
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

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

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

СИНТЕЗ 1-(3-ФЕНОКСИБЕНЗИЛ)УРАЦИЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.3:547.854.4

Обработка исходных триметилсилил-производных 5-замещенных урацилов эквимольным количеством 3-феноксибензилбромида привела к целевым 1-(3-феноксибензил)урацилам, выход которых составил 69—78 %. Данные соединения являются потенциальными противовирусными агентами.

Ключевые слова: синтез, 1-(3-феноксибензил)урацилы, потенциальные противовирусные агенты.

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

SYNTHESIS OF 1-(3-PHENOXYBENZYL)URACILS AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

Treatment of original trimethylsilyl 5-substituted uracil derivatives with equimolar quantity of 3-phenoxybenzyl bromide led to 1-(3-phenoxybenzyl)uracils with 69—78 % yields. These compounds are potential antiviral agents.

Key words: synthesis, uracils derivatives, potential antiviral agents.

Вирусные заболевания в настоящее время стали одной из важнейших проблем современной медицины. Вирусы являются самой распространенной причиной таких массовых инфекций, как грипп, острые респираторные заболевания, ротавирусные гастроэнтериты, гепатиты, герпетические инфекции и многие другие. Вирусы причастны к канцерогенезу, трансплацентарная передача некоторых вирусов является причиной мертворождений и врожденных уродств, некоторые вирусы поражают центральную нервную систему. Одним из серьезнейших заболеваний является синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), этиологическим агентом которого является вирус иммунодефицита человека типа 1 и 2 (ВИЧ-1 и -2). По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2007 году в мире насчитывалось более 33 млн. человек — носителей ВИЧ [2]. По этой причине поиску лекарственных средств для терапии СПИД придается особое значение.

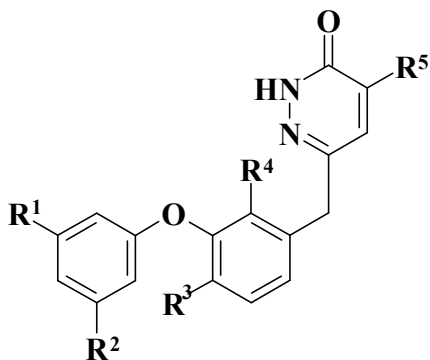
Высокоэффективная антиретровирусная терапия СПИД заключается в использовании комбинации трех препаратов: ингибитора вирусной протеазы и двух ингибиторов обратной транскриптазы (ОТ) ВИЧ-1. Ин-

гибиторы ОТ ВИЧ-1 делятся на две группы: нуклеозидные и нуклеотидные. Ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1, в отличие от нуклеозидных, попадая в клетку, не участвуют в клеточных метаболических процессах, малотоксичны, их использование сопровождается минимумом побочных эффектов. Ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 являются высокоспецифичными в отношении вирусного фермента. Они связываются с гидрофобным «карманом» ОТ ВИЧ-1, расположенным в 10 Å от полимеразного сайта фермента, и блокируют его активность [3].

Главным недостатком ненуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ-1 является быстрое формирование к ним резистентности вируса. Для возникновения резистентности достаточно одной мутации — замены аминокислотного остатка в гидрофобном «кармане» вирусного фермента [5]. Следовательно, создание новых противовирусных агентов, эффективно блокирующих репродукцию как дикого штамма ВИЧ-1, так и наиболее важных клинических изолятов ВИЧ-1, является чрезвычайно актуальной задачей.

Ранее сообщалось [7, 8, 9], что ряд соединений **1** (рис. 1), содержащие в своем составе 3-

феноксипбензильный фрагмент, связанный с азотсодержащим гетероциклом, проявляют мощную ингибиторную активность в отношении дикого и некоторых мутантных штаммов ВИЧ-1.



