

УДК 547.857: 615.281.8

СИНТЕЗ N-АРИЛ-П-ТОЛУОЛСУЛЬФОНАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА

Новиков М.С., Озеров А.А.

Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail: m-novikov1@mail.ru

Осуществлен синтез новых аза-аналогов полученных нами ранее высокоактивных *in vitro* в отношении цитомегаловируса человека и ВИЧ-1 соединений – 9-(2-арилоксиалкил)производных аденина. Алкилирование N-арил-п-толуолсульфонамидов избытком 1,2-дибромэтана или 1,3-дибромпропана в среде безводного диметилформамида при температуре 80–85 °С в присутствии карбоната калия приводит к соответствующим N-ω-бромалкилпроизводным. Последующее N-алкилирование нуклеинового основания аденина этими бромидами в близких условиях дает конечные N-[ω-(6-амино-9H-пурин-9-ил)алкил]-N-арил-п-толуолсульфонамиды с хорошим выходом. Синтезированные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, легко растворимые в полярных органических растворителях, их химическое строение подтверждено методом ЯМР спектроскопии. Изучены физико-химические свойства новых соединений. Противовирусные свойства новых производных аденина *in vitro* в отношении широкого ряда РНК- и ДНК-содержащих вирусов в настоящее время исследуются.

Ключевые слова: аденин, сульфонамид, цитомегаловирус человека, противовирусная активность

SYNTHESIS OF N-ARYL-P-TOLUENESULPHONAMIDE ADENINE DERIVATIVES AS POTENTIAL HUMAN CYTOMEGALOVIRUS REPRODUCTION INHIBITORS

Novikov M.S., Ozerov A.A.

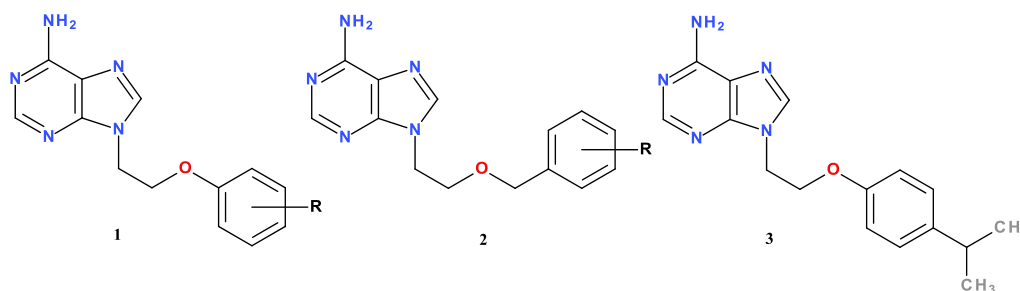
Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: m-novikov1@mail.ru

Synthesis of novel aza-analogues of highly active *in vitro* against human cytomegalovirus and HIV-1 compounds – 9-(aryloxyalkyl)adenine derivatives was carried out. The alkylation of N-aryl-p-toluenesulphonamides with excess of 1,2-dibromoethane or 1,3-dibromopropane in dry dimethylformamide at 80–85 °C in the presence of potassium carbonate leads to corresponding N-ω-bromoalkyl derivatives. The subsequent N-alkylation of adenine nuclear base with these bromides under similar conditions gives final N-[ω-(6-amino-9H-purin-9-yl)alkyl]-N-aryl-p-toluenesulphonamides with good yields. The synthesized compounds are white crystalline substances, good soluble in polar organic solvents, their chemical structure is confirmed by NMR spectroscopy. The physicochemical properties of new compounds were investigated. The antiviral properties of new adenine derivatives *in vitro* against wide range of RNA- and DNA-containing viruses are now under investigations.

