймера. Это заболевание центральной нервной системы, характеризующееся прогрессирующим снижением интеллекта (вплоть до полного распада личности), расстройством памяти и изменением поведения и психической деятельности человека. Симптомы этого заболевания в основном проявляются в пожилом возрасте. В настоящее время признаки болезни Альцгеймера

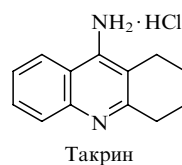


X = CH (71, 78), N (72, 79);

a — $\text{ClC}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$, Et_3N , THF, 20°C , 18 ч; b — AgNO_3 , MeCN-THF, Δ ; c — Et_3N , DMF, 20°C , 24 ч.

наблюдаются у 3% лиц в возрасте 65 лет и у 30-35% — в возрасте старше 85 лет (это более 20 млн человек).⁸⁷ В связи с увеличением продолжительности жизни и, как следствие, ростом количества пожилых людей эта болезнь приобретает все большее социальное значение.

В основе заболевания лежит постепенное разрушение клеток и тканей головного мозга, особенно тех его участков, которые отвечают за память и мышление. В настоящее время существует две основные гипотезы возникновения и развития болезни Альцгеймера — холинергическая и амилоидная.⁸⁸ На них опирается и современная стратегия лечения этого заболевания. Один из основных лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике для лечения болезни Альцгеймера, — такрин, обратимый ингибитор холинэстеразы.^{89,90}

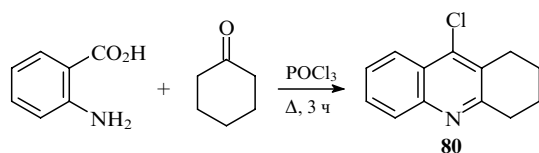


Ингибируя ацетилхолинэстеразу (АХЭ), он повышает уровень ацетилхолина, компенсируя его недостаток, связанный с повреждениями головного мозга у больных.

Однако такрин обладает гепатотоксичностью, и его применение приводит к повышению уровня печеночных трансаминаз и к уменьшению концентрации альбумина,⁹¹ а терапевтический эффект при лечении этим препаратом довольно непродолжителен.⁹² Поэтому проводится интенсивный поиск аналогов такрина, свободных от указанных недостатков.

Одно из направлений исследований — модификация самого такрина, в частности присоединение к такрину NO-генерирующего фрагмента. Оксид азота играет важную роль в функционировании нервной системы, и не случайно, что некоторые NO-доноры, а также соединения с аналогичными биологическими свойствами находят применение в лечении различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера.⁹³ Хотя механизм их действия не совсем ясен, существенными являются два эффекта NO, благоприятные для больных: усиление притока крови к мозгу и уменьшение воспалительных процессов в нем.

Недавно был синтезирован ряд производных такрина, содержащих NO-генерирующую группу, и изучена их специфическая биологическая активность.⁹⁴ В качестве линкера, связывающего молекулу такрина с нитратом, использовали диамины. Выбор линкера обусловлен тем, что соединения такого типа могут ингибировать периферический анионный сайт ацетилхолинэстеразы.⁹⁵ (Считают,⁹⁶ что этот сайт связан с каскадом нейротоксических эффектов болезни Альцгеймера через АХЭ-зависимую агрегацию β -амилоидного пептида.) Исходным соединением служил 9-хлор-1,2,3,4-тетрагидроакридин (**81**), полученный конденсацией *o*-аминобензойной кислоты и циклогексанола.

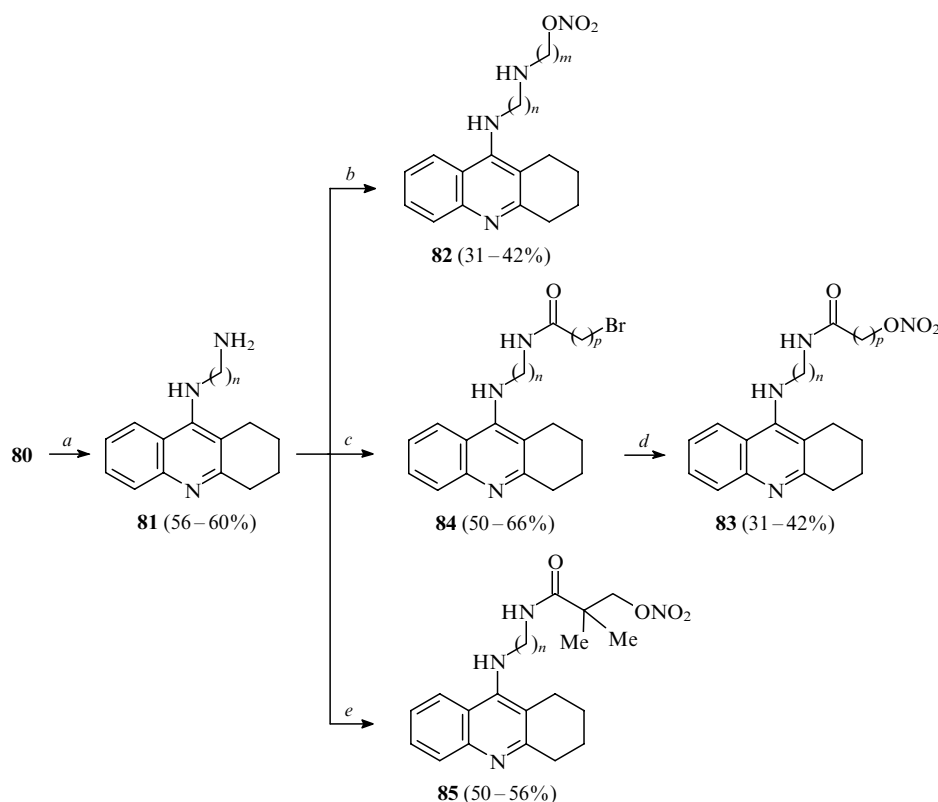


При кипячении акридина **80** в пентаноле с избытком алкилендиаминов образуются 9-аминоалкиламино-1,2,3,4-тетрагидроакридины **81** — ключевые интермедиаты в синтезе NO-содержащих аналогов такрина (схема 3).

Конденсация акридинов **81** с бромалкилнитратами приводит к соединениям **82** с выходами порядка 30–40%. Небольшой выход целевых продуктов, по-видимому, связан с частичным омылением ONO_2 -групп в ходе реакции конденсации в присутствии поташа. При синтезе нитратов **83** соединения **81** сначала ацилировали соответствующими бром-ацилхлоридами, а полученные бромпроизводные **84** превращали в целевые продукты реакцией с нитратом серебра в кипящем ацетонитриле. Кроме бромалкилнитратов и бром-ацилхлоридов можно использовать и 2-карбокси-2,2-диметилэтилнитрат. Последний активировали с помощью CDI, а затем конденсировали с акридинами **81** с образованием целевых нитратов **85**.

Изучение биологической активности синтезированных таким образом соединений показало, что при введении NO-донорной группы в молекулу такрина усиливается способность препарата ингибировать как ацетил-, так и бутирилхолинэстеразу. Так, соединения **82** ($n = 3$; $m = 3, 6$; $n = 4$, $m = 3$) в 7–8 раз сильнее ингибируют АХЭ по сравнению с такрином, а соединение **85** ($n = 4$) показывает примерно в 3 раза большую селективность при ингибировании бутирилхолинэстеразы, чем такрин. Кроме того, данные вещества обладают большей вазорелаксантной активностью по отношению к аорте, и у них отсутствует присущая такрину гепатотоксичность. Можно предположить, что создание гибридных соединений на основе такрина является весьма перспективным направлением поиска лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера.

Схема 3



$n = 3, 4$; $m = 2, 3, 6$; $p = 1, 2$;

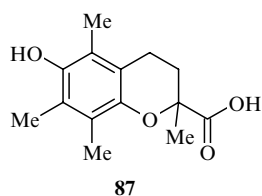
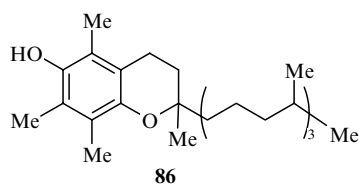
a — $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, пентанол, Δ , 18 ч; *b* — $\text{O}_2\text{NO}(\text{CH}_2)_m\text{Br}$, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , 20°C , 24–36 ч; *c* — $\text{Br}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , -5°C , 0.5 ч;

d — AgNO_3 , MeCN, Δ , 8 ч; *e* — $\text{O}_2\text{NOCH}_2\text{CMe}_2\text{CO}_2\text{H}$, CDI, CH_2Cl_2 , 20°C , 1.5 ч.

IV. Антиоксиданты

Окислительное превращение липидов в липопротеинах низкой плотности (ЛПНП) является одним из определяющих механизмов возникновения и развития атеросклероза и заболеваний коронарных артерий.⁹⁷ Это в конечном итоге приводит к тяжелым формам сердечно-сосудистых патологий, сохраняющих в развитых странах первенство по числу смертельных исходов. Повреждение эндотелия влечет за собой уменьшение количества синтезируемого оксида азота, за счет чего снижается вазодилаторный потенциал сосудистой стенки.⁹⁸ С целью компенсации недостатка эндогенного NO был синтезирован ряд соединений, в которых NO-генерирующий фрагмент присоединен к различным антиоксидантам: витаминам Е (α -токоферолу) и С (аскорбиновой кислоте), мелатонину, фенолам, 1,4-дигидропиридину и др.

Синтез NO-гибридных соединений на основе α -токоферола (**86**) и его аналога тролокса (**87**) описан в работах^{99, 100}.



α -Токоферол (**86**) реагирует с хлорацетилхлоридом в присутствии пиридина с образованием эфира **88**, из которого реакцией с нитратом серебра в кипящем ацетонитриле получают нитроэфир **89** (схема 4). При синтезе соединения **90**

α -токоферол сначала превращают в бромпроизводное **91**, в котором атом Вг замещают на нитрат действием нитрата серебра. *O*-Нитросоединение **92** образуется при конденсации α -токоферола (**86**) с 3-гидроксипропилнитратом в присутствии дициклогексилкарбодиимида.

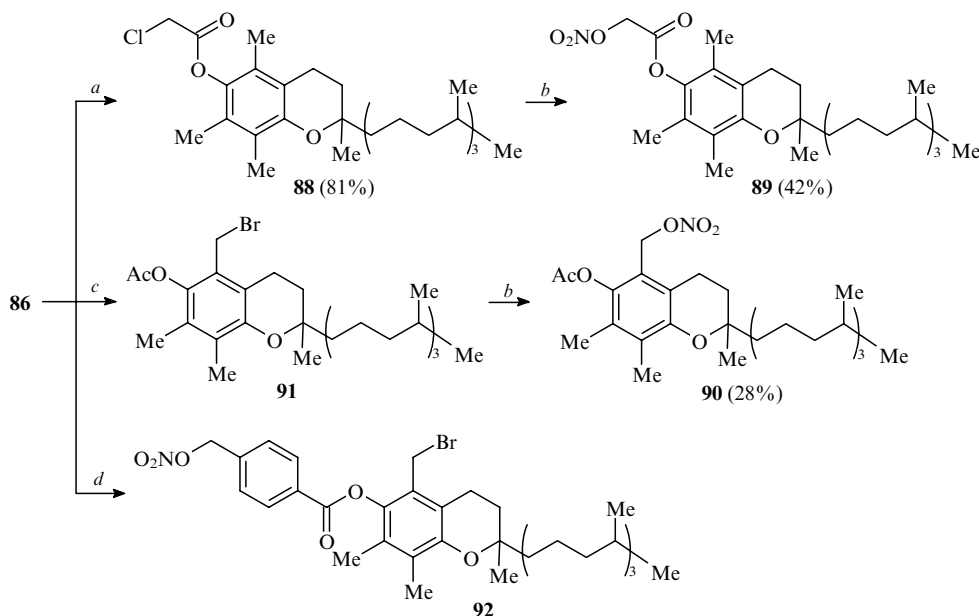
Исходным соединением в синтезе нитроэфиров тролокса — соединений **93** и **94** — являлся ацетат **95**, полученный ацетилированием тролокса (**87**) уксусным ангидридом в пиридине (схема 5). Конденсация ацетата **95** с 4-карбоксибензилнитратом в присутствии DCC приводила к производному **93**. Для получения нитроэфира **94** ацетат **95** сначала превращали действием SOCl_2 в ацилхлорид, из которого затем синтезировали хлорэтиламид **96**. Заключительная стадия — замещение атома хлора в соединении **96** на нитрат под действием AgNO_3 в ацетонитриле.

