

УДК 547.857:615.225

## СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ 9-ФЕНИЛ(АЛЛИЛ)ОКСИ(ТИО)АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ АДЕНИНА

<sup>1</sup>Салазникова О.А., <sup>1</sup>Спасов А.А., <sup>2</sup>Новиков М.С., <sup>2</sup>Озеров А.А.

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru);

<sup>2</sup>Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail [prof\\_ozеров@yahoo.com](mailto:prof_ozеров@yahoo.com)

Осуществлен синтез новых производных аденина, содержащих ненасыщенные и ароматические фрагменты на конце цепи заместителя в положении N<sup>9</sup> пуриновой гетероциклической системы. Взаимодействие нуклеинового основания аденина с толуолсульфонатами моноэфиров этиленгликоля в среде безводного диметилформамида в присутствии избытка карбоната калия при температуре 105–110°C в течение 1 ч приводит к выходом 54–57% к соответствующим 9-[2-фенил(аллил)оксиэтил]аденинам. В аналогичных условиях использование в качестве алкилирующих агентов фениловых эфиров глицидола обеспечивает более высокий выход (64–69%) целевых продуктов. В экспериментах *in vitro* исследована антиагрегантная активность новых соединений. В концентрации 10<sup>-4</sup> моль/л все изученные производные аденина ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов плазмы кролика, но не превосходят по величине активности ацетилсалициловую кислоту. Наиболее выраженную антиагрегантную активность продемонстрировал (R,S)-9-(3-фенокси-2-окси-1-пропил)аденин, это соединение представляет наибольший интерес для дальнейших фармакологических исследований.

**Ключевые слова:** аденин, алкилирование, антиагрегантная активность

## SYNTHESIS AND ANTIPLATELET ACTIVITY OF NEW 9-PHENYL(ALLYL)OXY(THIO)ALKYL ADENINE DERIVATIVES

<sup>1</sup>Salaznikova O.A., <sup>1</sup>Spasov A.A., <sup>2</sup>Novikov M.S., <sup>2</sup>Ozerov A.A.

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail [aspasov@mail.ru](mailto:aspasov@mail.ru);

<sup>2</sup>Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail [prof\\_ozеров@yahoo.com](mailto:prof_ozеров@yahoo.com)

Synthesis of new adenine derivative containing unsaturated and aromatic terminal fragments as substituents at N<sup>9</sup> position of purine heterocyclic system has been carried out. The interaction of adenine nuclear base with toluene sulphonates of ethylene glycol monoesters in dry dimethylformamide in the presence of excess of potassium carbonate at 105–110°C during 1 h leads to corresponding 9-[2-phenyl(allyl)oxyethyl]adenines in 54–57% yield. Phenyl esters of glycidol provide higher yields (64–69%) of the final products at the same conditions. The antiplatelet activity of new compound has been studied *in vitro*. At the concentration of 10<sup>-4</sup> mol/l, all tested adenine derivatives inhibit ADP-induced platelet aggregation of rabbit plasma, but do not exceed the activity of acetylsalicylic acid. (R,S)-9-(3-Phenoxy-2-hydroxy-1-propyl)adenine demonstrated the highest antiplatelet activity, this compound is the most interesting for further pharmacological studies.

**Keywords:** adenine, alkylation, antiplatelet activity

Ненасыщенные и ароматические производные аденина обладают широким спектром фармакологической активности, среди соединений этого ряда обнаружены мощные ингибиторы вирусной репродукции, активные в отношении ВИЧ-1 [7] и цитомегаловируса человека [8]. У некоторых веществ были также выявлены выраженные психотропные, в частности, антидепрессантные и противострессорные свойства [2, 3]. Согласно вычислительному прогнозу биологической активности, эти соединения могут обладать высоким сродством к разнообразным пуриновым рецепторам [6], что проливает свет на молекулярный механизм их фармакологического действия.

**Цель исследования.** Синтез различных 9-замещенных производных аденина, содержащих ненасыщенные и ароматические фрагменты в составе заместителя, и исследование их влияния на индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ) агрегацию тромбоцитов *in vitro*.

