Синтез, антивирусный скрининг и вычислительный прогноз биологической активности 3-О-ариловых эфиров 2,3-дигидроксипропилпроизводных пуринового, пиримидинового и хиназолинового ряда

Озерова Т. П., Глухова Е. Г., Озеров А. А.

Волгоградский государственный медицинский университет

S-Аденозил-L-гомоцистеингидролаза является ключевым ферментом в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, катализирующим гидролиз S-аденозил-L-гомоцистеина до аденозина и гомоцистеина. Многие вирусы чувствительны к ингибиторам S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы, в связи с чем на их основе возможно создание противовирусных агентов с широким спектром действия [1].

С целью поиска новых эффективных ненуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции нами был осуществлен синтез 3-О-ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина, а также их пиримидиновых и хиназолиновых аналогов общей формулы:

Adenine-CH2-CH(OH)-CH2-O-Ar

где Ar = фенил, 4-метилфенил, 4-хлорфенил, 1- или 2-нафтил.

Основным методом синтеза послужило алкилирование аденина-основания арилглицидиловыми эфирами в среде безводного диметилформамида при температуре 105-110 С в присутствии карбоната калия в соответствии с известным методом [2]. Реакция алкилирования аденина эпоксидами протекает в указанных условиях с достаточно высоким выходом целевых продуктов (46-69% после перекристаллизации из 2-пропанола), которые, согласно данным спектроскопии ПМР и тонкослойной хроматографии, не содержат продуктов замещения по экзоциклической аминогруппе и побочных 7-замещенных производных [3].

Изучение антивирусных свойств полученных веществ показало, что только (R,S)-9-(3-фенокси-2-гидроксипропил)аденин был незначительно активен в отношении штамма B4 вируса Коксаки (ингибиторная концентрация EC50 = 240 мкг/мл). При этом цитотоксическая концентрация для всех синтезированных соединений была выше 400 мкг/мл.

Для выявления наиболее перспективных направлений дальнейшего фармакологического скрининга новых производных аденина нами был осуществлен вычислительный прогноз их биологической активности, метаболизма и токсичности с использованием экспертных систем PASS версии 1.511 и PALLAS версии 2.1 (CompuDrug Chemistry Ltd., США). По данным прогноза, у 3-О-ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина с высокой степенью вероятности следует ожидать наличия выраженных кардиоваскулярных свойств, а также нейро- и кардиопротекторной активности. По результатам тестирования in silico, полученные нами производные аденина также более перспективны как противоопухолевые агенты по сравнению с пиримидиновыми и хиназолиновыми аналогами.

Список литературы

1. Wolfe M.S., Borchardt R.T. S-Adenosylhomocysteine hydrolase as a target for antiviral chemotherapy // J. Med. Chem. - 1991. - Vol. 34. - P. 1521-1530.

2. Озерова Т.П., Брель А.К., Новиков М.С. Синтез новых производных 9-(2,3-дигидроксипропил)аденина - потенциальных ингибиторов S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы // Вестник Волгоградской медицинской академии. - Волгоград. - 1998. - Т. 54. - Вып. 4. - С. 36-38.

3. Озерова Т.П., Брель А.К., Новиков М.С., Солодунова Г.Н., Павлова И.Ю. Синтез и противовирусная активность новых производных 9-(2,3-дигидроксипропил)аденина // Бюлл. Волгоградского научн. центра РАМН. – 2006. - Вып. 1. - С. 14-15.