

УДК 615.281.8:547.854

## СИНТЕЗ 3-[БЕНЗИЛ(НАФТИЛМЕТИЛ)]ПРОИЗВОДНЫХ 1-[5-(4-БРОМФЕНОКСИ)-ПЕНТИЛ]УРАЦИЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕПРОДУКЦИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА

Парамонова М.П., Озеров А.А., Новиков М.С.

*Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, e-mail: mp\_paramonova@mail.ru*

Осуществлен синтез нового ряда 1,3-дизамещенных производных урацила в качестве потенциальных ненуклеозидных ингибиторов репродукции цитомегаловируса человека. Взаимодействие 1-бром-5-(4-бромфенокси)пентана с эквимолярным количеством 2,4-ди(триметилсилилокси)пиримидина в отсутствие растворителя при температуре 160–170 °С в течение 1 ч приводит с выходом 76% после гидролиза и препаративной хроматографии на силикагеле к 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]урацилу. Его последующее алкилирование бензилхлоридами или бромидами в среде безводного диметилформамида в присутствии карбоната калия при комнатной температуре дает соответствующие 3-бензилпроизводные, выход которых составил 78–91%. При использовании в качестве алкилирующих агентов нафтил-1(2)-метилгалогенидов выход был несколько ниже и составил 65–78%. Синтезированные соединения представляют собой белые кристаллические вещества, химическое строение которых подтверждено методами ЯМР-спектроскопии. Исследованы физико-химические свойства новых соединений.

**Ключевые слова:** урацил, феноксипентил, алкилирование, цитомегаловирус

## SYNTHESIS OF 3-[BENZYL(NAPHTHYLMETHYL)] DERIVATIVES OF 1-[5-(4-BROMO-PHENOXY)PENTYL]URACIL AS POTENTIAL INHIBITORS OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS REPRODUCTION

Paramonova M.P., Ozerov A.A., Novikov M.S.

*Volgograd Medical Scientific Centre, Volgograd, e-mail: mp\_paramonova@mail.ru*

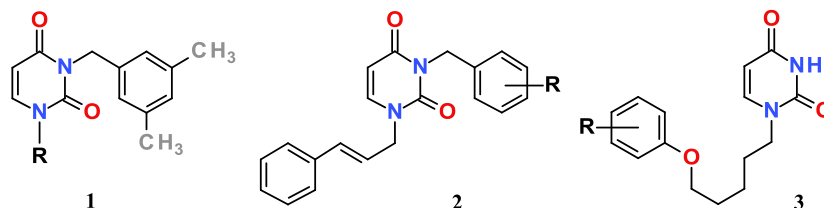
Synthesis of novel series of 1,3-disubstituted uracil derivatives as potential non-nucleoside inhibitors of human cytomegalovirus reproduction was carried out. Interaction of 1-bromo-5-(4-bromophenoxy)pentane with an equimolar amount of 2,4-bis(trimethylsilyloxy)pyrimidine in the absence of solvent at 160–170 °C during 1 hour leads to 1-[5-(4-bromophenoxy)pentyl]uracil in yield of 76% after hydrolysis and preparative chromatography on silica gel. Its subsequent alkylation with benzyl chloride or bromide in anhydrous dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at room temperature gives the corresponding 3-benzyl derivatives in yield of 78–91%. The yield of target compounds was somewhat lower at 65–78% when naphthyl-1(2)-methyl halide used as alkylating agents. 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, phenoxy-pentyl, alkylation, cytomegalovirus

Цитомегаловирус человека (ЦМВ) является представителем семейства *Herpesviridae* и принадлежит к подсемейству *Betaherpesvirinae*. Одной из ключевых характеристик герпесвирусов, в том числе ЦМВ, является их способность устанавливать инфекцию латентного характера, которая может реактивироваться при понижении иммунного статуса. ЦМВ инфицировано до 90% взрослого городского населения, однако у здоровых людей эта инфекция обычно протекает бессимптомно. При ослабленном иммунитете этот вирус представляет серьезную угрозу для жизни пациентов, особенно у больных СПИДом, реципиентов трансплантации, а также у новорожденных. ЦМВ способен проникать через плаценту и инфицировать плод, что ведет к мертворождению и врожденным уродствам. Кроме того, исследования показали, что ЦМВ может быть причиной аутоиммунных расстройств, диабета и атеросклероза [3].

