

Design and Synthesis of a Diarylpyrimidine Bearing Bicyclic Left Wing as HIV-1 Inhibitor

Junjun Chen, Linlin Zhang, Feng Hong, Mingxia Xu, Chao Wang, Shuangxi Gu*

School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan Hubei
Email: *shuangxigu@163.com

Received: Oct. 10th, 2018; accepted: Oct. 23rd, 2018; published: Oct. 30th, 2018

Abstract

Considering that 3,4-methylenedioxyphenyl fragment was an important pharmacophore in many drugs, in this work, the left wing phenyl of TMC125 as lead compound, a representative compound of classical diarylpyrimidine HIV-1 inhibitors, was replaced by 3,4-methylenedioxyphenyl to design a new target molecule bearing a bicyclic left wing, which is aimed to obtain a new compound with better biological activities. Molecular docking verified the rationality of this design. The synthetic method of the target compound was as follows: firstly, the key intermediate 2-(4-cyanoani-lino)-4-chloropyrimidine was prepared via three-step reactions from 2-thiouracil as the starting material. Next, the nucleophilic substitution of sesamol with the intermediate afforded the target compound in a yield of 89%, which was characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR and MS.

Keywords

HIV, Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors, Diarylpyrimidines, Molecular Docking

具有双环左翼的二芳基嘧啶类HIV-1抑制剂的 设计与合成

陈俊俊, 张琳琳, 洪 凤, 许明霞, 王 超, 古双喜*

武汉工程大学, 化工与制药学院, 湖北 武汉
Email: *shuangxigu@163.com

收稿日期: 2018年10月10日; 录用日期: 2018年10月23日; 发布日期: 2018年10月30日

摘 要

鉴于3,4-亚甲二氧苯基片段在许多药物中均为重要的药效团, 本研究以经典的二芳基嘧啶类HIV-1抑制剂
*通讯作者。

文章引用: 陈俊俊, 张琳琳, 洪凤, 许明霞, 王超, 古双喜. 具有双环左翼的二芳基嘧啶类 HIV-1 抑制剂的设计与合成 [J]. 合成化学研究, 2018, 6(3): 43-48. DOI: 10.12677/ssc.2018.63007

代表性化合物TMC125为先导化合物, 将其左翼苯基替换为3,4-亚甲二氧苯基设计得到具有双环左翼的目标分子, 以期得到活性更佳的新化合物。分子对接验证了设计的合理性。目标化合物的合成方法如下: 以2-硫脲嘧啶为起始原料, 通过三步反应得到关键中间体2-(对氰基苯胺基)-4-氯嘧啶; 该中间体与芝麻酚发生亲核取代反应得到目标化合物, 收率为89%。采用核磁共振氢谱(^1H NMR)、核磁共振碳谱(^{13}C NMR)和质谱(MS)表征了其结构。

关键词

人类免疫缺陷病毒, 非核苷类HIV-1逆转录酶抑制剂, 二芳基嘧啶类化合物, 分子对接

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

艾滋病(AIDs)亦称获得性免疫缺陷综合症, 是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的以 T 细胞免疫功能缺陷为主的一种危害性极大的传染性疾病。自 1981 年美国疾病控制中心确认首例艾滋病以来, 艾滋病感染人数一直呈爆发式增长。根据联合国艾滋病规划署最新报道的艾滋病 2018 年疫情数据, 目前全球仍有约 3690 万人感染 HIV, 其中 2017 年新增感染者约为 180 万人, 并约有 94 万人死于与 AIDS 有关的疾病[1]。目前, 已被美国 FDA 批准用于抗 HIV 临床治疗的药物已超过 30 种, 然而大多数药物存在着抗耐药性差、药代动力学性质不佳或毒副作用大等问题。设计开发高效、低毒且具有良好抗耐药性和药代动力学性质的抗 HIV 药物至今仍是药物化学领域中极具挑战性的课题。

根据基因差异 HIV 分为 HIV-1 与 HIV-2 两种亚型, 全球大部分地区的艾滋病患者均为 HIV-1 感染, 我国艾滋病患者几乎全为 HIV-1 感染[2]。逆转录酶(Reverse Transcriptase, RT)在 HIV-1 复制过程有着必不可少的作用。针对这一靶标, 药物化学家开发了 HIV-1 逆转录酶抑制剂(Reverse Transcriptase Inhibitors, RTIs)。RTIs 分为核苷类逆转录酶抑制剂(Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NRTIs)和非核苷类逆转录酶抑制剂(Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, NNRTIs)。作为高效抗逆转录病毒疗法(Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART)的重要成分, NNRTIs 具有结构多样、靶点明确、作用机制清楚、高效低毒、副作用小以及可与其他药物协同作用等显著优点, 近年来一直是抗 HIV 药物研发的热点[3]。目前, 文献报道的 NNRTIs 种类繁多, 其中二芳基嘧啶类化合物(DAPYs)作为第二代 NNRTIs 因具有高效低毒和抗耐药株活性良好而备受关注[4]。该类化合物的代表性药物依曲韦林 TMC125 和利匹韦林 TMC278 于 2008 年相继通过美国 FDA 批准进入临床治疗。

