

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

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии

СИНТЕЗ 1-[3-(ФЕНОКСИ)БЕНЗИЛ]-ПРОИЗВОДНЫХ 5-(ФЕНИЛАМИНО)УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидинов, полученных путем силилирования соответствующих 5-(фениламино)урацилов, с 3-(фенокси)бензилбромидом в растворе 1,2-дихлорэтана при кипячении были получены 1-[3-(фенокси)бензил]-5-(фениламино)урацилы, содержащие заместители в фениламиноном фрагменте. Выход целевых соединений составил 61—82 %.

Ключевые слова: синтез, 5-(фениламино)урацил, N-алкилирование, потенциальные ингибиторы репродукции вируса гепатита С.

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

SYNTHESIS OF 1-[3-(PHENOXY)BENZYL]-5-(PHENYLAMINO)URACIL DEIVATIVES AS POTENTIAL INHIBITOR OF HEPATITIS C VIRUS REPRODUCTION

Using condensation of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)-5-(phenylamino)pyrimidines achieved by silylation from corresponding 5-(phenylamino)uracils, with 3-(phenoxy)benzyl bromide in 1,2-dichloroethane solution by boiling we prepared 1-[3-(phenoxy)benzyl]-5-(phenylamino)uracils containing substituents in the phenylamino fragment. The yield of target compounds was 61—82 %.

Key words: synthesis, 5-(phenylamino)uracil, N-alkylation, potential inhibitor of hepatitis C virus reproduction.

Инфекция вируса гепатита С (ВГС) является глобальной проблемой современного здравоохранения. В настоящее время по приведенным в литературе оценкам около 3 % мирового населения (180 млн человек) инфицировано ВГС [12]. У 3—10 % инфицированных в течение примерно 20 лет развивается цирроз печени с возможным последующим развитием гепатоцеллюлярной карциномы [9, 13]. Кроме того, с данным вирусом ассоциировано большое количество заболеваний, непосредственно не связанных с печенью и затрагивающих кровь, почки и другие органы [10].

Современные протоколы терапии, используемые для лечения ВГС-инфекции, основаны на регулярных инъекциях б-интерферона, а также его комбинации с нуклеозидным аналогом рибавирином (ежедневный пероральный прием) [3]. Следует отметить, что этот протокол лечения не оказывает прямого воздействия на вирус, а лишь стимулирует иммунную систему организма. По этой причине данная терапия имеет крайне низкую эффективность, особенно в отношении вируса первого генотипа (чувствительными к терапии оказывается менее 30 % пациентов) [6, 15].

Разработка первого поколения анти-ВГС агентов была сосредоточена на комбинации их с интерфероном/рибавирином с целью повысить процент

излечения и снижения продолжительности лечения [5, 7, 8, 14]. Так, недавно два ингибитора протеазы NS3/4 — теллапревир (1) и боцепревир (2) (рис. 1) в сочетании с интерфероном/рибавирином были одобрены для лечения гепатита С у пациентов с генотипом 1. Обе эти комбинации лечения показали улучшенный вирусингибиторный эффект и сокращение продолжительности лечения. Тем не менее, они ограничены в лечении пациентов с генотипом 1, по-прежнему требуют дополнительной терапии интерфероном/рибавирином, и сопровождаются дополнительными побочными эффектами, которые требуют медицинского наблюдения.

Одними из наиболее перспективными агентами для терапии ВГС-инфекции являются ингибиторы ВГС РНК-зависимой РНК полимеразы (NS5B RdRp). К настоящему моменту открыто более 28 различных хемотипов ненуклеозидных ингибиторов NS5B RdRp, которые связываются с аллостерическими сайтами фермента. Однако к настоящему моменту еще ни один ненуклеозидный ингибитор не прошел стадии доклинических или клинических исследований. Это связано с двумя основными проблемами, одна из которых объясняется быстрым развитием резистенции вируса к ненуклеозидным ингибиторам, а другая — с генотипом, от которого также зависит чувствительность вируса к ингибиторам.

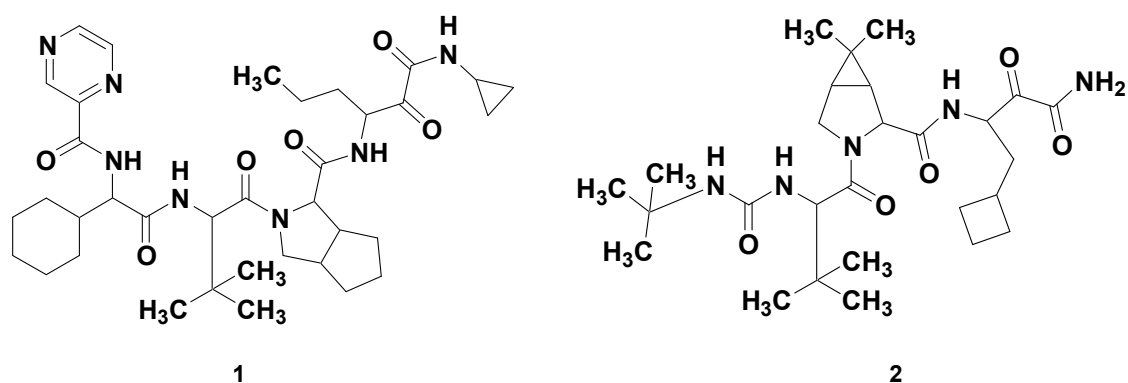


Рис. 1. Ингибиторы протеазы NS3/4 – телапревир (1) и боцепревир (2)

