

ПРОИЗВОДНЫЕ *мио*-ИНОЗИТА НЕЛИПИДНОЙ ПРИРОДЫ – ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ

А.Е. Степанов, ведущий научный сотрудник, А.И. Лютик, старший

научный сотрудник, В.И. Швец, заведующий кафедрой

кафедра Биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В.Ломоносова

e-mail: aestepanov@yandex.ru

Рассмотрены строение, свойства и потенциал биомедицинского применения нелипидных производных *мио*-инозита.
The structures, properties and possibilities for biomedical applications of myo-inositol non-lipid derivatives are reviewed.

Ключевые слова: *мио*-инозит, природные и синтетические производные.

Key words: *myo-Inositol, natural and synthetic derivatives.*

Поисковые исследования, направленные на создание, отбор и изучение свойств новых высокоактивных субстанций, необходимых для конструирования эффективных лекарственных и диагностических препаратов, остаются одним из главных приоритетов в биомедицинском комплексе естественных наук. При разработке новых препаратов для медицины широко используются методы химической модификации и биохимической трансформации молекулярной структуры различных биорегуляторов, активных фармацевтических субстанций, биологически активных природных соединений и синтетических веществ с целью придания им комплекса улучшенных свойств, оптимизации фармакологических параметров, увеличения биодоступности, снижения токсического и побочного действия.

На кафедре биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ им. М.В. Ломоносова в течение ряда лет проводятся систематические работы по выделению из природных источников, разработке химических и биотехнологических методов синтеза, изучению биологических свойств сложных инозитсодержащих фосфолипидов и их функционально активных фрагментов, которые в равной степени необходимы как инструменты в фундаментальных медико-биологических исследованиях, так и для практического использования в качестве компонентов новых лекарственных форм и медицинских препаратов. В развитии этого научного направления на кафедре достигнуты существенные приоритетные результаты, позволившие разработать синтетическую стратегию и впервые осуществить полные химические и химико-ферментативные синтезы основных представителей природных биологически активных фосфоинозитидов, маннофосфоинозитидов, глюкозилфосфоинозитидов и аминокликозилфосфоинозитидов, инозитфосфоцерамидов и гликозилинозитфосфоцерамидов, фосфатов и полифосфатов *мио*-инозита [1–7].

Инозитсодержащие фосфо- и гликофосфолипиды, их конъюгаты и макромолекулярные комплексы с другими биологически активными соединениями, биорегуляторами и биополиме-

рами активно участвуют в важнейших проявлениях жизнедеятельности организмов на молекулярном уровне. Среди этих функций – возбуждение и проведение нервного импульса, фосфоинозитидный цикл, секреция метаболитов, рецепция и сопряжение возбуждения рецептора с активацией эффекторных механизмов в клетке, регуляция начальных стадий пролиферации, стимуляция тромбоцитов, регуляция структуры клеточных мембран, антигенные свойства, вовлеченность в гликогенолиз и во многие другие физиологические процессы клеток. Поэтому не ослабевает интерес многочисленных исследователей к детальному изучению строения, биологических свойств и особенностей метаболизма этих уникальных природных соединений [8–12].

Однако также имеется большой ряд нелипидных производных *мио*-инозита, среди которых выявлены биологически и фармакологически активные соединения, исключительно перспективные для создания новых медицинских препаратов. Проявления различных видов активности в таких случаях обусловлены уникальными свойствами молекулы *мио*-инозита, такими как способность быстро включаться в метаболические процессы, способность *in vivo* изменять гидрофильность или гидрофобность лекарственной субстанции, витаминная активность и др. Таким образом, возможности *мио*-инозита как матрицы для создания активных фармацевтических субстанций далеко не исчерпаны и могут привести к созданию новых высокоэффективных медицинских препаратов различных терапевтических групп. В настоящем кратком обзоре приведены основные сведения о нелипидных природных и синтетических биологически активных производных *мио*-инозита, показана их потенциальная ценность для биомедицинского применения.

В объектах живой природы *мио*-инозит находится как в свободном состоянии, так и в виде различных производных. Они найдены во многих животных и растительных организмах, хотя присутствуют в них обычно в небольших количествах.

