
ФАРМАКОЛОГИЯ. ТОКСИКОЛОГИЯ

А. И. Луганченко, М. С. Новиков, А. А. Озеров, G. Andrei, R. Snoeck

Волгоградский медицинский научный центр, лаборатория медицинской химии;
Rega Institute for Medical Research, Leuven, Belgium

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1-[2-(2-НАФТИЛОКСИ)ЭТИЛ]УРАЦИЛА

УДК 547.854

Взаимодействие эквимольных количеств производных 1,3-дibenзоилурацила и *p*-толуолсульфоната 2-(2-нафтилокси)этанола в присутствии избытка карбоната калия в безводном ДМФА при комнатной температуре в течение 24 ч приводит к производным 1-[2-(2-нафтилокси)этил]-3-бензоилурацила. Эти соединения проявляют умеренную активность в отношении вируса ветряной оспы *in vitro*, сравнимую с активностью ацикловира.

Ключевые слова: дибензоилурацил, толуолсульфонат, алкилирование.

A. I. Luganchenko, M. S. Novikov, A. A. Ozerov, G. Andrei, R. Snoeck

SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF NEW 1-[2-(2-NAPHTHYLOXY)ETHYL]URACIL DERIVATIVES

The interaction of equimolar amounts of 1,3-dibenzoyl uracil derivatives and *p*-toluenesulphonate of 2-(2-naphthyloxy)ethanol in the presence of excess of potassium carbonate in anhydrous DMF at room temperature for 24 h gives rise to 1-[2-(2-naphthyloxy)ethyl]-3-benzoyluracil derivatives. These compounds demonstrate moderate activity against varicella zoster virus *in vitro* compared to acyclovir.

Key words: dibenzoyluracil, toluenesulfonate, alkylation.

Ариловые эфиры ациклических аналогов пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов являются эффективными ингибиторами вирусной репродукции [5, 7], а также проявляют психотропные и иммуностропные свойства [1].

В то же время синтез соединений этого ряда часто осложняется низкой региоселективностью *N*-алкилирования нуклеиновых оснований [2]. Недавно нами был разработан новый способ синтеза *N*¹-замещенных производных урацила, позволяющий получать эти соединения с высоким выходом [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Синтез новых ариловых (2-нафтиловых) эфиров производных 1-(2-оксиэтил)урацила и оценка их противовирусного действия *in vitro*.

Синтез 2-нафтиловых эфиров 1-(2-оксиэтил)-производных урацила, тимина и 6-метилурацила и исследование их противовирусной активности в отношении герпесвирусов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C) в ДМСО-*D*₆, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах TLC Silica gel 60 F₂₅₄, используя в качестве элюента смесь 1,2-дихлорэтан – этилацетат (1:1). Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp 3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]-3-бензоилурацил (4). Смесь 2,0 г (6,24 ммоль) 1,3-дibenзоилурацила, 2,0 г (5,84 ммоль) *p*-толуолсульфоната 2-(2-нафтилокси)этанола и 2,0 г (7,24 ммоль) тонко измельченного безводного калия карбоната перемешивают в 40 мл безводного диметилформамида в течение 24 ч при комнатной температуре. Фильтруют, осадок на фильтре промывают 2 раза по 5 мл диметил-

формамида, фильтрат упаривают в вакууме при температуре бани 80–90 °С, остаток распределяют между 100 мл хлороформа и 50 мл воды, органическую фазу отделяют, сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают в вакууме. Образовавшееся масло растирают с 20 мл диэтилового эфира, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, закристаллизовавшийся продукт отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл диэтилового эфира и 10 мл гексана, сушат на воздухе, кристаллизуют из 25 мл ацетона и получают 1,86 г (77 %) светло-желтого кристаллического в-ва, Т. пл. 171–173,5 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,25 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 4,38 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 5,91 д (1Н, 8 Гц, H^5); 7,17–7,56 м (6Н, арил); 7,71–7,96 м (6Н, арил); 8,01 д (1Н, 8 Гц, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 47,80; 65,55; 100,83; 107,48; 118,81; 124,16; 126,84; 127,09; 127,89; 129,03; 129,80; 130,57; 131,46; 134,52; 135,80; 147,60; 150,01; 156,23; 162,65; 169,95.

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]-3-бензоилтимин (5) и 1-[2-(2-нафтилокси)этил]-3-бензоил-6-метилурацил (6) получают аналогично.

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]-3-бензоилтимин (5). Белое кристаллическое вещество, выход 67 %, Т. пл. 168–170,5 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,87 с (3Н, CH_3); 4,20 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 4,38 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 7,16–7,56 м (6Н, арил); 7,72–7,92 м (6Н, арил); 7,89 с (1Н, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12,16; 47,51; 65,58; 107,50; 108,72; 118,84; 124,14; 126,83; 127,06; 127,87; 129,00; 129,78; 130,56; 131,51; 134,51; 135,74; 143,24; 149,88; 156,25; 163,21; 170,02.

