

Е. С. Гуреева, А. А. Озеров, М. С. Новиков

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии

СИНТЕЗ 1-[4-(ФЕНОКСИ)БЕНЗИЛ]-5-(ФЕНИЛАМИНО)УРАЦИЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидинов, полученных путем силилирования соответствующих 5-(фениламино)урацилов, с 4-(фенокси)бензилбромидом в растворе 1,2-дихлорэтана при кипячении в течение 30 ч были синтезированы 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацилы, содержащие заместители в фениламиновом фрагменте. Выход целевых соединений составил 60—74 %.

Ключевые слова: синтез, 5-(фениламино)урацил, N-алкилирование, потенциальные противовирусные агенты.

E. S. Gureeva, A. A. Ozerov, M. S. Novikov

SYNTHESIS OF 1-[4-(PHENOXY)BENZYL]-5-(PHENYLAMINO)URACILS AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

Using condensation of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-(phenylamino)pyrimidines achieved by silylation from corresponding 5-(phenylamino)uracils, with 4-(phenoxy)benzyl bromide in 1,2-dichloroethane solution by boiling for 30 h we synthesized 1-[4-(phenoxy)benzyl]-5-(phenylamino)uracils containing substituents in phenylamino fragment. The yield of the target compounds was 60—74 %.

Key words: synthesis, 5-(phenylamino)uracil, N-alkylation, potential antiviral agents.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является этиологическим агентом синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), симптомы которого впервые описаны в 1981 г. [6]. Согласно данным, приведенным в докладе UNAIDS о глобальной эпидемии СПИДа за 2010 г., сейчас в мире насчитывается порядка 34 млн ВИЧ-инфицированных людей. Несмотря на все усилия Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и лечению СПИДа, в некоторых регионах, в том числе и в России, наблюдается рост этого заболевания [5]. В настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции применяется комбинация препаратов, получившая название высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [3]. Этот современный способ лечения способен существенно замедлить прогресс ВИЧ-инфекции и переход ее в стадию СПИДа, позволяя ВИЧ-инфицированному человеку жить полноценной жизнью. Это достигается применением комбинации нескольких классов антиретровирусных препаратов: ингибиторов вирусных ферментов — обратной транскриптазы (ОТ), интегразы и протеиназы, а также блокаторов слияния вируса с клеткой-хозяином [4, 10]. Ключевым компонентом ВААРТ являются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), обладающие относительно низкой токсичностью и являющиеся высокоспецифичными в отношении вирусного фермента. Механизм действия данных соединений основан на подавлении актив-

ности ОТ за счет изменения его конформации путем связывания ингибитора с гидрофобным «карманом» ОТ ВИЧ-1, который расположен в 10А от полимеразного сайта фермента [2, 7]. Однако эффективность используемых в настоящее время ННИОТ (невирапин, делавердин, эфавиренз, этравирин и рилпивирин) ограничена быстрой селекцией резистентных к ним мутантных штаммов ВИЧ, образующихся в результате ВААРТ [8]. Поэтому поиск новых ингибиторов репликации ВИЧ является чрезвычайно актуальной задачей.

Анализ литературных данных показывает, что для структуры современных ингибиторов ОТ ВИЧ характерно наличие в молекуле трех ароматических колец. Типичным примером может служить этравирин, одобренный для клинического применения в 2008 г. [9]. Кроме того, описан ряд соединений, содержащих в своем составе 3-феноксибензильный фрагмент, который связан с азотсодержащим гетероциклом. Соединения данного ряда проявляют мощную противовирусную активность в отношении как дикого, так и в отношении наиболее важных мутантных вариантов ВИЧ-1 [11, 12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С целью поиска новых потенциальных противовирусных агентов нами был осуществлен синтез 5-фениламинопроизводных урацила, содержащих в положении 1 пиридинового цикла 4-феноксибензиль-

ный фрагмент. Общая структура данного ряда соединений представлена на рис. 1.