Диацилгидразиды **97** и **98** были синтезированы из гидразида тролокса (**99**). В первом случае реакция гидразида **99** с 4-карбоксибензилнитратом в присутствии CDI сразу привела к производному **97**; во втором — гидразид **99** сначала обрабатывали хлорацетилхлоридом, а полученный диацилгидразид **100** превращали в конечный продукт **98** действием нитрата серебра (схема 6).

Аскорбиновая кислота (**101**) играет важную роль в предупреждении различных эндотелиальных дисфункций. Механизм ее действия до конца не выяснен. Полагают, что она уменьшает окисление ЛПНП и активирует эндотелиальную NO-синтазу, потенцируя выделение NO (см.^{101, 102}). Однако аскорбиновая кислота легко разрушается при нагревании, под действием УФ-излучения, в присутствии ионов металлов и других оксидантов. Для повышения стабильности этой молекулы был синтезирован ряд ее производных, содержащих в положениях 2 или 3 алкоксигруппы с NO-генерирующим фрагментом.¹⁰³

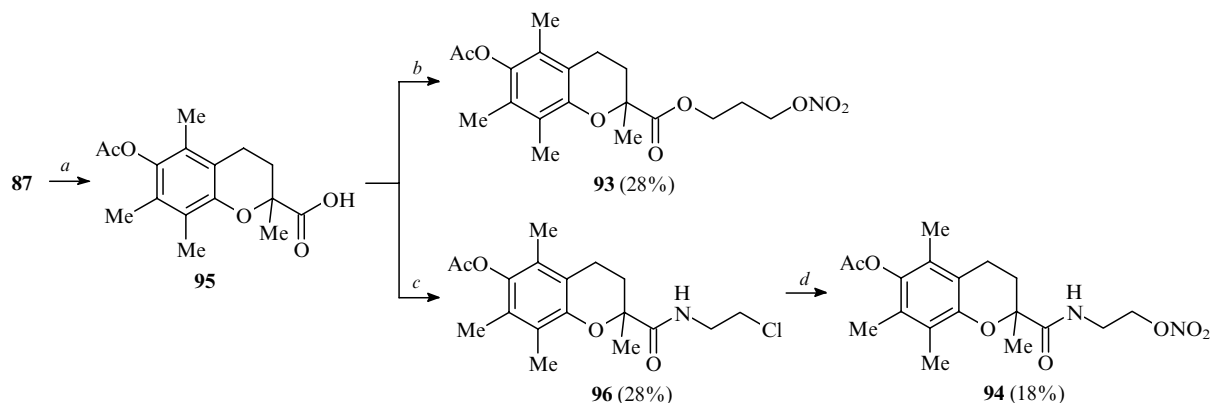
3-*O*-Нитроалкоксипроизводные **102**–**104** были получены региоселективной конденсацией аскорбиновой кислоты с гидроксиалкилнитратами в условиях реакции Мицунобу.¹⁰⁴ С этой целью аскорбиновую кислоту сначала обрабатывали

Схема 4



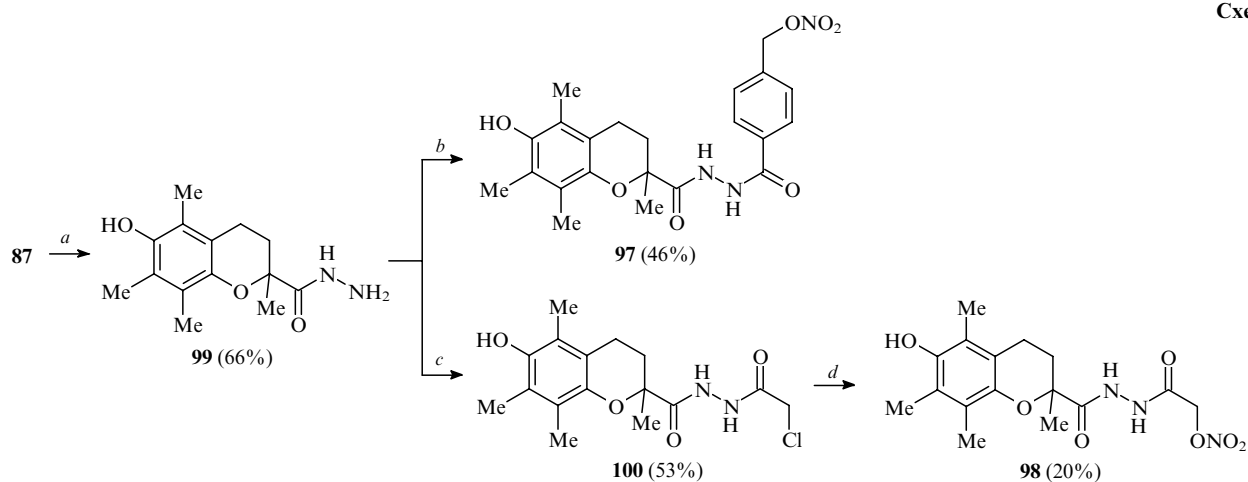
a — $\text{ClCH}_2\text{C(O)Cl}$, Py, PhMe, 15 мин; *b* — AgNO_3 , MeCN, 80°C, 35 ч; *c* — 1) Ac_2O , Py, 20°C, 3 сут; 2) HgO , Br_2 , CCl_4 , 20°C, 3 ч; *d* — $4\text{-O}_2\text{NOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, DCC, CH_2Cl_2 , 40°C, 24 ч.

Схема 5



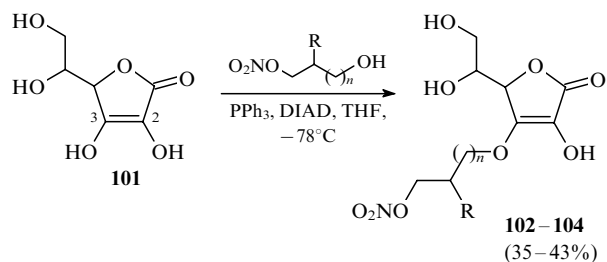
a — Ac_2O , Py, 20°C , 2 ч; *b* — $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$, DCC, CH_2Cl_2 , Δ , 12 ч; *c* — 1) SOCl_2 , DMF, PhMe, Δ , 90 мин; 2) $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C ; *d* — AgNO_3 , MeCN.

Схема 6



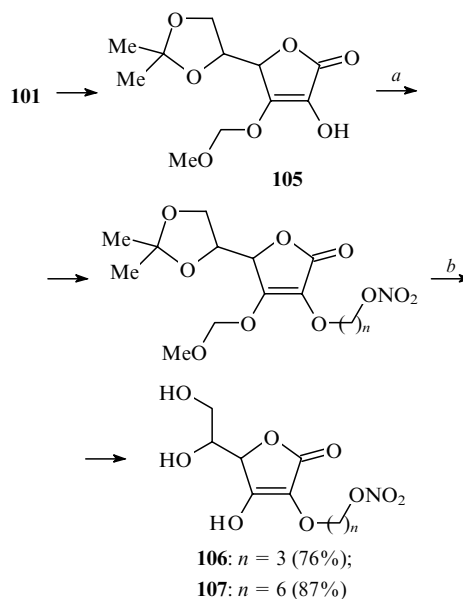
a — $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CDI, 20°C , 1 ч; *b* — $4\text{-O}_2\text{NOC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, CDI, 20°C , 1 ч; *c* — $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, Et_3N , PhMe, 20°C , 1 ч; *d* — AgNO_3 , MeCN.

смесью трифенилфосфина и диизопропилового эфира азидакарбоновой кислоты (DIAD), а затем добавляли гидроксил(ди)нитраты.



$\text{R} = \text{H}$: $n = 1$ (**102**), 4 (**103**); $\text{R} = \text{ONO}_2$, $n = 4$ (**104**).

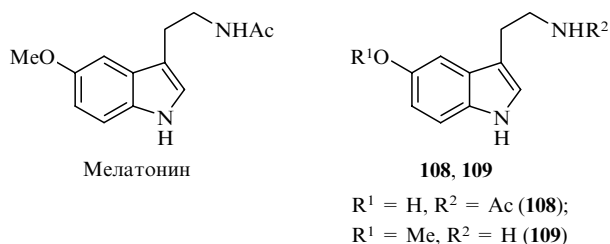
Для синтеза 2-*O*-нитроалкоксипроизводных использовали защитные группы — вицинальные гидроксильные группы в алкильной части защищали изопропилиденовой группировкой, а 3-ОН-группу превращали в метоксиметиловый эфир. Полученную 5,6-*O*-изопропилиден-3-*O*-метоксиметиласкорбиновую кислоту (**105**) конденсировали по реакции Мицунобу с соответствующим спиртом. После снятия защитных группировок действием HCl в метаноле образуются целевые соединения **106**, **107**.



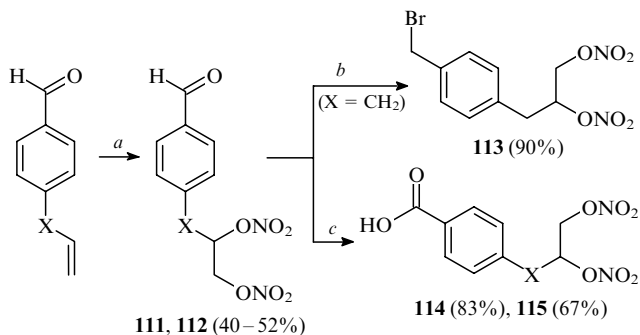
a — 1) $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{ONO}_2$ ($n = 3, 6$), PPh_3 , DIAD, THF, -78°C ; 2) 20°C ; *b* — MeOH, 4 M HCl , 20°C .

Все NO-гибридные соединения, синтезированные на основе аскорбиновой кислоты, обладали NO-обусловленной дозозависимой вазодилаторной активностью, однако только 3-*O*-замещенные соединения **102**–**104** проявили антиоксидантное действие.

Мелатонин обладает широким спектром антиоксидантной активности. Сам мелатонин и его метаболиты являются ловушками для различных активных форм кислорода, таких как гидроксид- и пероксидрадикалы, синглетный кислород и гипохлориды.^{105–107} Кроме того, мелатонин ингибирует в организме реакции, вызванные пероксинитритом.¹⁰⁸



В качестве исходных соединений для синтеза NO-гибридных препаратов на основе мелатонина были использованы¹⁰⁹ индолы **108**, **109** и *O*-нитросоединения — мононитрат $\text{TsO}(\text{CH}_2)_3\text{ONO}_2$ (**110**) и динитраты **111**–**115**. Тозилат **110** был получен реакцией 3-гидроксипропилнитрата с *n*-толуолсульфонилхлоридом в пиридине (0°C, 5 ч). Динитраты **111**–**115** синтезировали из соответствующих бензальдегидов. Сначала под действием иода и нитрата серебра в ацетонитриле получали динитроэфиры **111**, **112**. Далее альдегид **111** восстанавливали боргидридом натрия до бензильного спирта, который реакцией с *N*-бромсукцинимидом (NBS) в присутствии трифенилфосфина превращали в конечный бензилбромид **113**. Из альдегидов **111**, **112** окислением перманганатом калия получали кислоты **114**, **115** соответственно.

