
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

А. А. Озеров, М. С. Новиков, Г. Н. Солодунова, М. П. Парамонова

Кафедра фармацевтической химии ВолГМУ,
Волгоградский медицинский научный центр Российской академии медицинских наук

СИНТЕЗ АЦЕТАНИЛИДОВ — ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИО-6-ФЕНИЛУРАЦИЛА КАК ВЕРОЯТНЫХ АНТИ-ВИЧ-1 АГЕНТОВ

УДК 615.3:547.854.4

Обработкой 2-тио-6-фенилурацила хлорацетанилидами, содержащими различные заместители в ароматическом кольце, осуществлен синтез новых 2-[(1,6-дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-фенил-ацетамидов, выход которых составил 35–81 %. Данные соединения представляют интерес в качестве потенциальных анти-ВИЧ-1 агентов.

Ключевые слова: синтез, 2-тиоурацил, S-алкилирование, потенциальные противовирусные агенты.

A. A. Ozerov, M. S. Novikov, G. N. Solodunova, M. P. Paramonova

SYNTHESIS OF ACETANYLIDES — 2-THIO-6-PHENYLURACIL DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-HIV-1 AGENTS

Treatment of 6-phenyl-2-thiouracil with chloroacetanilides containing various substitutes in aromatic cycle led to 2-[(1,6-dihydro-6-oxo-4-phenyl-2-pyrimidinyl)thio]-N-phenylacetamides with a 35—81 % yield. These compounds are potential anti-HIV-1 agents.

Key words: synthesis, 2-thiouracil, S-alkylation, potential antiviral agents.

S-Алкилпроизводные 2-тиоурацилов **1** — это семейство нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1), которые проявляют ингибиторную активность в отношении ВИЧ-1 в клеточной культуре в наномолярных концентрациях [2, 7, 8, 10]. Основным недостатком, препятствующим внедрению данных соединений в клиническую практику, является быстрое развитие к ним резистенции вируса.

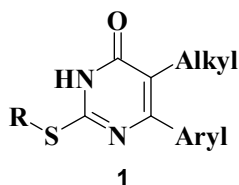


Рис. 1. R = циклоалкил, бензил, 2-оксо-2-фенилэтил

Анализ литературных данных показал [4, 5, 9], что производные триазола **2** и тетразола **3**, имеющие в составе боковой цепи амидный фрагмент, проявляют мощную анти-ВИЧ-1 активность в клеточной культуре как в отношении дикого штамма, так и в отношении наиболее важных клинических изолятов вируса, устойчивых к действию известных нуклеозидных ингибиторов. Однако данный ряд соединений имеет низкую биодоступность, что существенно ограничивает его применение.

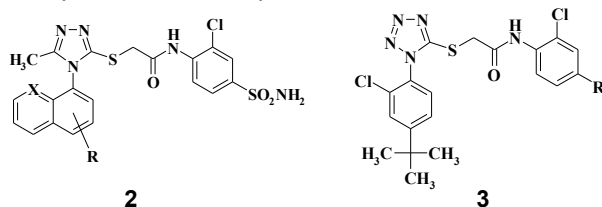


Рис. 2. R = алкил, алкинил, арил

В связи с этим особый интерес для нас представлял синтез химерных аналогов **1—3**, содержащих в своей структуре как пиримидиновый цикл, так и амидный фрагмент в боковой цепи у атома серы. Соединения данного ряда до настоящего времени в литературе описаны не были. По этой причине они являются интересным и многообещающим классом соединений, способных ингибировать репродукцию ВИЧ-1 как дикого штамма, так его клинически важные мутантные изоляты.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез новых производных 2-тиоурацила, который представлен на рис. 3.

