

Целевые соединения были очищены перекристаллизацией из 2-пропанола. Химическое строение полупродуктов и конечных веществ доказано методом ПМР-спектроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. и др. // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – Вып. 5. – С. 691–697.
2. Озеров А.А., Новиков М.С., Брель А.К. // Современные проблемы фармацевтической науки и практики: сб. стат. – М., 1999. – Ч. 2. – С. 75–79.
3. Озеров А.А., Новиков М.С. // Вестн. ВолГМУ. – 1999. – Т. 55. – Вып. 5. – С. 44–46.
4. Озеров А.А., Новиков М.С., Лобачев А.А. и др. // Бюл. ВНЦ РАМН и АВО. – 2004. – Вып. 1. – С. 26–28.

СИНТЕЗ 1-[2-(ФЕНОКСИ)ЭТИЛ]-3-БЕНЗИЛУРАЦИЛОВ КАК ВЕРОЯТНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

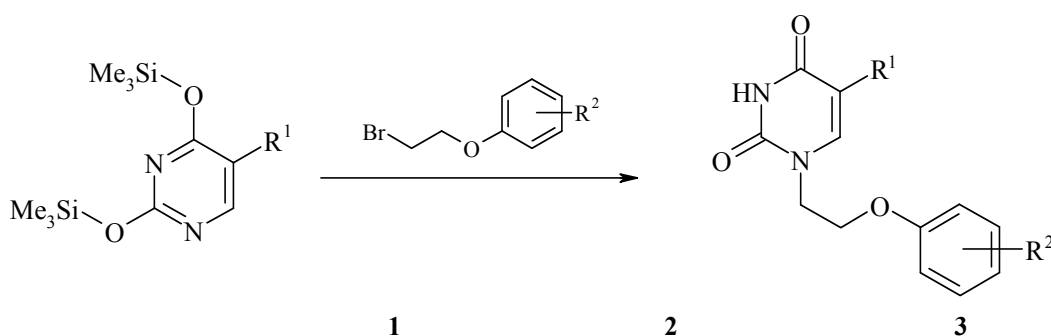
М.С. Новиков, Ю.А. Орлова, А.А. Озеров

Лаборатория фармацевтической химии ВЦ РАМН, Кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ

С целью поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов ненуклеозидной природы нами были синтезированы 1-[2-(феноксипропил)]-

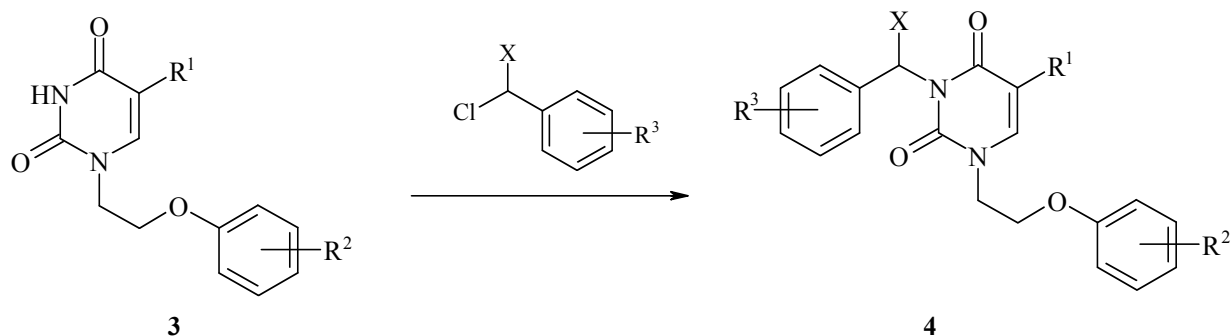
производные урацила, содержащие в положении 3 пиримидинового кольца бензильный заместитель. Их синтез был осуществлен в два этапа. Исходное нуклеиновое оснований (урацил или тимин) превращали путем кипячения в избытке гексаметилдисилазана в 2,4-бис(триметилсилилокси)производное пиримидина (1), которое затем конденсировали с 1-бром-2-(феноксипропил)этанами (2) в соответствии с разработанной нами ранее методикой [1]. При этом были получены соответствующие 1-[2-(феноксипропил)]производные урацила (3), выход которых составил 64–74% (Схема 1).

