

SYNTEZA ANALOGÓW ADENOZYNY
SYNTHESIS OF ADENOSINE ANALOGUES

Monika Samsel^{1*}, Krystyna Dzierzbicka¹

¹*Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemiczny, Politechnika Gdańska,
ul. G. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk*

**e-mail: s.monika@wp.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. *N*⁶- *Endo*-norbornylo analogi adenozyiny
2. *N*⁶- Lipofilowe analogi adenozyiny
3. *N*⁶-Hydroksycyklopentylo analogi adenozyiny
4. 2-(Cykloheksyloetylotio)-AMP
5. 2-*Podstawione* analogi adenozyiny
6. Cyklopropylospirokarbocykliczna pochodna adenozyiny
7. 2'-Deoksyhydroksymetyloadenozyina
8. *N*⁶-Alkilowe analogi adenozyiny
9. Cykliczne analogi adenozyiny

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

Dr hab. inż. Krystyna Dzierzbicka, prof. nadzw. PG w roku 1985 ukończyła studia na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej, w specjalności Chemia i Technologia Organiczna. W tym samym roku podjęła pracę w Katedrze Chemii Organicznej PG, gdzie pracuje do chwili obecnej. W 1994 roku obroniła pracę doktorską, a w 2005 r. otrzymała tytuł doktora habilitowanego nauk chemicznych. Jest współautorem kilkunastu prac dotyczących syntezy i projektowania koniugatów muramylopeptydów i desmuramylopeptydów ze związkami o stwierdzonej lub domniemanej aktywności biologicznej, pochodnych akrydyny, akrydonu, batracyliny, antrachinonów oraz tuftsyny. Obecnie zajmuje się projektowaniem i syntezą inhibitorów angiogenezy oraz związków immunosupresyjnych.

Mgr Monika Samsel w roku 2009 ukończyła studia na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Gdańsku na kierunku farmacja. W marcu 2009 podjęła pracę zawodową w aptece otwartej, a od października 2009 rozpoczęła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Gdańskiej w Katedrze Chemii Organicznej, pod kierunkiem dr hab. inż. Krystyny Dzierzbickiej.

ABSTRACT

Adenosine (Rys. 1) is a purine nucleoside playing an important role in human body. It is involved in key pathways such as purinergic nucleic acid base synthesis, amino acid metabolism and modulation of cellular metabolic status [1,2]. Adenosine acts through the four types of adenosine receptors: A_1 , A_{2A} , A_{2B} and A_3 belonging to the G protein-coupled receptor family [3]. In physiological conditions this nucleoside is present in a micromolar range [5]. However, when metabolic stress occurs extracellular level of adenosine raises revealing its protective properties. Depending on an activated receptor subtype, adenosine demonstrates cardioprotective and neuroprotective activity during hypoxia or ischemia, it stimulates the immunological system [6, 7].

Besides many potential applications, adenosine is used mainly for the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Limitations are linked to a very short blood half-time and no receptor specificity [8].

This review is focused on novel literature data about synthesis of adenosine analogues with interesting biological activities. In order to influence adenosine receptor selectivity and pharmacokinetic properties a nucleoside structure can be modified in purine [14, 15, 17, 22, 26, 27, 35] or sugar ring [29, 32]. New interesting compounds are also synthesized by cyclisation of adenosine [36]. Modification of adenosine structure allowed obtaining compounds with targeted action: antiarrhythmic [11, 12], antinociceptive [9], antilipolytic [13], antiviral [29] or anticancer [35].

Keywords: adenosine, adenosine receptors, synthesis, adenosine analogues, biological activity

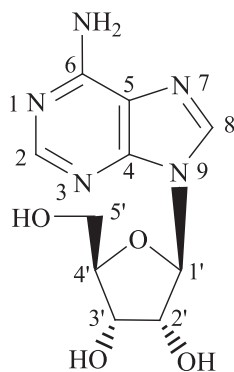
Słowa kluczowe: adenozyzna, receptory dla adenozyiny, analogi adenozyiny, aktywność biologiczna

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

Ac	- acetyl
ACN	- acetonitryl
Apadenoson	- ester metylowy kwasu 4-{3-[6-amino-9-(5-etylokarbamoilo-3,4-dihydroksytetrahydrofuran-2-ylo)-9H-puryn-2-ylo]-prop-2-ynylo}-cykloheksanokarboksylowego
AR	- receptor dla adenozyiny
Bn	- benzyl
Bz	- benzoil
cAMP	- cykliczny 3',5'-adenozynomonofosforan
CVT-3619	- (2-{6-[(1R,2R)-2-hydroksycyklopentylo]amino}puryn-9-ylo)(4S,5S,2R,3R)-5-[(2-fluorofenyliotio)metylo]oksolano-3,4-diol)
DEA	- dietyloamina
DMF	- N,N-dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DPPA	- azydek difenylofosforylowy
ENBA	- N ⁶ -endo-norborn-2-yloadenozyina
Et	- etyl
FDA	- Federalny Urząd Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GR79236	- N-[(1S,2S)-2-hydroksycyklopentylo] adenozyina
HCV	- wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	- ludzki wirus upośledzenia odporności
IBX	- kwas 2-jodoksybenzoesowy
JTC	- komórki limfocytów T linii Jurkat
Me	- metyl
NECA	- 5'-deoksy-5'-etylokarboksamidoadenozyina
Regadenoson	- 2-[4-(metylokarbamoilo)-1H-pirazol-1-ylo]adenozyina
RSV	- wirus syncytium nabłonka oddechowego
Selodenason	- N ⁶ -(cyklopentylo)-5'-deoksy-5'-etylokarboksamidoadenozyina
SUH	- homogenat jaj jeżowca
TBDMS	- grupa tert-butyłodimetylosililowa
TEA	- trietyloamina
TEAB	- bufor wodorowęglano trietyloamoniowy
Tecadenoson	- N ⁶ -[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylo]adenozyina
TIPSCI	- chlorek triizopropylosililu
TMS	- grupa trimetylosililowa
Tos	- grupa p-toluenosulfonowa

WPROWADZENIE

Adenozyina (**1**) (Rys. 1) jest endogennym nukleozydem purynowym, który nie tylko stanowi prekursor nukleotydów adeninowych, ale jest także neuromodulatorem odgrywającym istotną rolę w funkcjonowaniu wielu komórek [1, 2]. Swoje działanie ujawnia poprzez wiązanie z receptorami dla adenozyiny, których zidentyfikowano do tej pory cztery podtypy: A_{1} , A_{2A} , A_{2B} oraz A_{3} . Należą one do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G [3]. Aktywacja receptorów A_{1} oraz A_{3} powoduje inhibicję cykazy adenylowej, natomiast stymulacja receptorów A_{2A} i A_{2B} prowadzi do spadku stężenia cAMP [4]. Wpływ adenozyiny na organizm wiąże się ściśle z jej stężeniem w przestrzeni pozakomórkowej. W warunkach fizjologicznych jest ona stale obecna w małym stężeniu ($<1 \mu\text{M}$), ale jej poziom może szybko wzrosnąć w odpowiedzi na stres metaboliczny spowodowany np. hipoksją, ischemią, infekcją czy stanem zapalnym [5]. Uwolniona adenozyina stanowi czynnik protekcyjny w stanach niedokrwienia i niedotlenienia serca oraz innych tkanek, a także, w zależności od pobudzonego AR, wpływa m.in. na pracę serca, agregację płytek, napięcie mięśni gładkich czy układ immunologiczny [6, 7]. Adenozyina znalazła zastosowanie jako lek przeciwaritmiczny w napadowym częstoskurczu nadkomorowym, ale z powodu jej krótkiego czasu półtrwania we krwi istnieją ograniczenia w szerszym stosowaniu tego nukleozydu [8]. Aby poprawić właściwości farmakokinetyczne oraz ukierunkować działanie na konkretny podtyp AR zsyntetyzowano i przebadano wiele pochodnych i koniugatów adenozyiny. Duża część jest w trakcie badań klinicznych, a niektóre z nich zostały zarejestrowane jako leki.



