

УДК 577.113.3.017

Синтез и противовирусные свойства 1-замещенных 3-[ω -(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)алкил]-производных урацила

М. П. Парамонова¹, А. Л. Хандажинская^{2*}, А. А. Озеров¹, С. Н. Кочетков², R. Snoeck³, G. Andrei³, М. С. Новиков¹

¹Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 400131 Россия

²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, 119991 Россия

³Rega Institute for Medical Research, KU Leuven, Herestraat 49 bus 1043, Leuven B-3000, Belgium

*E-mail: khandazhinskaya@bk.ru

Поступила в редакцию 05.05.2020

Принята к печати 28.05.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.10983

РЕФЕРАТ С целью поиска новых противовирусных агентов осуществлен синтез серии производных урацила, содержащих в своем составе 4-оксохиназолиновый фрагмент, связанный с атомом азота N³ пиримидинового кольца коротким метиленовым мостиком. Показано, что некоторые соединения этого ряда проявляют высокую ингибиторную активность в отношении цитомегаловируса человека и вируса ветряной оспы опоясывающего лишая (*varicella zoster virus*) в культуре клеток HEL.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА производные урацила, 4-оксохиназолин, синтез, противовирусная активность, цитомегаловирус человека, вирус ветряной оспы опоясывающего лишая.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ HCMV – цитомегаловирус человека; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; VZV – вирус ветряной оспы опоясывающего лишая; ДМФА – диметилформамид.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирус человека (HCMV) относится к подсемейству Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae [1]. Одна из ключевых характеристик герпесвирусов, в том числе и HCMV, – способность устанавливать латентную инфекцию, которая может реактивироваться при понижении иммунного статуса [2]. HCMV инфицировано до 90% взрослого городского населения. Спектр заболеваний, связанных с HCMV, варьирует от тяжелой полиорганной системной болезни со значительной заболеваемостью и смертностью до почти бессимптомной инфекции [3]. В группу риска тяжелого протекания инфекции HCMV входят реципиенты трансплантатов, проходящие иммуносупрессивную терапию [4], ВИЧ-инфицированные [5] и дети, инфицированные во время внутриутробного развития [6]. Потеря адаптивного иммунитета у реципиентов трансплантатов и ВИЧ-инфицированных пациентов считается основным фактором риска диссеминированной инфекции HCMV, тогда как незрелость иммунной системы плода предрасполагает, по-видимому, к развитию у инфицированных внутриутробно младенцев тяжелых заболеваний, врожденных уродств и мертворождению [7]. Даже

при широком распространении высокоактивной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов HCMV ассоциирован с более высоким уровнем смертности, вызванной не СПИДом, а цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Кроме того, HCMV может быть причиной сосудистых заболеваний у реципиентов трансплантатов [9], а также вызывать такие хронические воспалительные заболевания, как воспалительное заболевание кишечника [10], ускоренное иммунное старение у пожилых людей [11] и развитие злокачественных опухолей [12, 13].

Анти-HCMV-средства, которые в настоящий момент используются в клинике при HCMV-инфекции, включают ганцикловир, цидофовир и фоскарнет [14]. Эти препараты способны ингибировать синтез, катализируемый полимеразой HCMV, и понижать репродукцию вируса у пациентов с клиническими симптомами HCMV-инфекции. Однако эти препараты вызывают множество нежелательных эффектов. В частности, все они проявляют заметную токсичность [15], а также низкую биодоступность, поэтому для достижения необходимого уровня препарата в крови требуется его внутривенное введение. Следует

также отметить, что в случае HCMV-инфекции для достижения положительного результата необходима длительная терапия, что, в свою очередь, приводит к возникновению резистентных вариантов HCMV [16–18]. Недавно одобренные летермовир и маривавир имеют существенно более низкую токсичность, однако длительное их использование для лечения и профилактики HCMV-инфекций также приводит к появлению резистентных вариантов вируса [19, 20]. Следовательно, поиск новых высокоэффективных анти-HCMV-агентов остается актуальным.

