
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

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

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии;
Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии

СИНТЕЗ НОВЫХ ДИАРИЛАЦЕТАМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ТИОУРАЦИЛА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

УДК 615.3:547.854.4

Конденсацией N-диарилзамещенных 2-хлорацетанилидов с производными 2-тиоурацила были получены новые аналоги 2-S-замещенных 2-сульфанилпиримидинонов. Изучены физико-химические и спектральные свойства полученных веществ. Данные соединения рассматриваются в качестве ингибиторов вирусной репродукции.

Ключевые слова: синтез, 2-тиоурацил, противовирусные агенты.

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

SYNTHESIS OF NOVEL DIARYLACETAMIDE DERIVATIVES OF 2-THIOURACIL AS POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

Novel 2-S-substituted 2-sulfanylpyrimidinone analogs were obtained via condensation of N-diarylsubstituted 2-chloroacetanilides with 2-thiouracil derivatives. Physico-chemical and spectral properties of the synthesized compounds were studied. These compounds are considered as inhibitors of viral reproduction.

Key words: synthesis, 2-thiouracil, antiviral agents.

Заболевания вирусной этиологии представляют глобальную проблему здравоохранения в связи с крайне высокой скоростью репродукции вирусных частиц и быстрым возникновением резистентности вирусов [3]. В связи с этим разработка новых противовирусных агентов является актуальной задачей медицины и фармации.

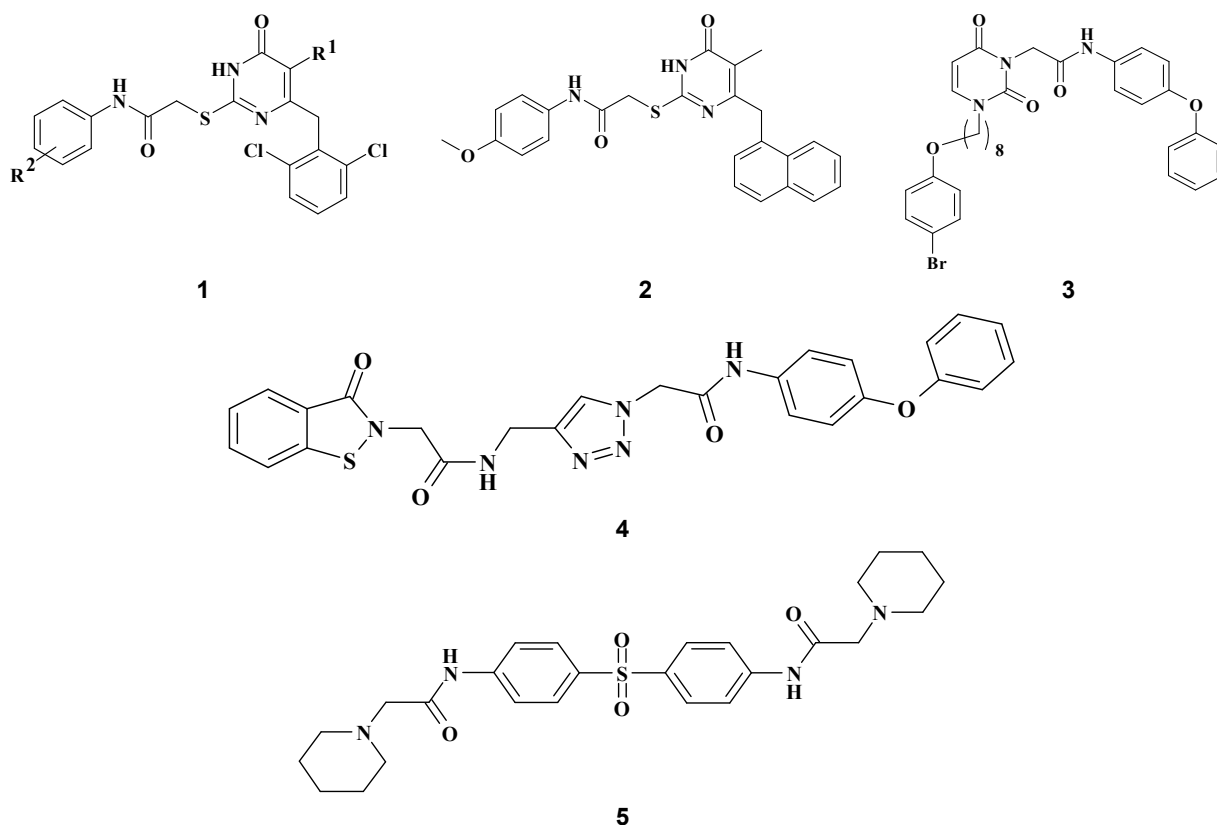
Производные 2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (2-тиоурацила), содержащие у атома серы арилацетамидный фрагмент, зарекомендовали себя как эффективные мультитаргетные противовирусные агенты, активные в отношении ВИЧ-1 (1) [6, 10, 12], вируса гриппа (2) [11]. С другой стороны, известно, что соединения, включающие N-(4-феноксифенил) ацетамидный фрагмент, описаны в литературе как ингибиторы РНК-содержащих вирусов семейства *Flaviviridae*, таких, как вирусы гепатита С (3) [7],