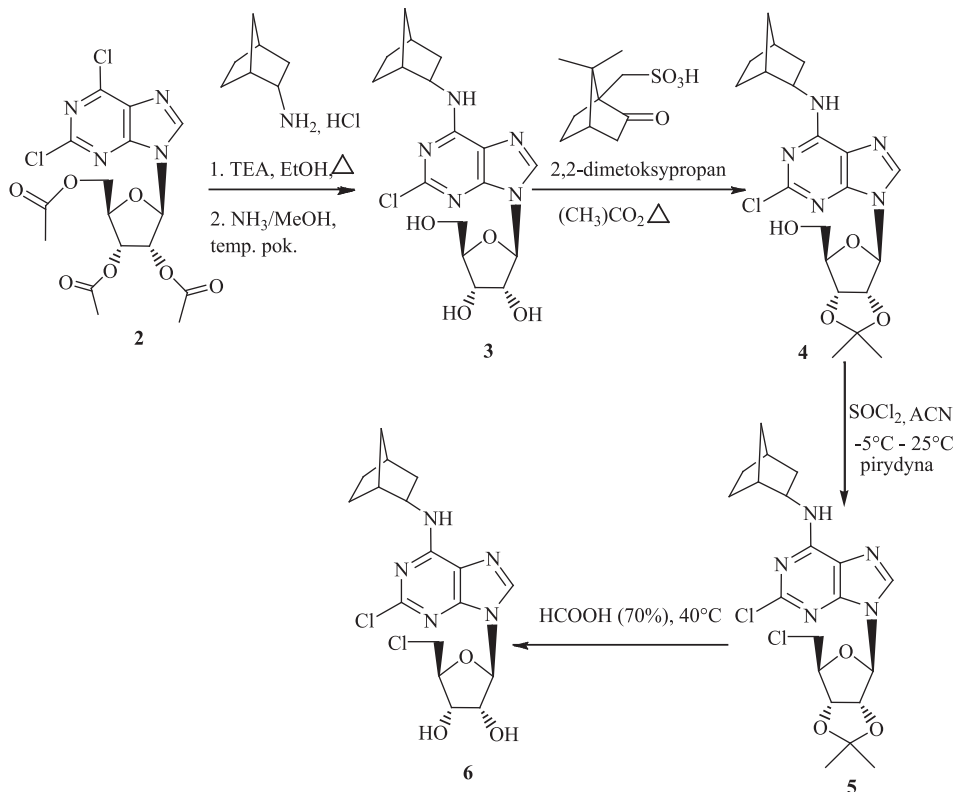
Rysunek 1. Struktura adenozyiny (**1**)
Figure 1. Structure of adenosine (**1**)

AKTYWNOŚĆ I SYNTEZA WYBRANYCH ANALOGÓW ADENOZYNY

W ostatnim czasie popularne stało się projektowanie oraz synteza analogów i koniugatów adenozyiny, które stanowią grupę związków o bardzo interesujących właściwościach terapeutycznych.

1. *N*⁶-ENDO-NORBORNILYLO ANALOGI ADENOZYNY

Agoniści receptora A₁ wykazują m.in. działanie przeciwbólowe [9]. W trakcie poszukiwania związków działających selektywnie na ten receptor o wyżej wymienionym profilu działania, a jednocześnie bardziej odpornych na aktywność deaminazy adenozyiny i fosforylasy nukleozydów purynowych od adenozyiny, zsyntetyzowano 5'-chloro-5'-deoksypochoodne (2*R,S*)-ENBA [10]. Najwyższe powinowactwo i selektywność dla receptora A₁ względem pozostałych podtypów ludzkich AR wykazał 5'-chloro-5'-deoksy-(2*R,S*)-ENBA.



Schemat 1. Synteza *N*⁶-endo-norbornylo analogu adenozyiny (**6**) opisana przez Franchetti i in. [10]

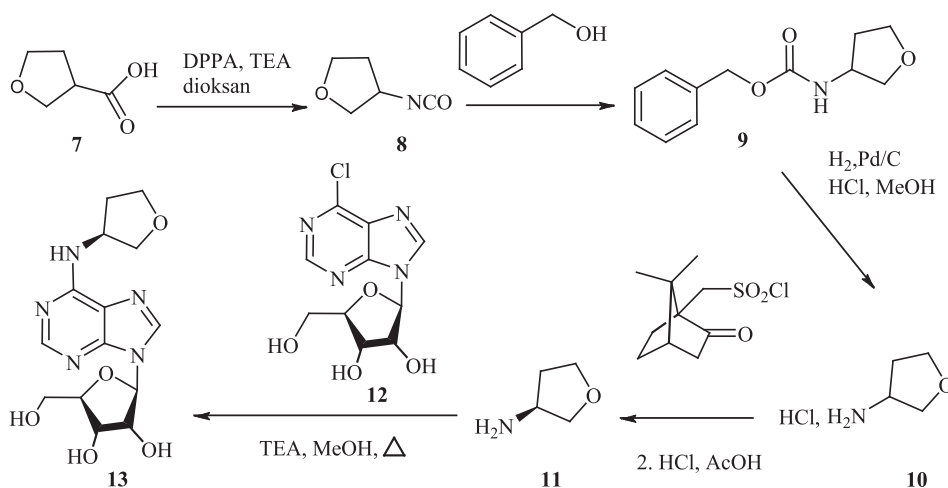
Scheme 1. Synthesis of *N*⁶-endo-norbornyl adenosine (**6**) analogue described by Franchetti et al. [10]

Jednym z otrzymanych związków była 2-chloro-5'-chloro-5'-deoksy- N^6 -(2*R,S*)-ENBA (**6**) (Schemat 1). Synteza tego analogu rozpoczyna się od podstawienia chloru w pozycji 6 związku **2** (2*R,S*)-*endo*-norborn-2-ylamina w obecności TEA i etanolu. W kolejnym etapie otrzymuje się 2-chloro-(2*R,S*)-ENBA (**3**) poprzez zdjęcie osłon z grup hydroksylowych rybozy przy pomocy metanolowego roztworu amoniaku. Następnie w reakcji z 2,2-dimetoksypropanem i kwasem kamforosulfonowym powstaje pochodna 2',3'-izopropylidenu (**4**). Przekształcenie do 5'-chloropochodnej (**5**) osiąga się poprzez działanie mieszaniną SOCl_2 , pirydyny i ACN. Deprotekcja grup hydroksylowych 70% kwasem mrówkowym daje oczekiwany produkt **6** z wydajnością 60%.