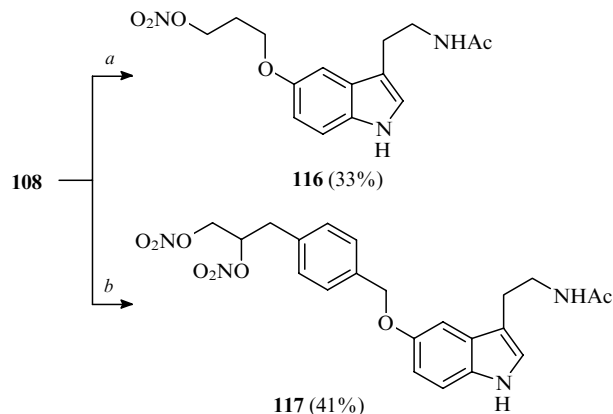


$X = \text{CH}_2$ (**111**, **114**), OCH_2 (**112**, **115**);

a — 1) AgNO_3 , I_2 , MeCN, 20°C; 2) Δ , 10 ч; *b* — 1) NaBH_4 , MeOH, 0°C, 30 мин; 2) NBS, PPh_3 , CH_2Cl_2 , 0°C, 1 ч; *c* — KMnO_4 , Me_2CO , 20°C, 30 мин.

Конденсацией нитроэфиров **110** и **113** с *N*-ацетилсеротином (**108**) в присутствии основания были синтезированы *O*-нитропроизводные мелатонина **116** и **117**, содержащие NO-генерирующий фрагмент в положении 5 индольного цикла. В первом случае в качестве основания использовали *трет*-бутоксид калия (в инертной атмосфере), во втором — реакцию проводили в присутствии поташа.

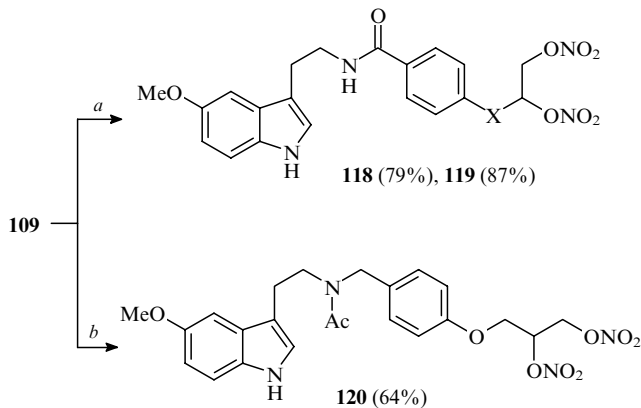
Динитроэфиры **118** и **119** получали конденсацией индола **109** с соединениями **114** и **115** соответственно. С этой целью



a — **110**, K_2CO_3 , MeCN, 70°C, 12 ч;

b — **113**, Bu^tOK , THF, N_2 , 60°C, 12 ч.

сначала осуществляли активацию карбоксильной группы в соединениях **114** и **115** с помощью CDI. Динитроэфир **120** синтезировали из индола **109** и бензальдегида **112**, используя реакции восстановительного аминирования под действием боргидрида натрия и ацилирования уксусным ангидридом.



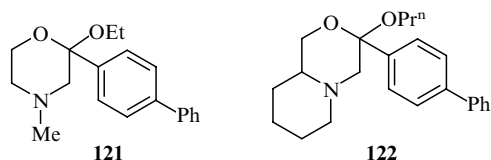
$X = \text{CH}_2$ (**114**, **118**), OCH_2 (**115**, **119**);

a — **114** (**115**), CDI, CH_2Cl_2 , 20°C, 2 ч;

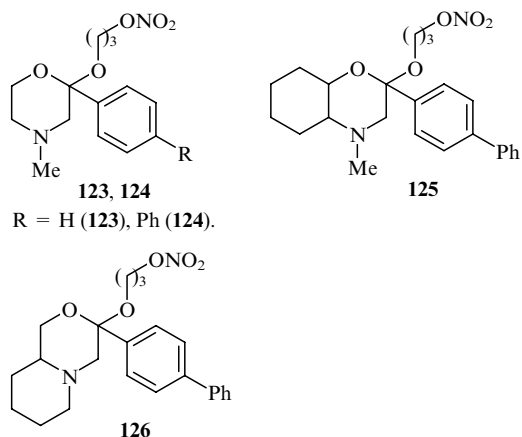
b — 1) **112**, NaBH_4 , MeOH, 0°C, 30 мин; 2) Ac_2O , 0°C, 1 ч.

Соединения **116**–**120** были исследованы на наличие антиоксидантной активности. Тест заключался в ингибировании пероксидного окисления липидов микросомальных мембран гепатоцитов крыс, вызванного системой Fe^{3+} –аскорбат. Все синтезированные производные мелатонина показали антиоксидантную активность гораздо более высокую ($\text{IC}_{50} = 11$ – 17 мкмоль·л^{–1}), чем мелатонин ($\text{IC}_{50} = 476$ мкмоль·л^{–1}). Самая низкая активность оказалась у *O*-нитропроизводного **116** ($\text{IC}_{50} = 78$ мкмоль·л^{–1}). (Следует отметить, что исходные NO-генерирующие соединения — пропилнитрат и 1,2-пропилендинитрат — не обладают антиоксидантным действием.) Кроме того, соединения **116**–**120** показали высокую вазодилаторную активность в экспериментах *in vitro*. Они могут быть полезны при лечении не только атеросклероза, но и различных патологий, вызванных дефицитом NO либо ненормальным повышением концентрации активных форм кислорода.

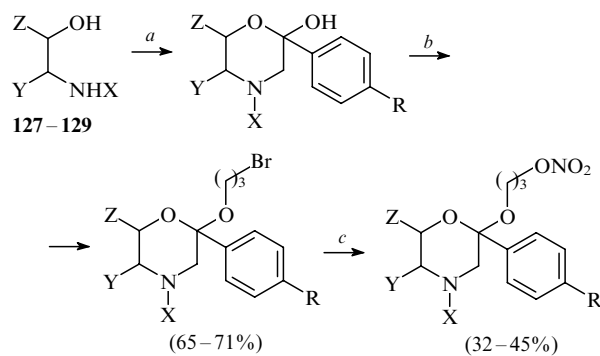
Ранее было показано, что производные морфолина **121** и **122** наряду с антиоксидантной активностью обладают также способностью снижать уровень холестерина и триглицеридов в крови.¹¹⁰



На их основе были синтезированы соединения **123–126**, содержащие ONO_2 -группу.¹¹¹ Предполагалось, что такие соединения, в которых объединены фрагменты с антиоксидантными и гиполипидемическими свойствами, а также NO-генерирующие фрагменты, могут быть ингибиторами большинства атерогенных процессов.



Замещенные 2-гидроксиморфолины **123–126** были получены из β -гидроксиаминов **127–129** в три стадии. На первой стадии проводили реакцию соединений **127–129** с 4-бром-ацетилбифенилом или бромацетилбензолом, которая сопровождалась спонтанной циклизацией; на второй стадии осуществляли конденсацию промежуточных полуацеталей с 3-бромпропанолом, а на заключительном этапе замещали атом Br в 3-бромпропиловых эфирах на нитрат действием нитрата серебра.



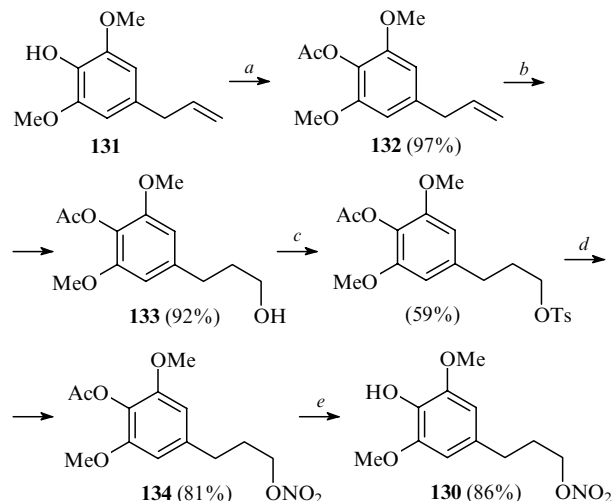
X = Me: Y = Z = H (**127**), Y–Z = $(\text{CH}_2)_4$ (**128**);
Z = H, X–Y = $(\text{CH}_2)_4$ (**129**); R = H, Ph.

a — 4-бромацетилбифенил или бромацетилбензол, Me_2CO , 20°C, 15 ч; b — HBr (газ) в Et_2O , 3-бромпропан-1-ол, Me_2CO , Δ , 3–5 ч; c — AgNO_3 , MeCN, 80°C, 2 ч.

Соединения **123–126** в концентрации 1 ммоль·л^{–1} на 85–100% ингибировали пероксидное окисление липидов. Наиболее активным оказалось соединение **123**, которое пол-

ностью ингибировало окисление липидов при концентрации 0.5 ммоль·л^{–1} и на 40% — при 0.1 ммоль·л^{–1}.

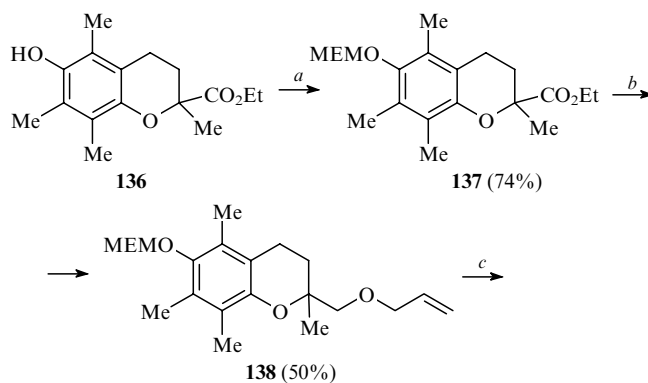
Еще одна группа NO-гибридных антиоксидантов была синтезирована на основе фенола.^{112, 113} Фенольное производное **130**, содержащее ONO_2 -группу, получали по следующей схеме:

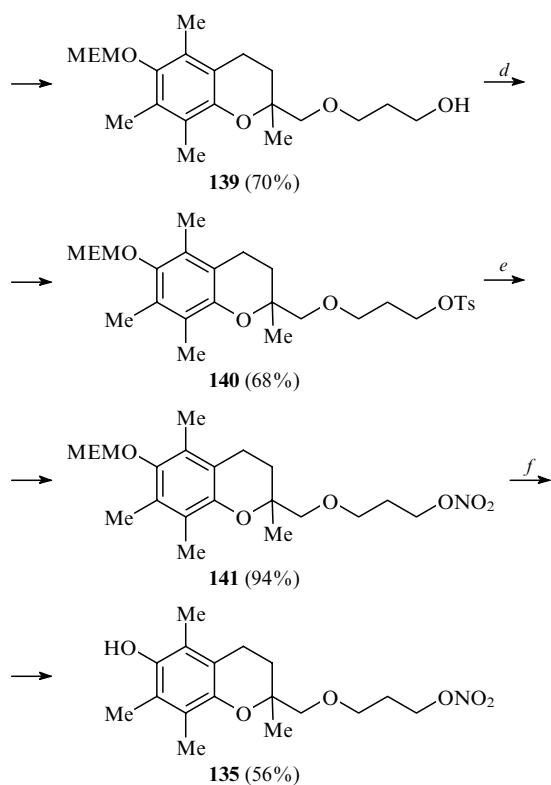


a — Ac_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C, 20 мин; b — 1) 9-боробисцикло[3.3.1]нонан (9-BBN), THF, 20°C, 22 ч; 2) NaOAc , 30%-ный H_2O_2 , 20°C, 2 ч; c — TsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , 20°C, 2 ч; d — $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{NO}_3^-$, PhH, Δ ; e — пирролидин, MeCN, 0°C, 5 ч.

Гидроксильную группу в исходном 4-аллил-2,6-диметоксифеноле (**131**) защищали ацетильной группировкой. Полученный ацетат **132** обрабатывали 9-боробисцикло[3.3.1]нонаном, затем 30%-ным пероксидом водорода и ацетатом натрия. Свободную гидроксильную группу в образующемся гидроксипроизводном **133** тозилровали, а затем превращали в нитратную реакцией с тетрабутиламмонийнитратом в кипящем бензоле. После удаления ацетильной защитной группы в соединении **134** действием пирролидина получали целевой нитроэфир **130**.

