



УДК 615.281.8 : 547.857.7'422.4 : 542.951.4

© 1991 г.

М. А. Мадре, Р. А. Жук, М. Ю. Лидак

АНАЛОГИ ПУРИННУКЛЕОЗИДОВ

5*. ПРОИЗВОДНЫЕ АЦИКЛОГУАНОЗИНА, СОДЕРЖАЩИЕ
О-АЛКОКСИАЛКИЛЬНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ В АЦИКЛИЧЕСКОЙ
ЧАСТИ МОЛЕКУЛЫ***Институт органического синтеза Латвийской АН, Рига*

Взаимодействием 9-(2-гидроксиэтоксиметил)- и 8-бром-9-(2-гидроксиэтоксиметил)- N^2 -ацетилгуанина с циклическими и ациклическими виниловыми эфирами синтезирован ряд новых О-алкоксиалкильных производных ациклогуанозина. 9-(2-(Алкоксиалкилокси)этоксиметил)- N^2 -ацетилгуанины характеризуются более высокой по сравнению с ациклогуанозином растворимостью в воде и в малополярных органических растворителях. Они показали активность против вируса герпеса (ВПГ-1) в опытах *in vivo* и могут найти применение в качестве транспортных форм ациклогуанозина.

Ациклогуанозин — эффективный противовирусный препарат [4]. Однако он обладает рядом недостатков, обусловленных в первую очередь его низкой растворимостью как в воде, так и в малополярных органических растворителях [5—7]. Поэтому актуальной задачей является поиск более растворимых форм данного препарата с улучшенными фармакокинетическими свойствами.

В литературе описано несколько аналогов ациклогуанозина, модифицированных как по пуриновому основанию [5, 6, 8], так и в ациклической части молекулы [7, 9] и превосходящих исходный препарат по своей растворимости в воде.

Для синтеза целевых 9-(2-(алкоксиалкилокси)этоксиметил)гуанинов использована реакция алкоксиалкилирования 9-(2-гидроксиэтоксиметил)- N^2 -ацетилгуанина (II) по гидроксильной группе ациклическими и циклическими виниловыми эфирами в присутствии кислотного катализатора, ранее применявшаяся в химии нуклеозидов и их аналогов [10, 11]. Исходное соединение (II) получено с количественным выходом селективным О-деацетилированием 9-(2-ацетоксиэтоксиметил)- N^2 -ацетилгуанина (I) 1 н. водным раствором гидроксида натрия***. При взаимодействии пурина (II) с избытком (4—5 экв.) винилэтилового (IVa), винилбутилового (IVб) эфиров, 2,3-дигидрофурана (IVв) или 2,3-дигидропирана (IVг) синтезированы 9-(2-(1-этоксиэтилокси)этоксиметил)-, 9-(2-(1-бутоксиэтилокси)этоксиметил)-, 9-(2-(2-тетрагидрофурилокси)этоксиметил)- и 9-(2-(2-тетрагидропиранилокси)этоксиметил)- N^2 -ацетилгуанины (Va—г). Реакцию проводили в DMF при комнатной температуре с выходом 60—70%. Наиболее универсальным ее катализатором оказалась *n*-толуолсульфокислота; в отдельных случаях она могла быть заменена трифторуксусной кислотой или хлористым водородом. Повышение температуры или замена *n*-толуолсульфокислоты на хлористый водород увеличивали скорость процесса, сни-

* Сообщение 4 см. [1].

** Предварительные данные опубликованы в работах [2, 3].

В настоящей работе описываются производные 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанина, содержащие О-алкоксиалкильный заместитель в ациклическом фрагменте, которые до настоящего времени не были синтезированы и изучены.

*** В статье [12] описан синтез пурина (II) О-деацетилированием соединения (I) 1 н. $NH_4 OH$ с выходом 55%.

Характеристики производных гуанина (II)–(VII)