2. N^6 -LIPOFILOWE ANALOGI ADENOZYNY

Tecadenoson (**13**) oraz Selodenoson (**19**) są analogami adenozyiny wykazującymi działanie przeciwartymiczne [11, 12]. Działają one poprzez aktywację receptora A_1 . Ich przewaga nad adenozyiną przejawia się w wysokiej selektywności względem A_1 AR oraz wydłużonym czasem półtrwania we krwi [13, 12].

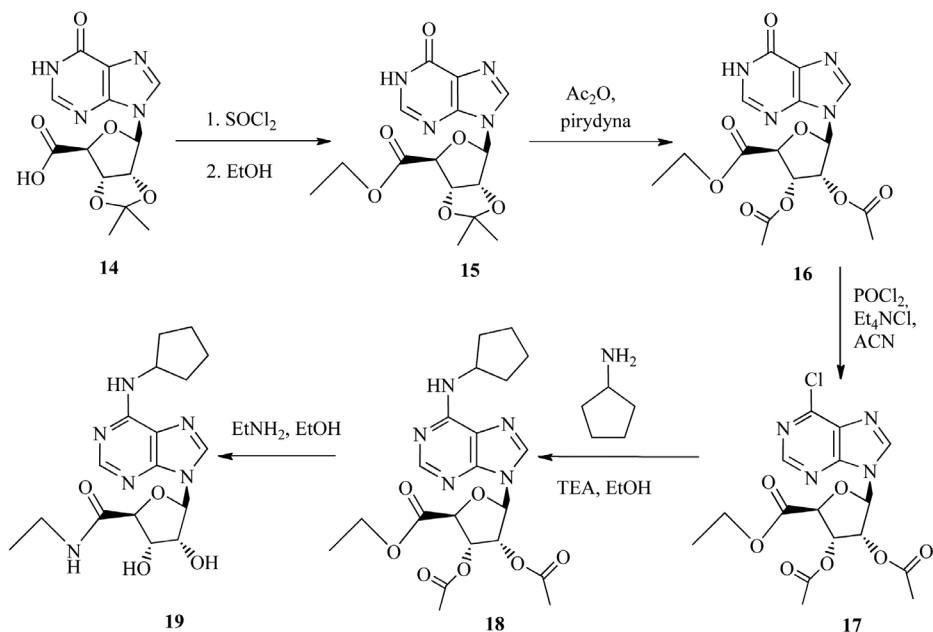
Metodę syntezy Tecadenosonu podał w 1998 roku Lum i in. (Schemat 2) [14]. W pierwszym etapie reakcji kwas 3-tetrahydrofurylokarboksylowy (**7**) reaguje z DPPA dając izocyjanian (**8**). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodawany jest alkohol benzylowy, wskutek czego otrzymywany jest karbaminian (**9**). Poprzez katalityczną hydrogenizację usuwana jest grupa benzyloksykarbonylowa uwalniając wolną racemiczną aminę (**10**). *S*-amina (**11**) otrzymywana jest w wyniku hydrolyzy związku uzyskanego w reakcji racemicznej aminy (**10**) z chlorkiem *S*-(+)-10-kamforosulfonylowym. Ostatnim etapem syntezy Tecadenosonu (**13**) jest kondensacja aminy (**11**) z rybozydem 6-chloropuryny (**12**) w obecności TEA.



Schemat 2. Synteza Tecadenosonu (**13**) opisana przez Luma i in. [14]

Scheme 2. Synthesis of Tecadenoson (**13**) described by Lum et al. [14]

Synteza Selodenosonu (**19**) opisana w 1985 roku przez Hamiltona i in. (Schemat 3) [15] zaczyna się od przekształcenia kwasu 2',3'-*O*-izopropylidenoizozynouronowego (**14**) do estru etylowego (**15**). W kolejnym etapie, w wyniku działania bezwodnikiem octowym w pirydynie otrzymuje się dioctan (**16**), który w wyniku reakcji z chlorkiem fosforylu w obecności chlorku tetraetyloamoniowego daje produkt **17**. Podstawienie atomu chloru cyklopentyloaminą prowadzi do otrzymania aminopuryny (**18**). W ostatnim etapie uzyskuje się Selodenoson (**19**) poprzez aminolizę grup estrowych związku **18**.

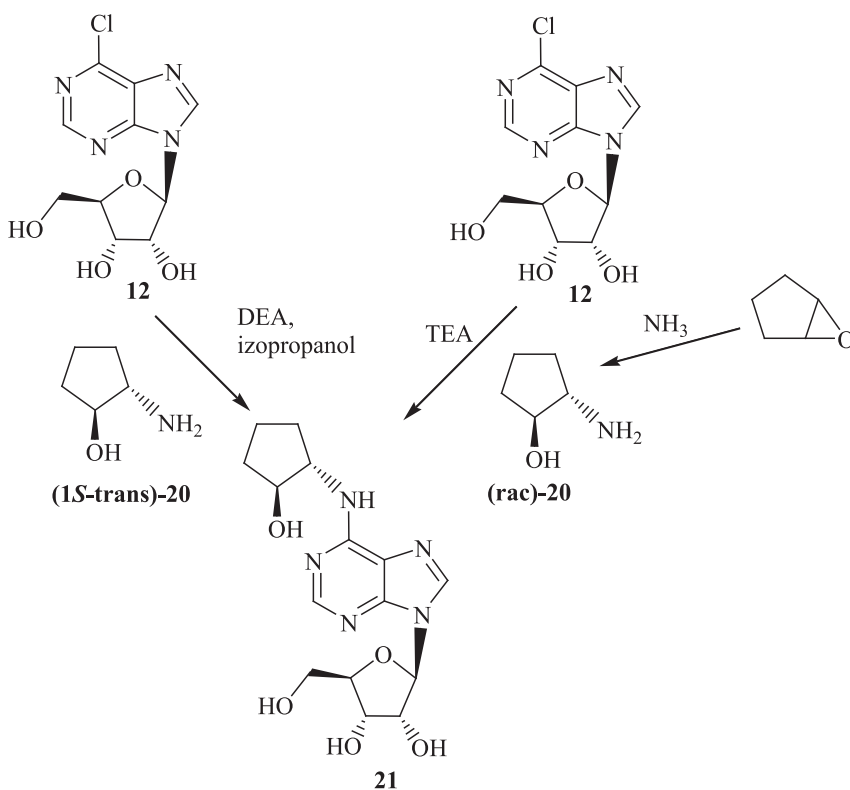


Schemat 3. Synteza Selodenosonu (**19**) opisana przez Hamiltona i in. [15]
 Scheme 3. Synthesis of Selodenoson (**19**) described by Hamilton et al. [15]