а также лихорадки Денге и лихорадки Западного Нила (4) [9].

Недавно была описана серия бис-N-ацетамидных производных диарилсульфона (5), обладающих высокой активностью в отношении протеазы аденовируса [8]. В связи с этим модификация арилацетамидного фрагмента может являться отправной точкой для создания поливалентных противовирусных соединений.

Ранее нами был описан ряд производных 6-замещенного 2-тиоурацила, содержащих у атома серы N-(4-феноксифенил)ацетамидный фрагмент [1]. В настоящей работе нами описаны и синтезированы соединения, являющиеся результатом модификации мостика между арильными циклами, а также содержащие различные заместители в положении 6 гетероциклического ядра.

* Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 15-44-02651 p_поволжье_a.



ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Структурная модификация диарилацетамидных производных тиоурацила, заключающаяся в изменении характера мостикового фрагмента между ароматическими циклами, а также модификация положения 6-гетероциклического фрагмента для расширения ряда потенциальных антивирусных агентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ^1H - и ^{13}C -регистрировали на спектрометре Bruker Avance-400 (400 для ^1H - и 100 МГц для ^{13}C) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт ТМС.

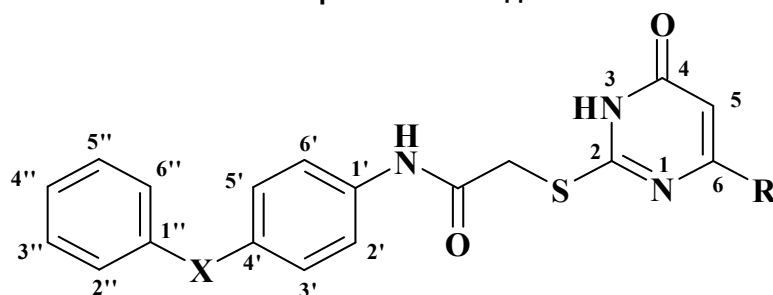
Интерпретацию спектров осуществляли с помощью лицензионной программы ACD/HNMR Predictor Pro 3.0 фирмы Advanced Chemistry Development (Канада). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Merck TLC Silicagel 60 F254 (Германия), проявление в УФ-свете с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Температуры плавления измеряли в стеклянных

капиллярах на приборе Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе взаимодействием соответствующих анилинов, содержащих в качестве мостика между ароматическими циклами (X) атом кислорода (6a), карбонильную (6b), оксиметильную (6c) и метиленовую группы (6d), а также 2-аминобифенила (6e), с 2-хлорацетилхлоридом (7) в среде безводного дихлорэтана в присутствии калия карбоната были получены соответствующие хлорацетанилиды [2, 5]. Полученные анилиды (8a-e) на второй стадии синтеза конденсировали с производными 2-тиоурацила (9a-d) в среде безводного N,N-диметилформамида и калия карбоната в качестве основания [4]. Выходы целевых соединений (10a-g) составили 55–83 %. Выходы и физико-химические характеристики синтезированных веществ представлены в таблице.

Свойства синтезированных соединений



Соед.	X	R	R _f *	Тпл	Выход, %
10a	O	H	0,57	209,5-211,5	79
10b	O	Et	0,68	220-221	83
10c	O	i-Pr	0,75	211-212	82
10d	Связь	Me	0,70	267-268,5	75
10e	C=O	Me	0,49	209-210	55
10f	CH ₂ O	Me	0,54	246-247	72
10g	CH ₂	Me	0,59	220-222	79

