

Разработка противовирусных соединений широкого спектра действия на основе производных 3-этинилперилена

Ф. П. Стрешнев^{1,2}, А. А. Чистов², В. А. Брылёв², В.А. Коршун²

¹ Московский физико-технический институт (государственный университет)

² Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, Россия

5-(Перилен-3-илэтинил)-2'-дезокс-уридин (dUY11) и его арабиносодержащий аналог (aUY11) (Рис. 1) являются высокоактивными ингибиторами репликации ряда оболочечных вирусов, например, простого герпеса [1], H1N1, гепатита С [2] и клещевого энцефалита [3]. Для оценки необходимости углеводного остатка в молекуле противовирусного соединения была синтезирована 5-(перилен-3-илэтинил)-урацил уксусная кислота, а также ее производные (амиды).

Разработан метод синтеза карбоновой кислоты. Исходный 5-йод-урацил последовательно алкилируется *трет*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты и пивалоилоксиметил хлоридом (POM-Cl), после чего третбутильная защитная группа селективно удаляется в кислой среде (стадия 1, рис. 2). Полученный продукт легко вступает в реакцию Соногаширы с 3-этинилпериленом (стадия 2), затем POM-группа удаляется с помощью карбоната калия в метаноле (стадия 3), приводя к целевой 5-(перилен-3-илэтинил)-урацил-уксусной кислоте (рис. 2, R = OH). Полученная кислота была изучена на активность в отношении вируса клещевого энцефалита (ТБЕВ). Результаты исследований оказались сопоставимы с противовирусными данными для dUY11 и aUY11, что подтверждает принципиальную возможность использования нуклеозидных производных в качестве противовирусных средств.

Более того, кислота также является удобным универсальным реагентом. Если перед снятием POM-группы провести активацию кислоты с последующим введением в реакцию различных аминов, возможно получить целый набор гидрофобных и гидрофильных производных (рис. 2, R = NHR'), модулирующих свойства всей молекулы. Подобные превращения уже удалось провести для простейших алифатических аминов с использованием ВуВОР в качестве активирующего реагента. Предполагается, что амиды должны проявлять аналогичную противовирусную активность, но будут иметь лучшие фармакокинетические свойства, такие как растворимость и биодоступность.

Таким образом, показано, что жесткая ароматическая часть молекулы критична для высокой биологической активности, а углеводная часть в лидерном соединении dUY11 может быть с успехом заменена на карбоксиметильную группу или ее производные. Располагая набором различных по структуре соединений, в конечном счете возможно подобрать несколько оптимальных производных для дальнейших противовирусных испытаний *in vivo*.

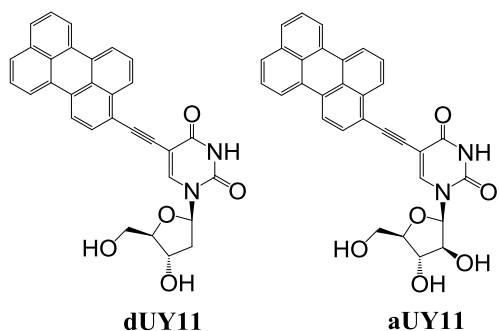


Рис. 1. dUY11 и aUY11 – противовирусные соединения широкого спектра действия.

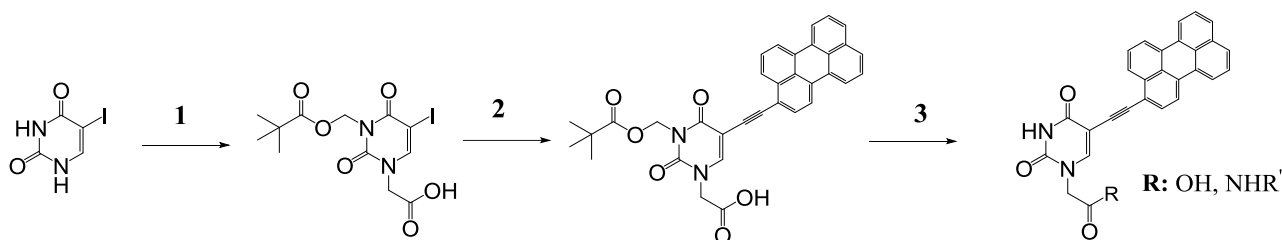


Рис. 2. Схема синтеза ненуклеозидных противовирусных производных.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 15-53-45103 и 15-53-05092.

Литература

1. *St.Vincent M.R. et al.* Rigid amphipathic fusion inhibitors, small molecule antiviral compounds against enveloped viruses. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, V. 107, N. 40, P. 17339–17344.
2. *Colpitts C.C. et al.* 5-(Perylen-3-yl)ethynyl-arabino-uridine (aUY11), an arabino-based rigid amphipathic fusion inhibitor, targets virion envelope lipids to inhibit fusion of influenza, hepatitis C and other enveloped viruses. // *J. Virol.*, 2013, V. 87, N. 7, P. 3640 – 3654.
3. *Orlov A.A. et. al* Rigid amphipathic nucleosides suppress reproduction of the tick-borne encephalitis virus // *Med. Chem. Commun.*, 2016, V. 7, P. 495-499.