

СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ, РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ В КРОВИ КРЫС НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ КАРКАСНЫХ МОНОТЕРПЕНОВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИФИЛОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

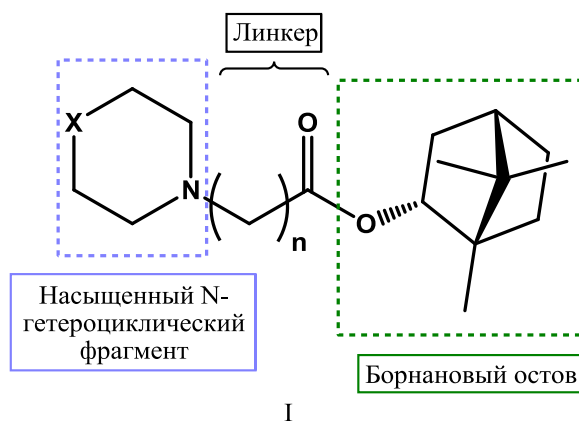
Путилова В.П.^{1,2}, Рогачев А.Д.^{1,2}, Яровая О.И.^{1,2}, Салахутдинов Н.Ф.^{1,2}

¹Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

²ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск, Россия
valya1put1@gmail.com

DOI: 10.26902/ASFE-11_71

Синтезированные по разработанной ранее в лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН методике гибридные соединения структуры I, показали высокий уровень антивирусной активности, в частности в отношении филовирусов Эбола и Марбург [1-2]. Данные соединения содержат несколько фармакофорных структур: борнанный остов и N-гетероциклы, связанные между собой линкером – сложным эфиром с различной длиной цепи.



I

В данной работе с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС представлен метод анализа одного из соединений I, названного как AS-358, где $n=2$, $X=CH_2$. Изучена его стабильность *in vitro* в различных биологических жидкостях (кровь и плазма крови крысы), содержащих разные антикоагулянты, показано, что сложноэфирная связь в линкере гидролизует ферментами крови. Тем не менее, при использовании NaF в качестве добавки к консерванту происходило ингибирование ферментов, в результате чего скорость гидролиза заметно снижалась. Это позволило разработать методику количественного определения AS-358 в цельной крови крысы с использованием метода ВЭЖХ-МС/МС и валидировать ее по необходимым параметрам. Разработанная методика была использована для изучения фармакокинетики соединения AS-358 после перорального введения крысам.

С целью нахождения метаболически стабильных соединений, также обладающих антивирусной активностью, благодаря присутствующим фармакофорным структурам, были синтезированы аналоги соединений типа I, содержащие простой эфир в качестве линкера. Для соединений, проявивших наилучшую антифиловирусную активность, разработаны методики количественного определения в крови крыс и изучена фармакокинетика.

Список литературы

1. Патент 2697716 Российская Федерация. Гидрохлорид 1,7,7-триметилбицикло [2.2.1]гептан-2-ил 3-(пиперидин-1-ил)пропионат, используемый в качестве ингибитора вируса Эбола / О.И. Яровая, А.С. Соколова, Д.Н. Щербаков, А.В. и др.; заявитель и патентообладатель НГУ, ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор", НИОХ СО РАН – опубл. 19.08.2019, Бюл. № 23.
2. A. Kononova, A. Sokolova, S. Cheresiz, O. Yarovaya, and et al. N-Heterocyclic borneol derivatives as the inhibitors of Marburg virus glycoprotein-mediated VSIV pseudotype entry // Med. Chem. Commun. 2017. V. 8. N 12. Pp 2233-2237.