3. *N*⁶-HYDROKSYCYKLOPENTYLO ANALOGI ADENOZYNY

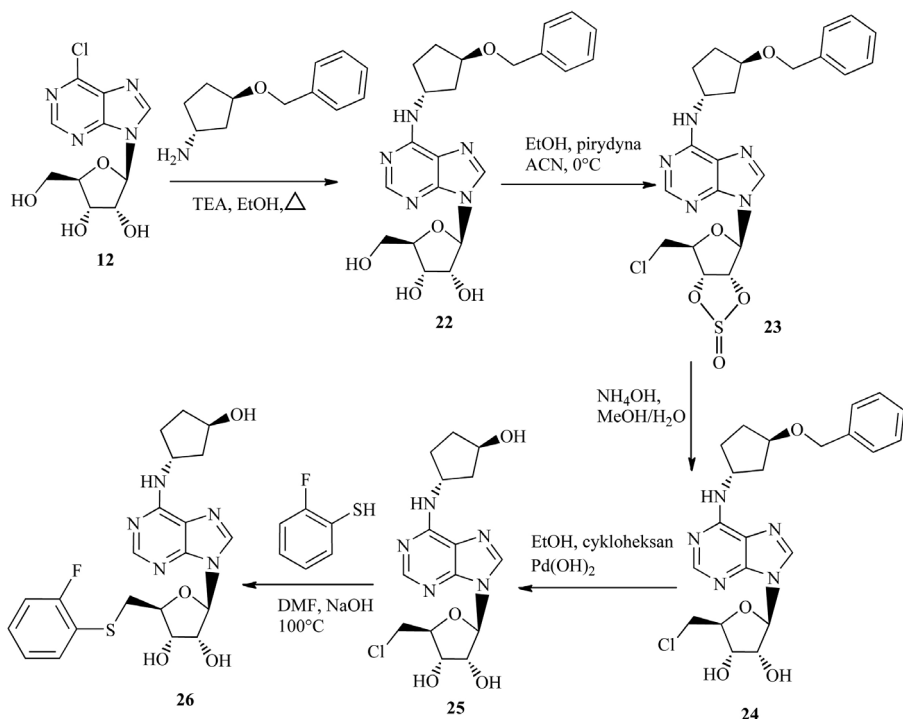
Agoniści receptorów A_1 , oprócz wcześniej wymienionych właściwości przeciwbólowych [9] i przeciwarytmicznych [6] powodują redukcję lipolizy, przez co są obiecującymi związkami w leczeniu cukrzycy typu 2 [13]. Analogiem adenozyiny o takim działaniu jest GR79236 (**21**), który w znacznym stopniu obniża poziom niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych oraz trójglicerydów [16]. Evans i Brian [17] zaproponowali dwie drogi syntezy GR79236 (Schemat 4). Pierwsza polega na kondensacji rybozydu 6-chloropuryny (**12**) z (1*S*-*trans*)-2-aminocyklopentanołem ((1*S*-*trans*)-**20**) w obecności DEA w izopropanolu. Produktem drugiej jest mieszanina diastereoizomerów, powstała poprzez kondensację związku **12** z (*rac-trans*)-

2-aminocyklopentanołem ((*rac-trans*)-**20**) w obecności TEA. Pożądaný produkt **21** można wyizolować z mieszaniny przy pomocy chromatografii kolumnowej. GR79236 jest pełnym agonistą receptora A₁, przez co oprócz pożądaných działań wywołuje także efekty uboczne, m.in spowolnienie rytmu serca. Rozwiązaniem tego problemu byłby związek będący częściowym agonistą, gdyż w tkance tłuszczowej jest więcej receptorów A₁ w porównaniu do tkanki sercowej [18]. Poszukując takiej substancji otrzymano CVT-3619 (**26**). Wyniki badań wskazują, że związek ten posiada korzystne właściwości antyhipolityczne nie powodując jednocześnie obniżenia ciśnienia krwi czy tachyfilaksji [13, 19]. Syntezę CVT-3619 przedstawia Schemat 5 [20]. W pierwszym etapie reakcji etanolowy roztwór rybozydu 6-chloropuryny (**12**) reaguje z 3-benzylsycyklopentylaminą w obecności TEA dając związek **22**. Następnie w reakcji z chlorkiem tionylu w pirydynie następuje podstawienie grupy 5'-hydroksylowej rybozy chlorem oraz utworzenie dioksatiolan-2-onu. Uwolnienie grup hydroksylowych rybozy następuje poprzez rozpuszczenie związku **23** w roztworze wodorotlenku amonu. W kolejnym etapie zdejmowana jest osłona benzylowa w cykloheksanie w obecności katalitycznych ilości wodorotlenku palladu. W ostatnim etapie związek **25** reaguje z 2-fluorotiofenolem dając produkt CVT-3619 (**26**).



Schemat 4. Synteza GR79236 (**21**) opisana przez Evansa i Briana [17]

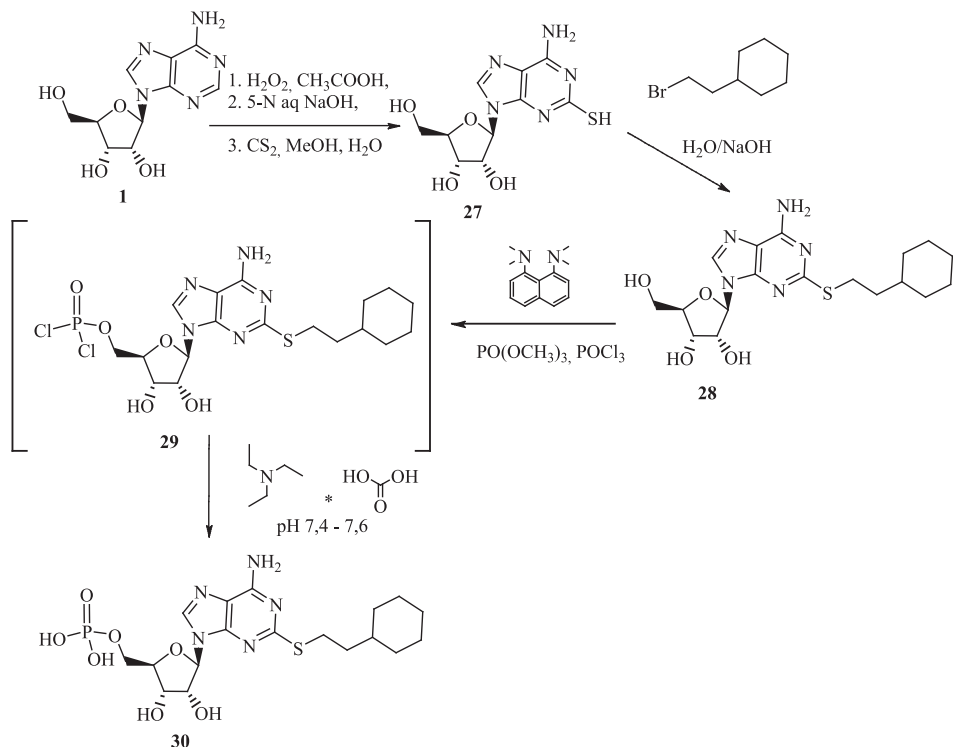
Scheme 4. Synthesis of GR79236 (**21**) described by Evans and Brian [17]

Schemat 5. Synteza CVT-3619 (**26**) opisana przez Zablockiego i in. [20]Scheme 5. Synthesis of CVT-3619 (**26**) of described by Zablocki et al. [20]

4. 2-(CYKLOHEKSYLOETYLOTIO)-AMP

Agoniści receptora A_{2A} mają potencjalne zastosowanie terapeutyczne ze względu na ich przeciwzapalne, immunosupresyjne czy hipotensyjne działanie [7, 21]. Takim związkiem jest 2-(cykloheksyloetylotio)-AMP (**30**), zaprojektowany jako prolek. Jego aktywacja wymaga działania enzymu ekto-5'-nukleozydazy, którego stężenie jest wyższe w tkankach z przebiegającym stanem zapalnym [22].

