
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

Д. А. Бабков, М. П. Парамонова, А. А. Озеров, М. С. Новиков

Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолгГМУ,
лаборатория фармацевтической химии ВНЦ РАМН

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ.

I. СИНТЕЗ 1-[ω -(3,5-ДИМЕТИЛФЕНОКСИ)АЛКИЛ]-ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина и 1-бром- ω -(3,5-диметилфенокси)алканов был осуществлен синтез 1-[ω -(3,5-диметилфенокси)алкил]-производных урацила, выход которых составил 68—80 %. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных анти-ВИЧ-1 агентов.

Ключевые слова: синтез, урацил, 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидины, потенциальные противовирусные агенты.

D. A. Babkov, M. P. Paramonova, A. A. Ozerov, M. S. Novikov

ANTIVIRAL AGENTS.

I. SYNTHESIS OF 1-[ω -(3,5-DIMETHYLPHENOXY)ALKYL]-DERIVATIVES OF URACIL

Condensation of equimolar quantities of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine and 1-bromo- ω -(3,5-dimethylphenoxy)alkanes led to 1-[ω -(3,5-dimethylphenoxy)alkyl]uracil derivatives. The yields of target compounds amounted to 68—80 %. Physico-chemical and spectral properties of the synthesized compounds were studied. These compounds appear to be potential anti-HIV-1 agents.

Key words: synthesis, uracil, 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidines, potential antiviral agents

С момента открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в качестве этиологического агента синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) до настоящего времени ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее серьезных клинических проблем. В комплексной терапии ВИЧ-инфекции применяются три группы препаратов: нуклеозидные (НИОТ) и нунуклеозидные (ННИОТ) ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы [3].

Ингибиторы ОТ ВИЧ позволяют подавить репликацию вируса на ранних стадиях жизненного цикла. Среди последних именно нунуклеозидные ингибиторы являются наиболее перспективными [6]. В отличие от НИОТ, они не встраиваются в метаболические пути клетки, обладают высокой специфичностью действия за счет аффинитета к аллостерическому центру фер-

мента, характеризуются значительно меньшей токсичностью. Однако эффективность используемых в настоящее время ННИОТ (невирапин, делавердин, эфавиренз) серьезно ограничена неудовлетворительными фармакокинетическими профилями препаратов, а главное — быстрой селекцией резистентных к ним мутантных штаммов ВИЧ [5]. Поэтому поиск новых ингибиторов репликации ВИЧ, потенциальных как в отношении дикого штамма, так и клинически важных изолятов вируса, является чрезвычайно актуальной задачей.

Среди соединений, являющихся ациклическими аналогами пиримидиновых нуклеозидов, описаны многие, обладающие выраженной биологической активностью, в том числе противовирусной и цитостатической. Ранее сообщалось о некоторых соединениях этого ряда, продемонстрировавших значи-

тельную анти-ВИЧ активность *in vitro* [1]. Было также показано, что наличие участка с высокой электронной плотностью в конце ациклической цепи является необходимым условием для появления вирус-ингибиторных свойств в соединениях этого типа.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать методы синтеза, исследовать физико-химические и спектральные свойства ациклических аналогов пиримидиновых нуклеозидов, содержащих в положении N¹ пиримидинового цикла алкильный заместитель с терминальным 3,5-диметилфенокси-фрагментом.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H регистрировались на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Тонкослойная хроматография выполнена на пластинах «Сорбфил» (Россия), элюент – этилацетат, проявление в парах йода. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

1-бром-3-(3,5-диметилфенокси)пропан (1)

В круглодонную колбу на 0,5 л помещают 15 г (0,1228 моль) 3,5-диметилфенола, 25,5 г (0,1842 моль) прокаленного карбоната калия и 100 мл метилэтилкетона, добавляют 51,4 мл (0,4912 моль) 1,3-дибромпропана, осторожно кипятят с обратным холодильником в течение 20 часов. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этилацетатом (3 x 10 мл), фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию, кипящую при 141–144 °С (5 мм рт. ст.). Получают 18,51 г (выход 62 %) бромида **1** в виде бледно-желтой вязкой жидкости.