Ранее нами был синтезирован ряд 1-[ω-(арилокси)алкил]-производных урацила, содержащих N-(4-феноксифенил)ацетамидный фрагмент у N³-атома азота пиримидинового кольца. Эти соединения ингибировали репликацию HCMV, VZV [21] и HCV [22]. Замена ацетамидного фрагмента на кумариновый остаток привела к образованию ряда соединений, также эффективно подавляющих репликацию HCMV и VZV [23]. В продолжение исследований по поиску эффективных блокаторов вирусной репликации нами синтезирован ряд производных 1-[ω-(арилокси)алкил]урацила, содержащих фрагмент хиनाзолин-3(4H)-она, связанный с N³-атомом азота пиримидинового цикла двух- или трехметиленовым мостиком.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты получены от компаний Sigma Aldrich (США) и Acros Organics (Бельгия) и использованы без предварительной очистки. Безводный ДМФА и изопропанол поставлены фирмой Sigma Aldrich. Безводный 1,2-дихлорэтан и этилацетат получены перегонкой над P₂O₅. ЯМР-спектры были зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 (400 МГц для ¹H и 100 МГц для ¹³C) в ДМСО-D₆ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Тонкослойная хроматография (ТСХ) проведена на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄ путем элюирования этилацетатом, смесью этилацетат–гексан (1 : 1) или этилацетат–1,2-дихлорэтан (1 : 1) и проявлялись с помощью УФ-лампы VL-6.LC (Франция). Силикагель (Kieselguhr 60–200 мкм, 60 А) использован для колоночной хроматографии. Точки плавления устанавливали в стеклянных капиллярах на Mel-Temp 3.0 (Laboratory Devices Inc., США).

Исходные 3-(ω-бромалкил)-производные хиназолин-3(4H)-онов 4–7 получены в соответствии с ранее описанными методами [24].

Общий метод получения 3-(ω-бромалкил)-производных хиназолин-3(4H)-онов 4–7

Смесь хиназолин-3(4H)-онов 1–3 (27.37 ммоль), 1,2-дибромэтана или 1,3-дибромпропана (0.116 ммоль) и K₂CO₃ (5.0 г, 36.18 ммоль) перемешивали

вали в растворе ДМФА (80 мл) при 70°C в течение 36 ч. Реакционную массу упаривали в вакууме досуха, остаток обрабатывали водой (100 мл), твердый остаток отфильтровывали, сушили при комнатной температуре, очищали при помощи флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат–гексан (1 : 2).

3-(2-Бромэтил)хиназолин-3(4H)-он (4). Выход 58%, T_{пл} 109.5–111°C, R_f 0.26 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 3.86 (2H, т, J = 6.3, BrCH₂), 4.40 (2H, т, J = 6.3, NCH₂), 7.55 (1H, дт, J = 7.2 и 1.1, H-5), 7.69 (1H, д, J = 8.1, H-8), 7.84 (1H, дт, J = 8.6 и 1.6, H-7), 8.17 (1H, дд, J = 9.0 и 1.1, H-6), 8.43 (1H, с, H-2). ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 31.1, 47.9, 121.8, 126.5, 127.5, 127.7, 135.0, 148.1, 148.4, 160.6.

3-(3-Бромпропил)хиназолин-3(4H)-он (5). Выход 59%, T_{пл} 111–112.5°C, R_f 0.22 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2.27 (2H, кв, J = 6.8, CH₂), 3.57 (2H, т, J = 6.5, BrCH₂), 4.09 (2H, т, J = 7.0, NCH₂), 7.53 (1H, дт, J = 7.0 и 1.0, H-5), 7.66 (1H, д, J = 8.1, H-8), 7.81 (1H, дт, J = 7.0 и 1.4, H-7), 8.15 (1H, дд, J = 7.9 и 1.2, H-6), 8.35 (1H, с, H-2); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 31.4, 45.0, 121.6, 126.0, 126.9, 127.1, 134.2, 147.9, 160.2.

3-(2-Бромэтил)-6-метилхиназолин-3(4H)-он (6). Выход 52%, T_{пл} 157.5–159°C, R_f 0.27 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 2.44 (3H, с, CH₃), 3.85 (2H, т, J = 6.3, BrCH₂), 4.39 (2H, т, J = 6.2, NCH₂), 7.58 (1H, д, J = 8.3, H-7), 7.65 (1H, дд, J = 8.4 и 2.0, H-8), 7.95 (1H, т, J = 0.8, H-5), 8.37 (1H, с, H-2). ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 21.3, 31.1, 40.6, 47.9, 125.9, 127.3, 136.2, 136.3, 137.5, 146.0, 147.7.

