ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 2003. — № 9. — С. 1389—1397

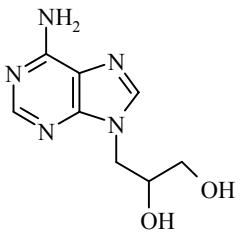
В. И. Петров, А. А. Озеров, М. С. Новиков, К. Паннекуик[a], Я. Бальзарини[a], Э. Де Клерк[a]

9-(2-АРИЛОКСИЭТИЛ)ПРОИЗВОДНЫЕ АДЕНИНА – НОВЫЙ КЛАСС ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ НЕНУКЛЕОЗИДНОЙ ПРИРОДЫ

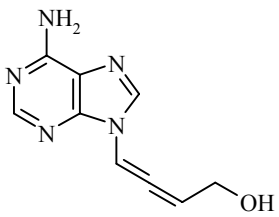
Алкилированием аденина тозилатами, бромидами и α-хлорэфирами, содержащими терминальный ароматический фрагмент, в безводном ДМФА в присутствии карбоната калия получены новые 9-(арилоксиалкил)производные аденина. Соединения ряда 9-(2-феноксиэтил)аденина проявляют высокую активность в отношении цитомегаловируса человека *in vitro*, тогда как производные 9-(2-бензилоксиэтил)аденина демонстрируют выраженную анти-ВИЧ-1 активность. Соединения с более короткими или более длинными цепями, а также не имеющие ароматических фрагментов на конце цепи, противовирусным действием не обладают.

Ключевые слова: аденин, $N_{(9)}$-алкилирование, противовирусная активность.

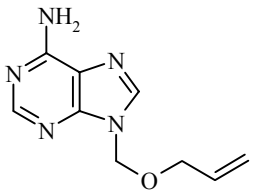
Проблема изыскания эффективных средств фармакотерапии вирусных заболеваний приобретает все большую актуальность в связи с пандемией СПИДа и широким распространением оппортунистических герпесвирусных инфекций. В настоящее время приоритетным направлением стал поиск новых антивирусных агентов среди соединений ненуклеозидной природы, которые, в отличие от нуклеозидных аналогов, не требуют метаболической активации *in vivo* и способны непосредственно взаимодействовать с вирусспецифическими ферментами-мишенями. Среди производных аденина, проявляющих выраженные противовирусные свойства и имеющих ненуклеозидную природу, известны 9-(*S*)-(2,3-дигидроксипропил)аденин (**1**), обладающий широким спектром противовирусной активности [1], аденаллен (**2**), обладающий выраженным анти-ВИЧ-1 действием *in vitro* [2], а также синтезированный нами ранее 9-(аллилоксиметил)-аденин (**3**), ингибирующий цитопатический эффект ВИЧ-1 в культуре лимфоцитов МТ-4 в диапазоне концентраций 50–500 мкг/мл [3].



1



2



3

Анализ химической структуры ненуклеозидных анти-ВИЧ агентов различных классов, в том числе аналогов эмивирина (6-бензил-5-изопропил-1-этоксиметилурацила) [4] и производных S-алкил-6-арилметил-2-тиоурацила (S-DABO) [5], в сочетании с известными данными об антивирусных свойствах других адениновых соединений [6], позволил нам предположить, что 9-замещенные производные аденина, содержащие ароматические ядра на конце ациклической цепи, могут представлять значительный интерес как потенциальные противовирусные средства. Ранее нами уже были получены 3-О-ариловые эфиры 9-(*R*,*S*)-(2,3-дигидроксипропил)-аденина и его пиримидиновых аналогов как вероятные ингибиторы *S*-аденозил-*L*-гомоцистеингидролазы [7, 8], некоторые из которых (производные аденина и цитозина) были активны в отношении ВИЧ-1, ВИЧ-2, вируса герпеса простого типа 1 и Коксаки вируса *in vitro* [9]. В продолжение этих исследований мы осуществили синтез новых 9-замещенных производных аденина, содержащих ароматическое ядро (фенильное, нафтильное) на конце ациклической цепи, состоящей из 1–5 атомов углерода и включающей эфирный кислород в различных ее положениях.

Синтез алкилирующих агентов для введения арил(окси)алкильных заместителей в положение $N_{(9)}$ аденина был осуществлен согласно трем основным схемам.

