

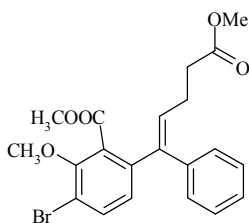
# СИНТЕЗ НОВЫХ НЕСИММЕТРИЧНЫХ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ANTI-BИЧ-1 АКТИВНОСТИ IN VITRO

М. С. Новиков, Ю. А. Орлова, Е. А. Солодунова, А. А. Озеров, Т. Хартман, Р. У. Букхайт

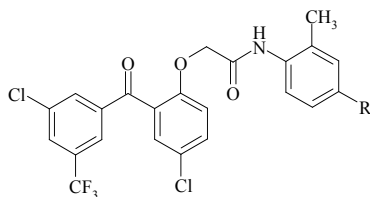
Лаборатория фармацевтической химии ВНЦ РАМН и ABO, ImQuest BioScience Inc. (США)

Глобальное распространение ВИЧ-инфекции по-прежнему остается одной из главных проблем современного здравоохранения. По данным ВОЗ, на конец 2005 г. количество инфицированных ВИЧ-1 оценивалось более чем в 40 млн. чел. Лечение ВИЧ-1 инфекции и СПИДа базируется на трех основных классах противовирусных препаратов: нуклеозидных ингибиторах обратной транскриптазы (ОТ), нуклеозидных ингибиторах ОТ и ингибиторах протеазы. При этом ингибирование ОТ является наиболее эффективным способом подавления репродукции вируса. Нуклеозидные ингибиторы ОТ показали высокую противовирусную активность в отношении ВИЧ-1, однако к данным препаратам очень быстро развивается лекарственная резистентность. Поэтому поиск новых высокоактивных соединений нуклеозидной природы с низкой резистентностью является актуальной задачей современной медицины.

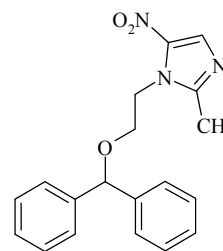
На данный момент известны соединения из ряда бензофенона (1) [2], алкилдиарилметана (2) [4] и 1-[2-(диарилметокси)этил]-2-метил-5-нитроимидазола (3) [3], которые обладают высокой анти-ВИЧ-1 активностью. Однако, несмотря на свою высокую активность в отношении не только дикого, но и резистентных штаммов ВИЧ-1, они имеют ярко выраженный цитопатический эффект, что существенно ограничивает их клиническое применение.



1



2



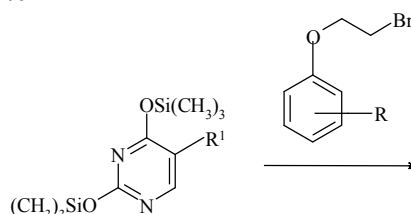
3

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтезировать пиримидиновые структурные аналоги соединений 1–3, также имеющих несколько ароматических ядер в своей молекуле.

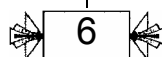
## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Синтез 1-[2-(фенокси)этил]производных 3-бензилурацилов был осуществлен в три стадии. На первом этапе исходные фенолы превращали в 1-бром-2-(фенокси)этаны. На втором этапе триметилсилилпроизводные урацила или тимина алкилировали соответствующим 1-бром-2-(фенокси)этаном без растворителя при 180–190 °С, в соответствии с ранее разработанным методом [1]. При этом образовывались 1-[2-(фенокси)этил]производные урацила, выход которых составил 65–75%. Образование побочных продуктов N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-дизамещения, по данным тонкослойной хроматографии, не наблюдалось. Заключительная стадия включала синтез 1-[2-(фенокси)этил]-3-бензилурацилов путем обработки 1-[2-(фенокси)этил]производных урацила 1,25–1,35-кратным молярным избытком бензилхлорида или бензилбромид в растворе диметилформамида в присутствии карбоната калия. Выход целевых 3-бензилпроизводных составил 81–93%.