1. Метилловые эфиры

Во многих природных источниках, в большинстве случаев в растениях, идентифицированы О-метилловые эфиры *мио*-инозита, например: (+)-борнезит (3-О-метил-*sp*-*мио*-инозит), (–)-борнезит (1-О-метил-*sp*-*мио*-инозит), секвоит (5-О-метил-*мио*-инозит), (+)-ононит (4-О-метил-*sp*-*мио*-инозит), дамбонит (1,3-ди-О-метил-*мио*-инозит), лириодендрит (1,4-ди-О-метил-*sp*-*мио*-инозит). Названия этих соединений обычно указывают на источники первоначального выделения (номенклатурные системы для обозначения конфигурации и положения заместителей в производных *мио*-инозита приведены в работах [13, 14]. Препаративные количества метилинозитов достижимы экстракцией из растений. Химический синтез метилловых эфиров *мио*-инозита не представляет особых трудностей и с целью структурной идентификации был реализован для большинства метилинозитов. Секвоит и борнезит синтезированы метилированием *мио*-инозита с помощью диметилсульфата в присутствии гидроксида бария; также для получения метилловых эфиров применялись йодистый метил в диоксане в присутствии оксида серебра, йодистый метил в диметилформамиде, метилирование по Хакомори (система йодистый метил-гидрид натрия-диметилсульфоксид). Оптически активные метилинозиты получены расщеплением соответствующих рацемических соединений путем образования и разделения диастереомерных производных с *D*-камфорной кислотой и *D*-винной кислотой [2].

Метилловые эфиры *мио*-инозита (как и свободный *мио*-инозит) обладают витаминными свойствами и поэтому используются как добавки в производстве пищевых продуктов. Однако, наиболее привлекательно применение метилинозитов при конструировании новых лекарственных препаратов. Для монометилловых эфиров *мио*-инозита установлена гипогликемическая (противодиабетическая) активность, и они нашли использование при создании соответствующих медицинских препаратов [15].

Из растительных источников (морские водоросли) были выделены и идентифицированы С-метильные производные *мио*-инозита – изомитилит, лиминит, митилит [16].

2. Соединения *мио*-инозита – сложные эфиры

Вторая группа нелипидных соединений *мио*-инозита, имеющая важное значение и широко используемая для конструирования и применения в качестве лекарственных средств – это сложные эфиры карбоновых и минеральных кислот, в которых в качестве спиртового остатка присутствует *мио*-инозит или его различные замещенные производные. Производные *мио*-инозита со структурой сложных эфиров выде-

лены и идентифицированы в ряде природных источников. Также методами химического синтеза получено большое количество биологически и фармакологически активных производных такого типа ввиду их очевидного потенциала для биомедицинского применения. Сложные эфиры β-индолилуксусной кислоты (ИУК) и *мио*-инозита впервые были выделены из кукурузных зерен экстракцией водным ацетоном. В экстракте были идентифицированы моно-, ди- и трииндолилацетаты *мио*-инозита, впоследствии показано, что остаток ИУК в монопроизводных может находиться в положениях 1 или 2 циклитного кольца; в дипроизводных – в положениях 1 и 2; в тризамещенных производных сложноэфирная связь локализована в положениях 1, 2, 3 или 2, 4, 6 [17]. Для этих производных *мио*-инозита отмечено проявление ацильной миграции, что является характерной особенностью ряда сложноэфирных соединений *мио*-инозита [2].

При экстракции метанолом хвои *Taxus baccata* выделен оптически активный 4-*p*-кумароил-*sp*-*мио*-инозит, обладающий флуоресцентными свойствами [18]; из растительного источника *Inula capra* – производные *мио*-инозита и ангеликовой кислоты [19, 20]. Некоторые природные производные *мио*-инозита из морских организмов проявляют сильные токсические свойства, например, из моллюска *Babylonia japonica* выделены и идентифицированы содержащие *мио*-инозит токсины – суругатоксин, просуругатоксин и неосуругатоксин [21]. В связи с обнаружением высокой биологической активности природных сложноэфирных производных *мио*-инозита было выполнено большое число работ по химическому синтезу соединений такого типа. Для получения противоишемического препарата, гекса-О-никотиноил-*мио*-инозита, использовали ацилирование ангидридным или хлорангидридным методом [22].

На кафедре биотехнологии и бионанотехнологии МИТХТ удалось существенно оптимизировать синтез гексаникотината *мио*-инозита и довести выход соединения до 96% [23]. Хлорангидридный метод был также применен для синтеза гекса-О-5-фтор- и гекса-О-5-хлорникотиноил-*мио*-инозитов [24]. С целью изучения противоишемических свойств нами синтезированы частично ацилированные остатками никотиновой кислоты производные *мио*-инозита с использованием для временной блокировки части гидроксильных *мио*-инозита монокетальных, дикетальных и ортоформатных защитных групп. Так были получены 1,4-ди-О-никотиноил-, 2,4,6-три-О-никотиноил- и 1,4,5,6-тетра-О-никотиноил-*мио*-инозиты [25]. С применением разработанной стратегии синтеза была получена серия ацильных производных *мио*-инозита для изуче-

ния фармакологической активности: 1,4-ди-О-(γ -аминобутирил)-, 1,4,5,6-тетра-О-(γ -аминобутирил)-, 1,4,5,6-тетра-О-хлорацетил- и 1,4,5,6-тетра-О-(γ -хлорбутирил)-*мио*-инозиты.

