Дизайн ациклических цепей новых ненуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции

Озеров А. А., Луганченко А. И., Озерова Т. П., Александрова О. С., Новиков М. С.
Волгоградский государственный медицинский университет

N-Замещенные производные пиримидиновых [1] и пуриновых [2] оснований, содержащие различные ароматические и ненасыщенные фрагменты на конце ациклической цепи, являются перспективными противовирусными лекарственными веществами, обладающими высоким уровнем активности и широким спектром действия.

Синтез N1-замещенных производных урацила, 5-фторурацила, 5-бромурацила, 6-метилурацила, 5-бром-6-метилурацила, тимина, цитозина и N-9-замещенных производных аденина, гуанина, 2,6-диаминопурина был осуществлен путем алкилирования калиевых солей, получаемых in situ при взаимодействии соответствующих нуклеиновых оснований с карбонатом калия в среде безводного диметилформамида при температуре 100-120 С, или их триметилсилилпроизводных. В качестве алкилирующих агентов использовались реакционноспособные галогениды (бромиды или иодиды), тозилаты и альфа-хлорэфиры, содержащие в своей структуре замещенные ароматические (фенильные, нафтильные) или ненасыщенные (винильные, аллильные) фрагменты.

Синтез указанных алкилирующих агентов был основан на различных реакциях: О-алкилировании гликолей состава С2-С4 бензилгалогенидами или аллилгалогенидами с последующим превращением моноэфиров гликолей в бромиды или толуолсульфонаты; О-алкилировании солей фенолов эпоксидами или терминальными дигалогенопроизводными состава С2-С6; взаимодействии эпоксидов (этиленоксид, пропиленоксид, эпихлоргидрин, различные глицидиловые эфиры) с аллиловыми и бензиловыми спиртами в присутствии кислот Льюиса в среде безводного хлороформа с последующим превращением в альфа-хлорэфиры по реакции Анри; взаимодействии ароматических и ненасыщенных магнийорганических соединений с эпоксидами с последующим превращением полученных спиртов в бромиды, тозилаты или альфа-хлорэфиры.

Высокая вариабельность строения цепей, соединяющих нуклеиновые основания с терминальными ароматическими или ненасыщенными фрагментами, в совокупности с данными противовирусного скрининга полученных веществ, позволила выявить перспективные направления поиска новых противовирусных агентов ненуклеозидной природы, обладающих высокой активностью в отношении ВИЧ-1, а также герпесвирусов типа 1, 2 и 5. Кроме того, ряд синтезированных веществ продемонстрировал выраженную психотропную (антидепрессантную, анксиолитическую, ноотропную) активность in vivo на различных моделях психофармакологического скрининга.

1. Новиков М.С., Озеров А.А., Орлова Ю.А., Букхайт Р.У. Синтез и противовирусные свойства 1-{[2-(фенокси)этокси]метил}производных урацила // Химия гетероциклич. соед . - 2005. - Вып. 5. - С. 726-731.

2. Petrov V.I., Ozerov A.A., Novikov M.S., Pannecouque C., Balzarini J., De Clercq E. 9-(2-Aryloxyethyl) derivatives of adenine - a new class of non-nucleosidic antiviral agents // Chem. Heterocyclic Comp. - 2003. - Vol. 39. - No. 9. - P. 1218-1226.