Keywords: adenine, sulphonamide, human cytomegalovirus, antiviral activity

Цитомегаловирус (ЦМВ) является широко распространенным патогеном в человеческой популяции, которым инфицировано до 90% взрослого городского населения. У здоровых людей ЦМВ-инфекция обычно протекает бессимптомно, в то время как у людей с пониженным иммунным статусом, в частности у больных СПИДом и реципиентов трансплантированных органов, получающих иммуносупрессоры, эта инфекция вызывает ряд заболеваний, включая ЦМВ-пневмонию, гастроинтестинальные заболевания и рети- нит, которые угрожают жизни пациента [6, 8]. ЦМВ является основной причиной врожденных пороков развития у новорожденных, что часто приводит к глухоте и умственной отсталости [9]. В настоящее время для лече-

ния ЦМВ-инфекции в клинике используются несколько препаратов, ингибирующих репликацию вируса: ганцикловир, фоскарнет и цидофовир [5, 7]. Однако данные лекарственные препараты имеют ряд существенных недостатков: низкую биодоступность, высокую токсичность и ограниченную эффективность. Кроме того, серьезной проблемой является появление в ходе лечения резистентных к действию этих препаратов вариантов ЦМВ. Поскольку все применяемые анти-ЦМВ препараты имеют сходный механизм действия – ингибирование вирусной ДНК-полимеразы, мутантные варианты вируса часто проявляют кросс-резистентность [10]. В этой связи поиск новых высокоэффективных анти-ЦМВ агентов является важной и актуальной задачей.



Недавно нами был описан новый класс высокоактивных 9-[2-(фенокси)этил]-(1) [2] и 9-[2-(бензилокси)этил]производных аденина (3) [3], которые проявили мощное анти-ЦМВ действие в наномолярных концентрациях в HEL клеточной культуре. В настоящее время для соединения-лидера – 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]аденина (3), продемонстрировавшего также высокую антидепрессантную и противострессорную активность, в полном объеме завершены доклинические исследования [1, 4].

Цель исследования

Поиск новых ингибиторов репродукции ЦМВ на основе аза-аналогов 9-[2-(фенокси)этил]производных аденина, дополнительно содержащих *n*-толуолсульфонамидный фрагмент при экзоциклическом атоме азота в боковой цепи.

Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ^1H и 100 МГц для ^{13}C) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах «Merk TLS Silica gel 60 F_{254} » (Германия), используя в качестве элюента этилацетат-гексан (1:1) (А) и 1,2-дихлорэтан – метанол (9:1) (Б). Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Для флэш-хроматографии использовали Kieselgel 60-200 μm , 60 А (Acros Organics). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Общий метод получения *N*-(ω -бромалкил)-*N*-арил-*n*-толуолсульфонамидов 5-8. Смесь 19,1 ммоль соответствующего *n*-толуолсульфонамида 4, 3,5 г (25,3 ммоль) карбоната калия и 8,0 мл (92,8 ммоль) 1,2-дибромэтана перемешивают в 50 мл безводного диметилформамида при температуре 80–85 °С в течение 36 ч. Реакционную массу охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 20 мл диэтилового эфира и помещают на ночь в холодильник. Закристаллизовавшийся продукт отфильтровывают, промывают диэтиловым эфиром (3×10 мл), растворяют в 25 мл этилацетата и очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле. Элюат упаривают при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из смеси этилацетат-гексан (1:1).

***N*-(2-Бромэтил)-*N*-(3,5-диметилфенил)-*n*-толуолсульфонамид (5).** Выход 79%, Т. пл. 89–90,5 °С, R_f 0,68 (А). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 2,20 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2,39 с (3H, CH_3); 3,39 т (2H, $J=6,4$ Гц, NCH_2); 3,88 т (2H, $J=6,5$ Гц, BrCH_2); 6,68 с (2H, H-2, H-6); 6,97 с (1H, H-4); 7,38 д (2H, $J=8,5$ Гц, H-3', H-5'); 7,48 д (2H, $J=8,3$ Гц, H-2', H-6'). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 20,3; 21,0; 30,6; 51,8; 126,2; 127,4; 129,6; 129,7; 135,0; 138,2; 138,3; 143,6.

***N*-(2-Бромэтил)-*N*-(3,5-дихлорфенил)-*n*-толуолсульфонамид (6).** Выход 84%, Т. пл. 123–124,5 °С, R_f 0,60 (А). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 2,40 с (3H, CH_3); 3,46 т (2H, $J=6,2$ Гц, NCH_2); 3,98 т (2H, $J=6,3$ Гц, BrCH_2); 7,20 д (2H, $J=1,8$ Гц, H-2, H-6);

7,41 д (2H, $J=8,2$ Гц, H-3', H-5'); 7,51 д (2H, $J=8,2$ Гц, H-2', H-6'); 7,57 д (1H, $J=1,8$ Гц, H-4). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 25,2; 35,0; 55,4; 131,59; 131,64; 132,2; 134,1; 138,3; 144,9; 148,4.

