

# L-НУКЛЕОЗИДЫ: СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ L-ПЕНТОФУРАНОЗ И РАЗРАБОТКА НА ИХ ОСНОВЕ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ НУКЛЕОЗИДНЫХ АНАЛОГОВ ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА В

Г.Г.Сивец

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь,  
E-mail: gsivets@mail.ru

Поиск селективных противовирусных лекарств является одной из важнейшей задач современной медицинской химии. Многие противовирусные препараты, разрешенные к использованию в мировой клинической практике, относятся к классу D-нуклеозидов. L-Нуклеозиды являются энантиомерами природных D-нуклеозидов и обладают обратной конфигурацией при всех хиральных центрах молекулы. По аналогии с природными нуклеозидами, гетероциклическое основание является  $\beta$ -ориентированным в L-нуклеозидах. В течение длительного периода времени считалось, что только производные природных нуклеозидов с  $\beta$ -D-конфигурацией могут проявлять биологическую активность в виду стереоспецифичности ферментов в живых организмах. Обнаружение в ряду L-нуклеозидов соединений с высокой противовирусной активностью в отношении вирусов иммунодефицита человека и гепатита В, на примере ламивудина (1) (Рис.1) и позднее его фторированного аналога эмтрицитабина, явилось причиной дальнейшего динамического развития исследований по химическому синтезу L-нуклеозидных аналогов и изучению их биологических свойств [1].

Особенность метаболизма L-нуклеозидов заключается в том, что, как правило, ферменты клеток млекопитающих не акцептируют эти соединения и их метаболиты в качестве субстратов. Напротив, ферменты, кодируемые геномом вирусов, не обладают строгой специфичностью и включают L-нуклеозиды в состав вирусных нуклеиновых кислот, что в конечном итоге приводит к ингибированию репликации вирусов. Результатом этого является их низкая токсичность, высокая метаболическая стабильность и в отдельных случаях более высокая противовирусная активность по сравнению с природными D-энантиомерами.

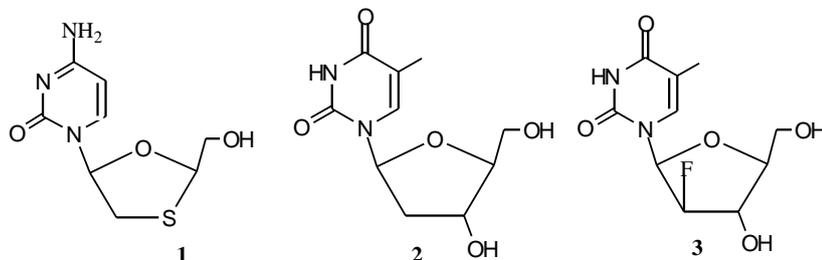


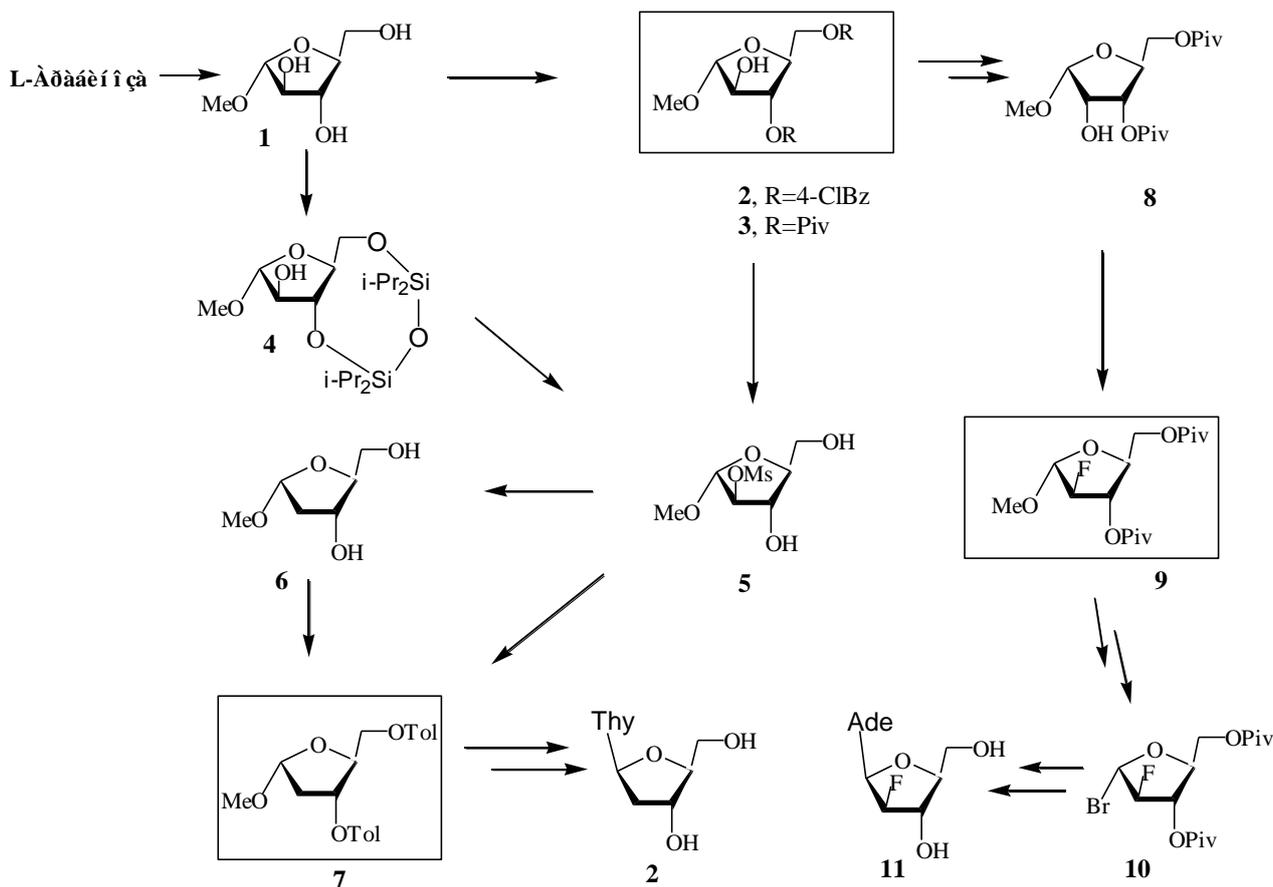
Рисунок 1 - L-нуклеозиды используемые в качестве химиотерапевтических агентов в терапии гепатита В