Syntezę tego analogu zaproponowano wychodząc z adenozyiny (**1**) (Schemat 6). Utlenienie nadtleniem wodoru w kwasie octowym dało N^1 -oksyd. Następnie poprzez otwarcie pierścienia przy pomocy wodorotlenku sodu i potraktowanie otrzymanego związku mieszaniną dwusiarczku węgla, metanolu i wody uzyskano 2-tioadenozynę (**27**) [23]. Pochodną **28** otrzymano w reakcji z bromkiem cykloheksyloetylowym w obecności wodorotlenku sodu. Fosforylację przeprowadzono wg procedury Ludwiga [24], w trakcie której uzyskano przejściowy związek **29**, który po wlaniu do zimnego wodnego roztworu buforu TEAB (pH 7,5) dał oczekiwany produkt **30**. Oczyszczano przy pomocy anionowo wymiennej chromatografii, a następnie HPLC.

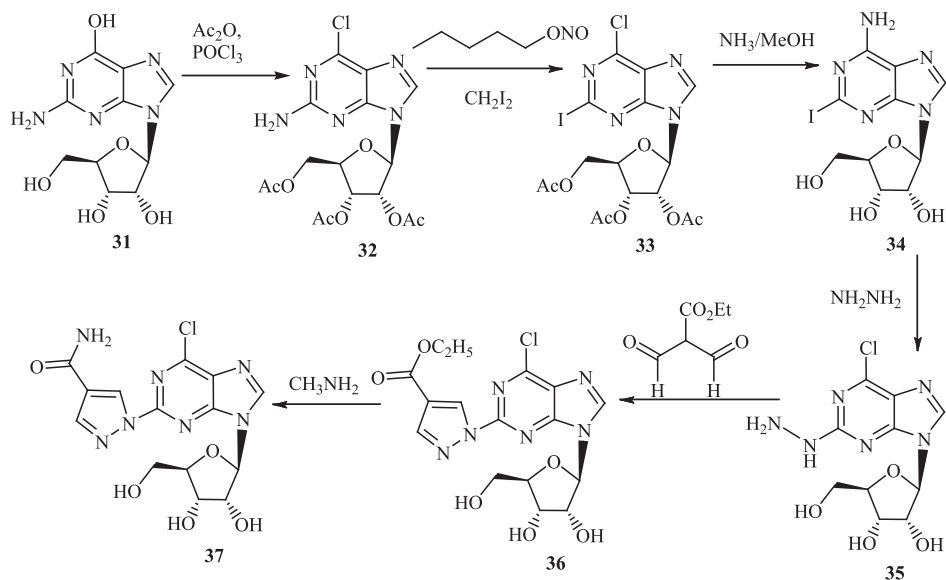


Schemat 6. Synteza 2-cykloheksyloetylotio-AMP (30) opisana przez El-Tayeba i in. [22]

Scheme 6. Synthesis of 2-cyclohexylethylthio-AMP (30) described by El-Tayeb et al. [22]

5. 2-PODSTAWIONE ANALOGI ADENOZYNY

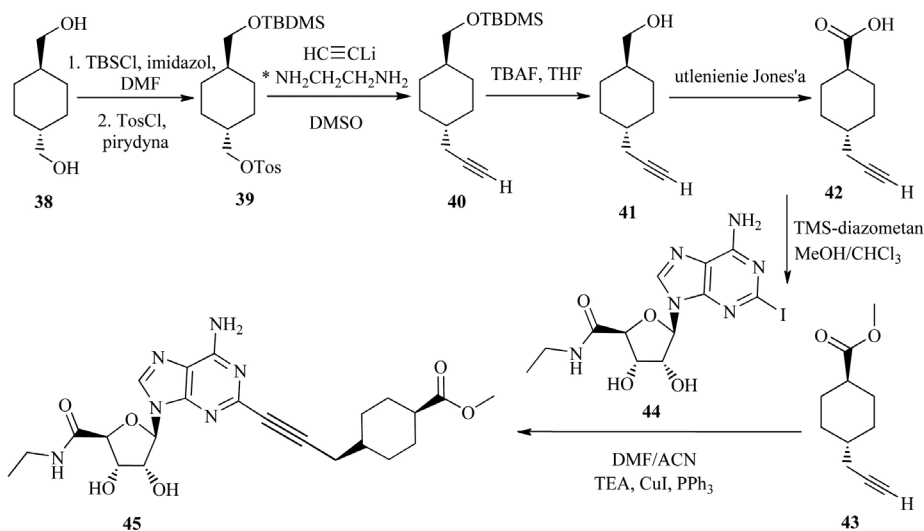
Regadenoson (37) (Lexiscan) jest pierwszym selektywnym agonistą receptora A_{2A} dopuszczonym przez FDA do stosowania w lecznictwie. Stosowany jest w celu rozszerzenia naczyń wieńcowych w trakcie radioizotopowego obrazowania perfuzji mięśnia sercowego [25]. Synteza Regadenosonu przedstawiona jest na Schemacie 7 [26]. W pierwszym etapie reakcji grupy hydroksylowe rybozy są przekształcane do octanów, a grupa hydroksylowa w pierścieniu puryny podstawiana jest przez chlor. Tak uzyskany związek 32 reaguje z azotanem(III) amylu i diiodometanem dając pochodną jodową (33). Następnie przy pomocy roztworu amoniaku w metanolu zdejmowane są osłony z grup hydroksylowych oraz chlor jest podstawiany grupą aminową. Potraktowanie związku 34 hydrazyną powoduje zastąpienie jodu i utworzenie związku 35. Poprzez kondensację z aldehydem uzyskuje się pochodną z pierścieniem pirazolowym (36), która w reakcji z metyloaminą daje końcowy produkt 37.



Schemat 7. Synteza Regadenosonu (37) opisana przez Zablockiego i in. [26]

Scheme 7. Synthesis of Regadenoson (37) of described by Zablocki et al. [26]

Innym związkiem o potencjalnym zastosowaniu w trakcie scyntygrafii perfuzyjnej serca jest Apadenoson (45) (Stedivaze), znajdujący się obecnie w III fazie badań klinicznych [27]. Jego właściwości i syntezę opisał Rieger i in. [28]. Synteza Apadenosonu (Schemat 8) zaczyna się od reakcji nadmiaru *trans*-1,4-bis(hydroksymetylo)cykloheksanu z TBDMSCl i imidazolem w DMF, a następnie z TosCl i pirydyną, dając związek 39. Pochodną z grupą acetylenową (40) osiągnięto działaniem acetylenkiem litu w DMSO. Usunięcie osłony *tert*-butylo dimetylosilanowej umożliwiła reakcja z fluorkiem tetrabutylamoniumowym w THF, a utlenienie Jones'a doprowadziło do otrzymania kwasu karboksylowego (42). Ester metylowy (43) uzyskano działając TMS-diazometanem. W ostatnim etapie związek 43 połączono z 2-jodoneca (44) przy użyciu TEA i CuI w DMF/ACN z katalitycznym dodatkiem PPh₃, uzyskując Apadenoson (45).