Анти-ЦМВ лекарственные средства, которые в настоящий момент используют-

ся в клинике для лечения ЦМВ-инфекции, включают ганцикловир [6], цидофовир [5] и фоскарнет [4]. Данные препараты способны ингибировать синтез вирусной ДНК, катализируемый ЦМВ-полимеразой 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 [2]. Кроме того, они имеют низкую биодоступность, и для достижения необходимого уровня препаратов в крови требуется их внутривенное введение. Следует также отметить, что для достижения положительно результата в лечении ЦМВ-инфекции необходима длительная терапия, что, в свою очередь, приводит к возникновению резистентных вариантов ЦМВ [10]. Следовательно, поиск новых высокоэффективных анти-ЦМВ агентов является актуальной задачей.



Ранее в литературе был описан ряд производных урацила **1**, содержащих в положении 3 пиримидинового цикла 3,5-диметилбензильный фрагмент. Данные соединения проявили выраженный ингибиторный эффект в отношении ЦМВ и вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) [7]. Нами был обнаружен ряд 1-циннамил-3-бензилпроизводных урацила **2**, которые также были активны как в отношении ЦМВ, так и в отношении ВИЧ-1 [9]. Недавно нами были описаны новые 1-[5-(феноксипентил)]производные урацила **3**, которые проявили мощную анти-ЦМВ активность *in vitro* [8].

#### Цель исследования

Поиск новых ингибиторов репродукции ЦМВ на основе 1-[5-(4-бромфеноксипентил)]производных урацила, содержащих в положении 3 пиримидинового цикла бензильный или нафтилметильный заместитель.

#### Материалы и методы исследования

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре «Bruker Avance 400» (400 МГц для  $^1\text{H}$  и 100 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в ДМСО- $\text{D}_6$ , внутренний стандарт тетраметилсилан. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах «Merk TLS Silica gel 60  $F_{254}$ » (Германия), используя в качестве элюента этилацетат (А) или смесь этилацетат – 1,2-дихлорэтан (1:1) (Б). Пластины проявляли с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Для препаративной колоночной хроматографии использовали Kieselgel 60-200  $\mu\text{m}$ , 60 А (Acros Organics, Бельгия). Температуры плавления измерены в стеклянных капиллярах на приборе «Mel-Temp3.0» (Laboratory Devices Inc., США).

**1-[5-(4-Бромфеноксипентил)]урацил (6).** Смесь 1,0 г (8,92 ммоль) урацила и 0,15 г (2,80 ммоль) хлорида аммония в 20 мл гексаметилдисилазана (ГМДС) кипятили в течение 12 ч с защитой от влаги воздуха до образования прозрачного раствора. Избыток ГМДС удалили при пониженном давлении, к остатку – бесцветному прозрачному маслу 2,4-ди(триметилсилилокси)пиримидина (**5**) прибавили 2,9 г (9,01 ммоль) 1-бром-5-(4-бромфеноксипентана) (**4**), нагревали с защитой от влаги воздуха при 160–170 °С в течение 1 ч и оставили на ночь при комнатной температуре. К реакционной массе добавили 40 мл этилацетата и 10 мл изопропилового спирта. Через 30 мин выделившийся осадок отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме досуха, остаток растворили в 10 мл хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ – метанол (10:1). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли, упаривали в вакууме и остаток перекристаллизовали из смеси изопропиловый спирт – ДМФА. По-

лучили 2,4 г белого кристаллического вещества, выход 76%, Т. пл. 125–127 °С,  $R_f$  0,50 (А). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,39 квин (2H,  $J=8,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,62 квин (2H,  $J=7,2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,71 квин (2H,  $J=7,2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,66 т (2H,  $J=7,2$  Гц,  $\text{NCH}_2$ ); 3,92 т (2H,  $J=6,3$  Гц,  $\text{OCH}_2$ ); 5,55 дд (1H,  $J=7,8$  и 2,2 Гц, Н-5); 6,87 д (2H,  $J=9$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,41 д (2H,  $J=8,9$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,64 д (1H,  $J=7,8$  Гц, Н-6); 11,23 с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 22,8; 28,6; 47,8; 68,0; 101,3; 112,2; 117,1; 132,5; 146,2; 151,4; 158,3; 164,3.

