

УДК 615.281.8:547.854

**СИНТЕЗ НОВЫХ 1-[Ω-(4-БРОМФЕНОКСИ)АЛКИЛ]-
И 1-[Ω-(4-БРОМБЕНЗИЛОКСИ)АЛКИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА****Новиков М.С., Озеров А.А.***Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail: m-novikov1@mail.ru*

С целью поиска новых ингибиторов репликации ЦМВ был осуществлен синтез новых структурных аналогов известных анти-ЦМВ агентов. 1-[4-(4-Бромбензилокси)бутил]урацил был получен с выходом 37% путем алкилирования избытка урацила 4-(4-бромбензилокси)бутил-*n*-толуолсульфонатом в растворе диметилформамида в присутствии карбоната калия при температуре 80-85 °С. Синтез 1-[[2-(4-бромбензилокси)этокси]метил]урацила (выход 67%) и 1-[[2-(4-бромбензилокси)этокси]метил]-6-азаурацила (выход 57%) заключался в конденсации исходных 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина или 3,5-бис(триметилсилилокси)-1,2,4-триазина с [2-(4-бромбензилокси)этокси]метилхлоридом в растворе безводного 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре. 1-[2-[2-(4-Бромфенокси)этокси]этил]урацил был получен с выходом 51% путем алкилирования урацила 1-бром-[2-(4-бромфенокси)этокси]этаном в растворе диметилформамида в присутствии карбоната калия при температуре 80-85 °С. Синтезированные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, химическое строение которых подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. Исследованы физико-химические свойства новых соединений.

Ключевые слова: урацил, 6-азаурацил, N-алкилирование, цитомегаловирус человека**SYNTHESIS OF NOVEL 1-[Ω-(4-BROMOPHENOXY)ALKYL]-
AND 1-[Ω-(4-BROMOBENZYLOXY)ALKYL] URACIL DERIVATIVES****Novikov M.S., Ozerov A.A.***Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: m-novikov1@mail.ru*

With the aim of finding new inhibitors of CMV replication the synthesis of new structural analogues of the known anti-CMV agents was carried out. 1-[4-(4-Bromobenzyloxy)butyl]uracil was obtained with a yield of 37% by alkylation of excess of uracil with 4-(4-bromobenzyloxy)butyl-*p*-toluenesulfonate in dimethylformamide solution in the presence of potassium carbonate at a temperature of 80-85 °C. Synthesis of 1-[[2-(4-bromobenzyloxy)ethoxy]methyl]uracil (yield 67%) and 1-[[2-(4-bromobenzyloxy)ethoxy]methyl]-6-azauracil (yield 57%) was based on the condensation of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine or 3,5-bis(trimethylsilyloxy)-1,2,4-triazine with [2-(4-bromobenzyloxy)ethoxy]methyl chloride in anhydrous 1,2-dichloroethane at room temperature. 1-[2-[2-(4-Bromophenoxy)ethoxy]ethyl]uracil was obtained with a yield of 51% by alkylation of uracil with 1-bromo-[2-(4-bromophenoxy)ethoxy]ethane in dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at a temperature of 80-85 °C. The synthesized compounds are white crystalline substances, the chemical structure is confirmed by NMR spectroscopy. The physicochemical properties of new compounds are investigated.

Keywords: uracil, 6-azauracil, N-alkylation, human cytomegalovirus

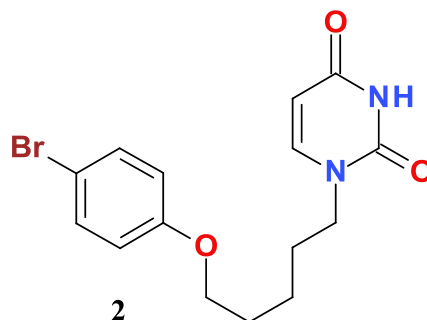
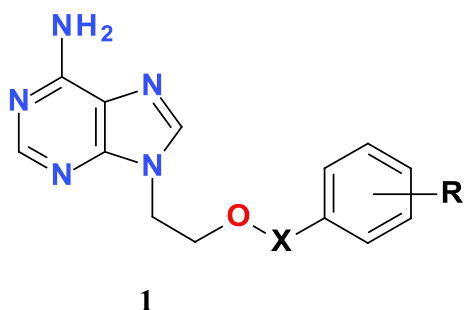
Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является серьезной проблемой современного здравоохранения [5]. На сегодняшний день нет вакцины для профилактики и лечения ЦМВ-инфекции, но существует ряд препаратов, одобренных для лечения вызванных ЦМВ заболеваний в клинике, в частности, ганцикловир, цидофовир и фоскарнет. Данные препараты способны ингибировать ЦМВ-полимеразу и понижать репродукцию вируса у пациентов, у которых были установлены клинические симптомы ЦМВ-инфекции. Однако их использование в клинике сопровождается множеством нежелательных эффектов. В частности, все эти препараты проявляют заметную токсичность. Кроме того, они имеют низкую биодоступность, и для достижения терапевтической концентрации в крови требуется их внутривенное введение [6]. По этой причине поиск новых эффективных и безопасных ингибиторов репликации ЦМВ является актуальной задачей.