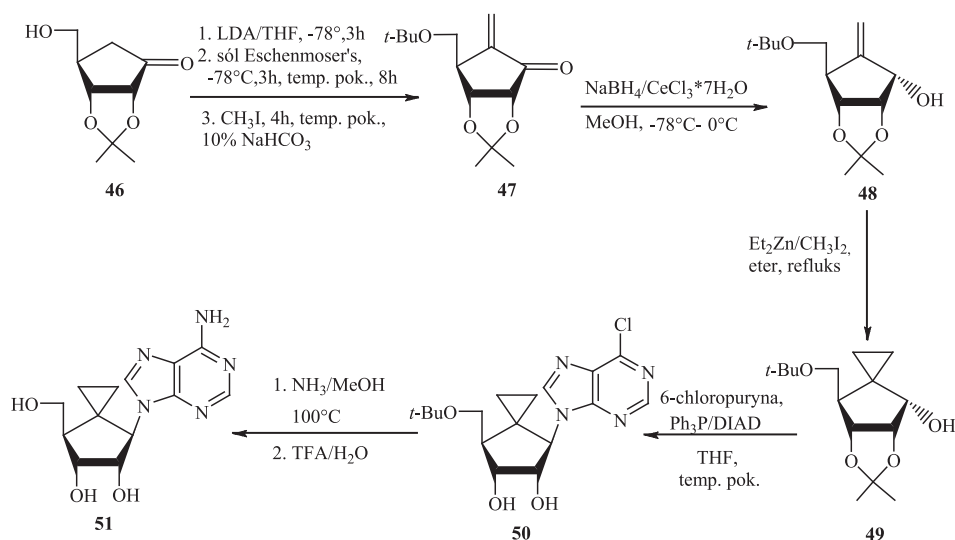


Schemat 8. Synteza Apadenosonu (45) opisana przez Riegera i in. [28]

Scheme 8. Synthesis of Apadenoson (45) described by Rieger et al. [28]

6. CYKLOPROPYLOSPIROKARBOCYKLICZNA POCHODNA ADENOZYNY

Gadthula i in. [29] opisali syntezę i aktywność przeciwwirusową pochodnej cyklopropylospirokarbocyklicznej adenozyiny (51) (Schemat 9). Pochodna ta wykazuje znaczącą aktywność przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu C z EC_{50} 0,273 i 0,368 μM odpowiednio na genotyp 1A i 1B. Kluczowym intermedyatem stosowanym do syntezy nukleozydu (51) jest związek 47 otrzymany z D-rybozy poprzez związek 46 zgodnie z opisaną procedurą [30, 31]. Metylenowa grupa była wprowadzona w pozycję 6 w reakcji enolanu litu z solą Eshenmoser'sa, a następnie degradacji Hoffmanna dając enon (47). Enon (47) traktowany borowodorkiem sodu w obecności uwodnionego chlorku ceru(III) prowadzi do intermedyatu 48. Karbocykliczny intermediat (48) w reakcji z dietylocynkiem i diiodometanem ogrzewany w eterze dietylowym daje spiro-alkohol (49). Kondensacja spiro-alkoholu (49) z 6-chloropuryną w warunkach reakcji Mitsunobu daje mieszaninę związku 50 oraz produktu ubocznego, zredukowanego azodikarboksylanu diizopropylu. Potraktowanie mieszaniny nasyconym metanolem a następnie TFA/ H_2O (2:1, v/v) w 50°C daje związek 51.

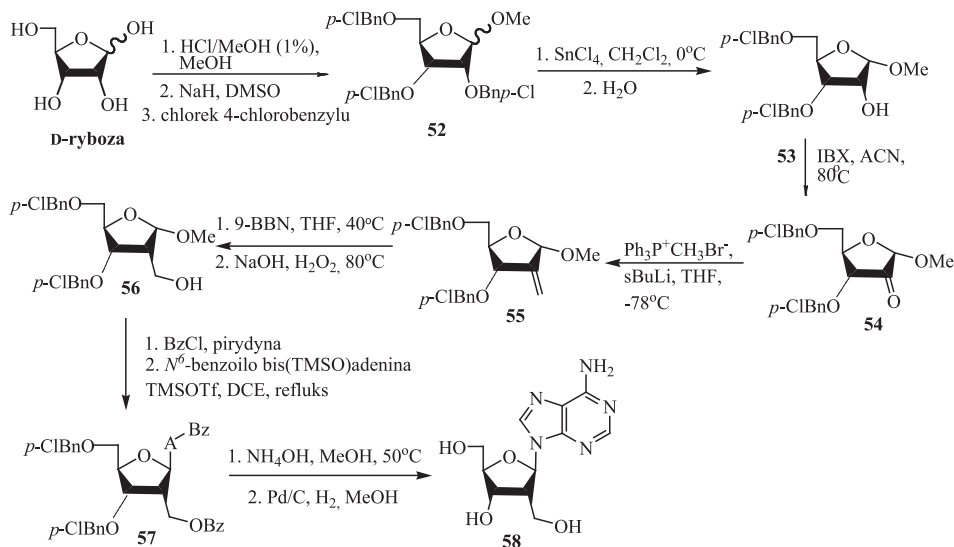


Schemat 9. Synteza pochodnej cyklopropylospirokarbocyklicznej adenozy (51) opisana przez Gadthulę i in. [29]

Scheme 9. Synthesis of cyclopropyl-spirocarbocyclic adenosine (51) described by Gadthula et al. [29]

7. 2'-DEOKSYHYDROKSYMETYLOADENOZYNA

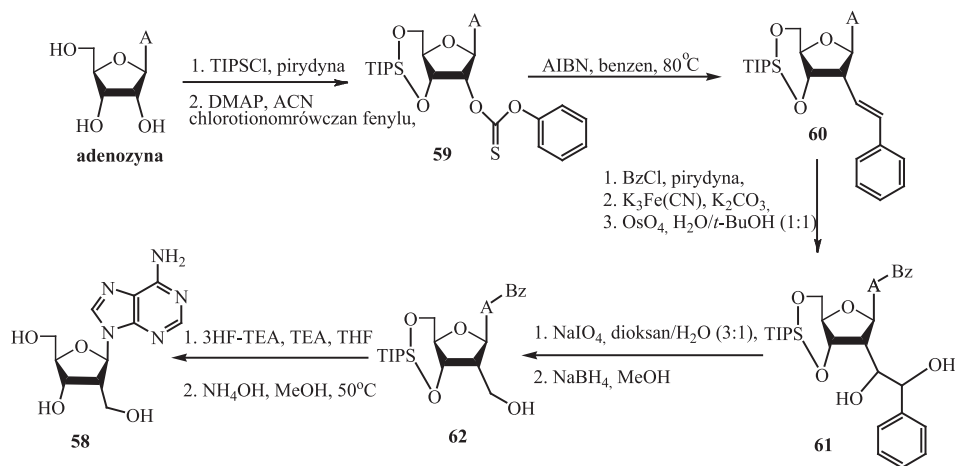
Chavain i Herdewijn w 2011 roku [32] zsyntetyzowali 2'-deoksyhydroksymetyloadenozynę (**58**) jako potencjalny czynnik anti-HCV. Testowano ten związek na HCV, HIV i RSV. Okazało się jednak, że był on nieaktywny. Opisano dwie różne drogi syntezy, pierwsza z *D*-rybozy, a druga z adenozy. Syntezę 2'-deoksyhydroksymetyloadenozy (**58**) z *D*-rybozy przedstawia Schemat 10. W pierwszym etapie *D*-rybozę przeprowadzono w 1-OMe furanozydową formę i wprowadzono grupy ochronne *p*-chlorobenzylowe w pozycje 2, 3 i 5 otrzymując pochodną **52**. Po selektywnej deprotekcji pozycji 2 w reakcji z chlorkiem cynku(IV) otrzymano związek **53**, który wykorzystano do syntezy 3,5-di-*O*-(4-chlorobenzyl)-2'-deoksyhydroksymetylo-*D*-rybofuranozydu metylu (**56**) zgodnie z procedurą opisaną przez Li i in. [33]. Zastosowano IBX do utleniania grupy hydroksylowej w pozycji 2 do odpowiedniego ketonu (**54**). Z ketonu (**54**) w reakcji Wittiga otrzymano alken (**55**), który w wyniku hydroborowania z następczym utlenianiem daje pochodną **56**. Stosując procedurę glikozylacji Vorbruggena [34] otrzymano dwa anomery (**57**), które rozdzielano na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelazem krzemionkowym. Po zdjęciu osłon H₂/Pd otrzymano końcowy produkt **58**. Synteza 13-etapowa z sumaryczną wydajnością 9%.



