

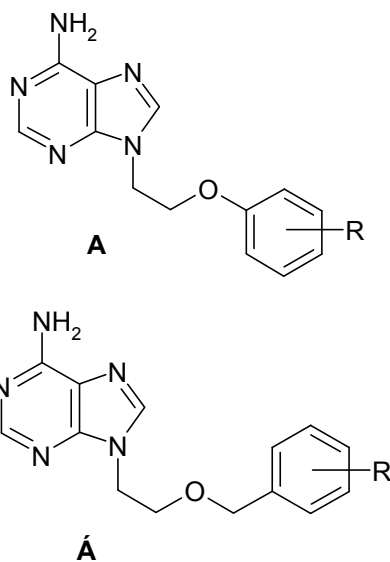
НОВЫЙ КЛАСС НЕНУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСНОЙ РЕПРОДУКЦИИ – ПРОИЗВОДНЫЕ 9-[2-ФЕНОКСИ(БЕНЗИЛОКСИ)-ЭТИЛ]АДЕНИНА

В.И. Петров, А.А. Озеров*, М.С. Новиков, К. Паннекуик, Я. Бальзарини, Э. Де Клерк

НИИ фармакологии ВолГМУ;

Рега институт медицинских исследований, Лювен, Бельгия

В результате целенаправленного синтеза и скрининга свыше 1000 оригинальных соединений обнаружен новый класс высокоселективных противовирусных агентов ненуклеозидной природы, имеющий в своей основе две принципиальные базовые структуры: 9-[2-(фенокси)этил]аденин (А) и 9-[2-(бензилокси)этил]аденин (Б) [2].



Замена аденина на другое пуриновое (гуанин, ксантин, гипоксантин, 2,6-диаминопурин) или пиримидиновое (урацил, 5(6)-алкилурацил, 5-галлоидурацил, тимин, цитозин) основание, а также замещение ароматического ядра (фенильного или нафтильного) в боковой цепи на алкильный, алкенильный, циклоалкильный, полициклоалкильный радикал приводит к исчезновению противовирусных свойств. Уменьшение длины цепи, связывающей аденин и ароматическое ядро, до 1–2 атомов или ее увеличение до 5–6 атомов, изменение положения в ней атома кислорода или замена его на азот, серу или метиленовую группу, введение в состав цепи карбонильной группы или кратной связи также приводит к значительному понижению или полному исчезновению противовирусной активности. Введение заместителей в

ароматическое ядро (R = алкил C₁–C₈, циклоалкил C₅–C₆, фенил, бензил, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, COOH, CN, ацетил) очень сильно влияет на вирусингибиторные свойства веществ, при этом наибольший эффект (при наличии только одного заместителя) достигается при замещении *para*-положения в базовой структуре 9-[2-(фенокси)этил]аденина и *meta*-положения 9-[2-(бензилокси)этил]аденина. Сочетание *para*- и *meta*-или *para*- и *ortho*-заместителей различной природы позволяет достичь нано- и даже пикомолярного уровня противовирусной активности соединений.

Наиболее активные производные 9-[2-(фенокси)этил]аденина ингибируют репродукцию цитомегаловируса человека *in vitro* (штаммы AD-169 и Davis) в концентрациях EC₅₀ 0,01–0,0005 микроМ и характеризуются индексом селективности, достигающим 65–70 тыс., что в сотни и тысячи раз превосходит активность *in vitro*, применяющихся в клинике антицитомегаловирусных препаратов ганцикловира и цидофовира. Производные 9-[2-(бензилокси)этил]аденина сочетают мощный антицитомегаловирусный эффект с выраженной анти-ВИЧ-1 активностью. Представители обоих типов соединений проявляют также высокую активность в отношении различных штаммов Коксаки вируса.

Наличие высокой антицитомегаловирусной и анти-ВИЧ-1 активности у одних и тех же соединений, простота химического строения и легкость синтеза веществ, низкая токсичность *in vivo* при различных путях введения (ЛД₅₀ 500–4000 мг/кг, крысы) позволяют считать перспективным создание на их основе высокоэффективных лекарственных средств для комплексного лечения СПИДа и оппортунистических цитомегаловирусных инфекций. В настоящее время в НИИ фармакологии ВолГМУ проводятся углубленные доклинические исследования 2 соединений-лидеров: 9-[2-(3,5-диметилбензилокси)этил]-аденина (лабораторный шифр VMA-99-56) и 9-[2-(4-изопропилфенокси)этил]-аденина (VMA-99-82). Исследованы острая, подострая, хроническая токсичность субстанций соединений, их кумулирующие свойства и общепармакологическое действие, определены безопасные дозы по методу Ирвина. Разработана удобная лабораторная технология синтеза этих веществ [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Petrov V.I., Ozerov A.A., Novikov M.S., et al. // Chem. Heterocyclic Comp. – 2003. – Vol. 39, № 9. – P. 1218–1226.
2. Озеров А.А., Онищенко Н.В., Ананьева О.Ю. и др. // Успехи совр. естествознания. – 2004. – № 8. – С. 59–60