

**А. И. Луганченко, М. С. Новиков, А. А. Озеров**

Волгоградский медицинский научный центр,  
Лаборатория медицинской химии

## **НОВЫЕ 1-БЕНЗИЛ И 1,3-ДИБЕНЗИЛПРОИЗВОДНЫЕ 5-(ФЕНИЛАМИНО)УРАЦИЛА: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ**

УДК 547.854

Осуществлен синтез новых потенциальных антивирусных агентов ненуклеозидной природы, содержащих бензильные фрагменты в положениях N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup> 5-(фениламино)урацила. 1-(3-Бензоилбензил)-5-(фениламино)урацил эффективно подавляет репликацию различных штаммов цитомегаловируса человека и варицелла-зостер вируса в клеточной культуре HEL с величиной ингибиторной концентрации от 1,64 до 11,14 мкг/мл.

**Ключевые слова:** 5-(фениламино)урацил, цитомегаловирус человека, варицелла-зостер вирус.

**A. I. Luganchenko, M. S. Novikov, A. A. Ozerov**

## **NOVEL 1-BENZYL AND 1,3-DIBENZYL 5-(PHENYLAMINO)URACIL DERIVATIVES: SYNTHESIS AND ANTIVIRAL ACTIVITY**

Synthesis of new potential antiviral agents as non-nucleoside inhibitors of virus-specific enzymes of pyrimidine nature, containing benzyl fragments at N<sup>1</sup> and N<sup>3</sup> position of the 5-(phenylamino)uracil was carried out. 1-(3-Benzoylbenzyl)-5-(phenylamino)uracil effectively suppresses the replication of various strains of human cytomegalovirus and varicella-zoster virus in HEL cell culture with the value of inhibitory concentration in the range from 1,64 to 11,14 µg/ml.

**Key words:** 5-(phenylamino)uracil, human cytomegalovirus, varicella-zoster virus.

N-Замещенные производные пиримидиновых оснований проявляют разнообразную фармакологическую активность, в том числе противовирусную, противоопухолевую [2] и антибактериальную [3]. Ранее нами среди N-бензилпроизводных 5-(фениламино)урацила был выявлен ряд соединений, эффективно подавляющих репликацию ВИЧ-1 и герпесвирусов [4]. В продолжение этих исследований нами осуществлен синтез новых N<sup>1</sup>-моно- и N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-дибензилпроизводных 5-(фениламино)урацила, содержащих замещенные бензильные фрагменты в составе боковой цепи, что обеспечивает, как нами было показано ранее [5], эффективное ингибирование вирусспецифических ферментов.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Синтез различных N-бензилпроизводных 5-(фениламино)урацила и исследование их противовирусной активности *in vitro* в отношении различных ДНК- и РНК-содержащих вирусов.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для <sup>1</sup>H и 100 МГц для <sup>13</sup>C) в ДМСО-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>, используя в качестве элюента смесь 1,2-дихлорэтан – этилацетат (1:1). Пла-

стины 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-(3-Бензоилбензил)-5-(фениламино)урацил (2).** К кипящему раствору 5,0 г (25,5 ммоль) 3-бензоилтолуола в 50 мл безводного тетрагидрофурана при интенсивном освещении светом видимого диапазона добавляют в течение 30 мин раствор 4,5 г (28,2 ммоль) брома в 25 мл тетрагидрофурана, кипятят с защитой от влаги воздуха 4 ч, растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса на кипящей водяной бане и получают продукты бромирования в виде вязкого янтарного масла. Смесь 5,0 г (24,6 ммоль) 5-(фениламино)урацила (1), 50 мл гексаметилдисульфата и 0,05 г хлорида аммония кипятят с защитой от влаги воздуха в течение 1 ч до образования прозрачного раствора, избыток гексаметилдисульфата удаляют в вакууме, остаток растворяют в 50 мл безводного 1,2-дихлорэтана, добавляют раствор продуктов бромирования в 50 мл 1,2-дихлорэтана и кипятят в течение 20 ч. Охлаждают, добавляют 10 мл воды и 2 мл концентрированного гидроксида аммония, перемешивают, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 25 мл холодного 1,2-дихлорэтана, водой, сушат на воздухе, дважды кристаллизуют из 95%-го

этилового спирта и получают 4,35 г золотистого игольчатого кристаллического вещества, выход 46 %, Т. пл. 179–181,5 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5,00 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,65–7,76 м (14 H, арил, NH); 7,81 с (1H,  $\text{H}^6$ ); 11,63 с (1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 53,40; 117,81; 120,22; 121,54; 131,96; 132,00; 132,24; 132,37; 132,45; 133,05; 135,28; 136,19; 138,07; 140,18; 140,59; 141,06; 149,01; 153,35; 165,18; 198,86.

**1-(4-Бензоилбензил)-5-(фениламино) урацил (3)** получают аналогично из 4-бензоилтолуола. Золотистое пластинчатое кристаллическое вещество, выход 51 %, Т. пл. 196,5–198,5 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5,03 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,66–7,76 м (14 H, арил, NH); 7,74 с (1H,  $\text{H}^6$ ); 11,59 с (1H, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 53,53; 118,03; 120,43; 121,67; 130,81; 131,94; 132,23; 132,95; 133,41; 136,05; 137,58; 139,67; 140,40; 145,29; 148,90; 153,32; 165,17; 198,73.