По аналогичной схеме было синтезировано O-нитропроизводное **135**, содержащее фрагмент витамина E. Исходным соединением служил эфир **136**, полученный этерификацией тролокса (**87**) этанолом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.¹¹⁴

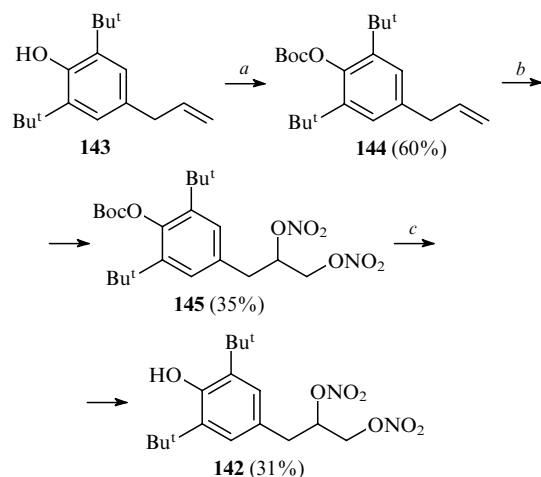




a — MEMCl, NaH, THF, N₂, 20°C, 25 ч; *b* — 1) LiAlH₄, THF, N₂, 20°C, 1.5 ч; 2) AlIBr, NaH, DMF, 20°C, 16 ч; *c* — 1) 9-BBN, THF, 20°C, 22 ч; 2) NaOAc, 30%-ный H₂O₂, 20°C, 2 ч; *d* — TsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 20°C, 2 ч; *e* — Bu₄N⁺NO₃⁻, PhH, Δ; *f* — CF₃CO₂H, CH₂Cl₂.

Гидроксильную группу фенола **136** превращали в метоксиэтоксиметильную (MEM) реакцией с 2-метоксиэтоксиметилхлоридом. Эфирную группу в полученном соединении **137** восстанавливали литийалюминийгидридом до спиртовой, а затем проводили конденсацию интермедиата с аллилбромидом в присутствии гидрида натрия. Аллиловый эфир **138** превращали, как описано выше, в спирт **139**, затем в тозилат **140** и, наконец, в нитрат **141**. После удаления защитной группы в соединении **141** получали нитроэфир **135**.

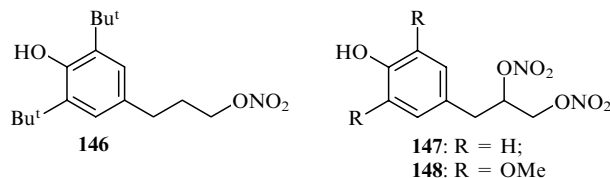
Ди-*O*-нитропропилфенол **142** синтезировали из аллилфенола **143**. Фенольную гидроксильную группу защищали *tert*-бутоксикарбонильной (Boc) группировкой, которую вводили с помощью ди-*tert*-бутилдикарбоната.



a — Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂, N₂, 1.5 ч; *b* — 1) AgNO₃, I₂, MeCN, 0°C, 2.5 ч; 2) AgNO₃, MeCN, Δ; *c* — CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 0°C.

Защищенный фенол **144** обрабатывали иодом и нитратом серебра; после удаления защитной группы в вицинальном ди-*O*-нитропроизводном **145** действием трифторуксусной кислоты получали конечный динитрат **142**.

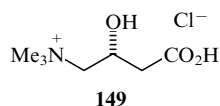
Аналогичным способом были синтезированы моно-*O*-нитро- (**146**) и ди-*O*-нитропропилфенолы (**147**, **148**).



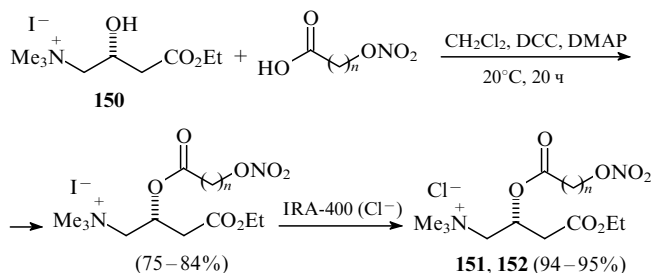
Все полученные фенольные соединения проявили как антиоксидантную, так и вазодилаторную активности. Оптимальное соотношение активностей оказалось у нитратов **130** и **142**: $IC_{50} = 5.9$ и 2.6 мкмоль · л⁻¹ (антиоксидантная активность), $EC_{50} = 4.3$ и 3.3 мкмоль · л⁻¹ (дилаторная активность) соответственно. У других соединений этого класса один из видов активности резко преобладал над другим. Например, для производного **135** $IC_{50} = 0.15$ мкмоль · л⁻¹, а $EC_{50} = 1.23$ мкмоль · л⁻¹, т.е. антиоксидантная активность этого соединения оказалась почти в 10 раз выше, чем вазодилаторная. Обратная картина наблюдалась для нитрата **148** ($IC_{50} = 5.4$ мкмоль · л⁻¹, $EC_{50} = 0.64$ мкмоль · л⁻¹).

V. Карнитин

Карнитин участвует в процессах внутриклеточного окисления мембран, перенося через них жирные кислоты.^{115,116} Существуют специфические переносчики карнитина, поэтому было высказано предположение, что карнитин может стать средством доставки NO в клетки, если связать остатки переносимой им жирной кислоты с NO-генерирующей группой.¹¹⁷ В синтезе NO-гибридных производных карнитина были использованы гидрохлорид L-карнитина (**149**)

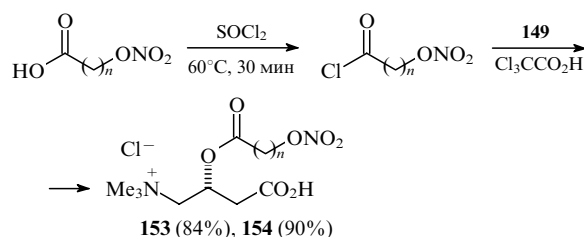


и 6-*O*-нитрогексановая и 16-*O*-нитрогексадекановая кислоты. Последние получали из соответствующих ω-бромкарбоновых кислот реакцией с нитратом серебра в кипящем ацетонитриле. Этиловый эфир карнитина (**150**), образующийся при кипячении карнитина (**149**) в смеси EtOH–HI (соотношение 10:1),¹¹⁸ вводили в реакцию конденсации с ω-карбоксиалкилнитратами в присутствии DCC. После замены иодид-иона на хлорид-ион с помощью ионообменной смолы Amberlite IRA 400 (в Cl-форме) получали гибридные NO-производные карнитина **151**, **152**.



$n = 5$ (**151**), 15 (**152**).

Соединения **153** и **154** синтезировали конденсацией хлоркарбонилалкилнитратов с карнитином (**149**) в трихлоруксусной кислоте.

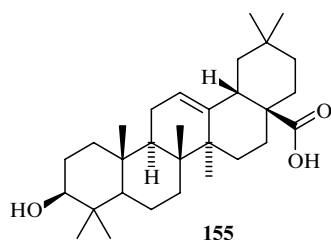


$n = 5$ (**153**), 15 (**154**).

Авторы работ^{115, 116} показали, что специфический трансмембранный переносчик карнитина — белок OCTN2, выделенный из мембран почки крысы и встроенный в липосомы, — способен обеспечить перенос через мембраны нитропроизводных карнитина **153** и **154** со свободной карбоксильной группой, но не переносит эфиры **151** и **152**. Таким образом было установлено, что для использования карнитина в качестве транспортной формы доноров NO необходимо оставлять свободной карбоксильную группу карнитина.¹¹⁵

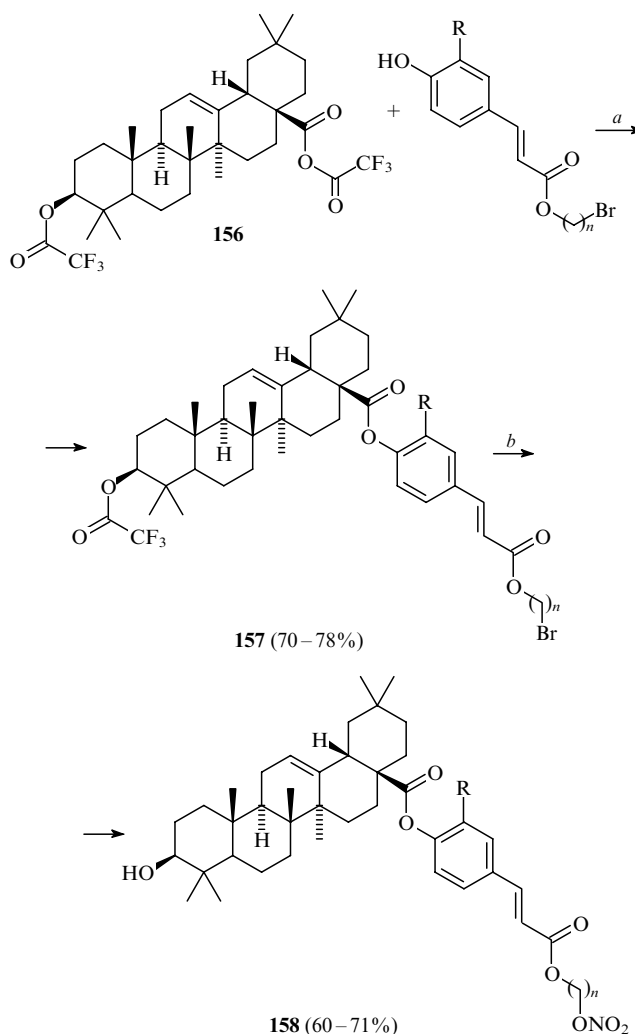
VI. Олеаноловая кислота

Олеаноловая кислота — соединение класса тритерпеноидов — содержится во многих растениях.¹¹⁹



Показано,¹²⁰ что олеаноловая кислота способна защищать клетки печени от токсического действия четыреххлористого углерода и других гепатотоксикантов, вызывающих цирроз. Это соединение более 20 лет используется в Китае для лечения гепатита.¹²¹ Олеаноловая кислота является удобным объектом для конструирования гибридных NO-генерирующих препаратов, в которых NO-донорный фрагмент целенаправленно доставляется к клеткам печени, защищая ее от различных воспалительных и токсических повреждений.

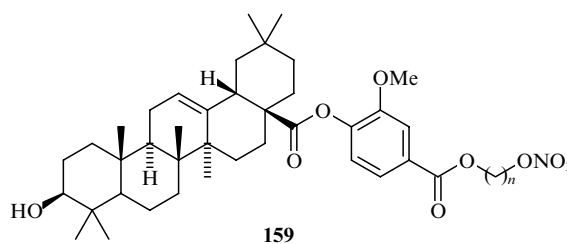
Синтез NO-генерирующих соединений, содержащих скелет олеаноловой кислоты, включает несколько стадий.¹²² Сначала кислоту **155** обрабатывают трифторуксусным ангидридом для защиты экзоциклической гидроксильной группы. Полученный смешанный ангидрид **156** конденсируют с эфирами *n*-гидроксикоричной кислоты с образованием производных **157**. После введения нитрата с помощью AgNO_3 и удаления трифторацетильной защиты получают гибридные соединения **158**, содержащие NO-генерирующую группировку.



$\text{R} = \text{H, OMe}; n = 2-4, 6;$

$a - 90^\circ\text{C, 6 ч}; b - \text{AgNO}_3, \text{THF}-\text{MeCN, } \Delta; c - \text{KHCO}_3, 20^\circ\text{C}.$

Аналогичным путем из олеаноловой кислоты (**155**) и 3-(4-гидрокси-3-метоксибензоил)пропилнитрата или -бутилнитрата синтезировали производные **159**.



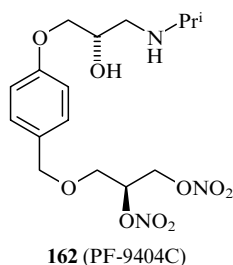
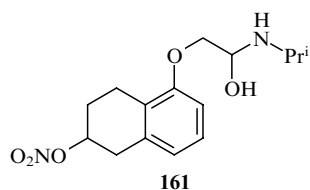
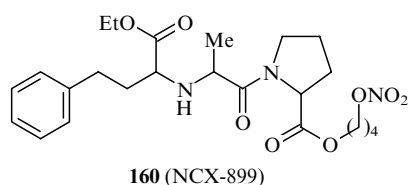
$n = 3, 4.$

В тестах *in vitro* наиболее активным ингибитором апоптоза культуры печеночных клеток HepG2 оказалось соединение **159** ($n = 3$).