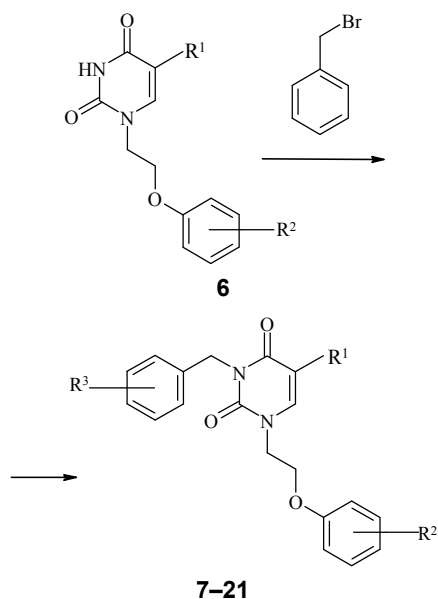


4

5



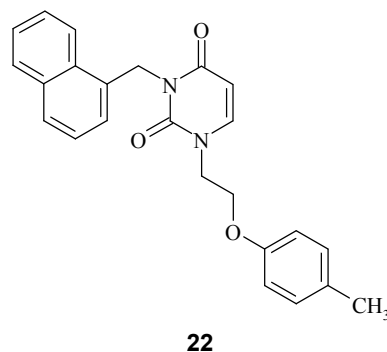
6



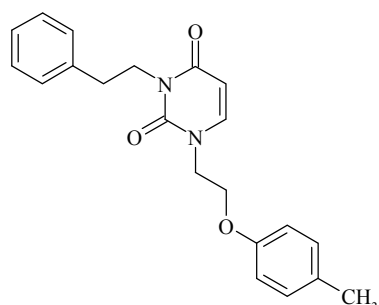
где R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> = H, CH<sub>3</sub>, 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl, NO<sub>2</sub>, *t*-Bu, Ph;  
 R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, 2,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2,4,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>O-5-CH<sub>3</sub>, 3-CH<sub>3</sub>-5-*t*-Bu.

С целью изучения соотношения "структура – противовирусная активность" нами также были синтезированы аналоги, отличающиеся строением бензильного фрагмента. Так, обработкой исходного 1-[2-(4-метилфенокси)этил]урацила 1-нафтилметилхлоридом или 2-фенилэтилхлоридом в растворе ДМФА в присутствии свежепрокаленного карбоната калия с выходом 76–83 % соответственно были получены 1-[2-(4-метилфенокси)этил]-3-(1-нафтилметил)урацил (4) и 1-[2-(4-

метилфенокси)этил]-3-(2-фенилэтил)урацил (5). Физико-химические свойства синтезированных соединений представлены в табл. 1.



22



23

Противовирусные свойства в отношении ВИЧ-1 *in vitro* полученных соединений были исследованы в ImQuest BioScience Inc. (Мериленд, США). Для активных веществ определяли ингибиторную концентрацию (ИК<sub>50</sub>), цитотоксическую концентрацию (ЦК<sub>50</sub>) и индекс селективности (ИС) как отношение ЦК<sub>50</sub> к ИК<sub>50</sub>.

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C
7	H	H	2-Me	H	92	107–108
8	H	H	3-Me	H	88	84–85
9	H	H	4-Me	H	81	99–101
10	H	H	3,4-Me <sub>2</sub>	H	93	111–113
11	H	H	4-Cl	H	90	102–103
12	H	H	4- <i>t</i> -Bu	H	82	121–122
13	H	H	4-Ph	H	85	125–126
14	Me	H	4-Me	H	87	143–144
15	H	Me	4-Me	H	80	146–148
16	H	H	4-Me	4-Me	84	124–125
17	H	H	4-Me	2,5-Me <sub>2</sub>	84	143–144
18	H	H	4-Me	3,5-Me <sub>2</sub>	85	126–127
19	H	H	4-Me	2,4,6-Me <sub>3</sub>	82	142–143
20	H	H	4-Me	3-MeO-5-Me	82	162–163
21	H	H	4-Me	3-Me-5- <i>t</i> -Bu	84	145–147
22	H	H	4-CH <sub>3</sub>	–	64	147–149
23	H	H	4-CH <sub>3</sub>	–	35	86–87