3-(2-Бромэтил)-7-хлорхиназолин-3(4H)-он (7). Выход 63%, T_{пл} 138.5–140°C, R_f 0.41 (этилацетат–гексан, 1 : 1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., J (Гц): 3.81 (2H, т, J = 6.3, BrCH₂), 4.36 (2H, т, J = 6.2, NCH₂), 7.56 (1H, дд, J = 8.5 и 1.9, H-5), 7.72 (1H, д, J = 1.7, H-8), 8.13 (1H, д, J = 8.6, H-6), 8.41 (1H, с, H-2); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 30.5, 47.4, 120.2, 126.4, 127.4, 128.1, 139.2, 148.9, 149.3, 159.6.

Общий метод получения 1-[ω-(4-бромфенокси)алкил]-3-[ω'-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)алкил]-производных урацила 9–18.

Суспензию 1-[ω-(4-бромфенокси)алкил]-производного урацила 8 (1.538 ммоль) и K₂CO₃ (0.3 г, 2.171 ммоль) перемешивали в растворе ДМФА (10 мл) при 80°C в течение 1 ч, добавляли бромид 4–7

(1.541 ммоль), и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 24 ч. Реакционную массу упаривали в вакууме, остаток обрабатывали водой (100 мл), твердый остаток отфильтровывали, сушили при комнатной температуре, чистили при помощи флэш-хроматографии, элюируя этилацетатом, фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат–1,2-дихлорэтан (1 : 1).

1-[3-(4-Бромфенокси)пропил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (9). Выход 78%, $T_{\text{пл}}$ 178.5–179.5°C, R_f 0.45 (1,2-дихлорэтан–MeOH, 10 : 1). ^1H -ЯМР-спектр (DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.82 (2H, кв, $J = 6.3$, CH_2), 3.72 (2H, т, $J = 6.6$, N^1CH_2), 3.86 (2H, т, $J = 6.2$, OCH_2), 4.15–4.20 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.52 (1H, д, $J = 7.8$, H^5), 6.83 (2H, д, $J = 9.1$, $\text{H}-3'$, $\text{H}-5'$), 7.40 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-2'$, $\text{H}-6'$), 7.45 (1H, дт, $J = 7.6$ и 1.0 , $\text{H}-5''$), 7.54 (1H, д, $J = 7.9$, H^6), 7.58 (1H, д, $J = 8.1$, $\text{H}-8''$), 7.74 (1H, дт, $J = 7.7$ и 1.5 , $\text{H}-7''$), 8.03 (1H, дд, $J = 8.0$ и 1.2 , $\text{H}-6''$), 8.18 (1H, с, $\text{H}-2''$); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д.: 27.8, 44.4, 46.9, 65.5, 100.4, 112.5, 117.3, 121.9, 126.5, 127.3, 127.6, 132.6, 134.6, 145.0, 148.2, 151.6, 158.1, 161.1, 163.0.

1-[4-(4-Бромфенокси)бутил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (10). Выход 76%, $T_{\text{пл}}$ 191–192°C, R_f 0.45 (1,2-дихлорэтан–MeOH, 10 : 1). ^1H -ЯМР-спектр (DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.47–1.56 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 3.59 (2H, т, $J = 6.3$, N^1CH_2), 3.81 (2H, т, $J = 6.0$, OCH_2), 4.17–4.22 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.57 (1H, д, $J = 7.9$, H^5), 6.84 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-3'$, $\text{H}-5'$), 7.40 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-2'$, $\text{H}-6'$), 7.42 (1H, дт, $J = 7.2$ и 1.2 , $\text{H}-5''$), 7.56 (1H, д, $J = 8.1$, $\text{H}-8''$), 7.61 (1H, д, $J = 7.9$, H^6), 7.71 (1H, дт, $J = 7.7$ и 1.5 , $\text{H}-7''$), 8.04 (1H, дд, $J = 8.0$ и 1.1 , $\text{H}-6''$), 8.17 (1H, с, $\text{H}-2''$); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д.: 25.2, 25.8, 44.4, 48.9, 67.8, 100.4, 112.3, 117.2, 121.9, 126.5, 127.2, 127.5, 132.6, 134.5, 144.9, 148.2, 148.3, 151.7, 158.3, 161.1, 162.9.