На основе анализа литературных данных нами было сделано предположение о том, что соединения, содержащие в своем составе фрагменты известных ингибиторов ВГС, относящихся к различным классам, будут обладать рядом существенных преимуществ. Соединения подобного «хиимерного» строения будут обладать высокой анти-ВГС активностью и иметь достаточно хороший профиль резистентности. Кроме того, за счет особенностей структуры соединения подобного типа должны существенно понижать скорость установления резистентности ВГС к нуклеозидным ингибиторам при сравнении с известными ингибиторами.

Описан ряд соединений, содержащих в своем составе пиримидиновый цикл, проявивших заметный ингибиторный эффект в отношении NS5B (3) (рис. 2). Соединения ингибировали активность вирусного фермента в микромолярных концентрациях [4].

Следует отметить, что производные диарилового эфира акриловой кислоты (4) также обладают достаточно высокой анти-ВГС активностью [11].

В связи с выше изложенным, нами было сделано предположение, что соединения, представленные на рис. 3, содержащие в своем составе пиримидиновый цикл и феноксибензильный фрагмент, будут проявлять достаточно высокую ингибиторную активность в отношении ВГС.

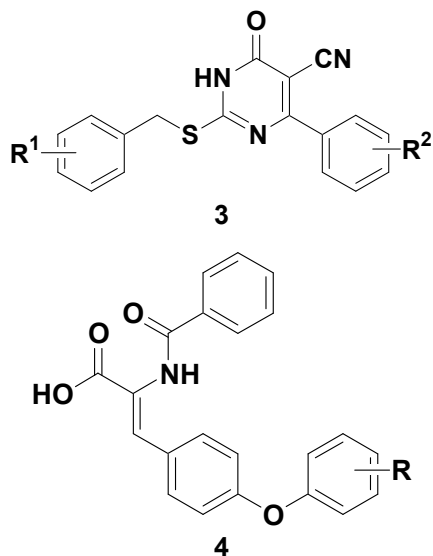


Рис. 2. Соединения, проявляющие ингибирующий эффект в отношении РНК-полимеразы

Недавно нами был синтезирован ряд 1-[4-(фенокси)бензил]-производных 5-(фениламино)урацила [1]. В данной работе нами описывается синтез изомерных аналогов, содержащих фенокси-группу в *meta*-положении бензильного фрагмента.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С целью поиска новых потенциальных анти-ВГС агентов нами был осуществлен синтез 5-фениламинопроизводных урацила, содержащих в положении 1 пиридинового цикла 3-феноксибензильный фрагмент. Общая структура данного ряда соединений представлена на рис. 3.

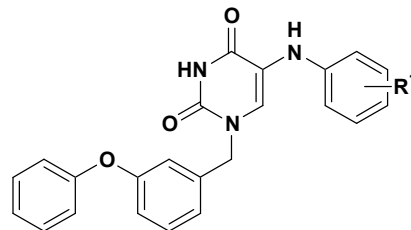


Рис. 3. 1-[3-Феноксибензил]производные 5-(фениламино)урацила

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. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Merk TLS Silica gel 60 F₂₅₄». 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-[3-(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 3-феноксибензилбромида 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-(3-феноксибензил)-5-(фениламино)урацил (5). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 4.89 с (2H, CH₂), 6.50-6.73 м (2H, ароматические H, NH), 6.89-7.05 м (6H, ароматические H), 7.11-7.15 м (2H, ароматические H), 7.29-7.33 м (5H, ароматические H), 7.66 с (1H, H-6), 11.48 с (1H, NH).

1-(3-феноксибензил)-5-[(2-метилфенил)амино]урацил (6). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 2.14 с (3H, CH₃), 4.86 с (2H, CH₂), 6.79-6.86 м (3H, ароматические H, NH), 6.93-7.21 м (8H, ароматические H), 7.31-7.37 м (3H, ароматические H), 7.58 с (1H, H-6), 11.50 с (1H, NH).

1-(3-феноксибензил)-5-[(4-метилфенил)амино]урацил (7). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 2.16 с (3H, CH₃), 4.85 с (2H, CH₂), 6.63-6.69 м (3H, ароматические H, NH), 6.81-7.08 м (8H, ароматические H), 7.27-7.35 м (3H, ароматические H), 7.56 с (1H, H-6), 11.52 с (1H, NH).