Следующим этапом явилось введение бензильного фрагмента в положение 3 пиримидинового кольца. Синтез 3-бензил-1-[2-(феноксипропил)]производных урацила (4) осуществлялся путем обработки соединений 3 10–15% мольным избытком соответствующего бензилхлорида в растворе ДМФА в присутствии 20–25% мольного избытка карбоната калия. При этом целевые соединения 4 образовывались с близкими к количественному выходами 80–94%. (Схема 2). Следует отметить, что 1-[2-(4-метилфеноксипропил)]-3-(1-фенилпропил)урацил (4, X = CH₃) и 1-[2-(4-хлорфеноксипропил)]-3-(1-фенилпропил)урацил (4, X = Cl) были получены лишь с 70 и 55%-м выходом, что объясняется протеканием побочных реакций.



где R¹ = H или CH₃; R² = H, CH₃, *t*-Bu, Ph, CH₂Ph, Cl

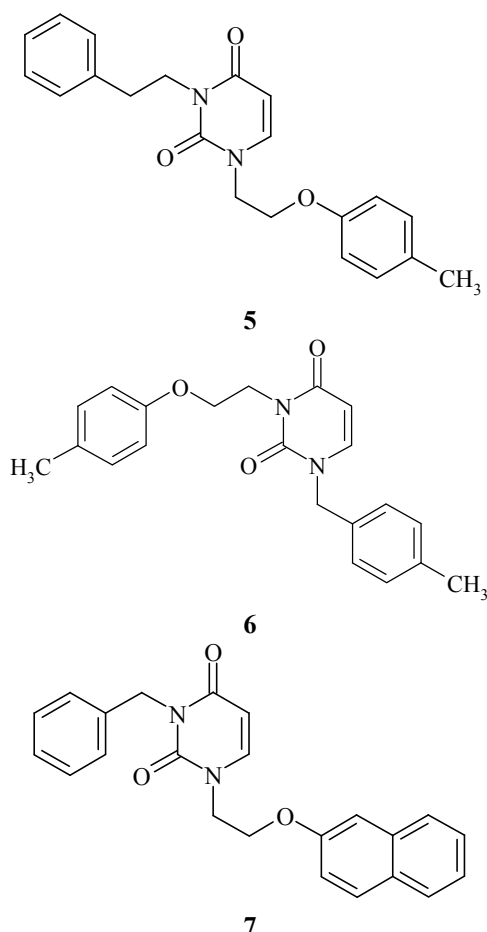
Схема 1. Синтез 1-[2-(феноксипропил)]производных урацила



где $R^1 = \text{H}$ или CH_3 ; $R^2 = \text{H}$, CH_3 , $t\text{-Bu}$, Ph , CH_2Ph или Cl ;
 $R^3 = \text{H}$ или CH_3 ; $X = \text{H}$ или CH_3

Схема 2. Синтез 3-бензил-1-[2-(фенокси)этил]производных урацила

С целью изучения закономерности "структура-противовирусная активность" нами были синтезированы структурные аналоги наиболее активных соединений, таких как 1-[2-(фенокси)этил]-3-(2-фенилэтил)урацил (5), 1-(4-метилбензил)-3-[2-(4-метилфенокси)этил]урацил (6) и 1-[2-(2-нафтокси)этил]-3-бензил-урацил (7).