Schemat 10. Synteza 2'-deoksyhydroksymetyloadenozyiny (**58**) z D-rybozy opisana przez Chavaina i Herdewijna [32]

Scheme 10. Synthesis of 2'-deoxyhydroxymethyladenosine (**58**) from D-ribose described by Chavain and Herdewijn [32]

Synteze 2'-deoksyhydroksymetyloadenozyiny (**58**) z adenozyiny przedstawia Schemat 11. W celu ochrony grup hydroksylowych 3',5'-adenozyiny przeprowadzono reakcję z TIPSCl w pirydynie. Powstały produkt poddano reakcji z chlorotiomorównianem fenylu otrzymując związek **59**. Reakcja z β -(tributylocyno)styrenem w benzenie prowadzi do **60**. Założono osłonę benzoilową na wolną grupę aminową adenozyiny i tak otrzymaną pochodną poddano reakcji utleniania z tlenkiem osmu(VII) przy udziale K₃Fe(CN)₆/K₂CO₃ izolując pochodną **61**, którą poddano ponownie utlenianiu i redukcji otrzymując związek **62**. Po deprotekcji osłon otrzymano końcowy produkt **58**. Synteza jest 9-etapowa z sumaryczną wydajnością 7%.

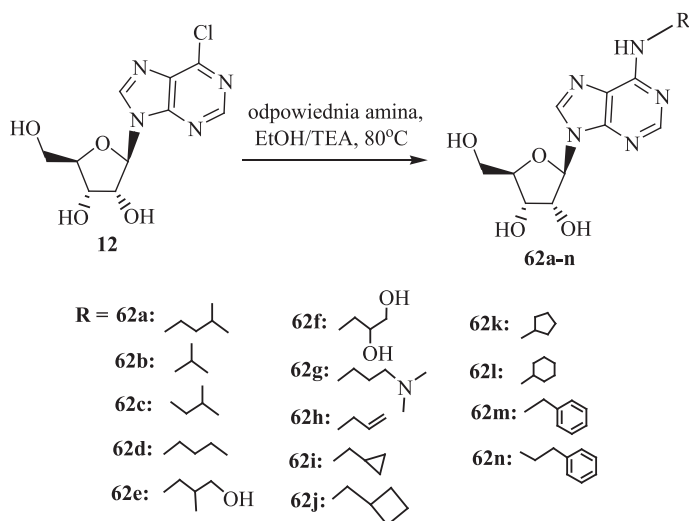


Schemat 11. Synteza 2'-deoksyhydroksymetyloadenozyzny (**58**) z adenozyzny opisana przez Chavaina i Herdewijna [32]

Scheme 11. Synthesis of 2'-deoxyhydroxymethyladenosine (**58**) from adenosine described by Chavain and Herdewijn [32]

8. N⁶-ALKILOWE ANALOGI ADENOZYNY

Ottria i in. [35] opisali syntezę i aktywność przeciwnowotworową *in vitro* analogów N⁶-alkiloadenozyzny (**62a-n**). Monopodstawione N⁶-alkilowe analogi adenozyzny (**62a-n**) były otrzymane w wyniku kondensacji 6-chloro-9-β-D-rybofuranozylu-9H-puryny z odpowiednimi aminami w reakcji substytucji nukleofilowej w etanolu w obecności trietyloaminy jako akceptora protonu (Schemat 12). Otrzymane związki izolowano i oczyszczano na drodze krystalizacji. W przypadku N⁶-cyklobutylometyloadenozyzny (**62j**) wykorzystano do alkilowania adenozyzny bromek cyklobutylometylowy. Otrzymaną N⁶-alkilowaną pochodną potraktowano Me₂NH-MeOH w temperaturze pokojowej otrzymując produkt w wyd. 55%.



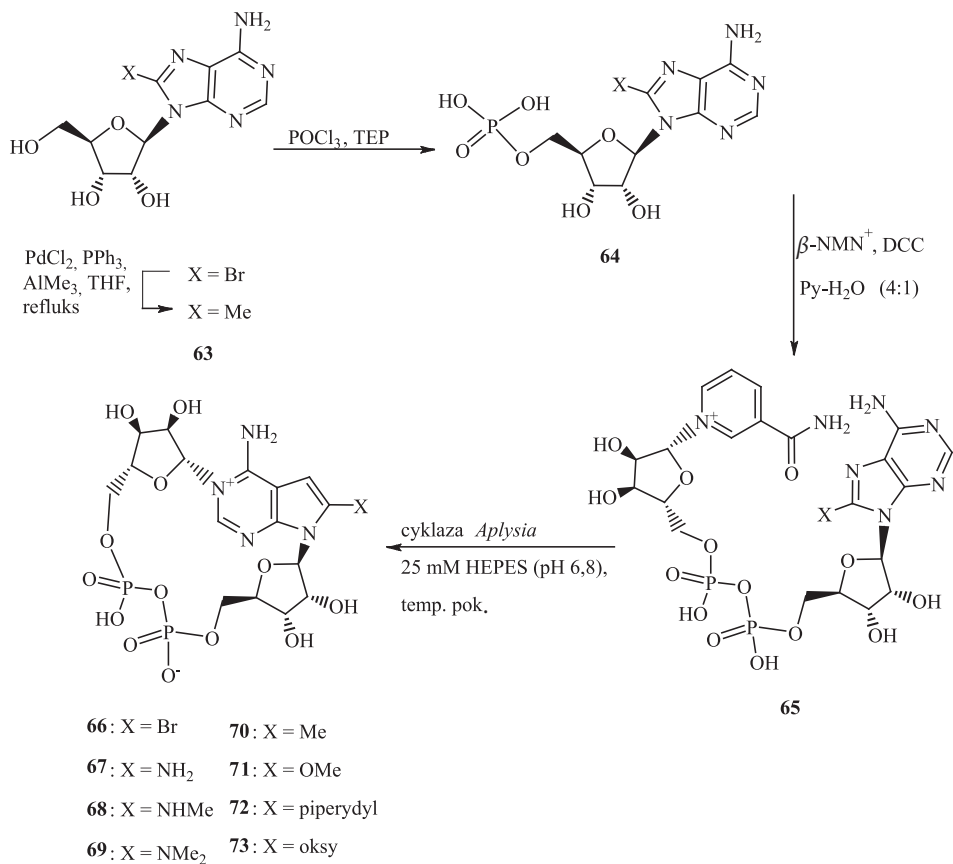
Schemat 12. Synteza N^6 -alkilowych analogów adenozyiny (**62a-n**) opisana przez Ottria i in. [35]

Scheme 12. Synthesis of N^6 -alkyl analogues of adenosine (**62a-n**) described by Ottria et al. [35]

9. CYKLICZNE ANALOGI ADENOZYNY

Moreau i in. [36] zsyntetyzowali cykliczne analogi ADP-rybozy (cADPR), np. **66–73** i zbadali ich agonistyczną i antagonistyczną aktywność. Związki te badano na aktywność uwalniania Ca^{2+} w testach SUH i JTC. Do syntezy zastosowali drogę chemoenzymatyczną wykorzystując w reakcji cyklizacji związku **64** cyklozę ADP-rybozy wyizolowaną z *Aplysia californica* (Schemat 13).