1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (11). Выход 73%, $T_{\text{пл}}$ 174.5–176°C, R_f 0.47 (1,2-дихлорэтан–MeOH, 10 : 1). ^1H -ЯМР-спектр (DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.23 (2H, кв, $J = 5.6$, CH_2), 1.38 (2H, кв, $J = 7.0$, CH_2), 1.58 (2H, кв, $J = 7.3$, CH_2), 3.54 (2H, т, $J = 7.1$, N^1CH_2), 3.86 (2H, т, $J = 6.2$, OCH_2), 4.16–4.20 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.55 (1H, д, $J = 7.9$, H^5), 6.85 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-3'$, $\text{H}-5'$), 7.39 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-2'$, $\text{H}-6'$), 7.44 (1H, дт, $J = 7.5$ и 1.2 , $\text{H}-5''$), 7.55–7.60 (2H, м, H^6 , $\text{H}-8''$), 7.71 (1H, дт, $J = 7.9$ и 1.6 , $\text{H}-7''$), 8.05 (1H, дд, $J = 7.9$, 1.5 и 0.4 , $\text{H}-6''$), 8.16 (1H, с, $\text{H}-2''$); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д.: 22.6, 28.2, 28.5, 44.4, 49.1, 68.0, 100.4, 112.2, 117.3, 122.0, 126.5,

127.2, 127.5, 132.6, 134.5, 144.9, 148.2, 148.4, 151.6, 158.4, 161.0, 162.3.

1-[6-(4-Бромфенокси)гексил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (12). Выход 78%, $T_{\text{пл}}$ 178.5–179.5°C, R_f 0.48 (1,2-дихлорэтан–MeOH, 10 : 1). ^1H -ЯМР-спектр (DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.32 (2H, кв, $J = 6.5$, CH_2), 1.58–1.70 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 1.94 (2H, кв, $J = 7.1$, CH_2), 3.68 (2H, т, $J = 7.1$, N^1CH_2), 3.84 (2H, т, $J = 7.0$, OCH_2), 3.87–3.98 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.64 (1H, д, $J = 7.9$, H^5), 6.81 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-3'$, $\text{H}-5'$), 7.35 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-2'$, $\text{H}-6'$), 7.49 (1H, дт, $J = 7.5$ и 1.2 , $\text{H}-5''$), 7.58 (1H, дд, $J = 7.6$ и 0.5 , $\text{H}-8''$), 7.65 (1H, д, $J = 7.9$, H^6), 7.78 (1H, дт, $J = 7.8$ и 1.7 , $\text{H}-7''$), 8.05 (1H, дд, $J = 8.0$ и 1.1 , $\text{H}-6''$), 8.37 (1H, с, $\text{H}-2''$); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д.: 22.8, 27.5, 28.5, 28.6, 38.2, 44.5, 48.9, 68.0, 100.6, 112.2, 117.2, 122.0, 126.5, 127.4, 127.6, 132.5, 134.6, 144.6, 148.4, 151.5, 158.4, 160.6, 162.9.

1-[8-(4-Бромфенокси)октил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (13). Выход 77%, $T_{\text{пл}}$ 171.5–173°C, R_f 0.33 (этилацетат). ^1H -ЯМР-спектр (300 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.15–1.36 (10H, м, $\text{CH}_2 \times 5$), 1.68 (2H, кв, $J = 7.1$, CH_2), 3.54 (2H, т, $J = 6.9$, N^1CH_2), 3.94 (2H, т, $J = 6.3$, OCH_2), 4.23 (4H, с, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.60 (1H, д, $J = 7.8$, H^5), 6.89 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}-3'$, $\text{H}-5'$), 7.42 (2H, д, $J = 8.6$, $\text{H}-2'$, $\text{H}-6'$), 7.49 (1H, т, $J = 7.5$, $\text{H}-5''$), 7.61–7.64 (2H, м, $\text{H}-8''$, H^6), 7.78 (1H, т, $J = 7.5$, $\text{H}-7''$), 8.09 (1H, д, $J = 7.8$, $\text{H}-6''$), 8.20 (1H, с, $\text{H}-2''$); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д.: 25.8, 26.0, 28.4, 29.0, 40.6, 44.4, 49.2, 68.2, 100.3, 112.2, 117.2, 121.9, 126.5, 127.2, 127.5, 132.5, 134.5, 144.9, 148.2, 151.6, 158.4, 161.0, 162.9.