Разработанные нами различные методы синтетической химии *мио*-инозита, в том числе при реализации синтезов сложных инозитсодержащих фосфолипидов, позволили спланировать и осуществить получение принципиально новых биологически активных производных *мио*-инозита, содержащих на матрице циклита ковалентно присоединенные остатки двух разных соединений с известной фармакологической активностью (остатки никотиновой и γ -аминомасляной кислот). Реакцией тетраникотината *мио*-инозита с N-Вос- γ -аминомасляной кислотой и ди-*трет*-бутилпирокарбонатом в этилацетате и в присутствии пиридина и диметиламинопиридина с последующим кислотным гидролизом соляной кислотой в диоксане был получен 1,4,5,6-тетра-О-никотиноил-2,3-ди-О-(γ -аминобутирил)-*мио*-инозит [23, 25]. Такой подход открывает возможности направленного варьирования соотношения активных компонентов в препарате, изменять при необходимости гидрофильность и время эффективного действия препарата, его проходимость через защитные барьеры организма.

Еще одно успешно реализованное направление работ кафедры по синтезу нелипидных производных *мио*-инозита – получение фосфатов *мио*-инозита. На кафедре биотехнологии и бионанотехнологии были разработаны и осуществлены приоритетные синтезы моно-, ди- и трифосфатов *мио*-инозита в том числе и в оптически активной форме [4, 6, 26]. Фосфаты *мио*-инозита, будучи ключевыми исходными полупродуктами в синтезе инозитсодержащих фосфолипидов, в то же время обладают собственной биологической и фармакологической активностью и нашли применение в качестве компонентов медицинских препаратов, пищевых и косметических продуктов [2].

С целью направленного поиска и отбора новых биологически активных соединений различными группами исследователей были также синтезированы следующие производные *мио*-

инозита: гекса-О-метилловый эфир, гексаацетат, гексапропионат, гексабутират, гексавалерат, гексакaproат, гексапальмитат, гексацихлорацетат, гексасалицилат, гексасульфат, гексадекансульфонат, карбаматы, нитраты, катион-анионные комплексы в форме гексаэфиров с модифицированными аминокислотами [2, 4, 5].

Для многих вышеперечисленных нелипидных производных *мио*-инозита установлены различные виды биологической и фармакологической активности, что начинает широко использоваться как для повышения эффективности действия известных препаратов, так и для конструирования новых лекарственных средств. Среди комплекса полезных свойств, найденных для нелипидных производных *мио*-инозита, наиболее перспективны для биомедицинского применения следующие виды активности: гипогликемическая, гипополипидемическая, противовоспалительная, противоязвенная, антиаллергическая, антеникотинная, антиоксидантная, вазодилаторная, противоишемическая (кардиопротекторная), противоопухолевая, антибактериальная, фибринолитическая и антикоагулянтная. Следует также упомянуть важнейшее ценное свойство *мио*-инозита и его производных – снижение побочных эффектов многих лекарственных средств, что также применяется при различных схемах лечения путем совместного использования медицинских препаратов и производных *мио*-инозита с определенным видом активности [2, 3, 23].

Представленный в обзоре материал показывает широкие возможности использования *мио*-инозита и его многочисленных нелипидных производных в качестве компонентов и носителей известных и новых лекарственных препаратов, придавая им улучшенные фармакологические свойства и расширяя спектр терапевтического действия.

Работа выполнена в рамках реализации научного проекта, финансируемого Советом по грантам Президента Российской Федерации по поддержке молодых российских ученых и ведущих научных школ (грант НШ-3468.2010.4).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Stepanov A.E., Shvets V.I. Synthetic studies of phosphoinositides // Chem. & Phys. Lipids. 1979. V. 25. № 3. P. 247–264.
2. Шве́ц В.И., Степа́нов А.Е., Кры́лова В.Н., Гула́к П.В. *мио*-Инозит и фосфоинозитиды. – М.: Наука, 1987. 248 с.
3. Степа́нов А.Е., Краснопо́льский Ю.М., Шве́ц В.И. Физиологически активные липиды. – М.: Наука, 1991. 136 с.
4. Shvets V.I., Stepanov A.E., Schmitt L., Spiess B., Schlewer G. Inositol phosphates and derivatives: Synthesis, biochemistry and therapeutic potential. – Washington: Amer. Chem. Society Book, 1991. 235 p.