Общий метод получения 3-бензил- и 3-нафтилметилпроизводных 1-[5-(4-бромфеноксипентил)]урацила **8** – **15**.

Смесь 1,0 г (2,83 ммоль) 1-[5-(4-бромфеноксипентил)]урацила (**6**) и 0,6 г (4,34 ммоль)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 15 мл ДМФА перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, затем охладили до комнатной температуры, добавили 3,05 ммоль соответствующего бензил- или нафтилметилгалогенида и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 36 ч. Реакционную массу профильтровали, фильтрат упарили в вакууме, остаток экстрагировали горячим хлороформом (3×50 мл), объединенный экстракт упарили при пониженном давлении и остаток перекристаллизовали из смеси этилацетат – гексан (1 : 1).

**1-[5-(4-Бромфеноксипентил)]-3-бензилурацил (8).** Выход 78%, Т. пл. 96–98 °С,  $R_f$  0,67 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,38 (2H, квин,  $J=7,0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,65 (2H, квин,  $J=7,2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,71 (2H, квин,  $J=7,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,74 (2H, т,  $J=7,1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,91 (2H, т,  $J=6,2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4,99 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,75 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-5); 6,87 (2H, д,  $J=8,7$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,21–7,31 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7,42 (2H, д,  $J=8,7$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,75 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-6). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 22,4; 28,1; 28,2; 43,4; 48,6; 67,5; 100,1; 111,8; 116,7; 127,1; 127,5; 128,3; 132,1; 137,2; 144,5; 151,1; 157,9; 162,4.

**1-[5-(4-Бромфеноксипентил)]-3-(3,5-дихлорбензил)урацил (9).** Выход 80%, Т. пл. 82–83 °С,  $R_f$  0,74 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,35 (2H, квин,  $J=6,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,63 (2H, квин,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,69 (2H, квин,  $J=7,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,73 (2H, т,  $J=7,1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,89 (2H, т,  $J=6,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4,94 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,75 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-5); 6,84 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,25 (2H, д,  $J=1,8$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,39 (2H, д,  $J=8,9$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,44 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, Н-4); 7,73 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-6). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 26,5; 32,2; 32,3; 46,9; 52,8; 71,7; 104,3; 115,9; 120,9; 130,5; 131,1; 136,3; 138,2; 145,5; 149,0; 155,3; 162,1; 166,7.

**1-[5-(4-Бромфеноксипентил)]-3-(3,4-дихлорбензил)урацил (10).** Выход 89%, Т. пл. 94–95 °С,  $R_f$  0,69 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,38 (2H, квин,  $J=7,8$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,66 (2H, квин,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,70 (2H, квин,  $J=7,7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,74 (2H, т,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,92 (2H, т,  $J=6,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4,96 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,72 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-5); 6,85 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,23 (1H, дд,  $J=8,4$  и 2,1 Гц, Н-5); 7,38 (2H, д,  $J=8,9$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,47 (1H, д,  $J=1,9$  Гц, Н-2');

7,49 (1H, д,  $J=8,2$  Гц, Н-6»); 7,67 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-6). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 26,5; 32,1; 32,3; 46,8; 52,9; 71,9; 104,4; 116,0; 121,1; 132,2; 133,9; 134,2; 134,7; 135,2; 136,3; 142,5; 148,7; 155,4; 162,2; 166,6.