* – этилацетат: метанол 10:1

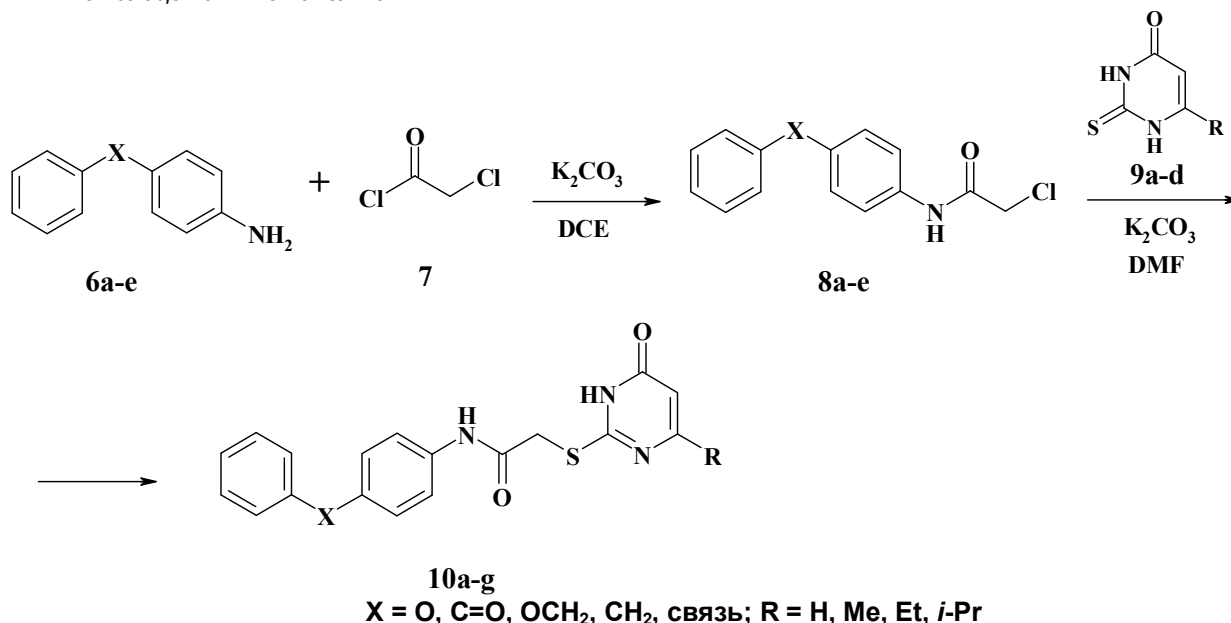


Схема синтеза S-диарилацетамидных производных 2-тиоурацила

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2-[(6-Оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]-N-(4-феноксифенил)ацетамид (10a). К раствору 1,00 г (7,80 ммоль) 2-тиоурацила (9a) в 15 мл безводного N,N-диметилформамида добавляли 1,30 г (9,40 ммоль) карбоната калия.

Смесь перемешивали 1 час при 75 °С, охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2,14 г (8,20 ммоль) 2-хлор-N-(4-феноксифенил)ацетамида (8a).

Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов, фильтровали, фильтрат упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 50 мл воды и 5 мл ледяной уксусной кислоты.

Выпавший осадок отфильтровали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из смеси N,N-диметилформамида: изопропанол. Получили 2,18 г (выход 79 %) соединения (10a) в виде белого мелкокристаллического вещества. Тпл = 209,5–211,5 °С. R_f = 0,57. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, ppm, J, Гц: 4,11 с (2H, CH₂), 6,14 д (1H, J = 6,50, H-5), 6,95–7,01 м (4H, H-3', H-5', H-2'', H-6''), 7,09 т (1H, J = 7,31, H-4''), 7,33–7,37 м (2H, H-3'', H-5''); 7,59 д (2H, J = 9,06, H-2', H-6'); 7,87 д (1H, J = 6,50, H-6), 10,27 с (1H, CO-NH); 12,73 уш. с (1H, NH).

Соединения **10b-g** были получены аналогично из соответствующих N-диарилзамещенных 2-хлорацетанилидов **8a-e** и тиоурацилов **9b-d**.

2-[(4-Этил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]-N-(4-феноксифенил)ацетамид (10b). Тпл = 220–221 °С. R_f = 0,68. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, ppm, J, Гц: 1,06 т (3H, J = 7,55, CH₃); 2,40 квартет (2H, J = 7,47, CH₂); 4,06 с (2H, CH₂CO); 5,96 с (1H, H-5); 6,94–7,00 м (4H, H-3', H-5', H-2'', H-6''); 7,09 т (1H, J = 7,39, H-4''); 7,35 т (2H, J = 7,95, H-3'', H-5''); 7,58 д (2H, J = 8,90, H-2', H-6'); 10,24 с (1H, CO-NH); 12,51 уш. с (1H, NH).