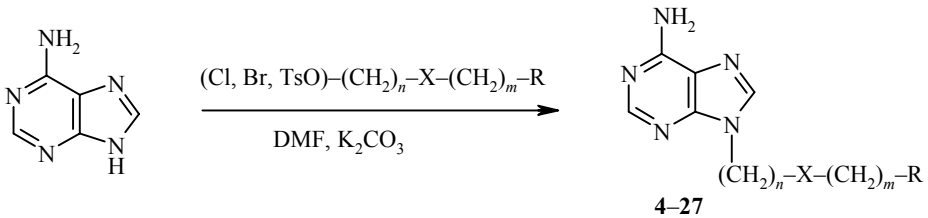
Коммерчески доступные жирноароматические спирты (бензиловый, 2-фенилэтиловый или 3-фенилпропиловый), а также бутилцеллозольв, 2-бензоилоксиэтанол и 2-(1-адамантилокси)этанол, полученный присоединением этиленгликоля к 1,3-дегидроадамантану [10], переводили в α-хлорэфиры по реакции Анри [11] или тозилаты, которые непосредственно использовали в синтезе целевых соединений **6–11**, **13** и **14**.

Реакционноспособные галогениды бензильного (бензилхлорид, α-хлорметилнафталин, 1-бром-1-фенилэтан и дифенилбромметан) или аллильного (аллилбромид) типа в растворе безводного гликоля (этиленгликоль, 1,3-пропиленгликоль или 1,4-бутиленгликоль) при температуре около 80 °С в присутствии гидроксида калия и дибензо-18-краун-6 (молярное соотношение галогенид–гликоль–щелочь–корона нд, 1 : 5–10 : 1 : 0.05) легко образовывали соответствующие ω-арил(аллил)оксиалканолы, которые затем также превращали в тозилаты, используемые в синтезе соединений **12**, **18–21**, **24** и **26**.

Наконец, соединения фенольного типа (фенол, α- и β-нафтол) алкилировали избытком 1,2-дибромэтана, 1,3-дибромпропана, 1,4-дибромбутана или 1,5-дибромпентана при кипячении в присутствии 30% водного раствора гидроксида калия и дибензо-18-краун-6 (молярное соотношение фенол–дибромалкан–щелочь–корона нд, 1 : 3–5 : 1 : 0.05), что приводило к ω-арилоксиалкилбромидам – синтонам для получения конечных соединений **15–17**, **23**, **25** и **27**.

Алкилирование основания аденина синтезированными ω-арил(окси)-алкилбромидами (метод А) или тозилатами ω-арил(окси)алканолов (метод Б) проводили в безводном ДМФА в присутствии карбоната калия при 110–120 °С по методике, предложенной нами для алкилирования аденина арилглицидиловыми эфирами [7, 8]. Алкилирование аденина бензилхлоридом и α-хлорметилнафталином осуществляли аналогично, но реакционную

массу дополнительно кипятили в течение 1 ч (метод В), что позволило получить описанный ранее [12] 9-бензиладенин (**4**), а также 9-(α-нафтилметил)аденин (**5**). Реакцию аденина с α-хлорэфирами для получения соединений **8**–**10** проводили в ДМФА в присутствии карбоната калия при комнатной температуре (метод Г). При синтезе 9-(2-гидроксиэтил)аденина (**11**) удаление бензоильной группы в продукте алкилирования аденина тозилатом 2-бензоилоксиэтанола осуществляли при комнатной температуре метанольным раствором аммиака без выделения промежуточного 9-(2-бензоилоксиэтил)аденина.



При эквимолярном соотношении основания аденина и алкилирующего агента в указанных условиях легко образовывались $N_{(9)}$-замещенные производные аденина (табл. 1).

Противовирусные свойства соединений **4**–**27** *in vitro* в отношении широкого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов были изучены нами в Рега институте медицинских исследований (Католический университет, Лювен, Бельгия). Наиболее выраженное действие новые 9-(арилоксиалкил)производные аденина продемонстрировали в отношении цитомегало-вируса человека (ЦМВ) и ВИЧ-1 (табл. 2). Анализ соотношения структура – активность свидетельствует о том, что наиболее мощный противовирусный эффект оказывают производные аденина, у которых гетероциклическое основание и ароматический фрагмент разделены 3 или 4 атомами. Соединения с более короткими или более длинными цепями были малоактивными.