### Материалы и методы исследования

Синтез новых производных аденина был осуществлен путем N<sup>9</sup>-алкилирования аденина тозилатами моноэфиров этиленгликоля и ароматическими глицидиловыми эфирами в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия при температуре 105–110°C, как это описано нами ранее для других нуклеиновых оснований [4, 5]. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для <sup>1</sup>H и 100 МГц для <sup>13</sup>C) в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Фенилглицидиловый эфир. К раствору 40,0 г (0,425 моль) фенола и 25,0 г (0,425 моль) 95%-ого калия гидроксида в 100 мл воды добавляют при начальной температуре 20–25°C 40,0 мл (0,511 моль) свежеперегнанного эпихлоргидрина и интенсивно перемешивают в течение 30 мин, постепенно повышая температуру раствора до 90–95°C. После достижения указанной температуры реакционную массу перемешивают еще 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 100 мл бензола, органический слой отделяют, промывают 100 мл воды, сушат

сульфатом натрия, фильтруют и упаривают на кипящей водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с  $T_{\text{пл}} 130\text{--}135^\circ\text{C}$  (10 мм рт. ст.), и получают 51,7 г (81%) фенилглицидилового эфира в виде вязкой бесцветной жидкости,  $n_D^{20} 1,5312$ .

**(R,S)-9-(3-Фенокси-2-окси-1-пропил)аденин (V).** Смесь 1,5 г (11,1 ммоль) аденина и 2,5 г (18,1 ммоль) свежепрокаленного карбоната калия перемешивают в течение 30 мин при температуре  $105\text{--}110^\circ\text{C}$  в 40 мл безводного диметилформаида, добавляют раствор 1,7 г (11,3 ммоль) фенилглицидилового эфира в 10 мл диметилформаида и перемешивают при той же температуре в течение 1 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток дважды кристаллизуют из изопропилового спирта и получают 2,2 г (69%) V в виде светло-желтого кристаллического вещества,  $T_{\text{пл}} 169\text{--}172^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3,92–4,00 м (2H, N–CH<sub>2</sub>); 4,21–4,32 м (2H, O–CH<sub>2</sub>); 4,37–4,45 м (1H, CH); 5,59 уш. с. (1H, OH); 6,82–7,00 м (3H, фенил); 7,20–7,32 м (4H, фенил, NH<sub>2</sub>); 8,10 с (1H, H<sup>8</sup>); 8,18 с (1H, H<sup>2</sup>).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 46,77; 67,52; 70,26; 114,84; 118,98; 121,07; 129,60; 141,98; 150,07; 152,68; 156,29; 158,74.

Исследование антиагрегантной активности проводили на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, основанной на регистрации степени изменения светопропускания плазмы, богатой тромбоцитами [1]. Эксперименты были выполнены на 10 кроликах массой 2,5–3,5 кг, содержащихся в условиях вивария с естественным световым режимом на стандартной диете в соответствии с ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 и ГОСТ Р ИСО 5725-2002 с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

### Результаты исследования и их обсуждение

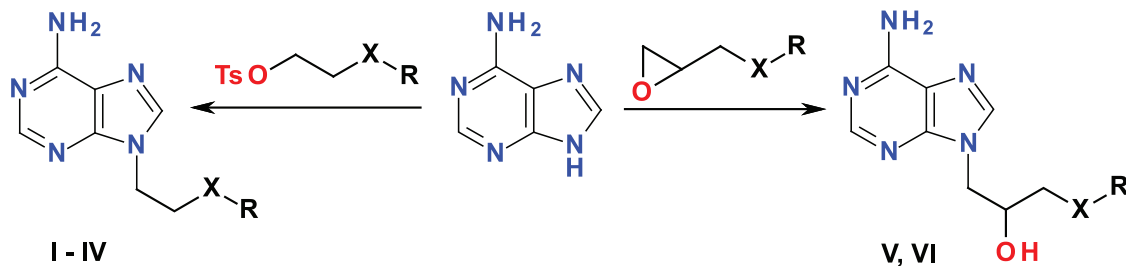
В результате проведенных исследований установлено, что аденин-основание с достаточно высоким выходом алкилируется тозилатами монозамещенных гликолей и фенилглицидиловыми эфирами в среде безводного диметилформаида в присутствии избытка карбоната калия по схеме, изображенной на рисунке.

При этом использование в качестве алкилирующих агентов фениловых эфиров глицидола обеспечивает несколько более высокий выход целевых продуктов (64–69%) по сравнению с толуолсульфонатами (54–57%) (таблица). Полученные производные аденина представляют собой белые кристаллические вещества, мало растворимые в воде, растворимые в спирте и диметилсульфоксиде. Химическое строение всех новых веществ доказано ЯМР-спектроскопией.