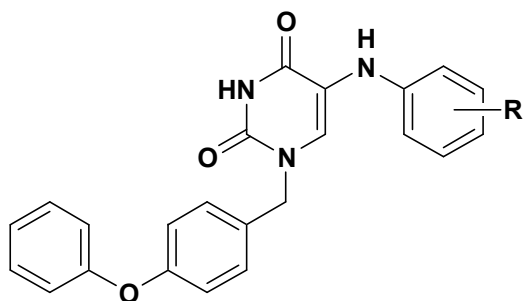


Рис. 1. 1-(4-Феноксibenзил)производные 5-(фениламино)урацила

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ^1H) в CCl_4 и $\text{DMSO-}D_6$, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонко-слойную хроматографию выполняли на пластинках «Merk TLS Silica gel 60 F_{254} ». В качестве элюента использовали этилацетат. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

Общий метод получения 1-[4-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацилов (1–4). К 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидину, полученному кипячением 5,98 ммоль соответствующего 5-фениламиноурацила в избытке ГМДС, добавляют 11,96 ммоль 4-феноксibenзилбромида и 50 мл безводного 1,2-дихлорэтана. Полученную смесь кипятят в течение 30 ч с защитой от влаги воздуха. Затем реакционную массу обрабатывают 5 мл изопропанола и упаривают при пониженном давлении досуха, остаток перекристаллизовывают из смеси изопропанол-ДМФА.

1-(4-феноксibenзил)-5-(фениламино)урацил (1). ^1H ЯМР спектр ($\text{DMSO-}D_6$) d, м.д., J (Гц): 4.83 с (2H, CH_2), 6.51-6.74 м (2H, ароматические H, NH), 6.95-7.12 м (8H, ароматические H), 7.32-7.36 м (5H, ароматические H), 7.69 с (1H, H-6), 11.55 с (1H, NH).

1-(4-феноксibenзил)-5-[(4-метилфенил)амино]урацил (2). ^1H ЯМР спектр ($\text{DMSO-}D_6$) , м.д., J (Гц): 2.10 с (3H, CH_3), 4.81 с (2H, CH_2), 6.62-6.68 м (3H, ароматические H, NH), 6.83-7.10 м (8H, ароматические H), 7.28-7.34 м (3H, ароматические H), 7.54 с (1H, H-6), 11.52 с (1H, NH).

1-(4-феноксibenзил)-5-[(3,5-диметилфенил)амино]урацил (3). ^1H ЯМР спектр ($\text{DMSO-}D_6$) d, м.д., J (Гц): 2.12 с (6H, CH_3), 4.89 с (2H, CH_2), 6.32 с (1H, H-4'), 6.32 с (2H, H-2', H-6'), 6.84 с (1H, NHAr), 6.99-7.02 м (4H, ароматические H), 7.11-7.15 м (1H, ароматические H), 7.37-7.41 м (4H, ароматические H), 7.68 с (1H, H-6), 11.59 с (1H, NH).

1-(4-феноксibenзил)-5-[(3,5-диметилфенил)амино]урацил (4). ^1H ЯМР спектр ($\text{DMSO-}D_6$) d, м.д., J (Гц): 2.08 с (3H, CH_3), 2.09 с (3H, CH_3), 4.89 с (2H, CH_2), 6.56-6.61 м (2H, H-2', H-5'), 6.76 с (1H, NHAr), 6.87 д (1H, J = 7.9, H-6'), 6.99-7.02 м (4H, ароматические H), 7.12-7.15 м (1H, ароматические H), 7.36-7.37 м (4H, ароматические H), 7.59 с (1H, H-6), 11.57 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез 1-[4-(фенокси)бензил]-производных 5-фениламиноурацила **1–4** был осуществлен в соответствии со схемой, представленной на рис. 2. Исходный 4-(фенокси)бензилбромид конденсировали в растворе безводного 1,2-дихлорэтана с 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидинами, полученных путем силилирования соответствующих 5-(фениламино)урацилов [1]. При этом выход целевых продуктов **1–4** составил 60–74 %.