Ранее нами был описан ряд производных 9-[2-(фенокси)этил]- и 9-[2-(бензилокси)этил]производных аденина (**1**) (X = ординарная связь, CH₂; R = *o*-, *m*-, *n*-низший алкил, алкокси, арил, галоген) которые проявили мощное анти-ЦМВ действие в наномолярных концентрациях в HEL клеточной культуре [3]. Также нами были синтезированы 1-[ω-(4-бромфенокси)алкил]производные урацила, которые являются новым классом эффективных нуклеозидных ингибиторов репликации ЦМВ. Одним из лидеров соединений этого ряда является 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]урацил (**2**), который блокировал репликацию ЦМВ в HEL клеточной культуре в микромолярной концентрации [7].

Цель исследования

Поиск новых высокоактивных анти-ЦМВ агентов с улучшенными фармакокинетическими характеристиками на основе производных урацила, содержащих в положении

N¹ пиримидинового цикла арилоксиалкильный заместитель и отличающихся строением линкера, связывающего пиримидиновый цикл с ароматическим заместителем.



Материалы и методы 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 «Merk TLS Silica gel 60 F₂₅₄» (Германия), элюент – этилацетат. Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Для препаративной колоночной хроматографии использовали Kieselgel 60–200 μm, 60 Å (Acros Organics, Бельгия). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

1-[4-(4-Бромбензилокси)бутил]урацил (3). Суспензию 3,1 г (27,7 ммоль) урацила и 1,4 г (10,1 ммоль) безводного карбоната калия в 30 мл диметилформамида перемешивают при температуре 80–85 °С в течение 1 ч, добавляют раствор 3,8 г (9,2 ммоль) 4-(4-бромбензилокси)бутил-*n*-толуолсульфоната (4) в 10 мл диметилформамида и перемешивают при той же температуре в течение 24 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток очищают методом флэш-хроматографии, элюируя смесью хлороформ – этиловый спирт (10:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют, упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из этилацетата. Получают 1,2 г (37%) белого мелкокристаллического вещества, Т. пл. 95,5–97,5 °С, *R*_f 0,44. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1,51 квин (2H, *J* = 7,4 Гц, CH₂); 1,63 квин (2H, *J* = 7,4 Гц, CH₂); 3,42 т (2H, *J* = 6,1 Гц, NCH₂); 3,66 т (2H, *J* = 7,1 Гц, OCH₂); 4,41 с (2H, CH₂O); 5,53 д (1H, *J* = 7,8 Гц, Н-5); 7,27 д (2H, *J* = 8,1 Гц, Н-2', Н-6'); 7,53 д (2H, *J* = 8,1 Гц, Н-3', Н-5'); 7,63 д (1H, *J* = 7,8 Гц, Н-6); 11,21 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25,8; 26,4; 47,6; 69,6; 71,3; 101,1; 120,7; 129,8; 131,5; 138,4; 146,0; 151,3; 164,1.