## Анти-ВИЧ-1 активность синтезированных соединений

Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	ИК <sub>50</sub> , μМ	ЦК <sub>50</sub> , μМ	ИС
7	H	H	2-Me	H	29,2	> 100	> 3,4
8	H	H	3-Me	H	26,6	59,4	2,2
9	H	H	4-Me	H	0,88	58,4	66,3
10	H	H	3,4-Me <sub>2</sub>	H	74,3	> 100	> 1,4
11	H	H	4-Cl	H	5,7	38,1	6,7
12	H	H	4- <i>t</i> -Bu	H	> 100	39,5	–
13	H	H	4-Ph	H	10	18,9	1,9
14	Me	H	4-Me	H	5,1	> 100	> 19,7
15	H	Me	4-Me	H	> 100	> 100	–
16	H	H	4-Me	4-Me	> 100	> 100	–
17	H	H	4-Me	2,5-Me <sub>2</sub>	4,8	> 100	> 21,0
18	H	H	4-Me	3,5-Me <sub>2</sub>	0,54	> 100	> 185
19	H	H	4-Me	2,4,6-Me <sub>3</sub>	> 100	19,7	–
20	H	H	4-Me	3-MeO-5-Me	> 100	> 100	–
21	H	H	4-Me	3-Me-5- <i>t</i> -Bu	9,7	> 100	> 10,3
22	H	H	4-CH <sub>3</sub>	–	> 100	> 100	–
23	H	H	4-CH <sub>3</sub>	–	> 100	37,3	–

## Экспериментальная часть

Общий метод получения 3-бензил-1-[2-(фенокси)этил]производных урацила. К раствору 3,8 ммоль 1-[2-(фенокси)этил] производного урацила в 10 мл ДМФА добавляют 0,7 г (5,1 ммоль) карбоната калия и перемешивают при 80 °С в течение 30 мин. Добавляют 4,6 ммоль соответствующего бензилгалогенида и перемешивают при той же температуре в течение суток. Охлажденную реакционную массу выливают в 200 мл воды и помещают на ночь в холодильник. Выделившийся осадок отфильтровывают, кристаллизуют из смеси ацетон-вода 2 : 1. Полученные продукты представляют собой белые кристаллические вещества (см. табл. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее активным оказался 1-[2-(4-метилфенокси)этил]-3-(3,5-диметилбензил)урацил, который ингибировал на 50 % цитопатический эффект ВИЧ-1 в концентрации 0,54 μМ. При этом данное соединение имеет ИС, равный 185 (табл. 2).

При изучении закономерности "структура – противовирусная активность" в ряду синтезированных соединений было выявлено, что решающее влияние на уровень анти-ВИЧ-1 активности оказывает наличие бензильного заместителя в положении 3 и строение феноксиэтильного фрагмента в положении 1 урацила. Соединения, имеющие СН<sub>3</sub>-заместитель в положении 4 феноксиэтильной группы при атоме N<sup>1</sup> урацила, обладают наиболее выраженными антивирусными свойствами. Перемещение метильной группы из положения 4 феноксиэтильного фрагмента в положение 2 или 3 или ее замена на другой заместитель, например: на хлор, нитрогруппу, трет.-бутильный или фенильный радикалы, приводит к заметному уменьшению

или полной утрате противовирусной активности у 1,3-дизамещенных производных урацила.

Наличие и положение заместителей в бензильном фрагменте при N<sup>3</sup> урацила также существенно влияет на противовирусную активность синтезированных соединений. Так, метильная группа в положении 4 бензильного фрагмента у 1-[2-(4-метилфенокси)этил]-3-(4-метилбензил)урацила не способствует повышению активности, однако значительное усиление противовирусного действия наблюдается при введении двух метильных групп в положениях 3 и 5. Перемещение одной из метильных групп из мета- в орто- положение, как у 1-[2-(4-метилфенокси)этил]-3-(2,5-диметилбензил)урацила, или введение дополнительной метильной группы, как в случае 1-[2-(4-метилфенокси)этил]-3-(2,4,6-триметилбензил)урацил, равно как и замена одной СН<sub>3</sub>-группы на атом брома, метокси- или трет.-бутильную группы приводит к значительному снижению противовирусной активности у соединений данного ряда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами обнаружено, что некоторые 1-[2-(фенокси)этил]производные 3-бензилурацила обладают достаточно высокой противовирусной активностью и могут служить основой для дальнейшего исследования родственных соединений в качестве потенциальных противовирусных агентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А. // ХГС. – 2005. – Вып. 7. – С. 1071–1076.
2. Chan J. H., Freeman G. A., Tidwell J. H., et al. // J. Med. Chem. – 2004. – № 47. – P. 1175–1182.
3. De Martino G., La Regina G., Di Pasqually A., et al. // Там же. – 2005. – № 48. – P. 4378–4388.
4. Deng B.-L., Hartman T. L., Buckheit R. W., et al. // Там же. – 2005. – № 48. – P. 6140–6155.