

Ш. Б. Рахимов<sup>1</sup>, Ж. И. Исламова<sup>1</sup>, В. И. Виноградова<sup>1</sup>, З. А. Хушбактова<sup>1</sup>,  
С. О. Осипова<sup>2</sup>, В. Н. Сыров<sup>1</sup>

## СИНТЕЗ И АНТИПАРАЗИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ N-БЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА

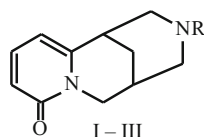
<sup>1</sup> Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз, Ташкент, Узбекистан;

<sup>2</sup> Республиканский научный центр микологии и протозойных заболеваний МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

Рассматривается антипаразитарная (антигигменолепидозная и антилейшманиозная) активность некоторых N-бензильных производных алкалоида цитизина и 3-бромцитизина. Анализируется взаимосвязь структура — активность в ряду исследованных соединений. Установлено, что их активность зависит от присутствия и расположения атома галоида в структуре молекулы в большей степени, чем от присутствия гидроксильных или метоксильных групп.

**Ключевые слова:** N-бензильные производные цитизина; 3-бромцитизина; антипаразитарная активность.

Паразитарные болезни распространены во всем мире. По данным ВОЗ каждый пятый житель Земли страдает от паразитозов. Число противопаразитарных препаратов ограничено и резистентность к ним растет [1, 2]. В этой связи поиск и создание новых эффективных антипаразитарных препаратов остается актуальным [3 – 5]. В последние годы наметился определенный успех в обнаружении достаточно выраженной антипаразитарной активности у различных соединений, выделенных из растений, и их производных [5 – 7]. В русле этого направления мы провели исследование активности синтезированных производных цитизина (I), присутствующего в 21 виде алкалоидоносных растений флоры Центральной Азии и Дальнего Востока [8, 9], обладающих, как было показано ранее, разнообразной биологической активностью [10].



I: R = H; II: R = CH<sub>3</sub>; III: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

Предложен новый эффективный метод получения N-бензильных производных цитизина (IV – XIX) и 3-бромцитизина (XX) восстановительным аминированием замещенных бензальдегидов. Привлекательность данного метода заключается в том, что он является одноконтурным и в качестве исходного соединения используются ароматические альдегиды, а в качестве восстановителя NaBH<sub>4</sub>.

Для соединений IV – XIX, полученных восстановительным аминированием, выход реакции зависит от природы заместителя в арильном фрагменте, спектральные данные приведены в работе [10].

Некоторые из полученных соединений протестированы на наличие антипаразитарной (антигигменолепидозной и антилейшманиозной) активности.

### Экспериментальная химическая часть

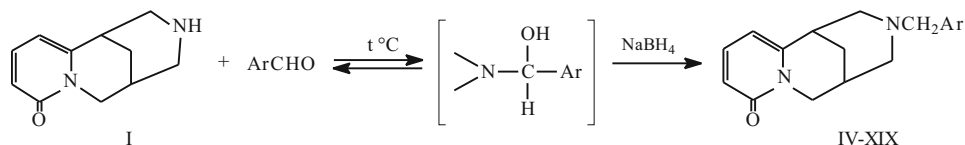
ИК-спектры соединений сняты на спектрофотометре “FTIR system 2000” (фирмы Perkin-Elmer) в таблетках с KBr. ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектры регистрировали на спектрометре Varian Unity (400 МГц) в CDCl<sub>3</sub> или пиридине, внутренний стандарт — ГМДС. Масс-спектр получен на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с энергией ионизации 70 эВ.

**Конденсация цитизина с ароматическими альдегидами.** Смесь цитизина 1,9 г (0,01 моль) и соответствующего альдегида (0,012 моль) в бензоле (30 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 4 – 6 ч. Контроль — ТСХ. Растворитель отгоняют, к остатку прибавляют 20 мл метанола и при охлаждении реакционной смеси льдом восстанавливают NaBH<sub>4</sub> (5 г) в течение 1 ч. Растворитель отгоняют под водоструйным насосом, осадок растворяют в воде (20 мл) и исчерпывающе извлекают хлороформом. Сырой продукт очищают на колонке с силикагелем, используя систему хлороформ — метанол (100:0 → 100:10). Полученные продукты перекристаллизовывают из ацетона или метанола.