1-[2-(4-Бромбензилокси)этокси]метил]урацил (5). К раствору 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (6), полученного путем силилирования 2,0 г (17,8 ммоль) урацила избытком гексаметилдизилазана, в 30 мл безводного 1,2-дихлорэтана добавляют раствор 5,0 г (17,9 ммоль) 2-(4-бромбензилокси)этокси]метилхлорида (7) в 30 мл безводного 1,2-дихлорэтана, перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, добавляют 10 мл 95% этилового спирта, фильтруют, фильтрат упаривают досуха

при пониженном давлении. Остаток очищают методом флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью хлороформ – этиловый спирт (10:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют, упаривают

в вакууме, кристаллизуют из смеси этилацетат – гексан (2:1) и получают 4,25 г (67%) белого мелкокристаллического вещества, Т. пл. 103,5–104,5 °С, *R*_f 0,39. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3,54 дд (2H, *J* = 5,9 и 3,2 Гц, CH₂); 3,66 дд (2H, *J* = 5,5 и 3,5 Гц, CH₂); 4,44 с (2H, NCH₂); 5,10 с (2H, OCH₂); 5,60 д (1H, *J* = 7,8 Гц, Н-5); 7,26 д (2H, *J* = 8,3 Гц, Н-2', Н-6'); 7,52 д (2H, *J* = 8,3 Гц, Н-3', Н-5'); 7,70 д (1H, *J* = 8,1 Гц, Н-6); 11,33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 68,4; 69,2; 71,5; 76,9; 101,9; 120,7; 129,8; 131,5; 138,2; 145,3; 151,4; 163,9.

1-[2-(4-Бромбензилокси)этокси]метил]-6-азаурацил(9). К раствору 2,4-бис(триметилсилилокси)-1,2,4-триазина (8), полученного силилированием 1,0 г (8,8 ммоль) 6-азаурацила избытком гексаметилдизилазана, в 20 мл безводного 1,2-дихлорэтана добавляют раствор 2,5 г (8,9 ммоль) 2-(4-бромбензилокси)этокси]метилхлорида (7) в 20 мл безводного 1,2-дихлорэтана, перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, добавляют 10 мл 95% этилового спирта, фильтруют, фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают методом флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя смесью хлороформ – этиловый спирт (10:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют, упаривают в вакууме, кристаллизуют из смеси этилацетат – гексан (2:1) и получают 1,8 г (57%) белого кристаллического вещества, Т. пл. 120,5–122,5 °С, *R*_f 0,55. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3,55 дд (2H, *J* = 5,7 и 3,0 Гц, CH₂); 3,71 дд (2H, *J* = 4,9 и 3,0 Гц, CH₂); 4,45 с (2H, NCH₂); 5,20 с (2H, OCH₂); 7,26 д (2H, *J* = 8,3 Гц, Н-2', Н-6'); 7,50 с (1H, Н-5); 7,53 д (2H, *J* = 8,0 Гц, Н-2', Н-6'); 12,22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 68,7; 69,3; 71,5; 79,4; 120,7; 129,8; 131,5; 136,4; 138,2; 148,8; 157,3.

1-[2-[2-(4-бромфенокси)этокси]этил]урацил (10). Суспензию 5,4 г (48,2 ммоль) урацила и 2,5 г (18,1 ммоль) безводного карбоната калия в 50 мл диметилформамида перемешивают при температуре 80–85 °С в течение 1 ч, добавляют 5,2 г (16,1 ммоль) 1-бром-2-[2-(4-бромбензилокси)этокси]этана (11) и перемешивают при той же температуре в течение 36 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, фильтрат упаривают в вакууме, остаток растирают с 20 мл диэтилового эфира, фильтруют, осадок очищают методом флэш-хроматографии, элюируя смесью хлороформ – этиловый спирт (10:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют, упаривают в вакууме,