1-[10-(4-Бромфенокси)децил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (14). Выход 80%, $T_{\text{пл}}$ 161–162°C, R_f 0.38 (этилацетат). ^1H -ЯМР-спектр (300 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.15–1.40 (14H, м, $\text{CH}_2 \times 7$), 1.70 (2H, кв, $J = 7.3$, CH_2), 3.54 (2H, т, $J = 7.1$, N^1CH_2), 3.94 (2H, т, $J = 6.5$, OCH_2), 4.20–4.24 (4H, м, $\text{CH}_2 \times 2$), 5.60 (1H, д, $J = 7.8$, H^5), 6.90 (2H, д, $J = 9.1$, $\text{H}-3'$, $\text{H}-5'$), 7.43 (2H, д, $J = 9.0$, $\text{H}-2'$, $\text{H}-6'$), 7.50 (1H, т, $J = 7.0$, $\text{H}-5''$), 7.62 (1H, д, $J = 7.5$, $\text{H}-8''$), 7.64 (1H, д, $J = 7.9$, H^6), 7.77 (1H, дт, $J = 8.6$ и 1.6 , $\text{H}-7''$), 8.09 (1H, дд, $J = 7.9$ и 1.1 , $\text{H}-6''$), 8.21 (1H, с, $\text{H}-2''$); ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д.: 25.9, 26.1, 28.4, 28.96, 29.02, 29.16, 29.22, 29.3, 44.4, 49.2, 68.2, 100.3, 112.2, 117.2, 121.9, 126.5, 127.2, 127.5, 132.5, 134.5, 144.9, 148.2, 148.3, 151.6, 158.4, 161.0, 163.0.

1-[12-(4-Бромфенокси)додэцил]-3-[2-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (15). Выход 73%, $T_{\text{пл}}$ 150–152°C, R_f 0.39 (этилацетат). ^1H -ЯМР-спектр (300 МГц, DMCO- D_6), δ , м.д., J (Гц): 1.17–1.41 (18H, м,

CH₂ × 9), 1.70 (2H, кв, *J* = 7.6, CH₂), 3.56 (2H, т, *J* = 7.3, N¹CH₂), 3.95 (2H, т, *J* = 6.5, OCH₂), 4.21–4.26 (4H, м, CH₂ × 2), 5.58 (1H, д, *J* = 7.9, H⁵), 6.89 (2H, д, *J* = 9.0, H-3', H-5'), 7.41 (2H, д, *J* = 9.0, H-2', H-6'), 7.49 (1H, дт, *J* = 7.1 и 1.1, H-5''), 7.60 (1H, д, *J* = 7.8, H-8''), 7.62 (1H, д, *J* = 7.9, H⁶), 7.78 (1H, дт, *J* = 8.5 и 1.6, H-7''), 8.11 (1H, дд, *J* = 7.9 и 1.2, H-6''), 8.17 (1H, с, H-2''); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 25.9, 26.2, 28.5, 29.0, 29.15, 29.24, 29.3, 44.4, 49.2, 68.4, 100.4, 112.2, 117.3, 122.0, 126.5, 127.2, 127.5, 132.5, 134.4, 144.8, 148.1, 148.4, 151.6, 158.6, 161.0, 162.9.

1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-[2-(7-хлор-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (16). Выход 82%, *T*_{пл} 154–155°C, *R*_f 0.59 (1,2-дихлорэтан–MeOH, 10 : 1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., *J* (Гц): 1.24 (2H, кв, *J* = 8.0, CH₂), 1.37 (2H, кв, *J* = 7.5, CH₂), 1.59 (2H, кв, *J* = 7.6, CH₂), 3.55 (2H, т, *J* = 7.3, N¹CH₂), 3.88 (2H, т, *J* = 6.5, OCH₂), 4.17–4.20 (4H, м, CH₂ × 2), 5.57 (1H, д, *J* = 7.8, H⁵), 6.87 (2H, д, *J* = 8.9, H-3', H-5'), 7.40 (2H, д, *J* = 8.9, H-2', H-6'), 7.49 (1H, дд, *J* = 8.5 и 1.9, H-5''), 7.61 (1H, д, *J* = 7.9, H⁶), 7.65 (1H, д, *J* = 1.8, H-8''), 8.05 (1H, д, *J* = 8.6, H-6), 8.25 (1H, с, H-2''); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 22.1, 27.7, 28.1, 44.1, 48.6, 67.5, 99.8, 111.7, 116.7, 120.2, 126.2, 127.1, 128.1, 132.1, 138.8, 144.5, 148.9, 149.2, 151.1, 157.9, 160.0, 162.4.