**1-(3-Бензоилбензил)-3-бензил-5-(фениламино)урацил (4)**. Смесь 1,0 г (2,52 ммоль) 1-(3-бензоилбензил)-5-(фениламино) урацила (2) и 1,0 г (7,24 ммоль) тонко измельченного безводного карбоната калия в 25 мл безводного диметилформамида перемешивают при температуре 80–85 °С в течение 30 мин, добавляют 0,35 мл (3,04 ммоль) бензилхлорида и перемешивают при той же температуре в течение 2 ч. Охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 10 мл воды, выдерживают при температуре 0–5 °С в течение суток, образовавшийся осадок отфильтровывают,

промывают водой, сушат на воздухе, кристаллизуют из метилового спирта и получают 0,85 г лимонно-желтого кристаллического вещества, выход 69 %, Т. пл. 122–124,5 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5,04 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,08 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,65–7,76 м (20H, арил, NH); 7,94 с (1H,  $\text{H}^6$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 47,59; 54,67; 117,90; 119,63; 121,69; 130,57; 130,85; 131,71; 131,96; 131,98; 132,28; 132,39; 132,47; 133,04; 135,30; 136,22; 137,22; 140,14; 140,39; 140,62; 140,82; 148,96; 153,47; 163,24; 198,83.

**1-(4-Бензоилбензил)-3-бензил-5-(фениламино)урацил (5)** получают аналогично из 1-(4-бензоилбензил)-5-(фениламино)урацила (3). Светло-желтое кристаллическое вещество, выход 74 %, Т. пл. 135–137,5 °С.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5,07 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,11 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 6,68–7,76 м (20H, арил, NH); 7,88 с (1H,  $\text{H}^6$ ).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 47,67; 54,81; 118,15; 119,89; 121,84; 130,58; 130,83; 130,99; 131,71; 131,94; 132,28; 132,95; 133,41; 136,07; 136,62; 139,73; 140,38; 140,42; 145,05; 148,82; 153,48; 164,27; 198,71.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез  $\text{N}^1$ -моно- и  $\text{N}^1, \text{N}^3$ -добензил-замещенных производных 5-(фениламино)-урацила (1) был основан на разработанном нами методе N-алкилирования триметилсилилпроизводных пиридинового оснований алкилгалогенидами с невысокой реакционной способностью [1] (схема).

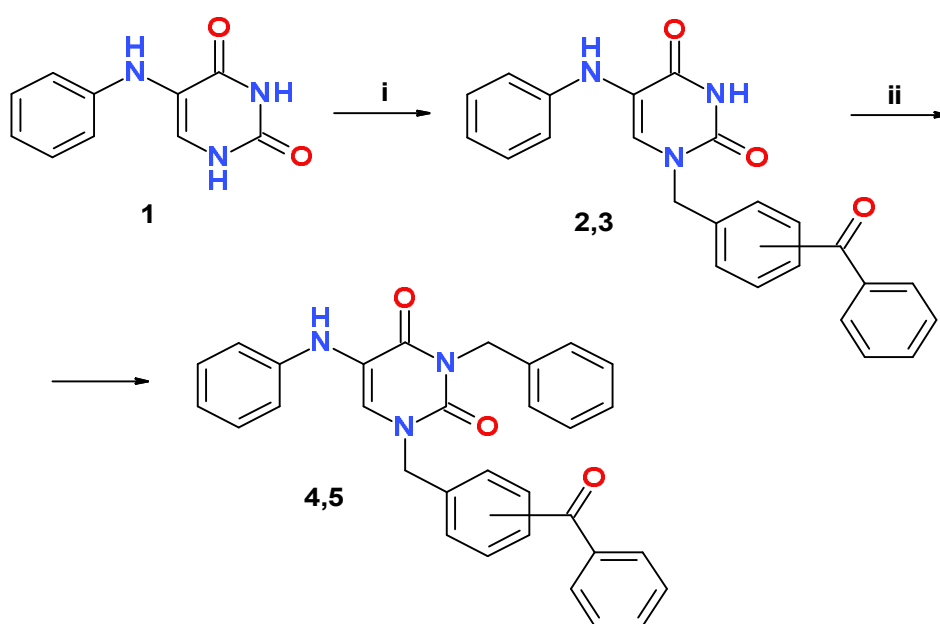


Схема. Синтез N-бензилпроизводных 5-(фениламино)урацила. Условия и реагенты: I) ГМДС,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , кипячение, 1 ч; бензоилбензилбромид, 1,2-дихлорэтан, кипячение, 20 ч; II) бензилхлорид,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ДМФА, 80–85 °С, 2 ч