***N*-(3-Бромпропил)-*N*-(3,5-диметилфенил)-*n*-толуолсульфонамид (7).** Выход 80%, Т. пл. 103–105 °С, R_f 0,77 (А). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 1,85 квин (2H, $J=6,6$ Гц, CH_2); 2,19 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2,39 с (3H, CH_3); 3,48 т (2H, $J=6,5$ Гц, NCH_2); 3,61 т (2H, $J=6,8$ Гц, BrCH_2); 6,66 с (2H, H-2, H-6); 6,95 с (1H, H-4); 7,38 д (2H, $J=8,2$ Гц, H-3', H-5'); 7,47 д (2H, $J=8,2$ Гц, H-2', H-6'). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 24,0; 24,1; 24,4; 34,6; 51,8; 129,3; 130,7; 130,8; 132,9; 136,9; 141,6; 142,0; 146,8.

***N*-(3-Бромпропил)-*N*-(3-хлорфенил)-*n*-толуолсульфонамид (8).** Выход 86%, Т. пл. 87–88 °С, R_f 0,69 (А). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 2,02 квин (2H, $J=6,6$ Гц, CH_2); 2,44 с (3H, CH_3); 3,42 т (2H, $J=6,6$ Гц, NCH_2); 3,66 т (2H, $J=6,9$ Гц, BrCH_2); 6,97 дт (1H, $J=7,6$ и 1,7 Гц, H-6); 7,07 т (1H, $J=7,6$ Гц, H-5); 7,26–7,30 м (4H, H-2, H-4, H-3', H-5'); 7,47 д (2H, $J=8,4$ Гц, H-2', H-6'). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 21,5; 29,7; 31,4; 48,9; 126,6; 127,6; 128,2; 128,7; 129,5; 129,9; 134,3; 134,4; 140,3; 143,8.

Общий метод получения *N*-(ω -(6-амино-9H-пурин-9-ил)алкил)-*N*-арил-*n*-толуолсульфонамидов. Суспензию 0,8 г (5,92 ммоль) аденина и 1,25 г (9,04 ммоль) карбоната калия перемешивают в 20 мл безводного диметилформамида при температуре 100–105 °С в течение 1 ч, добавляют 5,92 ммоль соответствующего бромида и перемешивают при той же температуре в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждают, фильтруют, осадок на фильтре промывают диметилформамидом (3×10 мл), фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 25 мл воды (100 мл) и помещают на ночь в холодильник. Закристаллизовавшийся продукт отфильтровывают, сушат на воздухе и кристаллизуют из смеси изопропиловый спирт – диметилформамид (2:1).

***N*-[2-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил]-*N*-(3,5-диметилфенил)-*n*-толуолсульфонамид (9).** Выход 81%, Т. пл. 242,5–244,5 °С, R_f 0,75 (Б). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 2,16 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2,39 с (3H, CH_3); 4,04 т (2H, $J=5,8$ Гц, NCH_2); 4,22 т (2H, $J=5,6$ Гц, NCH_2); 6,53 с (2H, H-2', H-6'); 6,80 уш. с (2H, NH_2); 6,87 с (1H, H-4'); 7,30 д (2H, $J=8,1$ Гц, H-3'', H-5''); 7,41 д (2H, $J=8,1$ Гц, H-2'', H-6''); 7,91 с (1H, H-2); 8,07 с (1H, H-8). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 24,8; 25,2; 46,6; 53,7; 130,0; 130,2; 131,5; 133,5; 133,6; 139,3; 142,2; 142,7; 145,0; 147,7; 153,8; 156,4; 160,1.

***N*-[2-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)этил]-*N*-(3,5-дихлорфенил)-*n*-толуолсульфонамид (10).** Выход 77%, Т. пл. 234–236 °С, R_f 0,38 (Б). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 2,36 с (3H, CH_3); 4,10 т (2H, $J=6,0$ Гц, NCH_2); 4,22 т (2H, $J=6,0$ Гц, NCH_2); 7,02 д (2H, $J=1,8$ Гц, H-2', H-6'); 7,18 уш. с (2H, NH_2); 7,32 д (2H, $J=8,2$ Гц, H-3'', H-5''); 7,37 д (2H, $J=8,3$ Гц, H-2'', H-6''); 7,48 д (1H, $J=1,6$ Гц, H-4); 8,01 с (1H, H-2); 8,06 с (1H, H-8). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 25,2; 46,3; 53,4; 122,8; 131,3; 131,4; 131,8; 134,0; 138,0; 138,1; 144,8; 145,0; 148,4; 153,6; 156,4; 160,1.