1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-[3-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)пропил]урацил (17). Выход 87%, *T*_{пл} 103.5–104.5°C, *R*_f 0.48 (1,2-дихлорэтан–MeOH, 10 : 1). ¹H-ЯМР-спектр (ДМСО-D₆), δ, м.д., *J* (Гц): 1.31 (2H, кв, *J* = 5.6, CH₂), 1.36–1.70 (4H, м, CH₂ × 2), 1.94 (2H, кв, *J* = 7.0, CH₂), 3.68 (2H, т, *J* = 7.1, N¹CH₂), 3.81–3.91 (4H, м, CH₂ × 2), 3.95 (2H, т, *J* = 7.3, OCH₂), 5.64 (1H, д, *J* = 7.9, H⁵), 6.81 (2H, д, *J* = 9.0, H-3', H-5'), 7.34 (2H, д, *J* = 9.0, H-2', H-6'), 7.48 (1H, дт, *J* = 7.5 и 1.1, H-5''), 7.61 (1H, дд, *J* = 7.6 и 0.5, H-8''), 7.64 (1H, д, *J* = 7.9, H⁶), 7.77 (1H, дт, *J* = 7.7 и 1.6, H-7''), 8.05 (1H, дд, *J* = 8.0 и 1.1, H-6''), 8.37 (1H, с, H-2''); ¹³C-ЯМР (75 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д.: 22.8, 27.5, 28.5, 28.6, 38.3, 44.5, 49.0, 68.0, 100.6, 112.2, 117.2, 122.0, 126.5, 127.4, 127.6, 132.5, 134.6, 144.6, 148.4, 151.5, 158.4, 160.6, 162.9.

1-[5-(4-Бромфенокси)пентил]-3-[2-(6-метил-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил]урацил (18). Выход 79%, *T*_{пл} 180–181.5°C, *R*_f 0.29 (этилацетат). ¹H-ЯМР-спектр (300 МГц, ДМСО-D₆), δ, м.д., *J* (Гц): 1.28 (2H, кв, *J* = 6.5, CH₂), 1.39 (2H, кв, *J* = 6.8, CH₂), 1.60 (2H, кв, *J* = 7.2, CH₂), 2.40 (3H, с, CH₃), 3.58 (2H, т, *J* = 7.1, N¹CH₂), 3.89 (2H, т, *J* = 6.4, OCH₂), 4.21 (4H, м, CH₂ × 2), 5.61 (1H, д, *J* = 7.8, H⁵), 6.89 (2H, д, *J* = 9.1, H-3', H-5'), 7.44 (2H, д, *J* = 9.0, H-2', H-6'), 7.51 (1H, д, *J* = 8.3, H-7''), 7.58 (1H, дд, *J* = 8.3 и 1.9, H-8''), 7.64 (1H, д, *J* = 7.9, H⁶), 7.88 (1H, с, H-5''), 8.15 (1H, с, H-2''); ¹³C-ЯМР (75 МГц,

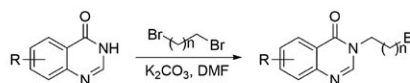
ДМСО-D₆), δ, м.д.: 21.2, 22.6, 28.2, 28.5, 44.3, 49.1, 67.9, 100.3, 112.2, 117.2, 121.7, 125.8, 127.4, 132.6, 135.8, 137.0, 144.9, 146.3, 147.4, 151.6, 158.4, 161.0, 162.9.

Противовирусные исследования

Активность соединений оценивали в отношении цитомегаловируса человека (HCMV, штаммы AD-169 и Davis) и вируса ветряной оспы (VZV, штаммы ОКА и YS). Противовирусные исследования были основаны на ингибировании цитопатического эффекта, вызванного вирусом, или образовании бляшек в культуре клеток легкого эмбриона человека (HEL). Культуры клеток в 96-луночных планшетах для микротитрования инокулировали 100 CCID₅₀ вируса (1 CCID₅₀ – доза вируса, необходимая для заражения 50% клеточных культур) или 10, или 100 бляшкообразующими единицами (PFU) в присутствии различных концентраций испытуемых соединений. Цитопатичность вируса или образование бляшек регистрировали в культурах клеток, инфицированных контрольным вирусом, которые не обрабатывали тестируемыми соединениями. Противовирусную активность выражали в виде концентрации ЕС₅₀ соединения, необходимой для снижения цитопатического эффекта, вызванного вирусом, или образования вирусных бляшек на 50% клеток.

Исследования цитостатической активности

Все исследования проводили в 96-луночных планшетах для микротитрования. В каждую лунку добавляли (5–7.5) × 10⁴ опухолевых клеток и заданное количество испытуемого соединения. Клеткам позволяли пролиферировать в течение 48 ч при 37°C в увлажненной атмосфере CO₂. В конце инкубационного периода клетки подсчитывали в счетчике Коултера. IC₅₀ (50% ингибирующая концентрация) определяли как концентрацию соединения, которая снижала пролиферацию клеток на 50%.