Очень важную роль в составе боковой цепи играет атом кислорода: его наличие обязательно для противовирусного действия веществ в отношении обоих вирусов. При этом перемещение атома кислорода из γ-положения ациклической цепи относительно атома $N_{(9)}$ аденина в β- или δ-положение приводит к практически полной потере активности (ср. соединения **7**, **8** и **15**; **9**, **18** и **23**). Замена ароматического фенильного ядра в активном соединении **15** на ненасыщенный аллильный в соединении **12**, насыщенный бутильный (соединение **13**) или объемный неароматический 1-адамантильный заместители (соединение **14**), равно как и полное удаление заместителя при атоме кислорода (соединение **11**) приводят к значительному ослаблению (в 6–150 раз) или исчезновению анти-ЦМВ активности. В противоположность этому, замещение фенильного ядра в

Таблица 1

Характеристики соединений 4–27

Соединение	*n*	*m*	X	R	Брутто-формула	Найдено, % / Вычислено, % C	H	N	Т. пл., °C	R_f	Выход, %
4	0	0	CH_2	Ph	$C_{12}H_{11}N_5$	63.90 / 63.99	4.87 / 4.92	31.12 / 31.09	226–228	0.22	68 (В)
5	0	0	CH_2	α-Нафтил	$C_{16}H_{13}N_5$	70.01 / 69.80	4.83 / 4.76	25.10 / 25.44	273–275	0.23	70 (В)
6	1	0	CH_2	Ph	$C_{13}H_{13}N_5$	65.31 / 65.25	5.40 / 5.48	29.43 / 29.27	177–179	0.20	64 (Б)
7	2	0	CH_2	Ph	$C_{14}H_{15}N_5$	66.43 / 66.38	6.08 / 5.97	27.50 / 27.65	184–187	0.40	53 (Б)
8	1	1	O	Ph	$C_{13}H_{13}N_5O$	61.30 / 61.16	5.05 / 5.13	27.24 / 27.43	224–227	0.23	48 (Г)
9	1	2	O	Ph	$C_{14}H_{15}N_5O$	62.40 / 62.44	5.72 / 5.61	25.80 / 26.01	195–198	0.24	54 (Г)
10	1	3	O	Ph	$C_{15}H_{17}N_5O$	63.72 / 63.59	6.13 / 6.05	24.58 / 24.72	173–176	0.27	48 (Г)
11	2	0	O	H	$C_7H_9N_5O$	47.12 / 46.92	5.16 / 5.06	38.88 / 39.09	241–243	0.05	67 (Б)
12	2	0	O	$CH_2CH{=}CH_2$	$C_{10}H_{13}N_5O$	54.85 / 54.78	5.90 / 5.98	32.14 / 31.94	145–148	0.29	57 (Б)
13	2	0	O	Bu	$C_{11}H_{17}N_5O$	56.03 / 56.15	7.31 / 7.28	29.63 / 29.77	112–114	0.33	41 (Б)
14	2	0	O	1-Адамантил	$C_{17}H_{23}N_5O$	65.30 / 65.14	7.51 / 7.40	22.14 / 22.35	254–256	0.24	53 (Б)

15	2	0	O	Ph	$C_{13}H_{13}N_5O$	61.31 61.16	5.20 5.13	27.29 27.43	216–218	0.33	58 (А)
16	2	0	O	α-Нафтил	$C_{17}H_{15}N_5O$	66.93 66.87	4.80 4.95	23.12 22.94	237–239	0.29	66 (А)
17	2	0	O	β-Нафтил	$C_{17}H_{15}N_5O$	66.99 66.87	4.82 4.95	22.77 22.94	252–255	0.20	72 (А)
18	2	1	O	Ph	$C_{14}H_{15}N_5O$	62.51 62.44	5.80 5.61	25.79 26.01	162–163	0.35	48 (Б)
19	2	1	O	α-Нафтил	$C_{18}H_{17}N_5O$	67.91 67.70	5.43 5.37	21.80 21.93	212–214	0.37	49 (Б)
20	2	0	O	CH(Me)Ph	$C_{15}H_{17}N_5O$	63.70 63.59	6.11 6.05	24.55 24.72	145–147	0.35	35 (Б)
21	2	0	O	$CHPh_2$	$C_{20}H_{19}N_5O$	69.40 69.55	5.63 5.54	20.14 20.28	187–189	0.37	46 (Б)
22	2	3	O	Ph	$C_{16}H_{19}N_5O$	64.53 64.63	6.40 6.44	23.68 23.55	166–168	0.54	49 (Б)
23	3	0	O	Ph	$C_{14}H_{15}N_5O$	62.56 62.44	5.43 5.61	25.92 26.01	175–177	0.26	59 (А)
24	3	1	O	Ph	$C_{15}H_{17}N_5O$	63.70 63.59	6.12 6.05	24.60 24.72	124–126	0.51	45 (Б)
25	4	0	O	Ph	$C_{15}H_{17}N_5O$	63.77 63.59	6.09 6.05	24.55 24.72	197–200	0.49	79 (А)
26	4	1	O	Ph	$C_{16}H_{19}N_5O$	64.50 64.63	6.58 6.44	23.60 23.55	143–145	0.60	51 (Б)
27	5	0	O	Ph	$C_{16}H_{19}N_5O$	64.78 64.63	6.50 6.44	23.47 23.55	169–171	0.56	55 (А)