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]-3-бензоил-6-метилурацил (6). Светло-желтое кристаллическое вещество, выход 54 %, Т. пл. 173,5–175,5 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,49 с (3Н, CH_3); 4,27 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 4,35 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 5,84 с (1Н, H^5); 7,13–7,55 м (6Н, арил); 7,70–7,92 м (6Н, арил). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23,37; 47,14; 68,62; 104,13; 110,35; 121,77; 127,19; 129,89; 130,13; 130,92; 132,03; 132,82; 132,86; 133,59; 134,57; 137,56; 138,80; 153,57; 159,28; 159,66; 164,37; 172,95.

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]урацил (7). 1,0 г (2,59 ммоль) 1-[2-(2-нафтилокси)этил]-3-бензоилурацила (4) растворяют при нагревании в 50 мл 95 % этилового спирта, добавляют 5 мл концентрированного водного раствора аммония гидроксида, кипятят 5 мин, охлаждают, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 5 мл холодного 95 % этилового спирта, 5 мл диэтилового эфира, 10 мл гексана, сушат на воздухе и получают 0,69 г (95 %) светло-желтого кристаллического вещества, Т. пл. 211–213 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,13 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 4,29 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 5,59 д (1Н, 8 Гц, H^5);

7,11–7,47 м (4Н, арил); 7,72 д (1Н, 8 Гц, H^6); 7,78–7,83 м (3Н, арил), 11,36 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50,30; 68,65; 104,05; 110,34; 121,84; 127,13; 129,84; 130,10; 130,89; 131,99; 132,79; 137,55; 149,73; 154,39; 159,23; 167,14.

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]тимин (8) и 1-[2-(2-нафтилокси)этил]-6-метилурацил (9) получают аналогично.

1-[2-(2-Нафтилокси)этил]тимин (8). Белое кристаллическое вещество, выход 94 %, Т. пл. 212–215 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,76 с (3Н, CH_3); 4,08 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 4,28 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 7,12–7,47 м (4Н, арил); 7,60 с (1Н, H^6); 7,76–7,83 м (3Н, арил), 11,33 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15,32; 50,02; 68,69; 110,35; 111,61; 121,88; 127,12; 129,83; 130,09; 130,89; 131,98; 132,78; 137,55; 145,40; 154,35; 159,26; 167,68.

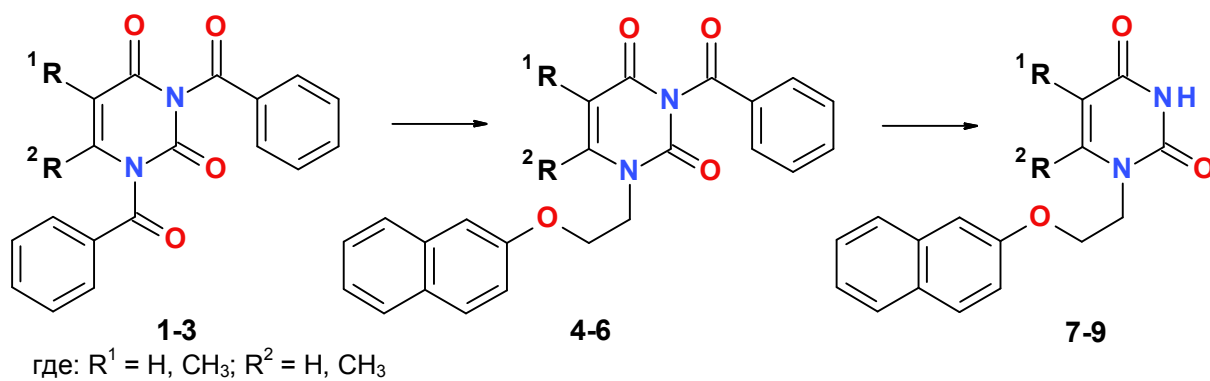
1-[2-(2-Нафтилокси)этил]-6-метилурацил (9). Светло-желтое кристаллическое вещество, выход 92 %, Т. пл. 216,5–218,5 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,35 с (3Н, CH_3); 4,17 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 4,29 т (2Н, 5 Гц, CH_2); 5,52 с (1Н, H^5); 7,11–7,46 м (4Н, арил); 7,75–7,83 м (3Н, арил), 11,27 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23,11; 46,45; 68,68; 104,51; 110,20; 121,75; 127,13; 129,85; 130,10; 130,90; 131,98; 132,81; 137,56; 155,01; 158,11; 159,25; 165,88.