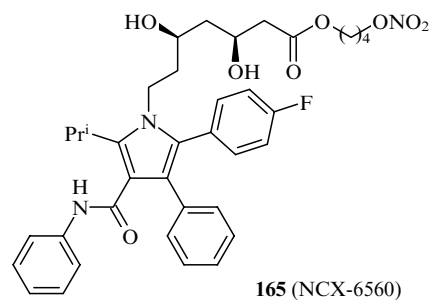
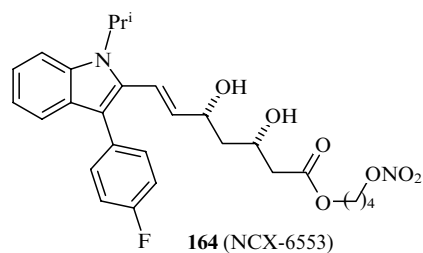
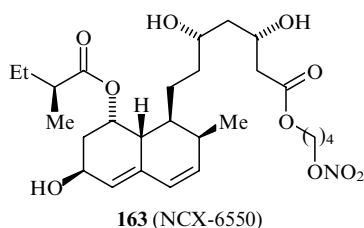
VII. Кардиопрепараты

Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний помимо сосудорасширяющих препаратов (например, нитроглицерина) используют лекарственные средства с другими механизмами действия. Для увеличения эффективности в такие препараты вводят NO-генерирующие группы.

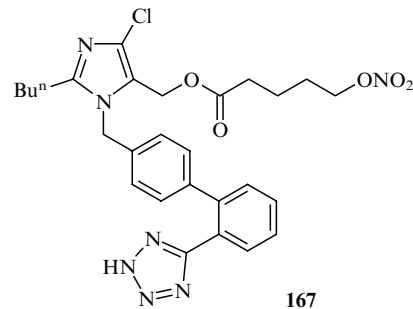
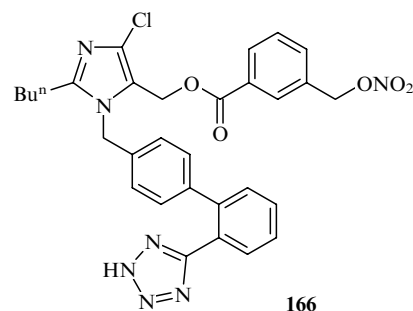
Например, препарат эналаприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, ответственного за превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Он применяется при гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Модифицированный NO-эналаприл (**160**, NCX-899) обладает повышенной вазоактивностью и увеличивает сократимость левого желудочка. Это свидетельствует о способности данного соединения доставлять NO к сосудистой стенке, улучшая функционирование эндотелия и уменьшая сопротивление сосудов.¹²³ Нипрадилол (**161**) проявил эффективность при лечении ишемической болезни сердца и как средство контроля кровяного давления.^{124, 125} NO-Метопролол (**162**, PF-9404C) — гибридный препарат на основе селективного β_1 -адреноблокатора метопролола, — был использован для контроля начальной высокой периферической резистентности сосудов у пациентов с гипертонической болезнью, получающих β -адреноблокаторы. Сочетание в одном препарате NO-донорного фрагмента с фрагментом β -блокатора обеспечивает медленно развивающуюся, но стойкую релаксацию сосудов без увеличения частоты сердечных сокращений и уровня катехоламинов.¹²⁶



Статины — вещества, избирательно блокирующие ключевую стадию биосинтеза холестерина, — широко используются для снижения уровня холестерина в крови пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Синтезированы несколько NO-статинов, таких как NO-правастатин (**163**, NCX-6550), NO-флувастатин (**164**, NCX-6553) и NO-аторвастатин (**165**, NCX-6560). NO-Аторвастатин (**165**) показал в опытах *in vivo* лучшие характеристики, чем немодифицированный статин. Он не только снижает уровень холестерина, но и обладает повышенными антитромботической и противовоспалительной активностями. Такое сочетание свойств делает *O*-нитропроизводное **165** перспективным терапевтическим агентом.¹²⁷

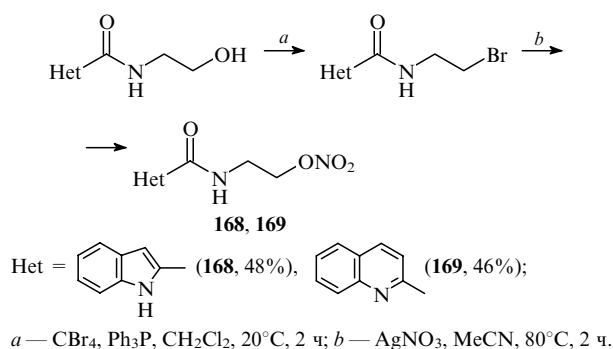


NO-Сартаны (например, NO-лозартаны **166** и **167**) представляют собой гибридные фармакологические препараты, в которых соединены фрагменты антагониста рецептора ангиотензина I и донора NO. Немодифицированный лозартан действует на систему ренин — ангиотензин, но не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент, а оставляет его активным, способным гидролизовать брадикинин. Это важно, поскольку брадикинин не только стимулирует эндотелиальную NO-синтазу, но и возбуждает кашлевый центр. Действие производных **166** и **167** заключается в блокировании связывания ангиотензина II с рецептором. Данный эффект усиливается за счет медленного высвобождения NO из нитроэфира, присоединенного с помощью алифатического или ароматического линкера к свободной гидроксильной группе лозартана. Таким образом компенсируется частичная потеря эндогенного NO, возникающая в результате гидролиза брадикинина.



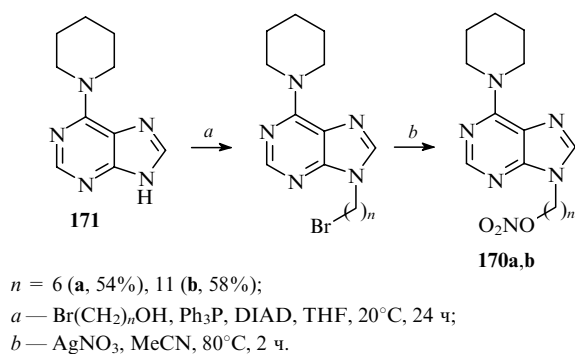
Интересным направлением в создании новых кардиопротекторов является синтез соединений, фармакологически инициирующих процесс ишемического preconditionирования. Этот процесс защищает сердце от летальных повреждений при развитии ишемии.¹²⁸ Preconditionирование заключается в коротких циклах ишемии, предшествующих наступлению продолжительного периода ишемического инсульта, что делает сердце более устойчивым к резкому снижению потребления кислорода и уменьшает зону поражения сердечной мышцы.¹²⁹

На основе комбинирования структурных элементов молекул-прототипов никорандила (2-(3-карбамоилпирдин-2-ил)этилнитрата) и аденозина, инициирующих разные этапы preconditionирования, были синтезированы новые гибридные соединения **168**, **169**, содержащие доноры NO.¹³⁰



В соответствующих гетероциклических этаноламидах гидроксильную группу сначала замещали на атом брома действием четырехбромистого углерода в присутствии трифенилфосфина, а затем — на ONO₂-группу кипячением с нитратом серебра в ацетонитриле.

Для синтеза гетероциклических алкилнитратов **170a,b** в качестве исходного соединения был использован 6-пиперидино-9H-пурин (**171**), полученный конденсацией 6-хлорпурина и пиперидина.¹³¹



Алкилирование исходного пурина **171** 6-бромгексилнитратом или 11-бромундецилнитратом¹³² было неселективным. Однако при использовании в качестве алкилирующего агента соответствующего ω-бромалканола в условиях реакции Мицунобу процесс протекал исключительно по атому азота в положении 9. Замещение атома брома на нитрат с образованием конечных соединений **170a,b** проводили с помощью нитрата серебра.

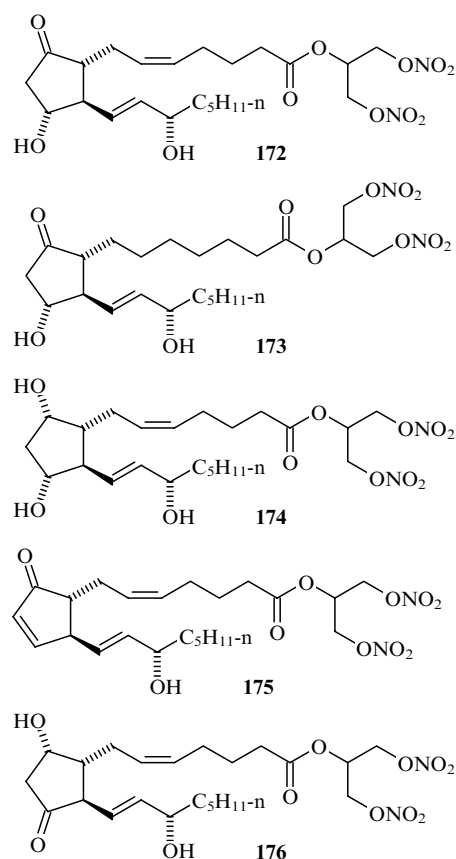
Введение соединений **170a,b** перед индукцией ишемии миокарда с последующей реперфузией в среднем на 20% уменьшало размер зоны инфаркта у кроликов. По результатам испытаний в качестве вещества-лидера был выбран пурин **170a**, который обладал комбинированным действием,

сочетая способность открывать K_{ATP}-каналы митохондрий и взаимодействовать с аденозиновыми рецепторами. Таким образом, удалось задействовать сразу два независимых механизма preconditionирования, что открывает перспективу для клинического использования данного типа кардиопротекторов.¹²⁸

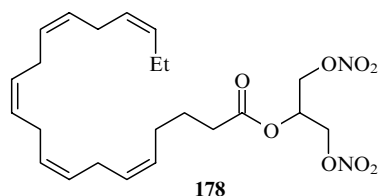
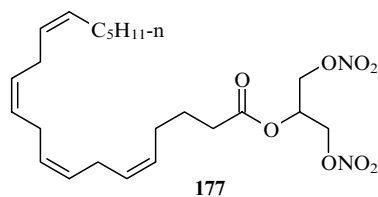
VIII. Простагландины и полиненасыщенные жирные кислоты

Простагландины (PG) являются полифункциональными соединениями. Они обладают одновременно несколькими видами физиологической активности: например, сочетают дилататорное (на гладких мышцах бронхов), констрикторное (на гладких мышцах желудочно-кишечного тракта), антиагрегационное (на тромбоцитах) и гипо(или гипер)тензивное действие.¹³³ Такой широкий спектр биологической активности препятствует применению природных простагландинов в качестве лекарственных препаратов из-за множества побочных эффектов. Модификация природных простагландинов с целью снижения тех видов активности, которые ответственны за возникновение нежелательных побочных эффектов, при одновременном усилении профильных видов активности позволяет обойти эти ограничения.¹³⁴ Биологическое действие NO и простагландинов близко по своей физиологической направленности, и поэтому создание гибридных NO-генерирующих соединений на основе простагландинов представляется весьма перспективным направлением.

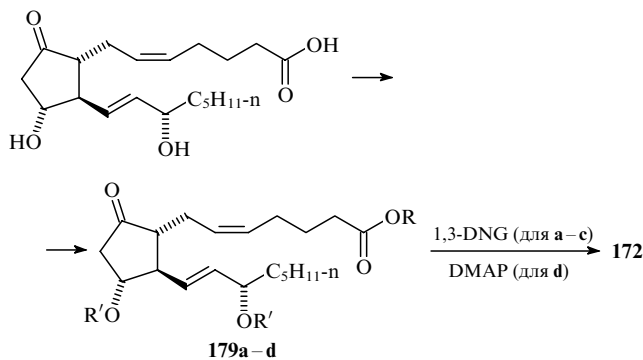
В качестве NO-донорного фрагмента был использован 1,3-динитрат глицерина (1,3-DNG). При его взаимодействии с соответствующими простагландинами были синтезированы 1,3-динитроглицериновые эфиры простагландинов E₂ (**172**), E₁ (**173**), F_{2α} (**174**), A₂ (**175**) и D₂ (**176**).^{135, 136}



Были получены также динитроглицериновые эфиры полиненасыщенных жирных кислот, например арахидоновой (**177**) и эйкозапентаеновой (**178**).¹³⁷



Соединение **172** образуется при этерификации природного простагландина E_2 1,3-динитратом глицерина после активирования карбоксильной группы.