***N*-[3-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропил]-*N*-(3,5-диметилфенил)-*n*-толуолсульфонамид (11).** Выход 87%, Т. пл. 193–195 °С, R_f 0,47 (Б). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 1,85 квин (2H, $J=6,8$ Гц, CH_2); 2,16 с (6H, $2\times\text{CH}_3$); 2,38 с (3H, CH_3); 3,50 т (2H, $J=6,8$ Гц, NCH_2); 4,17 т (2H, $J=6,9$ Гц, NCH_2); 6,60 с (2H, H-2', H-6'); 6,92 с (1H, H-4'); 7,17 уш. с (2H, NH_2); 7,35 д (2H,

$J = 8,2$ Гц, H-3'', H-5''); 7,41 д (2H, $J = 8,2$ Гц, H-2'', H-6''); 8,05 с (1H, H-2); 8,12 с (1H, H-8). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 24,0; 24,4; 31,3; 43,8; 50,9; 122,2; 129,4; 130,7; 132,8; 132,9; 138,1; 141,5; 141,7; 144,3; 146,8; 152,8; 155,7; 159,3.

***N*-[3-(6-Амино-9H-пурин-9-ил)пропил]-*N*-(3-хлорфенил)-*n*-толуолсульфонамид (12).** Выход 82%, Т. пл. 184–185 °С, R_f 0,40 (Б). Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 1,85 квин (2H, $J = 6,8$ Гц, CH_2); 2,38 с (3H, CH_3); 3,57 т (2H, $J = 6,6$ Гц, NCH_2); 4,17 т (2H, $J = 6,8$ Гц, NCH_2); 7,00 д (1H, $J = 7,5$ Гц, H-6'); 7,21 уш. с (3H, H-5', NH_2); 7,35–7,41 м (6H, H-2', H-4', H-3'', H-5'', H-2'', H-6''); 8,08 с (1H, H-2); 8,12 с (1H, H-8). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 21,4; 28,1; 40,6; 47,4; 119,1; 127,0; 127,7; 128,4; 129,1; 130,1; 130,8; 133,4; 140,2; 141,2; 144,2; 149,8; 152,7; 156,3.

Результаты исследования и их обсуждение

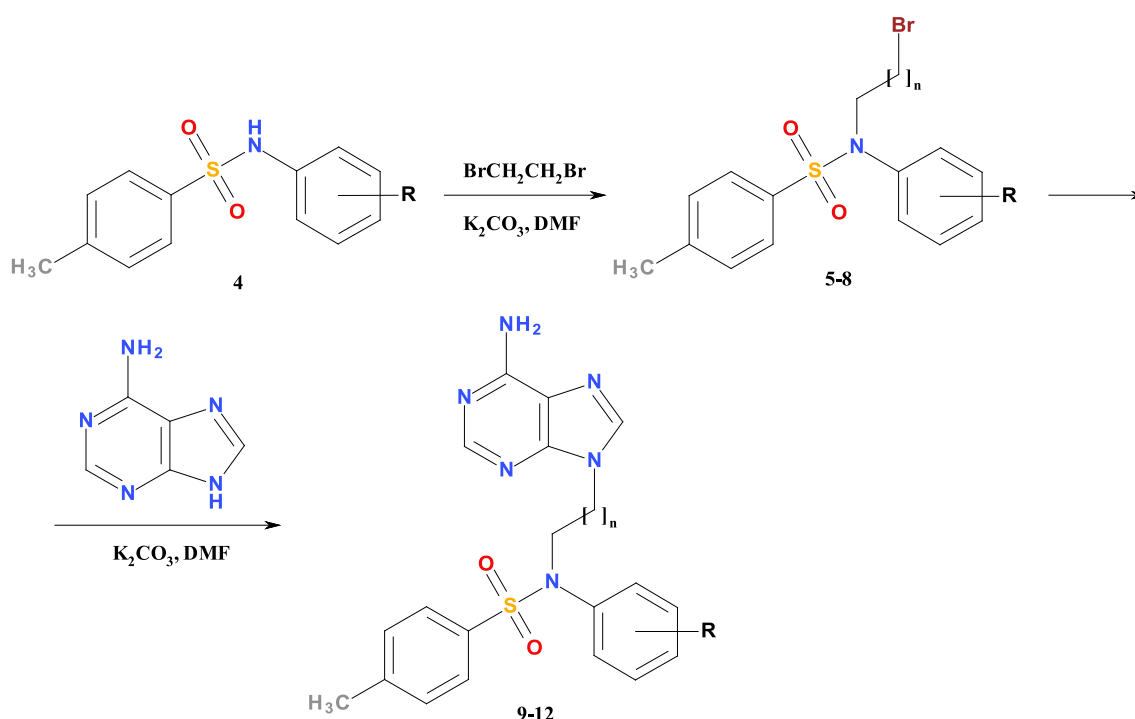
Синтез целевых соединений был осуществлен в две стадии. На первой стадии обработка *n*-толуолсульфонамида **4** 4-х кратным молярным избытком 1,2-дибромэтана или 1,3-дибромпропана в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия при температуре 80–85 °С