- | | |
|-------------|--------------------|
| 1 R = H; | 4 R = H, n = 1; |
| 2 R = 6-Me; | 5 R = H, n = 2; |
| 3 R = 7-Cl. | 6 R = 6-Me, n = 1; |
| | 7 R = 7-Cl, n = 1. |



- | |
|----------------------------|
| 9 R = H; m, n = 1; |
| 10 R = H; m = 2; n = 1; |
| 11 R = H; m = 3; n = 1; |
| 12 R = H; m = 4; n = 1; |
| 13 R = H; m = 6; n = 1; |
| 14 R = H; m = 8; n = 1; |
| 15 R = H; m = 10; n = 1; |
| 16 R = 7-Cl; m = 3; n = 1; |
| 17 R = H; m = 3; n = 2; |
| 18 R = 6-Me; m = 3; n = 1. |

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез ряда соединений, представленный на *схеме*, заключался в получении исходных 3-(ω-бромалкил)-производных хиназолин-3(4H)-онов **4–7** в соответствии с ранее описанным методом [24]. Соединения **4–7** образовывались при обработке хиназолин-3(4H)-онов **1–3** 4-кратным мольным избытком 1,2-дибромэтана или 1,3-дибромпропана в растворе ДМФА в присутствии K₂CO₃, что вело к соответствующим бромидам **4–7**, выход которых находился в пределах 52–63%. 1-[ω-(4-Бромфеноксил)алкил]-производные урацила, описанные нами ранее [25], обрабатывали бромидами **4–7** в растворе ДМФА и в присутствии K₂CO₃, что вело к получению целевых 3-[ω-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)алкил]-производных урацила **9–18**, выход которых составил 73–87%.

Противовирусные свойства 3-[ω-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)алкил]-производных урацила **9–18** в отношении цитомегаловируса (HCMV, штаммы AD-169 и Davis) и вируса ветряной оспы (VZV, штаммы OKA и 07-1) были изучены в культуре HEL-клеток. Результаты исследования представлены в *таблице*. Обнаружено, что соединение **17** проявило заметную анти-HCMV-активность: оно блокировало репликацию вируса в концентрации (EC₅₀) 7.31 (штамм AD-169) и 5.23 мкМ (штамм Davis). Однако

любая модификация структуры – изменение длины мостика *m*: увеличение (соединения **12–15**), уменьшение (соединения **9, 10**); уменьшение длины мостика *n* (соединение **11**) или введение в хиназолиновый фрагмент заместителей (соединения **16, 18**) вело к полной потере ингибиторных свойств в отношении HCMV (см. *таблицу*). Соединение **17** также проявило некоторую ингибиторную активность в отношении вируса ветряной оспы (VZV) и подавляло репликацию обоих штаммов VZV в концентрации (EC₅₀) 28.96 мкМ. Остальные соединения оказались неактивными (см. *таблицу*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами обнаружен эффективный ингибитор репликации HCMV и VZV в клеточной культуре, содержащий в своем составе 4-оксохиназолиновый фрагмент, связанный с остатком урацила цепочкой из трех метиленовых групп. Соединение **17** может служить основой для целенаправленного поиска анти-HCMV-средств. ●

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (№ 19-015-00094 А). Биологическая часть работы поддержана KU Leuven.

Анти-HCMV-активность производных 3-[ω-(4-оксохиназолин-3(4H)-ил)алкил]урацила **9–18** в культуре клеток HEL

Соединение	Антивирусная активность, EC ₅₀ /мкМ ^а				Цитотоксичность	
	HCMV AD-169	HCMV Davis	VZV OKA, ТК ⁺	VZV 07-1, ТК ⁻	Морфология клеток МСС/мкМ ^б	Рост клеток СС ₅₀ /мкМ ^с
9	> 100	> 100	> 100	> 100	100	-
10	> 20	> 100	> 20	> 100	20	-
11	> 20	> 20	> 20	> 100	100	-
12	> 100	> 20	> 100	> 100	100	-
13	100	> 100	> 100	> 100	> 100	12.8
14	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
15	> 100	> 100	> 100	> 100	≥ 100	> 100
16	> 20	> 20	> 20	> 100	20	-
17	7.31	5.23	28.96	28.96	20	1.81
18	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Ганцикловир	2.4	2.01	-	-	350	196.41
Цидофовир	0.38	0.38	-	-	300	129.43
Ацикловир	-	-	1.6	30.37	> 440	> 100
Бривудин	-	-	0.039	6.04	> 300	> 100

^а Эффективная концентрация, необходимая для снижения образования бляшек вируса на 50%.