$R = \text{Ts (a); } \text{N} \text{ (b); F (c); OC(O)OCH(CH}_2\text{ONO}_2)_2 \text{ (d);}$

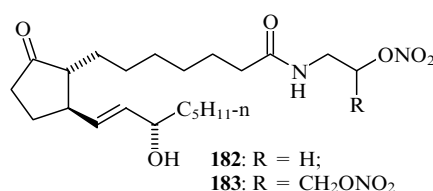
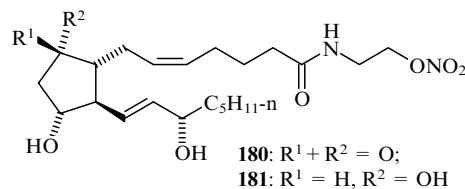
$R' = \text{H (a, b, d), SiMe}_3 \text{ (c).}$

Для проведения реакции использовали разные пути: 1) карбоксильную группу простагландина активировали путем превращения ее в смешанную ангидридную действием толуол- или триизопропилбензолсульфохлорида; 2) карбоксильную группу активировали путем превращения ее в имидазolid реакцией с карбонилдиимидазолом; 3) превращали простагландин в высокореакционноспособный фторангидрид (с триметилсилильной защитой гидроксильных групп); 4) этерифицировали исходную кислоту 1,3-динитроглицеринхлорформиадом. (В первых трех случаях на второй стадии использовали реакцию промежуточного соединения **179a-c** с 1,3-DNG.) Лучшие результаты (чистота продукта и выход целевого соединения) были достигнуты при получении из простагландина смешанного ангидрида с *n*-толуолсульфокислотой.

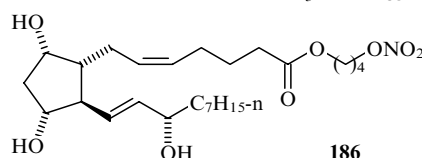
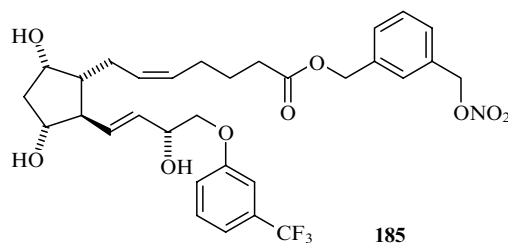
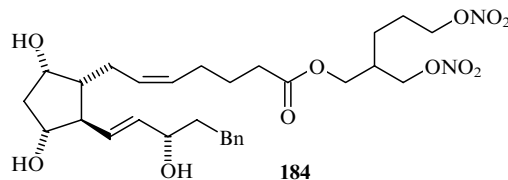
Введение NO-генерирующего фрагмента изменяет фармакологический профиль исходных простагландинов. Если простагландины E_2 , E_1 и $F_{2\alpha}$ являются вазоконстрикторами, то их динитроглицериновые эфиры — вазодилаторами. Кроме того, введение ONO_2 -группы усиливает бронхолитическую и миотропную активности природных простагландинов и одновременно снижает их констрикторное действие на желудочно-кишечный тракт, вызывающее диарею. Это делает данные соединения перспективными в плане

создания на их основе бронхолитических препаратов и препаратов для родовспоможения в акушерстве.

Кроме динитроглицериновых эфиров простагландинов были синтезированы также различные амиды, в частности нитраты этаноламов простагландинов E_2 (**180**) и $F_{2\alpha}$ (**181**), а также амиды 11-дезоксипростагландина E_1 и нитрата этаноламина (**182**) или 1,2-динитрата 3-аминопропан-1,2-диола (**183**).[†] Амиды были синтезированы по описанной выше методике с активацией карбоксильной группы путем превращения ее в смешанный ангидрид с изобутилхлорформиадом.

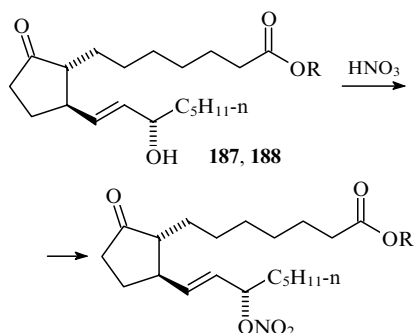


Описано¹³⁸ более ста новых синтетических аналогов природного простагландина $F_{2\alpha}$ (например, соединения **184–186**), содержащих NO-генерирующий фрагмент. Нитрат присоединяли к карбоксильной группе простагландина посредством различных линкеров. В качестве линкеров были использованы алкильные и арилалкильные группы. Эти соединения могут оказаться полезными при лечении глаукомы и повышенного глазного давления.



Возможность синтеза «безлинкерных» NO-простагландинов продемонстрирована на примере 11-дезоксипростагландина E_1 .¹³⁹ Простагландин **187** или его метиловый эфир **188** нитровали концентрированной азотной кислотой в неполярном растворителе, целевые продукты выделяли хроматографией на силикагеле.

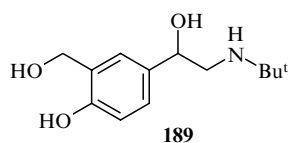
[†] Неопубликованные данные авторов.



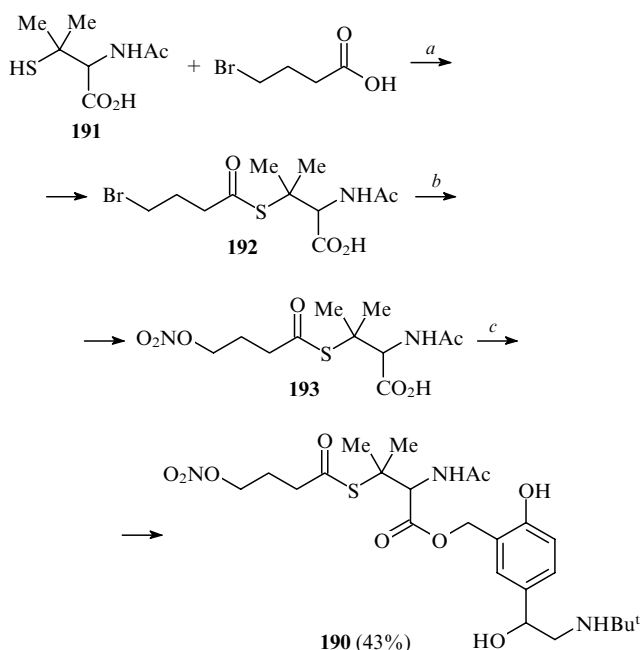
R = H (187), Me (188).

IX. Другие гибридные соединения

Агонисты β_2 -адренорецепторов широко используются при лечении различных легочных заболеваний, таких как астма и хронический обструктивный бронхит.^{140, 141} На основе салбутамола (189) был синтезирован NO-гибридный препарат 190.⁷¹

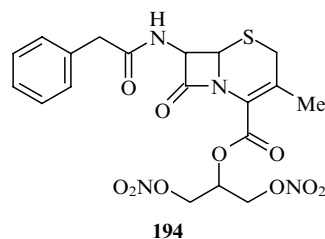


Сначала *N*-ацетилпенициллин (191) конденсировали с 4-бромбутановой кислотой, затем атом брома в bromide 192 замещали на ONO₂-группу кипячением с нитратом серебра. *O*-Нитропроизводное 193 вводили в реакцию этерификации с салбутамолом (189). В результате получили NO-салбутамола (190) с выходом 43% в пересчете на исходный пенициллин.

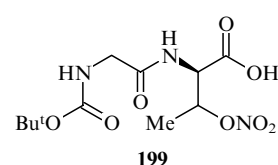
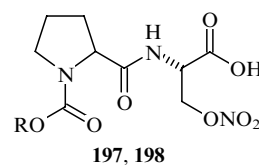
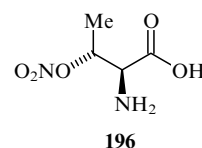
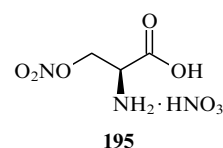


a — CDI, CHCl₃, 20°C, 24 ч; *b* — AgNO₃, MeCN, Δ, 2 ч;
c — 189, CDI, THF, 20°C, 6 ч.

Динитрат глицерина был использован в качестве NO-генерирующего фрагмента в синтезе NO-цефаллоспорина G (194) — представителя нового класса антибиотиков.¹⁴²

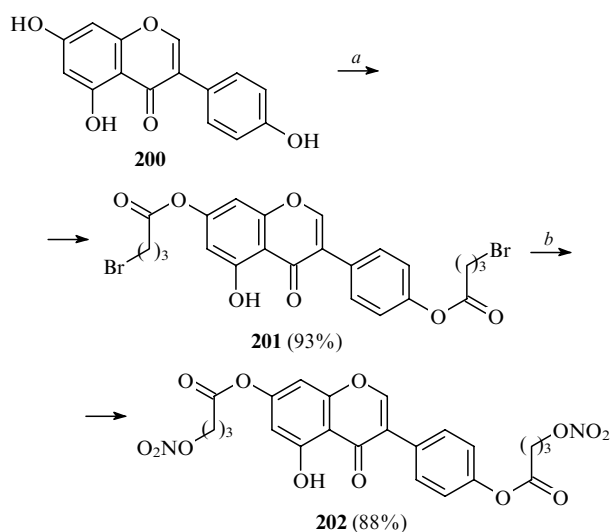


Отдельную группу гибридных органических нитратов составляют нитраты 195 и 196 — производные алифатических гидроксиаминокислот — соответственно серина и треонина,¹⁴³ — а также пептиды 197–199, содержащие эти аминокислоты.¹⁴⁴ В таких соединениях отсутствует линкер, соединяющий NO-генерирующий фрагмент и аминокислоту, а донором NO выступает сама NO₂-группа. При высвобождении NO не образуется побочных продуктов, а происходит регенерирование гидроксильной группы аминокислоты.



R = Bu^t (197), Bn (198).

Постклимактерический остеопороз — заболевание, распространенное среди пожилых женщин.¹⁴⁵ Для лечения этого заболевания применяется гормональная заместительная терапия, которая, однако, приводит к серьезным осложнениям. Фитогормон генистеин (200) обладает меньшим побочным действием, однако проявляет активность только в больших дозах. На основе генистеина был синтезирован препарат, содержащий NO-генерирующую группу.¹⁴⁶



a — Br(CH₂)₃C(O)Cl (2 экв.), THF, Et₃N, 20°C, 6 ч;
b — AgNO₃, MeCN–THF, Δ, 10 ч.

Сначала в молекулу генистеина (200) вводили бромалкильные заместители реакцией с хлорангидридом 4-бромбутано-

вой кислоты. Бромбутановое производное **201** превращали в нитроэфир **202** замещением атомов брома на нитрат. Полученное гибридное соединение **202** оказалось более активным, чем исходные генистеин и тринитроглицерин, а также их комбинация. Клинические испытания должны показать, насколько эффективными будут соединения данного класса в терапии остеопороза.

Х. Заключение

В настоящее время синтез многофункциональных гибридных соединений, содержащих в качестве донора оксида азота ONO_2 -группу, выделился в самостоятельное, быстро развивающееся направление медицинской химии. В большинстве случаев при конструировании таких препаратов NO-донорный фрагмент через линкер присоединяется к молекуле, несущей основной фармакофор. Линкер может быть фармакологически инертным или фармакологически активным. Для облегчения отщепления линкера от основного фармакофора под действием фермента их соединяют сложноэфирной связью. В случаях, когда линкер с NO-донорной группой является частью основного фармакофора, специфическая биологическая активность исходного лекарственного соединения изменяется. В качестве линкеров используют алифатические, ароматические и гетероциклические соединения. Основными методами получения гибридных органических нитратов являются введение в молекулу лекарства атома галогена с последующим замещением на ONO_2 -группу под действием нитрата серебра и присоединение нитратного линкера к основному фармакофору.