1 R¹-R⁵ = H, галоген, алкил, CN

Рис. 1. 3-Феноксипбензилпроизводные, обладающие мощной анти-ВИЧ-1 активностью

В этой связи мы предположили, что замена азотсодержащего гетероцикла на остаток урацила может привести к новому классу потенциальных противовирусных агентов, являющихся структурными аналогами 1.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С целью поиска новых потенциальных противовирусных агентов нами был осуществлен синтез производных урацила, содержащих в положении 1 пиримидинового цикла 3-феноксипбензильный фрагмент.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на спектрометре «Bruker DRX-500» (500 МГц) в ДМСО-D₆, внутренний стандарт тетраметилсилан. Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках «Silufol UV-254», проявление в парах йода. В качестве элюента использовали этилацетат. Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

3-Фенокситолуол (2). В колбу объемом 250 мл помещают 25 мл (0,239 моль) *мета*-крезола и 13,4 г (0,239 моль) КОН и перемешивают. Полученную смесь вакуумируют при 120 °С в течение 2 ч, добавляют 1,5 г (23,60 ммоль) бронзы, 50 мл (0,478 моль) бромбензола, 3,6 мл (23,85 ммоль) тетраметилэтилендиамина (ТМЭДА) и 4,6 г (24,15 ммоль) CuI. Смесь нагревают при 120 °С в течение 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную массу распределяют между 50 мл воды и 50 мл 1,2-дихлорэтана, фильтруют, органическую фазу промывают 2%-ным раствором NaOH, водой (2 x 100 мл), сушат CaCl₂, фильтруют, фильтрат упаривают при пони-

женном давлении. Остаток перегоняют в вакууме и собирают фракцию, кипящую при 122—126 °С (3 мм рт. ст.). Получили 38,7 г (выход 88 %) продукта в виде бесцветной прозрачной жидкости со слабым характерным запахом.

3-Феноксипбензилбромид (3). В колбу объемом 250 мл, снабженную капельной воронкой, помещают в 26,5 (0,144 моль) 3-фенокситолуола (2) 50 мл безводного тетрахлорметана. К кипящему раствору при облучении светом прибавляют по каплям раствор 7,4 мл (0,144 моль) брома в 15 мл тетрахлорметана. Через 1 ч тетрахлорметан упаривают при пониженном давлении, остаток перегоняют в вакууме и собирают фракцию, кипящую при 160—164 °С (3 мм рт. ст.). Получили 30 г (выход 79 %) продукта в виде прозрачной жидкости желтоватого цвета со слабым характерным неприятным запахом.

Общий метод получения 1-(3-феноксипбензил)урацилов (5—7). К раствору 8,92 ммоль 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (4) в 30 мл безводного 1,2-дихлорэтана прибавляют раствор 2,4 г (9,12 ммоль) 3-феноксипбензилбромида (3) в 20 мл 1,2-дихлорэтана и полученный раствор кипятят в течение 30 ч. Затем реакционную массу охлаждают, обрабатывают 2-пропанолом, фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении досуха, остаток перекристаллизовывают из этанола.

1-(3-Феноксипбензил)урацил (5). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), d, м.д., J (Гц): 4,82 с (2H, CH₂); 5,48 д (1H, J = 7,5, H-5); 6,86—7,10 м (6H, ароматические H); 7,26—7,32 м (3H, ароматические H); 7,56 д (1H, J = 8, H-6); 11,48 с (1H, NH).

1-(3-Феноксипбензил)-5-бромуррацил (6). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), d, м.д., J (Гц): 4,80 с (2H, CH₂); 6,84—7,11 м (6H, ароматические H); 7,28—7,36 м (3H, ароматические H); 8,31 с (1H, H-6); 11,80 с (1H, NH).

1-(3-Феноксипбензил)-5-фениламиноурацил (7). ¹H ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), d, м.д., J (Гц): 4,83 с (2H, CH₂), 6,62 т (1H, J = 7, H-4'), 6,69 д (2H, J = 8, H-2', H-6'), 6,86—7,11 м (9H, NH-Ph, ароматические H), 7,29—7,35 м (3H, ароматические H), 7,66 с (1H, H-6), 11,53 с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных урацила, содержащих в положении (1) 3-феноксипбензильный фрагмент, был осуществлен в 3-й стадии, как это представлено на рис. 2. Первая стадия заключалась в обработке *мета*-крезола избытком бромбензола в присутствии КОН и каталитических количеств ТМЭДА и CuI в соответствии с известными методиками [4, 6]. Это позволило проводить реакцию Ульмана в более мягких условиях и с более высоким выходом. На второй стадии 3-фенокситолуол (2) обработкой бромом превращали в 3-феноксипбензилбромид (3), который кипячением в безводном 1,2-дихлорэтано конденсировали с эквимольным

