
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

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

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

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ. III. СИНТЕЗ НОВЫХ 1-БЕНЗИЛ-3-АЦЕТАНИЛИД-ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

УДК 615.3:547.854.4

Обработкой производных 1-бензил урацила хлорацетанилидами, содержащими различные заместители в ароматическом кольце, осуществлен синтез новых 2-[3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамидов, выход которых составил 73–96 %. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных агентов антивируса иммунодефицита человека 1 и антицитомегаловируса.

Ключевые слова: синтез, бензил урацил, N-алкилирование, потенциальные противовирусные агенты.

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

ANTIVIRAL AGENTS. III. SYNTHESIS OF NEW 1-BENZYL-3-ACETANILIDE DERIVATIVES OF URACIL

Processing of 1-benzyl uracil with chloroacetanilide containing different substituents in the aromatic cycle we performed synthesis of new derivatives. The yield of target compounds amounted to 73–96 %. Physico-chemical and spectral properties of the synthesized compounds were studied. These compounds appear to be potential anti-HIV-1 and anti-CMV agents.

Key words: synthesis, benzyl uracil, N-alkylation, potential antiviral agents.

В настоящее время высокоэффективная антиретровирусная терапия инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) заключается в применении комбинации нескольких классов антиретровирусных препаратов: ингибиторов слияния, ингибиторов вирусной протеазы и ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ) нуклеозидной (НИОТ) и нуклеозидной (ННИОТ) природы. Наиболее безопасным из ингибиторов ОТ является применение ННИОТ, однако к препаратам данной группы быстро развивается резистентность [9]. По этой причине поиск высокоэффективных ННИОТ является перспективным и актуальным.

В результате анализа литературных данных было обнаружено, что соединения производные триазола **1** и тетразола **2** (рис. 1) проявляют высокую активность как в отношении ОТ ВИЧ-1 дикого типа, так и в отношении K103N-мутантного штамма ВИЧ-1

в клеточной культуре. Однако эти классы соединений имеют низкую биодоступность и невысокую устойчивость в плазме крови [1–4]. В то же время известно, что производные 3-бензилурацила **3** (рис. 2) проявляют выраженную активность в отношении ВИЧ-1 и цитомегаловируса человека [5, 6].

Мы предположили, что замена тиотриазольного или тетразольного циклов на пиримидиновый фрагмент приведет к созданию химерных аналогов, содержащих бензильный и амидный фрагменты у 1 и 3 атомов азота пиримидинового цикла соответственно, как это показано на рис. 3. Соединения данного ряда до настоящего времени в литературе описаны не были. По этой причине они являются интересным и многообещающим классом соединений, способных ингибировать репродукцию ВИЧ-1 как дикого штамма, так его клинически важные мутантные изоляты, а также репродукцию цитомегаловируса человека.

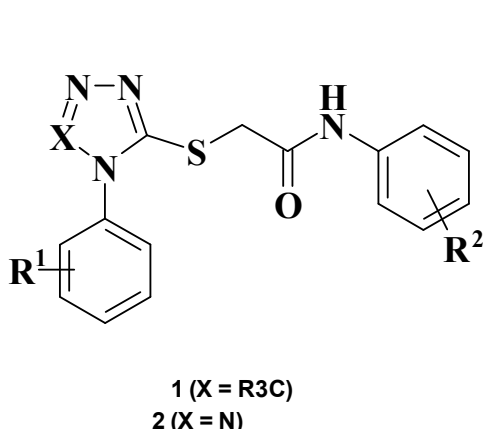


Рис. 1. Производные триазола 1 и тетразола 2

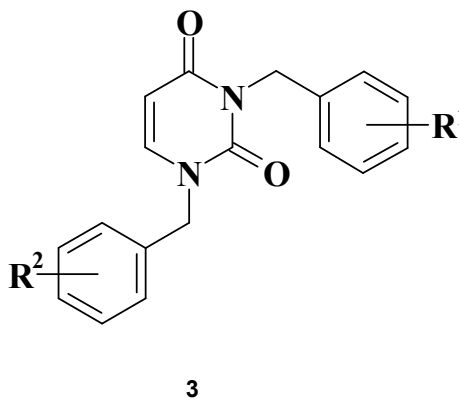


Рис. 2. Производные 3-бензилурацила 3

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез 1-бензил-3-ацетанилид-производных урацила, являющихся потенциальными противовирусными агентами (рис. 3)