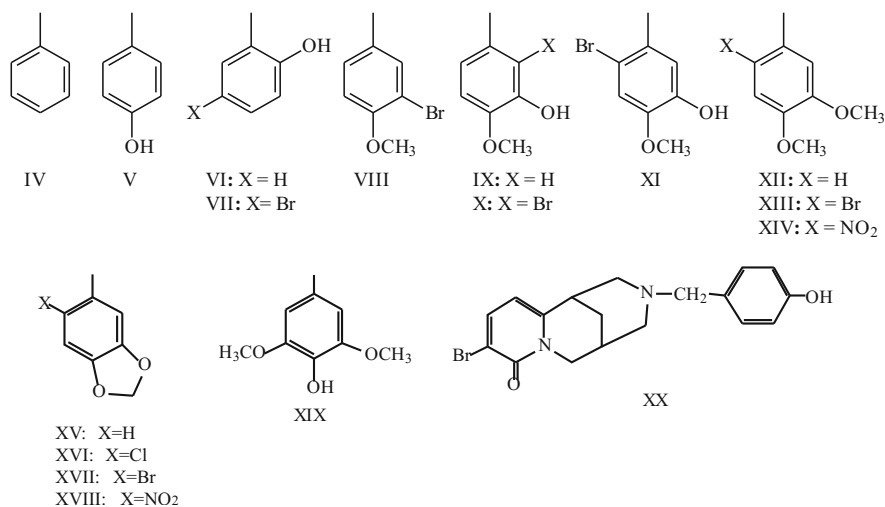
Структура полученных соединений подтверждена данными масс- и ЯМР-спектров.

**β-Гидроксиэтилцитизин (III).** К раствору 1 г (0,005 моль) цитизина в 10 мл спирта прибавляют 1,70 мл этиленхлоргидрина в присутствии 0,7 г углекислого калия. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч (контроль — ТСХ). Растворитель отгоняют, остаток растворяют в воде и экстрагируют хлороформом. Хлороформную вытяжку очищают на колонке с силикагелем, используя систему хлороформ — метанол (100:1 → 100:5). Получают продукт с выходом 44,7 % (0,55 г).

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1,82 (2H, м, H-8), 2,08 (OH), 2,33 – 2,46 (5H, м, H-11, 13, 9, CH<sub>2</sub>), 2,86 – 2,94 (3H, м, H-11, 13, 7), 3,40 (2H, м, NCH<sub>2</sub>), 3,84



где Ar:



(1H, дд, J 7, J 15,5, H<sub>a</sub>-10), 4,01 (1H, д, J 15,5, H<sub>3</sub>-10), 5,94 (H, дд, J 7, J 1,4, H-5), 6,36 (1H, дд, J 9, J 1,4, H-3), 7,22 (1H, дд, J 9, J 7, H-4).

**3-Бромцитизин.** К перемешиваемому раствору 1 г (0,0052 моль) цитизина в 50 мл этанола прибавляют раствор 0,27 мл (0,0052 моль) брома в 2 мл этанола при комнатной температуре. Затем реакционную смесь продолжают перемешивать в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Выход 59,5 % (0,83 г). C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OBr, т. пл. 280–282 °С. Масс-спектр, m/z: 270 (M+1)<sup>+</sup>, 268 (M-1)<sup>+</sup>.

ИК-спектр (KBr, λ<sub>max</sub>, см<sup>-1</sup>): 3328 (NH), 3094 (C-C), 2937, 2904, 2792, 2741 (C-H), 1635 (C=O), 1579, 1538 (C=C), 1105 (C-N), 639 (C-Br).

ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1,83 (1H, с, NH), 1,94 (1H, м, H-8β), 1,95 (1H, м, H-8α), 2,33 (1H, м, J 6,6, 2 × 3,3, 2 × 2,5, 1,2, 0,8, H-9), 2,92 (1H, м, J

2 × 3,3, 2 × 2,4, 1,2, 0,6, H-7), 2,99 (1H, ддд, J 12,0, 2,4, 1,3, H-13β), 3,00 (1H, уш.д., J 12,6, H-11α), 3,05 (1H, дд, J 12,0, 2,4, H-13α), 3,40 (1H, уш.д., J 12,6, H-11β), 3,94 (1H, ддд, J 15,6, 6,6, 1,3, H-10α), 4,17 (1H, дт, J 15,6, 0,8, 0,8, H-10β), 5,94 (1H, ддд, J 6,9, 1,5, 0,6, H-5), 7,67 (1H, дд, J 9,0, 6,9, H-4).