Соединения **2–4** были получены аналогично.

1-[3-(3,5-диметилфенокси)пропил]урацил (5)

К 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидину, полученному кипячением 1,5 г (13,4 ммоль) урацила в 50 мл ГМДС в присутствии каталитического количества хлорида аммония, добавляют 3,26 г (13,4 ммоль) **1** и нагревают при 180–190 °С в течение 30 мин с защитой воздуха от влаги. Образовавшуюся вязкую прозрачную светло-коричневую массу оставляют на ночь при комнатной тем-

пературе. Растворяют в 25 мл этилацетата и 10 мл изопропанола. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре этилацетатом (2 x 10 мл), сушат на воздухе при комнатной температуре и дважды кристаллизуют из смеси 30 мл изопропанола и 10 мл ДМФА. Получают 2,5 г соединения **8** (выход 68 %) в виде белого кристаллического вещества. ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 1,95 т (2H, J = 6,3, CH₂); 2,15 с (6H, CH₃); 3,77 т (2H, J = 6,0, NCH₂); 3,87 т (2H, J = 5,7, OCH₂); 5,48 д (1H, J = 7,5, H-5); 6,44 с (2H, H-2', H-6'); 6,50 с (1H, H-4'); 7,55 д (1H, J = 8,1, H-6); 11,20 с (1H, NH).

Соединения **6–8** были получены аналогично.

1-[4-(3,5-диметилфенокси)бутил]урацил (6)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 1,63 с (4H, CH₂, CH₂); 2,15 с (6H, CH₃); 3,66 т (2H, J = 6,2, NCH₂); 3,86 т (2H, J = 6,2, OCH₂); 5,50 дд (1H, J = 7,8 и 2,1, H-5); 6,46 с (2H, H-2', H-6'); 6,49 с (1H, H-4'); 7,61 д (1H, J = 7,5, H-6); 11,20 с (1H, NH).

1-[5-(3,5-диметилфенокси)пентил]урацил (7)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 1,37 к (2H, J = 6,8, CH₂); 1,62 к (2H, J = 7,2, CH₂); 1,67 к (2H, J = 7,2, CH₂); 2,21 с (6H, CH₃); 3,66 т (2H, J = 7,1, NCH₂); 3,88 т (2H, J = 6,4, OCH₂); 5,55 дд (1H, J = 7,9 и 2,2, H-5); 6,51 с (2H, H-2', H-6'); 6,53 с (1H, H-4'); 7,64 д (1H, J = 7,8, H-6); 11,25 с (1H, NH).

1-[6-(3,5-диметилфенокси)гексил]урацил (8)

¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 1,23 м (2H, J = 6,6, CH₂); 1,36 м (2H, J = 6,9, CH₂); 1,53 м (2H, J = 7,3, CH₂); 1,62 м (2H, J = 5,4, CH₂); 2,15 с (6H, CH₃); 3,59 т (2H, J = 7,4, NCH₂); 3,83 т (2H, J = 6,5, OCH₂); 5,47 дд (1H, J = 8,0 и 1,8, H-5); 6,46 с (2H, H-2', H-6'); 6,48 с (1H, H-4'); 7,59 д (1H, J = 8,1, H-6); 11,17 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целевые соединения были синтезированы в несколько этапов. Бромиды **1–4** были получены по реакции Вильямсона (рис.) нагреванием 3,5-диметилфенола с 4-кратным мольным избытком терминальных дибромалканов и 1,5-кратным избытком безводного карбоната калия в среде метилэтилкетона в соответствии с известными методами [4]. При этом выход бромидов **1–4** составил 62–74%.