Таблица 2

Противовирусная активность синтезированных соединений *in vitro**

Соединение	Анти-ЦМВ активность (штамм AD-169)		Анти-ВИЧ-1 активность (штамм IIIB)	
	EC_{50}, мкмоль/л	CC_{50}, мкмоль/л	EC_{50}, мкг/мл	CC_{50}, мкг/мл
4	> 200	> 200	167	> 250
5	50	> 200	> 50	~ 250
6	> 50	140	> 250	> 250
7	> 50	200	> 50	89.3
8	> 200	> 200	65.0	> 250
9	> 200	> 200	43.8	104
10	> 20	> 20	25.0	127
11	20	> 200	> 250	> 250
12	> 50	> 200	> 250	> 250
13	2	> 200	> 250	~ 250
14	50	200	> 50	71.6
15	0.32	48	> 50	156
16	0.005	9	> 10	27.6
17	0.05	> 200	> 50	~ 250
18	0.2	> 200	18.3	~ 250
19	0.8	> 200	3.33	~ 250
20	> 20	> 20	0.50	~ 100
21	> 20	165	1.07	191
22	2	> 20	> 20	25.1
23	5	> 200	65.0	131
24	> 50	> 200	> 50	212
25	20	> 200	> 50	95.5
26	2	121	~ 35	79.1
27	2	> 200	> 10	22.5

* EC_{50} – эффективная концентрация, обеспечивающая защиту клеток от цитопатического эффекта вируса на 50%; CC_{50} – цитотоксическая концентрация, уменьшающая выживаемость неинфицированных клеток на 50%.

соединении **15** на α-нафтильное (соединение **16**) или β-нафтильное (соединение **17**) усиливает противовирусные свойства в отношении ЦМВ соответственно в 65 и 6 раз. По своему противовирусному действию *in vitro* аналоги 9-(2-феноксиэтил)аденина **15–17** и 9-(2-бензилоксиэтил)аденина **18** и **19** значительно превосходят самые активные из применяющихся в настоящее время в клинике анти-ЦМВ средства ганцикловир [13] и цидофовир [14] (табл. 3).

В отличие от производных 9-(2-феноксиэтил)аденина **15–17**, производные 9-(2-бензилоксиэтил)аденина **18–21** проявляют, наряду с анти-ЦМВ активностью, также выраженную анти-ВИЧ-1 активность. При этом увеличение размеров ароматического заместителя и разветвление цепи в α-положении бензильного радикала также значительно усиливает противовирусное действие веществ, которое достигает максимума у соединения **20** (ингибиторная концентрация EC_{50} = 0.50 мкг/мл, индекс селективности SI >200).

Таким образом, нами обнаружен новый класс ненуклеозидных ингибиторов вирусной репродукции, представители которого проявляют высокую активность в отношении ЦМВ человека и одновременно демонстрируют выраженную анти-ВИЧ-1 активность *in vitro*. На основе выявленных соотношений структура–активность в полученном ряду соединений возможен дальнейший целенаправленный поиск новых высокоактивных противовирусных агентов для комплексного лечения СПИДа и оппортунистических ЦМВ инфекций.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на спектрометре Tesla BS-567A (100 МГц), в смеси ДМСО-d_6–ацетон-d_6, 1 : 1, внутренний стандарт ГМДС. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Масс-спектры электронного удара регистрировали на спектрометре Varian MAT-111 с прямым вводом образцов в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. ТСХ выполняли на пластинах Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 10 : 1, проявление в парах иода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