В отличие от других доноров NO нитрат может быть сформирован в молекуле гибридного соединения путем нитрования гидроксильной группы (например, концентрированной азотной кислотой). В этом случае после выделения NO под действием фермента исходная OH-группа регенерируется, не нарушая структуру основного фармакофора.

Введение NO-генерирующего фрагмента в молекулу известного лекарства придает «старому» препарату новые свойства. Фармакологический эффект достигается за счет включения физиологических механизмов, активируемых NO, и одновременного восполнения недостатка оксида азота, сопровождающего многие патологические состояния. Как правило, это существенно увеличивает эффективность лекарственного препарата и расширяет его фармакологический потенциал, а также позволяет снизить негативные побочные эффекты. Многофункциональность гибридных молекул позволяет комплексно воздействовать сразу на несколько механизмов патологического процесса.

Многофункциональные гибридные NO-донорные соединения могут быть созданы на основе большого количества известных лекарственных препаратов. Приведенные в данном обзоре соединения далеко не исчерпывают всего спектра синтезированных молекул такого типа. Однако эти примеры позволяют сделать обнадеживающий вывод о чрезвычайной перспективности данного направления дизайна новых лекарственных препаратов, основанного на современной парадигме медицинской химии.

Литература

1. A.L.Hopkins. *Nat. Chem. Biol.*, **4**, 682 (2008)
2. J.Drews. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 635 (2006)
3. L.J.Gershell, J.H.Atkins. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2**, 321 (2003)

4. J.-M.Dogné, J.Hanson, C.Supuran, D.Pratico. *Curr. Pharm. Des.*, **12**, 971 (2006)
5. R.A.Linker, B.C.Kieseier, R.Gold. *Trends Pharm. Sci.*, **29**, 558 (2008)
6. R.Morphy, C.Kay, Z.Rankovic. *Drug Discov. Today*, **9**, 641 (2004)
7. В.Г.Граник, Н.Б.Григорьев. *Оксид азота (NO)*. Вузовская книга, Москва, 2004. 359 с.
8. S.Moncada, A.Higgs. *New Engl. J. Med.*, **329**, 2002 (1993)
9. В.П.Реутов. *Биохимия*, **67**, 353 (2002)
10. N.S.Kwon, C.F.Nathan, D.J.Stuehr. *J. Biol. Chem.*, **264**, 20496 (1989)
11. D.J.Stuehr, N.S.Kwon, C.F.Nathan, O.W.Griffith, P.L.Feldman, J.Wiseman. *J. Biol. Chem.*, **266**, 6259 (1991)
12. W.K.Alderton, C.E.Cooper, R.G.Knowles. *Biochem. J.*, **357**, 593 (2001)
13. S.Moncada, A.Higgs, R.Furchgott. *Pharmacol. Rev.*, **49**, 137 (1997)
14. A.Tatoyan, C.Giulivi. *J. Biol. Chem.*, **273**, 11044 (1998)
15. S.Sethi, M.Dikshit. *Thromb. Res.*, **100**, 223 (2000)
16. B.Mayer, B.Hemmings. *Trends Biochem. Sci.*, **22**, 477 (1997)
17. S.Moncada, R.M.Palmer, C.A.Higgs. *Pharmacol. Rev.*, **43**, 109 (1991)
18. L.J.Ignarro, G.M.Buga, K.S.Wood, R.E.Byrns, G.Chaudhuri. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, P9265 (1987)
19. C.Nathan, Q.-w.Xie. *Cell*, **78**, 915 (1994)
20. K.F.Beck, W.Eberhardt, S.Frank, A.Huwiler, U.K.Messmer, H.Mühl, J.Pfeilschifter. *J. Exp. Biol.*, **202**, 645 (1999)
21. E.Weitzberg, J.O.N.Lundberg. *Nitric Oxide*, **2**, 1 (1998)
22. M.Brunori, A.Giuffrè, P.Sarti, G.Stubauer, M.T.Wilson. *Cell Mol. Life Sci.*, **56**, 549 (1999)
23. H.Wiesinger. *Prog. Neurobiol.*, **64**, 365 (2001)
24. Z.D.Luo, D.Cizkova. *Curr. Rev. Pain*, **4**, 459 (2000)
25. J.Garthwaite, S.L.Charles, R.Chess-Williams. *Nature (London)*, **336**, 385 (1988)
26. R.G.Knowles, M.Palacios, R.M.Palmer, S.Moncada. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 5159 (1989)
27. J.B.Hibbs Jr., R.R.Taintor, Z.Vavrin, E.M.Rachlin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **157**, 87 (1988)
28. D.J.Stuehr, C.F.Nathan. *J. Exp. Med.*, **169**, 1543 (1989)
29. T.Akaike. *Rev. Med. Virol.*, **11**, 87 (2001)
30. R.M.J.Palmer, A.G.Ferrige, S.Moncada. *Nature (London)*, **327**, 524 (1987)
31. M.W.Radomski, R.M.Palmer, S.Moncada. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 5193 (1990)
32. P.M.Bath, D.G.Hassal, A.M.Gladwin, R.M.J.Palmer, J.F.Martin. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **11**, 254 (1991)
33. U.C.Garg, A.Hassid. *J. Clin. Invest.*, **83**, 1774 (1989)
34. T.Nakaki, M.Nakayama, R.Kato. *Eur. J. Pharmacol.*, **189**, 347 (1990)
35. J.R.Brorson, P.T.Schumacker, H.Zhang. *J. Neurosci.*, **19**, 147 (1999)
36. G.C.Brown. *Biochim. Biophys. Acta — Bioenerg.*, **1411**, 351 (1999)
37. D.Jourdeuil, M.B.Grisham, D.N.Granger. *Curr. Gastroenter. Rep.*, **1**, 384 (1999)
38. A.Holzmann, C.Manktelow, J.Weimann, K.D.Bloch, W.M.Zapol. *J. Inten. Care Med.*, **27**, 251 (2001)
39. S.J.Wimalawansa. *Expert Opin. Pharmacother.*, **9**, 1935 (2008)
40. В.Г.Граник, С.Ю.Рябова, Н.Б.Григорьев. *Успехи химии*, **66**, 792 (1997)
41. W.Murrel. *Lancet*, **1**, 80 (1879)
42. H.-L.Fung. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 67 (2004)
43. И.В.Серков, В.В.Безуглов, Л.М.Пачева, Г.Н.Петрухина, Н.Э.Самель, В.А.Макаров, В.В.Малыгин, Ю.Э.Лилле, Р.Г.Гафуров, Л.Д.Бергельсон. А.с. 1825786 СССР (1991); *Бюлл. изобрет.*, (25), (1993)