количеством 2,4-бис(триметилсилилокси)-пиримидина (4) в условиях, которые нами были ранее описаны [1]. При этом, согласно данным тонкослойной хроматографии, образовывались исключительно N¹-замещенные продукты. Целевые 1-(3-феноксипензил)урацилы (5—7) были получены с выходами 69—78 %.

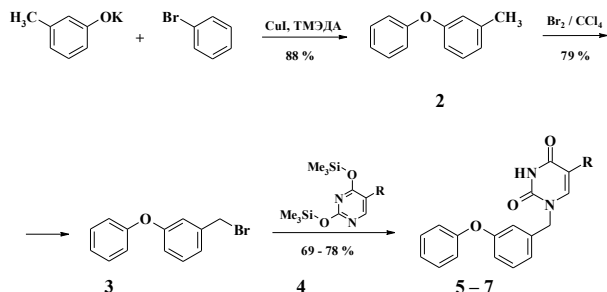


Рис. 2. R = H, Br, NHPH

Чистота полученных соединений (5—7) определялась методом тонкослойной хроматографии, строение — ПМР-спектроскопией, физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений

Соед.	R	Выход, %	R _f (система)*	Температура плавления, °C
5	H	78	0,62	177—179
6	Br	73	0,78	183—185
7	NHPH	69	0,44	192—194

* Элюент этилацетат

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков М. С., Озеров А. А. // Химия гетероцикл. соед. — 2005. — № 6. — С. 887—892.
2. 2008 Report on the global AIDS epidemic.
3. Balzarini J. // Curr. Top. Med. Chem. — 2004. — Vol. 32. — P. 921—944.
4. Buchwald S., Mauger C., Mignani G., Scholz U. // Adv. Synth. Catal. — 2006. — Vol. 348. — P. 23—39.
5. Fox Z., Phillips A., Cohen C., et al. // AIDS. — 2008. — Vol. 22. — P. 2279—2289.
6. Kunz K., Scholz U., Ganzer D. // Synlett. — 2003. — Vol. 15. — P. 2428—2439.
7. Sweeney Z. K., Acharya S., Briggs A., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P. 4348—4351.
8. Sweeney Z. K., Harris S. F., Arora N., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 7449—7458.
9. Tucker T. J., Saggat S., Sisko J. T., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2008. — Vol. 18. — P. 2959—2966.

И. Н. Тюренок, А. В. Воронков, А. А. Слиецанс, Е. Г. Доркина*

НИИ фармакологии, ВолГМУ, Пятигорская государственная фармацевтическая академия*

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕСПЕРИДИНА НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК 615.35:616.379-008.64-085.35

Определено влияние антиоксидантного препарата «Гесперидин» на эндотелий сосудов головного мозга экспериментальных животных с стрептозотацин-индуцированным сахарным диабетом.

Ключевые слова: эндотелий, сахарный диабет, гесперидин.

I. N. Turenkov, A. V. Voronkov, A. A. Slietsans, E. G. Dorkina

EFFECT OF GESPERIDINE ON ENDOTHELIAL FUNCTION OF ANIMALS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED DIABETES MELLITUS

The authors determined the effect of gesperidine, an antioxidant drug, on endothelium of brain vessels of experimental animals with streptozotocinin-induced diabetes mellitus.

Key words: endothelium, diabetes mellitus, gesperidine.

Сахарный диабет (СД), как правило, сопровождается патологическими изменениями в сердечно-сосудистой системе, макро- и микроангиопатиями. Одной из основных причин развития со-

судистой патологии на фоне СД является эндотелиальная дисфункция [5].

Дисфункция эндотелия проявляется значительными нарушениями ее паракринной функции: