

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СТРОЕНИЯ ГИДРОКСИЗАМЕЩЕННЫХ АНАЛОГОВ ИЗОНИПЕКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИХ ПРОИВОТУБЕРКУЛЕЗУЮ АКТИВНОСТЬ

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Известно, что производные изонипекотиновой кислоты обладают различными видами биологической активности, в частности связанной с их взаимодействием с опиоидными [1, 2] и ГАМК [3, 4] рецепторами.

Целью данной работы был анализ возможной противотуберкулезной активности производных изонипекотиновой кислоты, которые могут включаться в метаболизм бактерий в качестве аналогов ГАМК.

Совместно с TAACF, Southern Research Institute было изучено влияние природы функциональных групп, структуры и пространственного строения синтезированных нами ранее гидроксизамещенных производных изонипекотиновой кислоты на процесс ингибирования роста культур *Mycobacterium tuberculosis* для синтезированных нами ранее β -гидрокси замещенных производных изонипекотиновой кислоты и ее аналогов.

Анализ данных таблицы показывает, что ингибирование жизнедеятельности бактерий напрямую зависит не только от класса веществ, но и от относительной конфигурации заместителей. По-видимому, активность производных дигидроксиперидинкарбоновых кислот связана с их включением в метаболизм бактерий в качестве аналогов ГАМК. Можно выделить два фактора, определяющих активность исследуемых веществ: легкость превращения до аминокислоты и степень конфигурационного отличия от ГАМК в ее физиологически активной конформации. Так, более активными являются производные с *трет.*-бутиламидной, затем сложноэфирными группами (сравни активность амида II и сложного эфира III с одинаковой конфигурацией стереогенных центров), затем следуют соединения с амидной и нитрильной группами (можно предположить, что условия конверсии амидов до кислот в организме бактерий близки к механизмам типа S_N1 и *трет.*-бутиламидная группировка оказывается наиболее активной в реакции гидролиза). Среди всех проанализированных веществ выделяется амид I с *транс*-диаксиальным расположением гидроксильных групп, активность которого в 5 раз превышает активность его ацилированного производного IV и в 2,5 раза превы-

шает активность эпитимного по C₃ амида II. Очевидно, именно подобная конфигурация с *транс*-диаксиальным расположением гидроксильных групп обеспечивает наиболее выраженное ингибирующее действие на развитие бактерий в результате нарушения естественных процессов метаболизма. В то же время соединения с аксиальным расположением кислотообразующей группировки обладают минимальной активностью (отсутствие активности для амида XII).

Зависимость структура-активность против *Mycobacterium tuberculosis*

N	Структура*	% ингибирования**	% ингибирования**	Структура	N
I		65	8		VII
II		23	8		VIII
III		18	5		IX
IV		13	5		X
V		12	0		XI
VI		10	0		XII

Примечание: * Ar = 4-Cl-C₆H₄; ** концентрация 12,5 µg/ml.

Результаты проведенного первичного исследования говорят о том, что синтезированные нами производные изонипекотиновой кислоты могут представлять интерес в качестве потенциальных лекарственных средств для лечения туберкулеза, и что варьирование конфигурации стереогенных центров и природы кислотообразующей группы могут привести к открытию новых веществ с препаративными значениями антибактериальной активности. Это является особенно актуальным с учетом резистентности патогенных организмов к существующим традиционным лекарственным средствам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dugas, H. Bioorganic Chemistry. A Chemical Approach to Enzyme Action / H. Dugas. NY: Springer-Verl., 1989. P. 96–109. Molecular Recognition and Drug Design.

2. *Synthesis of 4,4-Disubstituted Piperidine Analogs of (\pm)-cis-N-[1-(2-Hydroxy-2-Phenylethyl)-3-methyl-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide / G. A. Brine [et al.] // J. Het. Chem. 1994. Vol. 31, N 3. P. 513–520.*

3. *Копелевич, В. М. Успехи поиска лекарственных средств на основе γ -аминомасляной кислоты / В. М. Копелевич // Успехи химии. 1979. Т. 48, № 7. С. 1272–1296.*

4. *Hydroxy- and Amino-substituted Piperidinecarboxylic Acids as γ -Aminobutyric Acid Agonist and Uptake Inhibitors / P. Jacobsen [et al.] // J. Med. Chem. 1982. Vol. 25, N 10. P. 1157–1162.*