ЯМР <sup>13</sup>C (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 25,05 (C-8), 27,15 (C-9), 49,40 (C-7), 52,08 (C-11), 59,15 (C-13), 60,02 (C-10), 103,51 (C-5), 115,13 (C-3), 138,56 (C-4), 151,63 (C-6), 162,00 (C-2).

**N-(4-Оксибензил)-3-бромцитизин (XX).** Получен из 0,75 г 3-бромцитизина и 0,34 г *n*-оксибензальдегида. Выход 86 % (0,9 г). C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br, т. пл. 215–216 °С (из ацетона). ЯМР <sup>1</sup>H (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N-d<sub>5</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1,40 (2H, м, H-8), 1,92–2,01 (3H, м, H-9, H<sub>ак</sub>-11, H<sub>ак</sub>-13), 2,69–2,60 (3H, м, H-7, H<sub>эк</sub>-11, H<sub>эк</sub>-13), 3,15 (2H, с, N-CH<sub>2</sub>), 3,72 (1H, дд, J 15,7, J 6,4, H<sub>ак</sub>-10), 4,06 (1H, д, J 15,7, H<sub>эк</sub>-10), 5,61 (1H, д, J 9, H-5), 6,85 (4H, с, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7,51 (1H, д, J 9, H-4).

Таблица 1

**Антигемолепидозная активность некоторых производных цитизина в опытах *in vivo* (M ± m, n = 10)**

Соединение	Количество обнаруженных паразитов в кишечнике	Интенсивность, %	Соединение	Количество обнаруженных паразитов в кишечнике	Интенсивность, %
Контроль	26,9 ± 3,4	–	XII	14,4 ± 1,8*,**	46,5
I	6,3 ± 0,5*	76,6	XIII	6,6 ± 0,9*	75,5
II	11,2 ± 1,2*,**	58,4	XVI	4,0 ± 0,8*	85,1
III	7,5 ± 2,7*	72,1	XIX	16,5 ± 2,2*,**	38,7
VIII	12,4 ± 2,0*,**	53,9	XX	8,4 ± 2,9*	68,8
IX	17,5 ± 2,8*,**	34,9	Фенасал, 10 мг/кг	4,73 ± 1,4*	82,4
X	4,3 ± 0,4*	84,0			

\* Достоверно по отношению к контролю, \*\* — по отношению к препарату сравнения (p < 0,05).

Таблица 2  
Антилейшманиозная активность некоторых производных цитизина в опытах *in vitro*

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкг/мл	Соединение	IC <sub>50</sub> , мкг/мл
IV	> 100	XII	> 100
V	> 100	XIII	45 ± 5**
VI	> 100	XIV	77 ± 15**
VII	58 ± 10**	XV	> 100
VIII	64 ± 15**	XVI	8,7 ± 3**
IX	> 100	XVII	44 ± 3**
X	12 ± 4**	XVIII	> 100
XI	21 ± 4**	Пентамидин	1,4 ± 0,5

\*\* — Достоверно по отношению к препарату сравнения ( $p < 0,05$ ).

### Экспериментальная биологическая часть

При определении антигельминтной активности в опыте использовали белых беспородных мышей массой 18 – 20 г. Экспериментальная модель гименолепидоза была получена путем перорального заражения животных яйцами *H. nana*, по 200 инвазионных яиц на 1 мышь. Зараженных животных разделили на группы по 6 мышей в каждой. Препараты вводили внутрижелудочно атравматическим зондом на 10-й день заражения в дозе 10 мг/кг в виде водной эмульсии с абрикосовой камедью в течение 5 дней. На 14-й день после заражения животных забивали, извлекали отрезок тонкой кишки длиной 10 см, вскрывали его и производили подсчет цестод, прикрепившихся к стенке тонкого кишечника. Контроль составила группа зараженных животных, не получавших препараты. Эффективность препаратов определяли путем расчета среднего количества обнаруженных цестод и интенс-эффективности [11]. В качестве референс-препарата служил фенасал в дозе 10 мг/кг, вводимый аналогичным способом [12].

Антипротозойную активность определяли в опытах *in vitro* против *Leishmania donovani* [13, 14], референс-препарат — пентамидин. Эти исследования выполнены К. Werbovetz, University Columbus, USA.

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что цитизин и все его исследованные производные в той или иной степени оказывают антигельминтное действие (ингибируют процесс жизнедеятельности карликового цепня (*Hymenolepis nana*). Причем, если сам цитизин (I), как видно из табл. 1, является достаточно эффективным в этом отношении соединением, активность N-метилцитизина (II) заметно слабее. Удлинение цепочки у атома азота до гидроксильной группы (β-гидроксиэтилцитизин (III)), или введение Вг в положение 3 молекулы цитизина (XX) сопровождается некоторым увеличением противоцестодозной активности по сравнению с N-метилцитизином (III), но усту-

пает цитизину (I). В ряду изученных арилпроизводных цитизина установлено, что влияние заместителей в N-бензильной части молекулы на антигельминтный эффект соединений варьирует в достаточно широком диапазоне. Особенно выделялись соединения с галоидом в бензильной части молекулы (VIII, X, XIII, XVI). В зависимости от активности в данной серии опытов исследуемые соединения располагаются в следующем порядке X = XVI > XIII > VIII > XII > XIX > IX. Наиболее активные соединения X и XVI не уступали известному лекарственному средству, используемому при лечении гименолепидоза — фенасалу [12].

Некоторые из исследованных производных цитизина также проявили себя в качестве потенциальных антилейшманиозных средств. Причем отдельные соединения этого ряда, проявившие противоцестодозную активность в опытах *in vivo*, обнаружили выраженное антилейшманиозное действие в опытах *in vitro*: это соединения X и XVI.

Соединения IV – VI, IX, XII, XV, XVIII оказались неактивными, их IC<sub>50</sub> *in vitro* превосходила 100 мкг/мл (IC<sub>50</sub> известного антилейшманиозного средства пентамидина составляет 1,4 мкг/мл). Ряд соединений, содержащих в своей структуре атом галоида или нитрогруппу, проявляли большую активность, чем соединения, имеющие гидроксильную или метоксильную группы (V, VI, XII). В соответствии с приведенными в табл. 2 данными, эти производные цитизина можно расположить в следующий ряд по убыванию их активности XVI > X > XI > XVII = XIII > VII > VIII > XIV.

При определении антилейшманиозного эффекта установлено, что активность полученных соединений зависит не только от природы галогена (хлорпроизводное XVI более активно, чем бромпроизводное XVII), но и от их расположения в бензольном кольце. Присутствие брома в *орто*-положении (X, XI, XIII, XVII) по сравнению с *мета*-положением (VII, VIII) приводит к увеличению активности, которая имеет тенденцию к возрастанию, если в положении 3 бензольного кольца также имеется гидроксильная группа (X, XI) по сравнению с диметокси- или метилendioксигруппами (XIII, XVII).

Таким образом, алкалоид цитизин и продукты его синтетической модификации могут представлять определенный интерес в качестве средств, оказывающих антипаразитарное действие.

### ЛИТЕРАТУРА

1. E. Devaney, A. D. Winter, C. Britton, *Trends Parasitol.*, **26**(9), 428 – 433 (2010).
2. N. Sangster, P. Batterham, H. D. Chapman, et al., *Int. J. Parasitol.*, **32**(5), 637 – 653 (2002).
3. В. П. Сергиев, *Атлас клинической паразитологии и тропической медицины*, Авторская академия, Товарищество научных изданий КМК, Москва (2010).
4. Т. А. Абдиев, М. Т. Каримова, П. Х. Умарова, *Доктор ахборотномаси*, № 1, 75 – 76 (2007).
5. A. K. Yadav, V. Tangpu, *J. Ethnopharmacol.*, **119**(2), 322 – 324 (2008).

6. Ж. И. Исламова, В. Н. Сыров, З. А. Хушбактова, С. О. Осипова, *Мед. паразитология и паразит. болезни*, № 2, 14 – 17 (2010).
7. Ж. И. Исламова, Э. Х. Халилова, В. Н. Сыров и др., *Инфекция, иммунитет и фармакол.*, № 4 – 5, 103 – 105 (2011).
8. В. Г. Сидякин, Е. К. Добронравова, В. И. Виноградова, *Химия природ. соедин.*, № 5, 663 – 664 (1975).
9. Г. Б. Сотимов, М. А. Маматханова, А. У. Маматханов, *Тез. докл. конф. "Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации"*, Ташкент (2008), сс. 308 – 309.
10. Ш. Б. Рахимов, В. И. Виноградова, Ю. Р. Мирзаев и др., *Химия природ. соедин.*, № 4, 373 – 378 (2006).
11. Р. У. Хабриев (ред.), *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, ОАО Издательство "Медицина" Москва (2005), сс. 626 – 628.
12. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 2, ООО "Издательство Новая Волна", Москва (2002), с. 370.
13. M. Vermeersch, R. I. da Luz, K. Tote, et al., *Antimicrob Agents Chemother.*, **53**(9), 3855 – 3859 (2009).
14. M. Vermeersch, K. Foubert, R. I. da Luz, et al., *Phytother. Res.*, **23**(10), 1404 – 1410 (2009).