При исследовании антиагрегантной активности синтезированных 9-замещенных производных аденина было установлено, что все они в той или иной степени обладают выраженной способностью в концентрации  $10^{-4}$  моль/л ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ в конечной концентрации  $5 \cdot 10^{-6}$  моль/л, уступая, однако, по величине антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоте. При этом, независимо от строения цепи, соединяющей гетероциклическую пуриновую систему и ароматическое ядро, введение дополнительных заместителей в пара-положение бензольного кольца (хлор, изопропил) приводит к существенному (в 1,5–2 раза) ослаблению антиагрегантного действия. Замещение атома кислорода на серу в составе линкера (соединения II и IV) практически не влияет на антиагрегантные свойства веществ. Наиболее высокую антиагрегантную активность на использованной модели продемонстрировало соединение V – (R,S)-9-(3-фенокси-2-окси-1-пропил)аденин, представляющий интерес для дальнейших фармакологических исследований.

### Заключение

Осуществлен синтез новых производных аденина, содержащих ненасыщенные и ароматические фрагменты в качестве заместителей в положении N<sup>9</sup> пуриновой гетероциклической системы. Исследование



где X = O, S; R = аллил, фенил, п-хлорфенил, п-изопропилфенил.

Схема синтеза 9-фенил(аллил)окси(тио)алкилпроизводных аденина

Выход, физико-химические свойства  
и антиагрегантная активность синтезированных соединений

Соединение	X	R	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	Ингибирование агрегации (10 <sup>-4</sup> M), %
I	O	аллил	57	139–142	35,0
II	O	п-хлорфенил	54	199–202	19,6
III	O	п-изопропилфенил	55	231–233	21,9
IV	S	п-хлорфенил	41	174–176	18,3
V	O	фенил	69	169–172	38,4
VI	O	п-хлорфенил	64	201–204	25,6
Ацетилсалициловая кислота					52,1

антиагрегантных свойств новых веществ выявило наличие у них выраженной способности ингибировать агрегацию тромбоцитов плазмы кролика, вызванную индуктором агрегации АДФ. Полученные результаты позволяют считать целесообразным синтез новых структурных аналогов соединений изученного ряда с целью разработки на их основе эффективных лекарственных средств для лечения нарушений системы кровообращения.

Список литературы

1. Габбасов З.А. Новый методический подход к исследованию агрегации тромбоцитов *in vitro* // Биол. эксперим. биол. мед. – 1989. – № 10. – С. 437–439.
2. Ковалев Д.Г. Изучение уровня безвредности нового производного аденина, проявляющего антидепрессивную активность при однократном введении в максимальных дозах / Д.Г. Ковалев, Л.И. Бугаева, А.А. Озеров // Вестник Волгоградск. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 15–18.
3. Озеров А.А. Психотропный эффект производных 9-(2-арилоксиэтил)аденина, обладающих противовирусной активностью // Усп. совр. естествознания. – 2004. – № 8. – С. 59–60.
4. Озеров А.А. Синтез 3-О-арилловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина и его пиримидиновых аналогов – новых потенциальных ингибиторов S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы / А.А. Озеров, М.С. Новиков, А.К. Брель // Хим. гетероцикл. соед. – 1999. – № 1. – С. 82–86.
5. Озеров А.А. Синтез и противовирусная активность новых ненасыщенных пиримидиновых ациклонуклеозидов // Хим.-фарм. журн. – 1991. – Т. 25. – № 8. – С. 44–47.
6. Озерова Т.П. Синтез, антивирусный скрининг и вычислительный прогноз биологической активности 3-О-арилловых эфиров 2,3-дигидроксипропилпроизводных пуринового, пиримидинового и хиनाзолинового ряда / Т.П. Озерова, Е.Г. Глухова, А.А. Озеров // Совр. пробл. науки и образов. – 2009. – № 6. – С. 4.
7. Петров В.И. 9-(2-Арилоксиэтил)производные аденина – новый класс противовирусных агентов нуклеозидной природы // Хим. гетероцикл. соед. – 2003. – № 9. – С. 1389–1397.
8. Петров В.И. Синтез и противовирусная активность новых производных 9-(2-феноксипропил)аденина в отношении цитомегаловируса человека *in vitro* // Вестник Волгоградск. гос. мед. ун-та. – 2004. – № 11. – С. 21–24.