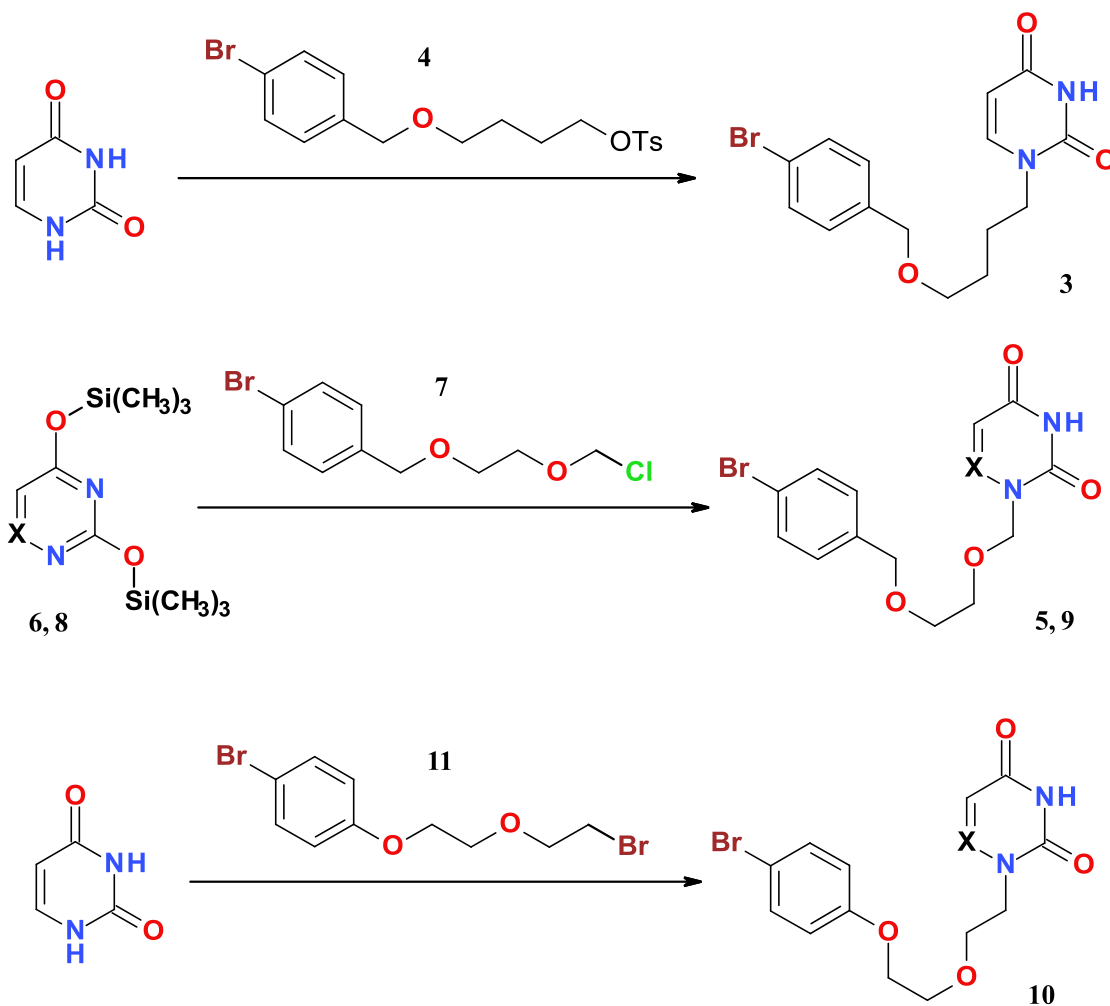
остаток кристаллизуют из смеси изопропиловый спирт – гексан (3:1) и получают 2,9 г (51%) белого мелкокристаллического вещества, Т. пл. 116-118 °С, R_f 0,36. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 3,64 т (2H, $J=5,2$ Гц, CH_2); 3,72 т (2H, $J=5,4$ Гц, CH_2); 3,84 т (2H, $J=5,1$ Гц, CH_2); 4,05 т (2H, $J=5,5$ Гц, CH_2); 5,49 д (1H, $J=7,9$ Гц, Н-5); 6,89 д (2H, $J=9,0$ Гц, Н-2', Н-6'); 7,42 д (2H, $J=9,0$ Гц, Н-3', Н-5'); 11,25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 50,4; 70,7; 71,3; 72,0; 103,7; 115,4; 120,1; 135,5; 149,7; 154,3; 161,1; 167,1.

Результаты исследования и их обсуждение

1-[4-(4-Бромбензилокси)бутил]урацил (3) является изомером высокоактивного в отношении ЦМВ производного урацила 2, которые отличаются друг от друга положением атома кислорода в составе линкера, связывающего ароматический фрагмент и пиримидиновый цикл. Соединение 3 было получено путем алкилирования урацила 4-(4-бромбензилокси)бутил-*n*-толуолсульфонатом (4) в растворе диметилформамида в присутствии безводного кар-

боната калия. Для подавления образования побочного продукта N^1, N^3 -замещения был использован 3-х кратный молярный избыток урацила, при этом выход целевого соединения 3 после хроматографической очистки составил 37%:

Синтез 1-[[2-(4-бромбензилокси)этокси]метил]урацила (5) (X = CH), который также является аналогом соединения 3, заключался в конденсации эквимольных количеств исходных 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (6) (X = CH) и [2-(4-бромбензилокси)этокси]метилхлорида (7). Условия конденсации, а также метод синтеза α -хлорэфиров, родственных соединению 7, ранее нами были опубликованы [2]. В аналогичных условиях путем конденсации 3,5-бис(триметилсилилокси)-1,2,4-триазина (8) (X = N) [4] и хлорэфира 7 был получен 1-[[2-(4-бромбензилокси)этокси]метил]-6-азаурацил (9) (X = N), являющийся 6-аза-аналогом соединения 5.