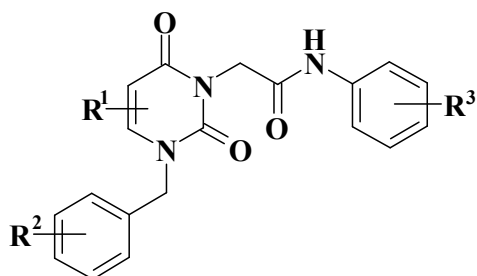


Рис. 3. Синтез 1-бензил-3-ацетанилид-производных урацила

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт — тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах «Sorbfil Plates» (Россия), проявление — в парах йода. В качестве элюента использовали 1,2-дихлорэтан-этилацетат 1:1. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

2-[3-Бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (6). Суспензию 1,5 г (7,42 ммоль) бензилурацила (4) ($\text{R}^1 = \text{H}$) и 1,6 г (11,58 ммоль) прокаленного измельченного карбоната калия в 15 мл диметилформамида (ДМФА) перемешивали при 90 °С в течение 1 часа, реакционную массу охладили, при перемешивании небольшими порциями добавили 1,3 г (7,66 ммоль) хлорацетанилида (5) ($\text{R}^3 = \text{H}$) и перемешивали еще 2 часа при той же температуре. Затем реакционную массу профильтровали, осадок на фильтре промыли ДМФА, фильтрат упарили при пониженном давлении досуха и обработали 50 мл воды. Осадок отфильтровали и перекристаллизовали из смеси ацетон-изопропанол-ДМФА. Получили 2,39 г продукта, белого цвета, в виде мелких игольчатых кристаллов. Выход 96 %,

Т. пл. 212—213 °С. ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 4,56 с (2H, CH_2CO), 4,98 с (2H, PhCH_2), 5,82 д (1H, $J = 7,9$, H-5), 7,06 т (1H, $J = 7,3$, ароматический H), 7,29-7,40 м (9H, NH, ароматический H).

Соединения 7-20 получали аналогично.

2-[3-бензил-5-метил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (7). ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 1,85 с (3H, CH_3); 4,68 с (2H, CH_2); 4,94 с (2H, CH_2); 7,04-7,08 м (2H, ароматические H); 7,30-7,39 м (7H, ароматические H); 7,57-7,59 м (1H, ароматический H); 7,76 с (1H, H-6); 10,29 с (1H, NH).

2-[3-бензил-5-(фениламино)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (8). ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 4,76 с (2H, CH_2); 5,04 с (2H, CH_2); 6,75 т (1H, $J = 7,3$, H-4''); 6,85 д (2H, $J = 8,4$, H-2', H-6'); 7,07 т (1H, $J = 7,5$, H-4''); 7,15 т (2H, $J = 7,5$, H-3', H-5'); 7,30-7,42 м (8H, ароматические H, PhNH); 7,57 д (2H, $J = 8,2$, H-2'', H-6''); 7,65 с (1H, H-6); 9,92 с (1H, NH).

2-[3-бензил-5-(N-молфолино)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (9). ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 2,90 т (4H, $J = 4,4$, CH_2); 3,68 т (4H, $J = 4,7$, CH_2); 4,68 с (2H, CH_2); 4,98 с (2H, CH_2); 7,06 т (1H, $J = 7,5$, H-4''); 7,27-7,39 м (8H, ароматические H); 7,55-7,57 м (2H, H-6, ароматический H); 10,09 с (1H, NH).

2-[3-(2,5-диметилбензил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (10). ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 2,24 с (3H, CH_3); 2,25 с (3H, CH_3); 4,67 с (2H, CH_2); 4,93 с (2H, CH_2); 5,83 д (1H, $J = 7,83$, H-5); 6,90 с (1H, H-6'); 7,01-7,10 м (3H, H-4'', H-3', H-4'); 7,31 т (2H, $J = 7,89$, H-3'', H-5''); 7,58 д (2H, $J = 7,95$, H-2'', H-6''); 7,69 д (1H, $J = 7,95$, H-6); 10,29 с (1H, NH).

2-[3-(3,5-диметилбензил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (11). ^1H ЯМР спектр (ДМСО- D_6) δ , м.д., J (Гц): 2,26 с (6H, CH_3); 4,67 с (2H, CH_2); 4,89 с (2H, CH_2); 5,81 д (1H, $J = 8$, H-5); 6,94 с (3H, H-2', H-4', H-6'); 7,06 т (1H, $J = 7,3$, H-4''); 7,31 т (2H, $J = 7,8$, H-3'', H-5''); 7,59 д (2H, $J = 7,9$, H-2'', H-6''); 7,81 д (1H, $J = 8$, H-6); 10,23 с (1H, NH).

2-[3-(4-трет-бутилбензил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (12). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 1,27 с (9H, CH₃); 4,67 с (2H, CH₂); 4,94 с (2H, CH₂); 5,80 д (1H, J = 7,9, H-5); 7,06 т (3H, J = 7,1, H-4''); 7,26-7,33 м (4H, H-2'', H-3'', H-5'', H-6''); 7,39 д (2H, J = 7,9, H-3', H-5'); 7,59 д (2H, J = 8, H-2', H-6'); 7,83 д (1H, J = 7,8, H-6); 10,19 с (1H, NH).

2-[3-(2-метил-5-трет-бутилбензил)-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (13). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 1,24 с (9H, CH₃); 2,25 с (3H, CH₃); 4,66 с (2H, CH₂); 4,91 с (2H, CH₂); 5,78 д (1H, J = 7,9, H-5); 6,89 с (1H, H-6'); 7,01-7,11 м (3H, H-4'', H-3'', H-4'); 7,32 т (2H, J = 7,89, H-3'', H-5'') 7,56 д (2H, J = 7,95, H-2'', H-6'') 7,66 д (1H, J = 7,95, H-6); 10,21 с (1H, NH).

2-[3-[3-(2-Метокси-5-бромбензоил)бензил]-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил]-N-фенилацетамид (14). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 4,48 с (2H, CH₂); 4,88 с (2H, CH₂); 5,70 д (1H, J = 8, H-5); 6,90 т (3H, J = 7,5, H-4''); 7,01 д (1H, J = 9,1, H-5''); 7,16 т (1H, J = 7,6, H-5''); 7,35-7,60 м (9H, ароматические H); 7,80 д (1H, J = 8, H-6); 10,13 с (1H, NH).

2-(3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-метилфенил)-ацетамид (15). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 2,17 с (3H, CH₃); 4,64 с (2H, CH₂); 4,93 с (2H, CH₂); 5,77 д (1H, J = 7,8, H-5); 7,04-7,18 м (3H, ароматические H); 7,27-7,34 м (6H, ароматические H); 7,81 д (1H, J = 8, H-6); 9,57 с (1H, NH).

2-(3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(4-метилфенил)-ацетамид (16). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 2,25 с (3H, CH₃); 4,64 с (2H, CH₂); 4,97 с (2H, CH₂); 5,83 д (1H, J = 7,9, H-5); 7,12 д (2H, J = 8,3, ароматические H); 7,29-7,36 м (5H, C₆H₅); 7,47 д (2H, J = 8,3, ароматические H); 7,87 д (1H, J = 7,9, H-6); 10,20 с (1H, NH).

2-(3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(3,4-диметилфенил)ацетамид (17). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 2,16 с (3H, CH₃); 2,18 с (3H, CH₃); 4,62 с (2H, CH₂); 4,97 с

(2H, CH₂); 5,82 д (1H, J = 7,8, H-5); 7,05 д (1H, J = 7,9, ароматический H); 7,27-7,37 м (5H, C₆H₅); 7,87 д (1H, J = 7,7, H-6); 10,11 с (1H, NH).

2-(3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(3,5-диметилфенил)ацетамид (18). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 2,25 с (6H, CH₃); 4,65 с (2H, CH₂); 4,98 с (2H, CH₂); 5,79 д (1H, J = 7,9, H-5); 6,88-6,92 м (1H, ароматический H); 7,03-7,10 м (2H, ароматические H); 7,29-7,40 м (5H, C₆H₅); 7,80 д (1H, J = 7,8, H-6); 7,94 д (2H, J = 7,9, ароматические H); 9,34 с (1H, NH).

2-(3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(2-метоксифенил)ацетамид (19). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 3,86 с (3H, OCH₃); 4,74 с (2H, CH₂); 4,98 с (2H, CH₂); 5,79 д (1H, J = 8, H-5); 6,71 с (1H, H-4'); 7,21 м (2H, H-2', H-6'); 7,33-7,40 м (5H, C₆H₅); 7,80 д (1H, J = 7,8, H-6); 9,93 с (1H, NH).

2-(3-бензил-2,6-диоксо-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-N-(4-феноксифенил)ацетамид (20). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 4,21 с (2H, CH₂); 4,53 с (2H, CH₂); 5,38 д (1H, J = 7,8, H-5); 6,51–6,56 м (4H, ароматические H); 6,63-6,66 м (2H, ароматические H); 6,84-6,94 м (6H, ароматические H); 7,15 д (2H, J = 8,9, ароматические H); 7,43 д (1H, J = 7,8, H-6); 9,88 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез целевых соединений, представленных на схеме (рис. 4), был осуществлен путем алкилирования бензилурацилов **4**, полученных в соответствии с известными методами [7, 8], хлорацетанилидами **5**. Реакцию проводили в растворе ДМФА в присутствии 1,5-кратного мольного избытка карбоната калия при комнатной температуре, что приводило к образованию соответствующих 1-бензил-3-ацетанилидов урацила **6-20**, выход которых составил 73—96 %.

Чистоту полученных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии, строение – ЯМР-спектроскопией, физико-химические свойства представлены в табл.

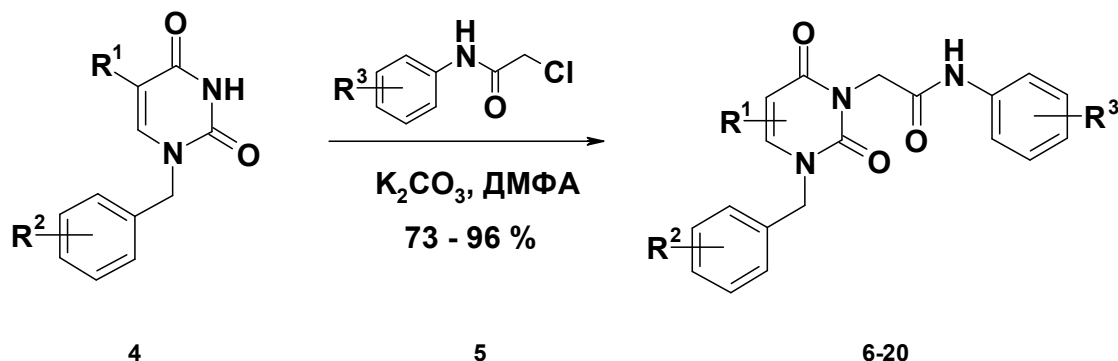
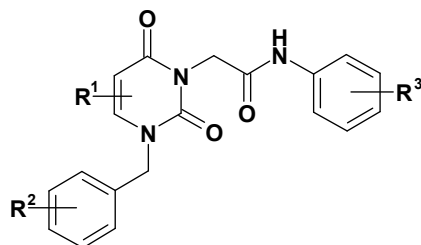


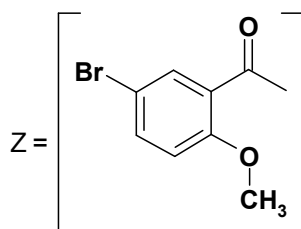
Рис. 4. Схема синтеза производных урацила

Свойства синтезированных соединений



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R _f *	Выход, %	Т. пл., °С
6	H	H	H	0,57	96	212—213
7	5-Me	H	H	0,71	90	197,5—199
8	5-PhNH	H	H	0,79	94	290—291,5
9	N-морфолино	H	H	0,34	89	209—210
10	H	2,5-Me ₂	H	0,65	90	175—176,5
11	H	3,5-Me ₂	H	0,61	84	248—250
12	H	4- <i>t</i> -Bu	H	0,63	90	219—220
13	H	2-Me-5- <i>t</i> -Bu	H	0,68	88	205,5—207
14	H	3-Z	H	0,49	76	227—228
15	H	H	2-Me	0,48	84	201—202
16	H	H	4-Me	0,59	83	221—222
17	H	H	3,4-Me ₂	0,56	73	222,5—224
18	H	H	3,5-Me ₂	0,64	87	214-215
19	H	H	2-MeO	0,61	84	183-185
20	H	H	4-PhO	0,60	85	186-187

* 1,2-дихлорэтан-этилацетат 1 : 1



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 15 новых, ранее не описанных в литературе производных урацила, содержащих в положении **1** бензильные, а в положении **3** ацетанилидные фрагменты, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют интерес в плане поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. De La Rosa M., Kim H. W., Gunic E., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2006. — Vol. 16. — P. 4444—4449.

2. Gagnon A., Amad M. H., Bonneau P. R., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17. — P. 4437—4441.

3. Muraglia E., Kinzel O. D., Laufer R., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2006. — Vol. 16. — P. 2748—2752.

4. O'Meara J. A., Jakalian A., LaPlante S., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17. — P. 3362—3366.

5. Maruyama T., Kozai S., Demizu Y., et al. // Chem. Pharm. Bull. — 2006. — Vol. 54(3). — P. 325—333.

6. Maruyama T., Demizu Y., Kozai S., et al. // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. — 2007. — Vol. 26. — P. 1553—1558.

7. Malik V., Singh P., Kumar S. // Tetrahedron. — 2006. — Vol. 62. — P. 5944—5951.

8. Malik V., Singh P., Kumar S. // Tetrahedron. — 2005. — Vol. 61. — P. 4009—4014.

9. Shafer R. W., Vuitton D. A. // Biomed. Pharmacother. — 1999. — Vol. 53, № 2. — P. 73—86.