

Synteza azotowych analogów nukleozydów

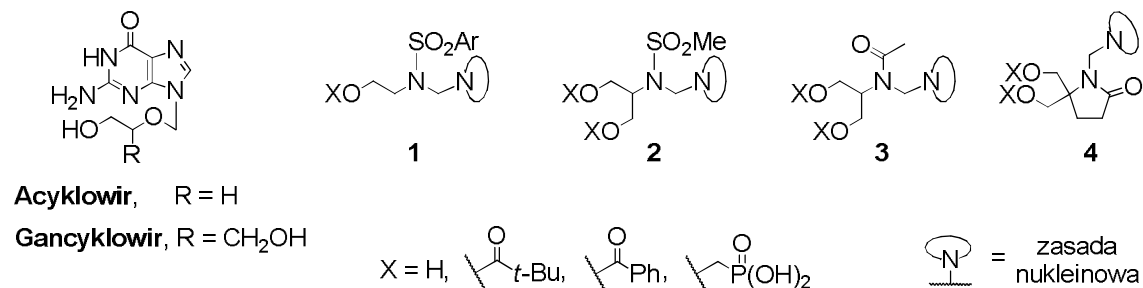
dr inż. Mariola Koszytkowska-Stawińska

Zakład Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny PW

Analogi strukturalne nukleozydów stanowią jedną z najliczniej reprezentowanych klas związków chemicznych w terapii takich chorób wirusowych, jak AIDS, wirusowe zapalenie wątroby typu B, ospa wietrzna lub półpasiec.¹ Jednakże brak efektywnych terapii i/lub szczepionek przeciwko wielu chorobom wirusowym, jak również ciągła ewolucja wirusów w kierunku szczepów opornych na dotychczas stosowane leki, motywuje społeczność naukową do poszukiwania nowych substancji aktywnych o działaniu przeciw-wirusowym. W ostatnich latach badania nad nowymi analogami nukleozydów zaowocowały opracowaniem kilku potencjalnych leków przeciw-wirusowych¹ oraz zaprojektowaniem związków o obiecujących właściwościach przeciwmalarycznych.² Wykazały także potencjał modyfikowanych nukleozydów (np. 1,2,3-triazolo-nukleozydów) roli markerów zmian nowotworowych.³

Przedmiotem seminarium będzie omówienie wyników badań nad azotowymi analogami nukleozydów.

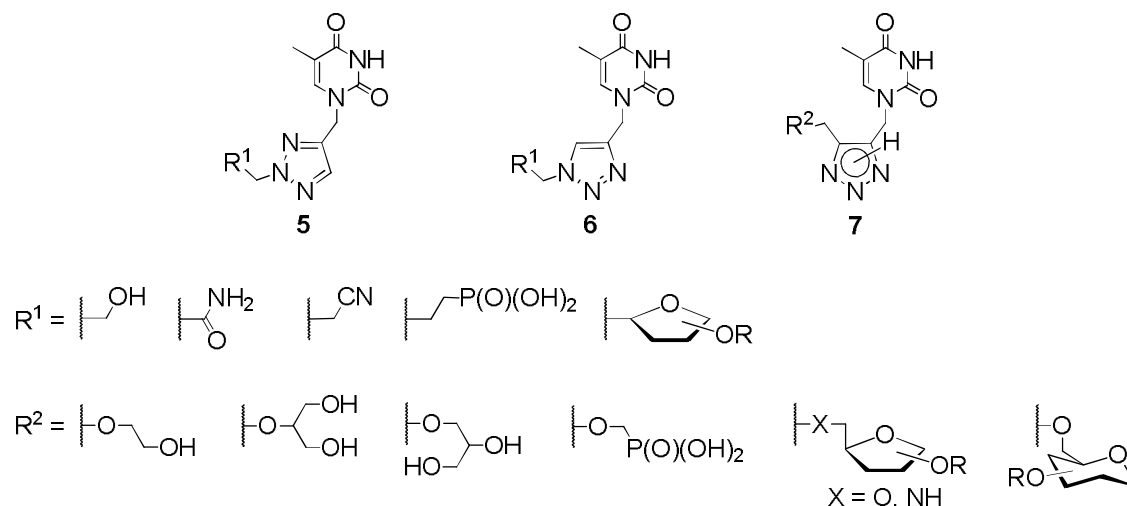
❖ Pierwszą grupę analogów stanowią 2'-aza-acyklonukleozydy (1)-(4), rysunek 1.⁴ Związki (1) są analogami acyklowiru, leku stosowanego w terapii zakażeń wirusami opryszczki HSV-1 i HSV-2. Związki (2)-(4) to analogi gancyklowiru, leku stosowanego w terapii zakażeń wirusem cytomegali (CMV). Spośród zsyntezowanych nukleozydów, dwa związki z grupy analogów (4) wykazały aktywność przeciw wirusowi opryszczki HSV-2.