**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-(2,4-дихлорбензил)урацил (11).** Выход 91%, Т. пл. 102–103 °С,  $R_f$  0,71 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,39 (2H, квин,  $J=7,5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,67 (2H, квин,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,70 (2H, квин,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,75 (2H, т,  $J=7,2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,92 (2H, т,  $J=6,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 5,02 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,75 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-5); 6,85 (2H, д,  $J=8,8$  Гц, Н-3', Н-5'); 6,94 (1H, д,  $J=8,3$  Гц, Н-6»); 7,27 (1H, дд,  $J=8,4$  и 2,0 Гц, Н-5»); 7,38 (2H, д,  $J=8,9$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,53 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, Н-3»); 7,73 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-6). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 26,5; 32,1; 32,3; 45,3; 52,9; 72,0; 104,3; 116,0; 121,1; 131,5; 132,5; 132,9; 136,3; 136,5; 136,9; 137,5; 148,8; 155,3; 162,2; 166,6.

**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-(2,5-дихлорбензил)урацил (12).** Выход 87%, Т. пл. 137,5–139 °С,  $R_f$  0,77 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,40 (2H, квин,  $J=8,0$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,69 (2H, квин,  $J=7,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,72 (2H, квин,  $J=7,1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,77 (2H, т,  $J=6,9$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,93 (2H, т,  $J=6,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 5,03 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,77 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-5); 6,87 (2H, д,  $J=8,8$  Гц, Н-3', Н-5'); 6,94 (1H, д,  $J=8,3$  Гц, Н-6»); 7,27 (1H, дд,  $J=8,4$  и 2,0 Гц, Н-5»); 7,38 (2H, д,  $J=8,9$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,53 (1H, д,  $J=2,0$  Гц, Н-3»); 7,73 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-6). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 26,5; 32,1; 32,3; 45,6; 52,9; 72,0; 104,3; 116,1; 121,1; 130,8; 132,7; 135,2; 136,3; 136,5; 139,2; 142,5; 146,7; 155,3; 162,1; 166,6.

**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-(нафтил-1-метил)урацил (13).** Выход 78%, Т. пл. 112–113 °С,  $R_f$  0,73 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,40 (2H, квин,  $J=7,7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,66–1,73 (4H, м,  $\text{CH}_2 \times 2$ ); 3,77 (2H, т,  $J=7,2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,92 (2H, т,  $J=6,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 5,48 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,78 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-5); 6,85 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,04 (1H, д,  $J=7,1$  Гц, Н-2»); 7,36 (1H, т,  $J=7,7$  Гц, Н-3»); 7,39 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,53 (1H, т,  $J=7,7$  Гц, Н-7»); 7,58 (1H, т,  $J=6,9$  Гц, Н-6»); 7,74 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-6); 7,79 (1H, д,  $J=8,2$  Гц, Н-4»); 7,93 (1H, д,  $J=8,0$  Гц, Н-5»); 8,20 (1H, д,  $J=8,4$  Гц, Н-8»). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 26,5; 32,2; 32,3; 45,5; 52,9; 72,0; 104,4; 116,0; 121,1; 126,7; 127,2; 129,4; 130,0; 130,4; 131,4; 132,8; 134,8; 136,3; 137,5; 148,6; 155,5; 162,2; 166,8.

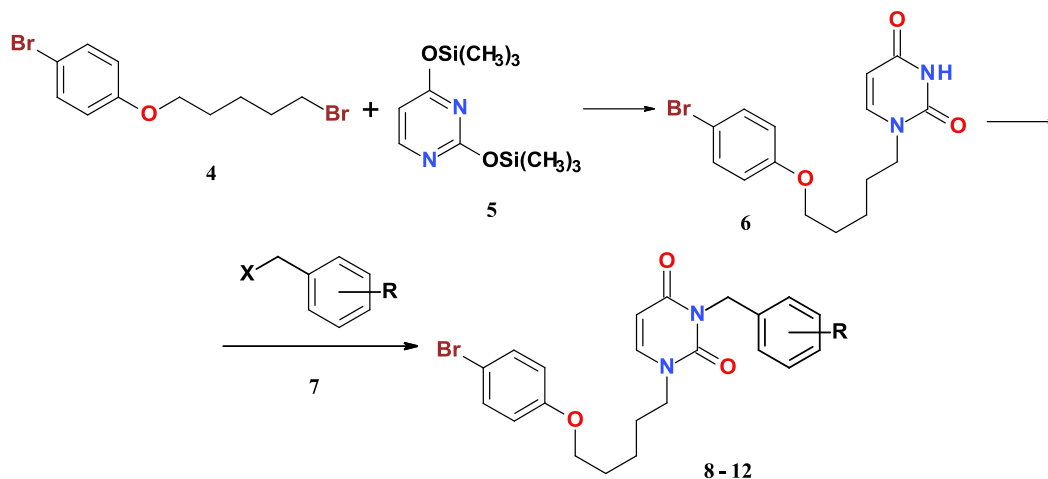
**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-(4-бромнафтил-1-метил)урацил (14).** Выход 65%, Т. пл. 92,5–93,5 °С,  $R_f$  0,65 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),