привела к образованию *N*-(2-бромэтил)- (**5**, **6**) и *N*-(3-бромпропил)- (**7**, **8**) производных *n*-толуолсульфонамида с выходом 79–86%. На втором этапе синтеза исходный аденин-основание алкилировали бромидом **5–8** в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия при температуре 100–105 °С, что привело к образованию конечных 9-замещенных производных аденина **9–12**, выход которых составил 77–87%.

Выход и физико-химические свойства синтезированных соединений **9–12** представлены в таблице.

Заключение

Осуществлен синтез 4 новых, ранее не описанных в литературе *N*-[ω -(6-амино-9H-пурин-9-ил)алкил]-*N*-арил-*n*-толуолсульфонамидов. Исследованы физико-химические и спектральные свойства полученных веществ. Новые соединения представляют значительный интерес в качестве потенциальных нуклеозидных ингибиторов репродукции цитомегаловируса человека.



Физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	R	n	Выход, %	Т. пл., °С	R_f (Б)
9	3,5-(CH_3) ₂	1	81	242,5-244,5	0,75
10	3,5- Cl_2	1	77	234-236	0,38
11	3,5-(CH_3) ₂	2	87	193-195	0,47
12	3- Cl	2	82	184-185	0,40

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 13-04-01391а.

Список литературы

1. Ковалев Д.Г., Бугаева Л.И., Озеров А.А. Изучение уровня безвредности нового производного аденина, проявляющего антидепрессивную активность при однократном введении в максимальных дозах // Вестник Волгогр. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 15–18.
2. Петров В.И. Противовирусная активность 9-(2-феноксизтил)производных аденина в отношении цитомегаловируса человека // Фундаментальн. исследов. – 2004. – № 1. – С. 77–78.
3. Петров В.И. 9-(2-Арилоксиэтил)производные аденина – новый класс противовирусных агентов нуклеозидной природы // Хим. гетероциклич. соед. – 2003. – № 9. – С. 1389–1397.
4. Петров В.И. Основные результаты доклинического изучения субстанции 9-[2-(4-изопропилфеноксизтил)аденина, обладающего психотропной активностью // Совр. пробл. науки образов. – 2015. – № 3. – С. 13–18.
5. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection // Infect. Disord. Drug Targets. – 2011. – Vol. 11. – No. 5. – P. 475–503.
6. Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol. 325. – P. 417–470.
7. Coen D.M., Schaffer P.A. Antiherpesvirus drugs: a promising spectrum of new drugs and drug targets // Nat. Rev. Drug Discov. – 2003. – Vol. 2. – No. 4. – P. 278–288.
8. Nashan B. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients // Transplantation. – 2012. – Vol. 93. – No. 11. – P. 1075–1085.
9. Pereira L. Have we overlooked congenital cytomegalovirus infection as a cause of stillbirth? // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 203. – No. 11. – P. 1510–1512.
10. Schreiber A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains // Expert Opin. Pharmacother. – 2009. – Vol. 10. – No. 2. – P. 191–209.