

М. Б. Навроцкий

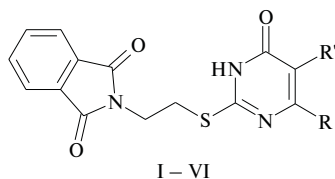
СИНТЕЗ И ANTI-BИЧ-1 АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-[(2-ФТАЛИМИДОЭТИЛ)ТИО]-4(3Н)-ПИРИМИДИНОНА

Волгоградский Научный Центр РАМН и Администрации Волгоградской области

Путем S-алкилирования производных 2-тиоурацила (VII–XII) были получены соответствующие 2-[(2-фталимидоэтил)тио]-4(3Н)-пиримидиноны, некоторые из которых проявили анти-ВИЧ-1 активность в микромолярных концентрациях. Наиболее активным оказалось соединение I – 6-метил-2-[(2-фталимидоэтил)тио]-4(3Н)-пиримидинон.

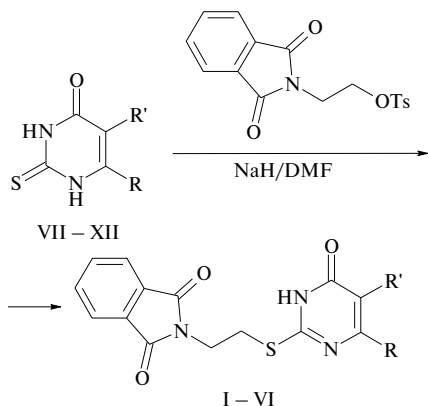
Производные 6-(арилметил)-2-тиоурацила, содержащие гомоалкильный заместитель при атоме серы, обладают анти-ВИЧ-1 активностью [1–4]. В то же время производные, содержащие гетероалкильный радикал при атоме серы, в этом плане изучены недостаточно [5–7].

С целью более детального установления взаимосвязи между строением заместителей при атоме серы и в положении 6 4(3Н)-пиримидинона и анти-ВИЧ-1 активностью новых производных 2-тиоурацила нами были синтезированы и исследованы новые производные общей формулы:



где: R = CH₃ (I, VI), n-C₃H₇ (II), C₆H₅CH₂ (III), 2,6-F₂C₆H₃CH₂ (IV), 2-F-6-ClC₆H₃CH₂ (V); R' = H (I–V), CH₃ (VI).

Соединения I – VI были получены путем S-алкилирования соответствующих 2-тиоурацилов (VII – XII) тозилатом 2-фталимидоэтанола в диметилформамиде в присутствии гидроксида натрия:



Попытки алкилирования производных 2-тиоурацила в присутствии карбоната калия в ДМФА (снижение выхода) или метилата натрия в метаноле (протекание элиминирования, вместо нуклеофильного замещения) привели к неудовлетворительным результатам. Свойства полученных производных 2-[(2-фталимидоэтил)тио]-4(3Н)-пиримидинона приведены в табл. 1.

Алкилирующий агент был получен путем тозилирования N-(2-гидроксиэтил)фталимида тозилхлоридом в присутствии пиридина в безводном дихлорметане.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР регистрировали на приборах Varian Mercury-300 ВВ (300,73 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. Масс-спектры получены на приборе Varian-Mat 111 при интенсивности электронного удара 70 эВ в режиме прямого ввода. Чистота полученных веществ доказана методом ТСХ на пластинах Sorbfil. Температура плавления полученных веществ определялась на приборе MelTemp 3.0 при скорости нагрева 10 °С/мин.

Тозилат 2-фталимидоэтанола. К раствору 2-фталимидоэтанола (4,42 г, 23,1 ммоль) в смеси безводного дихлорметана (45 мл) и безводного пиридина (5,48 г, 5,6 мл, 69,3 ммоль), охлажденному до –20 °С, в один прием прибавляется 4,85 г (25,4 ммоль) тозилхлорида. Полученная смесь выдерживается при –20 °С до полного растворения тозилхлорида, а затем — 18 ч при 0 °С. Реакционная масса промывается 1 н. серной кислотой (2 · 75 мл) и водой (2 · 50 мл), осушается и концентрируется в вакууме, а остаток перекристаллизуется. Выход — 5,27 г (66 %), бесцветное кристаллическое вещество. Т. пл. 138–142 °С (Me₂CO). R_f = 0,85 (5 % MeOH/CH₂Cl₂).