$\delta$ , м. д.: 1,50 (2H, квин,  $J=5,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,73–1,84 (4H, м,  $\text{CH}_2 \times 2$ ); 3,77 (2H, т,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,90 (2H, т,  $J=6,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 5,60 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,82 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-5); 6,75 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,17 (1H, д,  $J=8,1$  Гц, Н-2»); 7,18 (1H, д,  $J=7,8$  Гц, Н-3»); 7,38 (2H, д,  $J=9,1$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,61–7,64 (2H, м, Н-6», Н-6»); 7,69 (1H, д,  $J=7,7$  Гц, Н-6); 8,26–8,32 (2H, м, Н-5», Н-8»). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 22,9; 28,5; 28,6; 41,6; 49,6; 67,5; 101,5; 112,7; 116,1; 122,5; 123,8; 125,1; 126,9; 127,0; 127,8; 129,2; 131,8; 131,9; 132,1; 132,4; 142,4; 151,4; 157,9; 162,9.

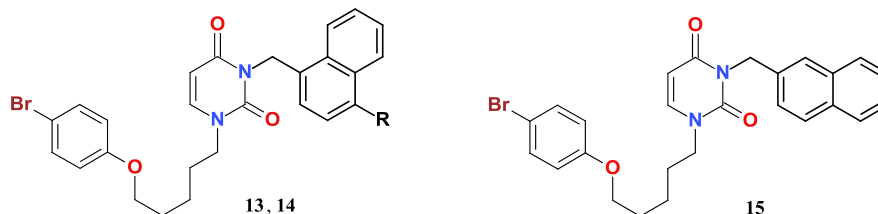
**1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-(нафтил-2-метил)урацил (15).** Выход 67%, Т. пл. 91–93 °С,  $R_f$  0,72 (Б). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 1,37 (2H, квин,  $J=7,9$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,65 (2H, квин,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 1,70 (2H, квин,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,75 (2H, т,  $J=7,3$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3,89 (2H, т,  $J=6,4$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 5,15 (2H, с,  $\text{ArCH}_2$ ); 5,77 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-5); 6,84 (2H, д,  $J=9,0$  Гц, Н-3', Н-5'); 7,40 (2H, д,  $J=9,1$  Гц, Н-2', Н-6'); 7,41–7,48 (3H, ароматические Н); 7,73 (1H, с, Н-1»); 7,76 (1H, д,  $J=7,9$  Гц, Н-6); 7,82–7,86 (3H, м, ароматические Н). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. д.: 26,5; 32,2; 32,3; 47,8; 52,8; 71,3; 104,4; 116,0; 120,9; 130,0; 130,1; 130,2; 130,4; 131,7; 131,8; 132,1; 136,3; 136,4; 137,0; 139,0; 148,7; 155,4; 162,1; 166,7.