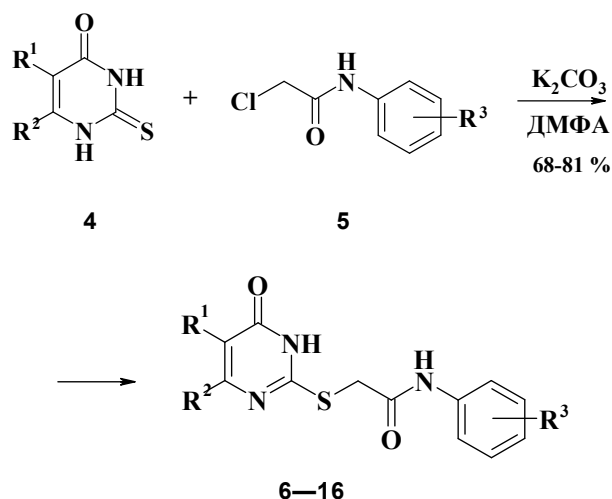


Рис. 3. R¹ = H, CH₂Ph, CH₂(2,5-Me₂C₆H₃), CH₂(2,4-Cl₂C₆H₃);
R² = CH₃, Ph; R³ = H, Me, OMe, OPh, (CH₃)N.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Общий метод получения 2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-фенилацетамидов (6—16). Смесь 7,34 ммоль 2-тиоурацила **2** и 1,5 г (10,85 ммоль) карбоната калия в 10 мл ДМФА перемешивают при 70—80 °С в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, добавляют раствор 7,34 ммоль хлорацетанилида **3** в 10 мл ДМФА, перемешивают при той же температуре еще 5 ч и оставляют на ночь. Затем

реакционную массу фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток обрабатывают 100 мл холодной воды, образовавшийся остаток отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси ацетон-ДМФА.

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-фенилацетамид (6). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 4,13 с (2H, CH₂); 6,66 с (1H, H-5); 7,00-7,04 м (1H, ароматические H); 7,22-7,41 м (5H, C₆H₅); 7,53-7,60 м (2H, ароматические H); 7,98-8,01 м (2H, ароматические H); 10,39 с (1H, NH); 12,83 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-(2-метилфенил)ацетамид (7). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,08 с (3H, CH₃); 4,20 с (2H, CH₂); 6,69 с (1H, H-5); 7,05-7,14 м (2H, H-4', H-5'); 7,36 м (5H, C₆H₅); 8,08 д (2H, J = 5, H-3', H-6'); 9,63 с (1H, NH); 12,81 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-(4-метилфенил)ацетамид (8). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,20 с (3H, CH₃); 4,11 с (2H, CH₂); 6,65 с (1H, H-5); 7,07 д (2H, J = 8, H-3', H-5'); 7,24-7,47 м (5H, C₆H₅); 8,00 д (2H, J = 7.5, H-2', H-6'); 10,28 с (1H, NH); 12,79 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-(2-метоксифенил)ацетамид (9). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 3,63 с (3H, CH₃); 4,19 с (2H, CH₂); 6,72 с (1H, H-5); 6,81-7,03 м (3H, ароматические H); 7,29-7,44 м (3H, ароматические H); 7,98-8,06 м (3H, ароматические H); 9,49 с (1H, NH); 12,82 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-(2-феноксифенил)ацетамид (10). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 4,14 с (2H, CH₂); 6,62 с (1H, H-5); 6,77-6,84 м (3H, ароматические H); 7,00-7,07 м (3H, ароматические H); 7,24-7,39 м (5H, C₆H₅); 7,96-8,03 м (3H, ароматические H); 9,80 с (1H, NH); 12,74 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-5-бензил-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-фенилацетамид (11). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 3,68 с (2H, CH₂Ph); 3,98 с (2H, CH₂); 6,90-7,28 м (13H, ароматические H); 7,43-7,50 м (2H, ароматические H); 10,15 с (1H, NH); 12,92 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-5-бензил-4-метил-2-пиримидинил)тио]-N-(2-метоксифенил)ацетамид (12). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,11 с (3H, CH₃); 2,14 с (3H, CH₃); 3,70 с (2H, CH₂Ph); 4,04 с (2H, CH₂); 7,04-7,30 м (9H, ароматические H); 9,55 с (1H, NH); 12,74 уш. с (1H, NH).

2-[(1,6-Дигидро-6-оксо-5-(2,5-диметилбензил)-4-метил-2-пиримидинил)тио]-N-фенилацетамид (13). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,00 с (3H, CH₃); 2,08 с (3H, CH₃); 2,20 с (3H, CH₃); 3,56 с (2H, CH₂Ar); 4,03 с (2H, CH₂); 6,46 с (1H, H-6'); 6,81 д (1H, J = 7,5, H-3'); 6,95-7,02 м (2H, ароматические H); 7,24 т (2H, J = 7,5, ароматические H);

7,49-7,52 м (2H, ароматические H); 10,21 с (1H, NH); 12,68 уш. с (1H, NH).

2-[[1,6-Дигидро-6-оксо-5-(2,4-дихлорбензил)-4-метил-2-пиримидинил]тио]-N-фенилацетамид (14). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,03 с (3H, CH₃); 3,69 с (2H, CH₂Ar); 4,03 с (2H, CH₂); 6,90 д (1H, J = 8,4, H-6'); 6,97-7,02 м (1H, ароматический H); 7,22-7,27 м (3H, ароматические H); 7,46-7,53 м (3H, ароматические H); 10,21 с (1H, NH); 12,80 уш. с (1H, NH).