1-(3-феноксибензил)-5-[(4-феноксифенил)амино]урацил (8). ¹H ЯМР спектр (ДМСО-D₆) δ, м.д., J (Гц): 4.90 с (2H, CH₂), 6.83-6.91 м (7H, ароматические H, NH), 6.98-7.14 м (7H, ароматические H), 7.30-7.39 м (6H, ароматические H), 7.71 с (1H, H-6), 11.60 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез 1-[3-(фенокси)бензил]-производных 5-фениламиноурацила **5—8** был осуществлен в соответствии со схемой, представленной на рис. 4. Исходный 3-(фенокси)бензилбромид конденсировали в растворе безводного 1,2-дихлорэтана с 2,4-бис(триметилсилилокси)-5-(фениламино)пиримидинами, полученных путем силилирования соответствующих 5-(фениламино)урацилов [2]. При этом выход целевых продуктов **5—8** составил 61—82 %.

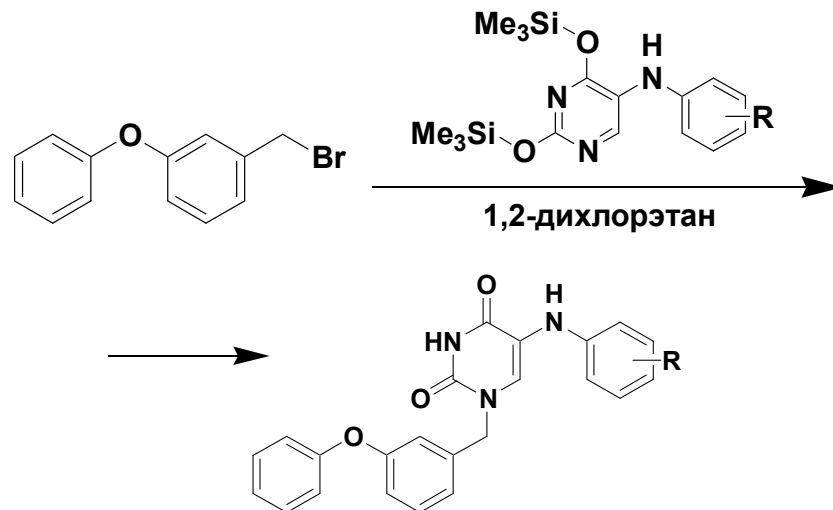


Рис. 4. Схема синтеза 1-(3-феноксибензил)производных 5-(фениламино)урацила. R = H, 2-CH₃, 4-CH₃, 4-OC₆H₅

Чистоту полученных соединений **5—8** определяли методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией. Физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений

Соед.	R	Выход, %	R _f *	Т. пл., °С
5	H	61	0,72	192—194
6	2-CH ₃	70	0,82	154—155
7	4-CH ₃	66	0,75	198—200
8	4-OC ₆ H ₅	82	0,70	220—221

*Элюент — этилацетат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 4 новых, ранее не описанных в литературе производных 5-фениламиноурацила, содержащих в положении N¹ пиримидинового цикла 3-(фенокси)бензильный фрагмент. Изучены спектральные и физико-химические свойства синтезированных соединений. Соединения

данного ряда представляют большой интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуреева Е. С., Озеров А. А., Новиков М. С. // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 22—24.
2. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — № 6. — С. 887—892.
3. Davis G.L., Esteban-Mur R., Rustgi V., et al. // Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339, № 21. — P. 1493—1499.
4. Ding Y., Girardet J.-L., Smith K. L., et al. // Bioorg. Chem. — 2006. — Vol. 34, № 1. — P. 26—38.
5. Einav S., Sobol H. D., Gehrig E., et al. // J. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 202. — P. 65—74.
6. Fried M. W., Shiffman M. L., Reddy K. R., et al. // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 347. — P. 975—982.
7. Gao M., Nettles R. E., Belema M., et al. // Nature. — 2010. — Vol. 465. — P. 96—100.
8. Kwong A. D., McNair L., Jacobson I., et al. // Curr. Opin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 8. — P. 522—531.
9. Lavanchy D. // Liver Int. — 2009. — Vol. 29, № 1. — P. 74—81.
10. Nocente R., Ceccanti M., Bertazzoni G., et al. // Hepato-Gastroenterology. — 2003. — Vol. 50, № 52. — P. 1149—1154.

11. *Pfefferkorn J. A., Nugent R., Gross R. J., et al.* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 2812—2818.

12. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. // *J. Viral. Hepat.* — 1999. — Vol. 6. — P. 35—47.

13. *Strader D.B., Seeff L.B.* // *Clin. Liver Dis.* — 2012. — Vol. 1, № 1. — P. 6—11.

14. *Sulkowski M. S.* // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2007. — Vol. 9. — P. 5—13.

15. *Zeuzem S., Berg T., Moeller B., et al.* // *J. Viral Hepatitis.* — 2009. — Vol. 16. — P. 75—90.