

Новый подход к синтезу N²,N⁶-замещённых диаминопуририбозидов

Голубева Наталья Александровна; Шипицын Александр Валерьевич

аспирант; научный сотрудник, к.х.н

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

E-mail: golubeva.na@mail.ru

Поиск новых противовирусных лекарств является одной из важнейших задач современной медицинской химии. Многие противовирусные препараты, одобренные к использованию в клинической практике, относятся к классу пуриновых нуклеозидных аналогов. N⁶-замещённые аналоги аденозина проявляют широкий спектр противовирусной активности [1]. Кроме того, соединения подобной структуры проявляют сродство к аденозиновым рецепторам, агонисты которых могут быть полезны при лечении астмы и сердечно-сосудистых заболеваний [2,3]. Таким образом, производные N²,N⁶-диаминопуририбозида представляют интерес как потенциальные препараты с пуринэргическим механизмом действия.

В литературе для синтеза подобного рода соединений чаще всего используют 2,6-дихлорпуририбозид [1-2]. Однако, его лабораторный синтез весьма трудоемок, а коммерческая стоимость высока. По этой причине, мы модифицировали метод получения N²,N⁶-замещённых диаминопуририбозидов через производные сульфоновых кислот, исходя из ксантозина. Была изучена активация 2',3',5'-О-триацетилксантозина тремя сульфонилхлоридами: описанными ранее для такого рода реакций 2,4,6-триизопропилбензол- (TPSCl) и *n*-толуолсульфонилхлоридом (TsCl) [4], а также метансульфонилхлоридом (MsCl). Полученные синтоны были обработаны первичными (2-фенилэтиламин, этаноламин, гидроксилламин, *O*-метилгидроксилламин, ацетгидразид) и вторичными (морфолин, диэтиламин, β-аланин) аминами. В результате оптимальным активирующим агентом оказался TsCl, реакция с которым, в отличие от TPSCl, протекала быстрее и направленнее, а промежуточный 2,6-бис(*n*-толуолсульфонилокси)-2',3',5'-О-триацетилксантозин был гораздо стабильнее аналога, полученного при активации MsCl, и имел большую, по сравнению с TPS-производным, реакционную способность.

Таким образом, нами был получен набор новых N²,N⁶-замещённых диаминопуририбозидов - потенциальных агонистов аденозиновых рецепторов с противовирусной активностью.

Литература

1. Salvatori D., Volpini R., Vincenzetti S., Vita A., Costanzi S., Lambertucci C., Cristalli G., Vittori S. (2002) Adenine and deazaadenine nucleoside and deoxynucleoside analogues: inhibition of viral replication of sheep MVV (in vitro model for HIV) and bovine BHV-1 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 10, №9, p. 2973-2980.
2. Vittori S., Lorenzen A., Stannek C., Costanzi S., Volpini R., IJzerman A.P., Kunzel J.K., Cristalli G. (2000) N-cycloalkyl derivatives of adenosine and 1-deazaadenosine as agonists and partial agonists of the A₁ adenosine receptor // *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 43, №2, p. 250-260.
4. Volpini R., Costanzi S., Lambertucci C., Taffi S., Vittori S., Klotz K.N., Cristalli G. (2002) N⁶-alkyl-2-alkynyl derivatives of adenosine as potent and selective agonists at the human adenosine A₃ receptor and a starting point for searching A_{2B} ligands // *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, №15, p. 3271-3279.
5. Janeba Z., Francom P., Robins M.J. (2003) Efficient syntheses of 2-chloro-2'-deoxyadenosine (cladribine) from 2'-deoxyguanosine // *The Journal of Organic Chemistry*, v. 68, №3, p. 989-992.