Противовирусную активность новых соединений исследовали в клеточной культуре фибробластов легкого эмбриона человека (HEL) в отношении вируса ветряной оспы (VZV, штаммы ОКА и 07-1) и цитомегаловируса человека (HCMV, штаммы AD-169 и Davis) по методике [4]. Определяли эффективную концентрацию EC_{50} , в которой вещество подавляет образование вирусных бляшек на 50 %, и цитотоксическую концентрацию CC_{50} , в которой вещество угнетает рост неинфицированных клеток на 50 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено, что взаимодействие эквивалентных количеств 1,3-добензоилпроизводных урацила, тимина или 6-метилурацила (1–3) и *l*-толуолсульфоната 2-(2-нафтилокси)этанола в присутствии избытка калия карбоната в среде безводного диметилформамида при комнатной температуре в течение 24 ч приводит с выходом 54–77 % к продуктам селективного N^1 -алкилирования (4–6) при сохранении N^3 -бензоильного заместителя.

Последующее N^3 -дебензоилирование легко протекает с выходом, близким к количественному (92–95 %), при кратковременном кипячении соединений 4–6 в растворе 2,5 % гидроксида аммония в 90 % этиловом спирте, как это было предложено ранее для производных 6-метилурацила [3]:



Выход и физико-химические свойства новых соединений представлены в табл. 1.

Исследование противовирусных свойств новых соединений *in vitro* показало, что 3-бензоилпроизводные 4–6 обладают выраженной спо-

собностью подавлять репликацию вируса ветряной оспы, при этом в экспериментах со штаммом ОКА, кодирующем вирусную тимидинкиназу, активность новых веществ была сопоставима с активностью ацикловира (табл. 2).

Таблица 1

Свойства синтезированных соединений

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	Т. пл., °С	R _f
4	H	H	77	171–173,5	0,73
5	CH ₃	H	67	168–170,5	0,78
6	H	CH ₃	54	173,5–175,5	0,71
7	H	H	95	211–213	0,39
8	CH ₃	H	94	212–215	0,32
9	H	CH ₃	92	216,5–218,5	0,24

Таблица 2

Противовирусная активность синтезированных соединений

Соединение	Противовирусная активность, ЕС ₅₀ , μМ				Цитотоксичность, СС ₅₀ , μМ
	VZV		HCMV		
	ОКА	07-1	AD-169	Davis	
4	6,8	11,7	> 100	> 100	39,0
5	10,0	8,9	> 100	> 100	47,5
6	> 20	9,4	> 100	> 100	> 100
7	> 20	> 100	> 20	> 100	> 100
8	> 20	> 100	> 20	54,7	> 100
9	> 20	> 20	> 20	> 20	> 100
Ацикловир	7,1	77,6	-	-	> 440
Ганцикловир	-	-	8,3	4,7	> 350

Известно, что активность ацикловира, требующего метаболической активации в инфицированных клетках, в отношении герпесвирусов, дефектных по тимидинкиназе, значительно снижается. В частности, чувствительность штамма 07–1 к действию ацикловира снижается по сравнению со штаммом ОКА более, чем в 10 раз. При этом все 3-бензоилпроизводные 4–6 сохраняют свою активность на том же уровне, значительно превосходя действие ацикловира, что свидетельствует об ином молекулярном механизме их действия.

Тем не менее, обладая значительно более высокой токсичностью для использованной клеточной культуры, новые соединения существенно уступают по селективности действия ацикловиру. Продукты N³-дебензоилирования 7–9 не продемонстрировали активности в отношении обоих штаммов вируса ветряной оспы при отсутствии цитотоксичности в исследованном диапазоне концентраций.

Активности *in vitro* в отношении цитомегаловируса человека не было выявлено у всего ряда новых веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез ряда новых 2-нафтиловых эфиров 1-(2-оксиэтил)-производных урацила, тимина и 6-метилурацила. Соединения, содержащие бензоильный заместитель при атоме азота N3 пиримидиновой системы, проявляют заметную активность в отношении различных штаммов вируса ветряной оспы. N3-дебензоилирование приводит к потере противовирусной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Самотруева М. А., Цибизова А. А., Ясенявская А. Л., Озеров А. А., Тюренков И. Н.* // Астрах. мед. журн. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 12-29.

2. *Boncel S., Gondela A., Maczka M., Tuskiewicz-Kuznik M., Grec P., Hefczyc B., Walczak K.* // *Synthesis*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 603–610.

3. *Cruickshank K. A., Jiricny J., Reese C. B.* // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – Vol. 25. – P. 681–684.

4. *Martinez A., Gil C., Perez C.* // *J. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 43. – P. 3267–3273.

5. *Novikov M. S., Ozerov A. A., Brel A. K., Solodunova G. N., Ozerova T. P.* // *Chem. Heterocyclic Comp.* – 1996. – Vol. 32. – № 3. – P. 328–332.

6. *Ozerov A., Novikov M., Khandzhinskaya A., Solyev P.* // *Heterocycles*. – 2017. – Vol. 94. – № 5. – P. 912–922.

7. *Petrov V. I., Ozerov A. A., Novikov M. S., Pannecouque C., Balzarini J., De Clercq E.* // *Chem. Heterocyclic Comp.* – 2003. – Vol. 39. – № 9. – P. 1218–1226.