2-[[1,6-Дигидро-6-оксо-4-метил-2-пиримидинил]тио]-N-(4-диметиламинофенил)ацетамид (15). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,09 с (3H, CH₃); 2,79 с (6H, NCH₃); 3,96 с (2H, CH₂); 5,94 с (1H, H-5); 6,62 д (2H, J = 9, ароматические H); 7,31 д (2H, J = 9, ароматические H); 9,89 с (1H, NH); 12,57 уш. с (1H, NH).



2-[[1,6-Дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил]тио]-N-(4-диметиламинофенил)ацетамид (16). ¹H ЯМР (DMSO-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2,77 с (6H, NCH₃); 4,06 с (2H, CH₂); 4,93 с (1H, H-5); 6,62 д (2H, J = 9, арил); 7,34 с (5H, фенил); 7,99 д (2H, J = 9, арил); 10,03 с (1H, NH); 12,14 уш. с (1H, NH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный 2-тиоурацил **4** алкилировали эквимольным количеством хлорацетанилида **5** в соответствии с известными методами [1, 6]. Реакция протекала в растворе ДМФА в присутствии 1,45–1,5-кратного мольного избытка карбоната калия и вела исключительно к образованию 2-[(1,6-дигидро-6-оксо-4-фенил-2-пиримидинил)тио]-N-фенилацетамидов **6–16**, выход которых составил 35–81%. В литературе описано, что использование в качестве алкилирующих агентов первичных алкилгалогенидов ведет к образованию сложной смеси, состоящей из S-моно, S,N¹- и S,N³-дизамещенных продуктов алкилирования [3]. Однако, по всей вероятности, в случае использования алкилирующего агента, имеющего большой объем и способного экранировать атомы азота, образуются исключительно S-монозамещенные продукты алкилирования 2-тиоурацилов.

Чистота полученных соединений **6–16** определялась методом тонкослойной хроматографии, строение – ПМР-спектроскопией, их физико-химические свойства представлены в табл.

Свойства синтезированных соединений

Соед.	R ¹	R ²	R ³	R _f *	Т. пл. °С	Выход, %
6	H	C ₆ H ₅	H	0,47	272-274	81
7	H	C ₆ H ₅	2-CH ₃	0,35	259-260	69
8	H	C ₆ H ₅	4-CH ₃	0,29	271-273	68
9	H	C ₆ H ₅	2-OCH ₃	0,51	224-226	78
10	H	C ₆ H ₅	2-OPh	0,73	213-214	74
11	PhCH ₂	C ₆ H ₅	H	0,52	227-228	69
12	PhCH ₂	CH ₃	2-CH ₃	0,59	234-236	72
13		CH ₃	H	0,63	251-253	88
14		CH ₃	H	0,55	224-226	67
15	H	CH ₃	4-(CH ₃)N	0,40	227-230	35
16	H	C ₆ H ₅	4-(CH ₃)N	0,32	253-256	51

* Элюент: 1,2-дихлорэтан-метанол, 10 : 1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами синтезированы 9 новых, ранее не описанных в литературе 2-[(1,6-дигидро-6-оксо-2-пиримидинил)тио]-N-фенилацетамидов, изучены их спектральные и физико-химические свойства. Соединения этого ряда представляют интерес в плане поиска новых высокоэффективных противовирусных агентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков М. С., Озеров А. А., Сум О. Г., Бухайт Р. У. // Химия гетероциклич. соед. — 2004. — С. 35–42.
- Artico M. // Drug Future. — 2002. — Vol. 27. — P. 159–175.
- Danel K., Pedersen E. B., Nielsen C. // J. Med. Chem. — 1998. — Vol. 41. — P. 191–198.
- De La Rosa M., Kim H. W., Gunic E., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2006. — Vol. 16. — P. 4444–4449.
- Gagnon A., Amad M. H., Bonneau P. R., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17. — P. 4437–4441.
- Imam D. A., El-Barbary A. A., Nielsen C., et al. // Monatsh. Chem. — 2002. — Vol. 133. — P. 723–734.
- Mai A., Sbardella G., Artico M., et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44. — P. 2544–2554.
- Nawrozki M. B., Rotili D., Tarantino D., et al. // J. Med. Chem. — 2008. — Vol. 51. — P. 4641–4652.
- O'Meara J. A., Jakalian A., LaPlante S., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17. — P. 3362–3366.
- Quaglia M. G., Mai A., Sbardella, et al. // Chirality. — 2001. — Vol. 13. — P. 75–80.