Таблица 1

Соединение	Брутто-формула	Т. пл., °С	R _f *	Выход, %
II	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	210–211	0,23	83,0
III	C ₁₀ H ₁₂ BrN ₅ O ₄	175–180 (разл.)	0,84	70,0
Va	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ O ₅	161–163,5	0,69	69,4
Vб	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O ₅	144–146	0,74	62,0
Vв	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₅	165–167	0,70	73,3
Vг	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₅	135–136,5	0,73	67,5
Vд	C ₁₄ H ₂₀ BrN ₅ O ₅	193–195	0,62	64,7
Ve	C ₁₆ H ₂₄ BrN ₅ O ₅	189–192	0,59	67,3
Vж	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₅ O ₅	194,5–196 (разл.)	0,55	71,5
Vз	C ₁₅ H ₂₀ BrN ₅ O ₅	194 (разл.)	0,67	73,8
VIa	C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₄ ·1,5H ₂ O	201–204	0,61	81,8
VIб	C ₁₄ H ₂₃ N ₅ O ₄ ·1,5H ₂ O	208–210	0,67	93,2
VIв	C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₄ ·H ₂ O	201–203	0,52	95,4
VIг	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₄ ·1,5H ₂ O	207–209	0,55	89,3
VIд	C ₁₂ H ₁₈ BrN ₅ O ₄	>280 (разл.)	0,70	84,4
VIe	C ₁₄ H ₂₂ BrN ₅ O ₄	>250 (разл.)	0,80	94,4
VIж	C ₁₂ H ₁₆ BrN ₅ O ₄	>280 (разл.)	0,79	82,2
VIз	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₅ O ₄	>280 (разл.)	0,83	88,8
VII	C ₁₆ H ₂₃ N ₅ O ₅	217–219	0,74	21,7

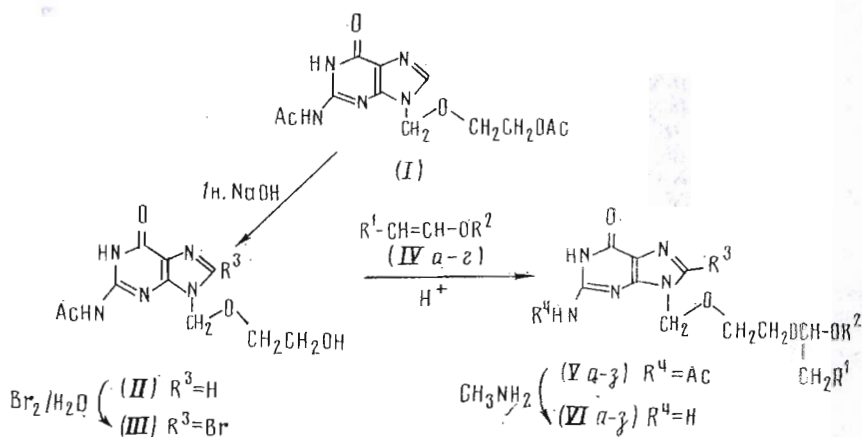
* Система А для соединений (Vд–з), Б для соединений (II), (Va–г), (VIa–з), (VII), В для соединения (III).

Химические сдвиги (δ, м.д.) в спектрах ПМР производных гуанина (II)–(VII)

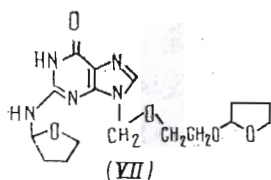
Таблица 2

Соединение	NH (с, 1H)	8-H (с, 1H)	NH ₂ (с, 2H)	NCH ₂ (с, 2H)	OCHO (м, 1H)	COCH ₃ (с, 3H)	Остальные протоны
II	11,88	8,10	–	5,47	–	2,20	3,50 (4H, м, CH ₂); 4,66 (1H, OH)
III	12,04 11,76	–	–	5,38	–	2,17	4,64 (1H, OH); 3,49 (4H, м, CH ₂)
Va	11,98 11,68	8,09	–	5,44	4,59	2,17	3,53 (4H, м, CH ₂); 3,37 (2H, м, CH ₂); 1,13 (3H, д, CH ₃); 1,06 (3H, т, CH ₃)
Vб	11,98	8,08	–	5,44	4,59	2,18	3,56 (4H, м, CH ₂); 3,36 (2H, м, CH ₂); 1,35 (4H, м, CH ₂); 1,10 (3H, д, CH ₃); 0,85 (3H, д, CH ₃)
Vв	12,01 11,72	8,10	–	5,46	5,02	2,18	3,60 (6H, м, CH ₂); 1,76 (4H, м, CH ₂)
Vг	11,99 11,74	8,10	–	5,47	4,49	2,18	3,61 (6H, м, CH ₂); 1,46 (6H, м, CH ₂)
Vд	12,04 11,76	–	–	5,38	4,58	2,17	3,54 (4H, м, CH ₂); 3,37 (2H, м, CH ₂); 1,12 (3H, д, CH ₃); 1,04 (3H, т, CH ₃)
Ve	11,87	–	–	5,38	4,57	2,17	3,58 (4H, м, CH ₂); 3,36 (2H, м, CH ₂); 1,36 (4H, м, CH ₂); 1,12 (3H, д, CH ₃); 0,87 (3H, м, CH ₃)
Vж	12,00 11,78	–	–	5,37	5,00	2,17	3,60 (6H, м, CH ₂); 1,72 (4H, м, CH ₂)
Vз	12,07 11,78	–	–	5,40	4,49	2,18	3,63 (4H, м, CH ₂); 3,41 (2H, м, CH ₂); 1,44 (6H, м, CH ₂)
VIa	10,52	7,69	6,40	5,26	4,52	–	3,41 (6H, м, CH ₂); 1,08 (3H, д, CH ₃); 1,00 (3H, т, CH ₃)
VIб	10,48	7,69	6,38	5,23	4,51	–	3,46 (4H, м, CH ₂); 3,27 (2H, м, CH ₂); 1,29 (4H, м, CH ₂); 1,07 (3H, д, CH ₃); 0,80 (3H, м, CH ₃)
VIв	10,59	7,80	6,48	5,33	5,03	–	3,63 (6H, м, CH ₃); 1,76 (4H, м, CH ₂)
VIг	10,57	7,79	6,47	5,34	4,52	–	3,62 (6H, м, CH ₂); 1,47 (6H, м, CH ₂)
VIд	10,60	–	6,52	5,22	4,53	–	3,44 (6H, м, CH ₂); 1,09 (3H, л, CH ₃); 1,00 (3H, т, CH ₃)
VIe	10,61	–	6,52	5,20	4,51	–	3,47 (4H, м, CH ₂); 3,29 (2H, м, CH ₂); 1,29 (4H, м, CH ₂); 1,08 (3H, д, CH ₃); 0,80 (3H, м, CH ₃)
VIж	10,57	–	6,50	5,18	4,94	–	3,53 (6H, м, CH ₂); 1,69 (4H, м, CH ₂)
VIз	10,58	–	6,50	5,21	4,42	–	3,53 (4H, м, CH ₂); 3,33 (2H, т, CH ₂); 1,40 (6H, м, CH ₂)
VII	10,27	7,77	–	5,33	4,99	–	6,94 (1H, д, NH); 5,69 (1H, м, NCHO); 3,75 (8H, м, CH ₂); 1,73 (8H, м, CH ₂)

жая, однако, выход целевого продукта. Основной побочный продукт был выделен в реакции производного (II) с 2,3-дигидрофураном (IVв) и идентифицирован как 9-(2-(2-тетрагидрофурилокси)этоксиметил)-N²-(2-тетрагидрофурил)гуанин (VII). То же соединение получено при взаимодействии дигидрофурана (IVв) с 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанином. Образование N²,O-бисзамещенных производных отмечено в реакции 7-гидроксигуанина с 2,3-дигидрофураном или 2,3-дигидропираном [11].



Соединение	R ¹	R ²	Соединение	R ¹	R ²	R ³
(IV) а	H	C ₂ H ₅	(V, VI) а	H	C ₂ H ₅	H
б	H	C ₄ H ₉	б	H	C ₄ H ₉	H
в		-(CH ₂) ₂ -	в		-(CH ₂) ₂ -	H
г		-(CH ₂) ₃ -	г		-(CH ₂) ₃ -	H
			д	H	C ₂ H ₅	Br
			е	H	C ₄ H ₉	Br
			ж		-(CH ₂) ₂ -	Br
			з		-(CH ₂) ₃ -	Br



Аналогичным способом из 8-бром-9-(2-гидроксиэтоксиметил)-N²-ацетилгуанина (III) синтезированы O-алкоксиалкильные эфиры (Vд—з), содержащие бром в 8-положении пуринового цикла. Следует отметить, что производное гуанина (III) реагирует с эфирами (IVа—г) легче, чем соединение (II).

Обработкой N²-ацетильных производных (Va—з) водным раствором метиламина при комнатной температуре с количественным выходом получены соответствующие 9-(2-(алкоксиалкилокси)этоксиметил)- и 8-бром-9-(2-(алкоксиалкилокси)этоксиметил)гуанины (VIa—з).

Структура и чистота синтезированных производных гуанина подтверждена данными ПМР-спектров, элементным анализом и методом ТСХ (табл. 1, 2). Растворимость 9-(2-(алкоксиалкилокси)этоксиметил)гуанинов (VIa—з) и соединений (I)—(III) в воде мало отличалась от растворимости ациклогуанозина (~2,0 мг/мл [7]). С другой стороны, растворимость O-алкоксиалкильных эфиров (Va, в, г), содержащих N²-ацетильную группу, превышала 100 мг/мл и превосходила растворимость ациклогуанозина более чем в 50 раз. Соединения (Va—г) одновременно обладали сравнительно высокой растворимостью в хлороформе (>200 мг/мл). Наличие брома

в 8-положении пуринового цикла значительно снижает растворимость^б соответствующих *О*-алкоксиалкильных эфиров (Vд—з) как в воде (<2,0 мг/мл), так и в хлороформе (< 20 мг/мл).

Все синтезированные производные гуанина показали высокую активность против вируса герпеса (ВПГ-1) в опытах *in vivo*, однако наибольший интерес в качестве транспортных форм ациклогуанозина представляют хорошо растворимые в воде соединения (Va, в, г). Так, 9-(2-(2-тетрагидрофурилокси)этоксиметил)-*N*²-ацетилгуанин (Vв) в дозе 100 мг/кг, вводимой внутривенно мышам через 3 ч после интрацеребрального заражения вирусом и далее ежедневно в течение 7 сут, снижал смертность животных до 34% (по сравнению со 100% летальностью в контрольной группе)*. Более детальное изучение противовирусной активности *О*-алкоксиалкильных эфиров ациклогуанозина продолжается.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на нагревательном столике Воеjtius (ГДР). Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker WH-90/DS (90 МГц, ФРГ) в DMSO-*d*₆ с применением тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Чистоту полученных соединений контролировали ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (ЧСФР) в системах растворителей хлороформ — метанол, 10 : 1 (А), 5 : 1 (Б), хлороформ — этанол — вода, 20 : 14 : 1 (В). Для препаративной колоночной хроматографии использован силикагель L 40/100 (ЧСФР). Данные элементного анализа по С, Н, N для всех соединений соответствуют вычисленным.

9-(2-Гидроксиэтоксиметил)-*N*²-ацетилгуанин (II). Суспензию 40,0 г (0,13 моль) соединения (I) [13] в 200 мл воды охлаждали до 0—2° С и при перемешивании прибавляли 200 мл охлажденного до 0° С 2 н. водного раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при температуре от —2 до —4° С, затем нейтрализовали уксусной кислотой до pH 6. Выдерживали 24 ч при 0° С, осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили. Получили 28,4 г производного (II).

Продукт (II) далее использовали без дополнительной очистки. Аналитический образец перекристаллизовывали из воды.

8-Бром-*9*-(2-гидроксиэтоксиметил)-*N*²-ацетилгуанин (III). К суспензии 3,2 г (12 ммоль) соединения (II) в 600 мл воды при перемешивании порциями добавляли насыщенный водный раствор брома до прекращения обесцвечивания. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 20° С, затем выдерживали 1 ч при 5° С. Осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили. Получали 3,35 г соединения (III), содержащего примесь исходного вещества. Продукт (III) очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью растворителей хлороформ — этанол, 10 : 1. Перекристаллизовывали из этанола. Выход 2,92 г.

9-(2-(Алкоксиалкилокси)этоксиметил)- и *8*-бром-*9*-(2-(алкоксиалкилокси)этоксиметил)-*N*²-ацетилгуанины (Va—з). К суспензии 5 ммоль производного (II) или (III) в 30 мл DMF добавляли 0,8 ммоль *n*-толуолсульфокислоты и 20—25 ммоль соответствующего винилового эфира (IVa—г). Перемешивали 24—48 ч при 20° С, ход реакции контролировали методом ТСХ. Избыток кислоты нейтрализовали добавлением сухого NaHCO₃ (~2 ммоль). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 150 мл хлороформа, раствор промывали 15 мл 5% NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, упаривали до минимального объема и наносили на колонку с силикагелем. Колонку промывали хлороформом, соединения (Va—з) элюировали смесью хлороформ — метанол, 40 : 1. Перекристаллизовывали из этанола.

9-(2-(Алкоксиалкилокси)этоксиметил)- и *8*-бром-*9*-(2-(алкоксиалкилокси)этоксиметил)гуанины (VIa—з). Реакционную смесь, содержащую 3,5 ммоль соединения (Va—з) и 20 мл 25% водного раствора метиламина,

* По данным О. Т. Андреевой (Белорусский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии МЗ БССР).

выдерживали 2 ч при 20° С, затем упаривали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали из этанола (VIa—г) или водного этанола (VIд—з).

9-(2-(2-Тетрагидрофурилокси)этоксиметил)-N²-(2-тетрагидрофурил)-гуанин (VII) синтезировали аналогично эфирам (Va—з) из 1,35 г (6 ммоль) 9-(2-гидроксиэтоксиметил)гуанина и 2,4 мл эфира (IVв) в присутствии 2,0 мл 6 н. раствора хлористого водорода в диоксане. Производное (VII) очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ — метанол, 40 : 1. Перекристаллизовывали из этанола. Получили 0,48 г продукта (VII).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Madre M. A., Zhuk P. A., Lidak M. Ю. // Химия гетероцикл. соед. 1989. № 5. С. 641—646.
2. Madre M., Zhuk R., Lidaks M. // Nucleosides and Nucleotides. 1991. In press.
3. Zhuk R. A., Lidak M. J., Madre M. A., Votyakov V. I., Andreeva O. T., Boreko E. I., Korobchenko L. V., Rusaev V. A., Starkova O. V. Pat. 88/03923 WO / С. А. 1989. V. 110. 114574.
4. Schaeffer H. J., Beauchamp L., De Miranda P., Elion G. B. // Nature. 1978. V. 272. P. 583—585.
5. Good S. S., Krasny H. C., Elion G. B., De Miranda P. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1983. V. 227. P. 644—651.
6. Krinitsky T. A., Hall W. W., De Miranda P., Beauchamp L. M., Schaeffer H. J., Whiteman P. D. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 3209—3215.
7. Colla L., De Clercq E., Bisson R., Vanderhaeghe H. // J. Med. Chem. 1983. V. 26. № 4. P. 602—604.
8. Spector T., Jones T. E., Beacham L. M. III // Biochem. Pharmacol. 1983. V. 32. № 17. P. 2505—2509.
9. Winkelman E., Winkler H., Rolly I., Rösner M., Jähne G. // Arzneim. — Forsch. / Drug Res. 1988. V. 38. (II). № 11. P. 1545—1548.
10. Чкапикова Н. Д., Белицкий Г. А., Коляда А. Ю., Киселева М. Г., Хитрово И. А., Преображенская М. Н. // Биоорг. химия. 1980. Т. 6. № 9. С. 1316—1320.
11. Ishii K., Kawaharada H., Watanabe K. Pat. 0204251 EP // С. А. 1987. V. 106. 156161.
12. Matsumoto H., Kaneko C., Yamada K., Takeuchi I., Mori I., Mizuno Y. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. № 3. P. 1153—1157.
13. Madre M. A., Zhuk P. A., Lidak M. Ю. // Хим.-фармацевт. журн. 1985. Т. 19. № 11. С. 1371—1375.

Поступила в редакцию
11.II.1991

После доработки
17.IV.1991

M. A. MADRE, R. A. ZHUK, M. Y. LIDAK

PURINE NUCLEOSIDE ANALOGUES. 5. ACYCLOGUANOSINE DERIVATIVES CONTAINING O-ALKOXYALKYL SUBSTITUENT IN THE ACYCLIC MOIETY

Institute of Organic Synthesis, Academy of Sciences of Latvia, Riga

A series of new acycloguanosine O-alkoxyalkyl derivatives have been obtained by the reaction of 9-(2-hydroxyethoxymethyl)- and 8-bromo-9-(2-hydroxyethoxymethyl)-N²-acetylguanines with cyclic and acyclic α -vinyl ethers. 9-[2-(Alkoxyalkyl)oxyethoxymethyl]-N²-acetylguanines are better soluble in water and low-polar organic solvents as compared with acycloguanosine. The compounds have the pronounced antiviral activity against HSV-I in the experiments in vivo and can be applied as acycloguanosine prodrugs.