2-[(4-(1-метилэтил)-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]-N-(4-феноксифенил)ацетамид (10c). Тпл = 211–212 °С. R_f = 0,75. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, ppm, J, Гц: 1,06 с (3H, CH₃); 1,08 с (3H, CH₃); 2,61 септет (1H, J = 6,81, CH); 4,05 с (2H, CH₂CO); 5,93 с (1H, H-5); 6,93–6,99 м (4H, H-3', H-5', H-2'', H-6''); 7,08 т (1H, J = 7,39, H-4''); 7,35 т (2H, J = 7,95, H-3'', H-5''); 7,59 д (2H, J = 8,90, H-2', H-6'); 10,23 с (1H, CO-NH); 12,49 уш. с (1H, NH).

2-[(4-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]-N-(4-фенилфенил)ацетамид (10d). Тпл = 267–268,5 °С. R_f = 0,70. ¹H

ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , ppm, J , Гц: 2,15 с (3H, CH₃); 4,09 с (2H, CH₂CO), 6,00 с (1H, H-5); 7,30-7,34 м (1H, H-4''); 7,44 т (2H, $J = 7,63$, H-3'', H-5''); 7,62-7,68 м (6 H, H-2', H-3', H-5', H-6', H-2'', H-6''); 10,34 с (1H, CO-NH); 12,52 уш. с (1H, NH).

2-[(4-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]-N-[(4-бензоилфенил)ацетамид (10e). Тпл = 209–210 °С. $R_f = 0,49$. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , ppm, J , Гц: 2,18 с (3H, CH₃); 4,13 с (2H, CH₂CO); 6,01 с (1H, H-5); 7,52–7,79 м (9H, ароматические H); 10,64 с (1H, CO-NH); 12,53 уш. с (1H, NH).

N-[(4-бензилокси)фенил]-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (10f). Тпл = 246–247 °С. $R_f = 0,54$. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , ppm, J , Гц: 2,14 с (3H, CH₃); 4,03 с (2H, CH₂CO); 5,06 с (2H, OCH₂); 6,01 с (1H, H-5); 6,95-6,97 м (2H, H-3', H-5'); 7,29–7,48 м (7H, H-2', H-6', H-2''-H-6''); 10,09 с (1H, CO-NH); 12,53 уш. с (1H, NH).

N-(4-бензилфенил)-2-[(4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)сульфанил]ацетамид (10g). Тпл = 220–222 °С. $R_f = 0,59$. ¹H ЯМР-спектр (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , ppm, J , Гц: 2,13 с (3H, CH₃); 3,87 с (2H, CH₂); 4,06 с (2H, CH₂CO); 5,99 с (1H, H-5); 7,14-7,20 м (5H, H-3', H-5', H-2'', H-4'', H-6''); 7,24–7,28 м (2H, H-3'', H-5''); 7,49 д (2H, $J = 8,42$, H-2', H-6'); 10,18 с (1H, CO-NH); 12,51 уш. с (1H, NH).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез 7 новых, не описанных ранее в литературе, S-арилацетамидных

производных 2-тиоурацила, содержащих различные заместители в пиримидиновом и ароматических циклах.

Изучены их спектральные и физико-химические свойства. Полученные соединения можно рассматривать как потенциальные противовирусные агенты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гейсман А. Н., Лысенко К. Н. // Фундам. ис-след. – 2015. – № 2 (19). – С. 4225–4230.
2. Cho S.-D. Park Y.-D., Kim J.-J., et al. // J. Org. Chem. – 2003. – Vol. 68, № 20. – P. 7918–7920.
3. Dye C. // Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci. – 2014. – Vol. 369, № 1645. – P. 20130426.
4. Fargualy A. M., Habib N. S. Ismail K. A., et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 66. – P. 276-295.
5. Gataullin R. R., Kazhanova T. V., Davydova V. A., et al. // Pharm. Chem. J. – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 255–258.
6. Li W., Huang B., Kang D., et al. // Chem. Biol. Drug Des. – 2016. – Vol. 88, № 3. – P. 380–385.
7. Magri A., Ozerov A. A., Tunitskaya V. L., et al. // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 29487.
8. McGrath W. J., Graziano V., Zabrocka K., et al. // FEBS Lett. – 2013. – Vol. 587, № 15. – P. 2332–2339.
9. Tiew K.-C., Dou D., Teramoto T., et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 1213–1221.
10. Yu M., Li Z., Liu S., et al. // ChemMedChem. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 826–833.
11. Yu M., Liu A., Du G., et al. // Chem. Biol. Drug Des. – 2011. – Vol. 78, № 4. – P. 596–602.
12. Yu M., Liu Z., Li X., et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – Vol. 17, № 22. – P. 7749–7754.