Поступила 16.04.12

## SYNTHESIS AND ANTIPARASITIC ACTIVITY OF N-BENZYL DERIVATIVES OF CYTISINE

Sh. B. Rakhimov<sup>1</sup>, Zh. I. Islamova<sup>1</sup>, V. I. Vinogradov<sup>1</sup>, Z. A. Khushbaktova<sup>1</sup>, S. O. Osipova<sup>2</sup>, and V. N. Syrov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yunusov Institute of Chemistry of Plant Substances, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>2</sup> Republic Research Center for Mycology and Protozoan Diseases, Tashkent, Uzbekistan

Antiparasitic (antihymenolepiatic and antileishmaniatic) activity of N-benzyl derivatives of alkaloid cytisine and 3-bromocytisine has been studied. The structure – activity relationship in this series of compounds is analyzed. It is established that the presence of a halogen atom in the drug structure influences the antiparasitic activity on to a greater degree than does the presence of hydroxy or methoxy groups.

**Keywords:** N-benzyl derivatives; cytisine; 3-bromocytisine; antiparasitic activity

## КАРЬЕРА В ОБЛАСТИ ФАРМПРОИЗВОДСТВА Вакансии фармацевтических компаний России

<b>Технолог производства твёрдых лекарственных форм</b> Москва, Биннофарм +7 (495) 2297800 hr@binnopharm.ru	<b>Техник-лаборант</b> Егорьевск, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС +7 (495) 7888630 FilyaevaES@rg-rus.ru	<b>Химик-аналитик 3 категории</b> Москва, БИОКАД +7 (911) 8169558 kuzmenko@biocad.ru
<b>Химик (фармацевтическое производство)</b> Истра, КРКА РУС +7 (495) 994 70 70 nadezhda.vlasova@krka.biz	<b>Специалист отдела обеспечения качества</b> Москва, Исследовательский Институт Химического Разнообразия +7 (495) 2251189 daz@iibr.ru	<b>Специалист отдела обеспечения качества</b> Москва, Исследовательский Институт Химического Разнообразия +7 (495) 9954941 pna@iibr.ru
<b>Инженер-технолог по новым препаратам</b> Егорьевск, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС +7 (495) 7888630 FilyaevaES@rg-rus.ru	<b>Специалист по обеспечению качества</b> Обнинск, АстраЗенека +7 (495) 7995699 job.production@astrazeneca.com	<b>Senior Research Scientist – In Vitro Biology</b> Москва, Исследовательский Институт Химического Разнообразия +7 (495) 9954941 pna@iibr.ru
<b>Специалист в области разработки лекарств</b> Москва, Исследовательский Институт Химического Разнообразия +7 (495) 2251189 daz@iibr.ru	<b>Заведующий химико-аналитической лабораторией</b> Обнинск, АстраЗенека +7 (495) 7995699 job.production@astrazeneca.com	<b>Менеджер по сертификации, лицензированию и регистрации</b> Москва, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС +7 (495) 7888630 FilyaevaES@rg-rus.ru
<b>Инженер-технолог по разработке лекарственных препаратов</b> Москва, Исследовательский Институт Химического Разнообразия +7 (495) 2251189 daz@iibr.ru	<b>Химик-аналитик 2 категории</b> Санкт-Петербург, БИОКАД +7 (911) 8169558 kuzmenko@biocad.ru	<b>Инженер-технолог по документации</b> Егорьевск, ГЕДЕОН РИХТЕР-РУС +7 (495) 7888630 FilyaevaES@rg-rus.ru

Подробнее об этих и других вакансиях на [www.pharmpersonal.ru](http://www.pharmpersonal.ru)  
Размещение вакансий: +7 (926) 530 66 79