44. I.V.Serkov, V.V.Bezuglov. In *Abstracts of 9th International Conference on Prostaglandins and Related Compounds*. Florence, Italy, 1994. P. 61
45. V.V.Malygin, I.V.Serkov, V.V.Besuglov, G.F.Makhaeva. In *Abstracts of 14th International Symposium on Medicinal Chemistry*. Maastricht, Netherlands, 1996. P. P-3.11
46. J.L.Burgaud, J.P.Riffaud, P.Del Soldato. *Curr. Pharm. Des.*, **8**, 201 (2002)
47. P.S.Sanmuganathan, P.Ghahramani, P.R.Jackson, E.J.Wallis, L.E.Ramsay. *Heart*, **85**, 265 (2001)
48. J.L.Wallace. *Gastroenterology*, **112**, 1000 (1997)
49. K.J.Ivey. *Am. J. Med.*, **84**, 41 (1988)
50. A.Lanas, E.Bajador, P.Serrano, J.Fuentes, S.Carreno, J.Guardia, M.Sanz, M.Montoro, R.Sainz. *New Engl. J. Med.*, **343**, 834 (2000)
51. J.R.Vane. *Nature (London): New Biol.*, **231**, 232 (1971)
52. J.R.Vane, R.J.Flower, R.M.Botting. *Stroke*, **21** (Suppl. 12), 12 (1990)
53. J.L.Wallace, M.J.S.Miller. *Gastroenterology*, **119**, 512 (2000)
54. S.Mariotto, M.Menegazzi, A.C.de Prati, L.Cuzzolin, A.Adami, H.Suzuki, G.Benoni. *Br. J. Pharmacol.*, **116**, 1713 (1995)
55. J.L.Burgaud, E.Ongini, P.Del Soldato. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **962**, 360 (2002)
56. M.N.Muscara, W.McKnight, P.Del Soldato, J.L.Wallace. *Life Sci.*, **62**, PL235 (1998)
57. J.E.Keeble, P.K.Moore. *Br. J. Pharmacol.*, **137**, 295 (2002)
58. M.Carini, G.Aldini, R.Stefani, M.Orioli, R.M.Facino. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **26**, 509 (2001)
59. J.L.Wallace, L.J.Ignarro, S.Fiorucci. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **1**, 375 (2002)
60. P.Del Soldato, R.Sorrentino, A.Pinto. *Trends Pharmacol. Sci.*, **20**, 319 (1999)
61. J.Keeble, O.A.Al-Swayeh, P.K.Moore. *Br. J. Pharmacol.*, **133**, 1023 (2001)
62. S.Fiorucci, E.Antonelli, L.Santucci, O.Morelli, M.Miglietti, B.Federici, R.Mannucci, P.Del Soldato, A.Morelli. *Gastroenterology*, **116**, 1089 (1999)
63. O.A.Al-Swaetn, R.H.Clifford, P.Del Soldato, P.K.Moore. *Br. J. Pharmacol.*, **129**, 343 (2000)
64. J.L.Wallace, W.McKnight, P.Del Soldato, A.R.Baydoun, G.Cirino. *J. Clin. Invest.*, **96**, 2711 (1995)
65. V.Chiroli, F.Benedini, E.Ongini, P.Del Soldato. *Eur. J. Med. Chem.*, **38**, 441 (2003)
66. S.-J.Wey, M.E.Augustyniak, E.D.Cochran, J.L.Ellis, X.Fang, D.S.Garvey, D.R.Janero, L.G.Letts, A.M.Martino, T.L.Melim, M.G.Murty, S.K.Richardson, J.D.Schroeder, W.M.Selig, A.M.Trocha, R.S.Wexler, D.V.Young, I.S.Zemtseva, B.M.Zifcak. *J. Med. Chem.*, **50**, 6367 (2007)
67. P.Del Soldato. WO 01/12584 (2001)
68. R.Rivolta, R.Aureli. Пат. 0149801 CIII A (2007)
69. O.A.Al-Swaetn, L.E.Futter, R.H.Clifford, P.K.Moore. *Br. J. Pharmacol.*, **130**, 1453 (2000)
70. E.A.Romero-Sandoval, M.M.Curros-Criado, G.Gaitan, C.Molina, J.F.Herrero. *CNS Drug Rev.*, **13**, 279 (2007)
71. P.Del Soldato. Пат. 6869974B1 CIII A (2005)
72. Л.Б.Романова, М.Е.Иванова, Д.А.Нестеренко, Л.Т.Еременко. *Изв. АН. Сер. хим.*, 1271 (1994)
73. И.В.Серков, В.В.Безуглов. *Докл. АН*, **425**, 777 (2009)
74. S.Zha, V.Yegnasubramanian, W.G.Nelson, W.B.Isaacs, A.M.De Marzo. *Cancer Lett.*, **215**, 1 (2004)
75. B.Rigas, J.L.Williams. *Nitric Oxide*, **19**, 199 (2008)
76. N.Beziere, L.Goossens, J.Pommery, H.Vezin, N.Touati, J.-P.Henichart, N.Pommery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 4655 (2008)
77. J.L.Wallace, G.Cirino, G.W.McKnight, S.N.Elliott. *Eur. J. Pharmacol.*, **280**, 63 (1995)
78. C.K.Fujihara, D.M.A.C.Malheiros, J.L.Donato, A.Poli, G.De Nucci, R.Zatz. *Am. J. Physiol.: Renal Physiol.*, **274**, 573 (1998)
79. R.J.Van't Hof, P.Del Soldato, S.H.Ralston. *Mediators Inflamm.*, **8**, S128 (1999)
80. K.J.Armour, R.J.Van't Hof, K.E.Armour, A.C.Torbergson, P.Del Soldato, S.H.Ralston. *Arthritis Rheum.*, **44**, 2185 (2001)
81. J.L.Burgaud, F.Benedini, E.M.Robinson, P.Del Soldato. *Drugs Future*, **24**, 858 (1999)
82. B.Hauss-Wegrzyniak, P.Vraniak, G.L.Wenk. *Neurobiol. Aging*, **20**, 305 (1999)
83. G.L.Wenk, K.McGann, A.Mencarelli, B.Hauss-Wegrzyniak, P.Del Soldato, S.Fiorucci. *Eur. J. Pharmacol.*, **402**, 77 (2000)
84. P.G.Baraldi, R.Romagnoli, M.del Carmen Nunez, M.Perretti, M.J.Paul-Clark, M.Ferrario, M.Govoni, F.Benedini, E.Ongini. *J. Med. Chem.*, **47**, 711 (2004)
85. D.Tallet, P.Del Soldato, N.Oudart, J.-L.Burgaud. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **290**, 125 (2002)
86. M.J.Paul-Clark, L.Mancini, P.Del Soldato, R.J.Flower, M.Perretti. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 1677 (2002)
87. R.Cocabelos, A.Nordberg, J.Caamano, A.Franco-Maside, L.Fernandez-Novoa, M.J.Gomez, X.A.Alvarez, M.Takeda, J.Prous Jr., T.Nishimura, B.Winblad. *Drugs Today*, **30**, 259 (1994)
88. E.Scarpini, P.Scheltens, H.Feldman. *Lancet Neurol.*, **2**, 539 (2003)
89. M.J.Knapp, D.S.Knopman, P.R.Solomon, W.W.Pendlebury, C.S.Davis, S.I.Gracon. *J. Am. Med. Assoc.*, **271**, 985 (1994)
90. M.L.Crismon. *Ann. Pharmacother.*, **28**, 744 (1994)
91. S.I.Gracon, M.J.Knapp, W.G.Berghoff, M.Pierce, R.De Jong, S.J.Lobbestael, J.Symons, S.L.Dombey, F.A.Luscombe, D.Kraemer. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **12**, 93 (1998)
92. P.B.Watkins, H.J.Zimmerman, M.J.Knapp, S.I.Gracon, K.W.Lewis. *J. Am. Med. Assoc.*, **271**, 992 (1994)
93. G.R.J.Thatcher, B.M.Bennett, J.N.Reynolds. *Curr. Alzheimer Res.*, **2**, 171 (2005)
94. L.Fang, D.Appenroth, M.Decker, M.Kiehntopf, C.Roegler, T.Deufel, C.Fleck, S.Peng, Y.Zhang, J.Lehmann. *J. Med. Chem.*, **51**, 713 (2008)
95. M.Rosini, V.Andrisano, M.Bartolini, M.L.Bolognesi, P.Hrelia, A.Minarini, A.Tarozzi, C.Melchiorre. *J. Med. Chem.*, **48**, 360 (2005)
96. M.Bartolini, C.Bertucci, V.Cavrini, V.Andrisano. *Biochem. Pharmacol.*, **65**, 407 (2003)
97. J.A.Berliner, M.Navab, A.M.Fogelman, J.S.Frank, L.L.Demer, P.A.Edwards, A.D.Watson, A.J.Lusis. *Circulation*, **91**, 2488 (1995)
98. D.Sumi, T.Hayashi, N.K.Thakur, M.Jayachandran, Y.Asai, H.Kano, H.Matsui, A.Iguchi. *Atherosclerosis*, **155**, 347 (2001)
99. G.V.Lopez, F.Blanco, P.Hernandez, A.Ferreira, O.E.Piro, C.Batthyany, M.Gonzalez, H.Rubbo, H.Cerectto. *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6262 (2007)
100. G.V.Lopez, C.Batthyany, F.Blanco, H.Botti, A.Trostchansky, E.Migliaro, R.Radi, M.Gonzalez, H.Cerectto, H.Rubbo. *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 5787 (2005)
101. J.M.May. *Free Radical Biol. Med.*, **28**, 1421 (2000)
102. C.Konya, P.Ferdinandy. *Br. J. Pharmacol.*, **147**, 125 (2006)
103. C.Cena, K.Chegaev, S.Balbo, L.Lazzarato, B.Rolando, M.Giorgis, E.Marini, R.Fruttero, A.Gasco. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 5199 (2008)
104. H.Tahir, O.Hindsgaul. *J. Org. Chem.*, **65**, 911 (2000)
105. P.-L.Tsia, M.-K.Hu. *J. Pharm. Pharmacol.*, **55**, 1655 (2003)
106. J.Leon, D.Acuna-Castroviejo, G.Escames, D.-X.Tan, R.J.Reiter. *J. Pineal Res.*, **38**, 1 (2005)
107. J.Rosen, N.N.Than, D.Koch, B.Poeggeler, H.Laatsch, R.Hardeland. *J. Pineal Res.*, **41**, 374 (2006)
108. B.Poeggeler, S.Saarela, R.J.Reiter, D.-X.Tan, L.D.Chen, L.C.Manchester, L.R.Barlow-Walden. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **738**, 419 (1994)
109. K.Chegaev, L.Lazzarato, B.Rolando, E.Marini, P.Tosco, C.Cena, R.Fruttero, F.Bertolini, M.Reist, P.-A.Carrupt, V.Lucini, F.Fraschini, A.Gasco. *J. Pineal Res.*, **42**, 371 (2007)

110. M.C.Chrysselis, E.A.Rekka, P.N.Kourounakis. *J. Med. Chem.*, **43**, 609 (2000)
111. M.C.Chrysselis, E.A.Rekka, I.C.Siskou, P.N.Kourounakis. *J. Med. Chem.*, **45**, 5406 (2002)
112. D.Boschi, G.C.Trone, L.Lazzarato, K.Chegaev, C.Cena, A.Di Stilo, M.Giorgis, M.Bertinaria, R.Fruttero, A.Gasco. *J. Med. Chem.*, **49**, 2886 (2006)
113. C.Cena, D.Boschi, G.C.Trone, K.Chegaev, L.Lazzarato, A.Di Stilo, M.Aragno, R.Fruttero, A.Gasco. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 5971 (2004)
114. P.Arya, N.Alibhai, H.Quin, G.W.Burton, G.Batist, S.X.-L.You, M.A.Alaoui-Jamali. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 2433 (1998)
115. A.Tonazzi, M.Galluccio, F.Oppedisano, C.Indiveri. *Biochim. Biophys. Acta — Biomembr.*, **1758**, 124 (2006)
116. L.Pochini, F.Oppedisano, C.Indiveri. *Biochim. Biophys. Acta — Biomembr.*, **1661**, 78 (2004)
117. O.Piermatti, F.Fringuelli, L.Pochini, C.Indiveri, C.A.Palmerini. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 1444 (2008)
118. G.Kato, E.A.Hosein. *Can. J. Chem.*, **47**, 1177 (1969)
119. J.J.Liu. *J. Ethnopharm.*, **49**, 57 (1995)
120. Y.Liu, D.P.Hartley, J.Liu. *Toxicol. Lett.*, **95**, 77 (1998)
121. J.Liu, Y.Liu, A.Parkinson, C.D.Klaassen. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **275**, 768 (1995)
122. L.Chen, Y.Zhang, X.Kong, S.Peng, J.Tian. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 2979 (2007)
123. M.C.Breschi, V.Calderone, M.Digiaco, A.Martelli, E.Martinotti, F.Minutolo, S.Rapposelli, A.Balsamo. *J. Med. Chem.*, **47**, 5597 (2004)
124. I.Kosegawa, M.Inaba, T.Morita, T.Awata, S.Katayama. *Clin. Exp. Hypertens.*, **20**, 751 (1998)
125. H.Sonoki, M.Nakamura, A.Takeshita. *Heart Vessels*, **12**, 19 (1997)
126. M.Villaroya, C.J.Herrero, A.Ruñz-Nuño, R.De Pascual, M.Del Valle, P.Michelena, M.Grau, E.Carrasco, M.G.Lopez, A.G.García. *Br. J. Pharmacol.*, **128**, 1713 (1999)
127. S.Momi, F.Impagnatiello, M.Guzzetta, R.Caracchini, G.Guglielmini, R.Olivieri, A.Monopoli, P.Gresele. *Eur. J. Pharmacol.*, **570**, 115 (2007)
128. D.M.Yellon, A.M.Alkulaif, W.B.Pugsley. *Lancet*, **342**, 276 (1993)
129. C.E.Murry, R.B.Jennings, K.A.Reimer. *Circulation*, **74**, 1124 (1986)
130. T.Fotopoulou, E.K.Iliodromitis, M.Koufaki, A.Tsotinis, A.Zoga, V.Gizas, A.Pyriochou, A.Papapetropoulos, I.Andreadou, D.T.Kremastinos. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 4523 (2008)
131. S.R.Breshears, S.S.Wang, G.Bechtolt, R.E.Christensen. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3789 (1959)
132. F.C.Engelhardt, Y.-J.Shi, C.J.Cowden, D.A.Conlon, B.Pipik, G.Zhou, J.M.McNamara, U.-H.Dolling. *J. Org. Chem.*, **71**, 480 (2006)
133. A.Nicolau. In *Bioactive Lipids*. (Eds A.Nicolau, J.Kokotos). Oily Press, Bridgewater, 2004. P. 197
134. D.Lekin, A.Sieck, H.Betzing, H.Kunze. In *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research. Vol. 3*. (Eds B.Samuelsson, R.N.Y.Paoletti). Raven Press, New York, 1978. P. 193
135. В.В.Безуглов, И.В.Серков. Пат. 2067094 РФ (1996); *Бюлл. изобрет.*, (27), (1996)
136. V.V.Bezuglov, I.V.Serkov. Пат. 5625083 США (1997)
137. И.В.Серков, В.В.Безуглов. *Биоорг. химия*, **35**, 245 (2009)
138. E.Ongini, V.Chiroli, F.Benedini, P.Del Soldato. Пат. 7273946B2 США (2007)
139. И.В.Серков, В.В.Безуглов. *Биоорг. химия*, **32**, 110 (2006)
140. A.H.Price, S.P.Clissold. *Drugs*, **38**, 77 (1989)
141. E.Naline, Y.Zhang, Y.Qian, N.Mairon, G.P.Anderson, B.Grandordy, C.Advenier. *Eur. Respir. J.*, **7**, 914 (1994)
142. И.В.Серков, В.В.Безуглов. *Химия природ. соединений*, **85** (2007)
143. И.В.Серков, В.В.Безуглов. *Химия природ. соединений*, **52** (2008)
144. И.В.Серков, В.В.Безуглов. Пат. 2340597 РФ (2008); *Бюлл. изобрет.*, (34), (2008)
145. S.R.Cummings, S.M.Rubin, D.Black. *Clin. Orthop. Rel. Res.*, **252**, 163 (1990)
146. J.Wang, F.Shang, R.Jiang, L.Liu, S.Wang, J.Hou, M.Huan, Q.Mei. *J. Pharm. Sci.*, **104**, 82 (2007)

MULTIFUNCTIONAL COMPOUNDS CONTAINING ORGANIC NITRATES, PROTOTYPES OF HYBRID MEDICAMENTS

I.V.Serkov, V.V.Bezuglov

Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences

1, Pr. Severnyi, 142432 Chernogolovka Moscow Region, Russian Federation, Fax +7(496)524-9508

M.M.Shemyakin and Yu.A.Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences

16/10, Ul. Miklukho-Maklaya, 117997 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)335-7103

A modern trend in medical chemistry is the design of multifunctional medicaments with an extensive spectrum of action. The review considers one of the routes to such medicaments: introduction of nitrogen monoxide-generating enzymes into the molecules of known drugs. Examples of synthesis and results of biological activity assays for *O*-nitro derivatives of various drugs are presented.

Bibliography — 146 references.

Received 16th January 2009