Изучение противовирусных свойств синтезированных соединений 4–7 в отношении вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) *in vitro* было проведено в ImQuest BioSciences Inc. (Мериленд, США). Исследования показали, что некоторые из этих соединений проявили заметную вирусингиби-

торную активность. Наибольший анти-ВИЧ-1 эффект проявил 3-бензил-1-[2-(4-метилфенокси)этил]урацил: соединение ингибировало на 50% репродукцию вируса в концентрации IC_{50} 0,881 μM и имело индекс селективности (ИС), равный 66,3. Было обнаружено, что большое значение для проявления противовирусного эффекта имеет положение и природа заместителя в феноксильном фрагменте боковой цепи. Перемещение метильной группы в *meta*-положение вело к заметному снижению вирусингибиторных свойств, а перемещение CH_3 -группы в *ortho*-положение вело к полной потере ингибиторных свойств. Наличие двух метильных групп в феноксильном фрагменте также приводило к резкому падению анти-ВИЧ-1 свойств. Замена CH_3 -группы в *para*-положении на объемные заместители вело к полной потере противовирусной активности. Замещение феноксильного фрагмента на 2-нафтоксигруппу также приводило к потере активности (соединение 7). Заметное влияние на уровень биологических свойств оказывали заместители в положениях 5 и 6 остатка урацила. Показано, что введение CH_3 -группы в положение 5 пиримидинового цикла вело, как правило, к снижению ингибиторных свойств в целом на порядок, в то время как перемещение CH_3 -группы в положение 6 давало полностью неактивное соединение. При изучении влияния заместителей в бензильном фрагменте на анти-ВИЧ-1 активность обнаружено, что наличие одной CH_3 -группы в *ortho*-положении ведет к существенному ослаблению противовирусных свойств, а введение второй метильной группы в *ortho*-положение – к полной потере вирусингибиторных свойств. Разветвленные аналоги, содержащие CH_3 -группу в метиленовом фрагменте бензильного заместителя, проявили выраженную противовирусную активность: 1-[2-(4-метилфенокси)этил]-3-(1-фенилэтил)урацил и 1-[2-(4-хлорфенокси)этил]-3-(1-фенилэтил)урацил ингибировали на 50% репродукцию вируса в концентрации IC_{50} 5,24 и 2,25 μM и имели ИС, равный 7,48 и 10,2 соответственно.

Таким образом, обнаружено, что некоторые 3-бензил-1-[2-(4-метил-фенокси)этил]производные урацила обладают способностью ингибировать ци-

топатический эффект ВИЧ-1 *in vitro* в микромолярных концентрациях и могут служить основой для дальнейшего целенаправленного синтеза новых анти-ВИЧ-1 лекарственных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М.С., Озеров А.А. // ХГС. – 2005. – Вып. 7. – С. 1071–1076.

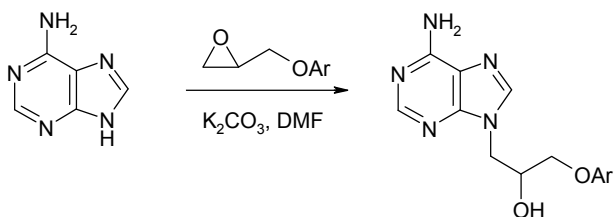
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 9-(2,3-ДИГИДРОКСИПРОПИЛ)АДЕНИНА

Т. П. Озерова, А.К. Брель, М.С. Новиков, Г.Н. Солодунова, И.Ю. Павлова

Кафедра химии,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ

S-Аденозил-L-гомоцистеингидролаза является ключевым ферментом в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, катализирующим гидролиз S-аденозил-L-гомоцистеина до аденозина и гомоцистеина. Многие вирусы чувствительны к ингибиторам S-аденозил-L-гомоцистеингидролазы, в связи с чем на их основе возможно создание противовирусных агентов с широким спектром действия. Наиболее перспективными ингибиторами этого фермента, несомненно, являются производные аденина, имеющие как нуклеозидную, так и нунуклеозидную природу.