本研究以 TMC125 为先导化合物, 基于 DAPYs 的构效关系, 用药物化学中常见的 3,4-亚甲二氧苯基双环片段替换经典 DAPYs 的左翼设计得到一个结构新颖的新化合物。

2. 目标化合物的分子设计

2.1. DAPYs 的构效关系总结

据文献报道, DAPYs 与 RT 结合呈“U”形[5], 通过构象调整来与氨基酸变异的 RT 形成稳定的复合物。对 DAPYs 的一系列研究表明: 1) DAPYs 中二芳基嘧啶结构的存在使得分子具有较好的构象柔性和位置适应性, 它可使分子以活性构象与 RT 稳定结合, 表现出较好的 HIV-1 野生株和耐药株抑制活性

[5]; 2) DAPYs 中嘧啶环与右翼对氰基苯基的连接基 NH 能和 Lys101 氨基酸骨架中的羰基氧形成氢键, 嘧啶环 1 位上的 N 作为氢键受体与 Lys101 氨基酸侧链 NH₂ 也可形成氢键。氢键作用区使 DAPYs 能够在活性空腔中正确定位。DAPYs 中嘧啶环 2-位对氰基苯胺基结构的存在对其抗 HIV 活性起着重要作用[5]; 3) DAPYs 中间嘧啶环 5 位和 6 位上的取代基可作用于 HIV-1RT 结合口袋的进入通道, 该进入通道发现于 2012 年[6], 作用于该部分的构效关系较为复杂, 还需进一步研究; 4) DAPYs 中嘧啶环与左翼的连接基可以是单原子, 如 NH, O, CH₂, 也可以是双原子[7]; 5) DAPYs 中嘧啶环 4-位上的左翼芳环与 Tyr181、Tyr188、Phe227 以及 Trp229 氨基酸芳香侧链之间产生 π - π 堆积和疏水作用, 通过干扰 RT 的构象而起作用。嘧啶环 4-位的左翼芳环取代基对化合物的抗 HIV 活性和药代动力学性质有重要影响, 是结构改造的重点之一。

2.2. 目标化合物的分子设计

基于 DAPYs 的构效关系, 考虑到 3,4-亚甲二氧苯基片段在许多药物中均为重要的药效团[8] [9] [10], 本研究以 TMC125 为先导化合物, 在嘧啶环的 4 位引入体积更大的 3,4-亚甲二氧苯基, 期望引入的该基团能对 HIV-1 RT 活性腔穴中的 Tyr181 和 Tyr188 的构象起较强的干扰作用, 又能与氨基酸残基 Trp229 发生范德华作用, 从而提高目标化合物对 HIV-1 野生株及变异株的抑制活性。同时, 该化合物保留了 DAPYs 的完整骨架, 其左翼苯环上并联了 1,3-二氧戊环结构, 有望具有良好的抗 HIV-1 活性。对其进行结构改造(如图 1)。

为了从理论上验证设计的合理性, 本研究利用 SYBYL Surflex-Dock 程序作为分子对接软件, 将目标化合物 1 对接到 TMC125/HIV-1 RT 复合物结构(PDB: 3MEC)中(图 2)。结果发现 1 (图 2(a))与二芳基嘧啶类 HIV-1 抑制剂 TMC125 (图 2(b))的作用模式相似, 即均以 U 型构型与 HIV-1 RT 结合。目标分子

