

**Снижение цитотоксичности противовирусных 6-бензиламинопуриновых
рибонуклеозидов за счёт О-никотиноилирования**

Научный руководитель – Козловская Любовь Игоревна

Карпова Евгения Викторовна

Студент (магистр)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,
Москва, Россия

E-mail: evg_karпова@mail.ru

Производные нуклеозидов являются одним из наиболее перспективных классов соединений, проявляющих высокий потенциал в качестве противовирусных препаратов. На сегодняшний день более 20 противовирусных препаратов, одобренных FDA, имеют нуклеозидную структуру. В 2008 г. фенотипический скрининг коммерческой библиотеки препаратов LOPAC1280 (Sigma) позволил идентифицировать, что некоторые производные N^6 -бензиладенозина эффективно ингибируют репликацию человеческого энтеровируса A71. Однако, несмотря на высокую противовирусную активность, данные соединения оказались токсичными для клеток RD (рабдомиосаркомы человека). Считается что введение липофильных биоразлагаемых остатков, которые после метаболических превращений в клетке расщепляются с образованием биологически активных соединений, должно снизить общую токсичность препарата и повысить его стабильность в клетке.

С целью изучения влияния биоразлагаемых липофильных групп на противовирусную активность и цитотоксичность были протестированы N^6 -бензил-2',3',5'-три-О-никотиноиладенозин и N^6 -(3-фторбензил)-2',3',5'-три-О-никотиноиладенозин, являющиеся производными N^6 -бензиладенозина и N^6 -(3-фторбензил)аденозина, проявившие активность ранее. В результате О-никотиноилированные производные N^6 -бензиладенозина и N^6 -(3-фторбензил)аденозина ингибировали репродукцию штаммов EV-A71 BrCr и 46973, и проявляли значительно более низкую цитотоксичность по сравнению с исходными нуклеозидами.

Источники и литература

- 1) Arita, M., Wakita, T., Shimizu, H., 2008. Characterization of pharmacologically active compounds that inhibit poliovirus and enterovirus 71 infectivity. J. Gen. Virol. 89(10), 2518-2530.
- 2) Drenichev, M.S., Oslovsky, V.E., Sun, L., Tijmsa, A., Kurochkin, N.N., Tararov, V.I., Chizhov, A.O., Neyts, J., Pannecouque, C., Leyssen, P., Mikhailov, S.N., 2016b. Modification of the length and structure of the linker of N 6 -benzyladenosine modulates its selective antiviral activity against enterovirus 71. Eur. J. Med. Chem. 111, 84 – 94.
- 3) Oslovsky, V.E., Drenichev, M.S., Sun, L., Kurochkin, N.N., Kunetsky, V.E., Mirabelli, C., Neyts, J., Leyssen, P., Mikhailov, S.N., 2017. Fluorination of naturally occurring N-6-benzyladenosine remarkably increased its antiviral activity and selectivity. Molecules. 22, 71219