Кипячение исходного 5-(фениламино)урацила (**1**) в избытке гексаметилдисилазана в присутствии каталитического количества аммония хлорида в течение 1 ч приводит к образованию прозрачного раствора, упаривание которого в вакууме с количественным выходом дает триметилсилилпроизводное 5-(фениламино)урацила. Однако, в отличие от триметилсилилпроизводных урацила, тимина или 6-метилурацила, производное 5-(фениламино)урацила быстро и полностью кристаллизуется при охлаждении, что свидетельствует о его более высокой полярности. Методом спектроскопии ЯМР было установлено, что экзоциклическая аминогруппа 5-(фениламино)урацила (**1**) не подвергается силилированию, и полученный продукт представляет собой 2,4-ди(триметилсилило-кси)-5-фениламинопиримидин. Тем не менее триметилсилилпроизводное 5-(фениламино)урацила легко растворяется в малополярном 1,2-дихлорэтаноле, что способствует успешному селективному N<sup>1</sup>-алкилированию этого соединения.

Взаимодействие триметилсилилпроизводного 5-(фениламино)урацила с бензоилзамещенными бензилбромидами протекает в течение 20 ч при кипячении их раствора в 1,2-дихлорэтаноле с защитой от влаги воздуха. Выход целевых 1-(бензоилбензил)производных 5-(фениламино)урацила (**2**, **3**), составляющий 46–51 %, можно считать достаточно высоким, поскольку алкилирующие агенты не выделялись в индивидуальном состоянии и не подвергались очистке. Заключительное N<sup>3</sup>-бензилирование соединений **2** и **3** бензилхлоридом, приводящее к дибензилпроизводным 5-(фениламино)урацила (**4**, **5**), протекает в «классических» условиях – при нагревании в

среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия, что обеспечивает удовлетворительный (69–74 %) выход конечных продуктов. Противовирусная активность новых соединений **2–5 in vitro** была изучена в Рега институте медицинских исследований (Католический университет, Лёвен, Бельгия). Обнаружено, что 1-(3-бензоилбензил)-5-(фениламино)урацил (**2**) проявляет умеренную активность в клеточной культуре HEL в отношении различных герпесвирусов: цитомегаловируса человека (герпесвирус человека типа 5) и вируса ветряной оспы / опоясывающего лишая (варицелла-зостер вирус, герпесвирус человека типа 3) при невысокой цитотоксичности (см. табл.). Интересно отметить, что активность этого соединения в отношении штамма вируса варицелла-зостер, не кодирующего тимидинкиназу (ТК VZV, штамм 07-1), была значительно выше, чем в отношении вируса, кодирующего этот фермент (ТК<sup>+</sup> VZV, штамм ОКА), в то время как для других противогерпетических агентов, в частности ацикловира, обычно наблюдается обратная закономерность. Это позволяет сделать предположение о том, что соединение **2** является нуклеозидным ингибитором репликации вируса варицелла-зостер. Остальные соединения **3–5** не продемонстрировали заметной противовирусной активности в отношении указанных герпесвирусов. Активности в отношении других ДНК- и РНК-содержащих вирусов: вируса герпеса простого типа 1 и типа 2, вируса оспы, аденовируса, коронавируса, вируса везикулярного стоматита, Коксаки вируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, реовируса, вирусов Синдбис, Пунта Торо и желтой лихорадки, вирусов гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и В обнаружено не было.

#### Противовирусная активность синтезированных соединений

| Соединение  | Противовирусная активность, ЕС <sub>50</sub> , мМ |       |        |       | Цитотоксичность, СС <sub>50</sub> , мМ |
|-------------|---|-------|--------|-------|--|
|             | VZV   |       | HCMV   |       |  |
|             | ОКА   | 07-1  | AD-169 | Davis |  |
| <b>2</b>    | 11,14   | 1,92  | 1,64   | 1,64  | 91,72                                  |
| <b>3</b>    | > 20  | 5,52  | > 20   | > 4   | > 100                                  |
| <b>4</b>    | > 100   | > 100 | > 100  | > 20  | > 100                                  |
| <b>5</b>    | > 100   | > 100 | > 100  | > 20  | > 100                                  |
| Ганцикловир | -   | -     | 0,58   | 0,16  | > 100                                  |
| Ацикловир   | 0,16  | 1,59  | -      | -     | > 100                                  |

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами получен ряд новых производных 5-(фениламино)урацила, содержащих замещенные и незамещенные бензильные фрагменты в положениях N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup> пиримидиновой системы. Целесообразен дальнейший поиск высокоселективных ингибиторов вирусной репродукции для лечения заболеваний, вызываемых цитомегаловирусом человека и вирусом ветряной оспы / опоясывающего лишая на основе соединений этого ряда.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Новиков, М. С. Хим. гетероциклич. соед. / М. С. Новиков, А. А. Озеров, Ю. А. Орлова [и др.]. – 2005. – № 6. – С. 887–892.
- Engel, D. [et al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – № 2. – P. 314–323.
- Kawatkar, S. P. [et al.] // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57. – № 11. – P. 4584–4597.
- Novikov, M. S. [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 18. – № 23. – P. 8310–8314.
- Novikov, M. S. [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – № 19. – P. 5794–5902.