Так же, как и соединение **5**, 1-[2-[2-(4-бромфенокси)этокси]этил]урацил (**10**) является структурным аналогом анти-ЦМВ агента **2**. Ранее нами был разработан эффективный способ получения 1-[ω -(фенокси)алкил]производных урацила, который заключался в сплавлении при температуре 160–180 °С эквимольных количеств 1-бром- ω -(фенокси)алканов и 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидинов [1, 7, 8]. Однако данный метод не приемлем в случае использования 1-бром-[2-(4-бромфенокси)этокси]этана (**11**), поскольку выделяющийся в результате конденсации триметилбромсилан в жестких условиях способен расщеплять диалкиловые эфиры. По этой причине целевое соединение **10** было получено путем алкилирования урацила бромидом **11** в растворе диметилформамида в присутствии карбоната калия при температуре 80–85 °С. Для подавления образования побочного продукта N¹,N³-замещения также был использован 3-х кратный молярный избыток урацила. При этом выход целевого соединения **10** после хроматографической очистки составил 51 %.

Заключение

Осуществлен синтез 4 новых, ранее не описанных в литературе 1-[ω -(4-бромфенокси)- и ω -(4-бромбензилокси)алкил]производных урацила, являющихся структурными аналогами известных противовирусных агентов. Исследованы физико-химические и спектральные свойства полученных веществ. Новые соединения представляют значительный интерес в ка-

честве потенциальных ненуклеозидных ингибиторов репродукции цитомегаловируса человека.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 13-04-01391а.

Список литературы

1. Новиков М.С., Озеров А.А. Силильный метод синтеза 1-[2-(фенокси)этил]урацилов // Хим. гетероциклич. соед. – 2005. – № 7. – С. 1071–1076.
2. Новиков М.С., Озеров А.А., Брель А.К., Солодунова Г.Н., Озерова Т.П. Синтез ациклических аналогов пиримидиновых нуклеозидов с ароматическим ядром в боковой цепи // Хим. гетероциклич. соед. – 1996. – № 3. – С. 380–385.
3. Петров В.И., Озеров А.А., Новиков М.С., Паннекуик К., Бальзарини Я., Де Клерк Э. // 9-(2-Арилоксиэтил) производные аденина – новый класс противовирусных агентов ненуклеозидной природы // Хим. гетероциклич. соед. – 2003. – № 9. – С. 1389–1397.
4. Bailey S., Shanks C.T., Harnden M.R. Novel acyclonucleosides. Part I. 2,3-Dihydroxy-1-methoxypropyl- and 3-hydroxy-1-methoxypropyl-substituted pyrimidines // Nucleosides Nucleotides. – 1985. – Vol. 4. – № 5. – P. 565–585.
5. Griffiths P., Baraniak I., Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus // J. Pathol. – 2015. – Vol. 235. – № 2. – P. 288–297.
6. Mercorelli B., Lembo D., Palu G., Loregian A. Early inhibitors of human cytomegalovirus: state-of-art and therapeutic perspectives // Pharmacol. Ther. – 2011. – Vol. 131. – № 3. – P. 309–329.
7. Novikov M.S., Babkov D.A., Paramonova M.P., Khandzhinskaya A.L., Ozerov A.A., Chizhov A.O., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. Synthesis and anti-HCMV activity of 1-[ω -(phenoxy)alkyl]uracil derivatives and analogues thereof // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – № 14. – P. 4151–4157.
8. Novikov M.S., Ivanova O.N., Ivanov A.V., Ozerov A.A., Valuev-Elliston V.T., Temburnikar K., Gurskaya G.V., Kochetkov S.N., Pannecouque C., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. 1-[2-(2-Benzoyl- and 2-benzylphenoxy)ethyl]uracils as potent anti-HIV-1 agents // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – № 19. – P. 5794–5802.