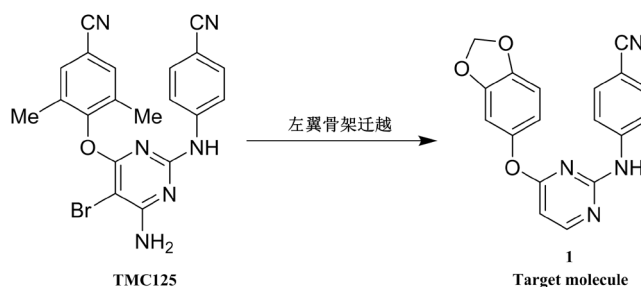


Figure 1. Molecular design of target molecule 1

图 1. 目标化合物 1 的分子设计

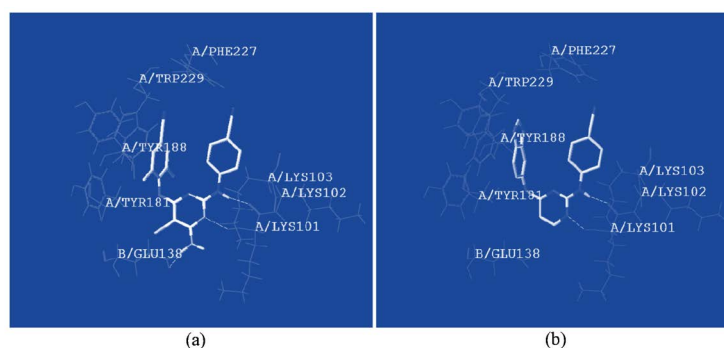


Figure 2. Molecular docking of target molecule 1

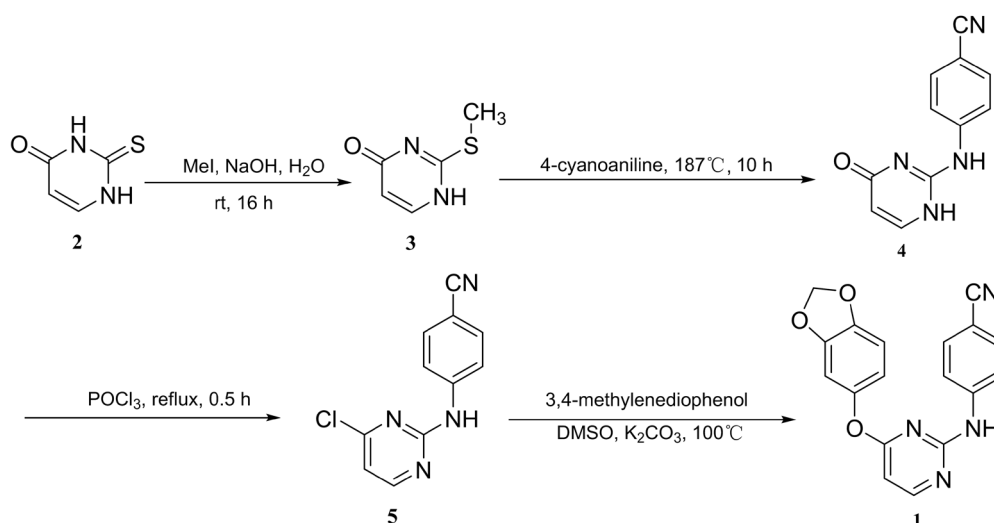
图 2. 目标分子 1 的分子对接

左翼 3,4-亚甲二氧基苯基正好位于 HIV-1 RT 的芳香性氨基酸残基 Tyr181, Tyr188 和 Trp229 等形成的疏水空腔中, 并形成 π - π 堆积作用, 同时引入的含氧杂环有可能在一定程度上提高目标化合物的水溶性, 改善 TMC125 水溶性差的缺点。右侧 linker NH 上的氢原子与 Lys101 羰基上的氧原子形成氢键作用, 嘧啶母环一位的 N 原子也与 Lys101 上的氢原子形成氢键作用。分子对接从理论上验证了分子设计的合理性。

3. 目标化合物 1 的合成

目标化合物 1 的合成路线如式 1 所示: 起始原料 2-硫代脲嘧啶(2)与碘甲烷发生甲基化反应得到中间体 2-甲硫基嘧啶-4-酮(3), 3 与对氰基苯胺在熔融条件下反应得到中间体 2-(对氰基苯胺基)嘧啶-4-酮(4), 4 在三氯氧磷的作用下发生氯代反应得到关键中间体 2-(对氰基苯胺基)-4-氯-嘧啶(5), 中间体 5 的具体合成过程在本课题组已发表的文献[7]中有详尽介绍, 在此不再赘述。最后, 5 与芝麻酚在无水碳酸钾作碱的条件下于二甲基亚砜溶剂中反应得到目标化合物 1。

在 1 的合成过程中, 考察了溶剂、温度和反应时间对反应收率的影响, 具体条件筛选如表 1 所示。



Scheme 1. Synthetic route of target molecule 1

式 1. 目标分子 1 的合成路线

Table 1. Screening of reaction conditions

表 1. 反应条件的筛选

溶剂	温度(°C)	反应时间(h)	收率(%)
DMSO	110	0.5	86.9
DMSO	100	0.5	87.9
DMSO	90	1	82.0
DMSO	80	1	75.1
DMSO	70	1.5	68.6
DMSO	60	4	65.7
DMF	100	2	64.7
二噁烷	100	不反应	

