

## Производные N<sup>6</sup>-бензиладенозина – ингибиторы репликации энтеровируса человека EV-71

© Коломатченко<sup>1,2+</sup> Анастасия Андреевна, Кунецкий<sup>1,2</sup> Владислав Евгеньевич, Ословский<sup>1,3</sup> Владимир Евгеньевич, Дреничев<sup>1</sup> Михаил Сергеевич и Михайлов<sup>1\*+</sup> Сергей Николаевич

<sup>1</sup> Лаборатория дизайна и синтеза биологически активных соединений. Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.  
ул. Вавилова, 32. г. Москва, 119991. Россия. Тел.: (499) 135-97-33.

E-mail: [smikh@eimb.ru](mailto:smikh@eimb.ru), [kolomatchenkoa@yandex.ru](mailto:kolomatchenkoa@yandex.ru)

<sup>2</sup> Кафедра медицинской и органической химии. МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова).

ул. Проспект Вернадского, 86. г. Москва, 119571. Россия.

<sup>3</sup> Лаборатория противовирусных лекарственных средств. Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Посёлок института полиомиелита, домовладение 8, стр. 1, поселение Московский. г. Москва, 108819. Россия.

\*Ведущий направление; + Поддерживающий переписку

**Ключевые слова:** N<sup>6</sup>-бензиладенозин, синтез, противовирусная активность, энтеровирус человека EV-71.

### Аннотация

N<sup>6</sup>-Замещенные производные аденозина (цитокениновые нуклеозиды) являются важным классом биологически активных соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. Были найдены производные, проявляющие противоопухолевую, цитокениновую, противовирусную активности, соединения активные в отношении некоторых видов одноклеточных организмов, вызывающих инфекционные заболевания, а также соединения, проявляющие различный физиологический эффект. Недавно было показано, что природные цитокениновые нуклеозиды N<sup>6</sup>-бензиладенозин (БАПР) и N<sup>6</sup>-изопентенил-аденозин (ИПР) проявляют выраженную активность в отношении энтеровируса человека EV-71, но при этом являются цитотоксичными. На основе этих данных мы выбрали БАПР в качестве соединения лидера с целью дальнейшей оптимизации его структуры и поиска новых производных нуклеозидов с высокой активностью и низкой клеточной токсичностью. В ходе работы нами была получена серия новых производных БАПР, содержащих в ароматическом кольце различные заместители, а также производных с различной структурой линкера между фенильным остатком и аминогруппой аденина. В ходе оптимизации структуры БАПР были выявлены соединения, подавляющие репликацию EV-71 в субмикромольных концентрациях, и обладающие низкой цитотоксичностью. Было показано, что включение фтор- и трифторметильных групп значительно усиливает противовирусную активность. Монофтор-замещенные производные, несмотря на высокую активность, оказались цитотоксичными, в то время как включение второго атома фтора привело к существенному улучшению селективности. С другой стороны, введение трифторметильных групп существенно увеличивает активность и снижает цитотоксичность. В итоге в результате оптимизации удалось увеличить индекс селективности по отношению к энтеровирусу человека EV-71 более чем в 250 раз по сравнению с БАПР.