Badania otrzymanych w ostatniej dekadzie analogów cADPR wykazały, że konformacja $C2'$ *endo/syn* rybozy jest kluczowa dla wykazania aktywności agonistycznej lub antagonistycznej, podczas gdy związki w konformacji $C3'$ *endo* okazały się nieaktywne lub są słabymi agonistami. Zasada ta obowiązuje tylko w SUH, a nie dotyczy komórek T.



Schemat 13. Synteza cADPR **66-73** opisana przez Moreau i in. [36]

Scheme 13. Synthesis of cADPR **66-73** described by Moreau et al. [36]

PODSUMOWANIE

Adenozyna oraz jej analogi są związkami o interesujących i ważnych z klinicznego punktu widzenia właściwościach. Znalazła ona zastosowanie w leczeniu arytmii w napadowym częstoskurczu nadkomorowym, a Regadenoson jest używany w celu rozszerzenia naczyń wieńcowych w trakcie radioizotopowego obrazowania perfuzji mięśnia sercowego [8, 25]. Wiele analogów znajduje się w trakcie badań, gdzie sprawdza się ich właściwości przeciwbólowe [9], przeciwwirusowe [29], potencjalne zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2 [13] czy nowotworów [35]. Profil działania uzależniony jest od modyfikacji cząsteczki adenozyny podstawnikami, co wpływa na powinowactwo do różnych podtypów AR. Dlatego też na uwagę zasługują przedstawione metody syntezy analogów adenozyny, które ukazują ogromne możliwości w uzyskiwaniu kolejnych potencjalnych kandydatów do badań klinicznych.

PODZIĘKOWANIE

Praca powstała w ramach realizacji projektu badawczego finansowanego z grantu promotorskiego MNiSZW N N405046440.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] A. Cavalli, M.L. Bolognesi, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 7339.
- [2] F. Ciruela, C. Albergaria, A. Soriano, L. Cuffi, L. Carbonell, S. Sánchez, J. Gandía, V. Fernández-Dueñas, *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, **1798**, 9.
- [3] B.B. Fredholm, A.P. IJzerman, K.A. Jacobson, K.N. Klotz, J. Linden, *Pharmacol. Rev.*, 2001, **53**, 527.
- [4] S. Gessi, K. Varani, S. Merighi, E. Fogli, V. Sacchetto, *Purinergic. Signal.*, 2007, **3**, 109.
- [5] V. Kumar, A. Sharma, *Eur. J. Pharmacol.*, 2009, **616**, 7.
- [6] A.K. Dhalla, J.C. Shryock, R. Shreeniwas, L. Belardinelli, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2003, **3**, 369.
- [7] S.J. Mantell, P.T. Stephenson, S.M. Monaghan, G.N. Maw, M.A. Trevethick, M. Yeadon, D.K. Walker, M.D. Selby, D.V. Batchelor, S. Rozze, H. Chavaroche, A. Lemaitre, K.N. Wright, L. Whitlock, E.F. Stuart, P.A. Wright, F. Macintyre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 4471.
- [8] J. Koglin, A. Staeblein, W. Scheidt, *Transpl. Int.*, 1996, **9**, 9.
- [9] G. Ramos-Zepeda, W. Schröder, S. Rosenow, J. F. Herrero, *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, **499**, 247.
- [10] P. Franchetti, L. Cappellacci, P. Vita, R. Petrelli, A. Lavecchia, S. Kachler, K.N. Klotz, I. Marabese, S. Maione, M. Grifantini, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 2393.
- [11] K.A. Ellenbogen, G. O'Neill, E.N. Prystowsky, J.A. Camm, L. Meng, H.D. Lieu, M. Jerling, R. Shreeniwas, L. Belardinelli, A.A. Wolff, *Circulation*, 2005, **111**, 3202.
- [12] I. Savelieva, J. Camm, *Europace*, 2008, **10**, 647.
- [13] A.K. Dhalla, M. Santikul, M. Smith, M.Y. Wong, J.C. Shryock, L. Belardinelli, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, **321**, 327.
- [14] R.T. Lum, J.R. Pfister, S.R. Schow, M.M. Wick, M.G. Nelson, G. F. Schreiner, Patent US5789416, 1998.
- [15] H.W. Hamilton, W.C. Patt, Patent US 4738954, 1985.
- [16] W.F. Kiesman, E. Elzein, J. Zablocki, *Adenosine Receptors in Health and Disease*, Springer Berlin Heidelberg, 2009, **193**, 25.
- [17] B. Evans, L.E. Crane, Patent US5032583, 1991.
- [18] H.X. Liang, L. Belardinelli, M.J. Ozeck, J.C. Shryock, *Br. J. Pharmacol.*, 2002, **135**, 1457.
- [19] E. Elzein, J. Zablocki, *Expert. Opin. Investig. Drugs.*, 2008, **17**, 1901.
- [20] J. Zablocki, Jeff, E. Elzein, M. Organ, Y. Bilokin, S. Mayer, A. Disanti, S. Miller, P. Kernast, Patent US7300923, 2007.
- [21] A. Ohta, M. Sitkovsky, *Nature*, 2001, **414**, 916.
- [22] A. El-Tayeb, J. Iqbal, A. Behrenswerth, M. Romio, M. Schneider, H. Zimmermann, J. Schrader, C. E. Meuller, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 7669.
- [23] K. Kikugawa, H. Suehiro, R. Yanase, A. Aoki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, **25**, 1959.
- [24] J. Ludwig, *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, 1981, **16**, 131.
- [25] W. Al Jaroudi, A.E. Iskandrian, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, **54**, 1123.
- [26] J.A. Zablocki, E.O. Elzein, V.P. Palle, Patent US6403567, 2002.
- [27] M.D. Cerqueira, *Curr. Cardiol. Rep.*, 2006, **8**, 119.
- [28] J.M. Rieger, M.L. Brown, G.W. Sullivan, J. Linden, T.L. Macdonald, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 531.

- [29] S. Gadthula, R.K. Rawal, A. Sharon, D. Wu, B. Korba, C.K. Chu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, **21**, 3982.
- [30] H.R. Moon, W.J. Choi, H.O. Kim, L.S. Jeong, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, **13**, 1189.
- [31] Y.H. Jin, P. Liu, J. Wang, R. Baker, J. Huggins, C.K. Chu, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9012.
- [32] N. Chavain, P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **6**, 1140.
- [33] N.S. Li, J.A. Piccirilli, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4751.
- [34] U. Niedballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1970, **9**, 461.
- [35] R. Ottria, S. Casati, E. Baldoli, J.A. Maier, P. Ciuffreda, *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, **18**, 8396.
- [36] C. Moreau, G.A. Ashamu, V.C. Bailey, A. Galione, A.H. Guse, B.V.L. Potter, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 278.

Praca wpłynęła do Redakcji 24 stycznia 2012