经反应条件优化后, 合成步骤如下: 向 25 mL 两口圆底烧瓶中依次加入 0.116 g (0.500 mmol) 中间体 **5**、0.069 g (0.500 mmol) 芝麻酚和 0.476 g (2.00 mmol) 无水碳酸钾和 5 mL 二甲基亚砜, 于氩气保护和搅拌下加热至 100 °C。30 min 后 TLC 显示已经完全反应。待反应液冷却至室温后将其倒入分液漏斗中, 加入 30 mL 水, 再加入 30 mL 乙酸乙酯萃取产物。有机层用饱和食盐水(2 × 25 mL)洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥后抽滤, 滤液经旋干后得到 0.175 g 粗品。将粗品用柱层析纯化, 得到 0.166 g 白色固体, 收率 89%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.83~7.70 (m, 2H), 7.63~7.52 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75~6.66 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.80, 159.96, 159.09, 148.02, 146.58, 145.00, 144.67, 132.74, 119.55, 118.44, 114.42, 108.30, 104.21, 102.55, 101.88, 99.67。MS (ESI⁺): 333.71 (M+H)⁺。

4. 结论

以经典的二芳基嘧啶类 HIV-1 抑制剂 TMC125 为先导化合物, 将其左翼苯基替换为 3,4-亚甲二氧苯基设计得到具有双环左翼的目标化合物 **1**, 该化合物未见文献报道。采用 SYBYL Surflex-Dock 程序进行分子对接验证了设计的合理性。关键中间体 2-(对氧基苯胺基)-4-氯嘧啶与芝麻酚反应发生亲核取代反应得到目标化合物 **1**, 收率为 89%。采用核磁共振氢谱(¹H NMR)、核磁共振碳谱(¹³C NMR)和质谱(MS)表征了其结构。后续研究中该化合物的抗 HIV 活性评价将在比利时鲁汶大学进行。

基金项目

国家自然科学基金(No. 21877087, No. 21602164); 武汉市国际科技合作项目(No. 2017030209020257); 武汉工程大学第十二期大学生校长基金(No. 2017006)。

参考文献

- [1] UNAIDS (2018) UNAIDS data 2018. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/unaids-data-2018>
- [2] Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautuet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. and Montagnier, L. (1983) Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*, **220**, 868-871. <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
- [3] Zhan, P., Liu, X.Y. and Li, Z.Y. (2009) Recent Advances in the Discovery and Development of Novel HIV-1 NNRTI Platforms: 2006-2008 Update. *Current Medicinal Chemistry*, **16**, 2876-2889. <https://doi.org/10.2174/092986709788803231>
- [4] Chen, X.W., Zhan, P., Li, D.Y., De Clercq, E. and Liu, X.Y. (2011) Recent Advances in DAPYs and Related Analogues as HIV-1 NNRTIs. *Current Medicinal Chemistry*, **18**, 359-376. <https://doi.org/10.2174/092986711794839142>
- [5] Das, K., Lewi, P.J., Hughes, S.H. and Arnold, E. (2005) Crystallography and the Design of Anti-AIDS Drugs: Conformational Flexibility and Positional Adaptability Are Important in the Design of Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, **88**, 209-231. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.07.001>
- [6] Ekkati, A.R., Bollini, M., Domoal, R.A., Spasov, K.A., Anderson, K.S. and Jorgensen, W.L. (2012) Discovery of Dimeric Inhibitors by Extension into the Entrance Channel of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **22**, 1565-1568. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.12.132>
- [7] Gu, S.X., Qiao, H., Zhu, Y.Y., Shu, Q.C., Liu, H., Ju, X.L., De Clercq, E., Balzarini, J. and Pannecouque, C. (2015) A Novel Family of Diarylpyrimidines (DAPYs) Featuring a Diatomic Linker: Design, Synthesis and Anti-HIV Activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **23**, 6587-6593. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.09.020>
- [8] Altintop, M.D., Sever, B., Ciftci, G.A., Kucukoglu, K., Ozdemir, A., Soleimani, S.S., Nadaroglu, H. and Kaplancikli, Z.A. (2017) Synthesis and Evaluation of New Benzodioxole-Based Dithiocarbamate Derivatives as Potential Anti-cancer Agents and hCA-I and hCA-II Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **125**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.035>
- [9] Fernandes, I.A., de Almeida, L., Ferreira, P.E., Marques, M.J., Rocha, R.P., Coelho, L.F.L., Carvalho, D.T. and Viegas,

C. (2015) Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperidine-Benzodioxole Derivatives Designed as Potential Leishmanicidal Drug Candidates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **25**, 3346-3349. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.05.068>

- [10] Matsuda, T., Yoshikawa, T., Suzuki, M., Asano, S., Somboonthum, P., Takuma, K., Nakano, Y., Morita, T., Nakasu, Y. and Kim, H.S. (1995) Novel Benzodioxan Derivative, 5-(3-((2S)-1,4-Benzodioxan-2-ylmethyl)aminopropoxy)-1,3-Benzodioxole HCl (MKC-242), with a Highly Potent and Selective Agonist Activity at Rat Central Serotonin1A Receptors. *Japanese Journal of Pharmacology*, **69**, 357-366. <https://doi.org/10.1254/jjp.69.357>

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2332-7944, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ssc@hanspub.org