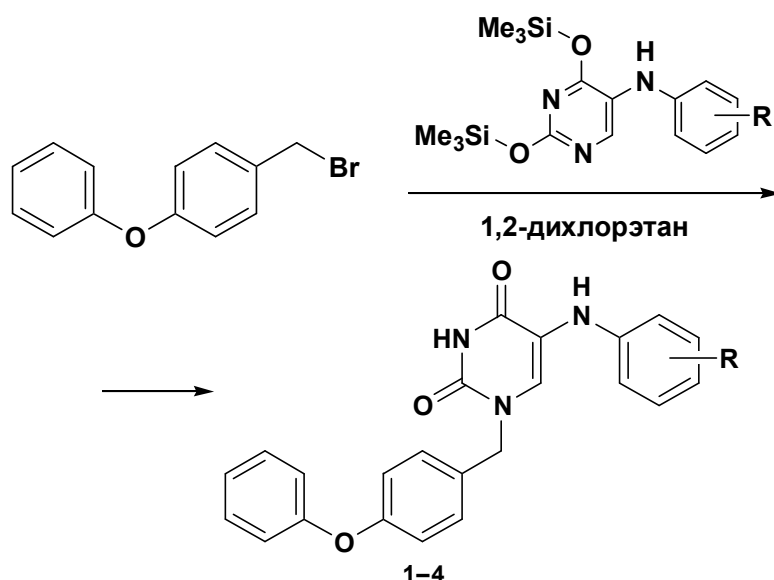


Рис. 2. Схема синтеза 1-(4-феноксibenзил)производных 5-(фениламино)урацила.
R = H, 4- CH_3 , 3,5-(CH_3)₂, 3,4-(CH_3)₂

Чистоту полученных соединений **1–4** определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией. Физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений

Соед.	R	Выход, %	R _f *	Т. пл., °С
1	H	74	0,67	198-199
2	4-CH ₃	61	0,74	212-213,5
3	3,5-(CH ₃) ₂	60	0,80	153,5-155
4	3,4-(CH ₃) ₂	64	0,78	214-216

* Элюент — этилацетат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных 5-фениламиноурацила, содержащих в положении N¹ пиримидинового цикла 4-(фенокс)бензильный фрагмент. Изучены спектральные и физико-химические свойства синтезированных соединений. Соединения данного ряда представляют большой

интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — № 6. — С. 887—892.
2. Balzarini J. // Curr. Top. Med. Chem. — 2004. — Vol.32. — P. 921—944.
3. De Clercq E. // Nat. Rev. Drug Discov. — 2007. — Vol. 6. — P. 1001—1018.
4. De Clercq E. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2009. — Vol. 33. — P. 307 — 320.
5. Global HIV/AIDS Respons. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. UNICEF (2011).
6. Gottlieb M.S., Schroff R., Schanker H.M., et al. // New Engl. J. Med. — 1981. — Vol. 305, № 24. — P. 1425—1431.
7. Ivetac A., McCammon J.A. // J. Mol. Biol. — 2009. — Vol. 388. — P. 644—658.
8. Martins S., Ramos M. J., Fernandes P. A. // Curr. Med. Chem. — 2008. — Vol. 15. — P. 1083—1095.
9. Regina G., Coluccia A., Silvestri R. // Antivir. Chem. Chemoter. — 2010. — Vol. 20. — P. 213—237.
10. Stellbrink H. J. // Antivir. Chem. Chemoter. — 2009. — Vol. 19. — P. 189 — 200.
11. Sweeney Z.K., Harris S.F., Arora N., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 7449—7458.
12. Tucker T. J., Saggar S., Sisko J. T., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P.2959—2966.

А. Н. Гейсман, К. Н. Лысенко, А. А. Озеров, М. С. Новиков

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии,
Волгоградский научный центр Российской академии медицинских наук,
лаборатория фармацевтической химии

СИНТЕЗ 1-[(БЕНЗОИЛОКСИ)БЕНЗИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И ИХ 3-БЕНЗИЛИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.281.8:547.854.4

Осуществлен синтез 1-[(бензоилокси)бензил]урацилов и их N³-бензилпроизводных. Выход целевых продуктов составил 58—80 %. Изучены физико-химические и спектральные свойства синтезированных соединений.

Ключевые слова: синтез, урацил, бензоилоксибензилпроизводные, противовирусные агенты.

A. N. Heisman, K. N. Lysenko, A. A. Ozerov, M. S. Novikov

SYNTHESIS OF 1-[(BENZOYLOXY)BENZYL]URACIL DERIVATIVES AND THEIR 3-BENZYLATED ANALOGS AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

We performed synthesis of 1-[(benzoyloxy)benzyl]uracils and their N³-benzylated derivatives. The yield of target compounds amounted to 58—80 %. The synthesized compounds were studied for their physico-chemical and spectral properties.

Key words: synthesis, uracil, benzoyloxybenzyl derivatives, antiviral agents.

Ингибиторы обратной транскриптазы — обширный класс соединений, замедляющих репродукцию ВИЧ. В настоящее время в клинике используются 2 типа ингибиторов: нуклеозидные (НИОТ) и нуклеотидные

(ННИОТ). НИОТ представляют собой модифицированные нуклеозиды. В клинической практике используются следующие представители данной группы: азидотимидин (зидовудин, AZT), залцитабин и диданозин [4].