Rysunek 1. Struktury docelowych 2'-aza-acyklonukleozydów (1)-(4)

❖ Drugą grupę analogów stanowią 1,2,3-triazolo-nukleozydy (5), (6) i (7), rysunek 2.⁵ Strategie syntetyczne wykorzystane do ich otrzymania to: alkilowanie odpowiedniego NH-1,2,3-triazolu, zawierającego w swej strukturze zasadę nukleinową (związki (5) i (6)) lub reakcja kaskadowa Banerta (związki (7)). Przekształcenia takie nie były dotąd stosowane w chemii nukleozydów. Opracowane metody są efektywne i łatwe w realizacji. Ich szeroka

aplikowalność jest odzwierciedlona w różnorodności strukturalnej związków. Zsyntezowane nukleozydy (5), (6) i (7), po wzbogaceniu bibliotek tych pochodnych, zostaną poddane badaniom biologicznym.



Rysunek 2. Struktury docelowych 1,2,3-triazolo-nukleozydów (5), (6) i (7)

Metody preparatywne opracowane podczas syntezy docelowych związków (1)-(7) stanowią dogodne narzędzia do otrzymywania bibliotek wysoce sfunkcjonalizowanych pochodnych zasad nukleinowych o potencjalnym znaczeniu zarówno w chemii medycznej jak i w chemii materiałowej.

Podczas realizacji prezentowanych badań stosowano następujące metody instrumentalne: spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR; technika $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ NMR, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC NMR, $^1\text{H}-^{15}\text{N}$ HMBC NMR, $^1\text{H}-^1\text{H}$ ROESY NMR), różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) oraz analiza termogravimetryczna (TGA).

Związki syntezowane w prezentowanym projekcie są objęte jedenastoma patentami i trzema zgłoszeniami patentowymi, których właścicielem jest Politechnika Warszawska.

Bibliografia

1. E. De Clercq *Future Virol.* **2008**, 3, 393-405.
2. D. Hockova, D. T. Keough, Z. Janeba, T.-H. Wang, J. de Jersey, L. W. Gudat *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 6209-6223.
3. H. Struthers, D. Viertl, M. Kosinski, B. Spingler, F. Buchegger, R. Schibli *Bioconjugate Chem.* **2010**, 21, 622-634.
4. (a) M. Koszytkowska-Stawińska, W. Sas *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5437-5440; (b) M. Koszytkowska-Stawińska, W. Sas, E. De Clercq *Tetrahedron* **2006**, 62, 10325-10331; (c) M. Koszytkowska-Stawińska, E. Kołaczowska, E. Adamkiewicz, E. De Clercq *Tetrahedron* **2007**, 63, 1058-10595; (d) M. Koszytkowska-Stawińska, K. Kaleta, W. Sas, E. De Clercq *Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids* **2007**, 25, 51-67; (e) R. Gawin, E. De Clercq, L. Naesens, M. Koszytkowska-Stawińska *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8379-8389; (f) M. Koszytkowska-Stawińska, E. De Clercq, J. Balzarini *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 3756-3762; (g) M. Koszytkowska-Stawińska *Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids* **2010**, 29, 768-85.
5. (a) M. Koszytkowska-Stawińska, E. Mironiuk-Puchalska, T. Rowicki *Tetrahedron* **2012**, 68, 214-225; (b) M. Koszytkowska-Stawińska, W. Sas *Tetrahedron* **2013**, 69, 2619-2627.