^б Минимальная цитотоксическая концентрация, которая вызывает микроскопически детектируемые изменения морфологии клеток.

^с Цитотоксическая концентрация, необходимая для снижения клеточного роста на 50%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cytomegaloviruses. From molecular pathogenesis to intervention. / Eds Reddehase M.J., Lemmermann N.A.W. Norfolk: Caister Academic Press, 2013.
2. Griffiths P.D. // *J. Virol. Methods*. 1988. V. 21. P. 79–86.
3. Zanghellini F., Boppana S.B., Emery V.C., Griffiths P.D., Pass R.F. // *J. Infect. Dis.* 1999. V. 180. P. 702–707.
4. Fehr T., Cippà P.E., Mueller N.J. // *Transpl. Int.* 2015. V. 28. P. 1351–1356.
5. Gianella S., Letendre S. // *J. Infect. Dis.* 2016. V. 214. Suppl. 2. P. S67–S74.
6. Griffiths P., Baraniak I., Reeves M. // *J. Pathol.* 2015. V. 235. P. 288–297.
7. Pereira L. // *J. Infect. Dis.* 2011. V. 203. P. 1510–1512.
8. Lichtner M., Cicconi P., Vita S., Cozzi-Lepri A., Galli M., Lo Caputo S., Saracino A., De Luca A., Moioli M., Maggiolo F., et al. // *J. Infect. Dis.* 2015. V. 211. P. 178–186.
9. Weis M., Kledal T.N., Lin K.Y., Panchal S.N., Gao S.Z., Valantine H.A., Mocarski E.S., Cooke J.P. // *Circulation*. 2004. V. 109. P. 500–505.
10. Pillet S., Pozzetto B., Roblin X. // *World J. Gastroenterol.* 2016. V. 22. P. 2030–2045.
11. Effros R.B. // *Mech. Ageing. Dev.* 2016. V. 158. P. 46–52.
12. Herbein G. // *Viruses*. 2018. V. 10. P. 408.
13. Elgert P.A., Yee-Chang M., Simsir A. // *Diagn. Cytopathol.* 2018. V. 46. P. 593–599.
14. Ahmed A. // *Infect. Disord. Drug Targets*. 2011. V. 11. P. 475–503.
15. Bedard J., May S., Lis M., Tryphonas L., Drach J., Huffman J., Sidwell R., Chan L., Bowlin T., Rando R. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. V. 43. P. 557–567.
16. Smith I.L., Taskintuna I., Rahhal F.M., Powell H.C., Ai E., Mueller A.J., Spector S.A., Freeman W.R. // *Arch. Ophthalmol.* 1998. V. 116. P. 178–185.
17. Limaye A.P., Corey L., Koelle D.M., Davis C.L., Boeckh M. // *Lancet*. 2000. V. 356. P. 645–649.
18. Weinberg A., Jabs D.A., Chou S., Martin B.K., Lurain N.S., Forman M.S., Crumpacker C. // *J. Infect. Dis.* 2003. V. 187. P. 777–784.
19. Gerna G., Lilleri D., Baldanti F. // *Expert Opin. Pharmacother.* 2019. V. 20. P. 1429–1438.
20. Piret J., Boivin G. // *Antiviral Res.* 2019. V. 163. P. 91–105.
21. Babkov D.A., Khandazhinskaya A.L., Chizhov A.O., Andrei G., Snoeck R., Seley-Radtke K.L., Novikov M.S. // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. V. 23. P. 7035–7044.
22. Magri A., Ozerov A.A., Tunitskaya V., Valuev-Elliston V.T., Wahid A., Pirisi M., Simmonds P., Ivanov A.V., Novikov M.S., Patel A.H. // *Sci. Report.* 2016. V. 6. P. 29487.
23. Paramonova M.P., Ozerov A.A., Chizhov A.O., Snoeck R., Andrei G., Khandazhinskaya A.L., Novikov M.S. // *Mendeleev Commun.* 2019. V. 29. P. 638–639.
24. Liu G., Liu C.P., Ji C.N., Sun L., Liu X.G., Wen Q.W., Xu S.G. // *Asian J. Chem.* 2013. V. 25. P. 9853–9856.
25. Novikov M.S., Babkov D.A., Paramonova M.P., Khandazhinskaya A.L., Ozerov A.A., Chizhov A.O., Andrei G., Snoeck R., Balzarini J., Seley-Radtke K.L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 4151–4157.