Среди различных модифицированных в углеводной части L-нуклеозидов наиболее детально изучен метаболизм  $\beta$ -L-2'-дезоксинуклеозидов, их биохимические свойства в отношении РНК-, ДНК-вирусов и противовирусная активность: три L-энантиомера природных нуклеозидов – L-dC, L-dT и L-dA являются селективными и специфическими ингибиторами репликации вируса гепатита В при низкой токсичности.  $\beta$ -L-Тимидин (L-dT, телбивудин 2) после клинических испытаний разрешен к применению в качестве противовирусного агента в терапии гепатита В [2]. Кроме  $\beta$ -L-2'-дезоксинуклеозидов, их 2'- $\beta$ -фторзамещенные L-нуклеозидные аналоги обладают химиотерапевтическим потенциалом. Показано, что пуриновые 2'-деокси-2'-фтор- $\beta$ -L-арабинонуклеозиды (производные аденина и гипоксантина) проявляют высокую анти-HBV активность *in vitro* [1, 3], а клебудин (L-FMAU, 3), единственный нуклеозидный аналог среди пиримидиновых нуклеозидов этого

класса, обладает мощной противовирусной активностью с высоким селективным индексом в отношении гепатита В, а также необычным механизмом биологического действия [1]. Синтез L-2'-дезоксинуклеозидов хорошо изучен и в большинстве случаев включает гликозилирование гетероциклических оснований производными 2-дезоксидеокси-L-рибозы [2,5]. Разнообразные подходы к синтезу производных L-рибозы, L-дезоксидеоксирибозы и 2-дезоксидеокси-2-фтор-L-арабинофуранозы были описаны из L- и D-сахаров [2,4-7]. Несмотря на их многообразие, поиск эффективных методов получения L-пентофураноз, которые могут быть использованы в синтезе терапевтически значимых L-пентофуранонуклеозидов, представляет практический интерес.

Целью настоящей работы являлось разработка новых синтетических путей к производным L-пентофураноз (метил 2-дезоксидеокси- $\alpha$ -эритро-L-рибофуранозид и метил 2-дезоксидеокси-2-фтор- $\alpha$ -L-арабинофуранозид) из L-арабинозы и на их основе практических методов (технологий) получения L-нуклеозидных аналогов, обладающих противовирусной активностью. При выполнении данного исследования использованы методы тонкого органического синтеза, физико-химические методы. УФ-, ЯМР- и масс-спектропия применялись для доказательства структуры синтезированных соединений.

В продолжение наших исследований по синтезу антивирусного агента L-тимидина [5,6] новые подходы для получения производных метил 2-дезоксидеокси-L-рибофуранозид были разработаны через метил 2-O-мезил- $\alpha$ -L-арабинофуранозид 5 (Схема).