9-(1-Нафтилметил)аденин (**5**). Смесь 2.0 г (14.8 ммоль) аденина и 3.0 г (21.7 ммоль) безводного карбоната калия в 50 мл ДМФА перемешивают 30 мин при 105–110 ^{o}C, добавляют 2.7 г (15.2 ммоль) α-хлорметилнафталина, перемешивают при той же температуре 2 ч и кипятят 1 ч. Горячую реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, охлаждают, твердый остаток промывают 25 мл воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 25 мл ледяной уксусной кислоты и получают 2.85 г соединения **5** в виде белого кристаллического вещества. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 5.75 (2H, с, CH_2); 6.97–7.90 (7H, м, нафтил); 7.07 (2H, уш. с, NH_2); 7.99 (1H, с, 8-H); 8.11 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 275 $[M]^+$.

9-(2-Гидроксиэтил)аденин (**11**). Смесь 2.0 г (14.8 ммоль) аденина и 3.0 г (21.7 ммоль) безводного карбоната калия в 50 мл ДМФА перемешивают 30 мин при 105–110 ^{o}C, добавляют раствор 4.6 г (15.0 ммоль) тозилата 2-бензоилоксиэтанола в 10 мл ДМФА и перемешивают 2 ч при той же температуре. Горячую реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, охлаждают, растворяют в 50 мл метанола, насыщенного при 0 ^{o}C газообразным аммиаком, и выдерживают 1 сут в герметически закрытом сосуде при комнатной температуре. Реакционную массу упаривают досуха (~100 ^{o}C) в вакууме, охлаждают, промывают эфиром (3 × 10 мл), перекристаллизовывают из 20 мл ДМФА и получают 1.75 г соединения **11** в виде светло-желтого кристаллического вещества. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 3.58–3.81 (2H, м, CH_2O); 4.01–4.25 (2H, м, NCH_2); 4.96 (1H, уш. с, OH); 7.19 (2H, уш. с, NH_2); 7.99 (1H, с, 8-H); 8.04 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 179 $[M]^+$.

Таблица 3

Эффективность анти-ЦМВ действия синтезированных соединений *in vitro*

Соединение	Противовирусная активность, EC_{50}, мкмоль/л		Цитоток-сичность, CC_{50}, мкмоль/л	Индекс селективности, $SI = CC_{50} / EC_{50}$	
	Штамм AD-169	Штамм Davis		Штамм D-169	Штамм Davis
15	0.32	0.37	48	150	130
16	0.005	0.005	9	1800	1800
17	0.05	0.04	> 200	> 4000	> 5000
18	0.2	0.4	> 200	> 1000	> 500
19	0.8	2.7	> 200	> 250	> 75
Ганцикловир	6.3	5.9	> 150	> 24	> 25
Цидофовир	0.5	0.5	> 150	> 300	> 300

9-[2-(Фенокси)этил]аденин (**15**). Смесь 2.0 г (14.8 ммоль) аденина и 3.0 г (21.7 ммоль) безводного карбоната калия в 50 мл ДМФА перемешивают 30 мин при 105–110 ^{o}C, добавляют раствор 3.0 г (14.9 ммоль) 1-бром-2-феноксиэтана в 10 мл ДМФА и перемешивают 2 ч при той же температуре. Горячую реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, охлаждают, твердый остаток промывают 25 мл воды, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из 50 мл 95% этилового спирта и получают 2.20 г соединения **15** в виде белого кристаллического вещества. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 4.20–4.57 (4H, м, CH_2CH_2); 6.67–7.23 (7H, м, фенил, NH_2); 8.03 (1H, с, 8-H); 8.09 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 255 $[M]^+$.

Соединения 4, **6–10**, **12–14** и **16–27** получают аналогично.

9-Бензиладенин (4). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 5.43 (2H, с, CH_2); 6.92–7.25 (7H, м, фенил, NH_2); 8.12 (1H, с, 8-H); 8.28 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 225 $[M]^+$.

9-(2-Фенилэтил)аденин (**6**). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 3.39 (4H, с, CH_2CH_2); 7.00 (2H, уш. с, NH_2); 7.12 (5H, с, фенил); 8.02 (1H, с, 8-H); 8.11 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 239 $[M]^+$.

9-(3-Фенилпропил)аденин (7). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.91–2.66 (4H, м, CH_2CH_2); 4.12 (2H, т, *J* = 7, NCH_2); 7.04 (2H, уш. с, NH_2); 7.08 (5H, с, фенил); 8.00 (1H, с, 8-H); 8.04 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 253 $[M]^+$.