Основным методом синтеза новых 3-О-ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина послужило алкилирование аденина-основания арилглицидиловыми эфирами в среде безводного диметилформамида при температуре 105–110 °С в присутствии карбоната калия. Исходные арилглицидиловые эфиры были получены путем взаимодействия эпихлоргидрина с соответствующими фенолами в щелочной среде [1].



где Ar = фенил; *n*-хлорфенил; *n*-метилфенил; 1-нафтил; 2-нафтил.

Согласно данным спектроскопии ПМР и тонкослойной хроматографии, реакция алкилирования калиевой соли аденина использованными эпоксидами протекает в указанных условиях с высокой региоселективностью и не приводит к побочным 7-замещенным производным аденина. Синтезированные 3-О-ариловые эфиры (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина хорошо растворимы в

кислотах, этаноле, диметилсульфоксиде и представляют интерес в качестве потенциальных противовирусных средств.

Противовирусные и цитотоксические свойства *in vitro* новых ариловых эфиров (R,S)-9-(2,3-дигидроксипропил)аденина были изучены в Рега институте медицинских исследований (Католический университет, г. Лювен, Бельгия) в отношении широкого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Было обнаружено, что родоначальник данного ряда соединений – (R,S)-9-(3-фенокси-2-гидроксипропил)аденин проявляет активность в отношении Коксаки вируса В4 (EC₅₀ = 240 мкг/мл) при величине цитотоксичности свыше 400 мкг/мл.

Фенилглицидиловый эфир. К раствору 40,0 г (0,425 моль) фенола и 26,5 г (0,425 моль) 90%-го КОН в 100 мл воды добавляют при начальной температуре 20–25 °С 40,0 мл (0,511 моль) свежеперегнанного эпихлоргидрина и интенсивно перемешивают в течение 30 мин, постепенно повышая температуру раствора до 90–95 °С. После достижения указанной температуры реакционную массу перемешивают еще 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 100 мл бензола, органический слой отделяют, промывают в 100 мл воды, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают на кипящей водяной бане в вакууме водоструйного насоса. Остаток перегоняют в вакууме, собирая фракцию с Т.кип. 131–134 °С (10 мм рт.ст.), n²⁰_D 1,5312, выход – 51,7 г (81,0 %).

ПМР-спектр, δ, м.д. (ацетон-D₆): 2,41 дд (5 Гц, 2 Гц, 1 Н, CH₂-транс); 2,56 т (5 Гц, 1 Н, CH₂-цис); 2,92–3,14 м (1 Н, СН); 3,52–4,00 м (2 Н, ОСН₂); 6,56–6,80 м (3 Н, фенил); 6,89–7,14 м (2 Н, фенил).

(R,S)-9-(3-Фенокси-2-гидроксипропил)аденин.

Смесь 1,5 г (11,1 ммоль) аденина и 1,6 г (11,6 ммоль) свежeproкаленного карбоната калия перемешивают в течение 1 ч при температуре 105–110 °С в 40 мл безводного диметилформамида, добавляют раствор 1,7 г (11,3 ммоль) фенилглицидилового эфира в 10 мл диметилформамида и перемешивают при той же температуре в течение 2 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток дважды перекристаллизовывают из 50 мл 2-пропанола и получают 2,2 г (69,4%) целевого продукта в виде белого кристаллического вещества, Т.пл. 169–172 °С.

ПМР-спектр, δ, м.д. (диметилсульфоксид-D₆): 3,77–4,01 м (2 Н, N-CH₂); 4,09–4,48 м (3 Н, ОСН₂СН); 5,43 уш.с (1 Н, ОН); 6,67–7,28 м (5 Н, фенил), 7,03 уш.с (2 Н, NH₂); 7,95 с (1 Н, Н²); 8,05 с (1 Н, Н⁸).

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М.С., Озеров А.А., Брель А.К. и др. // Химия гетероциклич. соед. – 1996. – Вып. 3. – С. 380–385.