Схема

На первом этапе изучены методы синтеза селективно блокированных производных L-арабинофуранозы 2-4 из метил L-арабинофуранозид и осуществлен синтез мезилата 5. Восстановление 2-O-метансульфонильной группы в 5 избытком комплексного гидрида в тетрагидрофуране с последующим п-толуилированием промежуточного метил 2-дезоксидеокси-L-рибофуранозид п-толуилом хлористым приводило к образованию метил-2-дезоксидеокси-3,5-ди-O-п-толуил- $\alpha$ -L-эритро-пентофуранозид (7), который был выделен в кристаллическом виде

после хроматографии на силикагеле. Метод синтеза производного 2-дезоксид-рибофуранозы, разработанный в минимальное количество стадий в сравнении с известными методами [6,7], позволяет получить телбивудин (2) в 6-7 стадий из доступной L-арабинозы. Подход к синтезу селективно блокированного производного L-рибофуранозы 8 исследован исходя из 3,5-ди-O-пивалоильного производного L-арабинофуранозы 3. Фторирование рибозидов 8 диэтиламиносульфотрифторидом серы в хлористом метиле при комнатной температуре давало метил-3,5-ди-O-пивалоил-2-дезоксид-2-фтор- $\alpha$ -L-арабинофуранозид (9). Метод получения бромида 10 [8], ключевого промежуточного соединения в синтезе различных 2'-фтор L-арабинонуклеозидов, разработан из арабинозида 9. Синтез аденинового L-фторнуклеозида осуществлен в восемь стадий из L-арабинозы с использованием реакции анионного гликозилирования производного аденина 1- $\alpha$ -бромсахаром 10 на стадии образования гликозидной связи.

Таким образом, разработаны подходы к универсальным L-углеводным предшественникам в синтезе различных пиримидиновых и пуриновых L-нуклеозидных аналогов, и на основе производных 2-дезоксид-рибофуранозы, 2-дезоксид-2-фтор-L-арабинофуранозы исследованы методы синтеза терапевтически значимого L-тимидина и аденинового 2'- $\beta$ -фтор L-нуклеозида, соответственно, которые могут быть использованы для оптимизации их получения в препаративном масштабе.

#### Литература

1. Forsman J.J., Leino R. L-Pentoses in Biological and Medicinal Applications // Chem. Rev. – 2011. Vol.111. - P. 3334-3357.
2. Chaudhuri N.C., Moussa A., Stewart A., Wang J., Storer R. Development of a novel synthetic process for 2-deoxy-3,5-di-O-p-toluoyl- $\alpha$ -L-ribofuranosyl chloride: a versatile intermediate in the synthesis of 2'-deoxy-L-ribonucleosides // Org. Process Res. & Dev. – 2005. Vol. 9. – P. 457-465.
3. Ma T., Lin J.-S., Newton G., Cheng Y.-Ch., Chu C.K. Synthesis and anti-hepatitis B virus activity of 9-(2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-L-arabinofuranosyl)purine nucleosides // J. Med.Chem. - 1997. - Vol. 40. - P. 2750-2754.
4. Sivets G.G., Klennitskaya T.V., Zhernosek E.V., Mikhailopulo I.A. Synthesis of peracylated derivatives of L-ribofuranose from D-ribose and their use for the preparation of  $\beta$ -L-ribonucleosides // Synthesis. - 2002. - № 2. - P. 253-259.
5. Sivets G.G. Synthesis of L-2'-Deoxypentofuranonucleosides Derivatives of Thymine from D-Glucose // Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids. - 2007. - Vol. 26, № 10-12. - P. 1241-1244.
6. Сивец Г.Г., Куликовский А.И., Калиниченко Е.Н. Синтез L-тимидина из L-углеводных предшественников // Изв. НАН Беларуси. сер. хим. наук. - 2009. - № 3. - С. 88-94.
7. Сивец, Г.Г. Синтез производных L-рибофуранозы и 2-дезоксид-L-рибофуранозы из L-арабинозы // Докл. НАН Беларуси. сер. хим. - 2009. – Т. 53, № 5. - С. 67-72.
8. Sivets G.G. Synthesis of some derivatives of 2-deoxy-L-ribofuranose and 2-deoxy-2-fluoro-L-arabinofuranose from L-arabinose // Abstract 6 Th Central Europe Conference, «Chemistry towards Biology», Italy, Trieste, 10-13 September 2013. - P.13.

### **L-NUCLEOSIDES: SYNTHESIS OF L-PENTOFURANOSES' DERIVATIVES AND DEVELOPMENT ON THEIR BASIS OF METHODS OF PREPARATION FOR NUCLEOSIDE ANALOGUES APPLIED FOR ANTIVIRAL THERAPY OF HEPATITIS B**

G.G.Sivets

*Institute of Bioorganic Chemistry of NAS of Belarus, Minsk, Republic of Belarus,*

*E-mail: gsivets@mail.ru*