9-(Бензилоксиметил)аденин (**8**). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 4.51 (2H, с, CH_2); 5.57 (2H, с, NCH_2); 6.98 (2H, уш. с, NH_2); 7.19 (5H, с, фенил); 8.07 (1H, с, 8-H); 8.12 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 255 $[M]^+$.

9-(2-Фенилэтоксиметил)аденин (9). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.47 (2H, т, *J* = 6, CH_2); 4.12 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 5.52 (2H, с, NCH_2O); 7.01 (2H, уш. с, NH_2); 7.08 (5H, с, фенил); 7.98 (1H, с, 8-H); 8.11 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 269 $[M]^+$.

9-(3-Фенилпропоксиметил)аденин (10). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.39–1.83 (2H, м, CH_2); 2.57 (2H, т, *J* = 6, CH_2); 3.48 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 5.45 (2H, с, NCH_2O); 7.02 (2H, уш. с, NH_2); 7.14 (5H, с, фенил); 8.01 (1H, с, 8-H); 8.08 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 283 $[M]^+$.

9-(2-Аллилоксиэтил)аденин (12). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.68 (2H, т, *J* = 6, CH_2O); 3.84 (2H, д. д, *J* = 5, *J* = 1, OCH_2); 4.26 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 4.85–5.17 (2H, м, $=CH_2$); 5.44–5.90 (1H, м, –CH=); 6.88 (2H, уш. с, NH_2); 7.92 (1H, с, 8-H); 8.05 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 219 $[M]^+$.

9-(2-Бутоксиэтил)аденин (**13**). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.75 (3H, т, *J* = 6, CH_3); 1.02–1.65 (4H, м, CH_2CH_2); 3.29 (2H, т, *J* = 5, OCH_2); 3.63 (2H, т, *J* = 5, OCH_2); 4.26 (2H, т, *J* = 5, NCH_2); 6.72 (2H, уш. с, NH_2); 7.98 (1H, с, 8-H); 8.12 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 235 $[M]^+$.

9-[2-(1-Адамантилокси)этил]аденин (14). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.44–2.10 (15H, м, адамантил); 3.61 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 4.24 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 6.90 (2H, уш. с, NH_2); 7.94 (1H, с, 8-H); 8.08 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 313 $[M]^+$.

9-[2-(1-Нафтилокси)этил]аденин (16). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 4.34–4.71 (4H, м, NCH_2CH_2O); 6.76–7.97 (9H, м, нафтил, NH_2); 8.05 (1H, с, 8-H); 8.17 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 305 $[M]^+$.

9-[2-(2-Нафтилокси)этил]аденин (17). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 4.27–4.63 (4H, м, NCH_2CH_2O); 6.89–7.85 (9H, м, нафтил, NH_2); 8.04 (1H, с, 8-H); 8.11 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 305 $[M]^+$.

9-(2-Бензилоксиэтил)аденин (18). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.43 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 4.31 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 4.55 (4H, с, OCH_2); 6.97 (2H, уш. с, NH_2); 7.10 (5H, с, фенил); 8.03 (1H, с, 8-H); 8.10 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 269 $[M]^+$.

9-[2-(1-Нафтилметокси)этил]аденин (19). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 3.78–3.98 (2H, м, OCH_2); 4.23–4.42 (2H, м, NCH_2); 4.86 (2H, с, OCH_2); 6.98 (2H, уш. с, NH_2); 7.18–7.88 (7H, м, нафтил); 7.93 (1H, с, 8-H); 8.02 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 319 $[M]^+$.

9-[2-(1-Фенилэтокси)этил]аденин (20). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.58 (3H, с, CH_3); 3.73 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 4.21–4.40 (3H, м, NCH_2, CH); 7.00 (2H, уш. с, NH_2); 7.09 (5H, с, фенил); 8.03 (1H, с, 8-H); 8.12 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 283 $[M]^+$.

9-[2-(Дифенилметокси)этил]аденин (21). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J* , Гц): 3.69 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 4.36 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 5.37 (1H, с, CH); 7.01 (2H, уш. с, NH_2); 7.11 (10H, с, фенил); 8.03 (1H, с, 8-H); 8.13 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 318 $[M – HCN]^+$.