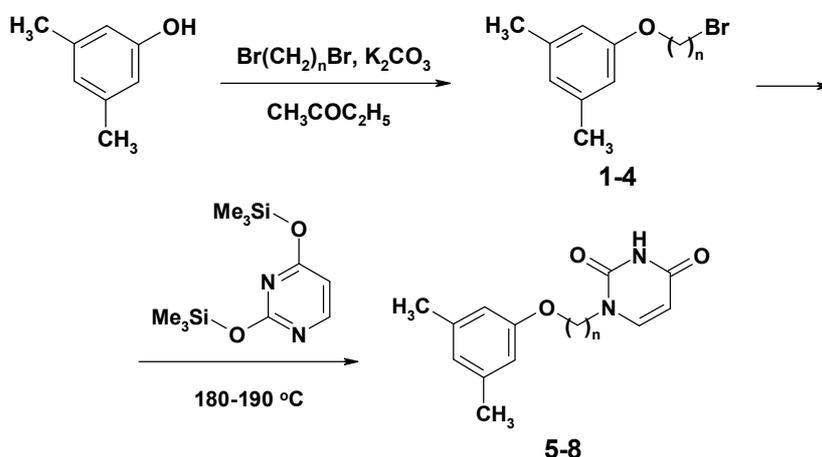
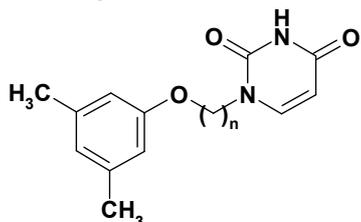


Рис. Схема синтеза 1-[ω-(3,5-диметилфенокси)]алкильных производных урацила

Затем 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидин, полученный нагреванием урацила с избытком гексаметилдисилазана в присутствии хлорида аммония, конденсировали с полученными бромиды **1-4** по методу Гилберта-Джонсона, что позволило с высокой селективностью вводить заместитель в положение N¹ [2]. Выход целевых соединений **5-8** составил 68—80 %.

Чистота полученных соединений (**5-8**) определялась методом тонкослойной хроматографии, строение подтверждено данными ¹H ЯМР-спектроскопии, их физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений



Соединение	<i>n</i>	R _f [*]	T _{пл} , °C	Выход, %
5	2	0,49	89,5—91	71
6	3	0,43	152—153	68
7	4	0,58	96—98	80
8	5	0,54	130—131,5	76

* Элюент — этилацетат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении N¹ пиримидинового цикла ω-(3,5-диметилфенокси)алкильный фрагмент и различающихся длиной ациклической цепи, соединяющей ароматические ядра, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют большой интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А., Орлова Ю. А., Бухайт Р. В. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — Т. 41. — С. 726—731.
2. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — Т. 41. — С. 1071—1075.
3. Balzarini J. // Curr. Top. Med. Chem. — 2004. — Vol. 32. — P. 921—944.
4. Diana G. D., Cutcliffe D., Volkots D. L., et. al. // J. Med. Chem. — 1993. — Vol. 36. — P. 3240—3250.
5. Martins S., Ramos M. J., Fernandes P. A. // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15. — P. 1083—1095.
6. Zhan P., Liu X., Li Z., et. al. // Curr. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16. — P. 3903—3917.

М. П. Парамонова, Д. А. Бабков, А. А. Озеров, Г. Н. Солодунова, М. С. Новиков

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ.

II. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1-[5-(ФЕНОКСИ)ПЕНТИЛ]УРАЦИЛА

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией эквимольных количеств 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина и 1-бром-5-(арилокси)пентана был осуществлен синтез 1-[5-(арилокси)пентил]-производных урацила, выход которых составил 62—83 %. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

Ключевые слова: синтез, урацил, 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидины, потенциальные противовирусные агенты.

M. P. Paramonova, D. A. Babkov, A. A. Ozerov, G. N. Solodunova, M. S. Novikov

ANTIVIRAL AGENTS.

II. SYNTHESIS OF 1-[5-(PHENOXY)PENTYL]URACIL DERIVATIVES

Condensation of equimolar quantities of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine and 1-bromo-5-(aryloxy)pentanes led to 1-[5-(aryloxy)pentyl]uracil derivatives. The yields of target compounds amounted to 62—83 %. Physico-chemical and spectral properties of the synthesized compounds were studied. These compounds appear to be potential antiviral agents.

Key words: synthesis, uracil, 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidines, potential antiviral agents.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД). Согласно данным

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на конец 2009 г. число ВИЧ-инфицированных превышало 33,4 млн человек. Несмотря на все усилия ВОЗ