### Результаты исследования и их обсуждение

Синтез целевых соединений был осуществлен путем конденсации эквимольных количеств 1-бром-5-(4-бромфенокси)пентана (4) и 2,4-бис(триметилсилилокси)пиримидина (5), который получали путем кипячения исходного урацила в избытке гексаметилдисилазана, при 160–170 °С в течение 1 ч с защитой от влаги воздуха без использования какого-либо растворителя в соответствии с ранее описанным методом [1, 8]. При этом образовывался исключительно 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]-урацил (6), выход которого составил 76%. Его последующая обработка бензилгалогенидами 7 (X = Cl или Br) в растворе ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  привела с выходом 78–91% к 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]-3-бензилпроизводным урацила 8–12:



В аналогичных условиях N-алкилирование 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]урацила (6) нафтилметилбромидами привело к 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]-3-(нафтил-1-метил)- (13), 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]-3-(4-бромнафтил-1-метил)- (14) и 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]-3-(нафтил-2-метил)урацилу (15), выход которых составил 65–78 % (таблица):



Выход и физико-химические свойства синтезированных соединений

Соединение	R	Выход, %	Т. пл., °С	R <sub>f</sub>
8	H	78	96–98	0,67
9	3,5-Cl <sub>2</sub>	80	82–83	0,74
10	3,4-Cl <sub>2</sub>	89	94–95	0,69
11	2,4-Cl <sub>2</sub>	91	102–103	0,71
12	2,5-Cl <sub>2</sub>	87	137,5–139	0,77
13	H	78	112–113	0,73
14	Br	65	92,5–93,5	0,65
15	–	67	91–93	0,72

### Заключение

Осуществлен синтез 8 новых, ранее не описанных в литературе 1-[5-(4-бромфенокси)пентил]производных урацила, дополнительно содержащих в положении 3 пиримидинового цикла бензильный или нафтилметильный заместитель. Исследованы физико-химические и спектральные свойства полученных веществ. Новые соединения представляют значительный интерес в качестве потенциальных нуклеозидных ингибиторов репродукции цитомегаловируса человека.

*Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 15-44-02299 р\_поволжье\_а.*

### Список литературы

- Новиков М.С., Озеров А.А. Силильный метод синтеза 1-[2-(фенокси)этил]урацилов // Хим. гетероцикл. соед. – 2005. – № 7. – С. 1071–1076.
- Bedard J., May S., Lis M., Tryphonas L., Drach J., Huffman J., Sidwell R., Chan L., Bowlin T., Rando R. Comparative study of the anti-human cytomegalovirus activities and toxicities of a tetrahydrofuran phosphonate analogue of guanosine and cidofovir // Antimicrob. Agents Chemother. – 1999. – Vol. 43. – P. 557–567.
- Caposo P., Orloff S.L., Streblov D.N. The role of cytomegalovirus in angiogenesis // Virus Res. – 2011. – Vol. 157. – № 2. – P. 204–211.
- Chrip P., Clissold S.P. Foscarnet. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis // Drugs. – 1991. – Vol. 41. – P. 104–129.
- De Clercq E. Therapeutic potential of HPMPC as an antiviral drug // Rev. Med. Virol. – 1993. – Vol. 3. – P. 85–96.
- Faulds D., Heel R.C. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections // Drugs. – 1990. – Vol. 39. – P. 597–638.
- Maruyama T., Demizu Y., Kozai S., Witvrouw M., Pannecouque C., Balzarini J., Snoeck R., Andrei G., De Clercq E. Antiviral activity of 3-(3,5-dimethylbenzyl)uracil derivatives against HIV-1 and HCMV // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2007. – Vol. 26. – № 10–12. – P. 1553–1558.
- 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.
- Novikov M.S., Valuev-Elliston V.T., Babkov D.A., Paramonova M.P., Ivanov A.V., Gavryushov S.A., Khandzhinskaya A.L., Kochetkov S.N., Pannecouque C., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. N1,N3-disubstituted uracils as non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21. – № 5. – P. 1150–1158.
- Smith I.L., Taskintuna I., Rahhal F.M., Powell H.C., Ai E., Mueller A.J., Spector S.A., Freeman W.R. Clinical failure of CMV retinitis with intravitreal cidofovir is associated with antiviral resistance // Arch. Ophthalmol. – 1998. – Vol. 116. – P. 178–185.