9-[2-(3-Фенилпропокси)этил]аденин (22). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.47–1.82 (2H, м, CH_2); 2.52 (2H, т, *J* = 6, CH_2); 3.19–3.70 (4H, м, CH_2OCH_2); 4.23 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 6.95 (2H, уш. с, NH_2); 7.12 (5H, с, фенил); 8.02 (1H, с, 8-H); 8.08 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 297 $[M]^+$.

9-(3-Феноксипропил)аденин (23). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.70–1.95 (2H, м, CH_2); 3.45–3.80 (4H, м, NCH_2CH_2O); 6.62–7.30 (7H, м, фенил, NH_2); 7.95 (1H, с, 8-H); 8.04 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 269 $[M]^+$.

9-(3-Бензилоксипропил)аденин (24). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д.: 1.68–1.95 (2H, м, CH_2); 3.44–3.76 (4H, м, NCH_2CH_2O); 4.42 (2H, с, OCH_2); 6.90 (2H, уш. с, NH_2); 7.12 (5H, с, фенил); 7.93 (1H, с, 8-H); 8.02 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 283 $[M]^+$.

9-(4-Феноксибутил)аденин (25). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.52–2.06 (4H, м, CH_2CH_2); 3.89 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 4.14 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 6.65–7.22 (7H, м, фенил, NH_2); 7.98 (1H, с, 8-H); 8.04 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 283 $[M]^+$.

9-(4-Бензилоксибутил)аденин (26). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д., *J* (Гц): 1.38–2.06 (4H, м, CH_2CH_2), 3.37 (2H, т, *J* = 6, OCH_2), 4.08 (2H, т, *J* = 6, NCH_2), 4.32 (2H, с, OCH_2), 6.82 (2H, уш.с, NH_2), 7.14 (5H, с, фенил), 7.91 (1H, с, 8-H), 8.04 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z*: 297 $[M]^+$.

9-(5-Феноксипентил)аденин (27). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.10–2.03 (6H, м, $CH_2CH_2CH_2$); 3.82 (2H, т, *J* = 6, OCH_2); 4.08 (2H, т, *J* = 6, NCH_2); 6.62–7.20 (7H, м, фенил, NH_2); 7.93 (1H, с, 8-H); 8.02 (1H, с, 2-H). Масс-спектр, *m/z* 297 $[M]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. De Clercq, J. Descamps, P. De Somer, A. Holy, *Science*, **200**, 563 (1978).
2. S. Hayashi, S. Phadtare, J. Zemlicka, M. Matsukura, H. Mitsuya, S. Broder, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **85**, 6127 (1988)
3. А. А. Озеров, Дис. докт. хим. наук, Волгоград, 1994.
4. H. Tanaka, H. Takashima, M. Ubasawa, K. Sekiya, N. Inouye, M. Baba, S. Shigeta, R. T. Walker, E. De Clercq, T. Miyasaka, *J. Med. Chem.*, **38**, 2860 (1995).
5. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, S. Massa, A. G. Loi, E. Tramontano, P. Scano, P. La Colla, *J. Med. Chem.*, **38**, 3258 (1995).
6. J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Biol. Chem.*, **266**, 8686 (1991).
7. Т. П. Озерова, А. К. Брель, М. С. Новиков, *Вестн. Волгогр. мед. акад.*, **54**, вып. 4, 36 (1998).
8. А. А. Озеров, М. С. Новиков, А. К. Брель, *ХГС*, 82 (1999).
9. Т. П. Озерова, Дис. канд. хим. наук, Волгоград, 2000.
10. Б. И. Но, Г. М. Бутов, В. М. Мохов, *ЖОрХ*, **35**, 149 (1999).
11. Ю. В. Поконова, *Химия и технология галогенэфиров*, ЛГУ, Ленинград, 1982.
12. Z. Sun, R. S. Hosmane, *Synth. Commun.*, **31**, 549 (2001).
13. D. H. Shepp, P. S. Dandliker, P. de Miranda, T. C. Burnette, D. M. Cederberg, L. E. Kirk, J. D. Meyers, *Ann. Intern. Med.*, **103**, 368 (1985).
14. R. Snoeck, T. Sakuma, E. De Clercq, I. Rosenberg, A. Holy, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**, 1839 (1988).

Научно-исследовательский институт фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград 400131, Россия
e-mail: ozerov@vlink.ru

[a]*Рега институт медицинских исследований, Католический университет, Лювен, Бельгия*

Поступило в редакцию 19.03.2003