5. Stepanov A.E., Shvets V.I. Advances in phosphoinositides: Chemistry, biochemistry and bio-medical applications. – Washington: Amer. Chem. Society Book, 1998. 298 p.
6. Степанов А.Е., Шве́ц В.И. Биологически активные фосфаты *мио*-инозита // Биоорган. химия. 1996. Т. 22. № 10-11. С. 737–744.
7. Краснопольский Ю.М., Степанов А.Е., Шве́ц В.И. Некоторые аспекты технологии получения липосомных форм лекарственных препаратов // Хим.-фарм. журн. 1999. Т. 33. № 10. С. 20–23.
8. Falkenburger B.H., Jensen J.B., Dickson E.J., Suh B.-C., Hille B. Phosphoinositides: Lipid regulators of membrane proteins // J. Physiology. 2010. V. 588. № 17. P. 3179–3185.
9. Balla T., Szentpetery Z., Kim Y.J. Phosphoinositide signaling: New tools and insights // Physiology (Bethesda). 2009. V. 24. P. 231–244.
10. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics // Nature. 2006. V. 443. P. 651–657.
11. Vicinanza M., D'Angelo G., Di Campli A., De Matteis M.A. Function and dysfunction of the PI system in membrane trafficking // EMBO J. 2008. V. 27. № 19. P. 2457–2470.
12. Roccia D., Larijani B. Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion // Biochem. J. 2009. V. 418. P. 233–246.
13. Клящицкий Б.А., Шве́ц В.И., Преображенский Н.А. О номенклатуре оптически активных асимметрично замещенных *мио*-инозитов // Журн. орган. химии. 1969. Т. 5. № 1. С. 192–193.
14. Шве́ц В.И., Евстигнеева Р.П. О номенклатуре и изображении рацемических асимметрично замещенных производных *мио*-инозита // Журн. орган. химии. 1972. Т. 8. № 7. С. 1550–1552.
15. Nair S.P., Rao J.M. Патент Индии № 167498 (С.А. 116:181119).
16. Percival E., Young M. Carbohydrates of the brown seaweeds: Part III. *Desmarestia aculeata* // Carbohydrate Res. 1974. V. 32. P. 195–201.
17. Elmann A., Bandurski R.S. Isolation of di-O-(indole-3-acetyl)-*myo*-inositol and tri-O-(indole-3-acetyl)-*myo*-inositol from mature kernels of *Zea mays* // Carbohydrate Res. 1974. V. 36. P. 1–12.
18. Dittrich P., Schilling N. Isolation and characterization of a novel *p*-coumaric acid ester of *myo*-inositol from needles of *Taxus baccata* // Plant Physiol. 1977. V. 59. P. 279–281.
19. Bohlmann F., Ahmed M., Jakupovic J. Inositol angelates from *Inula cappa* // Phytochemistry. 1982. V. 21. № 3. P. 780–782.
20. Gao F., Wang H., Marby T.J. Inositol derivatives and pseudoguaianolides from *Hymenoxys texana* // Phytochemistry. 1990. V. 29. № 7. P. 2273–2276.
21. Kosugue T., Zenda H., Tsuji K. // Yakugaku Zasshi. 1987. V. 107. № 9. P. 665–667.
22. Garegg R.J., Inversen T., Johansson R., Lindberg B. Synthesis of some mono-*O*-benzyl- and penta-*O*-methyl-*myo*-inositols // Carbohydrate Res. 1984. V. 130. P. 322–326.
23. Грачева И.Н., Орехова Е.М., Клящицкий Б.А., Копелевич В.М.В., Тишкин В.С., Степанов А.Е., Шве́ц В.И. Синтез сложных эфиров *мио*-инозита и исследование их противоишемической активности // Хим.-фарм. журн. 1993. № 8. С. 24–27.
24. Carlsson L.A.F., Helgstrand A.J.E., Sjoberg B.O.H., Stjernstrom N.E. 5-Fluoro-3-pyridinemethanol: Esters thereof and therapeutically acceptable salts thereof: пат. США № 3637714, 26.08.1975.
25. Kopelevich V., Gracheva I., Orekhova E., Klyashchitsky B., Stepanov A., Shvets V., Gunar V., Tischkin V. Niacin conjugates as potential drugs. Synthesis and pharmacological activity of N-nicotinoyl-GABA and inositol nicotinate // Abstracts of the 14th Int. Congress on Heterocyclic Chemistry. – Antwerpen, 1993. P. 1–9.
26. Stepanov A.E., Runova O.B., Schlewer G., Spiess B., Shvets V.I. Total syntheses of chiral *sn*-*myo*-inositol-1,4,5-trisphosphate and its enantiomer // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 38. P. 5125–5128.