

НОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ ПУРИНА С 3,4-ДИГИДРО-3-МЕТИЛ-7,8-ДИФТОР-2Н-[1,4]БЕНЗОКСАЗИНОМ, СОДЕРЖАЩИЕ (ПСЕВДО)УГЛЕВОДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

О.А. Воздвиженская¹, Б.З. Елецкая², А.Ф. Миронов², К.Ф. Уранская², Г.Л. Левит¹,
Т.В. Матвеева¹, И.Д. Константинова², В.П. Краснов¹

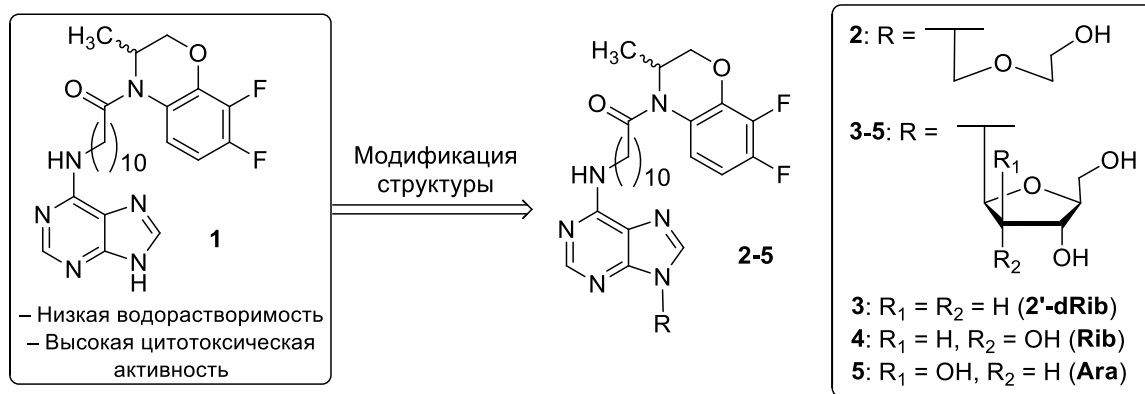
¹ Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620108, Россия,
г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской 20/22;

² Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997,
Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 16/10.

E-mail: olgavozdv@mail.ru

Синтез новых соединений, обладающих противоопухолевой активностью, является важной задачей медицинской химии.

Ранее нами был синтезирован конъюгат пурина **1** с (RS)-3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2Н-[1,4]бензоксазином, содержащий в качестве линкера остаток 11-аминоундекановой кислоты. Было показано, что соединение **1** проявляет высокую цитотоксическую активность в отношении девяти опухолевых клеточных линий¹. Однако дальнейшее изучение данного соединения в качестве противоопухолевого агента осложнено его низкой растворимостью в воде.



С целью увеличения растворимости в воде проведена модификация соединения-лидера путем введения псевдоуглеводного фрагмента CH₂-O-CH₂-CH₂-OH. Продукт **2** был получен в результате последовательных реакций гидразинолиза амида N-фталоил-11-аминоундекановой кислоты при действии гидразингидрата в этаноле, взаимодействия полученного амина с 6-хлор-9-(2-ацетоксиэтоксиметил)пурином в присутствии триэтиламина в *n*-бутаноле и гидролиза соответствующего сложного эфира раствором NaOH. Полученный конъюгат не показал высокой растворимости в воде.

Другое направление модификации соединения **1** – введение углеводных остатков (2'-дезоксирибозы, рибозы и арабинозы) в положение N9 пурина. Конъюгаты **3-5** были получены в результате применения ферментативной реакции трансгликозилирования, катализируемой пурин-нуклеозидфосфорилазой *E. coli*. Для преодоления ограниченной растворимости модифицированного пуринового основания с объемным гидрофобным заместителем в воде ферментативный синтез проводили в водно-органическом растворе. Образование конъюгатов было подтверждено методом ВЭЖХ-МС.

Библиографический список

1. Synthesis and Cytotoxic Activity of the Derivatives of N-(Purin-6-yl)aminopolymethylene Carboxylic Acids and Related Compounds / V.P. Krasnov, O.A. Vozdvizhenskaya, M.A. Baryshnikova [et al.] // *Molecules* – 2023. – Vol. 28, Iss. 4. – 1853.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 19-13-00231-П.

© Воздвиженская О.А., Елецкая Б.З., Миронов А.Ф., Уранская К.Ф., Левит Г.Л., Матвеева Т.В., Константинова И.Д., Краснов В.П., 2023