6-(2,6-Дифторбензил)-2-[(2-фталимидоэтил)тио]-4(3Н)-пиримидинон. К суспензии 0,09 г (3,8 ммоль) гидроксида натрия в абсолютном ДМФА (10 мл) прибавляется 6-(2,6-дифторбензил)-2-тиоурацил (1 г, 3,7 ммоль). Полученная смесь перемешивается в инертной атмосфере 45 мин, затем к ней прибавляется 1,45 г

Таблица 1
Физико-химические свойства и выход соединений I – VI

Соединение	Брутто-формула	Температура плавления, °С	Растворитель для кристаллизации	Выход, %
I	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	225 – 227	Этанол	83
II	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	174,5 – 176	Ацетонитрил	61
III	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	195 – 198	Этанол — ДМСО	62
IV	C ₂₁ H ₁₄ F ₂ N ₃ O ₃ S	270,5 – 272,5	Этанол — ДМСО	73
V	C ₂₁ H ₁₃ ClF ₂ N ₃ O ₃ S	230 – 232	Этанол — ДМСО	62
VI	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	234 – 236	Этанол — ДМСО	51

(4,2 ммоль) тозилата 2-фталимидаэтанол в 5 мл абсолютного ДМФА. Реакционная смесь перемешивается в течение недели, фильтруется и концентрируется в вакууме. Остаток размешивается с водой (150 мл), нейтрализуется уксусной кислотой и фильтруется. Осадок с фильтра сушится на воздухе и кристаллизуется. Выход — 1,15 г (73 %), бесцветное мелкокристаллическое вещество. Т. пл. 240,5 – 242,5 °С (EtOH — ДМСО).

ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3,21 – 3,25 (т, 2H, CH_2), 3,70 – 3,75 (т, 4H, $2CH_2$), 5,74 (шир. с, 1H, CH (пиримидин)), 7,01 – 7,10 (м, 2H, $H_{3,5}$ (2,6-дифторфенил)), 7,27 – 7,37 (м, 1H, H_4 (2,6-дифторфенил)), 7,76 – 7,83 (м, 4H, $H_{2,3,4,5}$ (фталимид)), 12,42 (шир. с, 1H, NH).

Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$): 427 (M^+ , 19,9 %), 281 (55,5 %), 267 (49,3 %), 253 (97,9 %), 221 (17,1 %), 146 (100 %), 113 (46,6 %).

Экспериментальная биологическая часть

Исследования цитотоксичности и анти-ВИЧ-1 активности полученных веществ были выполнены на колониях клеток CEMSS согласно [8].

Установлено, что изученные соединения обладают различной анти-ВИЧ-1 активностью, среди которых наиболее активно соединение I (табл. 2). Активность соединений снижается при увеличении объема заместителя в положении 6 пиримидинового цикла и введении заместителя в положение 5 пиримидинового цикла.

SYNTHESIS AND ANTI-HIV-1 ACTIVITY OF NEW 2-[(2-PHTHALIMIDOETHYL)-THIO]-4(3H)-PYRIMIDINONE DERIVATIVES

M. B. Navrotskii

Volgograd Scientific Center, Russian Academy of Medical Sciences and the Administration of the Volgograd Region, Volgograd, Russia

A series of new 2-[(2-phthalimidoethyl)thio]-4(3H)-pyrimidinones (I – VI) were obtained through S-alkylation of the corresponding 2-thiouracils (VII–XII) with 2-(tosyloxyethyl)phthalimide. Some of the synthesized compounds inhibited HIV-1 replication in the micromolar concentration range. Among these, the most active compound is 6-methyl-2-[(2-phthalimidoethyl)-4(3H)-pyrimidinone.

Таблица 2
Анти-ВИЧ-1 активность и цитотоксичность соединений I, II, IV, VI

Соединение	ЭК ₅₀ , мкмоль ¹	ЦК ₅₀ , мкмоль ²	ИС ₅₀ (ЦК ₅₀ /ЭК ₅₀)
I	1,9	117,0	61,6
II	86,3	> 100	> 1,2
IV	17	> 100	> 5,9
VI	> 100	> 100	—

¹ (концентрация вещества, ингибирующая цитопатические эффекты ВИЧ-1 на 50 %)

² (концентрация вещества, в которой оно вызывает цитопатические эффекты у 50 % клеток колонии)

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, et al., *J. Med. Chem.*, **38**(17), 3258 – 3263 (1995).
2. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, et al., *J. Med. Chem.*, **40**(10), 1447 – 1454 (1997).
3. A. Mai, M. Artico, G. Sbardella, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(4), 619 – 627 (1999).
4. A. Mai, G. Sbardella, M. Artico, et al., *J. Med. Chem.*, **44**(16), 2544 – 2554 (2001).
5. М. Б. Навроцкий, *Хим.-фарм. журн.*, **37**(9), 33 – 35 (2003).
6. G. Sbardella, A. Mai, M. Artico, et al., *Med. Chem. Res.*, **10**(1), 30 – 39 (2000).
7. O. S. Pedersen, L. Petersen, M. Brandt, et al., *Monatsh. Chem.*, **130**(12), 1499 – 1512 (1999).
8. R. Pawels, J. Balzarini, M. Baba, et al., *J. Virol. Methods*, **20**, 309 – 321 (1988).

Поступила 12.04.04