

# Synthesis and Bioactivity of *N, N'*-Bis-substituted Urea Derivatives as Novel Small Molecular Inhibitors of Cysteine Protease of *Trypanosoma cruzi*

GUO Chun<sup>1</sup>, Xiaohui Du<sup>2</sup>, James H. Mc Kerrow<sup>2</sup>, Fred E. Cohen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;*

<sup>2</sup>*School of Pharmacy, University of California, San Francisco, USA 123413*

**【ABSTRACT】** AIM: To search for the small molecular inhibitors of cysteine protease of *Trypanosoma Cruzi*. METHOD: The *N, N'*-bis-substituted urea was chosen as the lead scaffold based on the computational molecular modeling of cruzain. Total 21 new compounds that had never been reported were designed and synthesized. The structures of synthesized compounds were confirmed by <sup>1</sup>HNMR spectroscopy and HRMS (EI). The bioassay of the compounds against cruzain *in vitro* has also been done. RESULT: All synthesized compounds exhibited certain activities against cruzain *in vitro*, in which the IC<sub>50</sub> value of compound IV<sub>8</sub>, IV<sub>9</sub> and IV<sub>17</sub> was as same as that of tf-175.

**【KEY WORDS】** Cysteine protease of *Trypanosoma Cruzi*; Inhibitor; *N, N'*-bis-substituted urea; Synthesis; Bioactivity

·新技术·

## 药物研究中取得进展的新技术

**口服定时释药系统** 目前,缓控释制剂的研究热点正在从传统的一级或零级释药系统向对疾病发作更具针对性的定时、定位释药系统转变,以达到高效、低毒、付作用小的目的。口服定时释药系统是指根据疾病发作的时间规律及药物治疗时辰药理学特性设计给药时间和剂量方案,并选用合适剂型开发的给药系统。口服定位释药系统是指利用制剂的物理化学性质以及胃肠道局部 pH 值、胃肠道酶、制剂在胃肠道转运机制等生理学特性、制备的能使药物在胃肠道的特定部位释放的给药系统。目前研究较多的有胃内滞留型释药系统和结肠定位释药系统两类。第一类包括胃内漂浮型、胃内膨胀型和胃内黏附型,第二类包括时控型、pH 敏感型、酶解型和结肠靶向生物黏附系统。

**脉冲释药系统的研发** 人体的许多生理功能和生理、生化指标,如血压、胃酸分泌、某些激素的分泌等,呈生物节律的变化,许多疾病的发生发作也存在明显的周期性节律变化,如高血压、心绞痛、哮喘等疾病的发作就有明显的昼夜节律。脉冲释药系统(Pulse release system)就是根据人体的这些生物节律变化特点,按照生理和治疗的需要而定时定量释药的一种新型给药系统。目前国外已经对脉冲给药系统作了许多基础研究和制剂研究,并且 Sele 公司开发的维拉帕米渗透泵片(Cavern 一田)已获美国 FDA 批准上市。

**一种新的纳米材料研制成功** 目前,一种新的纳米材料研究成功,该纳米材料是一种树脂,不溶于任何溶液,在使用过程中不会产生其他物质,不会产生污染,使用安全。并具有很强的吸附能力,与其他的吸附材料相比,分离提取的效率高,一次性从原料中提取药物成分达 90%;带来杂质少,纯度可达 98%,且提取过程中可去掉各种有毒的物质。制药时把它和在中药原料中,各种有效药物成分便自然地附在它身上。然后只需进行简单的分离便可制成各种药水、药片。这一技术在国内属于领先地位,我国将建成生产药用吸附树脂可达 5000 吨规模,为加快药物研究和生产开发起着很重要的作用,并大大降低现有生产成本,同时质量又好,以推出更多更好的药物供应临床的需要。

(晓 言)